

УВОДНИК ИЗ ИСТОРИЈЕ МЕДИЦИНЕ / EDITORIAL FROM HISTORY OF MEDICINE

MEDICINSKI ČASOPIS
PONS
 MEDICAL JOURNAL

Десет година Медицинског часописа ПОНС, Ћуприја / 10th Anniversary of PONS Medical Journal, Čuprija

strana / page 41

ORIGINALNI RAD / ORIGINAL ARTICLE

Kliničko-patološke karakteristike karcinoma dojke i njihov
 uticaj na preživljavanje / Clinical and pathological features of
 breast cancer and their effect on survival

strana / page 55

PRIKAZ SLUČAJA / CASE REPORT

Okluzija retinalne arterije kod trudnice /
 Retinal artery occlusion in a pregnant patient

strana / page 61

PREGLED LITERATURE / LITERATURE REVIEW

Uloga proinflammatorynih dejstava nikotina na moždanu cirkulaciju kod šloga	Role of proinflammatory effects of nicotine on the brain microvasculature in stroke
strana / page 72	

NAJAVA DOGAĐAJA / MEETING ANNOUNCEMENT

38. Октобарски здравствени дани	XXXVIII October Health Days
strana / page 79	

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

Prof 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)
Mr sc med dr Slađana Ilić (SRB)

IZDAVAČKI SAVET / PUBLISHING COUNCIL

Prof dr Mihailo Pantović, Kragujevac (SRB)
Dr Goran Radovanović (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 Vljaković
dipl.eng.el. Zoran Živković
Sanja Mihajlović

LEKTOR I KOREKTOR / SERBIAN LANGUAGE EDITING

Prof. Zorica Marinković

PREVODILAC / ENGLISH LANGUAGE EDITING

Prof. Nevena Šimšić

DIZAJN / DESIGN

Radisav Stanković, Zedesino, 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

SCIndeks, Index Copernicus

УВОДНИК ИЗ ИСТОРИЈЕ МЕДИЦИНЕ / EDITORIAL FROM HISTORY OF MEDICINE

- Десет година Медицинског часописа ПОНС, Београд /
10th Anniversary of PONS Medical Journal, Belgrade
Драгутин Арсић, Исидор Јевтовић, Мирослав Стојановић, Михаило Пантовић.....41

ORIGINALNI RAD / ORIGINAL ARTICLE

- Ефикасност и безбедност интраваскуларних ултразвукотом водених перкутаних коронарних интервенција /
Efficacy and safety of intravascular ultrasound-guided percutaneous coronary intervention
Mladen Tasić, Nevena Tasić, Nikola Jagić.....45

- Анализа бола и функционалног статуса пацијената са остеоартрозом колена након примене транскутане
електричне нервне стимулације / Analysis of pain and functional status of patients with knee osteoarthritis
after transcutaneous electrical nerve stimulation treatment
Jelena Zvekić Svorcan, Aleksandra Mikov, Karmela Filipović, Tanja Janković 50

- Клиничко-патолошке карактеристике карцинома дојке и њихов утицај на преживљавање /
Clinical and pathological features of breast cancer and their effect on survival
Dalibor Jovanović, Vladimir Bulatović, Miloš Milosavljević, Milena Ilić, Gordana Macanović.....55

PRIKAZ SLUČAJA / CASE REPORT

- Оклузија ретиналне артерије код труднице /
Retinal artery occlusion in a pregnant patient
*Tatjana S. Šarenac Vulović, Dejan D. Vulović, Mirjana A. Janićijević-Petrović, Svetlana S. Paunović,
Katarina M. Janićijević*.....61

PREGLEDNI ČLANAK / REVIEW ARTICLE

- Кардио-ренилни анемија синдром: етиопатогенеа, клинички значај и лечење /
Cardio-renal anemia syndrome: etiopathogenesis, clinical significance and treatment
Saša Jacović, Dejan Petrović, Aleksandra Nikolić, Vladimir Miloradović, Mileta Poskurica 64

PREGLED LITERATURE / A LITERATURE REVIEW

- Улога проинфламаторних дејстава никотина на мождану циркулацију код шлога /
Role of proinflammatory effects of nicotine on the brain microvasculature in stroke
Nikola Sladojević.....72

KOMENTARI / COMMENTS

- Интеракција аспирина и ибупрофена: има ли новина? / Interaction of aspirin and ibuprofen: is there the novelties?
Milivoje Đurić, Mirjana Makević Đurić.....74

PISMO UREDNIKU / LETTER TO THE EDITOR

- Фармаколошко побољшање когниције здравих људи - тренд или потреба /
Pharmacological enhancement of cognition in healthy people - trend or necessity
Zlatan Metiljević, Dragan Ravanić.....76

НАЈАВА ДОГАЂАЈА / MEETING ANNOUNCEMENT

38. Октобарски здравствени дани / XXXVIII October Health Days.....79

PRIKAZ KЊIGE / BOOK REVIEW

- Адиктологија
Проф др Драгутин Арсић.....80

UPUTSTVO AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

- Упутство ауторима за припрему рукописа /
Instructions for authors for the preparation of manuscripts.....81
-

