

ORIGINALNI RAD / ORIGINAL ARTICLE

CRP i polne razlike kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda
CRP and gender differences in patients with acute myocardial infarction

strana / page 89

PREGLEDNI ČLANAK / REVIEW ARTICLE

Shizofrenija: sindromološki pristup
Schizophrenia: A Syndrome Approach

strana / page 103

STRUČNI RAD / PROFESSIONAL ARTICLE

Diferencijalna dijagnoza kalcifikacija dojke na mamografskom skriningu
Differential diagnosis of breast calcifications on screening mammography

strana / page 98

IZVEŠTAJ SA KONGRESA / CONFERENCE REPORT

X Simpozijum urgentne medicine Srbije, sa međunarodnim učešćem
The 10th Symposium of Serbian Emergency Medicine, with international participation

strana / page 117

NAJAVA DOGAĐAJA / MEETING ANNOUNCEMENT

37. Октобарски здравствени дани
XXXVII October Health Days

strana / page 118

Prava edukacija

za sve



Dijabetes:

zaštitimo budućnost


svetski dan dijabetesa
14. novembar

 International
Diabetes
Federation

 Dijabetološki
savez
Srbije

www.diabeta.net
www.worlddiabetesday.org



OSNIVAČ I VLASNIK / FOUNDER & OWNER

Zavod za javno zdravlje Čuprija "Pomoravlje" u Čupriji
Institute for Public Health Cuprija "Pomoravlje"
in Cuprija, Serbia

IZDAVAČI / PUBLISHERS

Zavod za javno zdravlje Čuprija "Pomoravlje" u Čupriji
Podružnica Srpskog lekarskog društva, Čuprija
Društvo za neuronauke "Sozercanje iz Šumadije",
Kragujevac
Institute for Public Health Cuprija "Pomoravlje"
in Cuprija, Serbia
Regional Section of Serbian Medical Society,
Cuprija, Serbia
Society for Neuroscience "Sozercanje iz Sumadije",
Kragujevac, Serbia

GLAVNI UREDNIK / EDITOR IN CHIEF

Doc dr Dragutin Arsić, Čuprija (SRB)

IZVRŠNI UREDNIK / EXECUTIVE EDITOR

Prim Dr Dragana Radovanović, Čuprija (SRB)

POMOĆNICI UREDNIKA / DEPUTY EDITORS

Prof dr Isidor Jevtović, Beograd (SRB)
Prof dr Vladimir Jurišić, Kragujevac (SRB)
Prof dr Dragan Milovanović, Kragujevac (SRB)

UREDNIŠTVO / EDITORIAL BOARD

Prof dr Rade Babić, Beograd (SRB)
Prof dr Nebojša Krstić, Kosovska Mitrovica (SRB)
Prof dr Budimka Novaković, Novi Sad (SRB)
Prof dr Branislav Petrović, Niš (SRB)
Prof dr Dragan Ravanić, Kragujevac (SRB)
Prof dr Siniša Ristić, Foča (RS)
Prof dr Sunčica Petrovska, Skoplje (BRM)
Prof dr Branislav Perin, Sremska Kamenica (SRB)
Doc dr Brković Božidar, Beograd (SRB)
Ass Prof dr Henry Dušan, Atkinson, London (UK)
Doc dr Tatjana Terzić, Beograd (SRB)
Doc dr Dušan Đurić, Beograd (SRB)
Doc dr Katarina Ilić, Beograd (SRB)
Doc dr Srđan Milovanović, Beograd (SRB)
Doc dr Miroslav Stojadinović, Kragujevac (SRB)
Mr sc. med. dr Miroslav Mitrović, Beograd (SRB)
Prim dr Momir Pušac, Banja Luka (RS)
Dr Petar Vuković, Split (HRV)
Dr Predrag Drenovaković, Čuprija (SRB)
Dr Jovan Delić, Čuprija (SRB)

IZDAVAČKI SAVET / PUBLISHING COUNCIL

Prof dr Mihailo Pantović, Kragujevac (SRB)
Prof dr Snježana Pejičić, Banja Luka (RS)
Steven Hall, Ph.D, Cheshire (GBR)
Dr Miroslav Stojanović, Čuprija (SRB)
Marko Đurić, prof, Čuprija (SRB)
Vladan Arsić, ecc, Jagodina (SRB)

REDAKCIJA / EDITORIAL OFFICE STAFF

Dr Ivica Jocić
Mr sc. med. dr Vladan Vlajković
Inž El. Vladimir Tomić
Sanja Mihajlović

LEKTOR I KOREKTOR / SERBIAN LANGUAGE EDITING

Prof. Zorica Marinković

PREVODILAC / ENGLISH LANGUAGE EDITING

Prof. Nevena Šimšić

DIZAJN / DESIGN

Radisav Stanković, Zedestino, Beograd (SRB)

TEHNIČKA OBRADA / TECHNICAL PROCESSING

Zoran Živković, Niš (SRB)

ŠTAMPARIJA / PRESS

Štampa se ćirilicom i latinicom
Dizajn studio RP, Čuprija (SRB)

GODIŠNJA PRETPLATA / YEARLY SUBSCRIPTION

Izlazi tromesećno / Published quarterly
Za pravna lica 4000,00 dinara
Za fizička lica 2000,00 dinara
Foreign Countries 50,00 Euros

ADRESA UREDNIŠTVA / EDITORIAL OFFICE

Zavod za javno zdravlje Čuprija "Pomoravlje" Čuprija
PONS Medicinski časopis
35230 Čuprija, Miodraga Novakovića 78, SRBIJA
Institute for Public Health Cuprija "Pomoravlje"
PONS Medical Journal
35230 Cuprija, Miodraga Novakovica 78, Serbia
T.R. 840 - 131667 - 14 Uprava za trezor Čuprija

TELEFON / PHONE

+381 (0)35/847-00-36, +381 (0)35/847-32-89

FAX

+381 (0)35/847-05-59

E-MAIL

redakcija@ponsjournal.info

SAJT / HOME PAGE

www.ponsjournal.info

INDEXED / ABSTRACTED

SCIndexs, Index Copernicus

SADRŽAJ / CONTENT

PONS Medicinski časopis / PONS Medical Journal

ORIGINALNI RAD / ORIGINAL ARTICLE

- CRP i polne razlike kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda /
CRP and gender differences in patients with acute myocardial infarction
Olivera Andrejić, Rada Vučić, Maja Čolić, Vladimir Zdravković.....89

- Sarkopenična gojaznost kod osoba starije životne dobi / Sarcopenic obesity in the elderly
Snežana Matijević, Edita Stokić.....93

STRUČNI RAD / PROFESSIONAL ARTICLE

- Diferencijalna dijagnoza kalcifikacija dojke na mamografskom skriningu /
Differential diagnosis of breast calcifications on screening mammography
Sanja Vojinović, Milka Veličković.....98

PREGLEDNI ČLANAK / REVIEW ARTICLE

- Shizofrenija: sindromološki pristup / Schizophrenia: A Syndrome Approach
Dragana Šurlan, Dragan Ravanić.....103

PRIKAZ SLUČAJA / CASE REPORT

- Akutna intermitentna porfirija / Acute intermittent porphyria
Zoran Kovačević, Mirjana Janićijević Petrović, Tatjana Šarenac, Violeta Mladenović, Tomislav Stojilković.....110

PERSPEKTIVE / PERSPECTIVE

- Klasterizacija u zdravstvu / Clustering in the health care
Aleksandar Gračanac.....114

KOMENTARI / COMMENTS

- У сусрет 16. октобру, Светском дану хране / World Food Day – 16 October
Владан Влајковић.....116

IZVEŠTAJ SA KONGRESA / CONFERENCE REPORT

- X Simpozijum urgentne medicine Srbije, sa međunarodnim učešćem /
The 10th Symposium of Serbian Emergency Medicine, with international participation
Vladimir Gajić.....117

NAJAVA DOGAĐAJA / MEETING ANNOUNCEMENT

37. Октобарски здравствени дани / XXXVII October Health Days
Српско лекарско друштво Окружна подружница Крагујевац.....118

UPUTSTVO AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

- Uputstvo autorima za pripremu rukopisa /
Instructions for authors for the preparation of manuscripts.....119
-

CRP i polne razlike kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda

Olivera Andrejić¹, Rada Vučić², Maja Čolić³, Vladimir Zdravković²

1.Klinika za pulmologiju, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac / Department of Pulmonology, Clinical Centre “Kragujevac”, Kragujevac, Serbia

2.Klinika za kardiologiju, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac / Department of Cardiology, Clinical Centre “Kragujevac”, Kragujevac, Serbia

3.Institut za fiziologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac / Department of Physiology, Medical faculty, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

PRIMLJEN / RECEIVED 26.01.2012.

PRIHVAĆEN / ACCEPTED 30.08.2012.

APSTRAKT

Cilj. Inflamacija predstavlja osnovu za nastanak ateroskleroze počevši od endotelne disfunkcije do akutnog koronarnog sindroma. Važan marker inflamacije je C reaktivni protein (CRP). Pokazano je da polni hormoni, estrogen i testosterone modifikuju inflamatorni odgovor ekspresijom inflamatornih citokina u humanim makrofagima.

Metod. Naša retrospektivna studija obuhvata 147 pacijenata (73 pacijenta sa STEMI i 44 pacijenta sa NSTEMI) i 30 zdravih ispitanika (kontrola). Informacije o demografskim karakteristikama i vrednostima CRP-a dobili smo iz kliničkih protokola. Rezultati su obradjeni Student-ovim, t-testom i binarnom logističkom regresijom. Vrednost $p < 0.05$ smatrana je statistički značajnom.

Rezultati. Vrednost CRP-a se razlikuje kod 117 pacijenata koji su imali akutni minfarkt miokarda (73 pacijenta sa STEMI i 44 pacijenta sa NSTEMI) i 30 zdravih ispitanika (kontrola) i statistički je značajna. Takodje se vrednost razlikuje između muškaraca i žena kod STEMI i statistički je značajna ($25,14 \pm 29,23$ nasuprot $13,16 \pm 17,05$, $p = 0,038$). Upotrebom binarne logističke regresije posmatrajući CRP, pol, godine utvrdili smo da na nastanak AMI ima samo CRP uz $OR = 1,952$.

Zaključak. CRP je veći u pacijenata sa akutnim infarktom miokarda, pokazuje razliku među polovima jer su veće vrednosti su kod žena sa STEMI.

Ključne reči: infarkt miokarda; C-reaktivni protein; pol.

CRP and gender differences in patients with acute myocardial infarction

ABSTRACT

Objective. Inflammation appears to be pivotal in all phases of atherosclerosis from the endothelial dysfunction to acute coronary syndromes. An important marker of inflammation is C-reactive protein (CRP). The sex hormones estrogen and testosterone have been shown to modify the inflammatory response by influencing cytokine expression in human macrophage cells.

Method. Our retrospective study included 147 patients (73 patients with STEMI, 44 with NSTEMI) and 30 controls. Information about demographic characteristics, CRP values (at admission) we collected using clinical files. All results were carrying out using Student T test and binary logistic regression. P values ≤ 0.05 were considered statistically significant. Results. CRP difference in 117 patients with acute myocardial infarction (73 patients with STEMI and 44 patients with NSTEMI) and 30 healthy individuals (controls) is statistically significant ($p = 0.001$). CRP difference between male and female is statistically significant in patient with STEMI ($25,14 \pm 29,23$ versus $13,16 \pm 17,05$, $p = 0,038$), but not in NSTEMI patients. Observing CRP, gender and age in binary logistic regression, only CRP increases risk for acute myocardial infarction, $OR = 1,952$.

Conclusion. CRP value is higher in patients with acute myocardial infarction and shows gender difference, higher values are in women with STEMI.

Key words: myocardial infarction; C-reactive protein; sex.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Dr Olivera Andrejić, Kneza Miloša 2/1-14, 34000 Kragujevac, Tel.: 034331147, mob.: 0638828476, E-mail: olivera.andrejic@gmail.com

Olivera Andrejić, MD, Kneza Miloša 2/1-14, 34000 Kragujevac, Serbia, Phone: +38134331147, Cell-phone: +381638828476, E-mail: olivera.andrejic@gmail.com

INTRODUCTION

Atherosclerosis is considered as inflammatory disease, and its acute manifestations are associated with more intense expression of blood-borne inflammatory markers and mediators.¹ Initial event is endothelial dysfunction which is characterized primarily by deficiency of nitric oxide and prostacyclins and increased angiotensin II and plasminogen activator inhibitor-1. Mononuclear cells adhere to the endothelium by selectins, cell adhesion molecules, vascular cell adhesion molecule-1 and integrins. Using chemokines and IL-8 these cells proceed to subendothelial space, monocytes differentiate to macrophages, and incorporate lipids becoming foam cells. Smooth muscle cells migrate to intima, proliferate and form a fibrous cap.² During apoptosis and necrosis macrophages release metalloproteinases which cause a rent in the endothelium, also releasing tissue factor which comes in contact with circulating platelets forming thrombus formation which is a base of acute coronary syndrome. Inflammation appears to be pivotal in all phases of atherosclerosis from the endothelial dysfunction, through fatty streak lesion to acute coronary syndromes.³ After being considered as marker of acute inflammation for several decades, recently C reactive protein has been considered as a potential contributor to inflammatory disease including atherosclerosis as well as marker of cardiovascular risk.⁴

C- reactive protein (CRP) is the first acute phase protein described in literature. It is a non-glycosylated protein in humans, a member of the pentraxin family and the gene has been mapped to chromosome 1. Production is predominantly under the control of IL-6.⁵ However, IL-1 and tumor necrosis factor may also contribute to hepatic synthesis and secretion of CRP. CRP has a half-life of 19 hours and this appears to be constant in health and disease.⁶ The classic dogma that CRP is produced exclusively in liver is challenged by recent data on the extrahepatic production of CRP in different cells including atherosclerotic lesions (especially by smooth muscle cells and macrophages), the kidney, neurons, and alveolar macrophages.⁷ The sex hormones, estrogen and testosterone have been shown to modify the inflammatory response by influencing cytokine expression in human macrophage cells.⁸ Many studies showed high levels of CRP in patients with acute coronary syndrome (STEMI, NSTEMI, unstable angina). But in these studies, patients had other risk factors for acute coronary syndrome (adiposity, diabetes mellitus, hypertension, smoking, sleep apnea, inadequate physical activity etc).⁹⁻¹¹ Also high levels of CRP are found to be increased in this group of patients without ACS. Considering these results we decided to exclude these patients and patients with acute and chronic inflammation, trying to indicate that CRP directly influence on presence of acute myocardial infarction (AMI), especially in women.

Aim of our study was to establish is there a statistical difference between CRP value in patients with acute myocardial infarction and healthy individuals, and STEMI versus NSTEMI patients. Is there a gender difference, and its influence on ACS.

PATIENS AND METHODS

Design for our study was made using a previous study which included 60 patients with acute myocardial infarction and 29 patients as controls. In this study lipid levels, troponin T, CK, AST, LDH and CRP (at admission, peak levels at 36-48 hours and follow up levels after 4-6 weeks), gender, BMI, age and blood pressure were analyzed and compared between groups.¹²

Information about demographic characteristics, routine laboratory tests: troponin I and CRP values (at admission) we collected using clinical files in Coronary unit Cardiology department Clinical Centre Kragujevac.

CRP immunoturbidimetric test for the quantitative determination of C reactive protein in human serum and plasma on OLYMPUS analyzers. When a sample is mixed with R1 buffer and R2 latex suspension, CRP react specifically with anti-human CRP antibodies coated on the latex particles to yield insoluble aggregates. The absorbance of these aggregates is proportional to the CRP concentration in the sample.

The VIDAS Troponin I Ultra assay principle combines a one step immunoassay sandwich method with a final fluorescent detection (ELFA). The measurement values of the VIDAS Troponin I ultra kit range from 0,01 to 30 microg/L. The analytical detection limit, defined as the smallest concentration of cardiac Troponin I which is significantly different from the zero concentration with a probability of 95 %, is < 0,01 mcg/L.

Results were carry out using Student T test and binary logistic regression. P values <0.05 was considered as statistically significant.

Our retrospective study included 147 patients divided into three groups: first group were 73 patients with STEMI, second group were 44 patients with NSTEMI and third group were controls (30 patients). Patients with acute myocardial infarction (STEMI/NSTEMI) were hospitalized in Coronary Unit of Cardiology Department Clinical Centre Kragujevac during 2008 (july-october), and the study protocol was approved by the Research Ethics Committee of Clinical Centre Kragujevac. Control group were healthy individuals. The inclusion criteria were a diagnosis of acute MI (AMI) according to the redefined ESC / ACC Committee criteria. Diagnostic Criteria for STE-ACS and NSTEMI-ACS: Patients with ST segment elevation at the J point in 2 or more consecutive leads (with the cut-off point being > 0.2 mV in leads V1, V2, or V3, and > 0.1 mV in the other leads) were defined as having STE-ACS. Patients with ST segment depression, T wave inversion, or no ECG abnormalities were defined as having NSTEMI-ACS. In both groups troponin I value > 0.16 ng/ml.

We excluded patients who had diseases in which is confirmed, in other studies, increased value of CRP: acute and chronic inflammation, metabolic syndrome, hypertension, diabetes mellitus, sleep apnea.

RESULTS

The study included 147 patients, 117 (61 male and 56 female) in group with AMI, and 30 controls (15 male, 15 female), aged $65,5 \pm 12,6$. In AMI group 73 (62,4%) patients had STEMI and 44 (37,6%) patients had NSTEMI (Table 1).

Table 1. Patients in study

	No			gender	
				Male	Female
Acute myocardial infarction	117	STEMI	73	36	37
		NSTEMI	44	25	19
Controls	30			15	15

Troponin I value was higher in STEMI patients (3.6 microg/L versus 2.4 mcg/L). (Figure 1) CRP value on admission was significantly higher in the acute myocardial infarction (STEMI/NSTEMI) patients when compared with controls ($20,17 \pm 24,56$ versus $3,43 \pm 3,39$; $p=0.000$) (Figure 2).

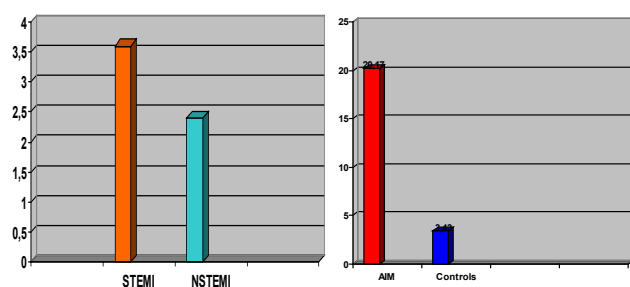


Figure 1. Median Troponin I value in STEMI/NSTEMI patients

* Median value 3,6/3,4 microg/L

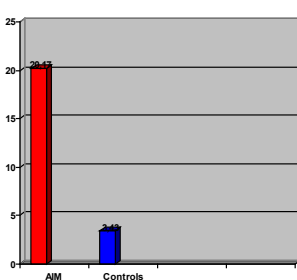


Figure 2. MCRP value in patients with AMI and controls

* Student T test; $p=0.000$

On the other hand, CRP difference in acute myocardial infarction between patients with STEMI and NSTEMI is not statistically significant ($19,07 \pm 24,44$ versus $21,99 \pm 24,92$; $p=0.536$) (Figure 3).

