



ORIGINALNI NAUČNI RAD / ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLE



Faktori rizika povezani sa kognitivnom disfunkcijom kod bolesnika na peritoneumskoj dijalizi/
Risk factors associated with cognitive dysfunction in patients on peritoneal dialysis

strana / page 49

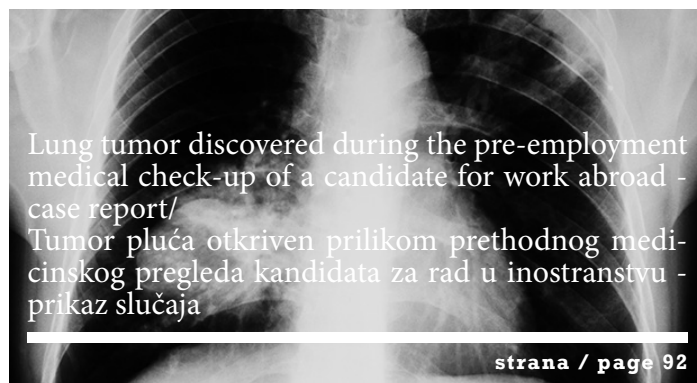
**ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLE /
ORIGINALNI NAUČNI RAD**



Uticaj volumena dojki i starosne dobi na nastanak težih oblika radijacionog dermatitisa kao komplikacije postoperativne 3D-konformalne zračne terapije dojke - iskustvo jednog centra/
The influence of breast volume and age on the occurrence of severe forms of radiation dermatitis as a complication of postoperative 3D-conformal radiotherapy of the breast - one center experience

strana / page 55

PRIKAZ SLUČAJA / CASE REPORT



Lung tumor discovered during the pre-employment medical check-up of a candidate for work abroad - case report/
Tumor pluća otkriven prilikom prethodnog medicinskog pregleda kandidata za rad u inostranstvu - prikaz slučaja

strana / page 92

NAJAVA DOGAĐAJA / MEETING ANNOUNCEMENT

Četvrta međunarodna konferencija „Znanjem do zdravlja – SANUS 2025“

Fourth International Scientific Conference „Knowledge to health – SANUS 2025

strana / page 99

PRIKAZ KNJIGE / BOOK REVIEW

Бубрег и минерално-коштани поремећаји у клиничкој пракси

Kidney and mineral-bone disorders in clinical practice

strana / page 102

Izdavači / Publishers

Akademija vaspitačko-medicinskih strukovnih studija Kruševac
Zavod za javno zdravlje Čuprija „Pomoravlje“ Čuprija
Srpsko lekarsko društvo Podružnica Čuprija
Društvo za neuronauke „Sozercanje iz Sumadije“, Kragujevac /
The Academy of Applied Preschool Teaching and Health Studies,
Kruševac
Institute for Public Health Čuprija „Pomoravlje“ in Čuprija, Serbia
Serbian Medical Society Section Čuprija, Čuprija, Serbia
Society for Neuroscience „Sozercanje iz Sumadije“, Kragujevac,
Serbia

Vlasnik i nosilac autorskih prava© 2018 / Owner & Copyright© 2018

Akademija vaspitačko-medicinskih strukovnih studija, Kruševac
The Academy of Applied Preschool Teaching and Health Studies,
Kruševac, Serbia

Glavni urednik / Editor in Chief

Prof. dr Dragutin Arsić, Čuprija (SRB)

Izvršni urednik / Executive Editor

Dr sci. med. Biljana Ilić, Čuprija (SRB)

Pomoćnici urednika / Deputy Editors

Prof. dr Isidor Jevtović, Beograd (SRB)
Prof. dr Dragan R. Milovanović, Beograd (SRB)
Dr sci. med. Mile Despotović, Čuprija (SRB)

Uredivački odbor / Editorial Board

Prof. dr Dušan Đurić, Beograd (SRB)
Prof. dr Rade Babić, Kosovska Mitrovica (SRB)
Prof. dr Milan Milisavljević, Beograd, (SRB)
Prof. dr Srđan Milovanović, Beograd (SRB)
Prof. dr Dejan Petrović, Kragujevac (SRB)
Prof. dr Laslo Puškaš, Beograd (SRB)
Prof. dr Predrag Szazdanović, Kragujevac (SRB)
Prof. dr Miroslav Stojadinović, Kragujevac (SRB)
Prof. dr Radmila Veličković Radovanović, Niš (SRB)
Doc. dr Darko Laketić, Beograd (SRB)
Doc. dr Svetlana Stojkov, Novi Sad (SRB)
Dr sci. med. Goran Golubović, Čuprija (SRB)
Dr sci. med. Ljiljana Antić, Čuprija (SRB)
Dr sci. Sladana Arsić, Čuprija (SRB)
Dr sci. med. Momir Jovanović, Čuprija (SRB)
Dr sci. med. Nevenka Dobričić Čevrljaković, Kruševac, (SRB)
Dr Katarina Tomić, Kruševac, (SRB)
Dr Jasmina Jovanović Mirković, Čuprija (SRB)
Mr sci. med. Miroslav Mitrović, Beograd (SRB)
Mr sci. med. Zoran Jovanović, Šabac (SRB)
Dr med. spec. Slobodan Gajić, Čuprija (SRB)
Dr med. spec. Ivica Jocić, Čuprija (SRB)

Izdavački savet / Publishing Council

Dr Zorica Duković, Kruševac (SRB)
Dr Goran Radovanović, Čuprija (SRB)
Prof. dr Dragan Ravanić, Kragujevac, (SRB)
Dr sci. med. Christos Alexopoulos, Čuprija (SRB)

Međunarodni uredivački odbor / International Editorial Board

Prof. Daniela Malnar, Rijeka (HRV)
Prof. Maja Račić, Feniks, (USA)
Prof. Biljana Mijović, Foča (BIH)
Doc. Vladimir Biočanin, Travnik, (BIH)
Asst. Prof. Jadranka Georgijevska, Skopje, (MKD)

Redakcija / Editorial Staff

Dipl. ing. el. Zoran Živković
Dipl. def. Jelena Aleksandrić
Dipl. ekon. Danilo Strugarević
Dr med. Vojislav Stanojević
Dipl. farm. Marija Jovanović
Mast. mat. i dipl. bibliot. Jelena Nikolić,
Nikola Krstić

Redaktor i korektor za srpski jezik / Serbian Language Editing & Proofreading

Bojana Tubić, professor srpskog jezika
Dr Vesna Todorov, profesor strukovnih studija

Redaktor i korektor za engleski jezik / English Language Editing & Proofreading

Dipl. filol. Igor Petrović
mast. filol. Zorana Jurinjak

Dizajn / Design

Radisav Stanković, Zedestino, Beograd (SRB)

Tehnička obrada / Technical Editing

Milan Sretenović, Čuprija (SRB)
Nikola Krstić, Čuprija (SRB)

Godišnja pretplata / Yearly Subscription

Za pravna lica 4000,00
Za fizička lica 2000,00
Foreign Countries, 50,00 Euros

Instrukcije za plaćanje / Bank transfer instructions

Tekući račun: 840-0000002106666-68 Poziv na broj: 2018; Akademija vaspitačko-medicinskih strukovnih studija; za PONS medicinski časopis (kopije uplatnica slati na adresu redakcije).

Adresa / Address

Izdavač / Publisher
Akademija vaspitačko-medicinskih strukovnih studija
PONS Medicinski časopis, 37000 Kruševac, Balkanska 18
The Academy of Applied Preschool Teaching and Health Studies
PONS Medical Journal
37000 Kruševac, Balkanska 18

Redakcija / Editorial Office

Akademija vaspitačko-medicinskih strukovnih studija, Odsek medicinskih studija Čuprija
PONS Medicinski časopis, 35230 Čuprija, Lole Ribara 1/2, Srbija
The Academy of Applied Preschool Teaching and Health Studies
Department of medical studies Čuprija
PONS Medical Journal, 35230 Čuprija, Lole Ribara 1/2, Serbia

Telefon / Phone

+381 (0)35/401-140

Faks / Fax

+381 (0)35/401-130

Elektronska pošta / E-mail

pons@vmcuprija.edu.rs
redakcija@ponsjournal.info

Internet sajt / Home Page

www.ponsjournal.info

Indeksiran / Indexed & Abstracted

SCIIndeks, Index Copernicus

Skraćeni naslov / Abbreviated Title

PONS Med Č / PONS Med J

Prvi (multi) broj PONS Medicinskog časopisa je izašao 3. juna 2004. godine / The first (zero) issue of PONS Medical Journal was published on 3rd July 2004.
ISSN 1820-2411, eISSN 2406-1352, UDK 61, COBISS.SR-ID 115713804

ORIGINALNI NAUČNI RAD / ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLE

- Faktori rizika povezani sa kognitivnom disfunkcijom kod bolesnika na peritoneumskoj dijalizi
Mira Novković Joldić, Violeta Knežević, Milica Knežević 49
- Uticaj volumena dojke i starosne dobi na nastanak težih oblika radijacionog dermatitisa kao komplikacije postoperativne 3D-konformalne zračne terapije dojke - iskustvo jednog centra
Bojan Radojčić, Mirko Dolić, Marija Radojčić 55

PREGLEDNI RAD / REVIEW ARTICLE

- Personalizovana medicina i farmakogenomika
Mitar Popović, Marina Jakšić 60
- Mogućnosti primene ultrazvučno vođene perkutane elektrolize kod mišićno-skeletnog bola
Marija Trajkov, Kristina Stevanović, Dragana Kljajić, Ljiljana Šimpraga, Milan Ilić, Ivan Stojković 69
- Savremeni pristup u prevenciji i terapiji no-reflow fenomena
Zoran Stajić, Sunčica Panić, Goran Davidović 76

SEMINAR / SEMINAR

- Mikrodelecije - Angelmanov sindrom/ Microdeletions - Angelman syndrome
Miroslav Marković, Olivera Marković, Marija Marković 84

PRIKAZ SLUČAJA / CASE REPORT

- Lung tumor discovered during the pre-employment medical check-up of a candidate for work abroad - case report/
 Tumor pluća otkriven prilikom prethodnog medicinskog pregleda kandidata za rad u inostranstvu - prikaz slučaja
Dusan Vesovic, Nina Mihajlovic, Lana Ilic-Todoric, Vukoica Karlicic, Dalibor Petrovic, Svetlana Banovic, Milos Vojinovic, Bojan Radojicic, Marko Milanov, Andrijana Culafic Zuber 92

NAJAVA DOGAĐAJA / MEETING ANNOUNCEMENT

- Četvrta međunarodna konferencija „Znanjem do zdravlja – SANUS 2025“/ Fourth International Scientific Conference „Knowledge to health – SANUS 2025
Ljubiša Kucurski, Radoslav Grujić, Ilija Stijepić 99

IZVEŠTAJ SA SKUPA / CONFERENCE REPORT

- Конгрес главних сестара и бабица, сестара и бабица из праксе и професора здравствене неге, са међународним учешћем, „Поглед у будућност сестринства – одговор на очекиване промене“/
 The Congress of Chief Nurses and Midwives, Practicing Nurses and Midwives and Health Care Professors, with International Participation, „Looking into the future of nursing - a response to expected changes“
Дијана Оташевић, Катарица Катанић 100

PRIKAZ KNJIGE / BOOK REVIEW

- Бубрег и минерално-коштани поремећаји у клиничкој пракси/ Kidney and mineral-bone disorders in clinical practice
Мирјана Мијушковић 102

UPUTSTVO AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

- Uputstvo autorima za pripremu rukopisa / Instructions for authors for the preparation of manuscripts 103

Faktori rizika povezani sa kognitivnom disfunkcijom kod bolesnika na peritoneumskoj dijalizi

Risk factors associated with cognitive dysfunction in patients on peritoneal dialysis

Mira Novković Joldić^{1,2}, Violeta Knežević^{2,3},
Milica Knežević⁴

Mira Novkovic Joldic^{1,2}, Violeta Knezevic^{2,3},
Milica Knezevic⁴

1-Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Katedra za zdravstvenu
negu, Novi Sad

2-Univerzitetski klinički centar Vojvodine, Klinika za nefrologiju i kliničku
imunologiju, Novi Sad

3-Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Katedra za internu medi-
cine, Novi Sad

4-Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad

1-University of Novi Sad, Faculty of Medicine, Department of Nursing, Novi
Sad, Serbia

2-University Clinical Center of Vojvodina, Clinic of Nephrology and Clinical
Immunology, Novi Sad, Serbia

3-University of Novi Sad, Faculty of Medicine, Department of Internal Medi-
cine, Novi Sad, Serbia

4-University of Novi Sad, Faculty of Medicine, Novi Sad, Serbia

PRIMLJEN: 27.10.2024.

PRIHVAĆEN: 13.02.2025.

RECEIVED: 27.10.2024.

ACCEPTED: 13.02.2025.

APSTRAKT

Cilj. Kognitivni poremećaji predstavljaju globalni zdravstveni problem, jer narušavaju kvalitet života bolesnika, povećavaju mortalitet, broj hospitalizacija, opterećuju zdravstveni sistem i povećavaju troškove lečenja. Cilj ovog istraživanja je da se utvrdi učestalost kognitivne disfunkcije kod bolesnika na peritoneumskoj dijalizi.

Metode. Istraživanje putem studije preseka je sprovedeno u maju 2024. godine u Univerzitetskom kliničkom centru Vojvodine, na Klinici za nefrologiju i kliničku imunologiju. Istraživanjem je obuhvaćeno 30 bolesnika koji se leče peritoneumskom dijalizom. Kao instrument za procenu kognitivne disfunkcije korišćena je Montrealska procena kognicije.

Rezultati. Od ukupno 30 bolesnika, 55,2% su bili muškog pola. Najzastupljenija starosna kategorija od 43,5% je bila ≥ 60 godina. Od komorbiditeta hipertenzija je na prvom mestu sa 33,3%. Kognitivna disfunkcija je potvrđena kod 34% bolesnika. U cilju utvrđivanja prediktora kognitivne disfunkcije urađen je logistički regresioni model koji je pokazao da bolesnici ženskog pola, kao i stariji od 60 godina imaju veći rizik za nastanak kognitivne disfunkcije. Statistička analiza je pokazala i statistički značajan uticaj vrednosti glukoze, kao i dnevne i nedeljne doze vitamina D. Statistička analiza je pokazala pozi-

ABSTRACT

Objective. Cognitive disorders are a global health problem, as they deteriorate patients' quality of life, increase mortality and the number of hospitalizations, burden the healthcare system, and raise treatment costs. The aim of this research is to determine the prevalence of cognitive dysfunction in patients undergoing peritoneal dialysis.

Methods. A cross-sectional study was conducted in May 2024, at the Clinic of Nephrology and Clinical Immunology Clinical center of Vojvodina, University of Novi Sad. The study included 30 patients undergoing peritoneal dialysis. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) was used as the instrument for assessing cognitive dysfunction.

Results. Of the 30 patients, 55.2% were male. The most represented age category was ≥ 60 years, comprising 43.5%. Among comorbidities, hypertension was the most prevalent at 33.3%. Cognitive dysfunction was confirmed in 34% of the patients. A logistic regression model was applied to identify predictors of cognitive dysfunction, revealing that female patients and those over 60 years of age were at a higher risk for cognitive dysfunction. A positive correlation between the MMSE score and the total dialysis adequacy index Kt/V was also identified.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Mira Novković Joldić, Teodora Pavlovića 29, 21000 Novi Sad, Tel. 064 80 69 935, I-mejl: mira.novkovic@mf.uns.ac.rs

Mira Novkovic Joldic, Teodora Pavlovica 29, 21000 Novi Sad, Serbia, Phone: +381 64 80 69 935, e-mail: mira.novkovic@mf.uns.ac.rs

tivnu korelaciju između MMSE i ukupnog indeksa adekvatnosti dijalize Kt/V.

Zaključak. Značajni prediktori nastanka kognitivne disfunkcije kod bolesnika na peritoneumskoj dijalizi bili su: ženski pol, starosna kategorija (iznad 60 godina), vrednosti glukoze, dnevna i nedeljna doza vitamina D i indeks adekvatnosti dijalize Kt/V.

Cljučne reči: kognitivna disfunkcija; peritoneumska dijaliza; faktori rizika.

UVOD

Terminalni stadijum hronične bubrežne insuficijencije, podrazumeva smanjenje jačine glomerularne filtracije ispod 15 ml/min/1,73 m², kada je neophodno započeti lečenje nekim od modaliteta za zamenu bubrežne funkcije, hemodijalizom (HD), peritoneumskom dijalizom (PD) ili transplantacijom bubrega¹. Hemodijaliza predstavlja postupak zamene funkcije bubrega, koji se zasniva na prolasku krvi kroz ekstrakorporno kolo i vaskularni pristup, dok se kod peritoneumske dijalize razmena rastvorenih materija i vode ostvaruje između krvi u peritoneumskim kapilarima i tečnosti u peritoneumskoj šupljini, kroz kateter koristeći peritoneumsku membranu¹. Peritoneumska dijaliza ima izvesne prednosti u odnosu na hemodijalizu, kao što su dugoročnije očuvanje rezidualne bubrežne funkcije, odnosno diureze, očuvanje krvnih sudova i bolji kvalitet života bolesnika². Neki od nedostataka peritoneumske dijalize u odnosu na hemodijalizu su: infektivne, metaboličke i mehaničke komplikacije, malnutricija, vreme održivosti zbog mogućnosti iscrpljivanja i smanjena kvaliteta peritoneumske membrane².

Kontinuirana ambulantna peritoneumska dijaliza (CAPD) podrazumeva ručne izmene koje nastaju usled gravitacije³. Automatska peritoneumska dijaliza (APD), podrazumeva više kraćih ciklusa (najčešće 3-6) koji se odvijaju tokom noći uz pomoć aparata. Postoji dva tipa APD, a to su: intermitentna noć, ovaj način dijalize se primenjuje kod bolesnika koji imaju očuvanu rezidualnu bubrežnu funkciju i peritoneumska dijaliza neprekidnog ciklusa, ovaj način se primenjuje kod bolesnika koji nemaju očuvanu rezidualnu bubrežnu funkciju. Pored izmena koje se obavljaju tokom noći, bolesnik zadržava rastvor za dijalizu u peritoneumskoj šupljini i tokom dana⁴.

Bolesnici u terminalnom stadijumu hronične bubrežne insuficijencije su u povećanom riziku za nastanak kognitivnih poremećaja, koji imaju značajan uticaj na prognozu bolesti i uspešnost lečenja⁵. Kognitivni poremećaji predstavljaju značajan problem u svetu, jer narušavaju kvalitet života bolesnika, povećavaju mortalitet i broj hospitalizacija, opterećuju zdravstveni sistem i povećavaju troškove lečenja⁵. Obuhvataju izmene u pamćenju, govoru, orijentaciji, rasuđivanju i pažnji. Oslabljene kognitivne sposobnosti se često dovode u vezu sa procesom starenja⁵. Učestalost pojave demencije je sve češća kod ovih bolesnika. U veoma razvijenim zemljama incidenca

Conclusion. Significant predictors of cognitive dysfunction in patients on peritoneal dialysis were: female gender, age category (above 60 years), glucose levels, daily and weekly doses of vitamin D, and the dialysis adequacy index Kt/V.

Key words: cognitive dysfunction; peritoneal dialysis; risk factors.

demencije iznosi od 5 do 10% kod osoba starijih od 65 godina⁵. Demencija predstavlja stanje progresivne kognitivne disfunkcije, koje je praćeno pogoršanjem pamćenja, i najmanje još jedne kognitivne funkcije, koja uključuje govor, pažnju, rasuđivanje i značajno narušava svakodnevne aktivnosti i samostalno funkcionisanje bolesnika⁶. Blagi kognitivni poremećaji ne ispunjavaju kriterijume za demenciju i ne utiču na svakodnevne aktivnosti bolesnika. Osobe sa blagim kognitivnim poremećajima imaju povećan rizik za nastanak demencije⁶. Incidenca kognitivnih poremećaja kod bolesnika u terminalnom stadijumu bubrežne insuficijencije iznosi od 50 do 80%⁶. S obzirom da postoje brojni faktori rizika, koji se mogu smatrati zajedničkim za nastanak hronične bubrežne insuficijencije i kognitivnih poremećaja, neophodno je obezbediti praćenje ovih bolesnika od strane psihijatra, detaljnu procenu kognicije, i ukoliko je neophodno: na vreme primeniti adekvatan tretman⁷. Najznačajniji zajednički faktori rizika su arterijska hipertenzija i diabetes melitus. Hipertenzija povećava rizik za nastanak oštećenja malih krvnih sudova, dok diabetes melitus utiče na nastanak vaskularnih i metaboličkih poremećaja, što značajno utiče na nastanak kognitivne disfunkcije⁸. Takođe, godine starosti, nivo homocisteina u krvi i hiperlipidemija su zajednički faktori rizika. Kognitivne poremećaje mogu uzrokovati i posledice hronične bubrežne insuficijencije, kao što su anemija, uremični toksini, inflamacija, hipoksemija i oksidativni stres. Neka istraživanja su pokazala da faktori rizika kao što su nivo hemoglobina, ženski pol, cerebrovaskularna oboljenja, svakodnevne aktivnosti, nesanica, depresija i bol mogu imati značajan uticaj za nastanak kognitivne disfunkcije kod bolesnika koji se leče dijalizom⁸.

Procena kognitivne funkcije kod bolesnika koji se leče peritoneumskom dijalizom je veoma značajna, jer može uticati na negativno donošenje odluke i sposobnost samozbrinjavanja⁸. Kognitivna disfunkcija kod ovih bolesnika negativno utiče na kvalitet života, povećava broj komplikacija, hospitalizacija, a dovodi i do prekida lečenja ovim modalitetom, jer bolesnik nije u mogućnosti da samostalno izvodi dijalizne procedure u kućnim uslovima⁹. Incidenca kognitivne disfunkcije kod bolesnika koji se leče peritoneumskom dijalizom iznosi od 22,3 do 74,5%⁹. Postoje mnogobrojni faktori rizika koji utiču na nastanak kognitivne disfunkcije kod ovih bolesnika. Značajan uticaj na kognitivno oštećenje imaju depresija, hiponatremija, nedostatak vitamina D, adekvatnost dijalize, kao i prekomerna hidracija. Rezultati nekih istraživanja su pokazala da povišene

vrednosti indikatora adekvatnosti dijalize (Kt/V), imaju uticaj na teško kognitivno oštećenje¹⁰. Takođe kod ovih bolesnika su česti metabolički poremećaji, poremećaj acido-bazne ravnoteže, disbalan vode i elektrolita koji deluju kao faktori rizika na nastanak kognitivne disfunkcije¹⁰.

Dijagnoza kognitivnih poremećaja i demencije kod bolesnika na peritoneumskoj dijalizi obuhvata opšti pristup, kao i specifičnosti koje su povezane sa postojećim komorbiditetima i samim tokom bolesti. Opšti dijagnostički pristup obuhvata subjektivnu i objektivnu procenu. Subjektivna procena podrazumeva prikupljanje podataka, razgovorom sa bolesnikom, porodicom i osobama iz bliske okoline o nastalim promenama¹⁰. Dok se objektivna procena zasniva na primeni neuropsihometrijskih skrining testova kao što su Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ili MiniCog. Specifični dijagnostički pristup obuhvata primenu nestandardizovanih biohemijskih analiza, koje bi mogle koristiti kao potencijalni biomarkeri za prepoznavanje kognitivnih poremećaja kod bolesnika na peritoneumskoj dijalizi¹¹. Ranim otkrivanjem tačnog uzroka i adekvatnim tretmanom ovih poremećaja mogli bi se preokrenuti štetni efekti koji su doveli do kognitivne disfunkcije, ili bar usporiti kognitivno propadanje. Iz tog razloga je neophodno sagledati bolesnika u celini, pratiti opšte stanje, korigovati arterijsku hipertenziju, redovno kontrolisati laboratorijske analize i povremeno primenjivati testove za procenu kognicije, a sve u cilju povećanja brige o sebi i poboljšanju kvaliteta života ovih bolesnika¹².

Ciljevi istraživanja su bili: a) utvrditi učestalost pojave kognitivne disfunkcije kod bolesnika na peritoneumskoj dijalizi; b) identifikovati moguće faktore rizika povezane sa kognitivnom disfunkcijom.

BOLESNICI I METODE

Istraživanje u dizajnu studije preseka je sprovedeno u maju 2024. godine u Univerzitetskom kliničkom centru Vojvodine, na Klinici za nefrologiju i kliničku imunologiju. Istraživanjem je obuhvaćeno 30 bolesnika koji se leče peritoneumskom dijalizom. Kriterijumi za uključivanje u istraživanje su bili: bolesnici koji se leče peritoneumskom dijalizom duže od 3 meseca, bolesnici starosti 18-80 godina, bolesnici koji su potpisali informisani pristanak. Kriterijumi za neuključivanje u istraživanje su bili: bolesnici koji se leče hemodijalizom i transplantirani bolesnici. Kao instrument za procenu kognitivne funkcije kod bolesnika na peritoneumskoj dijalizi korišćena je Montrealska procena kognicije (Montreal Cognitive Assessment – MoCA), Srpska verzija 10. Podaci o kliničkim, biohemijskim i parametrima peritoneumske dijalize dobijeni su iz medicinske dokumentacije. Pre početka istraživanja dobijena je saglasnost Etičke komisije Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine i upravnika klinike.

MoCA test omogućava brzu procenu blagih kognitivnih

poremećaja. Obuhvata različite kognitivne domene: izvršne funkcije, pažnju i koncentraciju, pamćenje, jezik, vizuelno konstruktivne veštine, konceptualno mišljenje, proračun i orijentaciju. Test počinje zadatkom alterniranog povezivanja brojeva i slova (po pet), kopiranjem kocke i crtanjem sata. Sa ovih zadataka za procenu vizuelnoprastornih i egzekutivnih funkcija prelazi se na zadatak imenovanja. Sledi test memorije, koji se sastoji od dva pokušaja ponavljanja pet reči srednje frekvencije upotrebe, testiranje pažnje koje se sastoji od zadataka sa ponavljanjem istih brojeva, a zatim obrnutim redom, testa vigilnosti, i testa oduzimanja po sedam od određenog broja. Test jezičkih funkcija se sastoji od ponavljanja rečenica i testa fonetske fluentnosti. Apstraktno mišljenje se testira traženjem sličnosti između parova kao što su: banana-pomorandža, voz-bicikl i sat-lenjir, nakon čega sledi zadatak odgođenog prisećanja pet reči iz već opisanog testa memorije. MoCA test se završava proverom orijentacije (datum, mesec, godina, dan u nedelji, mesto, ustanova). Vreme potrebno za rešavanje testa je oko 10 minuta. Maksimalni broj bodova iznosi 30, a rezultat <25 smatran je kao pokazatelj kognitivne disfunkcije.

Statistička analiza podataka je obuhvatila metode deskriptivne statistike. Atributivna obeležja prikazana su putem frekvencija i procenata. Razlike u analiziranim parametrima između dve ili više grupa procenjene su korišćenjem odgovarajućeg Studentovog T-testa. Testiranje razlike frekvencija atributivnih obeležja izvršeno je primenom χ^2 testa. Multivarijantna analiza je uključila primenu binarnog logističkog regresionog modela. Statistički značajnim su smatrane vrednosti $p < 0,05$. Za analizu podataka korišćen je statistički program SPSS v.25.

REZULTATI

Od ukupno 30 bolesnika, 17 (55,2%) su bili muškog pola. Najzastupljenija starosna kategorija od (43,5%) je bila ≥ 60 godina. Hipertenzija (33,3%) je bila najčešći komorbiditet, glomerulonefritis (30%), diabetes melitus (16,7%) i policistična bolest bubrega (20%). MMSE test sa skorom <25 bio je prisutan kod 34 % bolesnika (Tabela 1).

U cilju utvrđivanja prediktora nastanka kognitivne disfunkcije kod bolesnika na peritoneumskoj dijalizi, sprovedena je multivarijantna logistička regresiona analiza. Kao statistički značajne varijable u logističkom regresionom modelu izdvojene su sledeće varijable (pol, starost, nivo glikemije, indeks adekvatnosti dijalize). Pol se pokazao kao statistički značajan faktor ($p=0,03$), što ukazuje da postoji razlika između muškaraca i žena u riziku od kognitivne disfunkcije. Starost je takođe pokazala statističku značajnost ($p=0,03$), ukazujući da bolesnici starosti >60 godina imaju veći rizik od kognitivne disfunkcije. Nivo glikemije pokazuje statistički značajan uticaj na kognitivnu funkciju, ($p=0,032$). Nedeljna i dnevna doze vitamina D, takođe, su pokazale statistički značajan uticaj. Indeks adekvatnosti dijalize Kt/V ukupni sa koeficijentom (0 i $p=0,032$) je statistički značajan, sa OR od 1,84536 i intervala

lom poverenja od 0,002 do 5,432. Statistička značajnost ovog faktora ($p=0,035$) ukazuje na pouzdanost ovog zaključka, iako širok interval poverenja ukazuje na određenu nesigurnost u preciznosti (Tabela 2).

Tabela 1. Demografski i klinički parametri kod bolesnika na peritoneumskoj dijalizi.

Varijabla	N=30
Pol n (%)	
Muški pol	17 (55,2)
Ženski pol	13 (44,8)
Starost (godine) n (%)	
30-44	5 (16,6)
45-59	12 (39,9)
≥60	13 (43,5)
Mesto stanovanja n (%)	
Selo	11 (36,7)
Grad	19 (63,3)
Nivo obrazovanja	
Osnovno i niže	7 (23,3)
Srednje	21 (70)
Više i visoko	2 (6,7)
Bračni status n (%)	
Neoženjen/neudata	3 (10,3)
Oženjen/Udata	19 (62,4)
Razveden/a	3 (10,3)
Udovac/udovica	5 (17,0)
Materijalno stanje n (%)	
Dobro	23 (77)
Srednje	7 (23)
Osnovno oboljenje n (%)	
Diabetes melitus	5 (16,7)
Arterijska hipertenzija	10 (33,3)
Glomerulonefritis	9 (30)
Policistična bolest bubrega	6 (20)
MMSE < 25 (Kognitivna disfunkcija)	10 (34)
MMSE ≥ 25	20 (66)

Tabela 2. Logistički regresioni model (prediktori nastanka kognitivne disfunkcije)

Nezavisni faktori	B	Wald	p	OR	95% CI	
					Donja granica	Gornja granica
Pol (muški/ženski)	1	0	0,03	136532	0,045	1,021
MMSE	0,116	0	0,06	15364,467	0,079	1,205
Starost	9,667	0,000	0,03	15782,652	0,246	1,034
Osnovno oboljenje (diabetes melitus, hipertenzija, policistična bolest, glomerulonefritis)	-9,667	0,000	0,054	6,336E-05	0,043	1,163
MMSE	1,423	0,043	15364,467	0,063	1,231	1
Pomoć pri PD (da/ne)	5,844	1,199	0,274	345,179	0,010	1,206
Dužina trajanja osnovne bolesti	-4,923	0	0,999	0,007	0	13,029
Dužina lečenja peritoneumskom dijalizom	-4,381	0	0,013	0	0,563	1
Dijalizni režim (CAPD/APD)	3,963	0,001	0,970	52,590	2,673	1,035
MMSE	13,434	0	0,035	1,543	0	0,534
Mesto stanovanja						
(selo/grad)	14,500	0,000	0,990	1,982	0,000	0,3246
Nivo obrazovanja (osnovno i niže, srednje više i visoko)	0,000	0,000	1,000	1,000	0,000	0,153
Bračni status (neudata/neoženjen, oženjen/udata, razveden/a, udovica/udovac)	0,000	0,000	1,000	1,000	0,000	0,3241
MMSE	0,405	0,001	0,980			
Urea (mmol/l)	0,000	0,000	1,000	1,000	2,021	494,0
Kreatinin (mmol/l)	0 ^c	0,001	0,432	1	1,345	434,0
Fosfat (mg/dl)	0 ^c	0,000	0,243	1	1,6823	1,348
Glukoza (mmol/l)	0 ^c	0,000	0,032	1	2,3295	3,6829
Proteini (g/l)	0 ^c	0,000	0,042	1	1,582	5,5829
Natrijum (mmol/l)	0 ^c	0,000	0,325	1	1,595	6,5923
Kalijum (mmol/l)	0 ^c	0,001	0,036		1,6832	4,5823
Kalcijum (mmol/l)	0 ^c	0,000	0,045	1	1,424	3,935
Nedeljna doza vitamina D (mcg)	0 ^c	0,000	0,002	1	2,455	1,5839
Dnevna doza vitamina D (mcg)	0 ^c	0,000	0,0424	1	2,4234	1,482
Kt/Vrenalni	13,292	0,000	1,000	1,689	0,000	0,4203
Kt/Vukupni	0 ^c	0	0,032	1,845	0,002	5,4321

DISKUSIJA

U našem istraživanju analiziran je uticaj potencijalnih nezavisnih faktora rizika za nastanak kognitivne disfunkcije kod bolesnika na peritoneumskoj dijalizi. Kada se razmatra uticaj pola na nastanak kognitivne disfunkcije, rezultati našeg istraživanja ukazuju da postoji razlika između muškaraca i žena u riziku od kognitivne disfunkcije, odnosno da je ženski pol povezan sa povećanim rizikom. Rezultati dosadašnjih ispitivanja u odnosu na polnu distribuciju su u skladu sa našim istraživanjem i pretežno se kognitivna disfunkcija povezuje sa bolesnicima ženskog pola, kao što je pored ostalih dosadašnjih studija pokazala i multicentrična studija Shea i sar. sprovedena na 1736 pacijenata¹³. Međutim, u studiji Wu i sar. sprovedeno je osmomesечно istraživanje koje je obuhvatilo 98 bolesnika koji se leče peritoneumskom dijalizom i ustanovljeno je da pol nema značajan uticaj na nastanak kognitivne disfunkcije¹⁴. S obzirom da su gore navedena istraživanja nehomogenog karaktera, različitog dizajna i vremena praćenja, očekivano su i dobijeni različiti rezultati. Rezultati istraživanja o uticaju starosti na kognitivnu disfunkciju su takođe neusaglašeni u ranijim studijama. U dve studije je pokazano da starost >65 godina ima za posledicu lošiju kognitivnu funkciju^{15,16}. Takođe, rezultati našeg istraživanja pokazuju da starost >65 godina ima značajan uticaj na nastanak kognitivne disfunkcije.

Suprotno prethodnim ispitivanjima, Neumann i sar. u svojim rezultatima nisu dokazali značajan uticaj starosti na razvoj kognitivne disfunkcije¹⁷. U našem istraživanju, viši nivo obrazovanja pokazao se kao faktor koji doprinosi boljim kognitivnim rezultatima. Ovo ukazuje da obrazovanje može imati pozitivan uticaj na kognitivnu rezervu, što je veoma važno u održavanju kognitivne funkcije tokom procesa dijalize. Bolesnici sa višim obrazovanjem imaju bolje strategije za suočavanje sa izazovima koje nosi dijaliza, kao i veću rezervu koja im pomaže da održe funkcionalnu nezavisnost. Što potvrđuju i rezultati dve studije koji ukazuju da bolesnici koji imaju viši nivo obrazovanja, imaju bolje kognitivne sposobnosti^{15,16}. Rezultati našeg istraživanja pokazuju da visoke vrednosti glukoze mogu biti povezane sa kognitivnom disfunkcijom. Logističkim regresionim modelom u studiji Liaoa i sar. je dokazano da su bolesnici sa povišenim vrednostima glukoze imali dvostruko veći rizik za nastanak kognitivnih poremećaja u odnosu na one sa normalnim vrednostima¹⁸. Rezultati jedne multicentrične studije su pokazali značajnu povezanost između indeksa Kt/V i kognitivne funkcije kod bolesnika na peritoneumskoj dijalizi. U ovoj studiji autori su došli do pretpostavke da bolesnici koji su podvrgnuti intenzivnoj dijalizi imaju veću osetljivost na toksičnost, što dovodi do različitih komorbiditeta koji mogu uzorkovati kognitivne poremećaje¹⁹. Takođe, rezultati našeg istraživanja ukazuju da vrednosti indeksa Kt/V imaju značajan uticaj na nastanak kognitivnih poremećaja. Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je kognitivna disfunkcija relativno česta kod bolesnika na peritoneumskoj dijalizi, odnosno da je prisutna kod više od 30%. Ovo može biti povezano sa kompleksnim i višestrukim faktorima uključujući starost, nivo obrazovanja, materijalno stanje, kao i specifične biološke

markere kao što su urea, fosfat, albumini, glukoza i proteini.