Десет година Медицинског часописа ПОНС, Ћуприја

10th Anniversary of PONS Medical Journal, Ćuprija

Драгутин Арсић¹, Исидор Јевтовић²,
Мирослав Стојановић³, Михаило Пантовић⁴

1. Завод за јавно здравље Ћуприја „Поморавље“, Ћуприја
2. Факултет за пословно индустријски менаџмент Унион универзитета Београд
3. Подружница Српског лекарског друштва Поморавље, Ћуприја
4. Друштво за неуронауке „Созерцање из Шумадије“, Крагујевац

PRIMLJEN 10.04.2013.

PRINVAĆEN 23.05.2013.

САЖЕТАК

Овај број медицинског часописа ПОНС започиње десету годину трајања, нову декаду претходно утемељену са 30 редовних бројева, два двоброја и једним тематским суплементом. Власник и издавач часописа је Завод за јавно здравље Ћуприја „Поморавље“, који је од првог дана сарађивао са Српским лекарским друштвом Подружницом Ћуприја, у покретању и развоју часописа. Почетком 2009. започета је сарадња, која траје, са Друштвом за неуронауке „Созерцање из Шумадије“, Крагујевац и информатичком кућом „Задесино“, Београд. Прикупљани су рукописи, анализирани, евалуирани и систематизовани у оригиналне чланке, прегледе, приказе случајева, осврте, коментаре, извештаје са скупова, приказе књига, најаве догађаја и све то, и још понешто, презентовано научној и стручној заједници и јавности. Прво достигнуће је било укључивање ПОНС-а у цитатну базу Индекс Коперникус, у Пољској. Категорија је, суштински, увећана од „часописа са независном рецензијом“ на, несумњиво, „часопис међународног карактера“. Недуго затим, ПОНС се налази и у домаћој индексној цитатној бази, СЦИндекс, да би, 2012. по први пут био и званично категорисан од стране надлежног Министарства у категорији научних часописа, М53. Поступак евалуације поднетих рукописа и рад уредништва је значајно унапређен приступањем систему за онлајн уређивање и публикавање часописа, првобитно е-УР а сада АСЕЕСТАНТ, 2010. До сада је, свеукупно, објављено 309 чланака (од чега 58 оригиналних радова, 50 стручних радова, 26 прегледа) са укупно 196 аутора и 278 коаутора из укупно 36 институција, а наведено је 2589 референци. Надамо се да ће се клица знања и визије, ту где је зачета, још чвршће укоренити, а плодови њене набујале крошње широм распрострајети и бити сваком од благодети.

Кључне речи: журнализам, медицински; историја медицине; Србија.

Dragutin Arsic¹, Isidor Jevtovic², Miroslav Stojanovic³,
Mihailo Pantovic⁴

1. Institute of Public Health "Pomoravlje", Ćuprija, Serbia
2. Faculty of Business and Industrial Management, The Union University, Belgrade, Serbia
3. Serbian Medical Society Section Ćuprija, Serbia
4. Society for Neuroscience „Sozercanje iz Šumadije“, Kragujevac, Serbia

RECEIVED 10.04.2013.

ACCEPTED 23.05.2013.

ABSTRACT

Anniversary begins with current issue of PONS Medical Journal, marking a decade with 30 regular issues, two double-issues and a thematic supplement. Founder and publisher of PONS Medical Journal, Institute of Public Health Ćuprija „Pomoravlje“ in Ćuprija, cooperated with Serbian Medical Society of Ćuprija, in journal initiating and developing. At beginning of 2009 cooperation with Neuroscience Society „Sozercanje iz Šumadije“, Kragujevac and IT company „Zadesino“, Belgrade started and lasts till this day. Collected manuscripts were analyzed, evaluated and systematized in original articles, review articles, case reports, review essays, comments, conference reports, book reviews, announcements and presented to scientific and professional community. A first achievement was inclusion of PONS Medical Journal in citation database Index Copernicus, Poland. It undoubtedly evolved from „journal with independent peer-review“ into „journal of international character“. Shortly afterwards journal found his place in national citation database, SCIndeks. In 2012 it was officially categorized by the Ministry in category of scientific journals with M53. Evaluation process of submitted manuscripts and editorial work has significantly been improved by accessing system for online journal editing and publishing, originally e-UR, now ASEESTANT, in the year 2010. So far, a total of 309 articles have been published (58 original articles, 50 professional articles, 26 reviews), with a total of 196 authors and 278 coauthors from 36 different institutions published their studies and 2589 references were quoted. We hope that the seed of knowledge and vision will firmly enroot where it was conceived, and fruits of its broad crown will bring benefit to everyone.