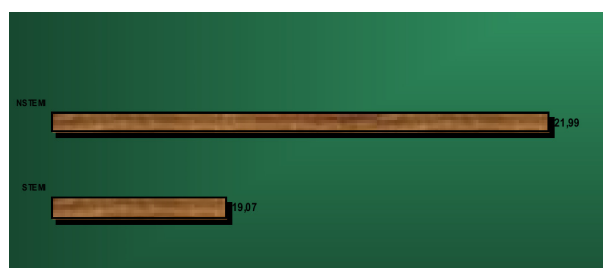


Figure 3. CRP value in patients with acute myocardial infarction (STEMI/NSTEMI)

* Student T test, $p=0.536$

When we examined STEMI patients, significantly higher CRP value were in women ($25,14 \pm 29,23$ versus $13,16 \pm 17,05$; $p=0,038$), but we did not found statistically significant difference in NSTEMI patients. ($17,75 \pm 20,06$ versus $25,20 \pm 28,02$; $p=0,332$). (Figure 4.)

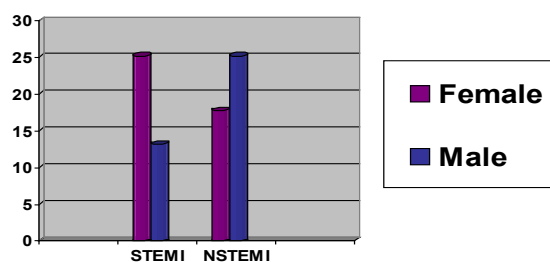


Figure 4. CRP/Gender difference in patients with AIM(STEMI/NSTEMI)

* Student T test, STEMI: $p=0,038$, NSTEMI: 0,332

Considering CRP, age, gender as influencing factors for AMI, using binary logistic regression, only CRP increase risk for AMI ($p=0.01$). Odds ratio is 1,952 for CRP. It means, if CRP increases for 1, risk for acute myocardial infarction is doubling. Using binary logistic regression for type of AMI, odds ratio is 1,032 for age. It means, if we add 1 year to age, risk for STEMI/NSTEMI ratio is increasing for 3,2 %.(Table 2.)

Table 2. CRP, gender, age on AMI

Parameter	CRP, gender and age on AMI		CRP, gender and age on type of AMI	
	p	Exp (B)	p	Exp (B)
CRP	0.001	1.952	0.650	0.980
Gender	0.531	0.701	0.146	0.807
Age	0.392	1.018	0.001	1.032

* binar logistic regression, $p=0.01$

DISCUSSION

The pathogenesis of atherosclerosis is influenced by inflammatory mechanism and different plasmatic markers, and its acute manifestation, acute coronary syndrome which consists of acute myocardial infarction (STEMI/NSTEMI) and unstable angina, is also marked with high levels of CRP.¹³⁻¹⁵ Many studies showed that not only CRP, but also other inflammatory cytokines as TNF- α , IL-6, and IL-1 β are present in higher concentration in these patients.^{16,17} CRP is localized in tissue macrophages and monocytes which are present in necrotic core of lesions prone to plaque rupture. Leukocytes derived myeloperoxidases primary hosted in polymorph nuclear cells are also present in human atherosclerotic cells, and CRP stimulates myeloperoxidases (MPO) release providing further proinflammatory effects of CRP.¹⁸ CRP induce matrix myeloperoxidases (MMPs) which induce plaque instability.

Also, it attenuate progenitor endothelial cell survivor, differentiation and function via inhibiting nitric oxide and prostacyclin, promote atherothrombosis and increases plasminogen activator inhibitor -1, cell adhesion, endothelin -1. 4,6. In monocyte -macrophages, CRP induce tissue factor secretion, proinflammatory cytokines release, promotes monocyte chemotaxis and adhesion 6, and promote uptake of oxidized but not native LDL because of unexposed phosphorylcholine epitopes on oxidized low density lipoprotein.^{19,20} In vascular smooth muscle cells it upregulate angiotensin 1 receptor resulting in increased reactive oxygen species and cells proliferation.⁶

Our study showed that CRP values in patients with STEMI and NSTEMI is not statistically different, which is in correlation with other studies,¹² but there is statistically significant difference between patients with acute myocardial infarction and healthy controls, also in correlation with other studies.¹⁵

Nakanishi et al. reported that CRP levels are much higher in Westerners than in Japanese, and in women compared with men.²⁰ In addition, gender differences have been reported to be consistent across all ethnic subgroups even after multivariable adjustment.⁸ Our results showed the same in STEMI, greater values were in female, but this difference is not present in NSTEMI. A study showed that physiological and supraphysiological concentrations of testosterone reduce the expression and secretion of TNF- α and reduce the expression of IL-1 β , but did not affect IL-6 or CRP expression. Estrogen does not modify the expression of TNF- α , IL-6, and IL-1 β . Estrogen cause a variable response in CRP expression that is positively associated with the donor's plasma small dense LDL cholesterol concentration. It means that testosterone may exert anti-inflammatory effects by reducing macrophage TNF- α expression while the effects of estrogen on macrophage CRP expression may depend upon the extracellular lipid environment.¹⁶ Another study showed that CRP is predictive marker in women with AMI.¹⁴

Our study also showed in binary logistic regression, if we observe CRP, gender and age only CRP increase a risk for acute myocardial infarction ($p = 0.001$). If CRP value increases for 1, risk for myocardial infarction is doubling. On the other hand, if age increase for 1 year, risk for STEMI versus NSTEMI increase for 3.2%, also shown in study of Corrado and colleagues.²¹

CRP levels is increased in patients with acute coronary syndrome, especially in women with STEMI, and now he should be used not only as a marker of inflammation but also marker of myocardial ischaemia. CRP is a risk factor for acute myocardial infarction compared with age and gender.

REFERENCES

1. Bogaty P, Boyer L, Simard S, et al. Clinical utility of C-reactive protein measured at admission, hospital discharge, and 1 month later to predict outcome in patients with acute coronary disease. The RISCA (recurrence and inflammation in the acute coronary syndromes) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2339-46.
2. Paffen E, DeMaat MP. C-reactive protein in atherosclerosis: A causal factor? *Cardiovasc Res* 2006; 71: 30-9.
3. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events. *Circulation* 2003; 108: 2317-22.
4. Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I. Effect of C reactive protein on vascular cells: evidence for a proinflammatory, proatherogenic role. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 33-7.
5. Ogiwara F, Takahashi M, Ikeda U. Inflammatory markers and cytokines in cardiovascular disease. *Rinsho Byori* 2004; 52: 686-92.
6. Jialal I., Devaraj S, Venugopal SK. C reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis. *Hypertension* 2004; 44: 6-11.
7. Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I. Effect of C-reactive protein on vascular cells: evidence for a proinflammatory, proatherogenic role. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 33-7.
8. Michael P. Corcoran, Mohsen Meydani et al. Sex hormone modulation of proinflammatory cytokine and CRP expression in macrophages from older men and postmenopausal women. *J Endocrinol* 2010; 206: 217-24.
9. Singh SK, Suresh MV, Voleti B, et al. The connection between C-reactive protein and atherosclerosis. *Ann Med* 2008; 40: 110-20.
10. Shamsuzzaman AS, Winnicki M., Lanfranchi P, et al. Elevated C reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105: 2462-4.
11. Plecevic S, Djordjevic D, Stefanovic Dj, et al. Cardiovascular risk factors in women of different age and exercise training status. *Med Cas* 2011; 45: 9-14.
12. Habib SS, Kurdi MI, Al Aseri Z, Suriya MO. CRP levels are higher in patients with ST elevation than non-ST elevation acute coronary syndrome. *Arq Bras Cardiol* 2011; 96: 13-7.
13. Tomai F. C reactive protein and microvascular function. *Heart* 2004; 90: 727-8.
14. Shiraki T, Daichi S. Sex difference of in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. *Acta Med Okayama* 2011; 65: 307-14.
15. Auer J, Rammer M, Berent R, Weber T, Lassnig E, Eber B. Relation of C-reactive protein levels to presence, extent, and severity of angiographic coronary artery disease. *Indian Heart J* 2002; 54: 284-8.
16. Onat A, Hergenç G, Can G. Major influence of dysfunctions of protective serum proteins on cardiometabolic risk among Turks and gender difference. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2009; 37: 425-34.
17. Bisoendial RJ, Kastelein JJ, Stroes ES. C-reactive protein and atherogenesis: from fatty streak to clinical event. *Atherosclerosis* 2007; 195: e10-8.
18. Singh U, Devaraj S, Jialal I. C-reactive protein stimulates myeloperoxidase release from polymorphonuclear cells and monocytes: implications for acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2009; 55: 361-4.
19. Chang MK, Binder CJ, Torzewski M, Witztum JL. CRP binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand phosphorilcholine of oxidized phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 13043-8.
20. Nakanishi N, Shiraishi T, Wada M. Association between fasting glucose and C-reactive protein in a Japanese population: the Minoh study. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 69: 88-98.
21. Corrado E, Rizzo M, Muratori I, Coppola G, Novo S. Older age and markers of inflammation are strong predictors of clinical events in women with asymptomatic carotid lesions. *Menopause* 2008; 15: 240-7.

Sarkopenična gojaznost kod osoba starije životne dobi

Snežana Matijević, Edita Stokić

Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad / Department of Internal Medicine, Medical Faculty, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

PRIMLJEN / RECEIVED 02.04.2012.

PRIHVACEN / ACCEPTED 30.08.2012.

APSTRAKT

Cilj. Proces starenja karakteriše se progresivnim povećanjem ukupne masne mase tela, smanjenjem mišićne mase i promenama u distribuciji u smislu uvećanja abdominalnog masnog tkiva. Ove promene telesne kompozicije, karakteristične za starenje mogu se odigrati bez promena u indeksu telesne mase sa značajnim posledicama na kardiometaboličke faktore rizika pa je njihovo utvrđivanje bio predmet studije.

Metod. Izvršena je analiza telesne kompozicije osoba starijih od 65 godina, utvrđivanje vrednosti masne mase i zastupljenosti sarkopenične gojaznosti. Studija je obuhvatila 100 osoba oba pola, starosti preko 65 godina. U proceni procenta masne mase u telu koristili smo metod bioelektrične impedance.

Rezultati. Ustanovljeno je da je zastupljenost sarkopenične gojaznosti kod žena je bila 92,96% a kod muškaraca 79,31%. Primenom samo BMI kao parametra za determinisanje gojaznosti, previdela bi se uvećana telesna masa kod 67% osoba, odnosno "lažno negativan nalaz". Primena postupka analize telesne kompozicije neophodna je dijagnostička metoda posebno u populaciji starije životne dobi.

Zaključak. Primenom ove procedure moguće je identifikovati osobe sa povećanim rizikom razvoja komplikacija, ili pak, usporiti progresiju već nastalih komplikacija kod osoba sa sarkopeničnom gojaznošću.

Ključne reči: gojaznost; sarkopenija; indeks telesne mase; električna impedanca; starenje.

Sarcopenic obesity in the elderly

ABSTRACT

Objective. The process of ageing is characterized by the progressive increase of total body mass, the decrease of muscle mass and the changes in the distribution in the sense of abdominal fat tissue enlargement. These changes of total body mass, which are characteristic for the ageing process, can take place without alterations in body mass index with significant consequences when it comes to cardio-metabolic risk factors and, consequently, their determination was the subject of study

Method. Our research analyzed the body composition of people over 65 years of age, determination of the value of fat mass and prevalence of sarcopenic obesity. The study includes 100 people of both genders, over 65 years of age. During the evaluation of the percentage of fat mass in the body, we used the method of bioelectrical impedance.

Results. It was found that prevalence of sarcopenic obesity in females was 92.96% and 79.31% in males. Using only BMI as the parameter for establishing obesity, what can be foreseen is the increased body mass in 67% of people, which is a falsely negative result. The usage of the procedure of analysis of body composition is a necessary diagnostic method, especially when it comes to the population of the elderly.

Conclusion. By applying this procedure it is possible to identify people with an increased risk of developing complications, or, slow progression of the present complications in patients with sarcopenic obesity.

Key words: obesity; sarcopenia; body mass index; electric impedance; aging.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Dr Marina Karić Vukićević, Tanaska Rajića 5A, 34000 Kragujevac, Tel. 0606000252, 034352757, E-mail: marinakaricvukicevic@yahoo.com

Karić Marina Vukicevic, MD, Rajić Tanaska 5A, 34000 Kragujevac, Serbia, Phone +381606000252, +38134352757, E-mail: marinakaricvukicevic@yahoo.com

UVOD

Dosadašnju definiciju gojaznosti, koja je podrazumevala uvećanje ukupne telesne mase, zamenio je koncept uvećanja mase tela u meri koja dovodi do narušavanja zdravlja i razvoja komplikacija. Sa aspekta kliničke prakse, izračunavanje indeksa telesne mase (Body mass index, BMI), kao odnosa telesne mase i kvadrata telesne visine, predstavlja još uvek značajno dijagnostičko sredstvo. Prema preporukama Svetske zdravstvene organizacije gojaznost se definiše kao vrednost ovog indeksa preko 30 kg/m^2 , dok vrednosti između $18,5$ i $24,9 \text{ kg/m}^2$ govore u prilog normalne uhranjenosti.¹ I pored vrlo dobre korelacije sa zdravstvenim rizikom, ovaj parametar nije u mogućnosti da prikaže u potpunosti veličinu masne mase tela.^{2,3} Analiza telesne kompozicije, zato, predstavlja nezaobilaznu dijagnostičku proceduru koja daje potpunu informaciju o veličini masne mase i omogućuje precizno definisanje gojaznosti. Rezultati novijih kliničkih studija ukazuju na postojanje takozvane "gojaznosti u normalnoj telesnoj masi" koja predstavlja uvećanu masnu masu kod normalno uhranjenih osoba prema veličini BMI, što uslovljava i veći rizik, naročito ukoliko je masno tkivo nagomilano u predelu abdomena.⁴ Osobe sa ovakvim oblikom gojaznosti neki autori nazivaju i metabolički gojaznim osobama sa normalnom telesnom masom s obzirom na to da se kod njih najčešće registruju smanjena insulinska senzitivnost, više vrednosti triglicerida i smanjenje vrednosti protektivnog, HDL-holesterola.⁵ Sama masna masa je, međutim, vrlo promenljiva kategorija, uslovljena različitim faktorima kao što su pol, starost, nivo fizičke aktivnosti ili rasna i etnička pripadnost.^{5,6}

Gojaznost je definisana kao preterano nakupljanje masnog tkiva koje rezultuje razvojem brojnih komplikacija poput kardiovaskularnih bolesti, dislipidemija, insulinske rezistencije, diabetes mellitus tipa 2, maligniteta, lokomotornih poremećaja i brojnih drugih. Prevalencija gojaznosti u evropskim zemljama kreće se u rasponu 10-25 % kod muškaraca i 10-30 % kod žena. U proteklih 10 godina prevalencija gojaznosti se povećala za 10-40 % u većini evropskih zemalja. Ona se javlja kod više od polovine odrasle populacije Srbije: 36,7 % odraslih imaju prekomernu telesnu masu, a 17,3 % je gojazno. Vojvodina, kao severni deo Srbije ima najveći broj gojaznih osoba (58,5 %).⁷

Ukazujući da je gojaznost oboljenje sa uvećanjem masne mase tela, Svetska zdravstvena organizacija jasno je istakla razliku gojaznosti od drugih oboljenja koja prati uvećanje telesne mase. Naime, danas se masno tkivo definiše kao metabolički aktivna endokrina žlezda koja sekretuje veliki broj bioaktivnih supstanci koje su odgovorne ne samo za homeostazu telesne mase već doprinose razvoju insulinske rezistencije, osnove u nastanku tipa 2 dijabetesa,

poremećaja metabolizma lipida i lipoproteina, povišenog krvnog pritiska, poremećaja koagulacije i fibrinolize, kao i pojavi inflamacije. Ovi poremećaji vode razvoju endotelne disfunkcije i ubrzane ateroskleroze.

Body mass index je najoptimalniji parametar za procenu nivoa uhranjenosti i definisanje gojaznosti. Stoga, povećan BMI ne znači obavezno i gojaznost. Naprotiv, osobe sa normalnim BMI mogu imati uvećanu masnu masu. Pogrešna klasifikacija se može javiti ukoliko nije korišćena masna masa kako bi se utvrdila gojaznost. U većini slučajeva, uvećanje telesne mase nastaje na račun masne mase tela, ali analizom telesne kompozicije primenom savremenih dijagnostičkih postupaka, uočena su izvesna odstupanja. Tako, kod osoba sa povećanim nivoom fizičke aktivnosti može se uočiti uvećanje telesne mase na račun mišićne mase, te se oni ne mogu klasifikovati kao gojazne. S druge strane, bolesnici kod kojih dolazi do uvećanja telesne vode koje prati i uvećanje telesne mase ne mogu biti dijagnostikovane kao gojazne.

Gojaznost u normalnoj telesnoj masi je definisana kao preterana telesna masnoća ($> 30\%$) udružena sa normalnim indeksom telesne mase ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$).⁵

Proces starenja karakteriše se progresivnim povećanjem ukupne masne mase tela, smanjenjem mišićne mase i promenama u distribuciji u smislu uvećanja visceralnog, abdominalnog masnog tkiva. Takođe je dobro dokumentovano da se infiltracija mišićne masti trigliceridima povećava tokom starenja. Ove promene telesne kompozicije karakteristične za starenje mogu se odigrati bez promena u indeksu telesne mase sa značajnim posledicama na kardiometaboličke faktore rizika. Smatra se da su ovakve promene u veličini i distribuciji masne mase rezultat hormonskih, neuroloških promena, izmena u ishrani, smanjenju fizičke aktivnosti i razvoju inflamacije. Nekoliko faktora mogu doprineti promenama u telesnoj kompoziciji kao što su gubitak mišićnih vlakana, smanjenje nivoa testosterona i hormona rasta, i neadekvatan unos kalorija i proteina. Identifikacija starijih osoba sa sarkopeničnom gojaznošću može biti značajna u kliničkoj praksi jer može detektovati grupu osoba sa naročito visokim zdravstvenim rizikom.

Nekoliko studija je pratilo efekte terapijskih procedura kod osoba sa sarkopeničnom gojaznošću. Primena hormonske terapije poput aplikovanja testosterona, dehidroepiandrosterona i hormona rasta pokazala je povoljne efekte na telesnu kompoziciju, mada se efekti povećane fizičke aktivnosti i treninga ne mogu zanemariti kod osoba starije životne dobi.

Cilj našeg istraživanja bila je analiza telesne kompozicije osoba starijih od 65 godina, utvrđivanje vrednosti masne mase i zastupljenost sarkopenične gojaznosti.

ISPITANICI I METODE

Studija je obuhvatila 100 osoba koje su se dobrovoljno javile za učešće u studiji (29 muškaraca i 71 žena), starosti preko 65 godina. Studija je sprovedena u „Domu za stare Novi Sad“, u Novom Sadu.

Antropometrijska merenja i analiza telesnog sastava pomoću bioelektrične impedance (BIA), urađena su za sve ispitanike. Antropometrijska merenja koja su analizirana uključivala su merenje telesne mase (kg), telesne visine (m), obim struka (cm) i izračunavan je BMI.

Telesna visina je merena antropometrom od nivoa glave do pete, na bosim ispitanicima, spojenih stopala.