U zaključku, značajni prediktori nastanka kognitivne disfunkcije bili su: ženski pol, godine starosti (iznad 60), povišene vrednosti glukoze, nedeljna i dnevna doza vitamina D, indeks adekvatnosti dijalize Kt/V. Kognitivna disfunkcija predstavlja značajan problem kod bolesnika na peritoneumskoj dijalizi, a njena učestalost i težina su povezane sa brojnim demografskim, socijalnim i biološkim faktorima. Iz svega navedenog proizilazi potreba za multidisciplinarnim pristupom kod ovih bolesnika, uključujući redovno praćenje kognitivnog statusa, rutinske kognitivne testove, kako bi se smanjio rizik od kognitivnih oštećenja i poboljšao kvalitet života. Potrebna su dalja istraživanja, kako bi se bolje razumeli mehanizmi nastanka, razvile efikasne strategije za prevenciju i lečenje kognitivne disfunkcije u ovoj populaciji.

LITERATURA

1. Drawz P, Rahman M. Chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2015; 162: 1-14.
2. Andreoli MC, Totoli C. Peritoneal dialysis. *Rev Assoc Med Bras* 2020; 66: 37-44.
3. Kovačević Z, Cvetković O, Janjićević K, Janjićević-Petrović M, Cvetković M, Zornić N. Clinical analysis of peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Srp Arh Celok Lek* 2021; 149: 282-7.
4. Baralić M. Strukturne i funkcionalne promene fibrinogena kod bolesnika na pritoneumskoj dijalizi. Doktor-ska disertacija. Beograd: Medicinski fakultet, 2022.
5. Bozhilov K, Vo KB, Wong LL. Can the timed up & go test and montreal cognitive assessment predict outcomes in patients waitlisted for renal transplant? *Clin Transpl* 2021; 35: e14161.
6. Fang W, Ni Z, Qian J. Key factors for a high-quality peritoneal dialysis program- the role of the PD team and continuous quality improvement. *Perit Dial Int* 2014; 34: S35-S42.
7. El Belbessi AS, El Gohary IE, Sheshtawi HA, Abdul-moneim Mohamed MM. Cognitive disorders in chronic kidney disease and hemodialysis patients. *J Egypt Soc Nephrol Transplant* 2018; 18: 130-6.
8. Gesualdo GD, Duarte JG, Zazzetta MS, et al. Cognitive impairment of patients with chronic renal disease on hemodialysis and its relationship with sociodemographic and clinical characteristics. *Dement Neuropsychol* 2017; 11: 221-6.
9. Tian X, Guo X, Xia X, Yu H, Li X, Jiang A. The comparison of cognitive function and risk of dementia in CKD patients under peritoneal dialysis and hemodialysis: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e14390.
10. Goleniaa A, Żolek N, Olejnik P, Wojtaszekd E, Glogowski T, Malyszko J. Prevalence of cognitive impairment in peritoneal dialysis patients and associated factors. *Kidney Blood Press Res* 2023; 48: 202-8.
11. McAdams-Demarco MA, Daubresse M, Bae S, Gross AL, Carlson MC, Segev DL. Dementia, Alzheimer's disease, and mortality after hemodialysis initiation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 1339-47.
12. Zhu B, Jin LN, Shen JQ, et al. Differential expression of serum biomarkers in hemodialysis patients with mild cognitive decline: a prospective single-center cohort study. *Sci Rep* 2018; 8: 12250.
13. Shea YF, Lee MSC, Mok MYM, Chan FHW, Chan TM. Prevalence of cognitive impairment among peritoneal dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Nephrol* 2019; 23: 1221-34.
14. Wu C, Yu R, Li Q, Chen J, Wang W. Exploring the impact of cognitive impairments on treatment compliance and quality of life in patients with Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD). *Medicine* 2023; 102: 43.
15. Brás AC, Marques J, Alves P, Fernandes V, Ferreira AC. MO691: Risk factors associated with cognitive dysfunction in peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2022; 37 (Suppl 3): i504-i505. gfac078-028.
16. Karakizlis H, Thiele S, Greene B, Hoyer J. Cognitive performance in dialysis patients-" when is the right time to test?". *BMC Nephrol* 2021; 22: 205.
17. Neumann D, Mau W, Wienke A, Girndt M. Peritoneal dialysis is associated with better cognitive function than hemodialysis over a one-year course. *Kidney Int* 2018; 93: 430-8.
18. Liao JL, Xiong ZY, Yang ZK, et al. An association of cognitive impairment with diabetes and retinopathy in end stage renal disease patients under peritoneal dialysis. *PloS One* 2017; 12: e0183965.
19. Zhang YH, Yang ZK, Wang JW, et al. Cognitive changes in peritoneal dialysis patients: a multicenter prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2018; 72: 691-700.

Uticaj volumena dojke i starosne dobi na nastanak težih oblika radijacionog dermatitisa kao komplikacije postoperativne 3D-konformalne zračne terapije dojke - iskustvo jednog centra

The influence of breast volume and age on the occurrence of severe forms of radiation dermatitis as a complication of postoperative 3D-conformal radiotherapy of the breast - one center experience

Bojan Radojičić^{1,2}, Mirko Dolić^{3,4}, Marija Radojičić^{1,5}

1-Vojnomedicinska akademija, Institut za radiologiju, Odeljenje za radioterapiju, Beograd

2-VISAN, Visoka zdravstveno-sanitarna škola strukovnih studija, Beograd

3-Vojnomedicinska akademija, Klinika za psihijatriju, Beograd

4-Ordinacija „Psiheja“, Beograd

5-Dom zdravlja „Dr Simo Milošević“, Beograd

Bojan Radojicic^{1,2}, Mirko Dolic^{3,4}, Marija Radojicic^{1,5}

1-Military Medical Academy, Institute of Radiology, Department of Radiotherapy, Belgrade, Serbia

2-VISAN College of Applied Studies for Health and Sanitation, Belgrade, Serbia

3-Military Medical Academy, Psychiatry Clinic, Belgrade, Serbia

4-Doctor's Office „Psiheja“, Belgrade, Serbia

5-Health Center „Dr Simo Milošević“, Belgrade, Serbia

PRIMLJEN: 29.07.2024.

PRIHVAĆEN: 17.12.2024.

RECEIVED: 29.07.2024.

ACCEPTED: 17.12.2024.

APSTRAKT

Cilj. U svetu incidenca raka dojke je u stalnom porastu i po rezultatima GLOBOCAN-a 2022 u populaciji žena rak dojke je na prvom mestu po incidenci i na drugom mestu po mortalitetu. Savremeni pristup lečenja raka dojke je multidisciplinarni. Primenjuju se hirurgija, lekovi i radioterapija, kao i njihove kombinacije u redosledu koji zavisi od stadijuma bolesti, opšteg stanja, komorbiditeta. Rezultati dosadašnjih studija su dokazali da kod selekcionisanih pacijentkinja sa ranim karcinomom dojke ne postoji statistički značajna razlika u ukupnom preživljavanju između parcijalne resekcije praćene zračnom terapijom i mastektomije, čime je rapidno povećan broj poštenih operacija. S tim u vezi postoperativna radioterapija ostatka dojke postaje izazov da se sprovede sa što manje posledica po okolne organe (srce i pluća), ali isto tako da se minimiziraju rane i kasne reakcije kože. Koža je organ koji pri zračenju biva ozračen gotovo istom dozom kao i sama dojka

ABSTRACT

Objective. Worldwide, breast cancer incidence is steadily rising. According to GLOBOCAN 2022, it ranks first in occurrence and second in mortality among women. The modern approach to breast cancer treatment is multidisciplinary. Surgery, drugs and radiotherapy, as well as their combinations, are applied in the order that depends on the stage of the disease, general condition, comorbidities. The results of previous studies have proven that in selected patients with early breast cancer there is no statistically significant difference in overall survival between partial resection followed by radiation therapy and mastectomy, which rapidly increased the number of breast conserving surgery. In this regard, it is a challenge to carry out postoperative radiotherapy of the breast with as few consequences as possible for the surrounding organs (heart and lungs), but also to minimize early and late reactions of the skin as well as the breast itself and, accordingly, radiation dermatitis (RD) is the most common

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Bojan Radojičić, VISAN, Visoka zdravstveno-sanitarna škola strukovnih studija, Tošin Bunar 7a, 11000 Beograd, Tel. 066 466 700, I-mejl: drbojan.r@gmail.com; drbojanradojicic@gmail.com

Bojan Radojicic, VISAN College of Applied Studies for Health and Sanitation, Tošin Bunar 7a, 11000, Belgrade, Serbia, Phone +381 66 466 700, E-mail: drbojan.r@gmail.com; drbojanradojicic@gmail.com

i shodno tome radiodermatitis (RD) je najčešća komplikacija koja se javlja kod pacijentkinja lečenih radioterapijom. Cilj rada je bio da se utvrdi da li kod 3D konformalne radioterapije dojke volumen dojki i starosna dob imaju uticaj na nastanak težih oblika akutne kožne toksičnosti.

Metode. Istraživanje je obavljeno na odeljenju radioterapije Instituta za radiologiju Vojnomedicinske akademije Beograd, a studija je imala retrospektivno-prospektivni karakter. Studija je obuhvatila analizu podataka 42 pacijentkinje kod kojih je dijagnostikovani rani karcinom dojke. Nakon što im je učinjena pošteđna operacija, sa ili bez adjuvantne hemoterapije, konzilijarno su upućene na dalje lečenje postoperativnom zračnom terapijom.

Rezultati. Sve pacijentkinje (100%) su imale kožnu reakciju. Kako je lečenje napredovalo i RD se pojavljivao ili pogoršavao, postojala je tendencija povećanja intenziteta znakova i simptoma. Procenat lakih oblika RD (gr I) iznosio je 52,4%, umerenih (gr II) 35,7%, srednje teških (gr III) 11,9%, dok teških oblika u vidu nekroza i ulceracija nije bilo. Prosečna zapremina (volumen) dojke kod RD gradus I je bila 1542ml, gr II 1698ml, gr III 1988ml. Prosečna starost ispitanica sa akutnim RD gradus I je 66 godina, gr II 64godine i gr III 58 godina.

Zaključak. Primenom 3D konformalne tehnike kod lokalne postoperativne zračne terapije dojke u standardnom režimu frakcionisanja u supinacionom položaju volumen dojki i starosna dob nemaju statistički značaj za nastanak težih oblika radiodermatitisa.

Cljučne reči: neoplazme dojke; radioterapija, konformalna; radiodermatitis

UVOD

U svetu incidenca raka dojke je u stalnom porastu i po rezultatima GLOBOCAN-a 2022 je u ženskoj populaciji na prvom mestu sa 2,3 miliona novoobolelih¹. U Srbiji je prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“ rak dojke najčešći maligni tumor i vodeći uzrok smrti kod žena sa godišnje 4447 novoobolelih i 1765 umrlih². Na faktore rizika donekle se može delovati promenom načina života, a na stopu mortaliteta najpre sa preventivnim pregledima tj. skrining mamografijom. Rano otkrivanje raka dojke je najvažniji faktor u lečenju, odnosno izlečenju. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije je 2009. godine sačinilo Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke i u rutinsku praksu zvanično uvelo skrining raka dojke³. Lečenje je multidisciplinarno. Primenjuju se hirurgija, lekovi i radioterapija, odnosno njihovo kombinovanje u redosledu koji zavisi od stadijuma bolesti, opšteg stanja, komorbiditeta. Danas sve veća dostupnost inovativnih lekova uz medijsku popularizaciju skrininga daju nadu u smanjenje stope mortaliteta.

Rezultati dosadašnjih studija su pokazali da kod većine pacijentkinja sa ranim karcinomom dojke prilikom hirurškog

complication that occurs in patients treated with radiotherapy. The aim of the study was to determine whether breast volume and age have an influence on the occurrence of more severe forms of acute skin toxicity.

Methods. The research was conducted at the Radiotherapy Department of the Radiology Institute of the Military Medical Academy in Belgrade, and the study had a retrospective-prospective character. The study included data analysis of 42 patients who were diagnosed with early breast cancer. After a breast conserving surgery was performed on them, with or without adjuvant chemotherapy, they were advised to undergo further treatment with postoperative radiation therapy.

Results. All patients (100%) had a skin reaction. As treatment progressed and RD appeared or worsened, there was a tendency to increase in intensity of signs and symptoms. The percentage of mild forms of RD (gr I) was 52.4%, moderate (gr II) 35.7%, medium severe (gr III) 11.9%, while there were no severe forms in the form of necrosis and ulceration. The average breast volume in RD grade I was 1542ml, grade II 1698ml, grade III 1988ml. The average age of subjects with acute RD is 66 years for grade I, 64 years for grade II, and 58 years for grade III.

Conclusion. Using the 3D conformal technique, in local postoperative radiation therapy of the breast in the standard mode of fractionation in the supination position, breast volume and age have no statistical significance on the degree of acute skin toxicity.

Key words: breast neoplasms; radiotherapy, conformal; radiodermatitis.

lečenja mastektomija nije metoda izbora. U meta analizi Gabrijele de La Kruza i saradnika, na uzorku od preko 1,8 miliona, zaključeno je da je ukupno preživljavanje veće kod pacijentkinja sa parcijalnom resekcijom praćenom postoperativnom zračnom terapijom u odnosu na mastektomiju⁴. Metaanaliza EBCTCG iz 2011. godine je pokazala da postoperativna RT nakon pošteđne operacije smanjuje 5-godišnji rizik za pojavu LR sa 35% na 19,3% (apsolutna redukcija je 16,7%), dok je 15-godišnji rizik od umiranja od karcinoma dojke smanjen sa 25,2% na 21,4% (apsolutna redukcija 3,8%)⁵. S obzirom na to da sve veći broj pošteđnih hirurških operacija, postoperativna radioterapija ostatka dojke predstavlja svakodnevni izazov da se sprovede sa što manje posledica po okolne organe (srce i pluća), ali isto tako da se umanje rane i kasne reakcije kože koje za posledicu mogu imati kozmetički defekt u vidu retrakcije i fibroze.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je obavljeno na odeljenju radioterapije Instituta za radiologiju Vojnomedicinske akademije u Beogradu, a studija je imala retrospektivno-prospektivni karakter. Studija

je obuhvatila analizu podataka 42 pacijentkinje kod kojih je dijagnostikovano rani karcinom dojke. Nakon što im je učinjena poštena operacija, sa adjuvantnom hemoterapijom ili bez nje, konzilijarno su upućene na dalje lečenje postoperativnom zračnom terapijom. Radioterapija je sprovedena po 3D-CRT protokolu u standardnom režimu frakcionisanja od 2 Gy dnevno u ukupnoj TD 50 Gy tokom 5 nedelja na celu dojku uz boost od 10 Gy tokom 5 dana na ležište tumora^{6,7}. Za konturisanje zračnih volumena CTV (clinical target volume), PTV (planning target volume) i organa u riziku (OAR) korišćene su standardizovane preporuke Međunarodne komisije za radijacione jedinice i mere (International Commission on Radiation Units and Measurements ICRU 50, ICRU 62)⁸. Procena stepena reakcije kože vršilo se prema kriterijumima NCI CTCAE v5.0 (National Cancer Institute - Common terminology Criteria for Adverse Events)⁹. Gradusi akutnog radiodermatitisa CTCAE v5.0 su bili:

- Gradus I - slab eritem ili suva deskvamacija;
- Gradus II - umeren do izražen eritem ili pečatasta vlažna deskvamacija uglavnom u pregibima, umereni edem;
- Gradus III - slivena vlažna deskvamacija van pregiba i nabora, krvarenje izazvano minimalnom traumom;
- Gradus IV - nekroza ili ulceracija kože cele debljine dermisa, spontano krvarenje iz promene.

Najveći evidentirani gradus predstavlja stepen reakcije koji se beleži i ulazi u statističku obradu. Osim redovnom higijenom i hladnim suvim oblogama koža nije tretirana nikakvim preparatima. Po pojavi vlažne deskvamacije ista je sanirana antiseptičnom bojom (Gentiana violet sol 0.1%)

Statistička obrada podataka. Distribucije numeričkih varijabli statistički značajno odstupaju od normalne te je za opis korišćena Medijana (Me) i Interkvartilni rang (IQR). Razlike su testirane Kruskal Wallis testom. Nivo verovatnoće $p \leq 0,05$ smatran je statistički značajnim. Statistička analiza je sprovedena korišćenjem SPSS for Windows, ver. 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)

REZULTATI

U analizu je uključeno $N = 42$ ispitanice, od kojih 52,4% ima gradus I radiodermatitisa, 35,7% gradus II, 11,9% gradus III (Tabela 1). Prosečan volumen dojki svih ispitanica iznosi $Me = 1664$.ml (IQR = 538.5). Prosečan volume dojki ispitanica u gradusu I iznosi $Me = 1542$.ml (IQR = 476.25), onih u gradusu II $Me = 1698$.ml (IQR = 584), dok je najveći prosečni volume dojki ispitanica u III stadijumu radiodermatitisa $Me = 1988$.ml (IQR = 245). Kruskal Wallis test nije pokazao da postoji statistički značajna razlika u incidenci radiodermatitisa u odnosu na volumen dojki (KW = 3.03, $p = 0.219$).

Tabela 1. Volumen dojki (ml) i gradus radiodermatitisa.

	I	II	III	IV	Svi
N	22	15	5	0	42
%	52,4%	35,7%	11,9%	0%	100%
Median	1542	1698	1988	-	1664
IQR	476.25	584	245	-	538.5

Kruskal Wallis Test = 3.03, $p = 0.219$.

U istraživanje su uključene ispitanice starosti Min = 48 do Max = 75 godina. Prosečna starost ispitanica u gradusu I iznosi $Me = 66$ godina (IQR = 15) (Tabela 2). Nešto mlađe su ispitanice sa gradusom II $Me = 64$ godina (IQR = 17), dok su najmlađe ispitanice sa gradusom III radiodermatitisa $Me = 58$. (IQR = 7.5). Kruskal Wallis test nije pokazao da postoji statistički značajna razlika u incidenci radiodermatitisa u odnosu na prosečnu starostnu dob ispitanica (KW = 1.94, $p = 0.379$).

Tabela 2. Starost ispitanica gradus radiodermatitisa.

	I	II	III	IV	Svi
N	22	15	5	0	42
%	52,4%	35,7%	11,9%	0%	100%
Median	66	64	58	-	65
IQR	15	17	7.5	-	16.25

Kruskal Wallis Test = 1.94, $p = 0.379$

DISKUSIJA

Koža čoveka se sastoji iz tri sloja: epiderma, derma i hipoderma. U sastav epiderma ulaze slojevi ćelija različite starosti koji potiču od bazalnog (germinativnog) sloja. U dermu se nalaze završeci krvnih sudova i nerava, lojne i znojne žlezde u gustoj mreži kolagenih vlakana koja daje mehaničku stabilnost koži, dok hipoderm predstavlja uglavnom masno tkivo razdvojeno fibroznom septama sa krvnim i limfnim sudovima, nervima i korenovima dlaka¹⁰.

Radioterapija izaziva biohemijske promene unutar ćelija svih slojeva kože, ali najznačajnija su oštećenja sinteze DNK u bazalnom sloju iz koga se obnavlja epiderm. Tako oštećene ćelije izumiru, a oštećenje kože nastaje u trenutku kada repopulacija bazalnog sloja ne može da nadomesti broj ćelija uništenih zračenjem. Oštećene ćelije pokreću reakciju zapaljenja sa znacima eritema, edema, toplote, ali istovremeno i derm reaguje oštećenjem mikrocirkulacije sa nagomilavanjem leukocita i mastocita, a pod uticajem citokina i hemokina. Reakcijom svih slojeva kože javlja se aseptično zapaljenje odnosno radijacioni dermatitis. Klinički simptomi akutnog radijacionog dermatitisa javljaju se u obliku slabog eritema i epilacije 7-10 dana od početka zračenja i aplikovane doze od 6-10 Gy, definisanog eritema i hiperpigmentacije nakon 2-3 nedelje i doze 12-20 Gy, suve deskvamacije nakon 3-4 nedelje i aplikovane doze 20-25 Gy, vlažna deskvamacija nakon 4 nedelje i aplikovane doze 30-40 Gy i ulceracija nakon pete ne-

delje i doze od min 40 Gy. Akutna kožna toksičnost nastaje najčešće oko petnaestog dana od početka zračne terapije i korelira sa vremenom koje je potrebno da oštećene bazalne ćelije dospeju na površinu. Simptomi uključuju edem, suvoću, pečenje, svrab, ostljivost, bol¹¹. Reakcija napreduje sa daljim tokom zračenja i traje dve do četiri nedelje od poslednje zračne seanse, kada dolazi do rezolucije usled repopulacije epidermalnih keratinocita.

Brojni faktori utiču na pojavu reakcije na zračnu terapiju, ali se generalno mogu svrstati u dve grupe: unutrašnje faktore - godište, pol, gojaznost, prisustvo implanta, komorbiditete (DM, sistemske bolesti vezivnog tkiva) i spoljašnje faktore - dnevna doza, ukupno aplikovana doza, način frakcionisanja, vrsta zračenja, kvalitet zračnog snopa, konkomitantna hemioterapija¹².

Postoperativna 3D konformalna zračna terapija dojke se obavlja na linearnim akceleratorima uz planiranje na savremenim sistemima na kojima je moguće homogenizovati propisanu dozu bez „vrućih polja“¹³. To znači da se kod pacijentkinja ne očekuje reakcija kože zbog prezračivanja. Ono što kod voluminoznih i pendularnih dojki zračenih u supinatornom položaju pravi neželjeni efekat jeste sama dojka sa jedne strane i koža gornjeg dela trbuha sa druge, na koji ona nalaže. Njihov bliski kontakt dovodi do međusobnog bolus efekta, što rezultira intenzivnijom reakcijom kože najčešće u vidu vlažne deskvamacije regije inframamarnog sulkusa dojke. To su inače regije koje su predilekciona mesta intertriga, lokalizovanog dermatitisa nastalog usled mehaničkog trenja kože o kožu uz pogodne faktore kao što su toplota, vlažna sredina, povišeni PH kože. U kasnijem toku može se dogoditi superinfekcija saprofitnim i patogenim mikroorganizmima što dodatno komplikuje zalečenje. Sličan efekat nastaje i u predelu aksilarnog nabora kod izrazito voluminoznih dojki gde takođe postoji dodir dve kožne površine sa sličnom kožnom reakcijom.

Osnovni cilj našeg ispitivanja je bio pokazati da li i u kojoj meri volumen dojke i starosna dob utiču na stepen radiodermatitisa kod primene 3D konformalne radioterapije. Kako je lečenje napredovalo i RD se pojavljivao i pogoršavao, postojala je tendencija povećanja intenziteta znakova i simptoma u vidu osetljivosti, nelagodnosti, svraba, peckanja i toplote, suve i vlažne deskvamacije. U našoj studiji od ukupno 42 zračene pacijentkinje sve su imale neki oblik kožne reakcije, ali nijedna nije imala RD gradus IV. U kohortnoj studiji Kavalkaneta i saradnika iz 2024. godine incidenca za nastanak nekog oblika RD je 98,2%¹⁴. Slični rezultati sa incidencom za RD preko 95% su dobijeni i u studiji Singa iz 2016. godine¹⁵. Kog stepena će se razviti reakcija je individualna stvar, ali potencijalni rizik za pojavu i razvoj umerene do izražene kožne reakcije po studiji Salvoa i saradnika iz 2010. godine ima oko 85% pacijenata od kojih 10-15% progredira u vlažnu deskvamaciju¹⁶, što su rezultati slični kao i u našoj studiji, gde procenat lakših i umerenih oblika akutnog RD iznosi 88,1%, dok se slivena vlažna deskvamacija javila kod 11,9% pacijentkinja.

U našem ispitivanju sve ispitanice su imale volumen ozračene dojke veći od 1000 ml, u rasponu od 1065 ml do 2387 ml. Statistička analiza nije pokazala je da postoji statistička povezanost između zapremine dojke i stepena reakcija, niti postojanje pozitivne korelacije između zapremine dojke i pojave vlažne deskvamacije.

Po izveštaju NCR starosna dob žena pri otkrivanju maligniteta dojke ima svoj vrhunac između 65. i 69. godine i lečenje u mnogome zavisi od opšteg stanja i komorbiditeta¹⁷. U našem ispitivanju prosečna starost ispitanica iznosila je 64 godine. Nije dokazana statistički značajna povezanost između stepena akutne kožne toksičnosti i godina starosti pacijentkinja, mada su rezultati pokazali da se vlažna deskvamacija nešto češće javljala kod mlađih žena sa voluminoznijim dojkama.

U zaključku, sve pacijentkinje zračene 3D-CDT tehnikom su imale neki oblik kožne reakcije na zračni tretman, ali sama toksičnost nije kompromitovala zračenje, odnosno nije uticala na nastanak pauze u zračnom tretmanu tako da su svi tretmani su završeni u kontinuitetu (bez prekida). U našem istraživanju primenom 3D konformalne tehnike kod lokalne postoperativne zračne terapije ranog karcinoma dojke u standardnom režimu frakcionisanja i u supinacionom položaju, volumen dojki i starosna dob nisu pokazali statističku značajnost na stepen akutne kožne toksičnosti. Postoje naprednije tehnike, ali 3D konformalna terapija predstavlja zlatni standard u radioterapijskom lečenju raka dojke, kojom se dobija pravilna distribucija doze unutar zračnog volumena, ali i adekvatna zaštita okolnih organa i na taj način prevenira nastanak težih komplikacija samog zračnog tretmana.

LITERATURA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024; 74: 229-63.
2. Miljuš D, Živković S, Božić Z. Maligni tumori u Republici Srbiji 2021. Registar za rak u centralnoj Srbiji. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut", 2023.
3. Nacionalni program za prevenciju raka dojke. Službeni glasnik Republike Srbije, broj 15/09. Beograd: Službeni glasnik, 2009.
4. Gabriel de LK, Manish K, Diego CM, et al. Does breast-conserving surgery with radiotherapy have a better survival than mastectomy? A meta-analysis of more than 1,500,000 patients. *Ann Surg Onc* 2022; 29: 6163-88.
5. Early Breast Cancer Trialists Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after BCS on 10 years recurrence and 15 year breast cancer death: meta analysis of individual patient data for 10801 woman in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 1707-16.
6. Milašinović G, Džodić R, Mladenović J, ur.; Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje raka dojke. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2013.
7. Plešinac V, ur.; Radne grupe za izradu nacionalnih radioterapijskih protokola za lečenje malignoma. Nacionalni radioterapijski protokol za lečenje malignoma. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2022.
8. Morgan-Fletcher SR. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50), ICRU Report 62. ICRU, pp. ix+52, 1999 (ICRU Bethesda, MD). *Brit J Radiol* 2001; 74: 209-99. Book review. (doi: 10.1259/bjr.74.879.740294).
9. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. November 27, 2017. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, 2017. (https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf).
10. Andjelkovic Z. Histologija: tekst i atlas. Beograd: Data medika, 2021.
11. Browen KR, Rzucidlo E. Acute and chronic radiation injury. *J Vasc Surg* 2012; 55: 627.
12. Kole A, Kole L, Moran MS. Acute radiation dermatitis in breast cancer patients: challenges and solution. *Breast Cancer* 2017; 9: 313-23.
13. Hoskin P. Radiotherapy in practice: external beam therapy. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2012.
14. Cavalcate LG, Domingues R, Batista de Oliveira Jr, et al. Incidence of radiodermatitis and factors associated with its severity in women with breast cancer: a cohort study. *An Bras Dermatol* 2024; 99: 57-65.
15. Sing M, Alavi A, Wong R, et al. Radiodermatitis: a review of our current understanding. *Am J Clin Dermat* 2016; 17: 277-92.
16. Salvo N, Barnes E, J van Draanen, et al. Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review of the literature. *Curr Oncol* 2010; 17: 94-112.
17. National cancer registration statistics, England: 2016. Newport: Office for National Statistics, 2018. (www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/cancerregistrationstatistics-england/final2016).

Personalizovana medicina i farmakogenomika

Personalized medicine and pharmacogenomics

Mitar Popović¹, Marina Jakšić^{2,3}

1-Dom zdravlja Cetinje, Dispanzer za djecu, Cetinje, Crna Gora
2-Klinički centar Crne Gore, Institut za bolesti djece, Odsjek za laboratorijsku dijagnostiku, Podgorica, Crna Gora
3-Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet, Odsjek za patofiziologiju i laboratorijsku medicinu, Podgorica, Crna Gora

PRIMLJEN: 26.05.2024.

PRIHVAĆEN: 17.12.2024.

APSTRAKT

U užem smislu personalizovana medicina je bilo koji klinički model koji naglašava sistematičnu upotrebu preventivnih, dijagnostičkih i terapijskih intervencija koje koriste genomsku i informaciju iz porodične istorije, u cilju poboljšanja zdravstvenih ishoda. U tom smislu, personalizovana medicina se često zove genomska medicina. Postoji nekoliko zdravstvenih strategija personalizovane medicine koje se zasnivaju na identifikaciji molekularno-genetičkih markera a to su: molekularna dijagnoza, prognoza i praćenje bolesti; prediktivna genetika i preventivna medicina; farmakogenomika; ciljana molekularna terapija i genski bazirana terapija. U ovom radu je dat pregled dosadašnjih saznanja u farmakogenomici, kao i pretpostavljeni budući razvoj ove oblasti. Klinička implementacija farmakogenomike omogućava kliničarima da na osnovu informacija dobijenih genetskim testovima predvide odgovor bolesnika na određenu terapiju, da odaberu odgovarajući lijek, dozu lijeka i dužinu trajanja terapije, kako bi postigli što bolji terapijski odgovor kod pacijenta i sveli na minimum neželjena dejstva. To zahtijeva objektivne i na dokazima zasnovane vodiče i odgovarajuću infrastrukturu za pristup farmakogenomskim informacijama npr. kroz elektronski zdravstveni karton pacijenta. Iako je medicina oduvijek suštinski bila „personalizovana“, prilagođena svakom pacijentu, personalizovana medicina danas koristi modernu tehnologiju i znanja iz oblasti molekularne genetike i genomike, omogućujući viši stepen personalizacije, koji će voditi ka značajnom napretku kliničke medicine.

Ključne riječi: precizna medicina; genomska medicina; molekularna genetika.

Mitar Popovic¹, Marina Jaksic^{2,3}

1-Primary Health Care Center Cetinje, Department for Children, Cetinje, Montenegro
2-Clinical Center of Montenegro, Institute for Children's Diseases, Department of Laboratory Diagnostics, Podgorica, Crna Gora
3-University of Montenegro, Faculty of Medicine, Department of Pathophysiology and Laboratory Medicine, Podgorica, Montenegro

RECEIVED: 26.05.2024.

ACCEPTED: 17.12.2024.

ABSTRACT

Personalized medicine refers to any clinical approach that emphasizes the systematic use of preventive, diagnostic, and therapeutic interventions based on genomic and family history data to enhance health outcomes. In this sense, personalized treatment is frequently referred to as genomic medicine. Personalized medicine has several health strategies that rely on the identification of molecular-genetic markers, including molecular diagnosis, prognosis, and disease monitoring; predictive genetics and preventive medicine; pharmacogenomics; targeted molecular therapy, and gene-based therapy. This paper presents a summary of current pharmacogenomics findings, as well as the field's expected future progress. The clinical application of pharmacogenomics enables clinicians to predict a patient's response to a specific therapy based on information obtained from genetic tests, and to select the appropriate drug, drug dose, and duration of therapy in order to achieve the best possible therapeutic response in the patient while minimizing unwanted side effects. This necessitates objective and evidence-based guidelines, as well as an adequate infrastructure for accessing pharmacogenomic data, such as via the patient's electronic health record. Although medicine has always been essentially "personalized," or tailored to each patient, personalized medicine now employs cutting-edge technology and knowledge in the fields of molecular genetics and genomics, allowing for a greater degree of personalization and significant progress in clinical medicine.

Key words: precision medicine; genomic medicine; molecular genetics.

CORRESPONDENCE / KORESPONDENCIJA

Mitar Popović, Dom zdravlja Cetinje, Dispanzer za djecu, Vuka Mićunovića bb, 81250 Cetinje, Crna Gora, Tel. +382 68 673 881, I-mejl: mitarpopovic@hotmail.com

Mitar Popović, Primary Health Care Center Cetinje, Department for Children, Vuka Mićunovića, 81250 Cetinje, Montenegro, Phone: +382 68 673 881, E-mail: mitarpopovic@hotmail.com

UVOD

Počeci personalizovane medicine mogu se pratiti još od vremena Hipokrata (460-370 p.n.e.), sa njegovom čuvenom rečenicom da je mnogo više važno koja osoba je oboljela nego koje oboljenje osoba ima.¹ U širem smislu personalizovana medicina se može definisati kao preventivni i terapijski pristup zasnovan na individualnim genetičkim i drugim faktorima.¹ Široko je prihvaćeno da i drugi faktori kao što su dostupnost zdravstvenoj zaštiti, faktori sredine, razvojni faktori, ponašanje, epigenetičke promjene i dr. treba da budu uzeti u obzir prilikom odluke o optimalnom načinu liječenja jedne osobe.² Sa farmakoterapijskog aspekta ovi faktori uključuju i starost pacijenta (stare osobe i djeca), bolesti jetre i bubrega, trudnoću, alergiju na lijekove i dr.³ Širi smisao personalizovane medicine podržava i Nacionalni institut za rak SAD-a koji personalizovanu medicinu definiše kao formu medicine koja koristi informacije o genima i proteinima osobe, kao i o okruženju, radi sprečavanja, dijagnoze i liječenja bolesti.^{4,5}

Sam termin personalizovana medicina može se pogrešno interpretirati da se jedinstven tretman može osmisliti za svakog pacijenta, iako joj je, zapravo, cilj svrstavanje pojedinačnih pacijenata u grupe koje se razlikuju prema odgovoru na određeno liječenje. Stoga, pojedine institucije i autori preferiraju termin precizna medicina. Često se termin personalizovana medicina koristi kao sinonim i sa drugim terminima kao što su stratifikovana medicina, individualizovana medicina, ciljana terapija i dr.¹ U ovom radu će se koristiti već široko uvriježen termin personalizovana medicina.

U užem smislu personalizovana medicina je bilo koji klinički model koji naglašava sistematičnu upotrebu preventivnih, dijagnostičkih i terapijskih intervencija koje koriste genomsku i informaciju iz porodične istorije, u cilju poboljšanja zdravstvenih ishoda.^{4,5,6} Ova definicija je data u Aktu o genomici i personalizovanoj medicini SAD-a iz 2010. godine (Genomics and Personalized Medicine Act of 2010).⁶ U tom smislu, personalizovana medicina se često zove genomska medicina.⁵ Upravo će o medicini zasnovanoj na genomu biti riječi u ovom radu.