Key words: journalism, medical; history of medicine; Serbia.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Prof dr Dragutin Arsic, Zavod za javno zdravlje Ćuprija "Pomoravlje" u Ćupriji, Miodraga Novakovića 78, 35230 Ćuprija, Tel. 063613443, 0358470036, E-mail: vitaaars@yahoo.com

Prof.Dragutin Arsic, PhD, MD, Institute of Public Health "Pomoravlje", Ćuprija, Miodraga Novakovića 78, 35230 Ćuprija, Serbia, Phone. +38163613443, +381358470036, E-mail: vitaaars@yahoo.com

ПОНС, Мост, Ћуприја.... синоними за људско дело које „од свега што човек подиже и гради“ се чини међу најбољим и највреднијим. Назив, дат средином те почетне, како у импресуму пише „нулте“ 2004. године, симболично спаја град, колевку часописа и тежњу да се премости јаз незнања, или, боље рећи, недовољног знања и сазнања, да се досегне друга обала, да се буде што бољи и што кориснији, лекарству, болесницима, заједници. На овом месту пренећемо ин екстензо текст уредника објављен на самом почетку за нулти број.

„Пишући ову уводну реч за први број пишем је са жељом да траје, де се вине ван наших простора и да тамо негде у будућности неки нови нараштај се сети нас који смо остали у прошлости. Пишем са жељом да овај часопис, живи што дуже, да бисмо и ми живели са њим. Надам се и верујем, јер без вере рад неби имао никаквог смисла, да ће се у часопису објавити много зрнаца научне истине. Верујем да ће сви који се баве научним истраживањем прихватити часопис и наше опредељење за медицину засновану на доказима. Зато позивам све, који мисле као ми, да објаве своје доказе за поједине научне истине и да постепено скидамо вео по вео са медицинских заблуда.

Желим да кроз овај часопис прикажем неке основне постулате из кодекса етике, а за ову прилику издвојићу следећи:

Унапређење и чување здравља, лечење оболелих и продужење људског века јесте основни задатак сваког здравственог радника. У том циљу он се бори против свих фактора који штетно утичу на здравље људи, смело и отворено указује на узроке обољевања, стара се о уклањању узрока и њихових последица и указује на одговорност друштва у унапређењу здравља. Здравствени радник активно учествује у здравственом васпитању подижући здравствену свест и културу народа, иступа против заосталости и остатака предрасуда и сузбија све облике надрилекарства. Ми желимо овакве здравствене раднике – придружите нам се. Такође желимо да створимо много мостова, за почетак стварамо овај први.“¹

Овај број нашег медицинског часописа ПОНС започиње десету годину трајања, нову декаду претходно утемељену са 30 редовних бројева, два двоброја и једним тематским суплементом.

Дакле, историја часописа ПОНС бележи нову страницу што је увек прилика за подсећање. Записи, они званични, стоје у импресуму, корицама и садржају публикованих бројева, сачуваних у архивама библиотека и наших читалаца. Ипак, ред је да се

овде истакне да је власник и издавач часописа Завод за јавно здравље Ћуприја „Поморавље“, од првог дана сарађивао са Српским лекарским друштвом Подружницом Ћуприја, у покретању и развоју часописа, стручним делом а и материјално, како је ко могао и био надахнут. С почетком тадашње, 2009. године, започета је сарадња, која траје, са Друштвом за неуронаке „Созерцање из Шумадије“ из Крагујевца и информатичком кућом „Задесино“ из Београда. Лица, одговорна и заслужна за то, као што помену смо, већ наведена, у хијерархијском низу, већином по градацији заслуга. Као по обичају, „књига“ је тада имала пар „слова“, где су се „слова“ сустигла у заједничкој визији, да јесте и да ће бити, све више, време у коме ће писана реч, оригинално дело лекара, његов траг у времену, знање сакупљено, анализирано и отргнуто од заборава, бити све важније. То, прво време, је прикупило рукописе, анализирано, евалуирало и систематизовало их у оригиналне чланке, прегледе, приказе случајева, осврте, коментаре, извештаје, са скупова и конгреса, приказе књига, најаве догађаја и све то, и још понешто презентовало научној и стручној заједници и јавности. Ослоњени на себе и своје снаге, поштујући најсавременије публицистичке стандарде у издаваштву и науци, уз несребичну помоћ наставника Универзитета, неких огромну, других мању, трећих тек симболичну, постављен је чврст, формални темељ, стубови Моста ка будућности, другој обали, сазнању и научној истини.²

Трајало је тако неко време, али изазови тадашњице нису били мали. Тешко и незахвално бремене беше да се прикупе што квалитетнији рукописи, да се сваки редак, свако слово, график, табела прегледа и, кад треба поправи, да се уреди свака референца, да се сваком рецензенту посвети дужна пажња и уважи његов напор, време и мишљење о раду. А све то у времену када смо, и као појединци и као народ, били загледи у неке друге, далеке воћке, чије су обилате гране обећавале одмах и тада, лепше и сочније плодове. Часопис је наставио путем основне своје мисије, изградње Мостова, а савременим језиком речено, научног и технолошког унапређења. Новог дизајна, новог садржаја и нових стандарда, интернет сајта, по први пут презентованих, где случајности, у јунском броју, тачно на размеђи трајања. Иде се у ново, информатичко време, ка библиографским базама, домаћим и међународним.³ Време је било сазрело да ПОНС види што шире и даље, земљу и свет, јер се тада већ навелико имало чиме.