Procena telesne mase je izvođena prenosnom vagom sa preciznošću od 0,1 kg.

Za merenje obima struka koristila se fleksibilna traka dok su učesnici stajali. Obim se merio na sredini rastojanja između poslednjeg rebra i ilijačnog grebena u stojećem položaju.

BMI je računata na osnovu podataka dobijenih merenjem telesne mase (kg) i telesne visine (m^2). Na osnovu preporuke SZO, osobe sa BMI ispod $18,5 \text{ kg/m}^2$ se smatraju pothranjenima, BMI $18,5\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$ se smatraju normalno uhranjenima, a BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ se smatraju gojaznima.¹

Analiza telesnog sastava (FAT [%]) je urađena primenom metoda bioelektrične impedance baziran na merenju otpora tkiva koristeći Omron BF300 tokom promene protoka struje kroz telo. Rezultati su procenjeni na osnovu preporuka datih od strane Bray GA (8) (tabela br. 1):

Tabela 1. Preporuka količine masnog tkiva u ukupnoj telesnoj masi po Bray Ga

kategorija	masno tkivo u ukupnoj telesnoj masi [%]	
	muškarci	žene
normalna	12–20	20–30
granična	21–25	31–33
gojaznost	> 25	> 33

Za prikaz dobijenih rezultata koristili smo srednju vrednost, standardnu devijaciju (SD), procenat zastupljenosti i χ^2 test.

REZULTATI

Prosečna starost ispitanika, rezultati antropometrijskih merenja i analize telesne kompozicije prikazani su u Tabelama 2 i 3. Prosečna starost muškaraca je iznosila $77,20 \pm 6,60$ godina, dok je prosečna starost žena bila $75,85 \pm 7,76$ godina. Muškarci su imali višu prosečnu telesnu masu u poređenju sa ženama ($81,20 \pm 14,08 \text{ kg}$ vs. $68,26 \pm 12,00 \text{ kg}$). U skladu sa višim vrednostima telesne visine i telesne mase muškarci su imali i signifikantno višu prosečnu vrednost BMI ($27,05 \pm 4,22 \text{ kg/m}^2$ vs. $26,28 \pm 5,07 \text{ kg/m}^2$, $p > 0,05$), ali su imali i niže vrednosti masne mase tela ($28,33 \pm 6,16 \%$ vs. $36,76 \pm 6,38 \%$ $p < 0,05$).

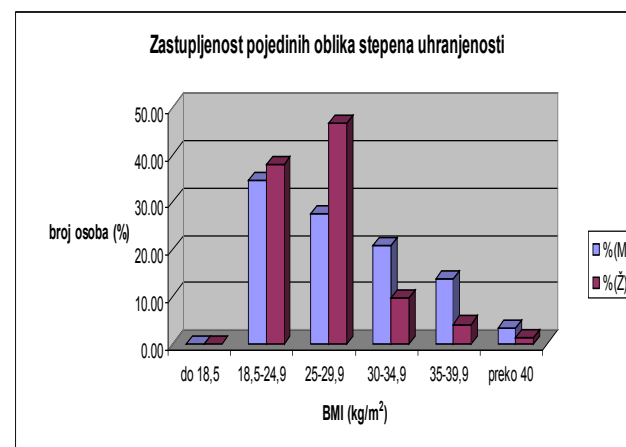
Tabela 2. Karakteristike ispitivane grupe

Pol ispitanika	Broj ispitanika	Godine ispitanika
Muški	29	$77,20 \pm 6,60$
Ženski	71	$75,85 \pm 7,79$

Tabela 3. Antropometrijske karakteristike i masna masa cele grupe

Kategorija	X $\pm$ SD	
	Muškarci	Žene
BMI (kg/m^2)	$27,05 \pm 4,22$	$26,28 \pm 5,07$
Obim kukova (cm)	$108,32 \pm 29,57$	$105,4 \pm 20,50$
FAT %	$28,33 \pm 6,16$	$36,76 \pm 6,38$

Na osnovu predloženih vrednosti za BMI od strane SZO ispitanici su bili podeljeni u nekoliko podgrupa, što je prikazano na Grafikonu 1.



Grafikon 1. Zastupljenost pojedinih stepena uhranjenosti

Na osnovu dobijenih vrednosti FAT % može se prikazati zastupljenost sarkopenične gojaznosti.



Grafikon 2. Zastupljenost sarkopenične gojaznosti kod žena



Grafikon 3. Zastupljenost sarkopenične gojaznosti kod muškaraca

Sprovedenim ispitivanjem u grupi žena, sarkopenična gojaznost je ustanovljena u 92,96%, dok je kod muškaraca taj procenat iznosio 79,31% (Grafikon 2,3).

Primenom BMI gojaznost je konstatovana u 22 % slučajeva, dok je primenom BIA merenjem masne mase tela gojaznost dijagnostikovana u 89% slučajeva. Dakle, gojaznost, kao uvećanje masne mase tela, ne bi bila ustanovljena u 67% osoba starije životne dobi.

DISKUSIJA

Dugo vremena se gojaznošću smatralo svako uvećanje telesne mase u odnosu na idealnu telesnu masu za datu visinu. Međutim, počelo se sumnjati u opravdanost ovakve definicije kada je primećeno da su i muskulozne atletе prema telesnoj masi bile svrstane u kategoriju onih sa prekomernom telesnom masom.⁶ Pojam gojaznosti je stoga

redefinisano u uvećanje masne mase tela, što iziskuje dodatnu analizu telesnog sastava.

Poznato je da žene imaju veću masnu masu, a da među osobama istog pola i starosti, sportisti imaju nižu masnu masu.^{5,6} Isto tako, sa starenjem dolazi do uvećanja masne mase na račun mišića i koštane mase, što je definisano kao sarkopenična gojaznost, čija su epidemiologija, uzroci i posledice danas predmet mnogobrojnih istraživanja.^{9,10} Prema nalazima Cohna i sar., masna masa se u periodu od 25. do 75. godine života uveća sa 15 % na 29 %.¹¹ Naši nalazi su u skladu sa prethodnim činjenicama. Iako su svi ispitanici pripadali istoj kategoriji (prema godinama života), primećuje se da su žene imale nešto veću količinu masne mase u odnosu na muškarce, koji su imali veći BMI. Naši rezultati pokazuju da je do većeg porasta količine masne mase došlo kod žena, naročito s obzirom da su sve žene bile u menopauzi.

Na postojanje više podtipova gojaznosti ukazano je osamdesetih godina prošlog veka. Pored rizično gojaznih, opisane su i metabolički zdrave osobe sa prekomernom telesnom masom, ali i metabolički gojazne osobe sa normalnom telesnom masom, koje se u odnosu na druge normalno uhranjene osobe istog pola i uzrasta razlikuju u veličini masne mase. Na prvi pogled ovaj oblik gojaznosti se teško prepoznaje, pa je njena učestalost u populaciji još nedovoljno istražena. Prema rezultatima Dvorka i sar.¹³, učestalost "gojaznosti u normalnoj telesnoj masi" iznosi 13 %, dok su Karelis i sar., registrovali nešto veći procenat (18%).⁴ Rezultati našeg istraživanja, što se tiče muške populacije su drugačiji od pomenutih iz razloga što je naša studija sprovedena na osobama starijim od 65 godina, kod kojih je već došlo do razvoja sarkopenične gojaznosti, te je procenat normalno uhranjenih osoba nešto veći (oko 35 %), ali među njima je veliki broj osoba sa povećanom masnom masom. Kod žena je taj procenat nešto veći (oko 38 %).

Najzad, povećanje masne mase u telu, dovodi do povećanja broja zdravstvenih rizika i razvoja različitih bolesti. Ovo se može preduprediti primenom odgovarajućeg higijensko-dijetetskog režima, koji podrazumeva adekvatnu ishranu, fizičku aktivnost u okviru mogućnosti osoba, kao i redovne kontrole i primenu odgovarajuće medikamentozne terapije koja je vezana za komorbiditete ukoliko postoje.

Ustanovljen je visok rizik od razvoja komplikacija ubrzanе ateroskleroze, infarkta miokarda kao i moždanog infarkta. Ove bolesti su najčešće posledica ateroskleroze, čiji je razvoj potenciran kod izrazite sarkopenične gojaznosti.

Analizom telesne kompozicije konstatovana je značajna zastupljenost sarkopenične gojaznosti kod osoba starije životne dobi, od 89% svih ispitanika, odnosno 92,96% žena i 79,31% muškaraca.

Prema BMI gojaznost je zastupljena u 22% učesnika studije, odnosno kod 37,93% muškaraca i 15,49% žena.

Primenom samo BMI kao parametra za determinisanje gojaznosti, previdela bi se uvećana masna masa tela kod 67% , što predstavlja "lažno negativan nalaz". Upravo ovaj rezultat nas upućuje da je primena postupka analize telesne kompozicije u cilju determinisanja masne mase tela neophodna dijagnostička procedura posebno kod osoba starije životne dobi. Primenom ove procedure moguće je identifikovati osobe sa povećanim rizikom razvoja komplikacija, ili pak, usporiti progresiju već nastalih komplikacija kod osoba sa sarkopeničnom gojaznošću.

LITERATURA

1. Obesity – Preventing and managing the global epidemic. Report of WHO consultations on obesity. Geneva 1997 ; 7 – 17
2. Prentice AM , Jebb SA. Beyond body mass index. *Obes Rev* 2001 Aug ; 2(3): 141-7.
3. Heber D, Ingles S, Ashley JM, Maxwell et al. Clinical detection of sarcopenic obesity by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 1996; 64:472-47.
4. Karelis AD et al., Metabolic and Body Composition Factors in Subgroups of Obesity: What do we know? *J Clin Endocrinol Metab*, June 2004; 89: 2569-47
5. Heyward HV, Stolarczyk ML. Applied Body Composition Assessment. *Human Kinetics*, 1996: 4-19
6. McArdle W , Katch FJ , Katch VL. Exercise physiology: energy, nutrition and human performance. Philadelphia: Lea and Fibiger 1991.
7. Stokić E, Srdić B, Peter A, Ivković-Lazar T. Masna masa tela u normalnoj uhranjenosti. *Med Pregl* 2002; 9-10:407-11.
8. Bray GA. Contemporary Diagnosis and Management of Obesity. Published by Handbooks in Health Care Co, Newton, Pennsylvania, USA 1998; 9-131.
9. Greenlund LJS, Nair KS. Sarcopenia – consequences, mechanism, and potential therapies. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2003 ; 124: 287 – 99.
10. Kennedy RL, Chokkalingham K, Srinivasan R. Obesity in the elderly: who should be treating, and why, and how? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2004 Jan; 7(1): 3-9.
11. Cohn SH. New concepts of body composition. In: Ellis KJ, Yasamura S, Morgan WD (eds). *In Vivo Body Composition*. The Institute of Physical Sciences in Medicine: London, 1987; 1-14
12. Movesesyan L, Tanko LB, Larsen PJ, Christiansen C, Svendsen OL. Variation in percentage of body fat within different BMI groups in young, middle-aged and old women. *Clin Physiol & Func Im*, 2003; 23:pp 130-3.
13. Dvorak RV, DeNino WF, Ades PA, Poehlman ET. Phenotypic characteristics associated with insulin resistance in metabolically obese but normal-weight young women. *Diabetes*, 1999; 48:2210-4.

Diferencijalna dijagnoza kalcifikacija dojke na mamografskom skriningu

Sanja Vojinović, Milka Veličković

Služba za rentgen dijagnostiku, Zdravstveni centar "Studenica", Kraljevo /
Department for Radiology, Health centre "Studenica", Kraljevo, Serbia

PRIMLJEN / RECEIVED 15.02.2012.
PRIHVAĆEN / ACCEPTED 30.08.2012.

APSTRAKT

Cilj. Senzitivnost mamografije u detekciji kalcifikacija u dojkama je 97%. Obzirom da su kalcifikacije pratilac nekih malignih bolesti dojke, određivanje prirode kalcifikacija je značajni momenat u diferencijalnoj dijagnostici bolesti dojke, iako u nekim slučajevima postoji preklapanje njihovog izgleda u benignim i malignim promenama.

Metod. U okviru nacionalnog programa za rano otkrivanje raka dojke Ministarstva zdravlja, u ZC "Studenica" u Kraljevu, na mobilnom mamografu, urađeno je 3090 mamografskih pregleda u periodu od 01.07.2009 do 10.10.2009. godine.

Rezultati. Od ukupno pregledanih 3090 mamografskih pregleda sa nalazom u kategoriji BI RADS 3 bilo je 290 pacijentkinja, BI RADS 4 - 93 pacijentkinje, BI RADS 5 - 3 pacijentkinje. Na svakom osmom mamografskom pregledu detektovane su mikrokalcifikacije. Specifičnost mamografije u diferencijalnoj dijagnostici prirode kalcifikacija je znatno manja od njene senzitivnosti ali mamografija ostaje još uvek najsenzitivnija metoda za otkrivanje kalcifikacija u dojkama.

Zaključak. Značaj mamografije kao metode pregleda, posebno u skrining programima, je veliki jer je metoda pouzdana i dostupna a njeno izvođenje je jednostavno i brzo.

Ključne reči: neoplazije dojke; dijagnostička vizualizacija; mamografija; kalcinoza; dijagnoza, diferencijalna.

Differential diagnosis of breast calcifications on screening mammography

ABSTRACT

Objective. Sensitivity of mammography in detection of calcifications in breasts is 97%. Considering the fact that calcifications follow some malignant diseases of breasts, defining the nature of calcifications is significant in diagnosis of breast diseases although, in some cases, there is overlapping of their appearance in benign and malignant changes.

Method. In the Ministry of Health National Program for early detection of breast cancer, in Health Center "Studenica" Kraljevo, 3090 mammography examinations were done on mobile mammography from 01.06.2009. to 10.10.2009.

Results. Out of 3090-mammography examinations, there were 290 patients in category BI RADS 3, 93 patients in category BI RADS 4, 3 patients in category BI RADS 5. Microcalcifications were detected at each the eighth mammography examination. Specificity of mammography in differential diagnosis of calcification nature is considerably less than its sensitivity but the mammography is still the most sensitive method of detection of breasts calcification.

Conclusion. The mammography is an important method of examination, particularly in screening programs, because it is a reliable and accessible tool and its implementation is simple and fast.

Key words: breast neoplasms; diagnostic imaging; mammography; calcinosis; diagnosis, differential.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Dr Sanja Vojinović, Vojvode Putnika, 15/8, 36000 Kraljevo, Tel. 00381641360384, E-mail: sanjavojin.kv@gmail.com

Sanja Vojinović, MD, Vojvode Putnika 15/8, 36000 Kraljevo, Serbia, Phone: +381641360384, E-mail: sanjavojin.kv@gmail.com.

UVOD

Rana dijagnoza karcinoma dojke se zasniva na uočavanju mikrostruktura na mamografiji, među kojima spadaju i kalcifikacije. Najsenzitivnija metoda za detekciju kalcifikacija u dojčkama je mamografija, po nekim studijama senzitivnost mamografije je 97,6%. Mogućnost diferencijalne dijagnoze, odnosno određivanje prirode kalcifikacija na osnovu mamografije je manje specifičnosti u odnosu na senzitivnost, po nekim studijama se kreće od 40-70%, obzirom da postoji preklapanje njihovog izgleda u benignim i malignim promenama. Vizualizacija i kalcifikacija na mamografiji zavisi od tehničkih svojstava mamografije, karakteristika kalcifikacija, bazične strukture i stepena hidratacije dojke. Kalcifikacije u dojčkama mogu da se lokalizuju u vezivnom tkivu, u masnom tkivu, u duktusima, lobulusima i koži, i u krvnim sudovima.

Veličina, oblik i distribucija odgovaraju patološkoj promeni u kojoj nastaju.

Kalcifikacije mogu da nastanu:

1. U nekrotičnom ćelijskom detritusu usled zapaljen-skog, ishemičnog, neoplastičnog i posttraumatskog procesa
2. U zdravom tkivu zbog poremećaja metabolizma kalcijuma
3. Aktivnom sekrecijom Ca jona iz tumorskih ćelija, pa se lokalizuju u ćelijama, između njih i u okolnoj stromi

Kalcifikacije u dojčkama su vrlo česte. Broj kalcifikacija se povećava sa starošću pacijenta, pa su u sedmoj deceniji života vidljive kod 90% pregledanih pacijentkinja. Kalcifikacije u malignim promenama predstavljaju sekundarni znak maligniteta po važnosti, odmah iza primarnog mamografskog znaka – tumorska senka malignih karakteristika.

U elemente radiološke dijagnostike kalcifikacija u dojčkama spadaju: veličina, broj, distribucija, morfologija i evolutivnost na kontrolnim mamografijama.

Zaključak o prirodi kalcifikacija donosi se na osnovu sinteze sa ostalim promenama na mamografiji: pridružena tumorska senka, fokalna asimetrija strukture, narušena arhitektonika, retrakcija kože i mamile, aksilarna limfadenopatija.

Elementi radiološke dijagnostike kalcifikacija su: veličina, broj po cm², distribucija, evolutivnost na kontrolnim mamografijama, morfologija kalcifikacija.

Po veličini kalcifikacije se dela na: mikrokalcifikacije – manje od 1mm, makrokalcifikacije – veće od 1mm, manje od 0,5mm nazivaju se punktiforne kalcifikacije, a manje od 0,1mm su ispod praga radiološke detektibilnosti.

Maligne kalcifikacije su najčešće manje od 0,5 mm, i grupisane su. Grupisane kalcifikacije od kojih je svaka manja od 2 mm suspektne su na malignitet, a ako su veće od 2 mm, promena je najverovatnije benigna.

Po klasičnom stavu grupacija veća od 5 kalcifikacije po cm² je suspekt na malignitet. Grupisanost mora da postoji u dve projekcije kako bi se izbegao lažno pozitivan nalaz zbog fenomena sumacije. Verovatnoća maligniteta se povećava ako su udružene sa tumorskom senkom, jer 80% malignih tumora ima patohistološki verifikovane mikrokalcifikacije.

Ako nisu udružene sa drugim znacima maligniteta, sama grupacija mikrokalcifikacija manja od 5 po cm² nije indikacija za biopsiju, ukoliko nisu morfološki visokosuspektne na malignitet.

Grupisane kalcifikacije su uvek suspektne na malignitet, pa je često neophodna biopsija radi definitivne dijagnoze. Po nekim studijama grupacija kalcifikacija od 5 – 10 u 1/3 slučajeva je maligna, u 1/3 granična i u 1/3 benigna (sklerozirajuća adenoza, papilomatoza ili hiperplazija...).

Multiple grupacije mikrokalcifikacija su uglavnom benigne jer je karcinom dojke najčešće solitaran. Multiple grupisane se prate na 6 meseci u toku 2 godine. Segmentne kalcifikacije pripadaju jednom lobusu kojeg čini glavni lak-tiferni duktus, sa svojim granama i lobulusima.

Multifokalni karcinom koji se nalazi na više mesta u duktusima jednog segmenta je česta pojava.

Regionalne i difuzne kalcifikacije su benignog karaktera, posebno i ukoliko su bilateralne. Izuzetak je komedo karcinom, ali su tada unilateralne. Grupacija mikrokalcifikacija unutar difuznih kalcifikacija suspekt na malignitet, posebno ako su morfološki različiti od ostalih.