Dostignuća u molekularnoj genetici, posebno napredak u modernoj tehnologiji profilisanja humanog genoma, koja su omogućila identifikaciju gena koji su u vezi sa bolešću i genetičkih varijanti koje izazivaju bolest tzv. molekularno-genetičkih markera, dovela su do uvođenja personalizovane medicine i njenih strategija u kliničku praksu.⁵

STRATEGIJE PERSONALIZOVANE MEDICINE

Postoji nekoliko zdravstvenih strategija personalizovane medicine koje se zasnivaju na identifikaciji molekularno-genetičkih markera a to su: molekularna dijagnoza, prognoza i praćenje bolesti; prediktivna genetika i preventivna medicina; farmakogenomika; ciljana molekularna terapija i genski bazirana terapija.⁵

Molekularno-genetički markeri se koriste u kliničkoj praksi za dijagnozu monogenских naslednih oboljenja kao što su talasemija, fenilketonurija, cistična fibroza, $\alpha 1$ antitripsin deficijencija i dr.⁵ Određivanje 6 glavnih podtipova genotipa virusa hepatitisa C (HCV) osim dijagnoze omogućava i prognozu ove infektivne bolesti jer je lošiji ishod povezan sa podtipom 1, te je tada liječenje duže, a doze antivirusika veće.³ Praćenje i stratifikacija rizika je posebno značajna u akutnoj limfoblastnoj leukemiji koju karakterišu fuzioni geni i rearanžmani.⁵

Molekularno-genetički markeri se, takođe, koriste za presimptomatsku procjenu rizika (predikciju) i prevenciju obolijevanja. Primjer su posebne varijante BRCA1 i BRCA2 tumorsupresorskih gena, koje su povezane sa povećanim rizikom od kancera dojke i jajnika, a čija identifikacija omogućava nadzor i eventualni hirurški zahvat - preventivnu mastektomiju.^{3,5}

Primjena farmakogenomike u kliničkoj praksi značajno je doprinijela individualizaciji farmakoterapije u skladu sa genotipom pacijenta. Genetičko testiranje na određene farmakogenomske markere kao što su npr. TPMT, UGT1A1, CYP2C9, VKORC1, o kojima će biti riječi kasnije, je obavezno ili se preporučuje prije započinjanja terapije.^{3,5}

Ciljana molekularna terapija, prilagođena genetskom profilu bolesti, usmjerena je na biološki mehanizam koji uzrokuje bolest. Testiranje genetičkih varijanti u malignim oboljenjima doprinosi tačnijoj stratifikaciji različitih kancera i adekvatnom izboru terapije. Poznata molekularna ciljana terapija je imatinib, tirozin-kinazni inhibitor koji se koristi u terapiji hronične mijeloidne leukemije sa Filadelfija hromozomom, tj. sa recipročnom translokacijom između hromozoma 9 i 22. Translokacija za posledicu ima stvaranje onkogenog BCR-ABL fuzionog gena, koji produkuje konstitutivnu aktivnu tirozin-kinazu, koja započinje signalnu kaskadu neophodnu za razvoj kancera. Drugi primjeri genetičkih varijanti u malignim oboljenjima su PML/RAR α fuzioni gen kod akutne promijelocitne leukemije; RAS kao najčešći onkogen kod humanih karcinoma; BCL-2 kao antiapoptotični gen; KIT i PDGFR kod sarkoma, glioma, melanoma, karcinoma jetre i bubrega; EGFR kod karcinoma pluća, pankreasa, kolorektuma, karcinoma glave i vrata i glioblastoma; BRAF kod melanoma, HER2 kod karcinoma dojke. Na osnovu svih ovih molekularno-genetičkih markera razvijene su ciljane molekularne terapije.^{4,5,7}

Na kraju, primjena genski bazirane terapije omogućava eliminaciju uzroka ili prevenciju bolesti, utičući na genski defekt koji leži u osnovi bolesti, kao što su npr. deficijencija adenoazin-deaminaze i deficijencija lipoproteinske-lipaze. Tehnologija koja prati genski baziranu terapiju veoma se brzo razvija i uspešno se primjenjuje.⁵

POČECI, DEFINICIJA I CILJEVI FARMAKOGENOMIKE

Uticaj naslednih faktora na efikasnost i bezbjednost određenog lijeka zapažen je još 1956. godine, kada je utvrđeno da je u osnovi hemolitičke reakcije poslije primjene antimalarika primakina nasledni deficit enzima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze.⁸ Ubrzo nakon toga, američki genetičar Arno Moltulsky sugerisao je da varijacije u odgovoru na lijekove mogu biti pod uticajem gena.⁹ Friedrich Vogel je 1959. godine uveo termin „farmakogenetika“, definišući ga kao klinički važnu naslednu varijaciju u odgovoru na lijekove.¹⁰ Među pionirima farmakogenetičkih istraživanja ističu se Werner Kalow, sa njegovim studijama genetičke varijacije enzima butilholin-esteraze i prolongirane apneje nakon primjene mišićnog relaksansa suksinil-holina, i David Prince Evans koji je dao prve izvještaje o genetičkoj varijaciji N-acetilacije anti-tuberkulotika izoniazida. Ovi prvi primjeri su otkriveni prije sekvenciranja genoma, koristeći tehnike sličnih principa kao one koje je primjenjivao Mendel.⁹

Interesovanje za farmakogenetiku je poraslo započinjanjem rada na Projektu humanog genoma 1990. godine, završenog 2003. godine, čiji cilj je bio da izvrši mapiranje humanog genoma, a što bi omogućilo bolje razumijevanje genetskih faktora u nastanku i razvoju pojedinih bolesti. Ovo je, svakako, ubrzalo i otkrića genetskih varijacija koje utiču na terapiju određenih bolesti.⁸

Farmakogenetika se može definisati kao istraživanje uticaja genetskih varijacija pojedinih gena na individualnu varijabilnost u odgovoru na terapiju.¹¹ Ta varijabilnost se kreće od potpunog odsustva odgovora na lijek do ozbiljnih neželjenih reakcija na lijek i značajan je klinički problem.^{8,9,10,11} Razlike u odgovoru pacijenta na farmakoterapiju primarno se mogu objasniti genetski uslovljenim razlikama u metabolizmu lijeka, distribuciji u organizmu i ciljnim proteinima preko kojih lijek ostvaruje svoje dejstvo.⁸

Termini farmakogenetika i farmakogenomika se često koriste kao sinonimi.^{8,10} Međutim, farmakogenomika je šira oblast nastala proširivanjem znanja iz farmakogenetike.¹¹ Ona istražuje uticaj čitavog genoma na individualni odgovor na lijek.¹² Dakle, farmakogenomika se odnosi na čitav spektar gena koji u međusobnoj interakciji određuju efikasnost i bezbjednost lijeka.⁸

Primjer farmakogenetske studije bi predstavljalo istraživanje uticaja varijacija gena koji kodira $\beta 1$ adrenergički receptor na antihipertenzivno dejstvo nekog od predstavnika adrenergičkih antagonista, npr. karvedilola. Sa druge strane, primjer farmakogenomske studije je ispitivanje međusobne interakcije gena koji kodiraju enzim CYP2D6 (metaboliše β -antagoniste), $\beta 1$ i $\beta 2$ adrenoreceptore, kao i njihov uticaj na terapijski efekat karvedilola.⁸

Farmakogenomika ima za cilj identifikaciju genetski uslov-

ljenih varijabilnosti odgovora na lijekove, proučavanje molekularnih mehanizama koji leže u osnovi tih varijabilnosti, evaluacija njihove kliničke važnosti i razvijanje jednostavnih metoda za identifikaciju osoba sa genetskim varijacijama prije početka terapije.¹² Na taj način se optimizuje i racionalizuje terapija, smanjuje incidenca neželjenih dejstava lijekova i omogućava individualizacija farmakoterapije.^{8,10,11}

FARMAKOGENETSKI POLIMORFIZAM, FENOTIPIZACIJA I GENOTIPIZACIJA

Farmakogenetski polimorfizam je veliko izvoriste interindividualnih, međuetničkih i rasnih razlika u odgovoru na lijek.¹² On se može definisati, prema Majeru, kao monogensko svojstvo nastalo zbog prisutnosti, u određenoj populaciji, više od jednog alela na istom lokusu i više od jednoga fenotipa u odnosu na međudjelovanje lijeka i organizma, a sa učestalošću pojavljivanja najređeg alela od najmanje 1%.^{10,12} Odnosi se na polimorfizam u genima koji kodiraju enzime koji metabolišu lijekove, transportere i ciljne proteine lijekova, kao i na polimorfizme gena koji su odgovorni za preosetljivost na lijekove.¹¹ Dakle, ovi genski polimorfizmi prevashodno utiču na farmakokinetiku i na farmakodinamiku lijeka.¹² Tako na primjer, geni koji kodiraju metaboličke enzime citohroma P-450 (CYP) 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 su polimorfni i u različitim etničkim grupama učestalost funkcionalnih mutacija je preko 1%.⁸

Za svaki farmakogenetski polimorfizam bitno je znati način nasljeđivanja i učestalost rijetkog fenotipa u populaciji. Polimorfizmi su obično posledica multiplih alela na jednom ili više genskih lokusa, sa osobinom visoke učestalosti heterozigota u populaciji.¹² Varijacije u DNK sekvenci mogu nastati u vidu insercija ili delecija nukleotida, multiplih kopija genskih sekvenci ili izmjene pojedinačnih nukleotida.¹⁰ Jednonukleotidni polimorfizmi (engl. single nucleotide polymorphism, SNP) se javljaju na svakih 700 do 1000 baznih parova. Oni se mogu naći i izvan kodirajućih dijelova gena, u regulatornim dijelovima gena, obično mijenjajući transkripciju i gensku ekspresiju.⁹ Raznolikost je, ipak, ograničena u smislu da većina gena ima samo nekoliko čestih varijanti, kakav je polimorfizam metaboličkih enzima citohroma P-450 (CYP).¹²

Genetski polimorfizam u metabolizmu lijekova, definiše četiri različite fenotipske subpopulacije: spore, intermedijarne, ekstenzivne i ultra ekstenzivne metabolizatore. Fenotip sporog metabolizatora se monogenski nasljeđuje kao autozomno-recesivna osobina i posledica je potpunog odsustva ili izrazitog umanjenja enzimске aktivnosti. Spori metabolizatori ne mogu da metabolišu lijekove u punom obimu, pa se kao klinička posledica javljaju ozbiljni neželjeni i toksični efekti nakon primjene aktivnog lijeka. Primjena prekursora lijeka uzrokuje terapijski neuspjeh ukoliko terapijski efekat očekujemo od metabolita lijeka. Intermedijarni metabolizatori imaju jedan „divlji“ (funkcionalni) i drugi mutirani (nefunkcionalni) alel, sa enzimskom aktivnošću između sporog i ekstenzivnog me-

tabolizatora. Ekstenzivni metabolizatori predstavljaju najčešći fenotip i standard u doziranju prilikom primjene lijekova. Fenotip ultra ekstenzivnog metabolizatora je najčešće posljedica prisustva duplikacije gena, autozomno-dominantno je svojstvo i rezultira ekspresijom veće količine enzima. Klinička posljedica ovakvog fenotipa je nemogućnost postizanja terapijskih koncentracija lijeka u krvi, primenjenog u uobičajnoj dozi, što rezultira terapijskim neuspjehom, dok primjena prekursora lijeka može uzrokovati toksičnost. Individualni fenotip aktivnosti metaboličkih enzima se može odrediti fenotipizacijom i/ili genotipizacijom.^{10,12}

Fenotipizacija u farmakološkom smislu je mjerenje koncentracija probnog lijeka i njenog glavnog metabolita u urinu, plazmi ili pljuvački, nakon njegove jednokratne primjene. Probnii lijek se metaboliše isključivo putem ispitivanog enzima, kojeg kodira polimorfni gen. Za fenotipizaciju se koristi tečna hromatografija visokih performansi i slične analitičke metode. Odnos izmjerenih koncentracija probnog lijeka i metabolita, tj. metabolički odnos, predstavlja mjeru enzimске aktivnosti i pokazuje stvarni metabolički kapacitet ispitanika u trenutku ispitivanja. Fenotipizacijom se mogu dobiti nepouzdanii podacii najčešće kao posljedica oboljenja jetre i bubrega ili istovremene primjene više lijekova koje pacijent mora da koristi.^{10,12}

Genotipizacija je analiziranje uzorka DNK iz krvi ili tkiva u cilju identifikacije alelskih varijanti gena koji kodiraju određene polimorfne enzime ili druge proteine. Na rezultat genotipizacije ne utiče zdravstveni status bolesnika ili drugi lijekovi koje koristi, a genotip ostaje isti tokom života.^{10,12}

Farmakogenomska analiza obuhvata upotrebu različitih tehnika iz domena molekularne biologije. Komercijalne platforme dostupne za farmakogenomsko testiranje uključuju lančanu reakciju polimerazom u realnom vremenu (engl. real time Polymerase Chain Reaction, rtPCR), DNK mikročipove (engl. DNA microarrays) i sekvenciranje čitavog genoma (engl. Whole Genome Sequencing, WGS).⁶ Tehnika PCR-a omogućava detekciju pojedinačnih jednonukleotidnih polimorfizama, DNK mikročipovi detektuju istovremeno veliki broj jednonukleotidnih polimorfizama, dok je sekvenciranje genoma, koje „čita“ jedan po jedan nukleotid, zlatni standard.^{5,6} Farmakogenomsko testiranje ide u pravcu korišćenja panela „farmakogena“ koji simultano testiraju većinu gena koji doprinose varijaciji odgovora na često propisivane lijekove, a za koje postoji dokaz o kliničkoj korisnosti.⁹ Testiranje se može obaviti u referentnim laboratorijama pri čemu treba uzeti u obzir njihovu akreditaciju i posjedovanje odgovarajućih sertifikata, alele koje testiraju, finansijske faktore, način prikupljanja uzoraka, vrijeme potrebno za izvođenje testa, integraciju rezultata testa u elektronski zdravstveni karton pacijenta i njihovu interpretaciju.¹³

Farmakogenetski polimorfizam metaboličkih enzima

Polimorfizmi gena koji kodiraju enzime uključene u metabolizam lijekova predstavljaju prvi ispitani primjer genetskih varijacija, koje za posledicu imaju izmijenjeno dejstvo i toksičnost lijeka.⁸ Oni su, u mnogim slučajevima, glavni faktor koji utiče na koncentraciju lijeka u plazmi, detoksikaciju ili aktivaciju lijeka u slučaju proliješkova.¹¹ Enzimi koji su uključeni u metabolizam lijekova mogu se podijeliti na enzime I i II faze metabolizma. Glavni enzimi prve faze metabolizma lijekova su citohromi P-450 (engl. cytochrome P-450, CYP) koje kodira istoimena superfamilija gena. Ovi enzimi katalizuju oksidacioni metabolizam ksenobiotika, uključujući i lijekove, i endogenih supstanci kakve su steroidi i prostaglandini. Vjerovatno da nema lijeka u čijem metabolizmu ne učestvuje neki od ovih enzima. Do sada je kod čovjeka otkriveno 57 funkcionalnih CYP gena. Funkcionalni genetski polimorfizam utvrđen je za CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4/5. Sa druge strane, N-acetiltransferaza (NAT), tiopurin-S-metiltransferaza (TPMT), UDP-glukuronoziltransferaza (UGT), fenolna sulfo-transferaza (SULT) i glutation-S-transferaza (GST) su primjeri enzima II faze metabolizma (reakcije konjugacije) lijekova koje kodiraju polimorfni geni.^{8,11,12}

CYP2D6 metaboliše između 20% i 25% svih lijekova koji se nalaze na tržištu, uključujući β -antagoniste, antidepresive, antiaritmičke i klasične antipsihotike. Gen CYP2D6 je visoko polimorfan. Slabi metabolizatori su nosioci glavnih alelskih varijanti CYP2D6*3, -*4, -*5, -*6, koje se javljaju kod 5% do 10% bijelaca i 1% do 2% Kineza i Japanaca. Oni imaju inaktivan enzim, visoku koncentraciju lijeka u plazmi, povećan rizik od neželjenih efekata lijeka, te je potrebna upotreba manje doze lijeka od uobičajne doze. Na drugom kraju su ultra ekstenzivni metabolizatori, koji imaju multiple kopije CYP2D6 gena, a koje se javljaju kod 1% do 2% bijelaca i 30% Etiopljana. Oni imaju veoma jaku enzimsku aktivnost, veoma nisku koncentraciju lijeka u plazmi, sa gubitkom efikasnosti lijeka i potrebom za ordiniranjem veće doze lijeka. Tako npr. pacijenti koji su nosioci CYP2D6*3, -*4, -*5, ili -*6 alela bi trebalo da dobiju smanjenu dozu tricikličnih antidepresiva u odnosu na standardnu dozu da bi se izbjegla ili umanjila neželjena dejstva ovih lijekova, koji su inače lijekovi male terapijske širine.^{11,12}

Drugačija je uloga enzima CYP2D6 u metabolizmu nekih proliješkova kakav je tamoksifen, koji se koristi u terapiji karcinoma dojke pozitivnog na estrogenske receptore. CYP2D6 određuje brzinu konverzije tamoksifena u aktivne oblike (4-hidroksitamoksifen i endoksifen), koji imaju značajno veći afinitet za estrogenski receptor i bolje inhibiraju deobu malignih ćelija u odnosu na sam tamoksifen. Aktivni oblik je redukovan kod sporih metabolizatora, koji imaju neku od pomenutih alelskih varijanti CYP2D6, pa je potrebno odabrati alternativno liječenje. Pacijentkinje koje imaju multiple kopije funkcionalnog CYP2D6 gena imaju veću koncentraciju aktivnog oblika u plazmi, što je posljedica veće aktivnosti samog CYP2D6 enzima, te je potrebno smanjiti dozu lijeka.^{11,12}

Enzim CYP2C9 je uključen u metabolizam klinički značajnih lijekova kakvi su varfarin, fenitoin, tolbutamid, glipizid. Dvije najčešće alelske varijante CYP2C9 su CYP2C9*2 i CYP2C9*3, koje utiču na znatno smanjenu enzimsku aktivnost. Približno 1% bijele populacije su homozigotni nosioci alela CYP2C9*2, a 0,4% su homozigotni nosioci alela CYP2C9*3. U kineskoj i japanskoj populaciji homozigotni nosioci alela CYP2C9*2 i CYP2C9*3 su veoma rijetki. Kod pacijenata koji uzimaju varfarin u terapiji i imaju divlji tip alela (CYP2C9*1) varfarin se metaboliše normalno. Pacijenti koji imaju CYP2C9*2 i/ili CYP2C9*3 alele su slabi metabolizatori, pa zahtijevaju redukovane dnevne doze lijeka. Kod ovih pacijenata je 2 do 3 puta veći rizik od neželjenih efekata varfarina u odnosu na nosioce CYP2C9*1.¹¹

CYP2C19 je uključen u metabolizam klopogrela, inhibitora protonske pumpe, sertralina, citaloprama, diazepam. Polimorfne varijante 2C19*2 i 2C19*3 su zastupljene kod sporih metabolizatora, pri čemu je prevalencija u bijeloj populaciji 1% do 5%, a 13% do 23% u orijentalnoj populaciji. CYP3A5 je najvažniji za ukupan metabolizam lijeka putem CYP3A. Poznato je da varijanta CYP3A5*3 može modulirati farmakokinetičke parametre pojedinih imunosupresiva (ciklosporina, takrolimusa i sirolimusa).¹²

Enzimi N-acetiltransferaze (NAT) katalizuju reakcije N-acetilacije lijekova i drugih ksenobiotika, a kodirane su od strane dva gena NAT u ljudi, NAT1 i NAT2. Upravo su razlike u N-acetilaciji izoniazida i pojava neuropatije u sporih acetilatora ukazali kliničarima na bitnu ulogu nasleđa u metabolizmu lijekova. Polimorfni oblici NAT2 određuju brzinu acetilacije lijekova, sa učestalošću sporih acetilatora od 50% u bijeloj i crnoj populaciji, a 10 do 15% u azijskoj populaciji.¹²

Tiopurin S-metiltransferaza (TPMT) katalizuje S-metilaciju, a time i inaktivaciju 6-merkaptopurina, azatioprina i 6-tioguanina, lijekova koji se koriste u liječenju leukemija i autoimunih bolesti (reumatoidni artritis, inflamatorne bolesti crijeva). Identifikovano je više od 20 alelskih varijanti TPMT gena, pri čemu su TPMT*2, TPMT*3A i TPMT*3C aleli najčešće povezani sa smanjenom aktivnošću TPMT enzima. Približno 90% bijele populacije ima visoku, 10% umjerenu (heterozigotni nosioci) i 0,3% slabu ili uopšte nema TPMT enzimsku aktivnost. Po dobijanju standardne doze lijeka nosioci nefunkcionalnog TPMT alela akumuliraju više citotoksičnih tiopurinskih nukleotida u odnosu na nosioce divljeg tipa, što dovodi do ozbiljne hematološke toksičnosti (mijelosupresija i pancitopenija). Kod ovih pacijenata je neophodno odrediti manju dozu lijeka.^{11,12} Smjernice upućuju na genotipizaciju TPMP prije početka tiopurinske terapije i prilagođavanje doze prema nalazu.¹² Interesantno je da promotorski region TPMT gena može sadržati različit broj tandemskih ponovaka bogatih gvaninom i citozinom, što utiče na transkripciju gena, pa time i na količinu enzima.¹¹

UDP-glukuronoziltransferaze (UGT) katalizuju metabolički proces glukuronidacije lijekova i endogenih supstrata poput

bilirubina, steroidnih hormona, liposolubilnih vitamina i biogenih amina, a kodirane su genima iz porodica UGT1 i UGT2. Kao primjer se može navesti lijek irinotekan, koji je potentni inhibitor DNK topoizomerase I i koristi se u terapiji kolorektalnog kancera i kancera pluća. Nakon prve faze metabolizma irinotekana nastaje njegov aktivni metabolit (SN-38), koji se dalje metaboliše glukuronidacijom, prevashodno preko enzima UDP-glukuronosiltransferaze 1A1 (UGT1A1) u manje aktivan SN-38 glukuronid. Gen za UGT1A1 je visoko polimorfan, a homozigotni nosioci UGT1A1*28 alela se potencijalno mogu suočiti sa visokim nivoima SN-38 u krvi i ozbiljnim neželjenim efektima, u koje spadaju teška mijelosupresija i ozbiljna dijareja. Ovo se događa pri terapiji standardnim dozama irinotekana, pa se preporučuje snižavanje početne doze lijeka.^{11,12} Varijanta UGT1A1*28 ima sedam, umjesto šest, TA ponovaka u promotoru UGT1A1 gena, što dovodi do znatnog smanjenja ekspresije samog gena i enzimске aktivnosti.¹¹

Klinička važnost farmakogenetskog polimorfizma metaboličkih enzima zavisi od relativne važnosti zahvaćenog metaboličkog enzima u ukupnoj eliminaciji lijeka, terapijske širine lijeka (važno za lijekove male terapijske širine) i mogućnosti praćenja varijabilnog učinka lijeka na osnovu kliničkih simptoma. Prepoznavanje sporih i ultra ekstenzivnih metabolizatora, prije početka terapije, pomaže pri pravilnom određivanju doze, sprečavanju terapijskog neuspjeha ili toksičnosti lijeka.¹²

Farmakogenetski polimorfizam transportnih proteina

Transportni proteini (transporteri lijekova) imaju važnu ulogu u prenosu lijekova kroz različite biološke membrane i na taj način utiču na resorpciju, raspodelu i eliminaciju lijekova kao i na koncentraciju lijeka na mjestu dejstva. Različiti transmembranski proteini olakšavaju transport lijekova kroz sluzokožu gastrointestinalnog trakta, ekskreciju putem žuči i urina, kao i prolazak kroz hematoencefalnu barijeru.^{8,11,12} Mnogi su lijekovi supstrati transportnih proteina iz superporodica ABC (engl. ATP-binding cassette) i SLC (engl. solute carrier).¹² Sve je više dokaza da polimorfizmi u genima koji kodiraju transportere lijekova mogu imati ozbiljan uticaj na efikasnost i bezbjednost lijekova.¹¹

Najbolje proučen transportni protein, kodiran polimornim genom, je P-glikoprotein. Ovaj protein, koji predstavlja transmembransku ATP-zavisnu efluksnu pumpu, je prvobitno otkriven u malignim ćelijama. P-glikoprotein je odgovoran za razvoj rezistencije prema antikancerским lijekovima, aktivno ih izbacujući iz ćelije. Osim na transport antikancerских lijekova, P-glikoprotein utiče i na transport digoksina, imunosupresiva ciklosporina i takrolimusa, antiretrovirusnih proteaznih inhibitora. Utvrđeno je da se P-glikoprotein nalazi i na velikom broju normalnih ćelija kakve su intestinalni enterociti, ćelije proksimalnih tubula bubrega, endotelne ćelije hematoencefalne barijere, ćelije posteljice i jetre. Na ovim ćelijama P-glikoprotein ima zaštitnu ulogu, transportuje toksične supstance ili metabolite izvan ćelija.^{8,12}

Gen koji kodira P-glikoprotein je označen, analogno drugim nazivima za ovaj protein, kao ABCB1 - MDR1 gen (engl. multidrug resistance, MDR-1). Pokazalo se da mutacije u ovom genu mogu modulirati farmakokinetičke parametre različitih lijekova i uticati na etiopatogenezu različitih bolesti. Povećana intestinalna ekspresija P-glikoproteina može da ograniči resorpciju supstrata ovog transportnog proteina, smanjujući, na taj način, njegovu bioraspoloživost i otežavajući održavanje terapijskih koncentracija u plazmi. Sa druge strane, smanjena ekspresija P-glikoproteina može dovesti do porasta koncentracija određenih lijekova u plazmi iznad terapijskih i do ispoljavanja toksičnosti.^{8,12}

Organski anjonski transportni polipeptid, OATP1B1, pripada SLC superporodici transportera i kodiran je genom SLCO1B1. Varijante gena utiču na bioraspoloživost pojedinih lijekova, a povezuju se i sa neželjenim efektima statina, kakvi su miotoksičnost i rhabdmioliza. Znatno veći rizik razvoja ovih neželjenih efekata je u nositelja polimorfizma SLCO1B1 521T>C.¹² Serotonergički, dopaminergički i noradrenergički transportni sistemi imaju značajnu ulogu u neurotransmisiji, a polimorfizmi pripadajućih gena bi mogli uticati na nastanak patoloških procesa i efikasnost psihotropnih lijekova.¹²

Farmakogenetski polimorfizam ciljnih proteina

Polimorfizam gena koji kodiraju proteine koji predstavljaju ciljna mjesta dejstva lijekova, kao što su receptori i enzimi, je čest i utiče na odgovor pojedinaca na određene lijekove, što se reperkutuje na efikasnost i bezbjednost primijenjene terapije. Geni koji kodiraju ove proteine mogu u sadejstvu sa genima koji određuju farmakokinetičke parametre uticati na konačno dejstvo lijeka.⁸

Polimorfizmi u genima koji kodiraju ciljne proteine lijekova mogu direktno uticati na funkciju samog ciljnog proteina, na njegovu interakciju sa lijekom, a mogu imati uticaj i na jedno i na drugo istovremeno, i time uticati na farmakodinamske efekte lijeka.^{8,11} Međutim, istraživanja genske osnove farmakodinamike su znatno manjeg opsega i za sada ne postoji rutinska primjena.¹²

Dobar primjer je polimorfizam gena koji kodiraju receptore su adrenergički β -receptori, jer su ovi receptori opsežno ispitivani da bi se utvrdile genetske determinante odgovora pojedinaca na β -agoniste i β -antagoniste.⁸

Ciljni receptor za β 2-agoniste je β 2-adrenergički receptor, kodiran ADRB2 genom. Polimorfizmi ovog gena znatno mijenjaju osjetljivost na β 2-agoniste. Dvije genetičke varijante, R16G i Q27E, dovode do promjena na nivou samog β 2-adrenoreceptora. R16G varijanta dovodi do stvaranja proteina u kojem je 16. aminokisjelina arginin (Arg) ili glicin (Gly), dok Q27E varijanta dovodi do stvaranja proteina u kojem je 27. aminokisjelina glutamin (Gln) ili glutamat (Glu). Obije varijante su česte i imaju veliki klinički značaj prilikom terapije β 2-agonistima. Na primjer, salbutamol dovodi do

veće i brže bronhodilatacije kod Arg16/Arg16 homozigota u odnosu na nosioce Gly16 alela (Arg16/Gly16 i Gly16/Gly16). U homozigotnih nosilaca Gly16 alela efekat salbutamola u astmatičnih pacijenata se pokazao pet puta manjim u odnosu na nosioce Arg16 alela.^{11,12}

Istraživanja ukazuju da je genetski polimorfizam β 1-adrenergičkih receptora, koji se nalaze u srcu i bubrezima, i koji učestvuju u regulaciji krvnog pritiska, značajna determinanta odgovora na β -antagoniste. To može biti razlog što se kod značajnog postotka pacijenata sa hipertenzijom β -antagonistima ne postiže adekvatna redukcija krvnog pritiska.^{8,12}

Opisano je više različitih polimorfizama u genu koji kodira receptor za angiotenzin II tipa 1 i veza nekih od njih sa teškim oblikom esencijalne hipertenzije i efektivnošću terapije AT-1 antagonistima. Takođe, polimorfni oblici gena koji kodiraju serotoninske, dopaminske i histaminske receptore povezani su sa varijabilnim učincima terapije psihotropnim lijekovima i nastankom nuspojava. Tako npr. polimorfizmi u genima koji kodiraju dopaminske receptore mogu biti u vezi sa rezistencijom na tipične antipsihotike i većim rizikom razvoja tardivne diskinezije pri dugotrajnoj terapiji ovim lijekovima.¹²

Primjer polimorfizma gena koji kodira enzim kao ciljno mjesto dejstva lijeka je polimorfizam gena za angiotenzin konvertujući enzim (ACE - insercija/delecija). ACE-inhibitori inhibišu ovaj enzim i spadaju u najčešće propisivane antihipertenzive. Međutim, kod 50% bolesnika ne mogu da dovedu do zadovoljavajućeg sniženja krvnog pritiska. U kompleksnom signalnom putu sistema renin-angiotenzin učestvuju brojni proteini. Identifikovan je multipli genetski polimorfizam za većinu ovih proteina, koji utiče na sklonost ka razvoju esencijalne hipertenzije i na efikasnost farmakoterapije. Smatra se da je u osnovi varijabilnog odgovora na ACE-inhibitore genetski polimorfizam angiotenzin konvertujućeg enzima, kao ciljnog mjesta dejstva ovih lijekova.^{8,12}

Oralni antikoagulans varfarin je lijek koji djeluje na subjedinicu 1 enzima vitamin K epoksidne reduktaze (engl. vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, VKORC1). Varfarin inhibira enzim VKORC1, dovodi do smanjenja redukcije vitamina K i produkcije hipofunkcionalnih faktora koagulacije, sa posledničnim sprečavanjem koagulacije. Opisano je više polimorfizama u kodirajućem regionu gena za VKORC1, među kojima su i A41S, V45A, R58G, V66M i L128R. Učestalost ovih varijanti u humanojoj populaciji je mala (< 0,1%), ali je za svaku od njih pokazano da je povezana sa varfarinskom rezistencijom. Ovdje je važno naglasiti da i različite genetičke varijante nekih drugih gena (npr. CYP2C9) takođe mogu uticati na terapijski odgovor na varfarin. Procjenjuje se da je uticaj polimorfizama gena za VKORC1 na određivanje doze varfarina približno 25%.¹¹

Farmakogenetski polimorfizam preosjetljivosti na lijekove

Genetski polimorfizam može biti u vezi i sa preosjetljivošću na neke lijekove. Jedan od primjera je lijek abakavir, potentni inhibitor reverzne transkriptaze, koji se primjenjuje u liječenju infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV), a koji može izazvati potencijalno smrtonosni sindrom preosjetljivosti, u znatnog broja pacijenata (do 9%). Ova preosjetljivost je snažno povezana sa genetičkom varijantom HLA-B*5701, koja kodira protein koji prezentuje antigen T limfocitima. Pretpostavlja se, da HLA-B*5701 utiče na način na koji se abakavir prezentuje T limfocitima, što dovodi do reakcije preosjetljivosti. Stoga se preporučuje testiranje pacijenata prije primjene ovog lijeka.^{11,12}

KLINIČKA IMPLEMENTACIJA FARMAKOGENOMIKE

Klinička implementacija farmakogenomike omogućava kliničarima da na osnovu informacija dobijenih genetskim testovima predvide odgovor bolesnika na određenu terapiju, da odaberu odgovarajući lijek, dozu lijeka i dužinu trajanja terapije, kako bi postigli što bolji terapijski odgovor kod pacijenta i sveli na minimum neželjena dejstva.⁸ Na temelju farmakogenomskih, kliničkih i demografskih faktora razvijaju se algoritmi za procjenu najprikladnije doze za svakog pojedinog pacijenta i izdvajaju oni sa povećanim rizikom za razvoj nuspojava i prije primjene lijeka.¹²

Farmaceutska industrija koristi farmakogenomsku informaciju u svrhu oblikovanja optimalnih lijekova i doza za različite fenotipske grupe pacijenata i za odabir zdravih dobrovoljaca i pacijenata za klinička ispitivanja.¹² Određivanje farmakogenomskog profila korisno je, dakle, ne samo u individualizaciji terapije već i u procesu testiranja novih lijekova. Mogućnost da se predvidi da li će lijek kod ispitanika izazvati željeni ili neželjeni efekat može dovesti do značajnog smanjenja troškova razvoja novih lijekova.¹⁰

Uvođenje farmakogenomike u kliničku praksu suočava se sa izazovima na koje se mora odgovoriti da bi prospektivno farmakogenomsko testiranje postalo rutinska analiza.¹⁰ Adekvatno obučeni ljekari i napredna tehnologija, koje bavljenje farmakogenomikom zahtijeva, nisu u svim zemljama jednako dostupni.¹⁰ Sa druge strane, usavršavanje genomske tehnologije, koja istovremeno donosi informacije o stotinama gena ili pak cijelom genomu, i napredak u bioinformatici olakšavaju kliničku implementaciju farmakogenomike.¹² Usavršavanje tehnologije smanjuje i cijenu genotipizacije.⁸ Potrebna su dodatna istraživanja o odnosu cijene i efikasnosti da bi se pokazalo da li farmakogenomika može da doprinese smanjenju troškova liječenja poboljšanjem terapijskog ishoda i izbjegavanjem predvidljivih nuspojava.¹⁰ Nema sumnje da će za dalji napredak biti neophodne velike prospektivne studije kako bi se procijenila korist i isplativost genotipizacije i kliničke implementacije farmakogenomike.¹¹

Etički aspekt implementacije farmakogenomike u kliničku praksu se odnosi na jednakost, povjerljivost i poštovanje prava svakog pojedinca da odluči da li želi da se podvrgne genetičkom testiranju ili ne. Pored toga, sakupljanje i dugotrajno skladištenje genetičkog materijala mora biti regulisano zakonskim aktima koji se tiču informativne saglasnosti i povjerljivosti, ali i mogućnosti pristupa informacijama i njihovoj kontroli.¹⁰

Brzi porast klinički relevantnog farmakogenomskog znanja nameće izazov da ono postane dostupno kliničarima na praktičan i lako shvatljiv način. To zahtijeva objektivne i na dokazima zasnovane vodiče i odgovarajuću infrastrukturu za pristup farmakogenomskim informacijama npr. kroz elektronski zdravstveni karton pacijenta.⁹ Postojanje slobodno dostupnih, recenziranih, stalno obnavljanih i detaljnih vodiča o odnosima gena i lijekova od interesa je od suštinskog značaja za implementaciju stečenog farmakogenomskog znanja u svakodnevnu kliničku praksu.^{12,14} Tako su vodeći stručnjaci iz farmakogenomike Nacionalnog instituta za zdravlje SAD-a formirali udruženje pod nazivom „The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)“, koje redovno publikuje ovakve vodiče. Smjernice će olakšati prenos farmakogenomskih znanja iz laboratorije do postelje pacijenata.¹² Slično udruženje postoji i u Evropi pod nazivom „The Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG)“. Ova dva pomenuta udruženja razvijaju vodiče više od deset godina.¹⁴

Dodatni izvori informacija koji se tiču farmakogenomike su sažeci karakteristika lijekova, odobreni od strane Evropske agencije za lijekove i drugih agencija, odnosno ekvivalentni izvor informacija koji odobrava Američka agencija za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration, FDA).¹⁴ FDA Pharmacogenomics website je dao listu lijekova, u praktično svim medicinskim oblastima, za koje postoje farmakogenomski biomarkeri sa dokazanom kliničkom korisnošću.⁹ PharmGKB (Pharmacogenomics Knowledge Base) website je otvoreni farmakogenomski sajt sa selektovanim i stepenovanim dokazima o kombinaciji lijekova i gena. Sledeći lijekovi imaju preporuku za genetsko testiranje sa najvećim stepenom: abakavir (HLA), klopidoogrel (CYP2C19), fluoropirimidini (dihidropirimidin dehidrogenaza, DPD), tiopurini (TPMT), irinotekan (UGT1A1), kodein (CYP2D6) i cisplatin (TPMT).¹⁴ Za većinu lijekova koji se danas koriste farmakogenomsko testiranje je samo informativno.⁵

Internacionalni PGENI projekat (engl. Pharmacogenetic for Every Nation Initiative), koordinisan od strane Univerziteta Sjeverna Karolina u SAD-u, ima za cilj da pomogne inkorporaciju genomskih podataka u odluci prilikom primjene lijekova, u svakoj zemlji koja je dio ovog projekta, kao i kreiranje preporuka koje bi bile specifične za svaku zemlju jer populacije imaju različitu frekvenciju farmakogenomskih markera.⁵

BUDUĆNOST PERSONALIZOVANE MEDICINE I FARMAKOGENOMIKE

Iako je medicina oduvijek suštinski bila „personalizovana“, prilagođena svakom pacijentu, personalizovana medicina danas koristi modernu tehnologiju i znanja iz oblasti molekularne genetike i genomike, omogućujući viši stepen personalizacije, koji će voditi ka značajnom napretku kliničke medicine.³

Uspješna primjena farmakogenomskog testiranja u cilju individualizacije terapije će biti omogućena ubrzanim razvojem novih tehnologija za sekvenciranje genoma. Kompletно sekvenciranje humanog genoma je ultimativni test, koji bi, uz prihvatljivu cijenu, mogao da promijeni budućnost farmakogenomskog testiranja.⁵ Konstantnim smanjivanjem cijene genomskog sekvenciranja može se očekivati da će pacijenti imati u svojim zdravstvenim kartonima kompletan genotip, što će lekarima omogućiti ne samo farmakogenomsku informaciju, već i druge informacije značajne za koncept personalizovane medicine.⁶ Većina studija koja je procjenjivala isplativost favorizovala je farmakogenomsko testiranje.¹⁵

U budućnosti, ako hoćemo da razumijemo funkcionalne implikacije genskog polimorfizma, moramo se usredsrediti i izvan kodirajućih sekvenci genoma, s obzirom da ove sekvence čine samo 1,5% čitavog genoma.⁹ Trenutno nam nedostaje veliki dio informacija o varijacijama u odgovoru na lijekove, a koje je potrebno da razumijemo i koristimo. Može se reći da smo tek na početku našeg razumijevanja odnosa varijacija sekvenci genoma i klinički relevantnih varijacija u odgovoru na lijekove, te su potrebne nove velike studije.^{9,11}

Nema sumnje da ćemo se uskoro suočiti sa stotinama i hiljadama potencijalno signifikantnih varijanti za svaki gen. I ako razvijemo efikasne metode da bi odredili koja varijanta genske sekvence ili strukturna varijanta ima funkcionalnu implikaciju, nemoguće je sve informacije zapamtiti. Stoga će biti neophodni sofisticirani bioinformatički sistemi, ali i kompjuterski sistemi, koji će ovu informaciju prenijeti zdravstvenom timu, koji brine za pacijenta, na način da bude lako i brzo shvaćena i upotrijebljena.⁹

Ulažu se napori da se uključe podaci i iz drugih disciplina, kao što su transkriptomika (analiza RNK transkripta), epigenomika (analiza epigenetičkih modifikacija), proteomika (analiza ekspresije i modifikacije proteina) i metabolomika (analiza skupa malih molekula metabolita dobijenih iz ćelijskih metaboličkih procesa), u kombinaciji sa genomikom (analiza genoma), da bi se vidjelo da li će nam to pomoći u donošenju bolje terapijske odluke, a što bi dovelo do transformacije farmakogenomike u tzv. „farmako-omiku“. Važno je uključiti i druge vrste informacija koje mogu pomoći u optimizaciji i individualizaciji farmakoterapije.^{1,9,16}

Integracija pomenutih disciplina i njihovih baza podataka sa genomikom je značajan izazov. Tako se već sada mogu koristiti podaci o egzomskoj i RNK sekvenci, tj. povezati ge-

nomika i transkriptomika radi boljeg razumijevanja terapijskih meta kod tumora. Integracija se počinje sprovoditi i u psihijatriji. Može se početi sa određivanjem metabolita koji je najviše povezan sa psihijatrijskim fenotipom, koristeći metabolomiku, izvesti klinička ispitivanja (engl. Genome Wide Association Studies, GWAS), da bi se identifikovali geni povezani sa koncentracijom metabolita, i onda funkcionalno validirati te gene i njihove jednonukleotidne polimorfizme. Ovi primjeri nam pokazuju da će u budućnosti biomarkeri odgovora na lijekove sumirati podatke genomike, transkriptomike i proteomike, tj. da ćemo koristiti „farmako-omiku“, da nam pomogne u optimizaciji i individualizaciji terapije.⁹

Na kraju, može se reći da je budućnost medicine u realizaciji ideje personalizovane medicine.⁵ Uprkos izazovima, budućnost personalizovane medicine je obećavajuća zbog brzine napretka u ovoj oblasti i multidisciplinarnih napora da se efikasno implementira farmakogenomika u svakodnevnu kliničku praksu.¹⁷

ZAHVALNICA

Zahvaljujemo se prof. dr Oliveri Miljanović, pedijatru i kliničkom genetičaru, na podršci prilikom pisanja rada.