Прво, у низу очекиваних достигнућа, је било укључивање ПОНС-а у цитатну базу Индекс Коперникус, у Пољској. Категорија је, суштински,

увећана од „часописа са независном рецензијом“ на, несумњиво, „часопис међународног карактера“. Доступност цитата радова, сажетака на српском и енглеском језику, учешће експерата из иностранства у раду уређивачког одбора и слободни приступ радовима у електронској форми ауторима из, сада већ, 15 земаља света, то недвосмислено потврђују.⁴ На овом месту приказаћемо посећеност ПОНС-а у бази Индекс Коперникус и земље из којих је посећиван часопис (табела 1).

Tabela 1. Посећеност ПОНС-а у бази Индекс Коперникус.

Земља	Број приступа
Непознато	5
Аустралија	1
Босна и Херцеговина	4
Кина	4
Република Чешка	1
Грчка	1
Македонија	21
Црна Гора	2
Пољска	2
Руска Федерација	4
Србија	154
Словачка	1
Словенија	30
Швајцарска	1
У. А. Емирати	1
САД	139
Укупан број посета	371

Недуго затим, ПОНС се налази и у домаћој индексној цитатној бази, СЦИндекс, да би, 2012. године по први пут био и званично категорисан од стране надлежног Министарства у категорији научних часописа, М53. Поступак евалуације поднетих рукописа и рад уредништва је значајно унапређен приступањем систему за онлајн уређивање и публикавање часописа, првобитно е-УР а сада АСЕЕСТАНТ, 2010. године. На овај начин, ПОНС Медицински часопис је највећим делом остварио првобитну тежњу да у свом раду примењује најновија и опште прихваћена организациона и технолошка решења у области медицинског, научног издаваштва. Савременим административним вокабуларом речено, област унапређења и контроле стандарда квалитета рада је постала стално и неодвојиво ткиво часописа.

Библиометријски параметри током година бележе унапређење, како се може сагледати анализом националног Библиометријског извештаја о

часописима.⁵ У периоду од 2010-2012 године постоји повећање цитираности радова публикованих у ПОНС Медицинском часопису од 2 до 37, годишње. Удео легитимних радова је већи од 90%, техничка опремљеност оцењена скоро максимално, сви радови су имали бар једну референцу, претежно на страним језицима, просечне старости од око 6-8 година. У неким сегментима постоји простор за побољшае у првом реду у међународној препознатљивости. Удео радова на страним језицима је мањи од 10%, релативно је мали број иностраних аутора а међу сумарним показатељима, оцена „Интернационалност“ је испод просека свих анализираних часописа. Ипак, у категоријама „Опремљеност чланка“, „Научни и етички интегритет“, „Видљивост и доступност“, „Транспарентност уређивања“ и „Сериозност“, оцена је већа од просечне. У целини, наведена анализа је у сагласју са историјским развојем часописа и основном визијом да се доследно следе међународни и домаћи стандарди добре праксе у публикавању, па и по цену одрицања од тренутних достигнућа кракотрајног карактера зарад трајног и респектабилног развоја.

Кроз све то, модерно и интернационално је проткано тежњом ка очувању баштине, поштовању традиције, наше и лекарског еснафа уопште а посебно, подсећање на неодвојиву везу човека, његовог здравља и болести, и свеукупног његовог друштвеног, социјалног и културолошког миљеа.² Штампане радова и на ћирилици, рукописи из области историје медицине, посебно средњовековног периода, интересовање за друштвене аспекте здравствене заштите и медицинску етику, понирање у исконску везу медицине и уметности и много тога другог, сличног, јасно одсликава жељу ПОНС-а.⁶

Активно учешће ПОНС-а у промоцији и, још више, организацији научних и стручних скупова у окружењу је, у том смислу, посебно важна активност. Охрабривало нас је то што нисмо сами, што смо имали да на кога да се угледамо, старије, веће, реномираније, моћније.⁷⁻⁹

Чини се да ће највећи изазов нове декаде у трајању бити изналажење равнотеже у, наизглед тешко могућим и, понекад противречним захтевима наведених жеља. Како данас помирити тежње да се буде „човек и дечак“, „светски а наш“, „баштина али и стрела усмерена ка будућности“... За све ово потребни су снажни ресурси, људски, технички, организациони и, оно од чега највише стрепимо, финансијски.

Чињенице су језик савремене науке, критичко размишљање њен стуб, а промишљање изван граница постојећег сазнања њена обавеза. Библиографска

факта ПОНС медицинског часописа су, дакле, његова лична карта у свету медицинске публицистике којом се мери са другима.^{10,11}

До сада је, свеукупно објављено 309 чланака. Према категоријама бројке презентоване у табели 2.