Na osnovu morfologije kalcifikacije su svrstane u 3 grupe: benigne, intermedijarne i maligne.

Benigne kalcifikacije su:

- Vaskularne – paralelne, izvijugane, linearne
- Kalcifikacije sa centralnom svetlinom pripadaju koži
- "Pop corn" kalcifikacije su grube, makrokalcifikacije pratilac involutivnog fibroadenoma
- Kružne (acinusne) – kalcifikacije su veličine od 0,1 – 0,3mm, pravilne, punktiformne, oštih kontura, uni-formne, slabog ili umerenog inteziteta, grupisane ili difuzne, unilateralne i bilateralne.

Grupisane pripadaju acinusima jednog ili nekoliko susednih lobulusa, nalaze se na kružnoj površini prečnika 2 – 5mm.

- Ciste sa kalcijumskim mlekom, pratilac mikrocistično dilatiranih acinusa, veličine od 1 – 5mm, oblik zavisi od pozicije snimanja
- Štapičaste i tubularne – dužine od 1 – 10 mm, pratilac duktektazije
- Ivične – nastaju u zidu ciste, u sastavu posttraumatske masne nekroze u kapsuli fibroadenoma
- Distrofične – nakon radioterapije, hirurške intervencije, veći su od 1mm, nepravilnog oblika, neravnih ivica
- Kalcifikacije hirurških struktura – linearne, trakaste, lučne

1. Intermedijarne kalcifikacije

Amorfne senke nedefinisanog ili ovalnog oblika, malih dimenzija, nedovoljnog inteziteta, mogu da potiču od mikrocista i sklerozirajuće adenoze ali ne može se isključiti ni karcinom dojke. Obzirom da je 20 – 30% grupisanih mikrokalcifikacija nedefinisanog oblika bez palpabilne mase maligno, indikovana je biopsija.

2. Kalcifikacije radiološko visoko suspektne na malignitet

- Pleomorfne – raznovrsne po obliku i različite veličine, grupisane i manje od 1mm, zahtevaju biopsiju
- Fine linearne i granajuće – nepravilne su, diskontinuirane, često linearne manje senke, razgranate, uže od 1mm, pratilac comedo karcinoma

Cilj ove studije je bio da se prikaže značaj mamografije u ranom otkrivanju malignih bolesti dojke, kao i značaj iste u diferencijalnoj dijagnostici mamografski detektibilnih kalcifikacija.

ISPITANICI I METODE

U okviru programa za rano otkrivanje malignih bolesti dojke Ministarstva zdravlja, u ZC "Studenica" u Kraljevu, na mobilnom mamografu u periodu od 01.07.2009. do 10.10.2009. god., skrining pregledom je obuhvaćeno 3090 pacijentkinja sa teritorija opština Kraljevo i Vrnjačka Banja.

Skrining pregled je organizovan tako što su pacijentkinje pozivane. Na pregled se odazvalo 85% pacijentkinja.

Pacijentkinje su od 45. godine do 60. godine starosti.

U postupku tumačenja mamografija urađenih na mobilnom mamografu, kalcifikacije se analiziraju u dve standardne projekcije na mamografiji, a radi boljeg uočavanja detalja koristi se i lupa, sa najmanjim uvećanjem četiri puta.

Od ukupno pregledanih 3090 mamografskih pregleda sa nalazom u kategoriji BI RADS 3 bilo je 290 pacijentkinja, BI RADS 4 - 93 pacijentkinje, BI RADS 5 - 3 pacijentkinje. Na svakom osmom mamografskom pregledu detektovane su mikrokalcifikacije.

U kategoriji BI RADS 3, koja podrazumeva šetomesečno praćenje u naredne dve godine, 80% pacijentkinja je imalo prisutne mikrokalcifikacije.

Čitav postupak skrininga karcinoma dojke na mobilnom mamografu u ZC "Studenica" u Kraljevu, zahtevao je koordinisan timski rad rendgen tehničara i radiologa, stručnost i iskustvo radiologa u tumačenju mamografskih snimaka.

REZULTATI

U grupi od 3090 pregledanih pacijentkinja, podaci obrađeni po BI RADS kategorijama (tabela 1) su:

Tabela 1. Podaci obrađeni po BI RADS kategorijama

kategorija	broj pacijenata	procenat od ukupnog broja pregledanih pacijenata
BI RADS 0	170	5,5%
BI RADS 1 i 2	2554	82,65%
BI RADS 3	290	9,39%
BI RADS 4	93	3,01%
BI RADS 5	3	0,1%

-Sa nalazom u kategoriji BI RADS 0 bilo je 170 pacijentkinja ili 5,50%,

-u kategoriji BI RADS 1 i 2 bilo je 2554 pacijentkinje ili 82,65%,

-u kategoriji BI RADS 3 - 290 pacijentkinja ili 9,39%,

-u kategoriji BI RADS 4 - 93 pacijentkinje ili 3,01% i

-u kategoriji BI RADS 5 – 3 pacijentkinje odnosno 0,1%.

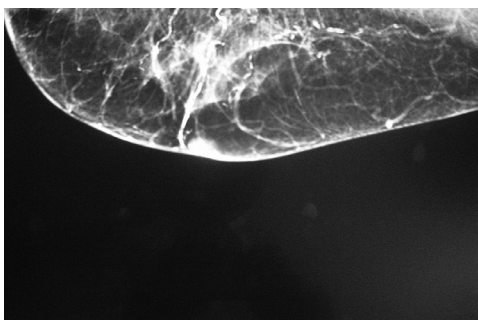
Posle dopunskih snimanja 32 pacijentkinje je prevedeno u kategoriju BI RADS 2 i BI RADS 3.

U kategoriji BI RADS 4 mikrokalcifikacije su bile detektibilne kod 19 pregleda, u 20% slučajeva patohistološkim pregledom dokazano da su benignih karakteristika (tabela 2).

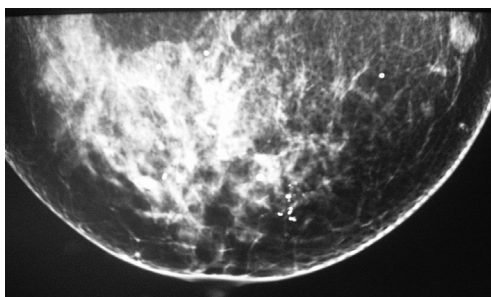
Tabela 2. Rezultati posle kategorizacije u BIRADS 4 i 5

BI RADS 5		3	ukupno
BI RADS 4		93	96
	operisano	maligne	22
		benigne	23
	prevedeno u niže stadijume	BI RADS 3	30
		BI RADS 2	2
	odbilo dopunsko ispitivanje		8
	upućeno na lični zahtev u druge centre		11
UKUPNO			96

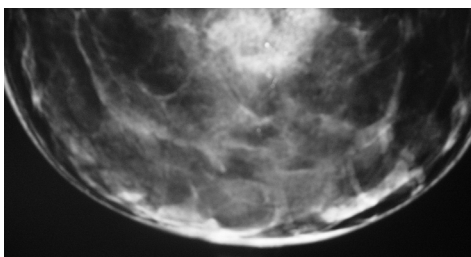
Tipične kalcifikacije su uočene na krvnim sudovima (slika 1) ili se prikazuju kao kalcifikovane mikrociste (slika 2), pleomorfne mikrokalcifikacije (slika 3) i distrofične kalcifikacije (slika 4).



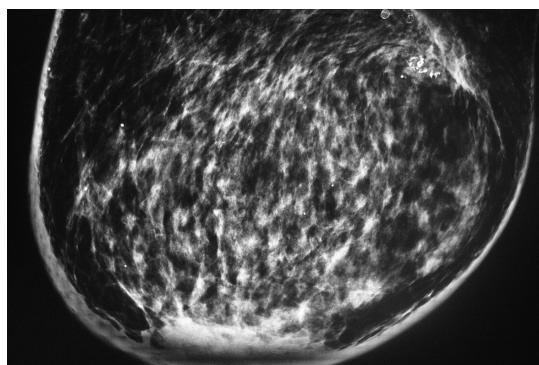
Slika 1. Mamografski snimak kalcifikovanih krvnih sudova



Slika 2. Mamografski snimak kalcifikovanih mikrocista

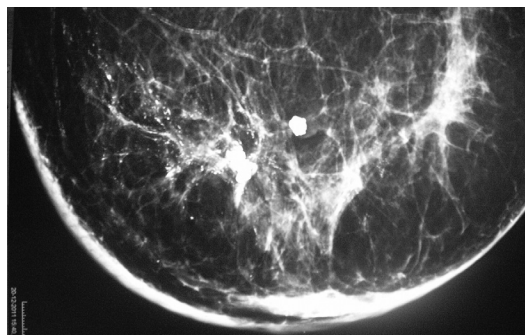


Slika 3. Mamografski snimak Tu sa pleomorfim mikrokalcifikacijama

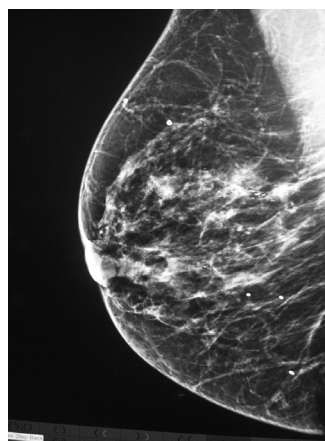


Slika 4. Mamografski snimak sa distrofičnim kalcifikacijama

Ukoliko se nadju u grupacijama, (mirko)kalcifikati pokazuju određenu segmentnu distribuciju (slika 5) ili amorfnu izgled (slika 6), što je od značaja u diferencijalnoj dijagnozi postiradijacionih promena.



Slika 5. Mamografski snimak segmentnih pleomorfih i distrofičnih postiradijacionih kalcifikacija



Slika 6. Mamografski snimak grupacije amorfnih pleomorfih mikrokalcifikacija

U ZC "Studenica" u Kraljevu operisano je 45 pacijentkinja. Kod 22 pacijentkinje je dokazana maligna bolest dojke posle ph verifikacije, a kod 23 pacijentkinje benigna bolest dojke.

Na osnovu ph verifikacije Ca intraductale imalo je 19 pacijentkinja, Ca lobulare imalo je 2 pacijentkinje i Ca tubulare 1 pacijentkinja.

Obzirom da su još u toku šestomesečne kontrole pacijentkinja čiji je nalaz u kategoriji BI RADS 3, ovo su preliminarni rezultati o nalazima skrininga raka dojke na teritoriji opština Kraljevo i Vrnjačka Banja.

DISKUSIJA

Na osnovu dobijenih rezultata iz studije se može zaključiti koliki je značaj mamografskog pregleda u ranom otkrivanju malignih bolesti dojke.

Na osnovu rezultata po BI RADS kategorijama 4 i 5 kojih je bilo ukupno 96, operisano je 45 pacijentkinja, u niže stadijume BI RADS 2 i 3 prevedeno je 32 pacijentkinje, dopunsko ispitivanje je odbilo 8 pacijentkinja, u druge centre na lični zahtev upućeno je 11 pacijentkinja.

Verovatnoća maligniteta raste sa brojem kalcifikacija: za manje od 5 po cm² incidenca karcinoma je 0%, za 6-15 po cm² iznosi 23%, za više od 15 po cm² je 80%. Biopsija je opravdana kod više od 5 kalcifikacija po cm².

U uzrastnoj grupi do 30 godine nalazi se 8% tipičnih benignih kalcifikacija, a u sedmoj deceniji života prisutne su kod 90% žena.

Ukoliko nije definisana priroda mikrokalcifikacija na prvom pregledu, prate se na 6 meseci u toku dve godine. Povećanje broja je suspektno ali ne i patognomonično na karcinom. Povećanje broja i grupisanje kalcifikacija koje nisu tipično benigne morfologije je indikacija za biopsiju.

Čitav postupak skrininga raka dojke pokazuje koliki je značaj mamografskog pregleda i klasifikacije po BI RADS kategorijama za dalje upućivanje i kliničku obradu pacijentkinja.

LITERATURA:

1. Kopans DB. The mammographic appearance of breast cancer. In: Kopans DB. Breast imaging, 2nd ed, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1988; 375 – 409
2. M. Lanyi. Diagnosis and Differential Diagnosis of Breast Calcifications. Springer – Verlag, Berlin 1988; 87-130
3. Homer MJ. Milk of calcium in breast microcyst: manifestation as a solitary focal disease. AJR 1988; 150: 789-790
4. Egan RL, McSweeney MB, Sewell CW. Intra mammary calcifications without an associated mass in benign and malignant diseases. Radiology 1980; 137: 1-7
5. Lev – Toaff AS, Feig SA, Saitas VL. Stability of malignant breast microcalcifications. Radiology 1994; 192: 153-156
6. Kemmeran JM, Beijerinck D, van-Noord PA, Banga JD, Deurenberg JJ, Pameijer FA. Breast arterial calcifications: association with diabetes mellitus and cardiovascular mortality. Work in progress. Radiology. 1996; 201 (1): 75-76.
7. Hassell PR, Olivotto IA, Mueller HA, Kingston GW, Basco VE. Early breast cancer: detection of recurrence after conservative surgery and radiation therapy. Radiology 1990; 176:731-735.
8. Smathers RL, Bush E, Drace J. Et al. Mammographic microcalcification: detection with xerography, screen – film, and digitized film display. Radiology 1986; 159:673-678
9. Barton JW, Kornguth PJ. Mammographic deodorant and powder artifact: is there confusion with malignant microcalcifications? Breast Dis 1990;3:121-126
10. Eklund GW, Cardenosa G, Parson W. Assessing adequacy of mammographic image quality. Radiology 1964, 190:40-41

Shizofrenija: sindromološki pristup

Dragana Šurlan, Dragan Ravanić

Klinika za psihijatriju, Klinički centar "Kragujevac", Kragujevac / Psychiatric Clinic, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

PRIMLJEN / RECEIVED 20.03.2012.

PRIHVAĆEN / ACCEPTED 30.08.2012.

Schizophrenia: A Syndrome Approach

APSTRAKT

Shizofrenija predstavlja grupu hroničnih psihotičnih mentalnih poremećaja multifaktorijske geneze, koju na fenomenološkom planu karakterišu narušavanje testa realnosti i pojava niza simptoma dezorganizacije psihičkih funkcija i ponašanja. Multifaktorijska etiopatologija ove bolesti se odnosi na organski, psihodinamski i socijalni moment razboljevanja, ali se ne može sa sigurnošću reći šta je to što uzrokuje razvoj bolesti. Decenijama unazad, naučno istraživački rad je usmeren na etiopatogenetski različite kategorije koje se tiču genetske labilnosti, asociranosti sa neurotransmiterskim poremećajima, neurorazvojnim, neurodegenerativnim i drugim pretpostavljenim etiološkim faktorima. Konglomerat simptoma shizofrenije je takav da ga je teško izdvojiti iz sindromološkog pristupa pa se ovo oboljenje ne može razmatrati kao unitaran klinički entitet.

Ključne reči: shizofrenija; shizofrenija, katatona; shizofrenija, paranoidna; sindrom; klasifikacija.

ABSTRACT

Schizophrenia represents a group of chronic psychotic mental disorders with multi-factorial causes, whose fundamental characteristics are a distortion of reality and the appearance of many symptoms related to psychological function and behavior. The multi-factorial etiopathology of this illness is related to the organic, psychodynamic and social moment of the start of the illness, but we cannot be certain what, initiates it. In past decades and up to the present day, scientific research has been focused on the etiopathogenesis of different categories, which are related to genetic liability, an association with neuro-transmitted disorders, neuro-development, neuro-degeneration and other presumed etiopathological factors. The conglomerate symptoms of schizophrenia are symptoms, which we cannot separate from the Syndrome approach; therefore this illness cannot be discussed as a unique clinical entity.

Key words: schizophrenia; schizophrenia, catatonic; schizophrenia, paranoid; syndrome; classification.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Dr Dragana Šurlan, Klinika za psihijatriju, Klinički centar, Kragujevac, Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac, Tel. 034505050, E-mail: surland@yahoo.com

Dragana Šurlan MD, Psychiatric Clinic, Clinical Center "Kragujevac", Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac, Serbia, Phone: +38134505050, E-mail: surland@yahoo.com

Naziv shizofrenija (SCH, na engl. schizophrenia) odnosi se na "rascep duše", a potiče od grčke reči "shizo" što označava rascep i "fren"- duša. Shizofrenija predstavlja grupu hroničnih psihotičnih mentalnih poremećaja multifaktorijalne geneze, koju na fenomenološkom planu karakterišu narušavanje testa realnosti i pojava niza simptoma dezorganizacije psihičkih funkcija i ponašanja.¹ Sama definicija shizofrenije implicira postojanje kompleksne i fenomenološki heterogene kategorije.