SUKOB INTERESA

Ne postoje sukobi interesa autora.

LITERATURA

1. Litman T. Personalized medicine - concepts, technologies, and applications in inflammatory skin diseases. *APMIS* 2019; 127: 386-424.
2. Goetz LH, Schork NJ. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertil Steril* 2018; 109: 952-63.
3. Vitezić D. Individualizacija liječenja i personalizirana medicina. U: Francetić I, Vitezić D, ur. *Klinička farmakologija*. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2014: 228-30.
4. Offit K. Personalized medicine: new genomics, old lessons. *Hum Genet* 2011; 130: 3-14.
5. Pavlović S, Zukić B, Petrović-Stojiljković M. Molecular genetic markers as a basis for personalized medicine. *J Med Biochem* 2014; 33: 8-21.
6. Babić N. Clinical pharmacogenomics and concept of personalized medicine. *J Med Biochem* 2012; 31: 281-86.
7. Vrhovac R. Ciljana terapija. U: Francetić I, Vitezić D, ur. *Klinička farmakologija*. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2014: 231-36.
8. Grbović L, Radenković M, Đokić J, Gojković-Bukarica Lj, Dragović GJ. Nove farmakoterapijske strategije: farmakogenetika i genska terapija. *Vojnosanit Pregl* 2007; 64: 707-13.
9. Weinshilboum R, Wang L. Pharmacogenomics: precision medicine and drug response. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 1711-22.
10. Đorđević N, Janković S. Farmakogenetika – budućnost medikamentozne terapije. *Acta Med Medianae* 2007; 46: 57-62.
11. Jančić I, Arsenović Ranin N. Farmakogenetika i farmakogenomika – uticaj jednonukleotidnih polimorfizama na odgovor na lekove. *Arh Farm* 2015; 65: 367-77.
12. Božina N. Farmakogenomika – genski polimorfizam i primjena lijekova. U: Francetić I, Vitezić D, ur. *Klinička farmakologija*. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2014: 247-62.
13. Cicali EJ, Lemke L, Al Alshaykh H, Nguyen K, Cavallari LH, Wiisanen K. How to implement a pharmacogenetics service at your institution. *J Am Coll Clin Pharm* 2022; 5: 1161-75.
14. Abdullah-Koolmees H, van Keulen AM, Nijenhuis M, Deneer VHM. Pharmacogenetics guidelines: overview and comparison of the DPWG, CPIC, CPNDS, and RNPx Guidelines. *Front Pharmacol* 2021; 11: 595219.
15. Morris SA, Alsaidi AT, Verbyla A et al. Cost effectiveness of pharmacogenetic testing for drugs with Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines: a systematic review. *Clin Pharmacol Ther* 2022; 112: 1318-28.
16. Auwerx C, Sadler MC, Reymond A, Kutalik Z. From pharmacogenetics to pharmaco-omics: Milestones and future directions. *HGG Adv* 2022; 3: 100100.
17. Giri J, Moyer AM, Bielinski SJ, Caraballo PJ. Concepts driving pharmacogenomics implementation into everyday healthcare. *Pharmgenomics Pers Med* 2019; 12: 305-18.

Mogućnosti primene ultrazvučno vođene perkutane elektrolize kod mišićno-skeletnog bola

The possibilities of applying ultrasound-guided percutaneous electrolysis for musculoskeletal pain

Marija Trajkov¹, Kristina Stevanović², Dragana Kljajić¹, Ljiljana Šimpraga¹, Milan Ilić¹, Ivan Stojković³

1-Akademija strukovnih studija Beograd, Odsek Visoka zdravstvena škola, Beograd

2-Dom Zdravlja „Dr Milutin Ivković“, Beograd

3-Opšta bolnica, Jagodina

Marija Trajkov¹, Kristina Stevanović², Dragana Kljajić¹, Ljiljana Šimpraga¹, Milan Ilić¹, Ivan Stojković³

1-Academy of Applied Studies Belgrade, The College of Health Sciences, Belgrade, Serbia

2-Health Center „Dr Milutin Ivković“, Belgrade, Serbia

3-General Hospital, Jagodina, Serbia

PRIMLJEN: 05.06.2024.

PRIHVACEN: 17.09.2024.

RECEIVED: 05.06.2024.

ACCEPTED: 17.09.2024.

APSTRAKT

Fizikalna terapija neprekidno se razvija i prilagođava novim saznanjima i tehnologijama kako bi pružila optimalnu podršku pacijentima sa različitim mišićno-skeletnim stanjima. U tom kontekstu, nedavni napredak u tehnologiji i metodama terapije dovodi do uvođenja novih tehnika, a među njima se ističe ultrazvučno vođena perkutana elektroliza. Ova tehnika, koja kombinuje princip elektroterapije (jednosmerne konstantne struje) sa perkutanom aplikacijom igle, postaje sve značajnija u rehabilitaciji pacijenata sa tendinopatijama, miofascijalnim bolnim sindromima i drugim mišićno-skeletnim stanjima. Najveći broj dosadašnjih studija ukazuje njenu efikasnost bilo da se primenjuje kao pojedinačna procedura ili u kombinaciji sa drugim fizikalnim modalitetima i terapijskim vežbama. Terapijski efekti su praćeni u kratkoročnom i dugoročnom periodu. S obzirom na to da je za rešavanje simptoma i posledica mišićno-skeletnog bola ova tehnika skoro uvedena, još uvek se traga za najadekvatnim terapijskim protokolima. Cilj ovog istraživanja bio je da se sagledaju pristupi i terapijski protokoli primene perkutane elektrolize u tretmanu mišićno-skeletnog bola. Rezultati istraživanja ukazuju na pozitivne terapijske efekte i prednosti primene ultrazvučno vođene perkutane elektrolize kod mišićno-skeletnog bola.

Ključne reči: fizikalna terapija; rehabilitacija; terapija bola; elektroliza; ultrasonografija.

ABSTRACT

Physical therapy is constantly evolving and adapting to new information and technologies in order to provide optimal care to patients with various musculoskeletal conditions. In this context, recent advances in technology and therapy methods has led to the introduction of new techniques, among which ultrasound-guided percutaneous electrolysis stands out. This technique, which combines the principle of electrotherapy (constant direct current) with percutaneous needle application, is becoming increasingly significant in the rehabilitation of patients with tendinopathies, myofascial pain syndromes, and other musculoskeletal conditions. The largest number of studies to date indicate its effectiveness, whether it is applied as an individual procedure, or in combination with other physical modalities and therapeutic exercises. The therapeutic effects were monitored in both the short and long term. The most adequate therapeutic protocols are still being sought after, considering that this technique has recently been introduced as a way of decreasing the symptoms and consequences of musculoskeletal pain. The aim of this research was to review the approaches and therapeutic protocols for the application of percutaneous electrolysis in the treatment of musculoskeletal pain. The research results indicate positive therapeutic effects, as well as the advantages of applying ultrasound-guided percutaneous electrolysis for musculoskeletal pain.

Key words: physical therapy; rehabilitation; pain management; electrolysis; ultrasonography.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Marija Trajkov, Vidikovački venac 35, 11000 Beograd, Tel. 065 23 22 957, I-mejl: marija.trajkov@assb.edu.rs, marijastankovic@gmail.com

Marija Trajkov, Vidikovački venac 35, 11000 Belgrade, Serbia Phone +381 65 23 22 957, E-mail: marija.trajkov@assb.edu.rs, marijastankovic@gmail.com

UVOD

Mišićno-skeletni bol, definisan kao bol koji se javlja u mišićima, ligamentima, tetivama, kostima i zglobovima, predstavlja veliki izazov za kliničare i istraživače. Zbog velike učestalosti predstavlja sociomedicinski, psihološki i ekonomski značaj.¹ Njegova pojava često dovodi do smanjene funkcionalne sposobnosti, a mnoga istraživanja su pokazala da u opštoj populaciji mišićno-skeletni bol povećava rizik od hroničnih oboljenja.² Pojam mišićno-skeletnog bola obuhvata širok spektar kliničkih aktuntih i hroničnih stanja, a prema podacima Svetske zdravstvene organizacije 20 do 33% ima neku hroničnu formu.³ U 2020. godini više od 1,63 milijarde ljudi širom sveta imalo je iskustva sa mišićno-skeletnim disfunkcijama.⁴ Kako predstavljaju vodeći uzrok nefatalnog invaliditeta u rešavanju mišićno-skeletnog bola prisutni su brojni terapijski pristupi koji u manjoj ili većoj meri kontrolišu bol i utiču na njegove posledice. U većini slučajeva kliničko donošenje odluka u vezi sa tretiranjem bola je često fokusirano na specifičnu regiju tela, bez mnogo pribegavanja potencijalnom uticaju prognostičkih faktora ili drugih prisutnih problema sa bolom.⁵ U tretiranju mišićno-skeletnog bola najčešće je prisutan multimodalni pristup, gde primena farmakoloških i ostalih rešenja (primena fizikalne terapije, edukacija o bolu, kognitivni i psihološki pristupi) igraju značajnu ulogu.

Primenjujući brojne modalitete (mehaničke, elektromagnete i termičke) fizikalna terapija je značajan pristup u mišićno-skeletnoj problematiki.⁶ Kao integralni deo zdravstvene prakse, neprekidno se razvija i prilagođava novim saznanjima i tehnologijama kako bi pružila optimalnu rehabilitaciju pacijentima sa različitim stanjima. Koristeći toplotne, elektromagnetne, mehaničke procedure i manuelne tehnike, fizikalna terapija pruža mnogobrojne neinvazivne, a napredak tehnologije omogućuje uvođenje invazivnih metoda i pristupa. Za tretman mišićno-skeletnog bola kliničari se često opredeljuju za transkutanu električnu nervnu stimulaciju (TENS), koja primenjuje različite oblike impulsnih ili naizmeničnih struja putem kutanih (kožnih) elektroda. U poslednje vreme u fizikalnu terapiju uvode se i iglene elektrode, pa je tako omogućena i perkutana primena. S obzirom na invazivnost perkutane primene, preciznost tehnike se obezbeđuje ultrazvučnom vizuelizacijom.⁷

Ultrazvuk danas predstavlja jednu od najvažnijih neinvazivnih dijagnostičkih metoda. Uz pomoć sonde i gela (koji se postavljaju na ispitivani deo tela), putem ultrazvučnog aparata na ekranu prikazuju se i analiziraju meka tkiva (mišići različitih regija, potkožno masno tkivo, limfne žlezde, nervi) ili organi. Za njihov pregled, zavisno od položaja i načina pristupa, koriste se različite vrste sonde, koje se razlikuju po frekvenciji ultrazvuka koji emituju. Tehnološkim razvojem, naročito sonde, unapređen je pregled i dijagnostikovanje promena na mišićno-skeletnom sistemu. Mišići, tetive i zglobovi su usled svoje lokalizacije pristupačni za dijagnostikovanje. U ispitivanju mišićno-skeletnog sistema najčešće se koriste visokofrekvente linearne sonde. Ultrazvuk je, zbog svoje visoke senzitivnosti, jednostavnosti primene kao i neškodljivosti, metoda izbora u

otkrivanju promena, naročito na mišićima i tetivama. Primena ultrazvučne dijagnostike omogućuje detektovanje funkcionalnih i morfoloških karakteristika mišića i tetiva.⁸ Prilikom posmatranja mekog tkiva ultrazvuk omogućava otkrivanje i lokalizaciju lezija. Dinamički ultrazvučni pregled (ultrazvuk u realnom vremenu) pokazuje interakcije između povređenog tkiva i okolnih struktura,⁹ pa se njegova primena pokazala kao fundamentalna kada su u pitanju perkutane tehnike.¹⁰

U fizikalnoj terapiji do sada je opisano nekoliko perkutanih tehnika. Neke od njih primenjuju duboko ubadanje, tehniku poznatu kao suva akupunktura (engl. Dry Needling), dok neke tehnike iglu koriste kao elektrodu za plasman električnih modaliteta. Ultrazvučno vođena perkutana elektroliza (engl. Ultrasound-Guided Percutaneous Needle Electrolysis) je inovativna tehnika koje je među fizioterapeutima u poslednjih nekoliko godina stekla ogromnu popularnost. Ova tehnika koristi jednosmernu konstantnu (galvansku) struju koja se u tkivo plasira uz pomoć čvrste iglene elektrode – katode.¹¹ Konstantnom jednosmernom strujom obezbeđuje se elektroliza, koja je definisana kao proces kojim se voda i natrijum hlorid razlažu na svoje sastavne hemijske elemente, brzo pregrupišu i formiraju potpuno nove supstance, natrijum hidroksid (NaOH), divodonik (H₂) i dihlorid (Cl₂).¹² To je zapravo kombinacija mehaničke i električne stimulacije kao metoda za obezbeđivanje kontrolisane mikrotraume zahvaćenih struktura mekog tkiva. Igla se usmerava u lezije mekog tkiva pod direktnom ultrazvučnom vizualizacijom. Tehnika stimuliše lokalni kontrolisani inflamatorni odgovor u kome postoji povećana ćelijska aktivnost i oporavak zahvaćene oblasti.⁷ Ispitivanjem na ljudskim leševima nije utvrđeno da se ovom tehnikom lokalno povećava temperatura na tetivama, masnim i mišićnim tkivima, te ovi rezultati potvrđuju da termički efekat ne treba smatrati mehanizmom kliničkog delovanja perkutane elektrolize.¹³

Perkutana elektroliza primenjena samostalno ili u kombinaciji sa drugim fizikalnim modalitetima pokazala se efikasna za tretman mišićno-skeletnog bola različitog porekla,¹⁴ naročito bola koje je urokovano povredom ili oboljenjem tetiva,¹⁵ mišića¹⁶ ili nerava.¹⁷ Uzimajući u obzir da je metoda relativno nova, broj kliničkih ispitivanja u ovoj oblasti se progresivno povećava. Međutim, još uvek nisu ustanovljeni aplikacioni protokoli za određena stanja, te postoje razlike među autorima. Ovo se naročito odnosi na doziranje, odnosno intenzitet primenjivane struje kao i dužinu stimulacije. Stoga, cilj ovog preglednog rada je da se na osnovu relevantnih naučnih izvora analiziraju dosadnji terapijski pristupi u tretmanu mišićno-skeletnog bola perkutanom elektrolizom.

MATERIJAL I METODE

U skladu sa temom i svrhom prikupljanja literaturnih podataka, korišćene su elektronske baze podataka (PubMed, Google Scholar, Konzorcijum biblioteka Srbije za objedinjenu nabavku (KoBSON)) i zvanični internet sajtovi. Pretraga lit-

erature rađena je primenom adekvatnih ključnih reči (perkutana elektroliza vođena ultrazvukom, perkutana elektroliza iglom, ultrazvukom vođena galvanska tehnika, mišićno-skeletni bol), a u obzir su razmatrane studije i tekstovi na engleskom jeziku koji su objavljeni u periodu od 2014. do 2024. godine. Analizom su obuhvaćene serije slučajeva i radnomizirane kontrolisane studije.

ULTRAZVUČNO VOĐENE PERKUTANE ELEKTROLIZE I MIŠIĆNO-SKELETNI BOL

Najveći broj kliničara ispitivao je perkutanu elektrolizu kod tendinopatija. Tendinopatije podrazumevaju spektar promena koje nastaju u oštećenim i obolelim tetivama, što dovodi do pojave bola i funkcionalne nesposobnosti. Tendinopatiju karakteriše promena u mikrostrukтури tetiva. Za svakodnevno obavljanje aktivnosti neophodno je da tetiva ima sposobnost da izdrži, skladišti ali i da isporuči određenu snagu. U aktivnostima koje zahtevaju drastično ponavljanje i opterećenje tetive, poput aktivnosti vezane za sport, mehanička sila zahteva povećani kapacitet tetive. Tako, u većini slučajeva, tendinopatija nastaje usled prekomerne upotrebe jedne strukture. Uprkos velikom broju mišićno-tetivnih spojnica na čovečijem telu, tendinopatija ima tendenciju da nastane na dve različite anatomske strukture kao što su gornji ekstremitet (naročito rame i lakat) i donji ekstremitet (naročito koleno i skočni zglob).¹⁸

Tabela 1. Pregled analiziranih studija prema autoru, godini izdanja, tipu studije, poreklu bola i karakteristikama uzorka.

R.br.	Autor	Godina	Tip studije	Poreklo bola	Prosečna starost	Broj ispitanika
1.	Abat ¹⁹	2014	Serijski slučajevi	Patelarna tendinopatija	26	40
2.	Valera-Garrido ²⁰	2014	Serijski slučajevi	Lateralni epikondilitis	38	36
3.	Arias-Burja ²¹	2015	RCT	Subakromijalni sindrom	58	36
4.	Abat ²²	2016	RCT	Patelarna tendinopatija	31	60
5.	García Naranjo ¹⁶	2017	RCT	Povreda (whiplash) vrata	36	100
6.	de Miguel Valtierra ²³	2018	RCT	Subakromijalni bolni sindrom	55	50
7.	Lopez-Martos ²⁴	2018	RCT	Miofacijalni bolni sindrom temporo-mandibularnog zgloba	39	60
8.	Valera-Garrido ²⁵	2020	Serijski slučajevi	Rectus Femoris Muscle Injuries	27	13
9.	De-la-Cruz-Torres ²⁶	2020	RCT	Povreda m. soleusa	21	30
10.	Rodríguez-Huguet ¹⁵	2020	RCT	Tendinopatija supraspinatusa	40	36
11.	Rodríguez-Huguet ²⁷	2020	RCT	Lateralni epikondilitis	38	32
12.	López-Royo ²⁸	2021	RCT	Patelarna tendinopatija	32	48
13.	Benito-de-Pedro ²⁹	2023	RCT	Nespecifičan bol u vratu	38	54

RCT – radnomizirano kontrolisano istraživanje

Tako je najveći broj ispitivanja perkutane elektrolize upravo vezan za pomenute anatomske lokacije^{15,19,20,22,23,27} dok mali broj studija je na nespecifičnim strukturama, poput temporo-mandibularnog zgloba.²⁸ Iako se tendinopatija može javiti u ranom životnom dobu, najčešće se javlja između 18 i 65 godine (najveći broj ispitanika iz analiziranih studija imalo je više od 18 godina). Perkutanom elektrolizom pored tendinopatija, tretiraju se povrede mišića (naročito istegnuća). Nekoliko studija daje uvid o efektima perkutane tehnike kod povreda mišića.^{16,25,26,29} Klinički relevantna područja precizno su se pronalazila ultrazvukom visoke rezulucije.

Terapijsko doziranje

Kao i u svim terapijskim pristupima, tako i u rešavanju mišićno-skeletnog bola različitog porekla, izbor parametara u doziranju je od ključnog značaja. Za ultrazvučno vođenu perkutanu elektrolizu ističu se sledeći parametri: intenzitet primenjene galvanske struje, vreme trajanja pojedinačne perkutane elektrolize, dijametar igle, broj ponavljanja uboda u jednom tretmanu, broj tretmana na nedeljnom nivou kao i ukupan broj tretmana.

Tabela 2. Pregled analiziranih studija prema terapijskom protokolu.

R.br.	Autor	Intenzitet /mA	Trajanje tretmana/ broj uboda	Dijametar igle/mm	Broj tretmana po nedelji	Ukupno nedelja
1.	Abat ¹⁹	3	NN / 3puta	0.30 x 0.32	0/5	≥ 10
2.	Valera-Garrido ²⁰	4-6	3 sec / 3puta	0.3 x 25	1	4-6
3.	Arias-Burja ²¹	0.35	1.2 min / NN	0.3 x 25	1	4
4.	Abat ²²	2	NN / 3puta	0.25 x 25	0.5	≥ 2mes
5.	García Naranjo ¹⁶	2-4	1-2 min / NN	0.25 x 0.16	1	3
6.	de Miguel Valtierra ²³	0.35	90 sec / NN	0.3 x 25	1	5
7.	Lopez-Martos ²⁴	2	3 sec / 3puta	0.25 x 40	1	3
8.	Valera-Garrido ²⁵	1.5-2	3 sec / 5puta	0.30 x 30	1	1
9.	De-la-Cruz-Torres ²⁶	2.5	3 sec / 3puta	0.30 x 40	1	2
10.	Rodríguez-Huguet ¹⁵	0.35	1.2 min / NN	0.30	1	4
11.	Rodríguez-Huguet ²⁷	0.35	1.2 min / NN	0.30	1	4
12.	López-Royo ²⁸	3	3 sec / 3puta	0.25 x 25	0.5	8
13.	Benito-de-Pedro ²⁹	1.5	5 sek / NN	0.30 x 30	1	1

NN – nije navedeno

Pored toga, naovođena je pozicija segmenta koji se tretirao, ugao pod kojim je igla penetrirala u tkivo, a pojedini su naveli i dubinu penetracije igle u tkivo. Intenzitet struje meren u miliamperima (mA) je različito primenjivan i kretao se od 0,3 mA do 6 mA. Jačina intenziteta je uglavnom bila povezana sa trajanjem pojedinačnog tretmana (od 3 sekunde do 1,2 minu-

ta). Može se primetiti da ukoliko je primenjivan jači intenzitet, vreme trajanja pojedinačnog tretmana je bio kraći i obrnuto. Većina uređaja za perkutane elektrolize omogućuje manuelno podešavanje intenziteta. Nasuprot tome, u većini aparata polaritet je fiksiran, odnosno može se koristiti samo katodni tok. Tehnika se uglavnom primenjivala jednom nedeljno ili jednom u dve nedelje, dok ukupan broj tretmana u različitim studijama varira (Tabela 2). Kako je perkutana elektroliza relativno invazivna tehnika, aplikacija zahteva pojačane mere opreza, tehniku bi trebalo da izvedu fizioterapeuti sa dugogodišnjim iskustvom, kao što je slučaj u svim obuhvaćenim studijama.

Procena efikasnosti

Kao glavni simptom koji pacijenti sa mišićno-skeletnom problematikom iskuse je bol, a zatim i problem funkcionalnosti. Kao mere ishoda tokom tretmana, tokom kratkoročnog, a kod nekih studija i dugoročnog perioda praćenja, procenjena je jačina bola (ocena intenziteta bola, testovi palpacije i provokacije), funkcionalnost i strukturne promene tetiva. Treba napomenuti da su se efekti tretmana ispitivali odmah po tretmanu,²⁸ posle nekoliko nedelja,^{16,21,24,20,26,28} meseci^{22,23,24,25,27} pa čak i godina.^{15,19,20}

Intenzitet bola je procenjivan na nekoliko načina. Subjektivno ocenjivanje bola na vizuelno analognoj skali (visual analogue scale - VAS) gde se registrovala jačina bola (od 0 gde bola nema do 10 gde se percipita najjači bol) ili numeričkom skali (numerical pain rating scale - NPRS) prilikom mirovanja ili prilikom aktivnosti. Za procenu mišićno-skeletnog bola pojedini kliničari su koristili digitalni algometar, odnosno prag pritiska bola (engl. pain pressure threshold - PPT) koji se koristi za merenje osetljivosti dubokog mišićnog tkiva. Testom se procenjuje količina pritiska na određenom mišiću lokaciji pri čemu se primenjuje promenljiv pritisak (od 0,5 do 1 kg/sec) vertikalno u odnosu na mišić. Pored toga, primenjivani su testovi provokacije, kao na primer Cozen i Thompson test (za provokaciju bola kod lateralnog epikondilita).

Procena funkcionalnosti je varirala u zavisnosti od anatomske lokacije. Za funkcionalnost ramenog pojasa, najčešće je korišćen upitnik za nesposobnost ruke, ramena i šake (engl. disabilities of the arm, shoulder and hand - DASH) i upitnik o bolu i ograničenoj pokretljivosti ramena (engl. shoulder pain and disability index - SPADI). Zatim, za zglobov kolena, kod patelarne tendinopatije, primenjivan je upitnik za procenu bola i funkcionalnosti (engl. Victorian Institute of Sport Assessment - VISA-P). Za cervikalnu kičmu korišćen je upitnik za procenu bola (engl. Northwick Park Neck Pain Questionnaire - NPQ). Procena funkcionalnosti zgloba procenjena je i primenom standardnog terapijskog merenja obima pokreta ili evidentiranjem dana za potpuni povratak u igru.

Postignuti terapijski efekti

Postignuti terapijski efekti primenjivane elektrolize uglavnom su povezani sa terapijskim protokolom i kombinacijom sa drugim fizikalnim modalitetima i terapijskim vežbama. U većini obuhvaćenih studija primena ove tehnike je dovela do očekivanih pozitivnih ishoda.

Tabela 3. Pregled analiziranih studija prema proceni bola, funkcionalnosti i postignutim rezultatima.

R.br.	Autor	Procena bola i funkcionalnosti	Rezultati
1.	Abat ¹⁹	VISA - P (upitnik za procenu bola i funkcionalnosti)	Značajno dugoročno poboljšanje funkcije kolena u kombinaciji sa ekscentričnim vežbama
2.	Valera-Garrido ²⁰	DASH (nesposobnost ruke, ramena i šake); VAS (vizuelno analogna skala); PPT (prag pritiska bola)	Simptomi i strukturne promene su smanjene
3.	Arias-Buría ²¹	NPRS (numerička skala procene bole); DASH (procena funkcionalnost ramenog pojasa)	Neznatni ishodi na bol i funkcionalnost u ramenom zglobu
4.	Abat ²²	VISA - P (upitnik za procenu bola i funkcionalnosti)	Kombinacija elektrolize sa vežbama dala je bolje rezultate od konvencionalne fizikalne terapije
5.	García Naranjo ¹⁶	VAS (vizuelno analogna skala); NPQ (upitnik za procenu bola vratne kičme); PPT (prag pritiska bola)	Nije bilo značajne prednosti elektrolize u odnosu na primenu fizikalne terapije
6.	de Miguel Valtierra ²³	DASH (nesposobnost ruke, ramena i šake); PPT (prag pritiska bola); SPADI (upitnik o bolu i ograničenoj pokretljivosti ramena); Obim pokreta	Kombinacija elektrolize sa vežbama nije dala veće rezultate od grupe koja je imala samo vežbe i manualnu terapiju
7.	Lopez-Martos ²⁴	Bol pri mirovanju i pri zvakanju	Smirivanje simptoma ranije u grupi koja je imala elektrolizu
8.	Valera-Garrido ²⁵	Povratak u igru; UZ (ultrazvuk)	Oporavak mišića bez ponovnih povreda
9.	De-la-Cruz-Torres ²⁶	VAS (vizuelno analogna skala); Funkcionalna procena	Kombinovana primena elektrolize sa vežbama pokazala je najbolje rezultate
10.	Rodríguez-Huguet ¹⁵	NPRS (numerička skala bola); ROM (obim pokreta); TPPT (prag pritiska bola na triger tačkama)	Dugoročni efekat na smanjenju bola i prednosti elektrolize i programa vežbanja u odnosu na suvu akupunkтуру
11.	Rodríguez-Huguet ²⁷	NPRS (numerička skala bola); ROM (obim pokreta); PPT (prag pritiska bola); SF-12 (procena kvaliteta života)	Prednosti elektrolize i programa vežbanja na smanjenje bola i povećanje obima pokreta u odnosu na suvu akupunkтуру
12.	López-Royo ²⁸	VISA - P (upitnik za procenu bola i funkcionalnosti); VAS (vizuelno analogna skala); SF-12 (procena kvaliteta života); UZ (ultrazvuk)	Nije pokazana prednost elektrolize u odnosu na ekcentrične vežbe i suvu akupunkтуру
13.	Benito-de-Pedro ²⁹	NPQ (upitnik za procenu bola); PPT (prag pritiska bola); ROM (obim pokreta u vratnoj kičmi);	Povećan obim pokreta u grupi elektrolize; dok po pitanju intenziteta bola nije bilo razlike među grupama

Pokazalo se da tretman elektrolize u kombinaciji sa vežbama, konkretno ekscentričnim, efikasno poboljšava simptome patelarne tendinopatije i omogućuje brz povratak na prethodni nivo aktivnosti nakon nekoliko sesija.²² U odnosu na konvencionalnu fizikalnu terapiju (primenu lasera, interfer-

entnih struja i ultrazvuka) primena elektrolize u kombinaciji sa ekscentričnim vežbama dala je bolje rezultate u tretmanu patelarne tendinopatije.²² Pored toga, autori koji su kod subakromijalnog bola upoređivali razlike u efektima primenjujući vežbe, maneulnu terapiju i elektrolizu došli su do sličnih rezultata.²³ Takođe, perkutana elektroliza imala je prednost kod subakromijalnog bola u odnosu na suhu akupunkturu na dugoročnom planu, konkretno praćeno godnu dana nakon tretmana.¹⁵ Simptomi i degenerativne strukturalne promene kod hroničnog lateralnog epikondilitisa su se smanjile nakon primene elektrolize u kombinaciji sa vežbama istezanja,²⁰ a u odnosu na suhu akupunkturu primećeno je smanjenje bola i povećanje obima pokreta.¹⁵ Primena fizikalnih modaliteta naspram elektrolize proučavana je u tretmanu temporomandibularnog zgloba, gde su se simptomi bola ranije povukli u grupi koja je primala elektrolizu za razliku od grupe koja je imala suhu akupunkturu.²⁴ Međutim, nisu svi autori naišli na iste rezultate. Primena perkutane elektrolize u odnosu na vežbe i suhu akupunkturu nije bila u značajnoj prednosti^{16,21,28} u manjem broju studija.

ZAKLJUČAK

Primena ultrazvučno vođene perkutane elektrolize u fizikalnoj terapiji predstavlja značajan korak napred u tretmanu mišićno-skeletnog bola različitog porekla. Iako su dostupne studije obećavajuće, potrebna su dalja istraživanja kako bi se bolje razumeli mehanizmi delovanja ove tehnike, identifikovali optimalni protokoli tretmana i utvrdili dugoročni efekti. Dalje, istraživanje bi trebalo da se fokusira na standardizaciju procedura, identifikaciju indikacija i kontraindikacija, kako bi se osigurala efikasna i sigurna primena perkutane elektrolize u praksi fizikalne terapije.

LITERATURA

1. El-Tallawy SN, Nalamasu R, Salem GI, et al. Management of musculoskeletal pain: an update with emphasis on chronic musculoskeletal pain. *Pain Ther* 2021; 10: 181-209.
2. Williams A, Kamper SJ, Wiggers JH, et al. Musculoskeletal conditions may increase the risk of chronic disease: A systematic review and metaanalysis of cohort studies. *BMC Med* 2018; 16: 1-9.
3. World Health Organization. Musculoskeletal health: Geneva: Word Health Organization, 2022. (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions>).
4. GBD 2021 Osteoarthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990-2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol* 2023; 5: 508-22.
5. Babatunde OO, Jordan JL, Van der Windt DA, et al. Effective treatment options for musculoskeletal pain in primary care: A systematic overview of current evidence. *PloS One* 2017; 12: e0178621.
6. Mannerkorpi K, Henriksson C. Non-pharmacological treatment of chronic widespread musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 513-34.
7. Valera-Garrido F, Minaya-Muñoz F. Fundamentos y principios de la electrolisis percutánea musculoesquelética. In *Fisioterapia Invasiva*. 2nd ed. Barcelona: Elsevier, 2016: 390-91.
8. Stević R, Mašulović D. Ultrazvuk u dijagnostici povreda mišića i tetiva. *Srp Arh Celok Lek* 2009; 137: 647-52.
9. Robotti G, Draghi F, Bortolotto C, et al. Ultrasound of sports injuries of the musculoskeletal system: gender differences. *J Ultrasound* 2020; 23: 279-85.
10. Pirri C, Pirri N, Stecco C, et al. 'Ultrasound Examination' of the musculoskeletal system: bibliometric/visualized analyses on the terminology (change). *Tomography* 2023; 9: 352-61.
11. Sánchez Ibañez JM. Clinical course in the treatment of chronic patellar tendinopathy through ultrasound guided Percutaneous Electrolysis Intratissue (EPI®): study of a population series of cases in sport. Ph.D. Thesis, Honolulu: Atlantic International University, 2009.
12. Colmena, C. New technique in tendon sport recovery. Percutaneous Electrolysis Intratissue (EPI®). *Int J Phys Med R habil* 2013; 1: 1000113.
13. Borrella-Andrés S, Malo-Urriés M, Pérez-Bellmunt A, et al. Application of percutaneous needle electrolysis does not elicit temperature changes: an in vitro cadaveric study. *Int J Environ Res Public Health* 2023; 19: 15738.
14. Gómez-Chiguano GF, Navarro-Santana MJ, Cleland JA, et al. Effectiveness of ultrasound-guided percutaneous electrolysis for musculoskeletal pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain Med* 2021; 22: 1055-71.
15. Rodríguez-Huguet M, Góngora-Rodríguez J, Rodríguez-Huguet P, et al. Effectiveness of percutaneous electrolysis in supraspinatus tendinopathy: a single-blinded randomized controlled trial. *J Clin Med* 2020; 6: 1837.
16. García Naranjo J, Barroso Rosa S, Loro Ferrer JF, et al. A novel approach in the treatment of acute whiplash syndrome: ultrasound-guided needle percutaneous electrolysis. a randomized controlled trial. *Orthop Traumatol Surg Res* 2017; 103: 1229-234.
17. Margalef R, Valera-Garrido F, Minaya-Muñoz F, et al. Percutaneous needle electrolysis reverses neurographic signs of nerve entrapment by induced fibrosis in mice. *Evid Based Complement Altern Med* 2020; 2020: 6615563.
18. Millar NL, Silbernagel KG, Thorborg K, et al. Tendinopathy. *Nat Rev Dis Primers* 2021; 7: 1. (Erratum in: *Nat Rev Dis Primers* 2021; 7: 10).
19. Abat F, Sánchez-Sánchez JL, Martín-Nogueras AM, et al. Randomized controlled trial comparing the effectiveness of the ultrasound-guided galvanic electrolysis technique (USGET) versus conventional electro-physiotherapeutic treatment on patellar tendinopathy. *J Exp Orthop* 2016; 3: 34.
20. Valera-Garrido F, Minaya-Muñoz F, Medina-Mirapeix F. Ultrasound-guided percutaneous needle electrolysis in chronic lateral epicondylitis: short-term and long-term results. *Acupunct Med* 2014; 32: 446-54.
21. Arias-Buría JL, Truyols-Domínguez S, Valero-Alcaide R, et al. Ultrasound-guided percutaneous electrolysis and eccentric exercises for subacromial pain syndrome: a randomized clinical trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 315219.
22. Abat F, Gelber PE, Polidori F, Monllau JC, Sanchez-Ibañez JM. Clinical results after ultrasound-guided intratissue percutaneous electrolysis (EPI®) and eccentric exercise in the treatment of patellar tendinopathy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2015; 23: 1046-52.