Tabela 2. Структура радова објављених у Медицинском часопису „Понс“ за последњих 10 година.

Тип рада	Број	Тип рада	Број
Оригинални рад	58	Извештај са скупова	16
Стручни рад	50	Најаве догађаја	17
Прегледни чланак	26	Коментари	27
Приказ случаја	25	Писмо уреднику	4
Актуелност	7	Реч уредника	15
Перспективе	2	Приказ књиге	12
Семинар	7	Сажети из света медицине	30
Историја медицине	10	Ин мемориам	2
Клиничка пракса	1	Укупно	309

Своје радове и рукописе је публиковало укупно 196 аутора и 278 коаутора из укупно 36 институција. Укупно је било 2589 цитатних навода. Имајући у виду 33 броја, 30 редовна 2 двоброја и један тематски суплемент, вредности ових параметара дате су у табели 3.

Tabela 3. Преглед објављених бројева Медицинског часописа „Понс“ за последњих 10 година.

Укупно бројева	Укупно чланака	Број аутора	Број коаутора	Број референци	Број институција
33	309	196	278	2589	36

Пут је, скоро сигурно, у истом правцу као и до сада. Да би се добило, прво се мора дати. ПОНС је спреман да изазове подели са новим идејама, новом енергијом, новим захтевима, новом потребом и, зашто не рећи, новим, свим добронамерним, спремним бар на исти онолики ентузијазам какав су имали и његови оснивачи и утемељивачи. Снаге би требало, нема сумње, удружити, а где ако не у најближем и ближем окружењу: колеге и сродници, сродни часописи, лекарска комора, професионална удружења, посвећени појединци, друштвено одговорне компаније, шира заједница, пријатељи... Да ли ће поука о „пророку“ и његовом „селу“, у крајњем, добити поново своју потврду остаје да се види јер је „врло тешко прогнозирати, особито будућност“.¹² Надамо се да ће се клица знања и визије, ту где је зачета, још чвршће укоренити а плодови њене набујале крошње широм распрострајети и бити сваком од благодети.

И да се не заборави, инспирацију смо имали у Иви Андрићу, у старом латинском називу за место издавања часописа - Ћуприја, у томе што је мост једна врста синапсе и модел за размену духовности између људи !

ЗАХВАЛНОСТ

Аутори захваљују др спец. Драгани Радовановић, проф. др Драгану Р. Миловановићу, проф. др Владимиру Јуришићу, проф. др Драгану Раванићу као и руководству издавача и власника Медицинског часописа ПОНС, Завода за јавно здравље Ћуприја „Поморавље“ у Ћуприји.

LITERATURA

1. Arsić D. Reč urednika. PONS Med Čas 2004; nulti broj.
2. Pantović M, Ravanić D, Milovanović DR, Pantović V, Pantović M. Srpska srednjovekovna medicina – baština ali i strela usmerena ka budućnosti. PONS Med Č 2009; 6(20): 24-33.
3. Vukotić B. Elektronski časopis u virtuelnom svetu Interneta. Glasnik Narodne biblioteke Srbije 2005; 7: 251-69.
4. Index Copernicus Publishers Panel. Warsaw: Index Copernicus Ltd, 2013. (<http://publishers.indexcopernicus.com/statistics.php>).
5. Bibliometrijski izveštaj o časopisima 2012. Beograd: Centar za evaluaciju u obrazovanju i nauci – CEON, 2013. (<http://scindeks-bic.ceon.rs>).
6. Арсић Д, Радовановић Д. ПОНС медицински часопис: ћирилица за српску културну баштину.[Arsić D, Radovanović D. PONS medicinski časopis: ćirilica za srpsku kulturnu baštinu]. Med Čas 2011; 45(Suppl): 25. (apstrakt).
7. Brkić S. Biomedicinska literatura publikovana u Vojvodini i njen uticaj na istraživače u Jugoslaviji i svetu. Med Pregl 2001; 54: 21-33.
8. Pavlović B. Uz jubilej Srpskog arhiva za celokupno lekarstvo. Srp Arh Celok Lek 2002; 130: 430-1.
9. Dobrić S. Šezdeset peti rođendan Vojnosanitetskog pregleda. Vojnosanit Pregl 2009; 66: 687-94.
10. Jaćimović J, Živković S. Bibliometrijska analiza radova objavljenih u Stomatološkom glasniku Srbije u periodu 2002-2009. godine Stomatološki glasnik Srbije 2010; 57: 76-85.
11. Maksimović J. Istorijski pregled staleškog udruživanja lekara i medicinske publicistike u Vojvodini. Med Pregl 2007; 60: 669-73.
12. Jevtović I, Radovanović D. Mesto i uloga službe za socijalnu medicinu u okviru regionalnih zavoda za zaštitu zdravlja u Republici Srbiji. Zdravstvena zaštita 2004; 33(4): 33-8.