Dihotomije unutar shizofrenog poremećaja stare su koliko i sam koncept entiteta. Krajem 19. i početkom 20. veka, Emil Krepelin je prvi postavio hipotezu o unitarnom kliničkom entitetu koji ima različite faze, ali predstavlja jednu bolest sa prirodnim uzrokom i predvidivim, lošim ishodom. Termin "shizofrenija" prvi put uvodi švajcarski psihijatar Eugen Blojler (1885-1939). Za razliku od Krepelina koji govori o unitarnom kliničkom entitetu, Blojler govori o grupi shizofrenija.²

Zbog relativno visoke prevalencije (od 0,5 do 3%), specifičnosti simptoma, poremećaja u ponašanju kao i hroničnog toka bolesti epidemiološki značaj shizofrenije je veliki. Shizofrenija obično počinje između 15 i 45 godina starosti, a retko se javlja pre desete i posle pedesete godine života. Najveći broj muškaraca oboli između 15 i 25 godina, a žene između 25 i 35 godina starosti. Rizik oboljevanja od shizofrenije iznosi 0,86%.³

ETIOPATOGENEZA SHIZOFRENIJE

Shizofrenija ima multifaktorijalnu etiopatologiju koja se odnosi na organski (biološki), psihodinamski i socijalni moment razboljevanja, ali se ne može sa sigurnošću reći šta je to što uzrokuje razvoj bolesti. Decenijama unazad, naučno istraživački rad je usmeren na etiopatogenetski različite kategorije koje se tiču genetske labilnosti, asociranosti sa neurotransmiterskim poremećajima, neurorazvojnim, neurodegenerativnim i drugim pretpostavljenim etiološkim faktorima. Ono što se izdvaja u novijim istraživanjima su neurotransmiterske turbulencije koje daju simptome u okviru različitih sindroma shizofrene bolesti.^{4,5}

Tako bi eksces dopaminergičke transmisije u mozgu uzrokovao nastanak psihotičnih simptoma. Moguće objašnjenje je da je dopaminergička aktivnost redukovana u prefrontalnom korteksu i drugim kortikalnim regijama što za posledicu ima poremećaj kognicije i drugih negativnih simptoma (anhedonija i nedostatak motivacije), a da je povećana u subkortikalnim i limbičkim strukturama što se manifestuje pozitivnim simptomima (sumanute ideje i halucinacije). Obzirom da prefrontalni korteks reguliše subkortikalnu i limbičku dopaminergičku transmisiju može se

zaključiti da primarni kortikalni deficit proizvodi sekundarno pojačanje subkortikalnog i limbičkog dopamina.^{4,5}

Pretpostavlja se da noradrenergički mehanizmi igraju prevashodno modulatornu ulogu u patogenezi SCH. Ona se pre svega odnosi na promene u procesu obrade informacija. Hiperaktivnost na nivou sistema locusa ceruleus-a povećava budnost i aktivira pažnju uz istovremeno preplavlivanje nedovoljno diskriminisanim stimulusima, što vodi ka neadekvatnoj obradi, ometanju kognicije i patološkoj ideaciji. Informacije iz unutrašnje sredine organizma se takođe neadekvatno interpretiraju što daje osnovu za pogrešnu procenu telesnosti, doživljaj unutrašnjih promena i dalje patološke interpretacije. Treba naglasiti da postoje čvrste funkcionalne interakcije dopaminergičkog i noradrenergičkog sistema. Postoji hipoteza i o hipoaktivnosti noradrenergičkih struktura u centrima nagrade u mozgu sa posledičnom anhedonijom, gubitkom motivacije i oštećenjem cilju usmerenog ponašanja. Snižena noradrenergička aktivnost povezuje se sa negativnim sindromom u SCH.^{4,5}

Najbolje proučena uloga serotonina je u modulaciji dopaminergičke neurotransmisije. Tako je pokazano da serotonin inhibira dopaminergičku neurotransmisiju u nucleus acumbens-u i strijatumu preko presinaptičkih heteroreceptora na dopaminergičkim neuronima. Otuda bi promene ravnoteže dopaminergičkog i serotonergičkog sistema mogle da objasne razliku između pozitivnog (prevaga dopaminergije) i negativnog sindroma (prevaga serotonergije, hipersenzibilizacija postsinaptičkih 5HT₂ receptora).^{4,5}

Pretpostavlja se da je u bolesti poremećen balans između dopaminergičke i holinergičke transmisije u korist holinergičke na nivou centralnih struktura. Ovaj porast uslovljava pojavu hipoproduktivnog, negativnog sindroma, dok je slabljenje u vezi sa egzacerbacijom pozitivne simptomatologije. Svakako se ova holinergička disfunkcija javlja u okviru promenjenog balansa drugih sistema neurotransmisije (noradrenergičkih, dopaminergičkih).^{4,5}

Kod akutne shizofrenije sa pretežno pozitivnim simptomima postoji deficit gabergičke transmisije, dok kod hroničnih SCH pacijenata sa pretežno negativnim simptomima postoji povećana gabergička aktivnost sa opadanjem dopaminergije.^{4,5}

Glutamat je najznačajniji ekscitatorni neurotransmiter odnosno najzastupljenija aminokiselina u CNS-u. U funkcionalnom smislu glutaminergički i dopaminergički sistem su u antagonizmu. Ekscitotoksičnost koja je uslovljena nersishodnom aktivacijom glutamatnih receptora u fazama

funkcionalne diferencijacije CNS-a mogla bi da uzrokuje degenerativne promene grupacija neurona i na taj način da pripremi moguć teren za razvoj SCH poremećaja. Moguće da je glutamat okidač nekroze ekscitotoksičnim mehanizmom i kasnije u životu.^{3,4,5}

Tehnikama neurovizualizacije potvrđene su organske promene koje idu u prilog sindromološkoj kategorizaciji entiteta. Kompjuterizovanom tomografijom mozga obolelih od shizofrenije, često se registruju kako proširene lateralne komore tako i proširena treća komora, uz redukciju korteksa. Magnetnom rezonancom uočena je obostrana redukcija volumena hipokampusa, parahipokampalnog girusa i amigdalnog kompleksa. Nivo redukcije hipokampusa je u direktnoj korelaciji sa težinom kliničke slike odnosno sa pozitivnim simptomima SCH.³ Merenje cerebralnog krvotoka pomoću SPECT (na engl. Single-photon emission computed tomography) dobijeni su kontradiktorni rezultati. Primećena je hipofrontalnost odnosno smanjenje protoka krvi i metabolizma glukoze, kao i smanjenje metabolizma fosfolipida u frontalnom režnju koji koreliraju kako sa negativnim simptomima shizofrenije tako i sa dužinom trajanja bolesti. Kod indiferentnih, neaktivnih i autističnih pacijenata primećen je najviši stepen hipofrontalnosti, dok je kod kognitivno oštećenih pacijenata uočen najviši stepen protoka i to u poscentralnim regijama.³

EVOLUCIJA KONCEPTA DIHOTOMIJE POZITIVNO-NEGATIVNOG SUBTIPA

Još je 1889. g. John Huglings Jackson prvi primenio koncept pozitivno-negativne dihotomije. Po Jacksonovom hijerarhijskom evolucionom modelu, negativni simptomi su prouzrokovani difuznim ili generalizovanim gubitkom normalnih funkcija, a u hijerarhijskom smislu, organizaciono viših koji proističu iz destrukcije moždanog tkiva. Pozitivni simptomi nastaju kao rezultat disolucije viših mozdanih funkcija, kao i resolucije na evoluciono niže nivoe moždane organizacije. Fenomeni nižeg nivoa funkcionisanja "probičaju" se bez censure i fine obrade najviših moždanih struktura.⁶

Crow T.J. i saradnici su predložili podelu SCH na dva sindroma koji se biohemijski razlikuju: SCH tip I koji podrazumeva pozitivnu, produktivnu formu kod koje postoji centralna dopaminergička hiperfunkcija, a karakterišu je pozitivni simptomi kao što su halucinacije, sumanute ideje i poremećaj mišljenja po formi. Ovaj oblik SCH ima akutni početak, povoljnu prognozu, povoljno reaguje na neuroleptičku terapiju, a u likvoru su povišene vrednosti HVA (na homovanilic acid). SCH tip II je negativna ili neproduktivna forma kod koje je smanjena produkcija dopamina, a karakterišu je negativni simptomi kao što su alogija,

atimija, anhedonija, socijalno povlačenje, abulija i apatija. Ovaj oblik SCH ima postepen početak i nepovoljan ishod loše reaguje na primenu neuroleptika. Kod ovog tipa su uočene i strukturne abnormalnosti mozga (proširene lateralne komore i dilatacija kortikalnih fisura, kao i sulkusa), a u likvoru su pronađene niže vrednosti HVA.^{6,7,8}

Nensi Andreasen izvodi jednu od prvih revizija Crow-ove postavke i uvodi skale za procenu pozitivnog sindroma (SAPS, na engl. Scale for the Assessment of Positive Symptoms) i negativnog sindroma (SANS, na engl. Scale for the Assessment of Negative Symptoms). Na osnovu kliničkih simptoma SCH simptome raspoređuje u tri dimenzije. Tako pozitivne simptome deli u dve dimenzije: 1) psihotičnost (sumanute ideje i halucinacije); 2) dezorganizacija (dezorganizovan govor, bizarno ponašanje i neadekvatan afekt). Treću dimenziju predstavljaju negativni simptomi (abulija, alogija, anergija i anhedonija). Kod jednog bolesnika ove dimenzije mogu da se jave zajedno, odnosno da se preklapaju, zbog čega se ne mogu koristiti za konstruisanje podtipova bolesti, već samo za razumevanje neurobiološke osnove.^{6,9}

Kay S.R. ukazuje na to da je pozitivno-negativna distinkcija validna, ali nedovoljna da predstavi svu kompleksnost SCH bolesti. Primenom PANS skale (skala za procenu pozitivnog i negativnog sindroma), ovaj autor ističe četiri dimenzije SCH: pozitivni sindrom, negativni sindrom, ekscitacija i depresivnost. Pozitivni sindrom se sastojao samo od sumanutih ideja i halucinacija, dok je dezorganizovano mišljenje bilo deo odvojenog, ali slabijeg klastera kognitivnost. Kay je razvio piramidalni model u kome ova dva navedena sindroma čine fundamentalne dimenzije psihopatologije. Interakcijom pozitivnog i negativnog sindroma se objašnjava hebefreni podtip SCH, interakcijom pozitivno-depresivno paranoidni tip SCH, a interakcijom negativno-depresivno se objašnjava katatoni tip SCH. Na taj način Kay-ov "piramidni model" pravi jasnu razliku između sindroma i tipologije.^{6,10}

Carpenter W.T. je dao značajan doprinos u analizi negativnog sindroma. Ovo se posebno odnosi na diferencijaciju primarnih od sekundarnih, ili izvedenih negativnih simptoma. Da bi negativni simptomi bili korisni za studije shizofrenije moraju biti direktna manifestacija specifičnog psihopatološkog procesa u shizofreniji. Ovo ne zahteva da je patološki proces jedinstven za shizofreniju, već da je jezgrovna karakteristika u shizofreniji kako bi SCH mogla da se razlikuje od drugih psihotičnih procesa. Kriterijumi za deficitarni sindrom su: A. Najmanje dva od šest negativnih simptoma moraju biti prisutni: 1) restrikcija ili zaravnjen afekat; 2) anhedonija; 3) siromaštvo govora; 4) gubitak interesovanja; 5) smanjeni osećaj za nameru i odluku; 6) smanjenje socijalnih motiva. B. Kombinacija

dva ili više negativnih simptoma, prisutna u poslednjih 12 meseci i uvek prisutna za vreme remisije, ili prate oporavak od psihotične egzacerbacije; C. Navedeni simptomi su primarni, i nisu posledica anksioznosti, efekata uzimanja leka, sumnjičavosti, mentalne retardacije ili depresije. D. Pacijent zadovoljava DSM-4 kriterijume za shizofreniju.^{6,11}

Liddle P.F.¹² je koristio strategiju utvrđivanja oblika cerebralne aktivnosti koji su u vezi sa specifičnom vrstom simptoma i to poredjenjem regionalnog cerebralnog krvotoka (rCBF, na engl. regional Cerebral Blood Flow) u prisustvu i odsustvu tog simptoma. Zaključio je da se SCH najbolje može opisati sa pet ortogonalnih dimenzija: 1) Sindrom distorzija realiteta (sumanute ideje i halucinacije) koji je u vezi sa povećanim protokom u levom medijalnom temporalnom lobusu, a sa smanjenim protokom u posteriornom cingularnom i levom lateralnom temporalnom lobusu; 2) Sindrom dezorganizacije ("formalin" poremećaj mišljenja i neodgovarajući afekt) koji je u vezi sa povećanim protokom u desnom angularnom cingulumu i sa smanjenim protokom u desnom ventralnom prefrontalnom korteksu; 3) Sindrom psihomotornog osiromašenja (siromaštvo govora, zaravnjen afekt i smanjenje pokreta) koji je u vezi sa smanjenim protokom u prefrontalnom korteksu i levom parietalnom korteksu, kao i sa povećanim protokom u kaudatusu; 4) Psihomotorna ekscitacija (ubrzanje govora, labilni afekt i "bujica" pokreta) koji je u vezi sa povećanim protokom u prefrontalnom korteksu i levom parietalnom korteksu, kao i sa smanjenim protokom u kaudatusu; 5) Depresija (depresivno raspoloženje, beznađe i nisko samopoštovanje). Među navedenim dimenzijama, distorzija realiteta, sindrom dezorganizacije i psihomotornog osiromašenja su specifične karakteristike za SCH.¹²

Stahl SM. je razvio koncept pozitivnog i negativnog sindroma kao dva dela petodimenzionalnog modela. Prema ovom autoru, pozitivni simptomi imaju osnovu u dopaminergičkoj hiperaktivnosti mezolimbickih projekcija, uključujući i nucleus accumbens, dok negativni simptomi, u promenama na nivou mezokortikalnih projekcija, sa mogućnošću da se radi o kortikalnom deficitu dopamina ili mezokortikalnoj blokadi dopamina. Pozitivni i negativni simptomi jesu karakteristični, ali nedovoljni da opišu kompletnu kliničku sliku shizofrenije zbog čega Stahl navodi još tri grupe simptoma koji uz ove simptome čine petodimenzionalni model SCH: 1) Pozitivni simptomi: sumanutost, halucinacije, dezorganizacija govora i ponašanja, kao i katatona agitacija; 2) Negativni simptomi: apatiran afekt, osiromašenje govora, oštećenje apstreknog mišljenja, stereotipija i anhedonija; 3) Kognitivni simptomi: oštećenje pažnje i procesuiranja informacija, inkoherenција, gubitak asocijacija i neologizmi. Posebno su izraženi započinjanje govora, učenje po sekvencama, fokusiranje pažnje,

određivanje prioriteta, koncentracija, modulacija ponašanja u skladu sa socijalnom situacijom; 4) Agresivno/hostilni simptomi: impulsivnost, verbalna, motorna, auto i hetero-agresija, "acting-out" ponašanje; 5) Depresivno/anksiozni simptomi: autoakuzacija, depresivno raspoloženje, strah, briga, iritabilnost, krivica, napetost, kao i problem panike. Poslednje tri grupe simptoma su prisutne i u drugim psihijatrijskim i neurološkim oboljenjima, pa su zbog toga nespecifični, ali opisani uz pozitivnu i negativnu dimenziju shizofrenije pokrivaju njenu složenu kliničku sliku.¹³

KLINIČKA SLIKA SHIZOFRENIJE

Klinički SCH je dinamički poremećaj koga karakterišu promenljivost simptoma i toka. Smatra se da je SCH poremećaj celokupne ličnosti što se slikovito može ilustrovati time da "Shizofrena osoba vidi drvo i oseća kako je to njegova mrtva majka, smeje se a pri tom kaže da je ljut".

Simptomi SCH obuhvataju poremećaje mišljenja po formi i sadržaju, perceptivne poremećaje, poremećaje emocija i afektiviteta, kao i poremećaje psihomotorike i Ego funkcija. Svi simptomi se mogu podeliti i prema karakterističnim sindromima koji se javljaju u sklopu SCH a to su: A. Sindrom distorzije realiteta; B. Sindrom povlačenja iz stvarnosti; C. Sindrom psihičke dezorganizacije i dezintegracije; D. Sindrom psihičkog osiromašenja i propadanja ličnosti.¹⁴

Nespecifični simptomi koji se javljaju u sklopu kliničke slike shizofrenije su anksioznost, depresija, agresivno ponašanje, kao i seksualne disfunkcije.¹⁴

Sindrom distorzije realiteta je u bliskoj vezi sa poremećajima mišljenja i opažanja. Ovaj sindrom podrazumeva tzv. produktivne ili pozitivne simptome bolesti (sumanute ideje i halucinacije), a karakterističan je za paranoidnu SCH.¹⁴

Sindrom povlačenja iz stvarnosti: simptomi mogu da se razvijaju postepeno (npr. kod simplex formi) ili naglo (kod katatone shizofrenije). Povlačenje iz stvarnosti je gotovo uvek u vezi sa kidanjem afektivnih veza bolesnika sa njegovom okolinom ili sa zastrašujućim doživljajem okoline što rezultira autizmom i katatonim stuporom.¹⁴

Sindrom psihičke dezorganizacije i dezintegracije: prema mnogim autorima suština SCH je u dezorganizaciji psihičkih funkcija i intrapsihičkoj ataksiji koje uzrokuju dezintegraciju ličnosti. Stranski E. ukazuje da je intrapsihička ataksija posledica nesklada između nekih psihičkih funkcija (mišljenja, emocija, percepcije i volje) što se manifestuje dezorganizovanim, disfunkcionalnim mišljenjem, ideoafek-

tivnom disocijacijom, afektivnom dezorganizacijom i dezorganizovanim ponašanjem¹⁴.

Sindrom psihičkog osiromašnja i propadanja podrazumeva negativne ili deficitarne simptome shizofrenije. Ovi simptomi podrazumevaju smanjenje raznolikosti i jačine emocionalnog izražavanja (emocionalna zaravnjenost i afektivna tupost, kao i anhedonija), smanjenje brzine i bogatstva misli i govora (alogija), slabljenje volje i podsticaj ka cilju usmerenim ponašanjem (avolucija, amotivacija i socijalno povlačenje).¹⁴

Drugi (nespecifični) simptomi u shizofreniji su anksioznost, depresija, agresivnost, autodestruktivnost i suicidalnost, kao i seksualne disfunkcije.¹⁴

Klinički tok i ishod shizofrenije je promenljiv. Kod akutnog, kao i kod povratnog akutnog shizofrenog oboljenja, u skoro 20% slučajeva moguć je potpuni oporavak. Kod hroničnog shizofrenog sindroma sa akutnim početkom, 20% obolelih ima potpun oporavak. U 15% pacijenata razvija se suicidalnost. Danas se smatra da 30% obolelih od shizofrenije (u akutnom ili hroničnom obliku) postiže potpuni oporavak.³

KLINIČKI OBLICI SHIZOFRENIJE

Prema MKB-10 klasifikaciji, a na osnovi sindromološkog pristupa izdvojeni su klinički subtipovi SCH:³

Paranoidna shizofrenija

Paranoidna shizofrenija je najčešći tip shizofrenije, počinje između 30. i 40. godine života. Kliničkom slikom dominiraju poremećaji mišljenja po sadržaju u vidu nesistematizovanih sumanutih ideja, naročito proganjanja, odnosa, kao i interpretativne sumanutosti, kao i ideje veličine. Halucinacije su obično slušne, ali i cenestetičke, olfaktivne i gustativne i uglavnom prate sadržaje sumanutih ideja. Oboljenje ima relativno blag, ali ipak progresivan tok, tako da "fasada" ličnosti ostaje dugo očuvana. Lečenje je uglavnom uspešno.³

Prikaz slučaja:

Pacijent star 53 godine, po zanimanju mašinski inženjer, dolazi na Klinik u pratnji Službe hitne medicinske pomoći, nakon što se na gradskom trgu u pižami molio Bogu i razgovarao sa njim. Ne zna zašto su ga doveli kad je on "Božiji izaslanik, ali svejedno on će svoju misao sprovesti i na Klinici". Navodi da je postao Božiji izaslanik kada je Bog na njega pustio "zrak", kao i da preko sunca dobija istu poruku. Tokom boravka na odeljenju stoji pored prozora, pogleda

uprtog u nebo, kao da nešto šapuće, pri čemu se emotivno ne angažuje. Na primenu antipsihotične terapije postepeno se redukuju simptomi zbog čega je savetovano dalje ambulantno lečenje.

Hebefrena shizofrenija

Hebefrena shizofrenija obično počinje u pubertetu ili ranoj adolescenciji (najkasnije do 25. godine života), a karakteriše je izražena regresija sa dezinhbiranim i neorganizovanim ponašanjem zbog čega se naziva i dezorganizovani tip shizofrenije. Javljaju se poremećaji mišljenja (kako po sadržaju tako i po formi), zatim halucinacije i sumanute ideje koje su dezorganizovane i bizarne. Ponašanje je krajnje upadljivo, detinjasto, neodgovorno, obesno, manirovano, postoji sklonost ka neumesnim šalama i preokupacija filozofskim temama. Emocionalne reakcije su neprimerene, prenaplašene i neadekvatne, često praćene upadljivim smehom i bezrazložnim kikotanjem. Za ponašanje hebefrenog bolesnika, može se reći da je luckast. Bolest ima progredirajući tok i brzo se razvija dezintegracija i propadanje ličnosti.³

Prikaz slučaja:

Pacijent star 18 godina, na Klinik ga dovozi Služba hitne medicinske pomoći u pratnji bake sa kojom živi. Baka navodi da unuk ne izlazi iz sobe već 2 meseca, ne kupuje se, ne presvlači, a u poslednje vreme odbija i hranu. Nije završio 4. godinu srednje škole iako je prethodno bio odličan učenik. Od malena se interesovao za grčku mitologiju, a poslednjih godinu dana se povukao iz društva. Na prijemu je pacijent zapuštenog izgleda (dugi nokti, prljava duga kosa), jako bleđ i mršav, ne odgovara na postavljena pitanja i deluje uplašeno. Tokom boravka na odeljenju se povremeno bezrazložno osmehuje, priča nepovezano i grimasizira. Nakon primenjene antipsihotične terapije počinje postepeno da samostalno uzima hranu i održava higijenu. Otpušten je u fazi remisije. Nastavio je da redovno dolazi na kontrole prilikom koji se opservira bezvoljnost i zaravnjen afekt. Četvrtu godinu je upisao vanredno.