23. de Miguel Valtierra L, Salom Moreno J, Fernández-de-Las-Peñas C, et al. Ultrasound-guided application of percutaneous electrolysis as an adjunct to exercise and manual therapy for subacromial pain syndrome: a randomized clinical Trial. *J Pain* 2018; 19: 1201-10.

24. Lopez-Martos R, Gonzalez-Perez LM, Ruiz-Canela-Mendez P, et al. Randomized, double-blind study comparing percutaneous electrolysis and dry needling for the management of temporomandibular myofascial pain. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2018; 23: e454-e462.

25. Valera-Garrido F, Jiménez-Rubio S, Minaya-Muñoz F, et al. Ultrasound-guided percutaneous needle electrolysis and rehab and reconditioning program for rectus femoris muscle injuries: a cohort study with professional soccer players and a 20-week follow-up. *Appl Sci* 2020; 10: 7912.

26. De-la-Cruz-Torres B, Barrera-García-Martín I, Valera-Garrido F, et al. Ultrasound-guided percutaneous needle electrolysis in dancers with chronic soleus injury: a randomized clinical trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2020; 2020: 4156258.

27. Rodríguez-Huguet M, Góngora-Rodríguez J, Lomas-Vega R, et al. Percutaneous Electrolysis in the treatment of lateral epicondylalgia: a single-blind randomized controlled trial. *J Clin Med* 2020; 9: 2068.

28. López-Royo MP, Ríos-Díaz J, Galán-Díaz RM, et al. A comparative study of treatment interventions for patellar tendinopathy: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2021; 102: 967-75.

29. Benito-de-Pedro AI, Becerro-de-Bengoa-Vallejo R, Losa-Iglesias ME, et al. Efficacy of deep dry needling versus percutaneous electrolysis in ultrasound-guided treatment of active myofascial trigger points of the levator scapulae in short-term: a randomized controlled trial. *Life (Basel)* 2023; 13: 939.

Savremeni pristup u prevenciji i terapiji fenomena zastoja koronarnog protoka

Contemporary approach to prevention and therapy of the no-reflow phenomenon

Zoran Stajić¹, Sunčica Panić², Goran Davidović^{3,4}

1-Kliničko-bolnički centar Zemun, Služba kardiologije, Beograd
2-Kliničko-bolnički centar „Dr Dragiša Mišović - Dedinje“, Odeljenje kardiologije, Beograd
3-Univerzitetski klinički centar Kragujevac, Klinika za kardiologiju, Kragujevac
4-Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka, Kragujevac

PRIMLJEN: 30.07.2024.

PRIHVACEN: 08.08.2024.

Zoran Stajic¹, Suncica Panic², Goran Davidovic^{3,4}

1-Clinical Hospital Centre Zemun, Service of Cardiology, Belgrade, Serbia
2-Clinical Hospital Centre "Dr Dragisa Misovic - Dedinje", Department of Cardiology, Belgrade, Serbia
3-University Clinical Centre Kragujevac, Clinic of Cardiology, Kragujevac, Serbia
4-University of Kragujevac, Faculty of Medical Science, Kragujevac, Serbia

RECEIVED: 30.07.2024.

ACCEPTED: 08.08.2024.

APSTRAKT

No-reflow fenomen (fenomen zastoja koronarnog protoka) je definisan kao stanje neadekvatne (nekompletne) perfuzije miokarda kroz određeni segment koronarne cirkulacije, u odsustvu mehaničke opstrukcije epikardne koronarne arterije, odnosno bez prisustva značajne rezidualne stenozе, spazma, okluzivne disekcije ili intrakoronarne tromboze. Razvoj no-reflow fenomena kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom višestruko povećava rizik od ranih kliničkih komplikacija i mortaliteta. Rane intrahospitalne komplikacije se manifestuju u vidu hemodinamske nestabilnosti, akutne srčane insuficijencije uključujući i kardiogeni šok, rupture miokarda, a nastaju kao posledica ekstenzije područja miokardne nekroze, malignih srčanih aritmija, poremećaja u sprovođenju i akutnog edema pluća. Cilj ovog preglednog rada je da se prikažu savremeni aspekti prevencije i terapijskih mogućnosti kod bolesnika sa razvijenim no-reflow fenomenom. Prevencija podrazumeva primenu različitih strategija pre kompletnog ponovnog otvaranja okludirane infarktne koronarne arterije, s ciljem pripreme koronarne mikrocirkulacije za reperfuziju. Preventivne mere bi trebalo da budu usmerene prema različitim patofiziološkim mehanizmima nastanka no-reflow fenomena da bi bile efikasne, od redukcije ukupnog ishemijskog vremena, do primene različitih farmakoloških i nefarmakoloških mera. Primena terapijskih mera je pak potrebna u slučaju neuspešne prevencije i razvoja no-reflow fenomena. U ovom kontekstu terapijski agensi treba da budu efikasni tokom aktuelnog i progresivnog oštećenja miokardne

ABSTRACT

"No-reflow" phenomenon (coronary flow stagnation phenomenon) is defined as a state of inadequate (incomplete) myocardial perfusion through a certain segment of the coronary circulation, in the absence of mechanical obstruction of the epicardial coronary artery, i.e. without the presence of significant residual stenosis, spasm, occlusive dissection or intracoronary thrombosis. The development of the "no-reflow" phenomenon in patients with acute myocardial infarction with ST elevation increases the risk of early clinical complications and mortality many times over. Early intrahospital complications are manifested in the form of hemodynamic instability, acute heart failure including cardiogenic shock, myocardial rupture, and arise as a result of the extension of the area of myocardial necrosis, malignant cardiac arrhythmias, conduction disorders and acute pulmonary edema. The aim of this review is to present the modern aspects of prevention and therapeutic possibilities in patients with the developed "no-reflow" phenomenon. Prevention involves the application of various strategies before the complete reopening of the occluded infarcted coronary artery, with the aim of preparing the coronary microcirculation for reperfusion. Preventive measures should be directed towards different pathophysiological mechanisms of the "no-reflow" phenomenon in order to be effective, from the reduction of the total ischemic time, to the application of various pharmacological and non-pharmacological measures. Application of therapeutic measures is necessary in case of unsuccessful prevention and development of "no-reflow" phenomenon. In this context, therapeutic agents should be effective

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Zoran Stajić, Kliničko-bolnički centar Zemun, Vukova 9, 11080 Beograd, Tel: 063 82 39 795, I-mejl: zoran0312@yahoo.com
Zoran Stajic, Clinical Hospital Centre Zemun, Vukova 9, 11080 Belgrade, Serbia, Phone + 381 63 82 39 795, E-mail: zoran0312@yahoo.com

cirkulacije, a savremena metoda primarne perkutane koronarne intervencije pruža mogućnosti isporučivanja visokih lokalnih doza farmakoloških agenasa direktno u infarktenu koronarnu arteriju, za razliku od tradicionalnog lečenja primenom fibrinolitičke terapije.

Ključne reči: infarkt miokarda sa ST elevacijom; perkutana koronarna intervencija; fenomen zastoja koronarnog protoka.

UVOD

Savremenu definiciju no-reflow fenomena (NRF) odn. fenomena zastoja koronarnog protoka koja je i danas aktuelna postavili su Eeckhout i Kern 2001. godine koji su NRF definisali kao stanje neadekvatne (nekompletne) perfuzije miokarda kroz određeni segment koronarne cirkulacije, u odsustvu mehaničke opstrukcije epikardne koronarne arterije, odnosno bez prisustva značajne rezidualne stenozе, spazma, okluzivne disekcije ili intrakoronarne tromboze.¹

Reperfuzioni NRF je najčešći i klinički najznačajniji oblik koji može da nastane tokom farmakološke (primena trombolitičke terapije) ili mehaničke (izvođenje primarne perkutane koronarne intervencije - pPKI) reperfuzije. Osim mikrovaskularnog oštećenja (MVO) izazvanog distalnom embolizacijom tromba i tkivnog debrisa, ishemijsko-reperfuzionna povreda ima dominantan uticaj u patogenezi. Nakon uspostavljanja protoka u infarktnoj arteriji, nagle biohemijske i metaboličke promene u ishemijskom miokardu dovode do kombinovanih efekata na koronarnu mikrocirkulaciju, koje obuhvataju rapidno uspostavljanje fiziološkog pH, oštećenje mitohondrija, intraćelijsko nakupljanje kalcijuma i aktivaciju inflamatornih ćelija, hemotaksu neutrofila, oslobađanje slobodnih kiseoničnih radikala, hiperkontrakciju kardiomiocita i edem intersticijuma. Interakcija svih ovih procesa dovodi do nastanka različitog stepena mikrovaskularne disfunkcije i opstrukcije, kao i do letalne reperfuzione povrede potencijalno vijabilnog ishemijskog miokarda, što se klinički manifestuje reperfuzionim aritmijama, disfunkcijom miokarda i ekspanzijom infarktne zone.¹

Razvoj NRF povećava za deset puta rizik od ranih kliničkih komplikacija kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom (STEMI). Rane intrahospitalne komplikacije se manifestuju u vidu hemodinamske nestabilnosti, akutne srčane insuficijencije uključujući i kardiogeni šok, rupture miokarda, a nastaju kao posledica ekstenzije područja miokardne nekroze, malignih srčanih aritmija, poremećaja u sprovođenju i akutnog edema pluća.² Fatalne aritmije su primarne komplikacije bolesnika sa NRF sa najvećom učestalošću tokom prvih sati i smanjenjem učestalosti u kasnijem vremenskom periodu. Akutna srčana insuficijencija nastaje kao posledica sistolne disfunkcije leve komore koja je u korelaciji sa veličinom zone miokardne nekroze. Bolesnici kod kojih nastane NRF imaju povišen i kratkoročni i dugoročni mortalitet u periodu do pet godina. Tako se mortalitet bolesnika sa STEMI koji razviju NRF kreće i do 30,2% u periodu do 5 godina.³ NRF

tive during current and progressive myocardial circulation damage, and the modern method of primary percutaneous coronary intervention provides the possibility of delivering high local doses of pharmacological agents directly to the infarcted coronary artery, unlike traditional treatment using fibrinolytic therapy.

Key words: ST elevation myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; "no-reflow" phenomenon.

je nezavisan prediktor neželjenih kliničkih događaja nezavisno od veličine infarkta, i snažno je udružen sa srčanom insuficijencijom i povišenim mortalitetom.

MATERIJAL I METODE

U cilju prikupljanja literaturnih podataka, korišćene su PubMed, Scopus i Google Scholar baze podataka i zvanični internet sajtovi. Pretraga literature rađena je primenom sledećih ključnih reči: no-reflow, akutni infarkt miokarda, ST elevacija, primarna perkutana koronarna intervencija, reperfuzija. Literatura koja je uzeta u obzir obuhvatala je tekstove na engleskom jeziku objavljene u periodu od 1995. do 2024. godine. Literaturu su činili sistematični i narativni pregledni radovi, kritički pregledi, meta analize, kontrolisane randomizovane studije, dvostruko slepe randomizovane studije, monografije, smernice i tekstovi na zvaničnim internet sajtovima.

PREVENCIJA FENOMENA ZASTOJA KORONARNOG PROTOKA

Prevenција NRF podrazumeva primenu različitih strategija pre kompletnog ponovnog otvaranja okludirane infarktne koronarne arterije, s ciljem pripreme koronarne mikrocirkulacije za reperfuziju. Preventivne metode bi trebalo da budu usmerene prema različitim patofiziološkim mehanizmima nastanka NRF da bi bile efikasne. Ipak, poslednjih dvadesetak godina fokus istraživanja je bio uglavnom na redukciji veličine infarkta, odnosno skraćenju vremena „od vrata do balona”. Rana reperfuzija primenom pPKI i trombolitičkim lekovima dovodi do redukcije veličine infarkta i poboljšanja kliničkog ishoda. Međutim, smanjivanje vremena „od vrata do balona” dostiglo je poslednjih godina svoj plato i dodatno smanjenje ne doprinosi daljem smanjenju mortaliteta. Iz toga proizilazi da su potrebni novi pristupi koji bi dalje poboljšali klinički ishod bolesnika sa STEMI, s obzirom da je jednomesečni mortalitet i dalje visok, a da jedna četvrtina starijih bolesnika nakon STEMI razvije srčanu insuficijenciju. Prema tome, mikrovaskularna opstrukcija i NRF su glavni i još uvek nerešeni problemi bolesnika sa STEMI i predstavljaju glavni cilj trenutnih istraživanja vezanih za STEMI.

Prevenција NRF započinje pre svega kontrolom faktora rizika kod svih asimptomatskih pacijenata sa povišenim kardiovaskularnim rizikom. Najpotentniji endogeni mehanizam ograničenja veličine infarkta je ishemijsko prekoncioni-

ranje. Brojni faktori rizika, lekovi i alkoholna pića mogu uticati na ishemijsko prekondicioniranje. Nitrati imaju pozitivan efekat na rano i kasno prekondicioniranje i njihova hronična primena može kod nekih bolesnika sprečiti nastanak okluzivnog infarkta (STEMI) odnosno dovesti do njegove transformacije u neokluzivni infarkt (NSTEMI). Udaljena ishemija sa ciklusima intermitentne ishemije ekstremiteta obezbeđuje uspešnost ishemijskog prekondicioniranja i kardioprotekcije, što je pokazano u studijama sa bolesnicima podvrgnutih PKI i koronarnoj hirurgiji. Tako je još u studiji Bøtke-a i sar.⁴ pokazano da udaljeno prekondicioniranje pomoću intermitentne ishemije ruke tokom 4 ciklusa inflacije i deflacije manžetne na nadlaktici u trajanju od po 5 minuta dovodi do bolje prezeracije miokarda snimanjem na kardiomagnetnoj rezonanciji u odnosu na kontrolnu grupu bez udaljene ishemije. Takođe, konkomitantna primena morfina tokom pPKI pozitivno utiče na udaljeno prekondicioniranje. Konačno, dokazano je da udaljeno prekondicioniranje utiče i na kompleksne funkcije adheziivnih molekula na neutrofilima koji imaju važnu ulogu u patogenezi nastanka no-reflow fenomena.

Efikan sistem organizacije hitne medicinske pomoći omogućava redukciju ishemijskog vremena i predstavlja ključnu kariku u prevenciji veličine infarkta i komplikacija kod svih bolesnika koji zahtevaju primenu hitne reperfuzione terapije, pPKI ili fibrinolize. Shodno tome, prema aktuelnim preporukama Evropskog udruženja za kardiologiju (eng. ESC) za lečenje bolesnika sa STEMI, vreme od prvog medicinskog kontakta do uspostavljanja dijagnoze STEMI na EKG-u treba da bude ≤ 10 minuta, a vreme do reperfuzije ≤ 120 minuta.⁵ Štetni efekti prologirane ishemije mogu biti potencijalno limitirani lekovima koji modulišu miokardnu potrošnju kiseonika kao što su na pr. beta-blokatori. Izvesni korisni efekti karvedilola, kao i fosinopрила i valsartana na koronarni NRF i veličinu infarkta su dokazani u animalnim studijama, međutim podaci o korisnosti ovih lekova u kliničkim uslovima na NRF do sada nisu publikovani.

Adenozin je lek sa potentnim vazodilatatornim, anti-inflamatornim i anti-trombocitnim dejstvima i kao takav do sada najviše ispitan u kliničkim studijama u smislu prevencije NRF. Rane eksperimentalne studije sa adenozinom su pokazale korisno dejstvo u redukciji veličine infarkta i popravljaju funkcije miokarda zahvaćenog ishemijom. Kasnije studije u humanoј populaciji su potvrdile ove efekte i pokazale da ovi korisni efekti nastaju kao posledica redukcije neutrofilima posredovanog oštećenja endotela u koronarnoj cirkulaciji. Dosadašnje studije sa adenozinom su pokazale da pozitivni efekti adenozina u prevenciji NRF zavise pre svega od doze i načina primene, odnosno samo primena visokih doza adenozina administriranih intrakoronarnim putem pokazuje obećavajuće rezultate. U skladu sa ovim Marzili i sar.⁶ su pokazali da intrakoronarna primena 4 mg adenozina pre ponovnog kompletnog otvaranja infarktne arterije značajno snižava incidenciju NRF, dok primena manjih doza adenozina (120 μ g) nakon aspiracije tromba nije pokazala bolje rezultate u prevenciji NRF u odnosu na placebo. I nedavno publikovana

studija Sadeghian i sar.⁷ je potvrdila značajnu redukciju NRF kod bolesnika koji su neposredno pre stentiranja primili intrakoronarni bolus adenozina u odnosu na bolesnike koji su dobili placebo. Suprotno navedenom, u studiji AMISTAD-II još 2005. godine kod bolesnika sa STEMI lečenih pPKI ili fibrinolitičkom terapijom, nije zapažena razlika u pogledu kliničkih ishoda, razvoja srčane insuficijencije, ponovljenih hospitalizacija ili ukupnog mortaliteta 6 meseci nakon infarkta kod bolesnika koji su primili adenozin u 3-časovnoj intraven-sknoj infuziji u odnosu na placebo.

Nikorandil je savremeni hibridni lek, u fokusu istraživanja poslednjih godina u prevenciji NRF. Predstavljajući kombinaciju ATP-zavisnog otvarača K⁺ kanala i nikotinamid nitrata, za koji je pokazano da smanjuje veličinu infarkta i incidenciju aritmija nakon okluzije i reperfuzije u eksperimentalnim uslovima, verovatno mehanizmom supresije nastanka slobodnih radikala i modulacijom aktivacije neutrofila. Takođe, nikorandil ima i vazodilatatorna dejstva i stimulišuće efekte na prekondicioniranje. Intravenska bolus administracija nikorandila pre pPKI pokazano je da popravljajući angiografske indekse NRF, kao i klinički ishod bolesnika sa STEMI, utičući protektivno na sistolnu funkciju leve komore i redukciju rizika od srčane insuficijencije. Nedavno publikovana klinička studija je potvrdila da i intrakoronarna primena nikorandila tokom pPKI smanjuje indeks mikrovaskularne rezistencije, dovodeći po povećanja koronarne rezerve protoka.⁸ Nedavno je i velika meta-analiza koja je uključila 18 randomizovanih studija sa ukupno 2055 bolesnika, potvrdila pozitivna dejstva periproceduralne primene nikorandila na koronarni protok i redukciju NRF, kao i popravljajući sistolnu funkciju, poboljšavaju klinički ishod i prognozu bolesnika sa STEMI nakon pPKI.⁹

Verapamil je blokator kalcijumskih kanala čije dejstvo je već veoma rano bilo ispitivano u prevenciji NRF. Tako je još 1997. godine publikovana mala randomizovana studija od 40 bolesnika sa STEMI, u kojoj je pokazano da je intrakoronarna primena verapamila bila udružena sa boljom mikrovaskularnom funkcijom koja je procenjivana miokardnom kontrastnom ehokardiografijom. Međutim, u kasnijim istraživanjima prevencije NRF prednost su dobili noviji i savremeniji vazodilatatori.

Nitroprusid je direktni donor azot-monoksida koji ne podleže intraćelijskom mehanizmu u generisanju azot-monoksida. Deluje kao koronarni vazodilatator i njegovo dejstvo traje duže od dejstva adenozina. U studiji Amit i sar.¹⁰ nije pokazan pozitivan efekat intrakoronarne primene nitroprusida u prevenciji NRF i popravljaju miokardne perfuzije. Međutim, kasnija studija Zhao i sar.¹¹ je pokazala da profilaktička primena nitroprusida zajedno sa tirofibarom, administriranim preko aspiracionog katetera popravljajući angiografske pokazatelje koronarne cirkulacije i smanjuje veličinu infarkta. Ipak treba naglasiti da primena nitroprusida u prevenciji NRF nije do sada ekstenzivnije ispitivana, već samo u terapiji.

Osim farmakološke prevencije NRF i mehanička prevencija primenom manuelne aspiracije intrakoronarnog tromba ima značajno mesto u strategiji prevencije NRF. Pozitivni efekti tromboaspiracije se ostvaruju preko smanjenja distalne embolizacije. Distalna embolizacija oštećuje mikrocirkulaciju mehaničkom opstrukcijom, zbog oslobađanja trombotskog materijala i komponenata plaka, spontano i jatrogeno, a osim toga dodatno doprinosi i vazokonstrikciji i propagaciji intrakoronarnog tromba. Manuelna tromboaspiracija je dugo vremena predstavljala glavnu strategiju intervencije u STEMI sa velikim trombotskim opterećenjem. Ipak, posle početnih obećavajućih rezultata prikazanih u TAPAS studiji 2008. godine, kasnije studije TOTAL i TASTE, kao i meta-analiza¹² ove tri velike studije su pokazale da rutinska primena tromboaspiracije ne poboljšava klinički ishod. Ipak, u podgrupi bolesnika sa visokim trombotskim opterećenjem, tromboaspiracija je pokazala pozitivan uticaj na smanjenje distalne embolizacije i mortaliteta.

Uređaji za distalnu protekciju se već dugo vremena koriste u elektivnim perkutanom koronarnim intervencijama, pre svega na venskim graftovima u sprečavanju interventnog NRF. Imajući ovo u vidu, u studiji DEDICATION još 2008. godine je ispitivana potencijala uloga uređaja za distalnu protekciju kod bolesnika sa STEMI u smislu redukcije NRF. Međutim, rezultati ove studije nisu pokazali benefit primene uređaja za distalnu protekciju kod STEMI bolesnika, te oni nisu dalje ni ispitivani u ovoj indikaciji.

Visoko trombotsko opterećenje povezano je sa povišenom koronarnom vaskularnom rezistencijom, te implantacija stenta u ovim slučajevima povećava rizik od migracije tromba i proksimalno i distalno u mikrocirkulaciju što doprinosi nastanku NRF. Odloženo stentiranje je novija strategija u prevenciji NRF čiji je cilj da se odloži implantacija stenta za određeni fiksni period dok se ne uspostavi stabilan distalni protok. Ovaj period odlaganja omogućava postepenu resorpciju tromba, poboljšanje TIMI protoka, smanjenje vazospazma i smanjenje periproceduralnih komplikacija zbog usporenog protoka. Ipak, sa druge strane postoji i potencijalni rizik od ponovne okluzije infarktne arterije u periodu čekanja, koji se može redukovati primenom parenteralne antikoagulantne terapije i GPIIb/IIIa inhibitora. Dodatna mana odloženog stentiranja je i potreba za dve procedure koje produžavaju hospitalizaciju i povećani troškovi lečenja. DEFER-STEMI studija¹³ je bila prva randomizovana studija koja je pokazala benefit odloženog stentiranja u smislu redukcije NRF i poboljšanja mikrovaskularne opstrukcije na kardiomagnetnoj rezonanciji, ali kasnija velika DANA-MI 3-DEFER studija¹⁴ sa 1200 bolesnika nije potvrdila benefit u smislu kliničkog ishoda kao ni poboljšanje MVO na kardiomagnetnoj rezonanciji, uz istovremeno povišen rizik od rane ponovne okluzije (reinfarkta). Ipak, kod bolesnika kod kojih je dužina lezije / stenta bila veća od 24 mm, odložena strategija je signifikantno redukovala veličinu infarkta. Rezultati nedavne meta-analize Cassese-a i sar.¹⁵ u kojoj su analizirani rezultati 4 randomizovane studije, je pokazala da odloženo stentiranje poboljšava angiografske pokazatelje protoka bez uticaja na

klinički ishod. Istovremeno, proučavano je i koliko dug treba da bude vremenski interval za odloženo stentiranje, i on se kretao u većini studija od 24 do 72 sata, izuzev u studiji INNOVATION gde je bio 7 dana. Ipak, većina istraživača smatra da je vremenski interval od 24 do 48 sati suviše kratak za disoluciju tromba i da je optimalni vremenski interval za postizanje benefita ove strategije 5 - 7 dana.

Predilatacija infarktne lezije i infarktne arterije pre stentiranja može dovesti do dislokacija aterosklerotskog debrisa i koronarnog tromba i nastanak NRF. Direktno stentiranje bez prethodne predilatacije je još ranih dvehiljaditih godina predloženo kao strategija prevencije NRF. Međutim, direktno stentiranje bez predilatacije može da rezultuje neadekvatnom ekspanzijom stenta. Takođe, rezultati direktnog stentiranja su se pokazali kontraverznim. Dudek i sar. Su još 2010. godine u studiji PIHRATE predložili strategiju direktnog stentiranja nakon manuelne tromboaspiracije koja je dovela do poboljšanja koronarne mikrocirkulacije, što je potvrđeno poboljšanjem miokardne perfuzije.

Rizik od distalne embolizacije je povezan primarno sa veličinom trombotskog opterećenja koje se može redukovati osim tromboaspiracijom i primenom GPIIb/IIIa inhibitora. Abciximab i epifibatid popravljaju mikrovaskularnu funkciju kada se primene intrakoronarnim putem zbog visokih lokalnih koncentracija koje omogućavaju difuziju ovih lekova unutar intrakoronarnog tromba. Ovi lekovi najbolje popravljaju miokardnu perfuziju ako se primene pre balon dilatacije i dislokacije tromba i ukoliko se administruju u kontrinuiranoj intravenskoj infuziji najmanje 12 sati posle pPKI. Studija AIDA STEMI je pokazala da nema značajne razlike u prevenciji NRF u odnosu na put primene ovih lekova (intrakoronarno vs. intravenski).¹⁶

P2Y12 inhibitori imaju takođe važnu ulogu u redukciji distalne embolizacije kod visokog trombotskog opterećenja. S obzirom na to da oni trenutno predstavljaju integralni deo savremenog medikamentnog lečenja STEMI, teško je proceniti njihov dodatni uticaj na NRF. Ipak, PLEO studija je nedavno pokazala bolji oporavak mikrovaskularne funkcije, merenjem IMR-a kod bolesnika lečenih tikagrelorom u odnosu na klopidogetrel. Ovi nalazi su u skladu sa rezultatima velike meta-analize¹⁷ koja je potvrdila veći benefit tikagrelora u odnosu na klopidogetrel u redukciji NRF i neželjenih kardiovaskularnih događaja, bez značajnog povećanja rizika od krvavljenja.

Potencijalni benefit intrakoronarne primene fibrinolitika u prevenciji i terapiji NRF je takođe bio predmet istraživanja, i uprkos rezultatima meta-analize da je ciljana intrakoronarna primena fibrinolitičke terapije bezbedna, randomizovana studija T-TIME je pokazala da primena niskih doza alteplaze intrakoronarno ne poboljšava MVO. Važno je naglasiti, da iako primena fibrinolitika s jedne strane smanjuje distalnu embolizaciju, ona s druge strane može pogoršati intramiokardnu hemoragiju, tako da se rutinska primena ne preporučuje.

Brojne studije su do sada potvrdile povezanost hiperglikemije i NRF, nezavisno od prethodne glikemijske kontrole evaluirane preko vrednosti HbA1c, sugerirajući direktne štetne efekte hiperglikemije na reperfuzionu povredu. I zaista, optimalan i promptni tretman hiperglikemije je važan cilj u prevenciji NRF. U skladu sa navedenim i rezultati DIGAMI studije su potvrdili da je periproceduralna redukcija nivoa glikemije značajno povezana sa redukcijom veličine infarkta.¹⁸

Statini su savremeni lekovi za terapiju hiperlipidemija, potencijalno efikasni i u redukciji reperfuzione povrede. Iwakura i sar.¹⁹ su pokazali da je hronična terapija statinima kod pacijenata sa i bez hiperholesterolemije udružena sa nižom prevalencijom NRF i boljim funkcionalnim oporavkom miokarda nakon infarkta.

Primena terapijske hipotermije je noviji nefarmakološki i još uvek eksperimentalni pristup u prevenciji NRF, popravljanju ishoda i prognoze bolesnika sa STEMI, bazirana na rezultatima eksperimentalnih studijama u kojima je pokazano da inicijacija hipotermije neposredno pre reperfuzije infarktne arterije značajno redukuje incidenciju NRF bez uticaja na veličinu infarkta. Redukcija NRF uvođenjem bolesnika u hipotermiju nakon reperfuzije velike epikardne koronarne arterije smanjuje ekspanziju infarkta i neželjenog remodelovanja leve komore (uključujući i dilataciju), što konsekutivno utiče i na redukciju pojave srčane insuficijencije i mortaliteta. Ipak, dosadašnje kliničke studije CHILL-MI, VELOCITY i COOL-AMI nisu potvrdile benefit u smanjenju veličine infarkta i MVO, već naprotiv veći broj neželjenih kardiovaskularnih događaja.

Hiperoksemična reperfuzija u prevenciji NRF je savremeni alternativni pristup, trenutno u fazi premarketinškog odobrenja od strane zdravstvenog regulatora u Sjedinjenim Američkim Državama. Infuzija super saturisanog kiseonika tokom 90 minuta nakon završene pPKI kod bolesnika sa STEMI je ispitivana u studiji AMIHOT I i pokazala je bezbednost, kao redukciju veličine infarkta u studiji AMIHOT II. Nedavno publikovani rezultati IC-HOT studije su potvrdili poboljšanje kliničkog ishoda, redukciju srčane insuficijencije i redukciju mortaliteta u jednogodišnjem praćenju.

Osim napred navedenih, proučavana je primena i brojnih drugih agenasa u prevenciji NRF sa kontraverznim rezultatima, ali su potrebne dodatne randomizovane studije kako bi se potvrdilo njihovo potencijalno korisno dejstvo. FX06 je humani peptid za koji je u FIRE studiji pokazano da smanjuje MVO ispitivanu kardiomagnetnom rezonancijom. Primena liraglutida u odnosu na placebo je smanjila incidenciju NRF20. Takođe, primena analoga GLP-1 poboljšava glikoregulaciju, smanjuje inflamaciju i popravljajući endotelnu disfunkciju što sve doprinosi prevenciji NRF. Primena eritropoetina u eksperimentalnim uslovima redukuje apoptozu, suprimira inflamaciju i povećava koncentraciju azot monoksida, a snižene vrednosti endogenog eritropoetina koje su nađene kod bolesnika sa NRF podupiru dalja istraživanja kliničke primene eritropoetina kod bolesnika sa STEMI u prevenciji NRF.

TERAPIJA NO-REFLOW FENOMENA

Primena terapijskih mera je potrebna u slučaju neuspešne prevencije i razvoja NRF. U ovom kontekstu terapijski agensi treba da budu efikasni tokom aktuelnog i progresivnog oštećenja miokardne cirkulacije, a savremena metoda pPKI pruža mogućnost isporučivanja visokih lokalnih doza farmakoloških agenasa direktno u infarktnu koronarnu arteriju, za razliku od tradicionalnog lečenja primenom fibrinolitičke terapije.

Svi bolesnici sa STEMI prema aktuelnim ESC preporukama²¹ treba da dobiju dvojni antitrombotičnu terapiju, aspirin i P2Y12 inhibitor pre pPKI. Prasugrel i tikagrelor su preferencijalni potentni P2Y12 inhibitori, dok se klopogrel primenjuje kada su oni kontraindikovani, kod bolesnika koji su na hroničnoj oralnoj antikoagulantnoj terapiji i kod bolesnika sa prethodnim hemoragijskim moždanim udarom u anamnezi. Kangrelor je indikovao kod bolesnika kod kojih peroralna ingestija P2Y12 inhibitora nije moguća.

Heparin se kao antikoagulant primenjuje periproceduralno kao bolus intravenska injekcija u dozi od 70-100 IU/kg/tt [130] uz praćenje terapijskih vrednosti aktivisanog vremena koagulacije (ACT) da bi se osigurao antikoagulantni efekat, koje treba da budu u opsegu od 250 do 350 sekundi.

Kod bolesnika sa visokim rezidualnim trombotskim opterećenjem nakon inicijalnog otvaranja infarktne arterije pomoću koronarne žice ili balona, aktuelne ESC preporuke sugerisu da je razumno razmotriti primenu manuelne tromboaspiracije.²¹

Kada se postavi sumnja na razvoj NRF tokom pPKI na osnovu TIMI protoka <3, osnovni prioritet je obezbeđivanje i potvrđivanje patentnosti epikardne infarktne koronarne arterije. Potrebno je odmah isključiti druge moguće uzroke okluzije kao što su okluzivna koronarna disekcija, migracija tromba i/ili vazospazam.²² Kada se patentnost koronarne arterije potvrdi angiografskom vizualizacijom i/ili intravaskularnim imidžing metodama, potrebno je obezbediti hemodinamsku i ritmogenu podršku ukoliko je ona neophodna, u slučaju naglo nastale hipotenzije i/ili bradikardije koje često prate nastanak NRF (implantacija intraaortne balon pumpe, imple, i eventualno privremenog pejsmejkerja). U daljem toku lečenja ESC preporuke sugerisu primenu GPIIb/IIIa inhibitora kao bail out strategije, intrakoronarnim ili intravaskularnim putem.²¹ Kod bolesnika sa NRF koji je refraktoran na navedene mere, potrebno je u daljem toku liberalno administrirati koronarne vazodilatatore.²²

Lečenje NRF je veoma složeno i neizvesno i podrazumeva primenu farmakoloških i nefarmakoloških mera. U Tabeli 1. prikazani su farmakološki agensi, načini administracije i doze koje se primenjuju u lečenju NRF.²² Idealni put administracije lekova u terapiji NRF je intrakoronarni preko mikrokatereta ili OTW (eng. Over-The-Wire) balona u distalnu koronarnu ar-

teriju, što smanjuje neželjene sistemske (hipotenzivne) efekte i obezbeđuje isporuku leka u mikrocirkulaciju.²³ Posebni dvolumenski baloni ili katereri za trombektomiju omogućavaju primenu lekova distalno bez gubitka pozicije koronarne žice. Nedavno je opisana i tehnika perforiranog semi-komplijantnog balona za primenu koronarnih vazodilatatora direktno u distalni segment infarkte arterije kao alternativa postojećim standardnim tehnikama.²⁴

Tabela 1. Farmakološka terapija no-reflow fenomena.

Lek	Administracija	Doza
Adenozin	intrakoronarno	50 - 200 µg bolus
	intravenski	70 µg/kg/min
Verapamil	intrakoronarno	100 - 250 µg bolus
Diltiazem	intrakoronarno	400 µg bolus
Nikardipin	intrakoronarno	50 - 200 µg bolus
Nitroprusid	intrakoronarno	50 - 200 µg bolus
Adrenalin	intrakoronarno	50 - 200 µg bolus
Abciximab	intravenski	Bolus 0,25 mg/kg Infuzija 0.125 mg/kg/min
Eptifibatid	intravenski	Bolus 180 mg/kg Infuzija 2 mg/kg/min
Tirofiban	intravenski	Bolus 25 mg/kg Infuzija 0.15 mg/kg/min

Vazodilatatori (adenozin, nitroprusid, verapamil) se mogu primenjivati u multiplim bolusima ukoliko NRF perzistira i bolesnik je hemodinamski stabilan. Može se pokušati i primena različitih vazodilatatora ako prvi primenjeni ne dovede do poboljšanja protoka.

Nikorandil je novi, savremeni koronarni vazodilatator koji ostvaruje svoj efekat preko nikotinamid nitrata otvarajući mitohondijalne natrijumske kanale što dovodi do povećanja intraćelijske koncentracije kalcijuma. Ovaj efekat bi mogao biti kardioprotektivan, pošto je u akutnom infarktu miokarda otvaranje ATP-zavisnih kalijumskih kanala urođeni protektivni mehanizam kardiomiocita na ishemiju. Dodatno, nikorandil moduliše i aktivaciju neutrofila i na taj način ostvaruje pozitivno antiinflamatorno dejstvo u akutnom infarktu miokarda. Kada se primeni kao pojedinačna intrakoronarna injekcija značajno popravlja koronarni protok u razvijenom NRF, dok primena u intravenskoj infuziji dovodi do poboljšanja vijabilnosti miokarda, sistolne funkcije i kliničkog ishoda. U velikoj meta-analizi 18 studija Xu i sar.²⁵ su pokazali da nikorandil primenjen periproceduralno prevenira NRF, popravlja sistolnu funkciju leve komore i smanjuje end-dijastolni volumen leve komore, što ukazuje na kontinuirane efekte na funkcionalni oporavak nakon akutnog infarkta miokarda. Trenutno, primena nikorandila kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda je ograničena i dostupna samo u pojedinim evropskim zemljama.