Efikasnost i bezbednost intravaskularnih ultrazvukom vođenih perkutanih koronarnih intervencija

Efficacy and safety of intravascular ultrasound-guided percutaneous coronary intervention

Mladen Tasić¹, Nevena Tasić², Nikola Jagić¹

1. Klinika za kardiologiju, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac
2. „Zastava“ Zavod za zdravstvenu zaštitu radnika, Kragujevac

PRIMLJEN 11.04.2013.

PRIHVAĆEN 23.05.2013.

APSTRAKT

Cilj. Uvođenje intravaskularne ultrazvukom vođene (IVUS) perkutane koronarne intervencije (PCI) tek treba da dostigne vodeću ulogu u invazivnoj kardiologiji, zbog relativno visokih troškova, kontroverznih rezultata studija iz rutinske prakse i visokih edukativnih zahteva. Kao sredstvo, IVUS se pokazala kao nezamenljiva u proceni apozicije stenta, granica disekcije i sastava plaka. Svrha studije je bila da ispita efikasnost i bezbednost IVUS naspram angiografski vođene PCI, kao nove procedure.

Metode. Ukupno 35 bolesnika je pregledano metodom IVUS pre plasiranja stenta a dobijeni podaci su korišćeni za određivanje adekvatne veličine i dužine stenta: procenat stenozе, minimalni prečnik lumena (MLD), poprečni presek (CSA) i distalni referentni dijametar. IVUS je ponovljena posle PCI kada su zabeleženi CSA, rezidualna stenoza i MLD. Takođe, zabeleženi su veličina i dužina stenta, raspoređivanje pritiska i korišćenje dodatnih dilatacija. Kontrolnu grupu su činile 35 osobe sa uparenim, sličnim demografskim podacima, istom segmentu krvnog suda sa stentom i istim tipom korišćenog stenta. Dodatni podaci su obezbeđeni iz registra kao što su akutne komplikacije a sprovedeno je i praćenje od šest meseci parametara poput ciljane revaskularizacije krvnog suda (TVR), ozbiljnih srčanih neželjenih događaja (MACE) i fatalnog ishoda.

Rezultati. Razlika je uočena kod veličine stenta, rezidualne stenozе, naknadne dilatacije i MLD u grupi sa IVUS. Takođe TVR je 36% niža u grupi IVUS a razlika učestalosti MACE i fatalnih ishoda nije bila značajna.

Zaključak. Intravaskularna ultrazvukom vođena perkutana koronarna intervencija u našem centru, nakon uvođenja metode, se pokazala kao prilično sigurna i efikasna u poređenju sa konvencionalnom angiografski vođenom perkutanom koronarnom intervencijom.

Cljučne reči: perkutana koronarna intervencija; stentovi; ultrazvuk, invazivni.

Mladen Tasić¹, Nevena Tasić², Nikola Jagić¹

1. Clinic for Cardiology, Clinical Centre „Kragujevac“, Kragujevac, Serbia
2. „Zastava“ Institute of Occupational Health, Kragujevac, Serbia

RECEIVED 11.04.2013.

ACCEPTED 23.05.2013.

ABSTRACT

Objective. Inclusion of intravascular ultrasound-guided (IVUS) guided percutaneous coronary intervention (PCI) has yet to achieve mainstream in invasive cardiology due to relative high cost of the procedure, ambiguous results in real world studies and steep learning curve. As a tool, IVUS has showed to be irreplaceable in examination of stent apposition, edge dissections and the plaque composition. Purpose of study was to examine efficacy and safety of IVUS-guided PCI vs. angiographically-guided PCI as a novel procedure.

Methods. Total of 35 patients was examined by IVUS prior to stent placement and the acquired data was used to determine adequate stent size and length: percentage of stenosis, minimal luminal diameters (MLD), cross-sectional area (CSA) and distal referent diameter. Post PCI IVUS examination was repeated and CSA, residual stenosis and MLD were acquired. Also, stent size and length, deployment pressure and usage of additional post-dilatations were noted. Control group consisted of 35 match pairs with similar demographics, same vessel segment stented and same stent type used. Additional data was acquired from registry regarding acute complications and follow up at six months was also performed regarding target vessel revascularisation (TVR), major adverse cardiovascular events (MACE) and death.

Results. Difference was observed in stent sizing, residual stenosis, post-dilatation and MLD in IVUS group. Also, TVR was 36% lower in IVUS group with no significant difference in MACE and death.

Conclusion. Intravascular ultrasound-guided percutaneous coronary intervention in our center, upon introduction of the method, has shown reasonable safety and efficacy compared to conventional angiographically-guided percutaneous coronary intervention.