Katatona shizofrenija

Katatona shizofrenija počinje naglo, između 20. i 30. godine života. Dominiraju poremećaji psihomotorike koji mogu da se ispolje u dva oblika, kao katatoni stupor ili katatono uzbuđenje i pomama. Kada je reč o katatonom stuporu, bolesnik ostaje dugo u neprirodnom položaju pri čemu je zamorljivost gotovo minimalna usled odsustva volje. Karakteristični su razni manirizmi "voštana savitljivost" i "psihički jastuk". Ovakav bolesnik je autističan, mutističan, ispoljava pasivni i aktivni negativizam, a ponekada je doci-

lan (prisutna je automatska poslušnost). Često se javlja stereotipija govora, pokreta i ponašanja (verbigeracija, eholalija, ehopraksija), kao i mimike (ehomimija). Pored očuvane svesti, očuvanog opažanja, bolesnik deluje odsutno. Iz stanja katatonog stupora mogući su nagli prelasci u katatono uzbuđenje kada bolesnik može da bude opasan po sebe i okolinu jer je tada njegovo ponašanje nepredvidljivo i krajnje nekontrolisano. Katatona shizofrenija se sve redje javlja na našim prostorima i ima remitirajući tok. Faze stabilizacije, odnosno remisije, po pravilu su dobre, pa je i prognoza relativno povoljna.³

Prikaz slučaja:

Pacijentkinja stara 27 godina, razvedena, majka jednog deteta, hospitalizovana je u stanju katatonog stupora. Tokom boravka na odeljenju leži nepomično u krevetu sa ukočenim pogledom. Izraz lica odaje veliku napetost zbog halucinatornih doživljavanja. Ne odgovara na postavljena pitanja, opire se pasivnim pokretima, odbija hranu i lekove. Po primeni parenteralne antipsihotične terapije, pacijentkinja postepeno izlazi iz stupora. Počinje da sedi u krevetu, prihvata hranu, a kasnije sama počinje da odlazi do toaleta. Nakon izlaska iz stupora referiše o postojanju imperativnih halucinacija za vreme stupora.

Nediferencirana shizofrenija

Nediferencirana shizofrenija se odlikuje kliničkim manifestacijama podtipova koji se jednim imenom nazivaju nediferencirana shizofrenija.³

Postshizofrena depresija

Kod postshizofrena depresije dominira depresivno raspoloženje, dok se pozitivni i negativni simptomi održavaju, ali nisu dominantni. Kod ovog podtipa shizofrenije postoji visok rizik od suicida.³

Rezidualna shizofrenija

Rezidualna shizofrenija se karakteriše zaostatom pojedinih simptoma "protutnjale" shizofrene epizode koji se nazivaju rezidue. Drugim rečima, ovo su ublaženi simptomi shizofrenije koji su u okviru hroničnog stadijuma razvoja shizofrenije izgubili intezitet kliničkog ispoljavanja. Ako se jave halucinacije i sumanute ideje, kao i drugi pozitivni simptomi, oni ne utiču značajno na ponašanje i komunikaciju sa okolinom jer se emocionalno reagovanje na njih odlikuje osiromašenjem afektivne sfere. Ponašanje bolesnika sa rezidualnom shizofrenijom nije u velikoj meri poremećeno. Upadljivo je za okolinu, ali je bitnije ne remeti pa se zato ponašanje bolesnika toleriše u društvu. Ovakvom bolesniku je omogućeno veće društveno učešće, kako u komunikaciji, tako i u obavljanju jednostavnih poslova.³

Jednostavna shizofrenija (Simplex forma)

Jednostavna shizofrenija ima postepen, podmukao početak u periodu adolescencije. Ova bolest je progresivnog toka i uzrokuje osiromašenje i propadanje (opustošenje) ličnosti i zato se smatra jednim od najtežih oblika shizofrenije. U kliničkoj slici preovlađuju negativni simptomi, dok se pozitivni simptomi se pojavljuju ali nisu značajno izraženi. Progresija bolesti vrlo brzo izaziva afektivnu tupost i atimiju (nivelisan afekt), gubitak vitalnih dinamizama, odnosno razvija se atimohormični sindrom koji je za ovaj oblik shizofrenije najkarakterističniji. Shizofreni bolesnik je prazan, bezvoljan, nema nikakvog interesovanja, ne vodi računa o svojim osnovnim potrebama i gotovo potpuno se povlači iz spoljašnjeg sveta, i ne komuniciraju ni sa svojim najbližima.³

Druga shizofrenija (shizofrenija Alia)

Druga shizofrenija je oblik shizofrenije koji pre svega odnosi na tzv. "cenestopatsku shizofreniju" koju karakterišu cenestetičke halucinacije povezane sa sumanutim idejama uticaja, vrlo bizarnih sadržaja, na telo i pojedine organe bolesnika. Nekada je ovo toliko izraženo da mnogi kliničari ovaj oblik shizofrenije nazivaju "ludilo fizičkog proganjanja". Ovaj oblik shizofrenije odnosi se i na shizofreniju koja se javlja kod oligofrenih osoba, a naziva se "Propf shizofrenija", a odlikuje je kombinacija mentalne retardacije i shizofrenije, uz retku pojavu halucinacija.³

DIJAGNOZA SHIZOFRENIJE

Dijagnoza shizofrenije se postavlja na osnovu DSM-4 i MKB-10 dijagnostičkih kriterijuma.¹⁵ Prema MKB-10, kriterijumi za dijagnostikovanje shizofrenije su: a) nametanje ili oduzimanje misli, eho i emitovanje misli; b) sumanutost kontrole, uticaja i pasivnosti koja se jasno odnosi na telo ili pokrete tela, specifične misli, akcije ili senzacije; c) halucinacije u obliku glasova koje komentarišu bolesnikovo ponašanje (razgovaraju međusobno o bolesniku) razni oblici halucinacija u vidu glasova koji dolaze iz nekog dela tela; d) trajne bizarne sumanutosti koje se nameću ili koje nisu u skladu sa bolesnikovim intelektom i obrazovanjem, nemoguć politički, naučni, ili religiozni identitet, prirodne sposobnosti i moći (npr. kontrola vremena, komunikacija sa vanzemalcima...); e) perzistentne halucinacije, bilo kojeg tipa, kada su praćene prolaznim sumanutostima bez emocionalnog odgovora ili kada su halucinacije permanentno prisutne nedeljama i mesecima; f) disocirano mišljenje, dezorganizovan govor i neologizmi; g) katatono ponašanje (izrazita ukočenost tela, održavanje neprirodnog položaja) ili izrazita uzbuđenost; h) negativni simptomi u vidu apatije, siromaštva govora, zaravnjenog afekta ili neadekvatnog emocionalnog odgovora koji obično uz-

rokuju socijalno povlačenje i pad socijalnog funkcionisanja; i) značajna i trajna promena ponašanja u smislu gubitka interesovanja, besciljnosti, zaokupljenosti samim sobom i socijalnog povlačenja.

Za dijagnozu shizofrenije potreban je minimalno jedan simptom od a) do d) ili najmanje dva simptoma od e) do i), a ovi simptomi moraju biti prisutni dovoljno dugo (minimalno jedan mesec).¹⁵

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA SHIZOFRENIJE

Diferencijalno dijagnostički treba razlikovati: 1) shizofreniju simplex od shizoidnog poremećaja ličnosti; 2) akutnu shizofreniju epizodu, akutni i prolazni psihotični poremećaj i psihopatološku reakciju prilagođavanja; 3) adolescentnu krizu i incipijentnu shizofreniju; 4) katatoni stupor od disocijativnog, depresivnog i stupor organske geneze; 5) shizoafektivnu formu shizofrenije od maničnodepresivne psihoze; 6) paranoidnu shizofreniju od sumanute psihoze; 7) pufropf shizofrenije i demencije.¹⁶

TERAPIJA SHIZOFRENIJE

Lečenje shizofrenije je vrlo kompleksno, a zasniva se na integrativnom terapijskom pristupu. Centralno mesto u terapiji zauzimaju antipsihotici. Neki od klasičnih antipsihotika (proizvedeni od 50.-70. godina prošlog veka) su i dalje u upotrebi: hlompromazin, levompromazin, promazin, flufenazin, haloperidol i drugi. Ove lekove karakteriše vrlo jak afinitet i blokada dopaminergičkih, noradrenergičkih i holinergičkih receptora. Antipsihotično delovanje se zasniva na blokadi dopaminskih D2 receptora što je u vezi sa terapijskim, ali i sa brojnim neželjenim dejstvima. U prvoj liniji tretmana shizofrenog poremećaja danas se koriste atipični antipsihotici: klozapin, risperidon, olanzapin, kvetiapin, aripiprazol, ziprasidon, sertindol. Ovi lekovi imaju manje neželjenih efekata jer je njihova neurotransmitterska aktivnost izbalansirana tako da deluju polivalentno tj. na više neurotransmitterskih sistema a naročito na dopaminergički D2 receptorski system, kao i na serotonergički 5HT2 receptorski sistem. Razlozi korišćenja velikog broja atipičnih antipsihotika su kako zbog sindrimološkog pristupa koji je aktuelan tako i zbog neurotransmitterskih turbulencija koje daju simptome u okviru navedenih sindroma koje pokušavamo da iskontrolišemo polivalentnim tretmanom. Uporedo sa farmakoterapijom primenjuju se i metode individualne i grupne psihoterapije, kao i razne psihosocijalne intervencije.^{3,17,18}

Na osnovu svega navedenog može se zaključiti da je konglomerat simptoma shizofrenije takav da ga je teško izdvojiti iz sindrimološkog pristupa pa se ovo oboljenje ne može razmatrati kao unitaran klinički entitet.

LITERATURA:

1. Jašović-Gašić M, Damjanović A. Terapijske smerice za lečenje shizofrenije. Srpsko Lekarsko Društvo, Beograd 2008.
2. Kaličanin P. Klinička psihijatrija. Beograd 2003.
3. Ravanić D. Shizofrenija, shizotipski poremećaj i poremećaji sa sumanutošću. U: Ured. Đukić Dejanović S. Psihijatrija. Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu 2011; 223-57.
4. Paunović VR, Babinski T. Biološka psihijatrija: Molekularna osnova mentalnih procesa, Medicinski fakultet Beograd 1995.
5. Timotijević I, Stefanović L. Shizofrenija: vodič za dijagnostiku. Beograd 2003.
6. Jasovic-Gasic M. Depresije u shizofreniji. Beograd 1997.
7. Crow TJ. Positive and negative symptoms and the role of dopamine. British Journal of Psychiatry 1985; 137:383-6.
8. Crow TJ. A current view of the type II syndrome: Age of onset, intellectual impairment, and the meaning of structural changes in the brain. British Journal of Psychiatry 1989; 155: 15-20.
9. Andreasen NC, Olsen S. Negative vs positive schizophrenia: definition and reliability. Arch Gen Psychiatry 1982; 39:789-94.
10. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophrenia Bull 1987; 13:261-76.
11. Carpenter WT, Buchanan RW, Kirkpatrick B. The concept of the negative symptoms in schizophrenia. In: greden JF, Tandon R, (Eds). Negative schizophrenic symptom: pathophysiology and clinical implication. American Psychiatric Press Inc, Washington 1991; 3-20
12. Liddle PF. The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy". Br J Psychiatry 1987; 151:145-51.
13. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 3th edition. New York: Cambridge University 2008
14. Jakovljević M. Savremena farmakoterapija shizofrenije: od neurobiologije do potpune reintegracije. Medicinska naklada, Pro-Mente Zagreb 2001.
15. ICD-X, Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja. Zavod za udzbenike i nastavna sredstva Beograd 1992.
16. Marić J. Klinička psihijatrija. Megraf-Beograd 2005.
17. Ravanić DB, Djukic-Dejanovic SM, Janjic V. et al. Effectiveness of clozapine, haloperidol and chlorpromazine in schizophrenia during a five-year period. Arquivos De Neuropsihijatrija 2009; 67:195-202.
18. Ravanić DB, Pantovic MM, Milovanovic DR. et al. Long-term efficacy of electroconvulsive therapy combined with different antipsychotic drugs in previously resistant schizophrenia. Psychiatr Danub 2009; 21: 179-86.

Akutna intermitentna porfirija

Zoran Kovačević¹, Mirjana Janićijević Petrović², Tatjana Šarenac², Violeta Mladenović³, Tomislav Stojilković⁴

1. Centar za urgentnu medicinu, Klinički Centar "Kragujevac", Kragujevac / Centre of Emergency Medicine, Clinical Centre "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

2. Fakultet Medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac / Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

3. Centar za endokrinologiju, Interna klinika, Klinički Centar "Kragujevac", Kragujevac / Center for Endocrinology, Clinic for Internal Medicine, Clinical Centre "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

4. Centar za anesteziologiju i reanimaciju, Klinički Centar "Kragujevac", Kragujevac / Center for Anesthesiology and Reanimation, Clinical Centre "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

PRIMLJEN / RECEIVED 02.02.2012.

PRIHVAĆEN / ACCEPTED 30.08.2012.

APSTRAKT

Uvod. Porfirija je oboljenje koje nastaje zbog nedostatka određenih enzima u metabolizmu porfirina i njegovih prekursora u biosintezi hema, uz prekomerno nakupljanje jednog ili više porfirina, porfirinogena i/ili porfirinskih prekursora. Klinički se ispoljava nespecifičnom simptomatologijom.

Prikaz bolesnika. Pacijent star 32 godine hospitalizovan je u Urgentnom centru Kliničkog Centra Kragujevac zbog bolova u trbuhu, lupanja srca i pod kliničkom slikom epileptičnog napada. U laboratorijskim analizama registrovana je uredna krvna slika, pozitivan biohumoralni sindrom zapaljenja, povišeni parametri nekroze jetre i mišića, elektrolitski disbalans (hiponatrijemija), hipoproteinemija, normolipidemija i normoazotemija. Radiografijom pluća uočena je bronhopneumonija. Laboratorijski su registrovane povišene vrednosti delta-aminolevulonske kiseline i porfobilinogena u urinu.

Zaključak. U radu je prikazan slučaj bolesnika sa akutnom intermitentnom porfirijom. Na osnovu pozitivne porodične anamneze, kliničke slike i pozitivnih specifičnih markera u urinu (povišeni ALA i porfobilinogen) zaključili smo da se radi o prvom ataku akutne intermitentne porfirije. Porfirija se retko sreće, i može predstavljati diferencijalno dijagnostički problem akutnog bola u abdomenu, sa kojim se urgentna medicina često susreće.

Ključne reči: Ključne reči: porfirija, akutna intermitentna; dijagnoza, diferencijalna; retke bolesti.

Acute intermittent porphyria

ABSTRACT

Introduction. Porphyria is the disease with insufficiency of some enzymes for heme synthesis and their precursors with the excessive accumulation of one or more porphyrins, porphyrinogens and/or porphyrin precursors. Clinical manifestations include unspecific systemic manifestation.

Case presentation. We describe a 32 years old man who has been admitted at Center for Urgent medicine of Clinical Centre Kragujevac with abdominal pain, tachycardia and attack of epilepsy. The laboratory findings showed: normal blood cell accounts, positive humoral signs of inflammation, increased parameters of liver and muscle necrosis, electrolyte disturbances (hyponatremia), hypoproteinemia, normal lipid status and normal concentrations of parameters of renal function. Chest radiography indicated bronchopneumonia. Laboratory registered higher values of delta-aminolevulinic acid and porphobilinogen in urine.

Conclusion. We reported the case of patient with acute intermittent porphyria. According to positive family history, clinical findings with positive specific markers in urine (increased ALA, PBG) we concluded that it was the first attack of acute intermittent porphyria. Porphyria is a very rare disease in clinical practice and it can present differential diagnostic problem in acute abdominal pain, often in emergency medicine.

Keywords: porphyria, acute intermittent; diagnosis, differential; rare diseases.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Dr Zoran Kovačević, Vladimira Rolovića 56/32, 34000 Kragujevac, Tel. 063386930, E-mail: zoki_med@ptt.rs

Zoran Kovacevic, MD, Vladimira Rolovica 56/32, 34000 Kragujevac, Phone +38163386930, E-mail: zoki_med@ptt.rs

UVOD

Porfirija je oboljenje koje nastaje zbog nedostatka određenih enzima u metabolizmu porfirina i njegovih prekursora u biosintezi hema, uz prekomerno nakupljanje jednog ili više porfirina, porfirinogena i/ili porfirinskih prekursora. Spada u autozomno dominantne ili autozomno recesivne enzimske - metaboličke bolesti.¹ Klinički se ispoljava nespecifičnom simptomatologijom, a kao posledica nagomilavanja porfirina i prekursora, tj. međuproizvoda u sintezi hema u krvi, urinu i stolicama.²

Osnovna podjela porfirija je na: akutna intermitentna porfirija (AIP), porfirija izazvana nedostatkom dehidrataze delta aminolevulininske kiseline (ALA), hereditarna koproporfirija i porfirija variegata, eritropoetska porfirija, dvostruka porfirija, hepatoeritropoetska porfirija, kongenitalna eritropoetska porfirija i porfirija cutanea tarda.²

Hem se u najvećoj količini stvara u kostnoj srži i jetri. Prvenstveno se upotrebljava za stvaranje hemoglobina i citohroma P 450. Stvaranje hema u jetri reguliše se putem ALA sintaze koja ograničava količinu hema i pod povratnom kontrolom je stvorene količine hema u ćeliji. AIP je bolest jetre, i posledica je smanjenja porfobilinogen deaminaze za oko 50 % u odnosu na zdrave osobe. Ova vrsta porfirije se javlja kod svih rasa, ali najčešće kod stanovnika severne Evrope, sa incidencom od 4 – 300/100000 stanovnika, mlađe dobi i češće u žena.²

Većina osoba sa latentnom kliničkom slikom AIP imaju normalne vrednosti ALA, porfobilinogena (PBG) i normalan sadržaj citohroma P 450 u jetri. Kada se potreba za hemom u jetri povećavaju pod uticajem hormona, lekova ili načina ishrane, nedostatak enzima može ograničavati stvaranje hema. Povećano stvaranje hepatične ALA sintaze je izraženo, tako da se ALA i PBG nagomilavaju u jetri i povećavaju u plazmi i urinu. Dijagnoza se postavlja dokazivanjem znatnog povećanja PBG i ALA u mokraći.^{3,4}

Kliničku sliku čine abdominalna bol, opstipacija, tahikardija, neurološki ispadi (pareza, paraplegija, kvadriplegija), psihičke promene (mentalna konfuzija i promena ponašanja), hipertenzija. Bol u trbuhu je obično intenzivan, slabo lokalizovan, sa širenjem u leđa, često praćen povraćanjem. Akutni napad AIP može trajati od nekoliko dana do nekoliko meseci, neurološke promene su reverzibilne i povlače se nakon 3-4 meseca. Kliničko pogoršanje sa ponavljanjem bola, tahikardije i povraćanja može biti izazvano uzimanjem nekog leka (antikonvulzivi, oralni kontraceptivi, sedativi), infekcijom ili gladovanjem.