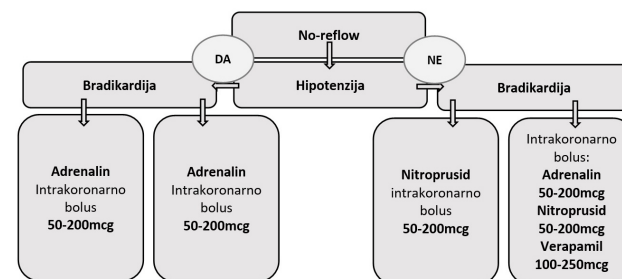
Primena adrenalina u terapiji NRF je novija strategija lečenja NRF, posebno kod bolesnika koji su hipotenzivni i bradikardni. Pozitivni efekti adrenalina u vidu poboljšanja protoka, rezolucije ST segmenta i popravljanja ejeckione frakcije

leve komore kod bolesnika sa refraktornim NRF bazirani su na rezultatima nerandomizovane studije RESTORE.²⁶ Nedavno publikovana studija Darwish i sar.²⁷ je pokazala da je adrenalin jednako efikasan u odnosu na adenozin u terapiji NRF, ali sa boljom dugoročnom prognozom.

Grancini i sar.²⁸ su nedavno opisali jednostavnu, alternativnu i inovativnu tehniku SALINE u terapiji NRF koja se sastoji u snažnom manuelnom ubrizgavanju fiziološkog rastvora kroz aspiracioni kateter supra-selektivno u infarkttnu arteriju zahvaćenu NRF.

Iako je ranije dokazano da adenozin i nitroprusid poboljšavaju koronarni protok kod bolesnika sa STEMI i NRF tokom pPKI, oni ipak nemaju pozitivan efekat na smanjenje mortaliteta i nastanak srčane insuficijencije. U randomizovanoj, prospektivnoj studiji REFLO-STEMI pokazano je da je kombinovana primena visokih doza adenozina (1-2 mg) i nitroprusida (250 µg) dovodi do povećanja neželjenih kliničkih događaja u periodu do 6 meseci nakon intervencije.²⁹

Kao što je već ranije istaknuto, razvoj NRF često dovodi do iznenadnog pogoršanja kliničkog stanja, što se pre svega ogleda u razvoju hipotenzije i/ili bradikardije.³⁰ U tom slučaju je važno pravilno odabrati vazodilatatorni lek koji bi mogao da poboljša koronarni protok bez dodatnog negativnog uticaja na hemodinamiku i ritmogeni status. Na Slici 1. prikazan je algoritam primene farmakoloških agenasa u slučajevima nastanka hipotenzije i bradikardije kod bolesnika sa razvijenim i refraktarnim NRF.



Slika 1. Algoritam primene koronarnih vazodilatatora kod razvoja no-reflow fenomena.

ZAKLJUČAK

Imajući u vidu rezultate brojnih dosadašnjih studija, dostupni podaci sugerišu da je prevencija NRF moguća s tim da je neophodno primeniti različite farmakološke i nefarmakološke strategije, a prvenstveno visoke doze različitih farmakoloških agenasa intrakoronarnim putem koji deluju na različite patofiziološke mehanizme nastanka NRF. Ujedno, NRF se može posmatrati i kao poslednja barijera pre uspostavljanja optimalne reperfuzije kod svih STEMI bolesnika, i zbog toga prevencija NRF treba da bude primarni cilj jer jednom kada nastane NRF uspešnost njegovog lečenja je i dalje neizvesna. Kombinovana primena farmakoloških agenasa i nefarmakoloških modaliteta, u ovom trenutku, čini se kao jedina strategija koja bi mogla da poboljša prognozu bolesnika sa no-reflow fenomenom.

LITERATURA

1. Eeckhout E, Kern MJ. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J* 2021; 22: 729-39.
2. Ooi E, Tavella R, Arstall M, et al. Incidence and outcomes of the no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention: Insights from the CADOSA registry. *Heart Lung Circ* 2015; 24: S279.
3. Choo EH, Kim PJ, Chang K, et al. The impact of no-reflow phenomena after primary percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of mortality. *Coron Artery Dis*. 2014; 25: 392-8.
4. Bøtker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 2010; 375: 727-34.
5. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39: 119-77.
6. Marzilli M, Orsini E, Marraccini P, Testa R. Beneficial effects of intracoronary adenosine as an adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 2154-9.
7. Sadeghian M, Mousavi SH, Aamaræe Z, Shafiee A. Administration of intracoronary adenosine before stenting for the prevention of no-reflow in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Scand Cardiovasc J* 2022; 56: 23-7.
8. Kostic J, Djordjevic-Dikic A, Dobric M, et al. The effects of nicorandil on microvascular function in patients with ST segment elevation myocardial infarction undergoing primary PCI. *Cardiovasc Ultrasound* 2015; 13: 26.
9. Geng N, Ren L, Xu L, Zou D, Pang W. Clinical outcomes of nicorandil administration in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2021; 21: 488.
10. Amit G, Cafri C, Yaroslavlsev S, et al. Intracoronary nitroprusside for the prevention of the no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am Heart J* 2006; 152: 887.e9-14.
11. Zhao YJ, Fu XH, Ma XX, et al. Intracoronary fixed dose of nitroprusside via thrombus aspiration catheter for the prevention of the no-reflow phenomenon following primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Exp Ther Med* 2013; 6: 479-4.
12. Jolly SS, James S, Džavík V, et al. Thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction: an individual patient meta-analysis: Thrombectomy Trialists Collaboration. *Circulation* 2017; 135: 143-52.
13. Carrick D, Oldroyd KG, McEntegart M, et al. A randomized trial of deferred stenting versus immediate stenting to prevent no- or slow-reflow in acute ST-segment elevation myocardial infarction (DEFER-STEMI). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2088-98.
14. Kelbæk H, Høfsten DE, Køber L, et al. Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (DANAMI 3-DEFER): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 2199-206.
15. Cassese S, Belle L, Ndrepepa G, et al. Deferred vs immediate stenting in primary percutaneous coronary intervention: a collaborative meta-analysis of randomized trials with cardiac magnetic resonance imaging data. *Can J Cardiol* 2018; 34: 1573-80.
16. Desch S, Wöhrle J, Hambrecht R, et al. Intracoronary versus intravenous abciximab bolus in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 1-year results of the randomized AIDA STEMI trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1214-5.
17. Alyamani M, Campbell S, Navarese E, Welsh RC, Bainey KR. Safety and efficacy of intracoronary thrombolysis as adjunctive therapy to primary PCI in STEMI: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2021; 37: 339-46.
18. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57-65.
19. Iwakura K. Modulation of individual susceptibility to the no-reflow phenomenon after acute myocardial infarction. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 4519-28.

20. Atar D, Petzelbauer P, Schwitter J, et al. Effect of intravenous FX06 as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction results of the F.I.R.E. (Efficacy of FX06 in the Prevention of Myocardial Reperfusion Injury) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 720-9.
21. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39: 119-77.
22. Rezkalla SH, Stankowski RV, Hanna J, Kloner RA. Management of no-reflow phenomenon in the catheterization laboratory. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 215-23.
23. Kumar D, Ahmed I, Bardooli F, et al. Techniques to Treat slow-flow/no-reflow during primary percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Revasc Med* 2023; 47: 1-4.
24. Sinha SK, Kumar P, Sharma AK, et al. Perforated balloon technique mediated intracoronary delivery of nicorandil to treat coronary no-reflow phenomenon: a novel pharmacological solution to precarious situation. *Am J Cardiovasc Dis* 2021; 11: 544-54.
25. Xu L, Wang L, Li K, et al. Nicorandil prior to primary percutaneous coronary intervention improves clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther* 2019; 13: 1389-1400.
26. Navarese EP, Frediani L, Kandzari DE, et al. Efficacy and safety of intracoronary epinephrine versus conventional treatments alone in STEMI patients with refractory coronary no-reflow during primary PCI: The RESTORE observational study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2021; 97: 602-11.
27. Darwish A, Frere AF, Abdelsamie M, Awady WE, Gouda M. Intracoronary epinephrine versus adenosine in the management of refractory no-reflow phenomenon: a single-center retrospective cohort study. *Ann Saudi Med* 2022; 42: 75-82.
28. Grancini L, Diana D, Centola A, et al. The SALINE Technique for the treatment of the no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention in STEMI. *J Clin Med* 2023; 12: 2405.
29. Nazir SA, Khan JN, Mahmoud IZ, et al. The REF-LO-STEMI (REperfusion Facilitated by LOcal adjunctive therapy in ST-Elevation Myocardial Infarction) trial: a randomised controlled trial comparing intracoronary administration of adenosine or sodium nitroprusside with control for attenuation of microvascular obstruction during primary percutaneous coronary intervention. Southampton: NIHR Journals Library, 2016.
30. Annibali G, Scrocca I, Aranzulla TC, Meliga E, Maiellaro F, Musumeci G. "No-Reflow" phenomenon: a contemporary review. *J Clin Med* 2022; 11: 2233.

Mikrodelecije - Angelmanov sindrom

Microdeletions - Angelman syndrome

Miroslav Marković,¹ Olivera Marković,²
Marija Marković³

1-Vojnomedicinska akademija, Beograd

2-Osnovna škola „Momčilo Živojinović“, Mladenovac

3-Akademija strukovnih studija Beograd, Odsek Visoka zdravstvena škola, Beograd

PRIMLJEN: 15.08.2024.

PRIHVACEN: 28.01.2025.

Miroslav Markovic,¹ Olivera Markovic,²
Marija Markovic³

1-Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

2-Elementary School "Momčilo Živojinović", Mladenovac, Serbia

3-The Academy of Applied Studies Belgrade, The College of Health Sciences, Belgrade, Serbia

RECEIVED: 15.08.2024.

ACCEPTED: 28.01.2025.

APSTRAKT

Rad ima za cilj da prikaže strukturalne promene u vidu mikrodelecijskih malformacija i mehanizme nastanka Angelmanovog sindroma. Pored molekularnih mehanizama nastanka obuhvaćeni su i neki od najpoznatijih mikrodelecijskih sindroma, njihove kliničke, genetičke i fenotipske osobenosti. Pored šire slike brojnih sindroma koji nastaju kao posledica mikrodelecionih promena posebno su predstavljeni Angelmanov i Prader-Vilijev sindrom. Rad upućuje na nalaze iz literature u kojima se ekspliciraju specifičnosti ovih sindroma, kako u genotipu, fenotipu i kliničkoj slici, tako i u drugim aspektima psihomotornog, govorno-jezičkog i opšteg zdravstvenog toka dece i odraslih. Metode molekularne genetike u okviru prenatalne dijagnostike predstavljene su kao značajne preventivne mere u okviru genetskog savetovanja i prevalenci javljanja ovih sveprožimajućih teških oblika sindroma. Takođe, dat je pregled savremenih metoda i tehnika koje se koriste u postavljanju diferencijalne dijagnoze i unapređuju genetsko savetovanje. Praćenjem značajnih kašnjenja u svim modalitetima razvoja i problemima sa opštim zdravstvenim funkcionisanjem obuhvaćeni su neki od vidova terapijskih intervencija holističkog i farmakološkog - simptomatološkog tipa.

Ključne reči: delecija hromozoma; Angelmanov sindrom, prenatalna dijagnoza; terapija; rehabilitacija.

ABSTRACT

The aim of the paper is to show the structural changes in the form of microdeletion malformations and the mechanisms of the origin of these Angelman and Prader-Willi syndromes, especially Angelman syndrome. In addition to the molecular mechanisms of origin, some of the most well-known microdeletion syndromes, their clinical, genetic and phenotypic characteristics are included. In addition to the broader picture of numerous syndromes that arise as a result of microdeletion changes, Angelman and Prader-Willi syndromes are particularly presented. The work refers to findings from the literature that explain the specificities of these syndromes, both in genotype, phenotype and clinical picture, as well as in other aspects of the psychomotor, speech-language and general health course of children and adults. The methods of molecular genetics within prenatal diagnostics are presented as significant preventive measures within the framework of genetic counseling and the prevalence of the occurrence of these all-pervading severe forms of the syndrome. Also, an overview of modern methods and techniques used in differential diagnosis and improving genetic counseling is given. By monitoring significant delays in all modalities of development and problems with general health functioning, some of the types of therapeutic interventions of the holistic and pharmacological-symptomatic type are included.

Key words: chromosome deletion; Angelman syndrome; prenatal diagnosis; therapeutics; rehabilitation.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Olivera Marković, Nikole Tesle 77B, 11400 Mladenovac, Tel. 064 157 28 00, I-mejl: oliveratarmar@gmail.com

Olivera Markovic, Nikole Tesle 77B, 11400 Mladenovac, Serbia, Phone +381 64 157 28 00, E-mail: oliveratarmar@gmail.com

UVOD

Hromozomski poremećaji uzrokuju višak, manjak ili restrukturiranje genetičkog materijala zahvaćaju većoj ili manjoj grupi gena. Aberacija može zahvati bilo koji hromozomski tip ili hromozomsku regiju, a kliničke posedice zavise od prirode genetičkog materijala i opsega zahvaćene regije, odnosno broja i prirode zahvaćenih gena. Detekcija hromozomskog poremećaja, precizno određivanje mesta prekida i ispitivanje povezanosti hromozomske aberacije i fenotipa doprinelo je otkrivanju specifičnih hromosomskih sindroma. Posebnu pažnju privlači grupa sindroma koji su posedica delecije ili duplikacije sitnih segmenata genoma specifične hromozomske lokalizacije. Mogućnost detekcija takvih hromozomskih poremećaja zavisi od danas raspoloživih citogenetskih i molekularnih metoda ispitivanja genoma. Precizna analiza i identifikacija hromosomskog poremećaja je od velikog značaja u postavljanju dijagnoze i od posebne važnosti jer omogućuje istraživanje povezanosti genetičkog disbalansa i pridruženih kliničkih osobina, novog prenošenja kroz generacije, kao i tretmana u toku života prenatalno savetovanje, tretman kognitivnog, jezičkog i psihomotornog razvoja, rehabilitacije, kao i farmakološke potpore. Angelman sindrom je retko genetsko oboljenje, uzrokovano delecijom regije na proksimalnom delu dugog kraka hromozoma 15q11-q13. Dakle, genetski uzrok Angelman sindroma je gubitak ekspresije ili gubitak funkcije majčinog nasleđenog alela protein ligaze UBE3A u neuronima centralnog nervnog sistema, što dovodi do pojave složenog fenotipa koji veoma utiče na kogniciju i ponašanje. Kliničku sliku Angelman sindroma opisuje britanski pedijatar Harry Angelman (1915-1996.) 1965. godine u troje dece koja su imala karakterističan fenotip sa neurorazvojem poteškoćama i poremećajem ponašanja i funkcionisanja. Teški intelektualni deficit, veselo ponašanje sa čestim napadima smeha koji nije ničim izazvan, ataksičan hod i teško oštećenje komunikacije. Incidenca Angelman sindroma iznosi 1:15000 do 20000 rođenih. Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike, elektroencefalografije (nadalje EEG) i laboratorijskih metoda molekularne genetike. Za Angelmanov sindrom ne postoji specifična terapija. Epilepsija se leči antikonvulzivima. Ostalo je simptomataska terapija: fizikalna, bihevioralna, radna, terapija govora i dr. Osnovni cilj terapije je da se postigne što bolji rezultat radi poboljšanja kvaliteta života obolele dece, kao i cele porodice (podrška u vidu savetodavnog rada).

MIKRODELECIJSKI SINDROMI

Mikrodelecijski sindromi su rezultat gubitka malog segmenta DNK, kojeg je veoma teško ili nemoguće otkriti metodom klasične citogenetike. Kao što i sam naziv naglašava, poremećaj genoma je kod većine danas poznatih sindroma posledica delecije specifične hromozomske regije uz gubitak gena u zahvaćenom hromozomskom segmentu. Kliničke osobine sindroma su posledica disbalansa različitih gena susedne lokalizacije te je Šmikel 1986. g. takve poremećaje nazivao „contiguous gene syndromes” ili sindromi susednih

gena.¹ U literaturi se pored naziva mikrodelecijski sindromi susreće naziv segmentna aneuzomija, a kako bi se naglasilo da poremećaj genoma uzrokuje strukturnu i funkcijsku monozomiju zahvaćenog hromozomskog segmenta².

Tabela 1. Pregled mikrodelecionih sindroma.³

Sindrom	Hromozom	Kliničke osobine
Delecija 1p36	1p36	kraniofacijalne anomalije, mikrocefalija, klinodaktilija, kardiomiopatija, hipotireoza, gluvoća, autoagresivnost, hipotonija, intelektualna ometenost
Wolf-Hiršhorn sindrom	4p16.3	prenatalni i postnatalni zastoj rasta, intelektualna ometenost, dismorfija, mikrocefalija, kongenitalne anomalije
Delecija 4p15	4p15	laka intelektualna ometenost, izduženo trokutasto lice, dismorfija
Leženov sindrom	5p15.2-p15.3	mikrocefalija, dismorfija, teška intelektualna ometenost
Delecija 6p22.3-p25	6p22.3-p25	hidrocefalus, kraniofacijalne malformacije, kratak vrat, kongenitalne srčane anomalije, anomalije bubrega, intelektualna ometenost, hipotonija
Vilijams sindrom	7q11.23	dismorfija, hiperkalcemija, kongenitalna srčana anomalija, umiljata narav, preuranjeno starenje kože, intelektualna ometenost
Langer-Gidon sindrom	8q24.1	retka kosa, čunjaste epifize falangi, multiple egzostoze, intelektualna ometenost, dismorfija
Delecija 10p13	10p13	kraniofacijalne anomalije, kratak vrat, srčane anomalije, anomalije urotakta, anomalije gornjih ekstremiteta, intelektualna ometenost, gluvoća
WAGR	11p13	Vilms tumor, aniridija, genitourinarna displazija, intelektualna ometenost
Džekobson sindrom	11q23.3	telesno i duševno zaostajanje, kraniofacijalne anomalije, srčane anomalije, poremećaj mijelinizacije
Angelmanov sindrom	15q11-13	hipotonija, mikrocefalija, hipopigmentacija, ataktičan hod, epileptički napadi, bezrazložan smeh, intelektualna ometenost
Prader-Vili sindrom	15q11-13	hipotonija, hiperfagija, niski rast, male šake i stopala, hipopigmentacija, intelektualna omet.
Smit-Magenis sindrom	17p11.23	dismorfija, poremećaji ponašanja, autoagresivnost, periferna neuropatija, intelektualna ometenost
Miller-Diker sindrom	17p13.3	lisencefalija I, dismorfija
Alađile sindrom	20p11.23-p12.2	blaga dismorfija, hronična kolestaza, kardiovaskularne anomalije
Sindrom delecije 22q11	22q11	dismorfija, kongenitalne srčane malformacije (konotrunkalne anomalije), rascep nepca, hipoplazija timusa, hipokalcemija, laka intelektualna ometenost
Distalna 22q mikrodelecija	22q13-22qter	Hipotonija, nerazvijen govor, blaga dismorfija
Delecija Xp22.3	Xp22.3	X-vezana ihtioza, intelektualna ometenost, epilepsija, očni albinizam, Kalman sindrom
Delecija Xp21	Xp21	mišićna distrofija, kongenitalna adrenalna hipoplazija, intelektualna ometenost
Delecija Y xp0m030ma	Yq13	unilateralni kriptorhizam, infertilitet

Molekularni mehanizmi nastanka mikrodelecijskih sindroma

Distribucija mikrodelecija u genomu čoveka nije slučajna već su aberacijama češće zahvaćene specifične hromozomske regije. To se posebno odnosi na grupu mikrodelecijskih sindroma. Mikrodelecijski sindromi su posledica gubitka genetičkog materijala specifične hromozomske lokalizacije na specifičnim mestima prekida. Mikrodelecije mogu biti intersticijske koje zahvataju krajeve hromozomskih krakova. Kod većine sindroma „susednih gena“ deletirane regije su omeđene relativno dugim homogenim ponavljajućim nizovima nukleotida⁴. Te su regije podložne rekombinaciji i u tim su regijama identifikovana mesta prekida hromozoma kod većine mikrodelecijskih sindroma. Pretpostavlja se da, nejednaki intra/inter hromozomski krosingover između graničnih ponavljajućih nizova nukleotida uzrokuje gubitak i recipročnu mikroduplikaciju intersticijskog hromozomskog mehanizma nastanka, pa se smatra bitnim u etiologiji čestih mikrodelecijskih sindroma (Smit-Magenis, Vilijams, Prader-Vili sindrom). Mikrodelecije mogu biti posledica prekida u nestabilnim hromozomskim lokusima kao što su retka fragilna mesta.⁵ Pojedini mikrodelecijski sindromi uključuju gene čija je funkcionalna aktivnost zavisna od njihovog roditeljskog porekla. Poznato je da su pojedini geni ili grupe gena aktivni kada se nasleđuju od jednog roditelja, a inaktivni kada se nasleđuju od drugog. Fenomen je poznat pod nazivom „genomic imprinting“ ili genomsko ili roditeljsko utiskivanje. Genomsko utiskivanje je danas predmet mnogih ispitivanja⁶. Fenotipsko ispoljavanje Prader-Vilijevog i Angelmanovog sindroma je rezultat gubitka aktivne kopije gena. Gubitak aktivne kopije gena može biti posledica delecije segmenta koji sadrži aktivan alel, uniparentalne dizomije ili poremećaja genomskog utiskivanja kao što je delecija ili mutacije centra za genomsko utiskivanje⁷.

Fenotipske karakteristike mikrodelecijskih sindroma

Većina mikrodelecijskih sindroma je posledica gubitka hromozomskog segmenta i pridruženih genskih lokusa te je obično prisutna strukturna i funkcijska monozomija. Mikrodelecijski sindromi su heterogena grupa sindroma i predstavljaju prepoznatljive entitete sa specifičnim kliničkim ispoljavanjem. Fenotip je kod većine mikrodelecijskih sindroma posledica poremećaja nekoliko gena, dok kod nekih može biti posledica poremećaja, mutacije ili gubitka funkcije jednog gena uz autozomno dominantan način nasleđivanja (vaskularni poremećaji posebno stenoza velikih krvnih žila). Za razliku od mikrodelecijskog sindroma, izolovana delecija ili tačkasta mutacija elastin gena ispoljava se izolovanom autozomno dominantnom supravulvarnom stenozom aorte. Za razliku od spomenutih sindroma za sada nije poznato da li je fenotip Prader-Vili, Smit-Magenis ili sindroma delecije 22q11 posledica gubitka jednog ili više gena⁸.

Kliničke karakteristike mikrodelecijskih sindroma

Danas je poznato više od 20 mikrodelecijskih sindroma (Tabela 1). Incidencija sindroma je veoma varijabilna. Pojedini sindromi su veoma retki, dok se drugi češće sreću u humanoј patologiji. Angelmanov sindrom se prema danas prihvaćenim procenama javlja u 1:15000 novorođenčadi. U kliničkoј slici prisutni su mikrocefalija, dismorfija, hipopigmentacija, hipotonija trupa uz hipertoniju i hiperrefleksiju udova, teška intelektualna ometenost, nerazvijen govor, epilepsija uz specifične promene elektroencefalograma, paroksizmalni smeh i poremećaji spavanja. Genetika Angelmanovog sindroma je složena. Kod 65-75% bolesnika prisutna je de novo intersticijska delecija 15q11-13. Poremećaj je majčinog porekla, i otkriva se FISH metodom. Procenjuje se da je uniparentalna dizomija uz gubitak hromozoma 15 majčinog porekla prisutan u 3-7% ispitanika, poremećaj genomskog prepisa u 3-9%, a tačkasta mutacija UBE3A gena za ubikvitin ligazu 3A kod 4-6% bolesnika. Kod oko 10% bolesnika sa kliničkom slikom Angelmanovog sindroma nije moguće odrediti mehanizam nastanka poremećaja genoma⁹.

Dijagnostičke metode

Fluorescentna in situ hibridizacija (FISH) je metoda molekularne citogenetike koja sjedinjuje prednosti citogenetičkih i molekularnih metoda ispitivanja, a zasniva se (kao i sve metode molekularne genetike) na hibridizaciji komplementarnih sekvenci nukleinskih kiselina FISH metodom se mogu identifikovati različite sekvence DNK, a identifikacija zavisi od upotrebene DNK sonde. Danas se na raspolaganju citogenetičara nalaze različiti tipovi DNK sonde. Široku primenu u dijagnostici našle su sonde za obeležavanje čitavih hromozoma, centromerne, subtelomerne i lokus specifične sonde. Koriste se za procenu numeričkih poremećaja pojedinih hromozomskih tipova i preciznu identifikaciju strukturnih aberacija. Sonde za obeležavanje čitavih hromozoma su hromozom-specifične sonde koje otkrivaju euhromatske regije uzduž krakova pojedinih hromozomskih tipova. Sonde se koriste za ispitivanje metafaznih hromozoma, identifikaciju hromozoma u složenim strukturnim poremećajima, analizu marker hromozoma, otkrivanje translokacija i duplikacija. Danas se na raspolaganju nalaze FISH metode za probir subtelomernih regija i rutinski se koriste u dijagnostici bolesnika sa intelektualnom ometenošću nepoznate etiologije. Za analizu strukturnih hromozomskih poremećaja često je neophodno koristiti različite tipove DNK sonde, a kako bi se precizno identifikovao aberantan hromozom, mesta prekida i ustanovio mehanizam njegova nastanka. FISH metoda nije zavisna od proliferativne aktivnosti ćelija, već je identifikacija specifičnih segmenata genoma moguća u interfaznim ćelijama. Ispitivanjem je stoga moguće obuhvatiti veći broj ćelija te se metoda koristi za ispitivanje i procenu mozaicizma⁹. Većina mikrodelecijskih sindroma ima varijabilnu kliničku sliku te ih je ponekad teško prepoznati na osnovu fenotipa. Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničkih obeležja i laboratorijske analize. Laboratorijska analiza obuhvata ispitivanje metodama klasične i

molekularne citogenetike, a često se koriste složene metode molekularne DNK analize. Svrha takvih ispitivanja jest precizno postavljanje dijagnoze i otkrivanje mehanizma nastanka poremećaja genoma, a kako bi se omogućilo odgovarajuće praćenje bolesnika i davanje genetičkog saveta.

Klasična citogenetika

Analiza morfološkog izgleda hromozoma odigrala je važnu ulogu u otkrivanju kritičnih regija za mnoge danas poznate mikrodelecijske sindrome. Analiza je u mnogim slučajevima omogućila identifikaciju delecija ili identifikaciju mesta preki-da hromozoma u bolesnika sa translokacijom ili inverzijom. Aberacije koje zahvataju manje segmente DNK nije moguće sa sigurnošću otkriti metodama klasične citogenetike.

Metode molekularne genetike

Imajući u vidu da je značajan broj kongenitalnih anomalija uzrokovan hromozomskim aberacijama, u savremenoj perinatologiji skriningu hromozomopatija posvećuje se velika pažnja i postojeće metode se stalno unapređuju. Skrining hromozomopatija predstavlja neinvazivne metode za procenu individualnog rizika u svakoj trudnoći. Osim starosti majke, u proceni rizika za hromozomopatije koriste se neinvazivni biohemijski skrining i ultrazvučni pregled fetusa, kao i kombinacija ove dve metode. Efikasnost skrininga hromozomopatija se znatno poboljšala tokom poslednjih dvadeset godina i to poboljšanjem tehničkih mogućnosti, ali i izmenama koncepta skrininga. Metode molekularne citogenetike dale su značajan doprinos u ispitivanju i otkrivanju submikroskopskih poremećaja genoma kao što su poremećaji vezani za sindrome susednih gena. Molekularna citogenetika obuhvata danas širok spektar različitih metoda ispitivanja¹⁰. U dijagnostici Angelmanovog i Prader-Vilijevog sindroma značajnu ulogu imaju metode molekularne genetike za dokazivanje gubitka aktivnih lokusa u proksimalnom segmentu dugog kraka 15. hromozoma. Kada je nalaz testa pozitivan, analizu je neophodno nadopuniti citogenetičkim ispitivanjem i/ili ispitivanjem DNK polimorfizma, a kako bi se razlikovale delecije od uniparentalne dizomije. Metode se međusobno ne isključuju već se korisno nadopunjuju i omogućuju precizniji uvid u poremećaje genoma bolesnika sa mikrodelecijskim sindromima.

ANGELMANOV SINDROM

Angelmanov sindrom je neurogenetski poremećaj izazvan deficitom funkcije gena sa dugog kraka 15. hromozoma od majke na lokusu 11 do 13. Karakteriše se teškom intelektualnom ometenošću, epilepsijom, nedostatkom razvijenog govora, ataksičnim pokretima, paroksizmalnim smehom i dizmorfijom lica. Prevalenca Angelmanovog sindroma u opštoj populacije je 0,008% ili 1:12 000 dece uzrasta od 6 do 13 godina izračunata u epidemiološkoj studiji u Geteborgu. Najveći broj slučajeva je sporadičan, ali se on može ponoviti u porodici i incidencija familijarnih slučajeva Angelman sindroma pro-

cenjena je na 7%. Dijagnoza Angelmanovog sindroma se postavlja na osnovu anamneze, kliničkih osobina i EEG nalaza i/ili laboratorijskog nalaza (citogenetskom analizom ili metodama molekularne genetike). Dijagnoza je teška u dece u prve dve godine života jer se karakteristične osobine ovog sindroma razvijaju u starijem uzrastu. Takođe postoji i nepoznat broj atipičnih slučajeva sa blažim kliničkim karakteristikama i bez epilepsije. Ipak u poslednjim studijama dijagnoza Angelmanov sindrom se sve češće postavlja između 1. i 4. godine života^{11,12}.

Prve bolesnike opisao je 1965. godine dr Hari Angelman i zbog hoda ove dece koji ga je podsećao na hod marionete upotrebio izraz „deca lutke“, opisujući sledeće slučajeve predložili su izraz „Happy puppet syndrome“ (sindrom srećne lutke), naglašavajući time lako provocirane epizode smeha u ovih pacijenata¹³. Do 1987. godine dijagnoza Angelman sindrom je retko postavljana, a tada je otkriveno da jedan deo pacijenata ima malu deleciju na dugom kraku 15. hromozoma na lokusu 11 od 13. Od tada je poraslo interesovanje za Angelman sindrom što je dovelo do češćeg dijagnostikovanja i svesti o kliničkim karakteristikama sindroma.

Genetičke odlike sindroma

Smatra se da Angelmanov sindrom nastaje zbog izostanka doprinosa normalno aktivnih gena sa majčine strane na hromozomu 15q11-13 regionu kao krajnji rezultat nekoliko različitih genetskih mehanizama. Na osnovu molekularnih i citogenetskih kriterijuma utvrđeno je da šest različitih mehanizama dovode do Angelmanovog sindroma. Najčešće nastaje zbog de novo majčine intersticijalne delecije 15q 11-13 regiona (grupa 1), a rede kompleksnih strukturalnih hromozomskih rearanžmana istog regiona, kao što su de novo mikroduplikacije, mali dodatni pseudocentrični hromozomi ili translokacije na druge hromozome (grupa 2). Ove dve grupe čine 60-70% slučajeva Angelmanovog sindroma. U 5% slučajeva sindrom je izazvan paternalnom uniparentalnom dizomijom kada su oba hromozoma 15 nasleđena od oca. U ovom slučaju kao i kod delecije, Angelmanov sindrom nastaje zbog nedostatka majčine kopije 15q11-13 hromozoma. Zatim, Angelmanov sindrom može biti uzrokovan mutacijom imprintovanog kontrolnog centra, što se otkriva preko abnormalne metilacione šeme u 2-3% slučajeva. Imprinting genoma je pojava različite ekspresije gena u zavisnosti od porekla DNK od majke ili oca. Humani hromozom 15 u regionu 11-13 na dugom kraku sadrži niz suprotno imprintovanih gena. Oko 20-25% slučajeva Angelmanovog sindroma pokazuje nasleđivanje 15. hromozoma od oba roditelja i normalnu metilacionu šemu alela u regionu 11q11-13. U ovoj grupi utvrđena je mutacija gena E6-AR za ubikvitin protein ligazu tzv. UBE3A mutacija što rezultira u disfunkciji ovog proteolitičkog puta (grupa 5). Kod ostalih slučajeva koji čine 10% (grupa 6) nisu za sada identifikovane molekularne abnormalnosti i dijagnoza Angelmanovog sindroma se oslanja na klinička ispoljavanja i karakteristike^{14,9}.

Klinička slika

Godine 1995, Vilijams i Angelman utvrđuju konsenzus o kliničkim karakteristikama Angelman sindroma kod pojedinačnih pacijenata. Kao stalne su označene sledeće karakteristike: težak zastoj u psihomotornom razvoju, hod ili tremor ekstremiteta, jedinstveno ponašanje u vidu kombinacije čestog smejanja i smeškanja, lako ekscitabilne ličnosti sa čestim tapšanjem rukama i hipermotoričnim ponašanjem, vigilne pažnje. Kao česte i zastupljene u 80% slučajeva Angelman sindroma, utvrđene su sledeće karakteristike: usporen neproporcionalan rast glave koji dovodi do relativne i apsolutne mikrocefalije do 2. godine života, abnormalan EEG sa karakterističnom šemom visoko voltiranih sporih šiljak-talas kompleksa koji se češće javljaju pri zatvaranju očiju. Kao udružene sa učestalošću javljanja od 20-80% utvrđene su sledeće karakteristike: ravan okcipitalni deo lobanje, okcipitalni žleb, protruzija jezika, teškoće u sisanju i gutanju (disfagija), problemi ishrane u doba odojčeta, prognacija, široka usta, retki zubi, često baljenje i žvakanje (hipersalivacija), strabizam, hipopigmentovana koža, svetla kosa i boja očiju (u odnosu na ostale članove porodice) što se vidi kod Angelman sindroma sa delecijom, hiperaktivni tetivni refleksi, flektirane i podignute ruke naročito pri hodanju, povećana osetljivost na zvuke, poremećaji spavanja i zainteresovanost za vodu¹⁵.

Put do postavljanja dijagnoze je uglavnom otežan, budući da beba na samom rođenju najčešće izgleda tipično i nema znakova upozorenja. U određenom broju slučajeva se već na rođenju može primetiti mikrocefalija (mala glava). Prvi simptomi se odnose na zastoj u razvoju, uključujući otežano hranjenje (nemogućnost koordinacije sisanja i gutanja). Vremenom se pojavljuju dodatni simptomi: poremećaj govora (ponekad koriste samo par reči), spastičan hod (grčenje mišića), problemi s ravnotežom, drhtavo kretanje ruku i nogu, poremećaji spavanja, hiperaktivnost i često smeškanje i napadi smeha (otuda naziv „sindrom srećne lutke”), opšte zaostajanje u razvoju.

Psihomotorni razvoj i neurološki status

Dete sa Angelman sindromom se rađa iz normalne trudnoće sa nešto manjom porođajnom težinom od braće i sestara. U novorođenačkom periodu česti su poremećaji ishrane sa teškoćama uspostavljanja dojenja, gastroezofagealnim refluksom i slabim dobijanjem u težini. U uzrastu odojčeta može se javiti tremor ruku sa povremenim trzajućim pokretima. Socijalni osmeh se javlja u uobičajeno vreme, ali postoji zastoj u motornom razvoju. U prvoj godini života deca su hipotonična, a motorni miljokazi kasne. Hipotonija se navodi u 70% bolesnika i može trajati do 3. godine života. Deca sa Angelman sindromom počinju da sede od 12. do 18. meseca. Najraniji uzrast pri prohodavanju je 19 meseci dok 69% njih može da hoda između 2. i 3. godine života. Mali broj nikada ne prohoda, a njihov neurološki status karakteriše spasticitet ekstremiteta dok često imaju kortikalni mioklonus-tremorozne trzaje distalnih delova ekstremiteta i facijalne muskulature koji su pri

neurofiziološkom ispitivanju praćeni kortikalnim šiljcima. Hod je ataksičan na širokoj osnovi i ukrućenim nogama dok su ruke abducirane i flektirane u laktovima zbog čega je prvih godina po opisu Angelman sindroma upotrebljavan izraz „sindrom srećne lutke“. Kod onih koji ne hodaju postoje trzajući pokreti ekstremiteta, a na fotografijama slučaja može se videti karakterističan položaj ruku. Pojačani tetivni refleksi se mogu utvrditi u 38-79% slučajeva. Prikazi starijih bolesnika govore o povišenom tonusu naročito donjih ekstremiteta^{15,16}.

Intelektualna ometenost i odsustvo govora i jezika

Teška intelektualna ometenost sa odsustvom ili tek naznačenim govorom stalna je karakteristika Angelman sindroma i nalazi se u 100% bolesnika. Ova deca ne mogu da steknu više od 2 do 3 reči i ona komuniciraju govorom znakova i gestova, sistemom neverbalne komunikacije. Receptivne govorne sposobnosti su znatno bolje od ekspresivnog govora i ova deca mogu da razumeju jednostavne naloge.