Key words: percutaneous coronary intervention; stents; ultrasonography, interventional.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Dr Mladen Tasić, Kajuhova 41, 34000 Kragujevac, Tel. 0603436820, 03443683, 034370089, E-mail: mladen.tasic@me.com

Mladen Tasic, MD, Kajuhova 41, 34000 Kragujevac, Serbia, Phone: +381603436820, +3813443683, +38134370089, E-mail: mladen.tasic@me.com

UVOD

Intravaskularno ultrazvučno (IVUS - intravascular ultrasound) ispitivanje se bazira na primeni visokofrekventnih ultrazvučnih talasa za detekciju i vizuelizaciju intrakoronarnih struktura i pre svega određivanje lokalizacije, veličine i značaja postojanja intravaskularnih aterosklerotskih plakova. Princip detekcije različitih struktura se zasniva na različitim ehogenih svojstvima koje imaju delovi krvnog suda. Zbog odličnog kvaliteta slike i prostorne rezolucije, IVUS predstavlja komplementarnu metodu uobičajenoj angiografskoj dijagnostici prilikom ispitivanja veličine lumena i veličine krvnog suda, opterećenja plakom i kompozicije plaka kao i remodelovanje arterije. IVUS može identifikovati lezije kod kojih nije potrebno izvršiti revaskularizaciju. Pomoću IVUS-a se može voditi terapijski postupak prilikom perkutanih intervencija (PCI) i proveriti adekvatno postavljen stent.¹

Glavno ograničenje koronarne angiografije je da ne uspeva da tačno odredi anatomiju, jer produkuje dvodimenzionalne projekcije trodimenzionalnog koronarnog lumena. Takođe, difuzna bolest distalno od lezije, skraćivanje lezije, angulacije, kalcifikacije, ekcentričnost plakova, preklapanje krvnih sudova kao i turbulentni tok kontrasta mogu komplikovati određivanje težine lezije. IVUS-om se dobijaju tačnije dimenzije lumena i krvnog suda kao i podaci koje su reproducibilni.

Postojanje intermedijarnih lezija i dalje je terapijska dilema u interventnoj kardiologiji i postoji značajna nekoherencija u određivanju značaja ovih lezija između različitih operatera ali i nakon ponovnih reevaluacija istih operatera.² IVUS je dobro ustanovljena i ispitivana metoda u interventnoj kardiologiji čijom primenom se došlo do značajnih napredaka u efikasnosti, tehnici izvođenja procedura i adjunktnim medikamentoznim protokolima uz PCI.^{3,4,5} IVUS je doprineo boljem razumevanju o mogućnostima i ograničenjima angiografskog pregleda.^{6,7}

U današnje vreme postavlja se pitanje da li je rutinsko korišćenje IVUS medicinski i finansijski isplativo? Korišćenje visokih pritisaka prilikom implantacije stenta direktno proisteklo iz IVUS studija je značajno smanjilo potrebu za ponavljanim intervencijama i pokazano je kao sigurna i efikasna metoda. Dosadašnje studije su pokazale da angiografski vođene procedure neinferiorne prema IVUS vođenim procedurama u smislu ponavljanih revaskularizacija, infarkta miokarda i procenta smrtnih ishoda, iako je MLD i procenat rezidualne stenozе bolji u slučaju IVUS vođenim procedurama.^{8,9,10}

BOLESNICI I METODE

Istraživanje je dizajnirano kao opservaciono i retrospektivno. Ukupni uzorak je 70 pacijenata u dve grupe. U ispitivanoj grupi je 35 pacijenata je kod kojih u sklopu elektivne PCI urađena IVUS dijagnostika. Angiografski podaci dobijeni pre IVUS procedure su klasifikovali lezije prema stepenu težine¹¹ stepenu stenozе, minimalnog dijametra stenozе i veličine distalnog referentnog dijametra krvnog suda (DRD). U studiju nisu uključeni pacijenti kod kojih je prisutna trosudovna bolest kao i bolest glavnog stabla leve koronarne arterije. Praćeni parametri su bili procenat stenozе, MLD, cross section area (CSA), veličina referentnog distalnog dijametra. Nakon implantiranog stenta ponavljani je IVUS pregled i merena je CSA, procenat rezidualne stenozе, MLD. U registar su upisivani veličina stenta, pritisak kojim je implantiran, upotreba NC balona (veličina i pritisak postdilatacije). U kontrolnoj grupa se nalaze pacijenti kod kojih je tretiran isti segment i i implantiran isti tip stenta i mereni su vrednosti dobijene angiografskim pregledom MLD, procenat stenozе, veličina distalnog referentnog dijametra merena kvantitativnom koronarnom analizom (QCA). Takođe iz registra su uzeti podaci o tipu, veličini i dužini stenta, korišćenju NC balona (sa veličinom i pritiskom inflacije balona). Za sve pacijente su iz registra uzeti podaci o pojavi disekcije, spazma.