5, 6

PRIKAZ BOLESNIKA

Pacijent star 32 godine prvi put je hospitalizovan u Urgentnom centru Kliničkog Centra Kragujevac zbog bolova u trbuhu, lupanja srca, sa slikom epileptičnog napada. Tegobe pacijenta nastale naglo, epileptičnom napadu prethodila je glavobolja. Heteroanamnestički, isključena su ranija akutna i hronična oboljenja, prethodno uzimanje bilo kakve terapije, kao i alergije na hranu i lekove. Postoji podatak o pozitivnoj porodičnoj anamnezi za porfiriju. Fizikalni nalaz na srcu ukazivao je na sinusnu tahikardiju, nalaz na plućima je oslabljen disajni šum difuzno. U laboratorijskim analizama registruje se uredan nalaz u krvnoj slici, pozitivan biohumoralni sindrom zapaljenja, povišeni parametri nekroze jetre i mišića, elektrolitski disbalans (hiponatrijemija), hipoproteinemija, normolipidemija, normoazotemija (Tabela 1).

Tabela 1. Biohemijske analize. CRP – C-reaktivni protein, SGOT – serumna glutamic oxaloacetic transaminaza, SGPT – serumna glutamic piruvat transaminaza, gama-GT – glutamat transferaza, CK – keratin kinaza

Parametar	Vrednost (Referentni opseg)	Parametar	Vrednost (Referentni opseg)
Kalijum	4.4 (3.5-5.3 mmol/l)	Ukupni holesterol	5.25 (3.1-5.2mmol/l)
Natrijum	122 (137-147 mmol/l)	HDL holesterol	1.78 (1.1-2.5mmol/l)
Kalcijum jonizov	0.83 (1.13-1.3mmol/l)	LDL holesterol	3.69 (0.1-3.5mmol/l)
Fosfat	1.16 (0.8-1.6 mmol/l)	triglyceride	1.7 (0.1-1.7mmol/l)
Proteini	67 (64-83 g/l)	SGOT	200 (1-40 U/l)
Albumini	43 (35-52 g/l)	SGPT	166 (1-40 U/l)
Urea	5.1 (3.0-8.0 mmol/l)	Gama GT	37 (7-50 U/l)
Kreatinin	65 (49-106 µmol/l)	bilirubin	8.0 (5-21 µmol/l)
CRP	179 (<5)	CK	157 (0-171 U/l)

U referentnoj ustanovi registrovane su povišene vrednosti delta amino levulonske kiseline i porfobilinogena u urinu (Tabela 2). Tokom lečenja kod bolesnika je urađen niz dijagnostičkih procedura.

Tabela 2. Metaboliti porfirina u urinu, δ ALA- delta aminolevulininske kiseline

Parametar	Vrednost (Referentni opseg)
δ ALA	529 (< 34.3 µmol/L)
porfobilinogen	380 (< 8.8µmol/L)

Elektrokardiografski je registrovana sinusna tahikardija (frekvence 100/minuti). Radiografijom pluća uočena je bronhopneumonija u donjem plućnom polju desno. Nativna radiografija i skopija trbuha je bila urednog nalaza. Ultrazvučni pregled abdomena je bio urednog nalaza, kao i CT endokranijuma. Nalaz elektorencefalografije (EEG): globalno ubrzan, niže-voltiran EEG. Nema modulacije u vidu vretena, niti asimetrije strana, bez patološke aktivnosti i bez encefalopatskog trpljenja. Iregularan nalaz u fiziološkim granicama. Tokom hospitalizacije pacijent lečen rastvorima Glikoze, korigovan elektrolitni disbalans, analgeticima, antibiotikom (cefalexin, dozvoljen u AIP), uz neprestano praćenje elektrolitnog i acidobaznog statusa. Pacijent se oporavio posle 4 nedelje terapije, uz savet za primenu mera higijensko-dijetetskog režima, izbegavanje gladovanja, čuvanje od infekcija. Posebno savetovano pacijentu koje lekove nije dozvoljeno da upotrebljava.

DISKUSIJA

U našem radu je prikazan slučaj bolesnika sa AIP. Na osnovu anamneze, kliničke slike i pozitivnih specifičnih markera u urinu (višestruko povišeni ALA i PBG), kao i pozitivne porodične anamneze zaključili smo da se radi o prvom ataku AIP.

Porfirija je retka bolest, i može predstavljati diferencijalno dijagnostički problem akutnog bola u abdomenu, sa kojim se urgentna medicina često sreće, dok je terapija komplikovana, posebno kod nastanka komplikacija kao što su neurološki ispadi.⁷⁻⁹

Podaci iz literature govore u prilog tome da je veći broj pacijenata sa AIP operisan zbog sumnje na zapaljenje slepog creva, što operativnim nalazom nije potvrđeno. Bubrežna kolika se diferencijalno dijagnostički potvrđuje prisustvom krvi u urinu, dok u porfiriji nema detektovane krvi. Urin je u trenutku mokrenja bistra i stajanjem potamni. Žučna kolika se dijagnostikuje ultrazvučnim nalazom i pozitivnim Murphy-evim znakom.

Grupa AIP se nasleđuje autozomno dominantno, jer se danas detektuju skoro svi segmenti humanog hromozoma. Određivanje genskog poremećaja kod osobe sa normalnim izlučivanjem PBG i ALA, moguće je određivanjem PBG deaminaze u eritrocitima, limfocitima ili u kulturi blasta. Analiza DNK omogućava identifikaciju asimptomatskog nosioca genskog poremećaja. Kod postojanja enzimskog defekta ALA sintaze nalazimo hromozomski položaj 3p21, kod ALA dehidrataze 9q34 i kod porfobilinogen deaminaze 11q23.¹⁰

Moderna klinička i laboratorijska ispitivanja daju poredjenje patofizioloških mehanizama nastanka porfirija. Kada su potrebe u jetri za hemom povećane zbog mnogih činilaca, nedosatak enzima može ograničavati stvaranje hema. Tada je izraženo povećano stvaranje hepatične ALA sintaze, a ALA i PBG se nagomilavaju u jetri, a zatim povećavaju u plazmi i urinu.¹¹

Poseban aspekt patofizioloških mehanizama nastanka porfirija se objašnjava karakteristikama antioksidativnog sistema u nervnim i drugim tkivima. ALA je strukturno slična gama aminobuternoj kiselini (GABA) i može delovati na receptore za istu.^{12,13}

Lečenje akutnog napada bolesti sprovodi se sa primenom i.v. glukoze u količini 20g/h (čime se koži indukcija ALA sintetaze u jetri), uz korekciju elektrolitskog i acidobaznog statusa. Ukoliko posle 36 h terapije nema znakova poboljšanja opšteg stanja, primenjuje se hematin ili hem-arginat u dozi od 2-4 mg/kg, u 0,9% NaCl tokom 20 minuta, na 12-24h, u trajanju 2-7 dana, što je individualno. Tahikardija i hipertenzija se kupiraju primenom beta blokatora. Sprovodi se i simptomatska terapija. Posebno je značajno izbegavati gladovanje, kako bi se održala remisija bolesti, sa adekvatnim unosom ugljenih hidrata (55-60 % dnevne energetske potrebe).^{6,7} Posebno je važno lečiti infekciju, ako postoji, kao i druge pridružene bolesti.

Terapijski modaliteti lečenja pridruženih oboljenja i AIP često su međusobno kontradiktorni. U akutnom napadu porfirije potrebno je obustaviti sve lekove koji mogu pogoršati porfiriju. Pacijenta je potrebno zbrinuti u bolničkim uslovima. Prednost se daje intravenskoj primeni glikoze jer je često u akutnom napadu oralna primena neizvodljiva.¹ Diferencijalna dijagnoza AIP: Ovu bolest nazivaju velikim imitatorom („bolest sa hiljadu lica“) zbog raznovrsne kliničke prezentacije (simptoma i znakova).

LITERATURA

1. Lin C, Krishnan A, Zagami A, You HL, Yang C, Bostock H et al. Nerve function and dysfunction in acute intermittent porphyria. *Brain*. 2008 Sep;131(Pt 9):2510-9.V
2. Cojocaru IM, Sapira V, Socoliuc G, Herteu C, Balea M, Ursache C, Cojocaru M. Acute intermittent porphyria-diagnostic and treatment traps. *Rom J Intern Med* 2012; 50: 33-41.
3. Sies C, Florkowski C, George P, Potter H. Clinical indications for the investigation of porphyria: case examples and evolving laboratory approaches to its diagnosis in New Zealand. *N Z Med J* 2005; 118: U1658.
4. Thadani H, Deacon A, Peters T. Diagnosis and management of porphyria. *BMJ* 2000; 320: 1647-51.
5. Bouzigarene P, Puy H, da Silva VP, Deybach JC. Porphyria. What to think in the absence of a cause of abdominal pain. *Rev Prat* 2010; 60: 134-4.
6. Legrand DA, Borgoeus P, Lancellotti P. Acute intermittent porphyria: a rare contra-indication to acute myocardial infarction treatment. *Rev Med Liege* 2008; 63: 528-31.
7. Sampayo R, Lavandera JV, Batlle A, Buzaleh AM. Sevoflurane: its action on heme metabolism and Phase I drug metabolizing system. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2009; 55: 140-6.
8. Harper P, Wahlin S. Treatment options in acute porphyria, porphyria cutanea tarda, and erythropoietic protoporphyria. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10: 444-55.
9. Kuo HC, Huang CC, Chu CC, et al. Neurological complications of acute intermittent porphyria. *Eur Neurol* 2011; 66: 247-52.
10. Parera VE, De Siervi A, Varela L, Rossetti MV, Batlle AM. Acute porphyrias in the Argentinean population: a review. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2003; 49: 493-500.
11. Rodriguez JA, Buzaleh AM, Fossati M, Azcurra J, Batlle AM. The effects of some porphyrinogenic drugs on the brain cholinergic system. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2002; 48: 103-10.
12. De Siervi A, Varela LS, Parera VE, Batlle AM, Rossetti MV. Diagnosis of latent acute intermittent porphyria by genetic analysis. *Ann Clin Biochem* 2001; 38(Pt 2): 149-52.
13. De Siervi A, Weiss Cádiz DE, Parera VE, del C Batlle AM, Rossetti MV. Identification and characterization of two novel mutations that produce acute intermittent porphyria: A 3-base deletion (841-843 del GGA) and a missense mutation (T35M). *Hum Mutat* 2000; 16: 373.

Klasterizacija u zdravstvu

Aleksandar Gračanac

Univerzitet UNION, Beograd / University UNION, Belgrade, Serbia

PRIMLJEN / RECEIVED 20.08.2012.

PRIHVAĆEN / ACCEPTED 30.08.2012.

Clustering in the health care

APSTRAKT

Zdravstvo i zdravstvene ustanove u Srbiji, mogu značajno kvalitativno unaprediti nivo funkcionalnosti i efikasnosti, poslovno-tehničkim ekspertskim povezivanjem preko klastera. Povezivanje, tzv. klasterizacijom poslovnih subjekata u oblasti zdravstva, zdravstvenih ustanova, fakulteta, instituta, lekarskih udruženja, udruženja za pomoć starim licima, apotekarskim ustanovama i drugim udruženjima doprinosi rastu i razvoju članica klastera u podizanju nivou usluga i kvalitetu funkcionisanja na svim nivoima, kao i povezivanje sa međunarodnim instiucijama na primerima dobre prakse. U tom smislu, klasterizacija je idealan model povezivanja svih subjekata u oblasti zdravstva i umrežavanja sa inovacijama, tehnikama i "know-how" znanajima, neophodnim za održivi razvoj. Proces klasterizacije na taj način ima presudan uticaj na čvrstoj izgradnji zdravstvene infrastrukture u kvalitativnom funkcionisanju preko umrežavanja i institucionalnog povezivanja.

Ključne reči: sektor zdravstvene zaštite; institucije zdravstvene zaštite, kadrovi, usluge; pružanje zdravstvene zaštite, integrisano; organizacione inovacije; transfer tehnologije.

ABSTRACT

Health service and health care institutions in Serbia, can significantly and qualitatively improve the level of efficiency and functionality, with the business and the technical-expert connectivity across the clusters. Connect, with so called clustering of businesses subjects in the areas of health, health care institutions, universities, departments, medical associations, association for helping the elderly, pharmacy institutions and other organizations contributing to the growth and development of the cluster members in raising the level of service and quality at all levels of functioning, as well as connecting with international institutions on the good practice basis. In this sense, the clustering is an ideal model connecting all stakeholders in the health sector and the networking with innovations, techniques and "know-how" knowledge, necessary for sustainable development. Therefore, clustering process has a crucial influence on the firm construction of health infrastructure in qualitative functioning through institutional networking and connectivity.

Key words: health care sector; health care facilities, manpower, and services; delivery of health care, integrated; organizational innovation; technology transfer.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Aleksandar Gračanac, Kosovska 39/26, 11000 Beograd, Tel. 0638024999

Aleksandar Gracanac, Kosovska 39/26, 11000 Beograd, Phone +381638024999

Sofisticirane tehnološke inovacije današnjice, neminovno su usmerile razvoj u tržišne principe održivosti razvoja, gotovo svih oblasti društva. Zdravstvo, medicinske nauke generalno su u poslednjih 30 godina, neminovno bile izložene ovim procesima, prihvatajući principe zasnovane na upravljanju resursima, tehnikama menadžmenta koje su u proteklih više od sto godina, bile „rezervisane“, za privredne delatnosti, dok je oblast zdravstva kao prateća karika društva uglavnom bila „korisnik“, tzv. privrednih usluga u obavljanju osnovne delatnosti itd. Globalnim promenama u ekonomiji i društvu, zdravstvo je doživelo svojevrsnu transformaciju u proteklih u više od tridesetak godina, ali taj evolutivni korak nije u potpunosti mogao da prati „tržišne zakonitosti biznisa“, u onoj meri u kojoj funkcioniše globalna ekonomija, ipak. Naime, specifičnost oblasti kao što je zdravstvo, zdravstvena zaštita, medicinske nauke, u osnovi umaju humanistički ideološki kod, i kao takve oduvek su imale koliziju interesa, sa velikim biznisom u funkcionisanju, sa jedne strane i ostvarenja zajedničkih interesa sa druge strane.

Komparativne prednosti grupisanih članica (poslovni subjekti u zdravstvu, zdravstvene ustanove, fakulteti, institucije.....) u klasteru, zasnovana je na najmanje tri aspekta: to; specijalizacija, kooperacija i funkcionalna efikasnost. Specijalizovanost članica klastera je najbitinija za uspeh klastera, jer su fokusirane na resurse, i sve ono što rade najbolje i teže permanentnom usavršavanju. Suština klastera je da upravo svako može da uči od drugoga ali i da zajednički se upravlja transferima znanja. Kooperacija u klasteru neminovno nameće tržišne principe za održivi razvoj, u vidu menadžmenta, kao nove, „stare“, poslovne formule, koja konkurentski uspeh, performanse, dovodi u vezu sa obavljanjem većeg broja sličnih, srodnih poslova, a sa manje upotrebljenih resursa, što i jeste poenta klasterizacije. Strategije kompetentnosti, otvorenosti, povezivanja i saradnje sa drugima, su zastupljene, možda i više nego u drugim oblastima, u medicinskim naukama, i zdravstvu, otuda je klasterско umrežavanje idealno.

Osim toga što se klasterima postiže ekonomija obima i smanjenje transakcionih troškova generalno, postizanje funkcionalne efikasnosti, posebno dolazi do izražaja u oblasti zdravstva jer se i prirodno nameću standardizacije funkcionisanja i kvalitativnih aktivnosti.

Istovremeno, u indikatore održivosti razvoja klastera, uključuje se i profesionalno upravljanje klasterima. Tipična polja delovanja u upravljanju klasterima su: informacije i komunikacija, obuka i kvalifikacije, iniciranje saradnje, marketing i odnosi sa javnošću.

Zaključak. Iskustvo razvijenih zemalja u oblasti medi-

cinskih nauka i zdravstva, pokazalo je da su klasteri nosioci prosperiteta zdravstvene zaštite i primene medicinske nauke u globalnim ekonomskim trendovima, i kao faktori održivog razvoja zdravstvenih sistema. Isto tako, klasteri u zdravstvu i medicinskim naukama, jesu i adekvatan odgovor sistemu globalizacije i efikasna poluga u balansu između humanističkih i tržišnih principa. Pored naučnih, praktičnih, infrastrukturnih, pretpostavki u Srbiji postoji i kadrovski potencijal za uspešno sprovođenje politike klasterizacije u zdravstvu. Visok nivo obučenosti i kvalifikacione strukture zaposlenih u zdravstvenim ustanovama, omogućuju i klasterizaciju zasnovanu na turističkim pun-dama, u vidu turističko-zdravstvenih projekata, prethodno umreženih članica klastera, sa elementima međunarodne saradnje i tržišnog pozicioniranja. Posebno je ovakav koncept značajan za banjsko turistički kompleks ponuda, koji uključuje zdravstvenu zaštitu, preko razvijanja klastera. U budućoj orijentaciji zdravstva u Srbiji će biti od presudnog značaja, za razvoj zdravstvenog sistema na tržišnim principima, spremnost da se maksimalno podrži klasterizacija u zdravstvu i tako trajno upravljati održivim razvojem.

LITERATURA:

1. Bardalen, O. g. (2009) Od regionalne inicijative do klastera na svetskom nivou- Norveška, Međunarodna konferencija- Klasteri (2009) Beograd.
2. Burns, P. (2001) Entrepreneurship and Small Business, Palgrave, New York.
3. Commission of the European Communities – CEC (2008)- The concept clusters and cluster policies...document pp. 14.20. Brussels.
4. Gračanac, A. (2011) web portal www.balcanicaucaso.org
5. Koker, G. (2009), Nemačka, Faktori uspeha u održivosti klastera. Međunarodna konferencija (2009) Beograd
5. Mohring, J. (2005) Clusters, OECD
6. World Economic Forum (2009), Global Competitiveness Report, Geneva.
7. www.acserbia.org.rs
8. www.med-klaster.org
9. www.medicstartup.co.rs

У сусрет 16. октобру, Светском дану хране

World Food Day – 16 October

Светски дан хране је установљен од стране земаља чланица ФАО (енг. Food and Agricultural Organization) на њеној двадесетој Генералној седници у новембру 1979. године. За обележавање овог дана узет је 16. октобар, у част дана када је 1945. године основана ова организација Уједињених нација за храну и пољопривреду. Универзална декларација за људска права из 1948. године прва је препознала право на храну као основно људско право. Исте године то право је укључено у Међународни споразум о економским, социјалним и праву на културу, који је усвојен 1966. године и ратификован од стране 156 држава. У националне установе и законодавство право на храну се све више интегрише, а у неколико земаља је ојачано и подржано. Упркос напретку, 64 године после усвајања универзалне декларације о људским правима, близу милијарду људи тешко долази до хране. Месец октобар је одређен за месец здраве исхране. Теме светског дана хране су током деценија биле различите: храна и природа, храна и исхрана, право на храну, цена хране од кризе до стабилности и др.