Ponašanja i dismorfija lica

Posebne osobine ponašanja su ključ za dijagnozu Angelman sindroma mlađe dece kod kojih dismorfija lica nije očigledna. Ova deca su vesela, društvena i često se smeju. Smeh je ipak najčešće provociran mada minimalnim stimulusima i može biti praćen respiratornim afektivnim krizama. Deca sa Angelman sindromom često tapšu rukama kada su vesela ili uzbuđena. U toku paroksizama smeha nisu snimljena specifična moždana pražnjenja te ne pripadaju obliku gelastične epilepsije. Smatra se da je kod ovih bolesnika verovatno došlo do gubitka kontrole kortikalnog uticaja na neuronske strukture hipotalamusa, talamusa i moždanog stabla. Uznemirenost se navodi u 88% slučajeva, a stereotipni pokreti u 44%. U pojedinačnim izveštajima pominje se asocijalnost i uprkos epizodama smeha viđaju se i pokušaji heteroagresije (bodenje, ujedanje). Takođe je karakterističan poremećaj spavanja u vidu insomnije^{16,17}. Dismorfija lica je suptilna u ranom uzrastu, a postaje upadljivija posle 2. godine života. Obim glave je na rođenju normalan, a potom se razvijaju mikrocefalija u toku života u 83% pacijenata. Obim glave se spušta na donju polovinu normalnog raspona, a 25% bolesnika je apsolutno mikrocefalično. Lobanja je brachicefalična i može postojati horizontalni žleb iznad okcipitalne protuberancije. Usta su velika sa tankom gornjom usnom. Brada je istaknuta, a jezik ispružen preko široko usađenih zuba¹⁷.

Epilepsija

Više od 90% dece sa Angelman sindromom ima epilepsiju. Napadi počinju u 17% u prvoj godini života, a u ostalih između 2. i 4. godine. U početku su to febrilne konvulzije ili infantilni spazmi, a kasnije se razvija mešoviti epileptični sindrom sa atipičnim apsansima, astatskim, atoničnim i miklioničnim napadima i mioklioničnim epileptičnim statusom. Mogu se javiti i generalizovani klonični i parcijalni kompleksni napadi. Napadi se javljaju u epizodama sa periodima sa periodima

pogoršanja od nekoliko nedelja, između kojih su slobodni intervali. U adultnom dobu najčešći su apsansi i mioklonični napadi ili kombinacija ova 2 tipa napada. Smatralo se da težina epilepsije slabi sa uzrastom, ali novije studije pokazuju da se kod 92% odraslih osoba sa Angelman sindromom nastavljaju epileptični napdi koji imaju značajnu ulogu u njihovom svakodnevnom životu¹⁹. EEG je važan za dijagnozu Angelman sindroma, a njegove karakteristike opisao je Bojd sa saradnicima. To su:

1. Poremećaj osnovne aktivnosti u vidu ritmične visoko voltirane često generalizovane aktivnosti frekvence 4-6 herca za vreme aktivne igre deteta, nevezane za pospanost. Ovaj vid osnovne aktivnosti registruje se u dece do 4. godine života.
2. Spora aktivnost visokih amplituda pretežno anteriorno snimljena u praznjenjima ponekad sa interponiranim ostrim talasima i šiljcima kada formira oštar talas i šiljak talas komplekse
3. Oštar talas i šiljak talas kompleksi posteriorno koji mogu da budu izazvani zatvaranjem očiju i obično se jedino i mogu izazvati pri ponavljanom zatvaranju očiju²⁰.

Ove karakteristike su prisutne bez obzira na ispoljavanje epilepsije, a potrebno je snimiti više EEG nalaza da bi se ispoljile. Promene na EEG-u su manje izražene kod starije dece, a mogu i potpuno nestati. Kompjuterizovana tomografija mozga obično pokazuje normalan nalaz ili cerebralnu atrofiju i blagu ventrikularnu dilataciju. Kompjuterizovana tomografija sa emisijom jednog fotona pokazala je smanjen protok krvi u frontalnom lobusu^{20,21}

Farmakoterapija

Napadi epilepsije se leče lekovima iz grupe antiepileptika koji su simptomatska terapija. Cilj je prestanak napada i to bez neželjenih efekata leka. Antiepileptici se daju u vidu monoterapije ili politerapije. Često bolesnici još uzimaju i lekove za neka druga stanja i bolesti što znači da potencijalno može da dođe do interakcije svih ovih lekova i promene njihove koncentracije u krvi. O ovome mora da se vodi računa. Lečenje se obično počinje posle dva neprovocirana epileptička napada ili jednog sa dokazanim abnormalnostima na EEG (epileptiformna aktivnost) i MR (oboljenje mozga). U lečenju fokalne (parcijalne) epilepsije primenjuje se karbamazepin i fenitoin, dok su alternative ili dodatni lekovi okskarbazepin, lamotrigin, levetiracetam, topiramat, gabapentin, fenobarbiton i drugi. U generalizovanim napadima se koristi valproat, lamotrigin kao prva linija i potom fenitoin, fenobarbiton. Kod generalizovanih napada po tipu apsansa koriste se valproat i etosuksimid. Mioklonički napadi se leče valproatima, lamotriginom ili topiramatom. Lečenje se počinje sa malim dozama koje se potom postepeno povećavaju prema maksimalnim do uspostavljanja kontrole napada ili do razvoja nedopustivog stepena neželjenih efekata. Najefikasniji antiepileptik je valproat kao monoterapija ili u kombinaciji sa klobazamom kako u slučaju izolovanih napada tako i u miokloničnom epileptičnom statusu. Efikasna je i kombinacija valproata sa

klonazepamom kao i lamotrigin i topiramat kao monoterapija ili sa benzodijazepinima. Fenobarbiton je efikasan za generalizovane klonične napade. U slučaju kortikalnog miklonusa primenjivan je piracetam u kombinaciji sa valproatom ili benzodijazepinima. Na osnovu iskustva nekoliko studija smatra se da karbamazepin i vigabatrin dovode do povećanja broja napada pri monoterapijskoj upotrebi ili kombinaciji sa drugim antiepilepticima.²¹⁻²³

Diferencijalna dijagnoza i genetsko savetovanje

Diferencijalna dijagnoza Angelman sindroma u prvim godinama života obuhvata Retov sindrom, H-vezanu alfa talasemiju i intelektualnu ometenost, ataksičnu cerebralnu paralizu, statičnu encefalopatiju sa mentalnom insuficijencijom i infantilni autizam. Neke devojčice sa Retovim sindromom imaju u početku slične kliničke karakteristike tako da glavna osobina koja ih razlikuje od Angelman sindroma je regresija sa gubitkom stečenih veština¹¹. Genetska heterogenost Angelman sindroma čini veoma važnim, ali i kompleksnim davanje informacije o riziku za ponavljanje sindroma u porodici. Smatra se da slučajevi Angelman sindroma kod kojih se nalazi de novo delecija hromozomu 15q11-q13 ili uniparentalna dizomija imaju mali (< 1%) rizik za ponavljanje u porodici. Kako prenošenje nebalansiranih hromozomskih delova od strane roditelja može dovesti do delecije i uniparentalne dizomije neophodno je i roditeljima uraditi kariotip i isključiti takvu mogućnost. U ovim porodicama potrebno je ekstenzivno istraživanje majčine familije na Angelman sindrom i ženske prenosioce mutacije da bi se dao tačan genetski savet. U osoba sa Angelman sindromom bez do sada poznatih genetskih defekata genetsko savetovanje je komplikovano. Za sve poznate genetske tipove Angelman sindroma vrše se ili su u toku razvoja metode molekularne genetike koje služe za prenatalnu dijagnostiku. Takođe su u toku brojna istraživanja genetike Angelman sindroma koja u skoroj budućnosti utvrđivanjem gena odgovornih za Angelman sindrom i razumevanjem kako je regulisana njihova ekspresija, mogu doprineti povećanju mogućnosti za dijagnostiku i tačnu procenu rizika za ponavljanje i rizika za druge članove porodice^{15,19}.

Defektološko-logopedski tretman, rehabilitacija i savetovanje porodica

Za Angelmanov sindrom ne postoji specifična terapija. Epilepsija se leči antikonvulzivima. Ostalo je simptomatska terapija: fizikalna, bihejvioralna, radna, terapija govora i dr. Osnovni cilj terapije je da se postigne što bolji rezultat radi poboljšanja kvaliteta života obolele dece. Edukacijski i rehabilitacijski postupci kod Angelman sindroma uključuju bazičnu perceptivnu stimulaciju, primijenjenu analizu ponašanja te fizikalnu, logopedsku i radnu terapiju. U logopedskom tretmanu naglasak je na neverbalnim oblicima komunikacije. Osobama sa Angelmanovim sindromom potrebna je pomoć čitavog života. Najčešće, deca sa Angelman sindromom u Srbiji, pohađaju škole ili odeljenja za decu sa smetnjama u razvoju i invaliditetom. Obrazuju se po Individualnom obrazovnom

program, koji se prilagođava mogućnostima deteta. Glavni fokus je na socijalizaciji, reedukaciji psihomotorike, korektivnoj gimnastici, neverbalnoj komunikaciji, kratkim naložima, uz pozadinsku muziku i jednostavne ritmičke brojalice ²⁶.. Velika pomoć je i usluga lični pratilac deteta, koji je medijator između defektologa, deteta i porodice. Sve navedene aktivnosti se tako lakše realizuju ²⁶. Posle osnovne škole, nemaju sposobnosti za profesionalno osposobljavanje, te najčešće borave u dnevnim centrima za decu i odrasle.

ZAKLJUČAK

Angelmanov sindrom je redak genetski poremećaj sa teškim intelektualnim deficitom i predstavlja veliki izazov od postavljanja dijagnoze do primene adekvatnih stimulacionih postupaka. Većina novorođene dece ima uredan intrauterini rast i razvoj, osim blage hipotonije na rođenju. Problemi se javljaju u period odojčeta, kada zbog slabijeg sisanja slabije napreduju. Dolazi do pojave usporenog razvoja motorike, receptivnog i ekspresivnog govora i socijalnih veština. Tokom perioda malog deteta dolazi do loše kontrole pokreta, nemogućnosti efikasne komunikacije što dovodi do neželjenog ponašanja: grizenje, štipšanje, čupanje kose, šamaranje, udaranje, grebanje. U 80% slučajeva javljaju se epileptični napadi, u 70% hiperaktivnost. I pored ograničenih sposobnosti, mogu da savladaju određene zadatke pod nadzorom (mogu da se obuku, koriste pribor za jelo). Generalno imaju dobro opšte zdravstveno stanje. Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike, EEG ispitivanja i laboratorijskih metoda molekularne genetike. Ne postoji lek za Angelmanov sindrom, niti specifična terapija, te se lečenju pristupa simptomatski. Epilepsija se najčešće tretira antikonvulzivima. Poremećaji spavanja se takođe mogu držati pod kontrolom određenim medikamentima. U ceo proces se uglavnom uključuju fizikalna terapija, radna i terapija govora, a sve u cilju unapređenja kvaliteta života i ublažavanja simptoma bolesti. Komunikacijska terapija može doneti benefite, posebno ako je detetu veoma teško da se verbalno izrazi. U tim slučajevima se pojačano radi na razvoju neverbalne komunikacije, pomoću slika i znakova. U tretmanu hiperaktivnosti i izrazito kratkog raspona pažnje, od velike koristi može biti bihejvioralna terapija.

LITERATURA

1. Greenberg F, Guzzetta V, Montes de Oca-Luna R, Magenis RE, Smith AC, Richter SE, Kondo I, Dobyns WB, Patel PI, Lupski JR. Molecular analysis of the Smith-Magenis syndrome: a possible contiguous-gene syndrome associated with del(17)(p11.2). *Am J Hum Genet* 1991; 49: 1207-18.
2. Dallapiccola B, R Mingarelli R, G Novelli G. The link between cytogenetics and mendelism, *Biomed Pharmacother* 1995; 49: 83-93.
3. Ninković D. Medicinska genetika. Beograd: Fasper, 2011.
4. Chen KS, Manian P, Koeuth T, Potocki L, Zhao Q, Chinault AC, Lee CC, Lupski JR. Homologous recombination of a flanking repeat gene cluster is a mechanism for a common contiguous gene deletion syndrome. *Nat Genet* 1997; 17: 154-63.
5. Shaw C, Weimin Bi, Lupski J. Genetic proof of unequal meiotic crossovers in reciprocal deletion and duplication of 17p11.2. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 1072-81.
6. Vogels A, Fryns JP. The Prader-Willi syndrome and the Angelman syndrome. *Genet Couns* 2002; 13: 385-96.
7. Cassidy SB, Dykens E, Williams CA. Prader-Willi and Angelman syndromes: sister imprinted disorders. *Am J Med Genet* 2000; 97: 136-46.
8. Petković G, Marušić Della Marina B, Lui-Peranić J, Petković I, Barišić I. Angelmanov sindrom: prikaz dječaka s mikrolecijom i blagom kliničkom slikom. 6. kongres Hrvatskog pedijatrijskog društva, Zagreb, 22.-27.06.2004. U: Barišić, I. (ur.). Zagreb: Paediatrica Croatica 2024. (Poster; Sažetak).
9. Barišić I, Marušić Della Marina B. Genetske osnove razvojnog zaostajanja/mentalne retardacije. *Paediatr Croat* 2007; 51: 191-200.
10. Petrović B. Značaj kariotipizacije fetusa sa izolovanom anomalijom otkrivenom ultrazvučnim pregledom. Doktorska disertacija. Beograd: Univerzitet u Beogradu Medicinski fakultet, 2018.
11. Clayton-Smith J, Laan L. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *Med Genet* 2003; 40: 87-95.
12. Yang L, Shu X, Mao S, Wang Y, Du X, Zou C. Genotype-phenotype correlations in Angelman syndrome. *Genes (Basel)* 2021; 12: 987.
13. Bower BD, Jeavons PM. The "happy puppet" syndrome. *Arch Dis Child* 1967; 42: 298-302.
14. Moncla A, Malzac P. Angelman syndrome resulting from UBE3A mutations in 14 patients from eight families: clinical manifestations and genetic counseling. *J Med Genet* 1999; 36: 554-60.
15. Williams CA, Zori RT, Hendrickson J, Stalker H, Marum T, Whidden E, Driscoll DJ. Angelman syndrome. *Curr Probl Pediatr* 1995; 25: 216-31.
16. Rebrović Čančarević M. Klinički i rehabilitacijski aspekti Angelmanovog sindroma. *Hrvatska revija za rehabilitacijska istraživanja* 2015; 51: 87-95.
17. Ashrafzadeh F, Arianeh Sadrnabavi A, Akhondian J, Beiraghi Toosi M, Mohammadi M, Hassanpour K. Angelman Syndrome: a case report. *Iran J Child Neurol* 2016; 10: 86-9.
18. Samanta D. Epilepsy in Angelman syndrome: a scoping review. *Brain Dev* 2021; 43: 32-44.
19. Ruggieri M, McShane MA. Parental view of epilepsy in Angelman syndrome: a questionnaire study. *Arch Dis Child* 1998; 79: 423-6.
20. S G Boyd SG, A Harden A, M A Patton MA. The EEG in early diagnosis of the Angelman (happy puppet) syndrome. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 508-13.
21. Dragica O, Čukalović M., Katanić N., Odalović A., Jakšić D. Faktori rizika za pojavu febrilnog napada. *Prax Med* 2014; 43: 35-9.
22. Stanojević M, Parezanović M, Popović A, i sar. Preispitivanje uloge magnezijuma u istraživanjima epilepsije I zbrinjavanja pacijenata sa epilepsijom. *Srpski medicinski časopis Lekarske komore Srbije* 2023; 4: 175-87.
23. Janković S, Lukić S. Antiepileptički potencijal gaksolona. *Vojnosanit Pregl* 2017; 74: 467-75.
24. Marković O. Brojalice u radu sa mladom decom sa smetnjama u razvoju. VII stručno-naučni skup sa međunarodnim učešćem "Aktuelnosti u edukaciji i rehabilitaciji osoba sa smetnjama u razvoju". Beograd, 27-28.11.2021. Beograd: Resursni centar za specijalnu edukaciju, 2021. (Zbornik sažetaka).
25. Marković O. Mi to ovako (lični pratilac deteta u školi). Dani defektologa Srbije, Beograd, 11-14.02.2016. Beograd: Društvo defektologa Srbije, 2016. (Zbornik sažetaka).

Lung tumor discovered during the pre-employment medical check-up of a candidate for work abroad - case report

Tumor pluća otkriven prilikom prethodnog medicinskog pregleda kandidata za rad u inostranstvu - prikaz slučaja

Dusan Vesovic^{1,2,3}, Nina Mihajlovic², Lana Ilic-Todoric², Vukoica Karlicic², Dalibor Petrovic², Svetlana Banovic¹, Milos Vojinovic¹, Bojan Radojic¹, Marko Milanov¹, Andrijana Culafic Zuber^{1,4}

1- VISAN College of Applied Studies for Health and Sanitation, Belgrade, Serbia

2-Acibadem Belmedic, Belgrade, Serbia

3-Center "Optima Formula", Belgrade, Serbia

4-Specialist Practice Nutrition Center "Dr Andrijana Zuber", Belgrade, Serbia

Dušan Vešović^{1,2,3}, Nina Mihajlović², Lana Ilić-Todorić², Vukoica Karličić², Dalibor Petrović², Svetlana Banović¹, Miloš Vojinović¹, Bojan Radojčić¹, Marko Milanov¹, Andrijana Ćulafić Zuber^{1,4}

1-VISAN Visoka zdravstveno-sanitarna škola strukovnih studija, Beograd

2-Acibadem Belmedic, Beograd

3-Centar „Optima Formula“, Beograd

4-Specijalistička ordinacija Centar za ishranu „Dr Andrijana Zuber“, Beograd

RECEIVED: 20.10.2024.

ACCEPTED: 13.02.2025.

PRIMLJEN: 20.10.2024..

PRIHVAĆEN: 13.02.2025.

ABSTRACT

Lung cancer is one of the most common and deadliest forms of cancer with a high mortality rate. Regular health check-ups play a crucial role in the early detection of malignant diseases, especially among employed individuals. The aim of the paper is to present a case of a diagnosed lung tumor in a person who underwent pre-employment medical check-up in order to obtain a work visa for the purpose of employment abroad. This paper presents the case of a 47-year-old architect who was diagnosed with a lung tumor during a preventive medical check-up for obtaining a work visa. The patient was a smoker without any health complaints. A chest X-ray revealed a well-defined shadow in the middle field of the left lung. Further diagnostic procedures (CT scan and bronchoscopy) confirmed the presence of a typical, low grade neuroendocrine tumor, slow growing and less likely to spread - NET GR1. The tumor was successfully removed through surgery, and the patient received a positive opinion on work capability after a short rehabilitation period. This case underscores the importance of preventive medical exams for early detection of malignant diseases and timely intervention, improving treatment

APSTRAKT

Rak pluća je jedan od najčešćih i najsmrtonosnijih oblika raka sa visokom stopom smrtnosti. Redovni zdravstveni pregledi igraju ključnu ulogu u ranom otkrivanju malignih oboljenja, posebno kod zaposlenih osoba. Cilj rada je da prikaže slučaj dijagnostifikovanog tumora pluća kod osobe koja je bila na prethodnom medicinskom pregledu radi dobijanja radne vize u cilju zapošljavanja u inostranstvu. Ovaj rad prikazuje slučaj 47-godišnje arhitekte kojoj je tokom preventivnog zdravstvenog pregleda za dobijanje radne vize, otkriven tumor pluća. Pacijentkinja je bila pušač, bez zdravstvenih tegoba. Rendgenografija pluća i srca otkrila je jasno ograničenu senku u srednjem plućnom polju levog pluća. Dalje dijagnostičke procedure (CT snimanje i bronhoskopija) potvrdile su postojanje tipičnog sporo-rastućeg neuroendokrinog tumora male verovatnoće da će se širiti (engl.: neuroendocrine tumor, slow growing and less likely to spread -- NET GR1). Tumor je uspešno uklonjen hirurškom intervencijom, a pacijentkinja je nakon kratke rehabilitacije dobila pozitivno mišljenje o radnoj sposobnosti. Ovaj slučaj ističe važnost preventivnih pregleda koji omogućavaju rano otkrivanje malignih bolesti i pravovremenu intervenciju, što značajno poboljšava šanse za uspešno lečenje. Rano otkrivanje malignih oboljenja smanjuje potrebu za invazivnim tretmanima, smanjuje troškove lečenja i poboljšava kvalitet života pacijenata. Međutim, u praksi postoje i izazovi koji uključuju lažno pozitivne i negativne rezultate, što može dovesti do nepotrebnih intervencija ili lažne sigurnosti. Uloga medicine rada je ključna u ranoj detekciji, pružajući jedinstvenu priliku za

CORRESPONDENCE / KORESPONDENCIJA

Dusan Vesovic, VISAN, Tosin bunar 7a, 11080 Zemun, Belgrade, Serbia, Phone: +381 63 286 676, E-mail: dusan.vesovic@yahoo.com
Dušan Vešović, VISAN, Tošin bunar 7a, 11080 Zemun, Beograd, Tel. 063 286 676, I-mejl: dusan.vesovic@yahoo.com

outcomes and patients' quality of life. Early diagnosis reduces the need for invasive treatments, lowers costs, and increases survival rates. Occupational medicine plays a key role, offering unique opportunities for early detection during regular check-ups. Multidisciplinary collaboration is essential for effective treatment planning. Continuous education and public awareness are vital for promoting early lung cancer detection and reducing mortality. This case reminds healthcare professionals that every check-up is an opportunity to save a life.

Key words: lung neoplasms; carcinoid tumor; occupational medicine.

INTRODUCTION

Malignant diseases represent one of the leading causes of mortality worldwide, with more than 18 million new cases diagnosed annually and about 9.6 million deaths.¹ Lung cancer is of particular concern, as it is one of the most common and deadliest forms of cancer. Despite progress in diagnostics and therapy, many patients face late stages of the disease at the time of diagnosis, which significantly reduces the chances of successful treatment. Having this in mind, lung cancer is a significant public health problem, causing a large number of deaths globally. GLOBOCAN estimates of cancer incidence and mortality by the International Agency for Research on Cancer (IARC) show that lung cancer remains the leading cause of cancer death, with an estimated 1.8 million deaths in 2020. Early detection of malignant diseases, especially lung cancer, significantly increases the chances of successful treatment and survival. Screening programs, such as low-dose CT scans for at-risk groups, have been shown to be effective in reducing lung cancer mortality.² In the context of occupational medicine, regular preventive examinations provide a unique opportunity for early detection of malignant diseases in employed persons.

Statistical indicators regarding lung tumors vary from country to country. Thus, in the United States of America (USA), one person out of sixteen will be diagnosed with a lung tumor during their lifetime.³ More than 230,000 people in the US will be diagnosed with lung cancer each year, and a diagnosis of this disease will be made every 2.2 minutes. Researchers estimated that close to 65% of all new malignant tumors will be diagnosed in people who have never smoked or are ex-smokers, while 12% of newly diagnosed lung tumors will occur in people who have never consumed tobacco smoke.⁴

Statistics from the World Health Organization (WHO) indicate that lung cancer is the leading cause of cancer-related deaths worldwide. Smoking is still considered the main cause of lung cancer and is responsible for about 85% of all cases of this disease. Tobacco smoking (including cigarettes, cigars and pipes) is the main risk factor for lung cancer, but it can also affect non-smokers. Other risk factors include exposure

identifikaciju malignih oboljenja kroz redovne preglede. Multidisciplinarni pristup, a koji uključuje saradnju između onkologa, hirurga, radiologa i pulmologa, ključan je za optimalno planiranje i izvođenje lečenja, što doprinosi najboljim mogućim ishodima za pacijente. Zaključno, ovaj rad naglašava potrebu za kontinuiranim edukativnim programima i podizanjem svesti o značaju ranog otkrivanja raka pluća. Informisanje javnosti i implementacija preventivnih zdravstvenih programa može značajno smanjiti smrtnost od raka pluća. Ovaj slučaj služi kao podsetnik za sve zdravstvene radnike o važnosti pažljivog i temeljnog pristupa svakom pacijentu, jer svaki pregled može biti prilika za spašavanje života.

Ključne reči neoplazme pluća; karcinoidni tumor; medicina rada.

to secondhand smoke, occupational hazards (such as asbestos, radon, and certain chemicals), air pollution, and previous chronic lung disease. Symptoms of lung cancer include a persistent cough, chest pain, and shortness of breath. It is important to seek medical help in time to avoid serious health consequences. The most common types of lung cancer are non-small cell lung carcinoma (NSCLC) and small cell lung carcinoma (SCLC). NSCLC is more common and grows more slowly, while SCLC is less common but often grows quickly. Treatment depends on the medical history of the person and the stage of the disease. An additional problem with lung cancer is that the disease is often diagnosed in advanced stages when treatment options are limited. For the timely detection of the onset of this disease, screenings of high-risk individuals are recommended, which can enable early detection and significantly improve survival rates. As measures for the primary prevention of lung cancer and reducing the incidence of this disease in the world, WHO experts cite tobacco control measures and reducing exposure to risk factors from the environment (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer>).⁵

On the other side, there are neuroendocrine tumors (NETs) which can be present in the lungs. They are a unique group of malignant growths, best known for their ability to secrete bioactive peptides, which may cause symptoms such as flushing and diarrhea. Because NETs are perceived to be uncommon and may be nonspecific in their presentation, delays in diagnosis are frequent. They are malignant growths that arise from neuroendocrine cells. They most commonly occur in the gastrointestinal tract (48%), lungs (25%) and pancreas (9%), but may also develop in many other organs, including the breast, prostate, thymus and skin.⁶ Neuroendocrine cells have the capability to produce hormones, such as serotonin, which can result in symptoms such as flushing and diarrhea, as well as other proteins (e.g., chromogranin A), which serve as biomarkers for NETs.⁷

There are three clinicopathologic features that drive the biological behaviour of NETs: grade, differentiation and stage.⁸ Currently, the term "neuroendocrine tumour" is preferred to describe grade 1 and 2 tumours, whereas the term "neuroen-

doocrine carcinoma” is used to describe grade 3 tumours. Differentiation refers to how closely the neoplastic cells resemble their nonneoplastic counterparts in the tissue from which they arose. Well-differentiated cancer cells closely resemble non-neoplastic cells, whereas poorly differentiated cancer cells do not. In general, low-grade tumours (grades 1 and 2) are well-differentiated and high-grade tumours (grade 3) are poorly differentiated. Stage refers to extent of tumor spread throughout the body and, as for other cancers, the Tumor Node Metastasis (TNM) system is used. NETs can be considered as either early stage (completely resectable) or advanced stage (either locally advanced and unresectable or metastatic).⁸

Occupational cancer means cancer caused by exposure to carcinogenic factors in the work environment, most often due to long-term exposure. Many cases of cancer occur several years after exposure, in some cases over 40 years. Between 2013 and 2021, a total of 33,712 cases of occupational cancer were officially recognized in the European Union (EU). However, the numbers for 2020 (3,093) and 2021 (3,258) were lower than the average for the period 2013-2019 (3,909 cases per year), due to the possible impact of the COVID-19 pandemic on public services and health systems and inadequate registration of cases.⁹

A more detailed analysis of the collected data reveals that the most common types of occupational cancer are lung cancer, pleural mesothelioma (primarily due to exposure to asbestos) and bladder cancer. Malignant neoplasms of the bronchi and lungs had the highest frequency, with a total of 13,944 cases in that period. A slightly lower frequency was seen in mesothelioma -- 13,530 cases. Thus, these two types of cancer account for approximately 80% of all newly reported cases of occupational cancer in that period. In third place, but still significant, was bladder cancer, with 2,416 new cases reported in the same period.⁹

The latest available data from GLOBOCAN (which is a project of the International Agency for Research on Cancer - IARC) provides estimates by cancer site and sex using the best available data in each country and several methods of estimation) from 2022 indicates that lung cancer was the leading cause of cancer death, with an estimated 1.8 million deaths (18.7%), followed by colorectal (9.3%), liver (7.8%), female breast (6.9%), and stomach (6.8%) cancers. The highest incidence rates are observed in the Eastern Asian region in men, followed by Micronesia/Polynesia, and Eastern Europe, with the highest national rate among men worldwide estimated in Turkey. Among women, lung cancer is the leading cause of cancer death in 23 countries, including China and the United States. By world region, elevated incidence rates are seen in Northern America, Eastern Asia, and Northern Europe, with the highest national rate estimated in Hungary. However, tobacco remains the principal cause of lung cancer, and the disease can largely be prevented through effective tobacco control policies and regulations. To assist in national implementation of effective interventions to reduce the demand for tobacco,

the World Health Organization (WHO) Framework Convention on Tobacco Control introduced the MPOWER package, consisting of six policy intervention strategies. Progress in the implementation of these interventions remains variable across countries. Five-year survival from lung cancer tends to be below 20% in most countries. A study of survival differences by stage, histologic subtype, and sex in high-income countries suggested that factors related to treatment, health care systems, and the extent of comorbidity likely play important roles.¹⁰

Occupational medicine focuses on the prevention, diagnosis and treatment of occupational diseases, as well as diseases related to work and the workplace. Regular health examinations organized by employers, especially for candidates for work abroad, enable the detection of various disorders or health conditions, including malignant diseases, in the early stages. These examinations include clinical examinations, laboratory tests, and imaging methods, which used together can help to identify risk factors and abnormalities that may indicate the presence of malignancy.¹¹ The importance of medical screening in the adult working population lies in its ability to identify early-stage diseases that may otherwise remain asymptomatic, particularly in high-risk occupational settings. Routine chest X-rays or further pulmonology consultations are typically indicated for workers exposed to respiratory hazards such as dust, chemicals, or fumes, to ensure timely detection and intervention for conditions like occupational lung diseases or malignancies.

Screening methods used in occupational medicine vary depending on the industry and the specific risks to which workers are exposed. Low-dose CT scans (LDCT) are particularly useful for detecting lung cancer in smokers and ex-smokers.¹² The US Preventive Services Task Force recommends yearly lung cancer screening with LDCT for people who: Have a 20 pack-year or more smoking history, and Smoke now or have quit within the past 15 years, and are between 50 and 80 years old. A pack-year is smoking an average of one pack of cigarettes per day for one year. For example, a person could have a 20 pack-year history by smoking one pack a day for 20 years or two packs a day for 10 years.¹³ Regular chest X-rays can also detect early changes that indicate potential lung cancer, especially in workers exposed to industrial pollutants or chemicals.¹⁴

The advantages of early detection of malignant diseases are numerous. In addition to an increased chance of survival, early detection enables less invasive treatments, reduction of treatment costs and improvement of patients' quality of life.¹⁵ However, there are also several challenges. Some of the most important include false positives, which can lead to unnecessary interventions and patient anxiety, as well as false negatives, which can provide false reassurance. Numerous studies have shown the importance of regular health examinations in the detection of malignant diseases.¹⁶ In one study Smith and Jones have found that regular examinations can reduce the risk of advanced stages of the disease by 30%.¹⁷ The other study conducted by Brown and Lee showed that workers who were

regularly screened, had significantly lower cancer mortality compared to those who were not regularly screened.¹⁸ Johnson with collaborator Nguyen emphasized the importance of optimizing screening methods in order to improve the efficiency of early detection of malignant diseases.¹⁹ Effective detection and treatment of malignant diseases requires an interdisciplinary approach that includes cooperation between occupational medicine and general practice doctors, specialists in surgery, oncology, nurses, laboratory technicians and other health workers. This cooperation is especially important in occupational medicine, where coordination between employers, health workers and workers can significantly contribute to the early detection and treatment of malignant diseases.²⁰ The aim of this paper is to present a case of diagnosed lung tumor in a person who had a previous medical examination in order to obtain a work visa for the purpose of employment abroad.

CASE REPORT

The woman (age 47) had a pre-employment medical check-up in order to apply for visa and permission to work in Saudi Arabia. She is an architect by profession. She denied smoking, consumption of alcoholic beverages, and reported no health complaints. She also denied the presence of chronic diseases, and taking therapy on a daily basis. She had a previous myomectomy, as well as nasal septum surgery after a fracture. The performed laboratory analyzes did not observe any abnormality of the biochemical parameters.

In addition to other medical examinations, in order to obtain a visa and work permission, it was indicated to perform an X-ray of the lungs and heart. A clearly limited circular shadow (nodule), measuring 17 mm x 25 mm, was observed in the middle field of the left lung. There were no other abnormalities on the chest X-ray. In order to better visualize the change, the lady was referred for a computed tomography scan with contrast. This examination confirmed the findings from previous diagnostics test and found a tumoral change in the left paracardial (lingual) region. There was no definite CT signs of infiltration of the surrounding lung parenchyma and blood vessels. The size of the tumor mass was 25mm x 18mm x 15mm. Tumoral changes are illustrated in Figures 1 and 2.

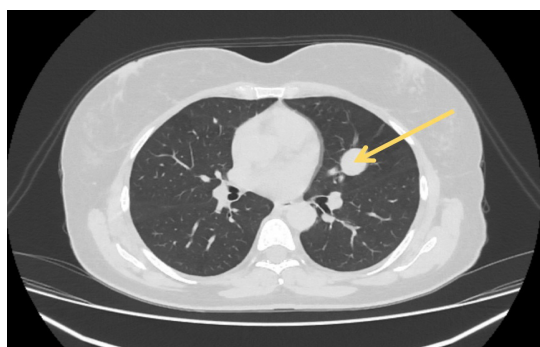


Figure 1. Evidence of a tumoral lesion in the left paracardial (lingual) region identified on a contrast-enhanced computed tomography (CT) scan.

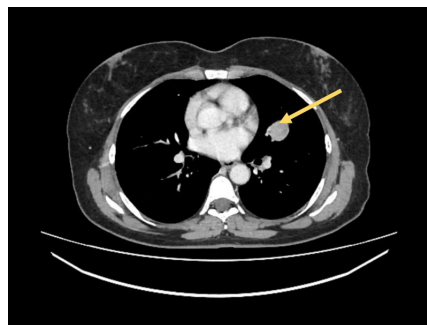


Figure 2. Evidence of a tumoral lesion in the left paracardial (lingual) region identified on a contrast-enhanced computed tomography (CT) scan.

Bronchoscopy was performed under short-term intravenous anesthesia. The sample was obtained by transbronchial biopsy, under X-ray control. The patient was referred to a thoracic surgeon. After reviewing all the elements obtained by "imaging" diagnostic procedures, a bronchoscopy was performed. Pathohistological analysis revealed typical low grade neuroendocrine tumor, slow growing and less likely to spread -- NET GR1 of the lung parenchyma. No infiltration of local lymph nodes was found. Since the lady was fit and without health complaints, surgical intervention was indicated. The tumor mass was removed by surgery. A video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) left upper lobectomy was performed. A shorter period of pulmonary rehabilitation followed (including breathing exercises), during which a follow-up X-ray showed that the lungs were bilaterally expanded with completely normal findings. Upon completion of the recovery, a positive opinion was given regarding the lady's ability to work. She was advised to return for a follow-up examination in one year and to undergo an MSCT with contrast prior to the appointment.

DISCUSSION

This case report highlights the crucial role of preventive medical check-ups, especially in specific situations such as work abroad. During a routine medical examination, a lung tumor was discovered in the patient, which enabled timely diagnosis and intervention. This early detection was crucial for the positive outcome of her treatment. It is important to emphasize that the prognosis of pulmonary carcinoids depends on tumor size, grade, disease stage, and patient age. The 5-year survival rate is closely linked to the disease stage, with better outcomes seen in earlier diagnoses. Approximate 5-year survival rates for stages I to IV are 93%, 84%, 75%, and 57%, respectively.⁷

Early diagnosis of lung cancer is often challenging due to non-specific symptoms that do not appear until later stages of the disease. If lung cancer is found at an earlier stage, when it is small and before it has spread, it is more likely to be treated successfully.²¹ The prognosis of lung cancer patients with different clinical stages is significantly different. The 5-year survival of stage IA groups can exceed 90%, while patients with stage IV can be less than 10%. Therefore, early diagnosis is extremely important for lung cancer patients.^{22, 23}

In this case, without the mandatory medical examination, the tumor would probably remain undetected until the advanced stages, when treatment options are more limited and less effective. This case therefore highlights not only the importance of preventive examinations, but also the potential role of preventive medical examinations in saving lives. In the study conducted by Monica Zigman Suchsland and associates from USA and UK, it was concluded that efforts were needed to develop and test interventions that can be applied in ambulatory care settings to improve the detection of individuals with lung cancer.²⁴

The patient's surgical intervention was successful, resulting in her complete recovery. This success additionally emphasizes the importance of a multidisciplinary approach in the treatment of lung cancer. Efficient communication and coordination between various specialists enables optimal planning and execution of treatment, which is the key to achieving the best possible outcomes for patients.

After a successful recovery, the patient was given a positive opinion for work, which enabled her to continue her professional life. This is a significant aspect, because returning to the workplace contributes not only to financial stability, but also to the psychological well-being of patients. Work capacity and quality of life are important indicators of the success of treatment and recovery from serious diseases such as cancer.

This case also points to the need for continuous educational programs and raising awareness about the importance of early detection of lung cancer. Informing the public about symptoms, risk factors and the importance of regular health check-ups can contribute to earlier detection and a better prognosis of the disease. In addition, health screenings for specific populations, such as workers applying for visas, can serve as an additional opportunity to detect serious health conditions.

In the context of health policies, this case underscores the importance of investing in preventive health programs and the availability of diagnostic tools. Implementation of comprehensive health examinations and screening programs can significantly reduce mortality from lung cancer, which is one of the leading causes of cancer-related deaths worldwide.

Public health strategies aimed at reducing the incidence of tumors must be embraced by society as a whole, with a focus on primary prevention. Encouraging regular physical activity, promoting dietary modifications, ensuring adequate sleep, and encouraging sufficient hydration are all essential components of a proactive approach to cancer prevention. Such interventions not only promote general well-being but also significantly reduce risk factors associated with various types of cancer. Numerous studies have confirmed the efficacy of these preventive measures in lowering the incidence of cancer and other chronic diseases.

For example, research has shown that physical activity is associated with a reduced risk of several cancers, including breast and colon cancer.²⁵ Additionally, adopting a balanced diet rich in fruits and vegetables has been linked to a lower risk of cancer, as shown in a meta-analysis by World Cancer Research Fund, 2020.²⁶ Ensuring sufficient sleep is also vital, as evidence suggests that chronic sleep deprivation may increase cancer risk due to its impact on hormonal regulation.²⁷

Finally, this case report serves as a reminder for all health-care professionals about the importance of a careful and thorough approach to each patient, regardless of the reason for the visit. Every examination is an opportunity to potentially save a life, and therefore should be performed with the utmost care and expertise.

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424.
2. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *New Engl J Med* 2011; 365: 395-409.
3. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2023. Atlanta: American Cancer Society, 2023. (www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/2023-cancer-facts-figures.html).
4. Siegel DA, Fedewa SA, Henley SJ, Pollack LA, Jemal A. Proportion of never smokers among men and women with lung cancer in 7 US states. *JAMA Oncol* 2021; 7: 302-4.
5. World Health Organization. Lung cancer. Geneva: World Health Organization, 2023 (www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer).
6. Hallet J, Law CHL, Cukier M, et al. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer* 2015; 121: 589-97.
7. Oberg K, Modlin IM, De Herder W, et al. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. *Lancet Oncol* 2015; 16: e435-46.
8. Raphael MJ, Chan DL, Law C, Singh S. Principles of diagnosis and management of neuroendocrine tumours. *CMAJ* 2017; 189: E398-E404.
9. Eurostat. Occupational cancer in EU: a closer look. Luxembourg City: Eurostat, 2023. (<https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/w/ddn-20231218-1>).
10. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024; 74: 229-63.
11. Yasin SM, Ismail N, Masngut MI, et al. Protocol of health screening related to occupational diseases in 100 000 workers in critical sectors: a cross-sectional study with worksite risk assessment. *BMJ Open* 2024; 14: e083796.
12. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose CT screening. *New Eng J Med* 2011; 365: 395-409.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Screening for lung cancer. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2024. (www.cdc.gov/lung-cancer/screening/index.html).
14. Furuya S, Chimed-Ochir O, Takahashi K, David A, Takala J. Global asbestos disaster. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15: 1000.
15. Etzioni R, Urban N, Ramsey S, et al. The case for early detection. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 243-52.
16. Bibbins-Domingo K, Grossman, DC, Curry SJ, et al. Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2016; 315: 2564-75.
17. Smith AB, Jones CD. The impact of regular health screenings on cancer detection and outcomes. *J Occup Health* 2019; 61: 103-12.
18. Brown RE, Lee, H. Comparative analysis of cancer mortality among screened and non-screened workers. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 33: 447-56.
19. Johnson TS, Nguyen M. Optimizing screening methods for early cancer detection in the workplace. *Cancer Epidemiology*, 2018; 57, 115-122.
20. Stellman JM. *Encyclopaedia of occupational health and safety*. Geneva: International Labour Organization, 1998.
21. American Cancer Society. Lung cancer early detection, diagnosis, and staging. Atlanta: American Cancer Society, 2024. (www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/detection-diagnosis-staging.html).
22. Agnete HN, Ulrich F. Earlier diagnosis of lung cancer. *Cancer Treat Res Commun* 2022; 31: 100561.
23. Ning J, Ge T, Jiang M, et al. Early diagnosis of lung cancer: which is the optimal choice? *Aging* 2021; 13: 6214-27.
24. Zigman SM, Kowalski L, Burkhardt HA, et al. How timely is diagnosis of lung cancer? Cohort Study of individuals with lung cancer presenting in ambulatory care in the United States. *Cancers (Basel)* 2022; 14: 5756.
25. American Cancer Society. Guideline for diet and physical activity. Atlanta: American Cancer Society, 2024. (www.cancer.org/cancer/risk-prevention/diet-physical-activity/acs-guidelines-nutrition-physical-activity-cancer-prevention/guidelines.html).

26. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective. A summary of the Third Expert Report. London, Washington DC: World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, 2018. (www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/Summary-of-Third-Expert-Report-2018.pdf).

27. Xiao Q, Arem H, Moore SC, Hollenbeck AR, Matthews CE. A large prospective study of sleep duration and cancer risk in women. *Cancer Causes Control* 2019; 30: 383-91.

Četvrta međunarodna konferencija „Znanjem do zdravlja – SANUS 2025“

Hotel „Prijeđor“, Prijeđor, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina,
od 18. do 20.9.2025. godine, JU Visoka medicinska škola Prijeđor

Fourth International Scientific Conference „Knowledge to health – SANUS 2025

Hotel „Prijeđor“, Prijeđor, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina, 18-20th September 2025. PI College of Health Sciences Prijeđor

Javna ustanova Visoka medicinska škola Prijeđor organizuje Četvrtu međunarodnu konferenciju „Znanjem do zdravlja – SANUS 2025“, na kojoj će učestvovati istraživači iz zdravstvenih, biomedicinskih i srodnih naučnih oblasti. Tradicionalno, Konferencija će se održati u Hotelu „Prijeđor“ u Prijeđoru od 18. do 20. septembra 2025. godine.

Radovi iz oblasti Laboratorijska medicina, dijagnostika i zdravstvena njega; Rehabilitacija, fizičko i mentalno zdravlje; Spoljašnji faktori i prevencija rizika po zdravlje ljudi i Studentski radovi će biti predstavljeni kroz usmene i poster prezentacije. Predavači po pozivu su eminentni stručnjaci iz oblasti zdravstvene njega, fizioterapije, radne terapije, medicinsko-laboratorijskog inženjerstva i sanitarnog inženjerstva. Pored toga, tokom Konferencije održaće se niz stručnih predavanja i tematske radionice.

Cilj Konferencije, koja je od strane Ministarstva za naučnotehnoški razvoj i visoko obrazovanje Republike Srpske klasifikovana kao međunarodna, je da akademskoj, naučnoj, stručnoj i široj javnosti predstavi rezultate naučnog i stručnog rada istraživača iz Republike Srpske, Bosne i Hercegovine i drugih država i na taj način omogućiti bolji prenos

naučnih i stručnih informacija u oblasti prevencije bolesti i promocije zdravlja, ranog otkrivanja bolesti, liječenja stanovništva i rehabilitacije.

U prethodne tri konferencije učešće je uzelo preko 800 naučnika, zdravstvenih radnika i saradnika. Predstavljeno je 210 radova, od čega je 130 radova publikovano u zborniku radova u cjelosti, od strane istraživača iz preko 10 zemalja. Ove godine se očekuje učešće oko 200 učesnika iz zdravstvenih i obrazovnih institucija zemalja regiona i Evrope. Detaljnije informacije se mogu pronaći na sajtu: <https://sanusconference.org/> ili dobiti putem e-mail adrese: znanjemdozdravljad@gmail.com.

Ljubiša Kucurski, Radoslav Grujić, Ilija Stijepić

JU Visoka medicinska škola Prijeđor, Republika Srpska,
Bosna i Hercegovina

Конгрес главних сестара и бабица, сестара и бабица из праксе и професора здравствене неге, са међународним учешћем, „Поглед у будућност сестринства – одговор на очекиване промене”

Хотел „Оморика“, Планина Тара, Кремна, 27.11. 2024. до 01.12.2024. Удружење медицинских сестара-техничара и бабица Републике Србије, Београд

The Congress of Chief Nurses and Midwives, Practicing Nurses and Midwives and Health Care Professors, with International Participation, „Looking into the future of nursing – a response to expected changes“

Hotel „Omorika“, Mount Tara, Kremna, Serbia, November 27th to December 1st 2024, Association of Nurses and Technicians and Midwives of the Republic of Serbia, Belgrade, Serbia.

Покровитељи конгреса били су Министарство здравље Републике Србије и Комора медицинских сестара и техничара Србије. Конгресу је присуствовало 377 учесника из здравствених и образовних установа за медицинске сестре из Републике Србије, Хрватске, Црне Горе, Македоније, Словеније, Федерације Босне и Херцеговине и Републике Српске. Пре отварања конгреса свим регистрованим учесницима је било омогућено бесплатно учествовање на предавању са писменим решавањем теста на тему „Значај сестринске документације у примени процеса здравствене неге“ (аутор предавања Милош Личанин, Београд).

Првог радног дана конгреса одржана је пленарна сесија под називом „Поглед у будућност сестринства-одговор на очекиване промене“, чији је модератор био проф. др Миле Деспотовић, Академија васпитачко-медицинских студија, Одсек медицинских студија Ћуприја. У оквиру пленарне сесије укупно је представљено дванаест радова. Два рада су представљена on-line путем, проф. др Славица Ђукић Дејановић – Министарка просвете у Влади Републике Србије и проф. др Гордана Панова, Гоце Делчев Универзитет, Штип, Северна Македонија. Између осталих своје радове представљали су ми проф. др Драган Миловановић са Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и доц. др Ивона Љевак са Факултета здравствених студија Свеучилишта у Мостару. Кроз интерактивну дискусију размењена су знања, мишљења и искуства наших здравствених радника из високошколских установа и колега из иностранства о будућности сестринства и вештачкој интелигенцији, новинама у образовању медицинских сестара, бабица и здравствених техничара, дипломским и специјалистичким студијама, променама у организовању и управљању сестринским особљем у клиничкој пракси, као и о економском значају развоја и јачања капацитета сестринске професије у здравственом систему.

Веома снажан утисак је оставила и промоција уџбеника “Здравствена нега 1” ауторки Сање Станисављевић, Дорине Радовановић и Верице Трбовић, који представља нови, вредан и значајан уџбеник за ученике првог разреда средње медицинске школе. Колеге из “Фами” фондације, Швајцарска представили су улогу и значај фондације за подршку развоја

сестринске професије у Федерацији Босне и Херцеговине и Републици Српској, на тему "Стандардизација сестринских услуга уз подршку Фами фондације у Федерацији Босне и Херцеговине". Испред Етичког одбора удружења, учесницима конгреса је представљен и нови Етички кодекс, кога је презентовао аутор Драган Коцо, мастер струковна медицинска сестра, специјалиста клиничке неге. Према утврђеним критеријумима стручно-научног одбора изабрани су и награђени најбољи радови.

На конгресу су донети следећи закључци, који ће бити усмерени ка Министарству здравља и Министарству просвете Републике Србије, и то следећи:

- о Унапређење образовања медицинских сестара на II циклусу мастер струковних студија у правцу ка специјализованим усмерењима: онкологије, анестезије, педијатрије, интензивне неге и других области.

- о Интензивирати активности Министарства здравља и Министарства просвете Републике Србије по питању признавања стечених квалификација струковних, дипломираних и мастер медицинских сестара у здравственим установама.

- о Указује се на чињеницу да се медицинске сестре у Србији образују на академским студијама, стичу звање дипломирана медицинска сестра, полажу државни испит у Министарству здравља, и добијају лиценцу Коморе медицинских сестара и здравствених техничара Србије као дипломиране медицинске сестре. У Каталогу радних места њихово образовање је предвиђено, а у здравственим установама није. Уз то, образовање дела тих сестара финансирано је из буџета Републике Србије.

- о Генерално признавање стеченог високог образовања медицинским сестрама у здравственом систему значајно би утицало на њихово задржавање у професији и у Републици Србији, посебно млађих сестара. Заузет је став да наше високообразоване сестре треба да остану у нашој земљи и да брину о здрављу становништва Републике Србије.

- о У циљу стицања што квалитетнијих професионалних квалификација предложено је да се део практичне наставе у клиничком окружењу на свим нивоима образовања одвија и по моделу менторске наставе.

- о Наставници вештина на струковним студијским програмима, поред високог сестринског образовања требало би да имају најмање 10 година радног искуства у сестринској пракси, као и да поседују лиценце надлежне коморе.

- о Како би се обезбедило квалитетно стицање квалификација у процесу преквалификације из других занимања у звање медицинске сестре-техничара и остале сестринске образовне профиле, предлаже се да процес преквалификације у средње медицинским школама траје најмање 2 године, при чему фондови часова вежби и вежби у блоку стручних предмета, износе најмање 80% од фонда предвиђеног националним наставним планом и програмом, за образовни профил у које се кандидат преквалификује.

- о Истиче се чињеница да су медицинске сестре у здравственим установама преоптерећене послом, најчешће услед недостатка сестара, а који је последица многих фактора. Учесници конгреса посебно истичу да је за њих стрес једна од доминантних последица радне преоптерећености. Такође, указују да код себе медицинске сестре нису само препознале знаке стреса, већ и све већу потребу за обезбеђивањем подршке у превазилажењу стресних ситуација.

Дијана Оташевић, дипломирана медицинска сестра
Председница Удружења

Катарина Катанић, струковна медицинска сестра
Председница Стручног одбора онгреса

Удружење медицинских сестара-техничара и бабица Републике Србије, 11000 Београд, Ресавска 28, тел. 011 3347 353 / Association of Nurses and Midwives of Serbia, 11000 Belgrade, Serbia, Resavska 28, phone +381 11 3347 354,

e-mail: umstbs@gmail.com, office@umsts.org, www.umsts.org

Бубрег и минерално-коштани поремећаји у клиничкој пракси

Kidney and mineral-bone disorders in clinical practice

Дејан Петровић

Универзитет у Крагујевцу, Факултет медицинских наука, 2024: 306
ISBN - 978-86-7760-242-0,
УДК 616.61:616.7(075.8),
COBISS.SR-ID - 159338505

Dejan Petrovic

University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, 2024: 306
ISBN - 978-86-7760-242-0,
UDC 616.61:616.7(075.8),
COBISS.SR-ID - 159338505

Књига под називом „Бубрег и минерално-коштани поремећаји у клиничкој пракси“, проф. др Дејана Петровића, нефролога и клиничког фармаколога, представља тринаести по реду уџбеник из области нефрологије који је овај врсни аутор публиковао од 2012. године до данас. Књига је издата од стране Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и представља свеобухватно дело о поремећају минерално-коштаног метаболизма код пацијената са бубрежним болестима, а која је намењена лекарима опште медицине, интерне медицине, нефрологије, реуматологије, кардиологије и клиничке фармакологије. Овај јединствени уџбеник написан је на 306 страна и кроз 47 тематских јединица доноси најновија сазнања из области поремећаја метаболизма минерала и костију у хроничној болести бубрега.

Посебан квалитет рукописа представљају јасно и прецизно дефинисани нови патофизиолошки механизми развоја кардиоваскуларних калцификација и кардиоваскуларних болести код пацијената са бубрежним болестима, које у значајној мери повећавају ризик од смртог исхода код ових болесника. Нови наставни и едукативни програми из области минерално-коштаних поремећаја треба да обезбеде нове стратегије дијагностиковања и лечења поремећаја костију убрзаног и успореног коштаног промета, као и дијагностиковање и лечење кардиоваскуларних калцификација код болесника са узнапредовалим стадијумима хроничне болести бубрега. У свакодневном клиничком раду, а у циљу подизања квалитета лечења болесника са високим ризиком од прелома костију и развоја кардиоваскуларних калцификација, неопходан је мултидисциплинарни приступ, који подразумева сталну сарадњу нефролога, реуматолога и кардиолога. У том смислу овај уџбеник проф. др Дејана Петровића представља јединствено дело које сублимира знања из ове три области и даје прецизне дијагностичке и терапијске алгоритме.

Индивидуализација и оптимизација дозирања савремених лекова код болесника са поремећајима метаболизма минерала и костију захтевају добро познавање клиничке фармакокинетики и фармакодинамике ових лекова, те је аутор у оквиру уџбеника пренео своја знања и практична искуства из области клиничке фармакологије у лечењу нефролошких пацијената. Веома прецизно, јасно и прегледно су обрађене све тематске јединице, са веома корисним шематским и табеларним приказима, уз коришћење најновијих референци.

Рукопис представља значајан допринос домаћој медицинској литератури из области интерне медицине, нефрологије, реуматологије, кардиологије и клиничке фармакологије.

Како је и сам аутор написао у посвети, ово је још један уџбеник којим спроводи своју животну мисију у ширењу и преношењу знања генерацијама лекара.

Проф. др Мирјана Мијушковић
Клиника за нефрологију, Медицински факултет
Војномедицинска академија, Београд

Uputstvo autorima za pripremu rukopisa

Instructions for authors for the preparation of manuscripts

PONS Medicinski časopis je naučni časopis sa recenzijom koji objavljuje originalne rezultate eksperimentalnih i kliničkih istraživanja, preglede, stručne radove, prikaze slučajeva, razrade naučnih metoda, prikaze knjiga, izveštaje sa naučnih i stručnih skupova, novosti u ekonomici zdravstva, informatici i menadžmenta u zdravstvu, radove iz istorije medicine, analize društvenih aspekata zdravstvene zaštite, radove medicinske etike, pisma uredniku kao i druge prikladne sadržaje iz oblasti medicine i srodnih grana. Podneti rukopisi podležu prethodnoj oceni od strane nezavisnih recenzenta. PONS Medicinski časopis objavljuje radove napisane na srpskom ili engleskom jeziku.

Uređivanje časopisa i postupak sa rukopisom sledi uputstva Akta o uređivanju naučnih časopisa Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (www.mpn.gov.rs) i preporuke Međunarodnog komiteta urednika medicinskih časopisa ("Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals") (www.icmje.org), Komiteta za etiku u izdavaštvu: COPE (<http://publicationethics.org>) i Međunarodnog udruženja medicinskih urednika (www.wame.org). Uređivanje naučno-stručnih sadržaja časopisa je potpuno nezavisno.

Dostavljanje rukopisa i dalji postupak. Rukopisi se podnose u elektronskoj formi putem sistema za onlajn uređivanje časopisa, SCIndeks ASISTENT, pristupom na link : <http://aseestant.ceon.rs/index.php/pomc/user> a samo izuzetno na e-mail adresu časopisa: redakcija@ponsjournal.info. Uz rad priložiti izjavu s potpisima svih autora da članak nije objavljivan, kao i da nije u toku razmatranje za njegovo objavljivanje. U slučaju aplikacije elektronskim putem izjavu sa potpisima skenirati u pdf ili jpg formatu i poslati zajedno sa rukopisom. Objavljeni radovi se ne honorarišu, a podnet materijal se ne vraća autorima. Autorska prava intelektualne svojine publikovanih sadržaja se prenose na izdavača, pri čemu autori zadržavaju pravo nekomercijalnog korišćenja na fer način u naučno-stručne svrhe i to: edukacije, istraživanja, kritike i pregleda.

Kategorizacija rukopisa. Kategorizacija članaka koje se objavljuju u časopisima je sledeća: a) originalni naučni rad (sadrži rezultate izvornih istraživanja, informacije u radu moraju biti obrađene i izložene tako da se eksperimenti mogu ponoviti, a analize i zaključci, na kojima se rezultati zasnivaju, proveriti), b) prethodno sopštenje (sadrži naučne rezultate čiji karakter zahteva hitno objavljivanje, ali ne mora da omogući proveru i ponavljanje iznesenih rezultata), c) pregledni rad (predstavlja celovit pregled nekog problema na osnovu već publikovanog materijala koji je u pregledu sakupljen, analiziran i komentaran), d) stručni rad (predstavlja koristan prilog iz područja struke čija problematika nije vezana za izvorna istraživanja i primarno se odnosi na proveru ili reprodukciju u svetlu poznatih istraživanja radi širenja znanja i prilagođavanja izvornih istraživanja potrebama nauke i prakse). Druge, osnovne kategorije radova su sledeće: pregled literature, prikaz slučaja i drugi prikaz, uvodnik, kratki članak, seminar, iskustva iz prakse, istorijat medicine, komentar, naučna kritika, intervju, bibliografija, prevod i projekat. Kategorizaciju podnetih rukopisa vrši glavni i odgovorni urednik.

Tehnička priprema. Rukopis se priprema na računaru u MS Office Word-u ili ekvivalentnom tekstualnom editoru. Format stranice je A4, sa svim marginama 2,5 cm. Koristiti font Times New Roman, veličina 12 ("points"), sa izborom tastature srpska latinica ili ćirilica ili engleski ("keyboard language"), dvostruki prored ("double space"), obostrano ravnanje ("justify"), pasus 1.27 cm uvučen ("tabs"). U čitavom rukopisu koristiti jedno-

PONS Medical Journal is a scientific, peer reviewed journal which publishes original results of experimental and clinical researches, examinations, specialized researches, case reports, elaborations of scientific methods, book reviews, reports of scientific and specialized meetings, the health economy news, health informatics and management, medical history researches, analyses of social aspects of health care, medical ethics researches, letter to the editor, together with other appropriate contents in medical domain and other related fields. Submitted manuscripts are peer-reviewed by independent expert reviewers. PONS Medical Journal publishes researches written in Serbian or English language.

Editorial management and procedure with manuscript, follow instructions of the Documents on editing scientific journals of the Ministry of Education, Science and Technological Development of Republic of Serbia (www.mpn.gov.rs) and recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors (Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals) (www.icmje.org), the Committee on Publication Ethics: COPE (<http://publicationethics.org>) and the World Association of Medical Editors (www.wame.org). Editorial management of the professional and scientific journal content is completely independent.

Submission of manuscripts and further action. Manuscripts are submitted electronically through the SCIndeks ASSISTANT, the online journal management system, approaching it by the link <http://aseestant.ceon.rs/index.php/pomc/user> and only exceptionally by e-mail address of the journal: redakcija@ponsjournal.info. With the article, you are due to contribute a statement with signatures of all the authors that the article was not published and that it is not being considered to be published elsewhere. In case of the electronic application, you are to scan the statement with the signatures in pdf or jpg format and send it along with the manuscript. Published papers are not a subject of paying and the submitted material is not returned to the authors. Intellectual Property Copyright of published contents is transferred to the publishers, whereby authors retain the rights of non-commercial fair use for scientific and technical purposes: education, research, criticism and review.

Categorization of the manuscript. Categorization of articles published in journals is the following: a) the original scientific article (includes results of original research, information in the papers must be elaborated and exposed so that the experiments can be repeated, and the analyses and conclusions, on which the results are based, can be checked), b) preliminary reports (includes scientific results whose character requires urgent publication, but does not have to allow checking and repeating of certain results), c) review article (represents a complete review of a certain problem on the basis of already published material that is collected, analyzed and commented in the review), d) professional article (represents a useful contribution from the field of the profession whose problem is not related to the original research and is primarily related to the review or play in the light of known research in order to spread knowledge and adaptation of original research needed by science and practice). Other, principal article categories are the following: literature review, case report and other review, editorial, short communication, seminar, professional practice, history of medicine, comment, scientific criticism, interview, bibliography, reprint/translation and project. The categorization of submitted manuscripts is done by the editor in chief.

MS Office Word or similar text editor. The page format is A4 with all margins size 2.5 cm. Use font Times New Roman, size 12 ("points"), with Serbian Latin or Cyrillic or English keyboard language, double space, justify, tabs (size) 1.27 cm. In the entire manuscript use the same style, for the separation and the display

brazan stil, za razdvajanje i isticanje sadržaja koristiti samo velika slova i/ili numeraciju bez korišćenja stilova kao što su "Bold", "Underline", "Italic". Pridržavati se pravila kucanja, iza znaka interpunkcije ostaviti jedno prazno mesto, a za veće praznine koristiti tabulator. U tabelama koristiti samo mrežu („grid“) bez upotrebe isprekidanih, punih ili duplih linija. Slike (fotografije i grafikoni) se pripremaju u odgovarajućem aplikativnom softveru (npr. MS Office Excell ili Adobe Photoshop), u crno-belom varijanti („grayscale“), u rezoluciji 300 dpi i konvertuju u format jpg, tiff ili bmp.

Struktura rukopisa. Podneti rukopis treba da bude pripremljen i strukturisan prema uputstvima Međunarodnog komiteta urednika medicinskih časopisa ("Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals"), a prema poslednjoj verziji uputstva objavljenoj na internet stranici www.icmje.org. Opšta struktura originalnog rukopisa sastoji se iz sledećih delova: naslovna stranica, apstrakt, uvod, materijal/ispitanici i metode, rezultati, diskusija, izjava o konfliktu interesa sa izjavom zahvalnosti ili bez izjave zahvalnosti, literatura, spisak skraćenica, tabele, slike, legende za slike i slike. Struktura ostalih radova prilagođava se vrsti sadržaja. Maksimalni ukupni obim rukopisa orijentaciono treba da bude sledeći: originalni rad 12-15 strana, pregledni članak 15-20 strana, stručni članak 10-12 strana, rad iz istorije medicine 8-10 strana, prethodno saopštenje 6-8 strana, izveštaj i novosti 2-4 strane, prikaz knjige i pismo uredniku 1-2 strane.

NASLOVNA STRANICA. Naslovna stranica sadrži naslov rada, imena autora, institucije autora, kontakt adresu autora za korespondenciju, kratki naslov, broj reči, broj tabela i slika.

APSTRAKT. Sažetak treba da je strukturisan (cilj, metode, rezultati, zaključak), sadrži do 250 reči i najmanje 3-5 ključnih reči prema MESH odrednicama. Za rukopise napisane na srpskom jeziku naslovnu stranicu i sažetak dostaviti i na engleskom jeziku. Inostrani autori dostavljaju rukopis u celini na engleskom jeziku.

UVOD. U uvodu originalnih radova naznačiti značaj problema koji se ispituje, teorijske osnove na kojima je zasnovano istraživanje i ciljeve studije.

MATERIJAL/ISPITANICI I METODE. U delu ispitanici i metode/materijal i metode opisati opšti dizajn istraživanja, mesto i vreme istraživanja, studijsku populaciju/uzorak, načine objektivizacije praćenih ishoda i tehničke informacije, etičke aspekte i statističku analizu.

REZULTATI. Rezultate strukturisati shodno logičnom toku istraživanja. Navesti najznačajnije karakteristike studijske populacije ili uzorka, priložiti precizne i što detaljnije podatke sa merama centralne tendencije (aritmetička sredina, mod, medijana) i varijabiliteta (standardna devijacija, standardna greška, interval poverenja), shodno njihovom tipu i prirodi. U rezultatima ne ponavljati podatke koji su već prezentovani u prilogima (tabele i slike).

DISKUSIJA. U delu diskusija prezentovati najznačajnije zaključke studije u svetlu dosadašnjih saznanja, naznačiti moguća metodološka i druga ograničenja i dati završni zaključak uzimajući u obzir uži i širi naučno-stručni okvir.

LITERATURA. Vrsta i broj referenci se prilagođavaju tipu i strukturi rukopisa. Uopšte uzev, treba da se koristi najmanji mogući broj citata, a prednost u navodjenju treba da imaju radovi publikovani u celini, po mogućstvu u što renomiranim časopisima sa recenzijom. Knjige, monografije i sadržaje publikovane na internetu koristiti izuzetno. Ukoliko nije neophodno izbegavati navođenje radova u štampi („in press“), radova publikovanih u sažetoj formi („abstracts“), nepublikovane rezultate („unpublished observations“), informacije ličnih kontakata („personal communication“). U tekstu, literatura se citira arapskim bojevima u superskriptu, iza znaka inter-

of content use only capital letters and / or numbering without using styles such as "Bold", "Underline", "Italic". Stick to the rules of typing, after the punctuation mark leave a space, and for larger gaps use the tab. In the tables use only the web ("grid") without the use of punctuated, full or double lines. Images (photos and charts) are prepared in the appropriate applicative software (e.g. MS Office Excel, or Adobe Photoshop), in black and white versions ("grayscale"), resolution of 300 dpi and converted to JPG, TIFF or BMP.

Manuscript structure. Submitted manuscript should be prepared and structured according to the recommendations of International Committee of Medical Journal Editors ("Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals") taking into account the latest version of the instructions published on the website www.icmje.org. The general structure of the original manuscripts consists of the following components: title page, abstract, introduction, material/subjects/patients and methods, results, discussion, statements about the conflict of interest with or without a statement of acknowledgement, list of abbreviations, bibliography, tables, figure legends and figures. The structure of the other papers is tailored to the type of content. The maximum total volume of manuscripts should be approximately as follows: the original work of 12-15 pages, review article 15-20 pages, professional papers 10-12 pages, the work history of medicine from 8-10 pages, previous statements 6-8 pages, reports and news 2-4 pages, book reviews and letters to the editor 1-2 pages.

TITLE PAGE. Home page contains the title of the paper, author names, institutions of the authors, contact address for correspondence author, a short title, word count, a number of tables and images.

ABSTRACT. Abstract should be structured (objective, method, results and conclusion), contains up to 250 words and at least 3-5 keywords according to the MESH headings. For the manuscripts written in Serbian language title page and abstract should be submitted also in English. Foreign authors submit a whole manuscript in English language only.

INTRODUCTION. In the introduction of the original papers indicate the importance of the problems that are examined, the theoretical foundations on which the research and study goals are based.

MATERIAL/SUBJECTS/PATIENTS AND METHODS. In subjects/patients and methods / materials and methods describe the general design of the research, place and time of the research, study population / sample, ways of objectively tracked outcomes and technical information, ethical aspects and statistical analysis. of the research. Indicate the most important characteristics of the study population or sample, submit accurate and detailed information with the measures of the central tendency (arithmetic mean, mode, median) and variability (standard deviation, standard error, confidence interval), according to their type and nature. In the results do not repeat information already presented in the attachments (tables and figures).

DISCUSSION. In the discussion part present the most important conclusions of the study in the light of previous findings, indicate possible methodological and other limitations and give a final conclusion, taking into account a narrower and broader scientific framework.

REFERENCES. The type and number of references are adapted to the type and structure of the manuscript. Generally, you should use the smallest possible number of citations and give priority to works published in extenso, preferably in the most ranked, reviewed journals. Books, monographs and Internet-published contents use in exceptional cases. If it is not necessary, avoid specifying the works in press, papers published in very concisely ("abstracts"), unpublished results (unpublished observations), personal contact information ("personal communication"). In the text, literature is cited in Arab numerals in superscript, after punctua-

punkcije, prema redosledu pojavljivanja. U spisku literature reference se označavaju odgovarajućim brojevima i sortiraju u rastućem redosledu. Navodi se do šest autora a ukoliko ih je više onda se navode prva tri uz dodatak „et al.“ ili „i ost.“. Reference se navode na srpskom ili engleskom jeziku, a u ostalim slučajevima (sem citata na grčkom i latinskom) naslovi se prevode na engleski, sa naznakom izvornog jezika u uglastoj zagradi. Nazive časopisa navoditi u skraćenoj formi prema PUBMED bazi podataka. Literaturu navoditi na osnovu sledećih primera:

o Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.

o McPhee SJ, Papadakis M. Current medical diagnosis and treatment 2009. 48th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008.

o Mark DB. Decision making in clinical medicine. In: Fauci SA, Eugene Braunwald E, Kasper DL, et al., eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008: 16-23.

Za ostale tipove referenci konsultovati skorašnje sveske PONS Medicinskog časopisa ili odgovarajuće preporuke Nacionalne biblioteke za medicinu (NLM).

PRILOZI. Tabele i slike citirati u tekstu na odgovarajućem mestu u zagradi i podneti ih i numerisati na odgovarajući način arapskim brojevima, prema redosledu pojavljivanja. Iznad tabele postaviti naslov a ispod dodatne informacije korišćenjem simbola po sledećem redosledu: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡. Legende za slike treba da se dostave na posebnoj stranici. Za mere treba da se koristi Međunarodni sistem jedinica ("International System of Units"-SI) a u posebnim slučajevima alternativne jedinice shodno naučnoj disciplini i oblasti.

REPRINT. Korespondirajući autor besplatno dobija 10 primeraka reprinted publikovanog rada. U ostalim slučajevima, autori i druga zainteresovana lica treba da kontaktiraju izdavača putem adrese uredništva.

NAPOMENE. Nosioc svih autorskih prava publikovanih sadržaja u časopisu je vlasnik i izdavač, Visoka medicinska škola strukovnih studija Čuprija. Uz citiranje izvora, dozvoljeno je nekomercijalno korišćenje publikovanih sadržaja na fer način u naučno-stručne svrhe i to: edukacije, istraživanja, kritike i pregleda. Komercijalna upotreba sadržaja časopisa radi ostvarivanja profita na tržištu zahteva obavezno prethodno pismeno odobrenje vlasnika i izdavača. Odgovornost za tačnost prezentovanih informacija i originalnost autorskih sadržaja u sopstvenim radovima snose sami autori. Vlasnik, izdavači i saradnici „PONS“ Medicinskog časopisa odriču svaku odgovornost za bilo kakvu štetu koja može da nastane korišćenjem bilo koje informacije publikovane u časopisu. Časopis podržava pun, otvoreni pristup naučnim informacijama. Podnošenje rukopisa i publikovanje prihvaćenih radova se ne naplaćuje autorima. Sadržaj objavljenih svezaka dostupnih u elektronskoj formi na zvaničnoj internet stranici časopisa je dostupan u celini za slobodno, besplatno preuzimanje.

„PONS“ Medicinski časopis ne objavljuje rukopise koji sadrže materijal koji je već bio objavljivan na drugom mestu, izuzev ako je u pitanju sekundarna publikacija (uz pisanu dozvolu nosioca autorskih prava originalne publikacije) ili sažetak rada prezentovanog na naučnom ili stručnom skupu; u oba slučaja forma i citat prethodne publikacije moraju biti navedeni u fusnoti rukopisa.

tion marks, in order of appearance. In the bibliography list, the references are marked with appropriate numbers and sorted in ascending order. Cite up to six authors and if there are more of them the first three are placed with the addition of "et al." or "i ost.". References are listed in Serbian or English, and in other cases (except for quotations in Greek and Latin) titles are translated into English, indicating the original language in square brackets. Cite names of journals in the shortened form according to the PUBMED database. References lead to the following examples:

o Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.

o McPhee SJ, Papadakis M. Current medical diagnosis and treatment 2009. 48th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008.

o Mark DB. Decision making in clinical medicine. In: Fauci SA, Eugene Braunwald E, Kasper DL, et al., eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008: 16-23.

For other types of references, consult recent issue of PONS

Medical Journal or the relevant recommendations of the National Library of Medicine (NLM).

ATTACHMENTS. Tables and figures should be cited in the text in appropriate place in brackets and apply them appropriately numbered in Arabic numbers, in order of appearance. Above a table place a title and below an additional information using the symbols in the following order: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡. Legends of the images should be submitted at a separate page. The measures should be used for the International System of Units (International System of Units-SI) in special cases, alternative units according to scientific discipline and field.

REPRINT. Corresponding authors receives 10 free reprints copies of the published work. In other cases, authors and other interested parties should contact the publisher via the editorial office.

ADDITIONAL NOTES. The holder of all copyrights of published content in the journal is the owner and publisher, College of Applied Health Sciences Čuprija, Čuprija, Serbia. With the citation of sources, non-commercial fair use for scientific and technical purposes is allowed: education, research, criticism and review. Commercial use of the journal's content to make a profit on the market requires the prior written approval of the owner and publisher. Responsibility for the accuracy of the presented information and original copyright content in their own works bear the authors themselves. The owner, publishers and associates of PONS Medical Journal disclaim any responsibility for any damage that may occur using any information published in the journal. The journal supports a full, open access to scientific information. Submission of manuscripts and publication of accepted works are free of charge for authors. The content of published issues available in electronic form on the official internet site of the journal is available in its entirety for download, free of charge.

PONS Medical Journal does not publish papers containing material that has been published elsewhere except as a secondary publication (with written permission of the copyright holder of original publication) or the abstract of the study which was presented during scientific or professional conference; in both cases, the previous publication form and citation must be disclosed in a paper footnote.

CIP - Каталогизacija y publikaciji
Народна библиотека Србије, Београд

61

PONS : medicinski časopis = medical journal / glavni urednik
Dragutin Arsić. - God. 1, br. 0 (3. jun 2004)- . - Kruševac :
Akademija vaspitačko-medicinskih strukovnih studija ; Ćuprija :
Zavod za javno zdravlje Ćuprija „Pomoravlje“ : Srpsko lekarsko društvo
Podružnica Ćuprija ; Kragujevac : Društvo za neuronauke "Sozercanje
iz Šumadije", 2004-

Polugodišnje. - Tekst na srp. i engl. jeziku. - Drugo izdanje na
drugom medijumu: Pons (Ćuprija. Online) = ISSN 2406-1352
ISSN 1820-2411 = Pons (Ćuprija)
COBISS.SR-ID 115713804



WWW.PONSJOURNAL.INFO