Ове године фокус Светског дана хране је на пољопривредним задругама као кључу за решавање проблема исхране, искорењивање глади и побољшавање безбедности хране. Генерална Скупштина Уједињених нација је, препознавши значај задруга и руралних организација произвођача хране, одлучила да 2012. годину прогласи Међународном годином задруга. У том циљу ФАО отвара своје канцеларије за везу са задругама и произвођачима хране које имају за циљ да побољшају сарадњу ове организације са произвођачима хране широм света, а све у циљу окончања глади и сиромаштва. По мишљењу ФАО, задруге у овоме имају кључну улогу, јер индивидуални произвођачи хране имају мање могућности за преговарање око цене својих производа и њиховог пласмана на тржиште, а удружени ће имати бољи приступ средствима и службама, тј. информацијама, комуникацијама, стању на тржишту, природним изворима, а све то од локалног до глобалног нивоа. ФАО у сарадњи са задругама и другим организацијама за производњу хране наставља да подстиче власти у државама широм света да доносе одговарајућу легислативу и створе одговарајућу

економску климу која ће удружења произвођача хране учинити јачим и ефикаснијим. Према изворима ФАО, само у 2011. години више од 180 ФАО програма и пројеката који су остварени у преко 100 земаља у свету, помогло је стварању и јачању капацитета задруга и других организација произвођача хране а све у циљу остваривања њихових зацртаних циљева.

Наша земља прихвата принципе ФАО и у том смислу месец октобар ће бити посвећен храни и правилној исхрани кроз кампању „Октобар месец правилне исхране“, уз подршку Министарства здравља Републике Србије и учешће школа, здравствених организација, медија. Циљ активности у оквиру кампање је информисање целокупне популације, а нарочито младих као циљне групе која најлакше може да усвоји нове обрасце понашања у исхрани, о значају правилне исхране и последицама неправилне исхране по здравље. У нашој земљи велики проблем представљају: гојазност, и то у свим животним добрима, као и дијабетес тип 2, атеросклероза, артеријска хипертензија, поремећаји нивоа липида у крви, тумори различитих органских система, а све то често као последица неправилне исхране. Неопходна су континуирана едукација становништва по том питању, улагање већих материјалних средстава у превентиву као и повећање броја стручног кадра које врши едукацију. Упутства о правилној исхрани треба допунити предлозима како препознати и изабрати здраву храну као и како је очувати исправном и здравом. Само удруженим напорима произвођача хране, потрошача, државе и њених сервиса као и међународних организација као што је ФАО, 16. октобар ће постати свакодневница!

Мр сц Др Владан Влаковић

Завод за јавно здравље Ћуприја „Поморавље“

X Simpozijum urgentne medicine Srbije, sa međunarodnim učešćem

The 10th Symposium of Serbian Emergency Medicine, with international participation

Sekcija urgentne medicine, Srpskog lekarskog društva je od 09. do 12. septembra 2012. godine organizovala četvorodnevni simpozijum urgentne medicine sa međunarodnim učešćem koji je bio održan u Kladovu. Simpozijumi urgentne medicine se tradicionalno održavaju svake druge godine i ovo je jubilarni, deseti kongres urgentne medicine u Srbiji, održan pod pokroviteljstvom Ministarstva zdravlja republike Srbije. Tema ovogodišnjeg Simpozijuma je bila: "Urgentni pristup oboljenjima i povredama abdomena", pri čemu je poseban akcenat bačen na dijagnostičko-terapijske postupke.

Tokom Simpozijumaa su obrađene izuzetno interesantne i za praktični rad lekara vrlo važne teme koje koja zahtevaju visoku profesionalnost u zbrinjavanju vitalno ugroženih pacijenata, sa ciljem da se iznesu i razmene stručne novosti, nova naučna dostignuća, znanja i veštine iz oblasti urgentne medicine. Ove teme su bile obrađene kroz naučne sesije u kojima su predavanja održali domaći i strani profesori iz oblasti akutnog zbrinjavanja bolesti abdomena, kao i nekoliko radionica: Postavljanje nazogastrične spnde, postavljanje urinarnog katetera i demonstracija opreme sanitetskog vozila u zbrinjavanju akutnih oboljenja abdomena.

Naročito intrigantne teme su obrađene kroz sada, već tradicionalna predavanja, Pro et Contra, gde kolege sučeljavaju mišljenja za i protiv, pri čemu slušaoci na kraju sučeljavanja glasaju za ili protiv. Teme su bile: Gastroprotekcija, pro et contra (dr Mirko Vidović/dr Zoran Milanov) i Analgezija kod bola u trbuhu, pro et contra (dr Bogdan Nikolić/dr Branislav Ničić)

Poseban kvalitet Kongresu dala su predavanja više domaćih i stranih eksperata iz oblasti hirurgije, interne medicine i drugih, srodnih oblasti medicine čiji se dijapazon rada svakodnevno prepliće sa radom lekara u urgentnoj medicini: prof dr Viktor Švigelj iz Slovenije, prof dr Gobl Gabor i dr Bela Buranj iz Mađarske, prof dr Adela Golea iz Rumunije, dr P.E. Daskalakis iz Grčke, dr Ondrej Franek iz Češke, prof dr Svetolik Avramov, prof. dr Ana Šijačk, prof dr Milan Pavlović, prof dr Miroslav StojanovićDoc dr Biljana Stošić, Doc dr Radmilo Janković i i niz drugih, gostujućih predavača iz svih delova Srbije.

Naričito interesantna tema sve za lekare urgentne medicine pod nazivom "Specijalizacija urgentne medicine kod nas i u svetu" je bila obrađena kroz okrugli sto sa nizom uvaženih učesnika među kojima su bili šefovi katedri urgentne medicine u Beogradu i Nišu.

Osim toga simpozijum se bavio i interesantnim temama kao što su: "Zakonodavstvo za transplantaciju organa u Srbiji" Uprave za biomedicinu iz Beograda i "Uloga hitne medicinske pomoći u procesima transplantacije organa" dr Viktora Švigelja.

Simpozijum je akreditovan kao domaći kongres I kategorije i prvim autorima je donosio 13 bodova za predavanje po pozivu, 11 za usmeno predavanje i 9 za poster prezentacije, a za pasivno učešće 7 bodova. Svi izneti radovi su objavljeni u zborniku radova sa desetog Simpozijuma urgentne medicine objavljenom na CD-u .

Izuzetno živopisni predeli, krstarenje Dunavom, bogat kulturno umetnički program domaćina i provereno iskustvo sekcije urgentne medicine u organizovanju simpozijuma je stvorilo prijatan ambijent pogodan za kolegijalnu diskusiju, intenzivnu razmenu ideja i opušteno druženje. Ovim još jednom odajemo priznanje organizatorima na uspešno organizovanom skupu lekara urgentne medicine, interne medicine, hirurgije, anesteziologa i traumatologa.

Prim dr sci med Vladimir Gajić,
specijalista urgentne medicine,

Zavod za hitnu medicinsku pomoć Kragujevac, član
skupštine RLKCZS i LKS, član naučnog odbora sekcije
urgentne medicine
e-mail: drgaja@sbb.rs

37. Октобарски здравствени дани

Српско лекарско друштво, Окружна подружница Крагујевац, Крагујевац, 25-27. Октобар 2012.

XXXVII October Health Days, Serbian Medical Society,
Section Kragujevac, Kragujevac, 25-27th October 2012.

Програмске информације

Октобарски здравствени дани се традиционално, по 37. пут, организују у Крагујевцу са циљем окупљања чланова Српског лекарског друштва и других здравствених радника ради унапређења знања, вештина и ставова у складу са савременим стремљењима у медицини. Основна тема овогодишњих дана је Медицина у кризним ситуацијама. У целини, учешћем на Октобарским здравственим данима, полазници ће бити у могућности да стекну значајна нова знања, вештине и ставове и у прилици да кроз разноврсне форме скупа унапреде сопствену социјалну интеракцију са својим колегама и јавношћу. 37. Октобарски здравствени дани ће се одржати у време Сајма медицине, медицинске опреме и фармације (http://www.sumadijasajam.rs/page_kalendar.php?recordID=100), а подршку организацији скупа, традиционално, дају Град Крагујевац, Универзитет у Крагујевцу, Медицински факултет у Крагујевцу, Клинички центар „Крагујевац“ у Крагујевцу, Регионална лекарска комора за централну и западну Србију, Институт за јавно здравље Крагујевац, Дом здравља Крагујевац, Завод за стоматологију Крагујевац, Завод за хитну медицинску помоћ Крагујевац, Апотекарска установа Крагујевац, Завод за здравствену заштиту радника „Застава“, Крагујевац, Републички завод за здравствено осигурање филијала за Шумадијски округ, Крагујевац, и Шумадија сајам, Крагујевац.

Техничке информације

Ове године Октобарски здравствени дани су акредитовани код Здравственог савета Србије као Домаћи конгрес 1. категорије (А-1-2083/2012) за лекаре, фармацеуте, стоматологе и биохемичаре. Број додељених бодова за учешће је следећи: а) усмена презентација рада 11 бодова, б) постер презентација рада 9 бодова, в) пасивно учешће (слушалац) 7 бодова. Позивају се лекари, фармацеути, стоматолози, биохемичари и студенти биомедицинских наука да путем презентације сопствених оригиналних резултата узму активно учешће. Радови се достављају организационом одбору у форми сажетак-апстракт (на српском језику) са назнаком начина излагања (усмено или као постер) и занимање носиоца рада. Техничко упутство за припрему сажетак треба да следи Инструкције ауторима за припрему рукописа Медицинског часописа (за део насловна страница и сажетак) која се налази на интернет адреси www.medicinskicasopis.org. Радови се достављају поштом или електронском поштом, најкасније до 31.08.2012. године. Сви достављени радови ће бити подвргнути рецензији а одлуке организационог одбора о прихваћеним радовима ће бити достављене у року од 30 дана од дана пријема рада.

Сви прихваћени радови ће бити објављени у суплементу Медицинског часописа (М52), у форми сажетак. Аутори ће имати могућност да прихваћене радове накнадно доставе и у целини, ради разматрања за публикавање у Медицинском часопису. Пасивни учесници немају обавезу достављања радова већ се региструју код организатора, најкасније на дан одржавања скупа. Као регистрованим слушаоцима додељују им се очекивани бодови за пасивно учешће.

Достављање радова и пријаве за учешће: Окружна подружница СЛД Крагујевац (Октобарски здравствени дани) КЦ „Крагујевац“ у Крагујевцу, Змај Јовина бр. 30, 34000 Крагујевац Тел. 034 372 169 и 034 50 52 57 Тел/факс 034 337 583, E-mail: medicinskicasopis@gmail.com

Котизација укључује: уверење о одређеном броју остварених бодова програма КМЕ, примерак тематског суплемента Медицинског часописа и други конгресни материјал. Износ котизације је: а) без надокнаде за активне чланове Српског лекарског друштва (потребна регистрација-пријава организатору) и студенте биомедицинских наука, б) активно или пасивно учешће, са издавањем уверења о КМЕ бодовима (похађање КМЕ): 2,000 динара (за лекаре, стоматологе, фармацеуте и биохемичаре који нису активни чланови СЛД-а) в) активно/пасивно учешће, без издавања КМЕ уверења а са конгресним материјалом: 1,000.00 динара (лекари, стоматолози, фармацеути и биохемичари који нису активни чланови СЛД-а). Посетиоци Сајмске изложбе и пасивни посетиоци конгресног (стручног) дела - без котизације.

Уплата котизације се врши путем опште уплатнице на текући рачун: 150-12508-56 код CREDY банке (СЛД-ОПКТ Октобарски здравствени дани) или на дан одржавања скупа, код организатора. Пријаве и котизација за похађање програма КМЕ „Политраума“ достављају се Медицинском факултету у Крагујевцу, независно од пријава радова и регистрације пасивног учешћа, сходно упутству на интернет сајту www.medf.kg.ac.rs (у рубрици Континуирана медицинска едукација).

ОРГАНИЗАЦИОНИ ОДБОР

Доц. др Радивоје Николић, председник, Проф. др Драган Миловановић, Доц. др Драгче Радовановић, Др Александар Кличковић, Др Бранимирка Свиляр, Др Марко Спасић

У Крагујевцу, Мај 2012. године

ERRATUM

U radu pod nazivom „Merenja uticaja socijalne mreže i socijalne podrške na zdravlje i kvalitet života starih“ objavljenom u Pons – u junu, volumen 9, sveska 2, izostavljena su dva koautora Janković Slaviša i Biljana Ilić .

Uputstvo autorima za pripremu rukopisa

Instructions for authors for the preparation of manuscripts

PONS Medicinski časopis 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.

Dostavljanje rukopisa i dalji postupak. Rukopisi se dostavljaju u papirnoj (tri primerka) i elektronskoj formi (CD, DVD) na adresu uredništva: ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVLJE "POMORAVLJE" ČUPRIJA, 35230 ČUPRIJA, MIODRAGANOVAKOVIĆA 78 sa naznakom "ZA PONS MEDICINSKI ČASOPIS". Radovi se mogu dostaviti i elektronskim putem na e-mail adresu redakcija@ponsjournal.info. Uz rad priložiti izjavu s potpisima svih autora da članak nije objavljan, 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. Postupak sa rukopisom, generalno, sledi uputstva Akta o uređivanju naučnih časopisa Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije (www.nauka.gov.rs) i preporuke Komiteta za etiku u izdavaštvu – COPE (<http://publicationethics.org>). 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. Prema preporukama UNESCO-a, a shodno JUS/ISO propisima i Zakonu o standardizaciji, 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) predhodno sopštenje (sadrži naučne rezultate čiji karakter zahteva hitno objavljivanje, ali ne mora da omogući proveru i ponavljanje iznesenih rezultata), c) pregledni članak (predstavlja celovit pregled nekog problema na osnovu već publikovanog materijala koji je u pregledu sakupljen, analiziran i komentaran), d) stručni članak (predstavlja koristan prilog iz područja struke čija problematika nije vezana za izvorna istraživanja i primarno odnosi na proveru ili reprodukciju u svetlu poznatih istraživanja radi širenja znanja i prilagođavanja izvornih istraživanja potrebama nauke i prakse). Kategorizaciju podnetih rukopisa vrši uredništvo časopisa, primarno na osnovu ocene recenzenta.

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 engleski ("keyboard language"), dvostruki prored ("double space"),

PONS Medical Journal 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.

Submission of manuscripts and further action. The manuscripts are submitted in paper form (three copies) and in electronic form (CD, DVD) at the editorial office address: INSTITUTE OF PUBLIC HEALTH "POMORAVLJE" ČUPRIJA, 35230 ČUPRIJA, 78 MIODRAGA NOVAKOVICA STREET, with a note "FOR PONS MEDICAL JOURNAL". Papers can be delivered electronically via e-mail address: 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. Procedures with the manuscript, in general, follow the instructions of the Documents on editing scientific journals of the Ministry of Science and Technological Development of Serbia (www.nauka.gov.rs) and recommendations of the Committee for Ethics in publishing – COPE (<http://publicationethics.org>). 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. According to the recommendations of UNESCO, and in accordance with JUS/ISO regulations and laws on standardization, categorization of articles published in journals is the following: a) the original scientific paper (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). The categorization of submitted manuscripts is done by the editorial board of the journal, primarily based on the evaluation of the reviewers.

Technical preparations. The manuscript is prepared on a PC in 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

obostrano ravnanje ("justify"), pasus 1.27 cm uvučen ("tabs"). U čitavom rukopisu koristiti jednobrazan stil, za razdvajanje i isticanje sadržaja koristiti se 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-beloj 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 ("Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals") a prema poslednjoj verziji uputstva objavljenoj na internet stranici www.icmje.org. Opšta struktura originalnog rukopisa sastoji se i sledećih delova: naslovna stranica, sažetak, uvod, metod, rezultati, diskusija, izjava o konfliktu interesa sa ili bez izjave zahvalnosti, literatura, tabele, slike, legende za slike i spisak skraćenica. 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, predhodno saopštenje 6-8 strana, izveštaj i novosti 2-4 strane, prikaz knjige i pismo uredniku 1-2 strane.

NASLOV. Naslovna stranica sadrži naslov rada, imena autora, institucije autora, kontakt adresa autora za korespondenciju, kratki naslov, broj reči, broj tabela i slika.

APSTRAKT. Sažetak treba da je strukturisan (cilj, metod, rezultati, zaključak), sadrži do 250 reči i najmanje 5 ključnih reči prema MESH odrednicama.

Za rukopise napisane na srpskom jeziku naslovnu stranicu i sažetak dostaviti i na engleskom jeziku.

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

METOD. U delu ispitani i metod/materijal i metod 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

12 ("points"), with Serbian Latin 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 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 use 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.

The structure of the manuscript. Submitted manuscript should be prepared and structured according to the guidelines of the International Committee of Medical Journal editors ("Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals") according to 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, method, results, discussion, statements about the conflict of interest with or without a statement of acknowledgement, bibliography, tables, figures, figure legends and a list of abbreviations. 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. 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 5 keywords according to the MESH headings. For the manuscripts written in Serbian language title page and abstract should be submitted also in English.

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.

METHOD. In subjects 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.

RESULTS. Structure the results according to the logical course 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.

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 renomiranijim časopisima sa recenzijom. Knjige, monografije i sadržaje publikovane na internetu koristiti izuzetno. Ukoliko nije neophodno izbegavati navodjenje 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 bojama u superskriptu, iza znaka interpunkcije, 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 MEDLINE 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(12): 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. Autori besplatno dobijaju po 10 primeraka reprinted publikovanog rada. U ostalim slučajevima, autori i druga zainteresovana lica treba da kontaktiraju izdavača putem adrese uredništva.

Napomena. Uredjivanje naučno-stručnih sadržaja časopisa je potpuno nezavisno. Odgovornost za tačnost prezentovanih informacija i originalnost autorskih sadržaja u sopstvenim radovima snose sami autori. Sva autorska prava publikovanih sadržaja preuzima vlasnik časopisa. Uz citiranje izvora, dozvoljeno je nekomercijalno korišćenje publikovanih sadržaja na fer način u naučno-stručne svrhe i to: edukacije, istraživanja, kritike i pregleda. 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.

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 punctuation 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 MEDLINE 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(12): 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. Authors receive 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. Editorial management of the professional and scientific journal content is completely independent. Responsibility for the accuracy of the presented information and original copyright content in their own works bear the authors themselves. All copyrights of the published contents are taken over by the owner of the journal. With the citation of sources, non-commercial fair use for scientific and technical purposes is allowed: education, research, criticism and review. 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.

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd,
UDK 61

ISSN 1820-2411
COBISS.SR/ID 115713804

Izlazi tromesečno, nulti broj izašao 3. Juna 2004.
Published quarterly, the no.0 came 3rd June 2004.

Tiraž 200 primeraka

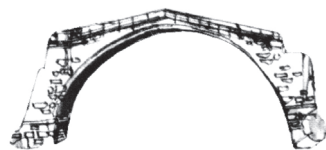
World Food Day
16 October 2012



AGRICULTURAL COOPERATIVES: KEY TO FEEDING THE WORLD



www.fao.org



MEDICINSKI ČASOPIS
PONS
MEDICAL JOURNAL

WWW.PONSJOURNAL.INFO