Telefonskom anketom ili uvidom u postojeći registar je proverano da li su ispitanicima u toku 6 meseci rađena ponavljana revaskularizacija na mestu implantiranog stenta (TVR - target vessel revascularisation), i kompozitni MACE (major adverse cardiac event) koji je uključivao krvarenje koje zahteva lečenje, akutne komplikacija tokom PCI - spazam koji traje više od 5 minuta, disekcija krvnog suda i trajno zatvaranje bočne grane, akutni koronarni događaj (definisan porastom TnI>0.16 i promenama na EKG, smrtni ishod vezan za kardijalni događaj unutar mesec dana od intervencije kao unutar 6 meseci.

Podaci su uzeti retrospektivno i merenja izvršena od strane nezavisnog ispitivača korišćenjem softvera proizvođača uređaja: QCA - Siemens Medical i iLAB - Boston Scientific. Sve procedure su obavila dva operatera bez značajnog prethodnog iskustva sa IVUS dijagnostikom.

REZULTATI

U obe populacije nema razlike u prosečnoj starosti, procentu zastupljenosti šećerne bolesti, procentu upotrebljenih stentova obloženih lekom (DES), postojanju lezija na više krvnih sudova. Veličina krvnog suda procenjena IVUS-

om je za 15% veća u odnosu na angiografski procenjeni veličinu, sa razlikom koja postoji i prilikom merenja između dve metode unutar same IVUS grupe ($3,35 \pm 0,5$ naspram $2,95 \pm 0,7$ mereno QCA, $p < 0,05$), istovremeno prilikom angiografske procene veličine krvnog suda se ne uočava značajna razlika ($2,95 \pm 0,7$ naspram $2,89 \pm 0,6$, $p = 0,11$). Broj TVR manji u IVUS grupi uz napomenu da se broj pacijenata kod kojih je ranije rađena PCI veći u u grupi sa IVUS-om. Upotreba NC balona je dvostruko veća u IVUS ispitivanoj grupi.

Statistički podaci su obrađeni u programskom paketu IBM Statistics – SPSS 19, za vrednosti sa normalnom raspodelom korišćen je T-test za nezavisne uzorke, dok su za druge vrednosti korišćen Man-Whitney test.

Zbog malog broja ispitanika MACE je zavisio od slučaja do slučaja i javlja se kod bolesnika sa više restenoza i na implantiranom DES (smrtni ishod u toku od 24 časa zbog tromboze na mestu POBA sa cutting balonom) u grupi IVUS, disekcija distalno od implaniranog stenta dok je kod kontrolne grupe u pitanju zatvaranje bočne grane, disekcija i akutno krvavljenje na mestu punkcije (u oba slučaj 3 pacijenta).

Descriptives	IVUS	Control	P
Mean age	60,3	61	NS
Diabetes	23	24	NS
DES (%)	21%	23%	NS
% of treated vessels	IVUS	Control	P
One	75%	67%	NS
Two	25%	33%	NS
Previous PCI	15%	12%	NS
Previous CABG	0%	0%	/
Blood vessel %	IVUS	Control	P
LAD	45	46	NS
LCx	25	36	NS
RCA	33	18	NS
Lesion type %	IVUS	Control	P
Type A	15	13	NS
Type B1	25	22	NS
Type B2	52	60	NS
Type C	8	5	NS
1 vessel	77	68,5	NS
2 vessel	23	31,5	NS
Previous PCI	17	11,5	NS

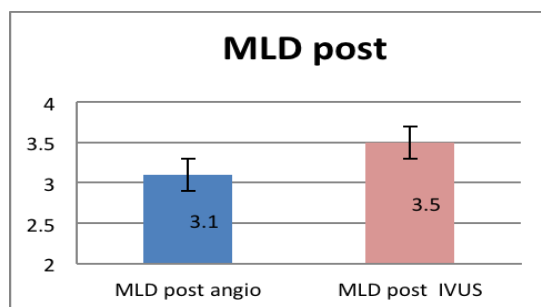
Measurement	IVUS	Control	P
MLD	$1,1 \pm 0,04$	$1,3 \pm 0,2$	NS
MLD (post)	$3,5 \pm 0,5$	$3,1 \pm 0,4$ (QCA)	$P = 0,002$
Distal reference diameter	$3,38 \pm 0,5$	2,89	$P = 0,042$
Stent length	$18,5 \pm 2,2$	$16,9 \pm 1,7$	$P = 0,002$
Inflation pressure	$15,5 \pm 1,9$	$13,9 \pm 1,8$	$P = 0,001$
Stent size	$3,44 \pm 0,6$	$3,03 \pm 0,5$	$P = 0,004$
postdilatation (%)	45,7	22,9	$P < 0,0001$
Residual stenosis %	5,7%	14,28%	$P = 0,23$
Postdilatation pressure	$22,7 \pm 2,2$	$20,3 \pm 1,9$	$P < 0,001$

Clinical data	IVUS	Control	P
TVR (%)	6,7%	10,6%	$P = 0,039$
MACE	5,7%	5,7%	NS
Death	/	/	NS
Slow/no reflow	/	2,8%	NS
Dissection	2,8%	/	NS

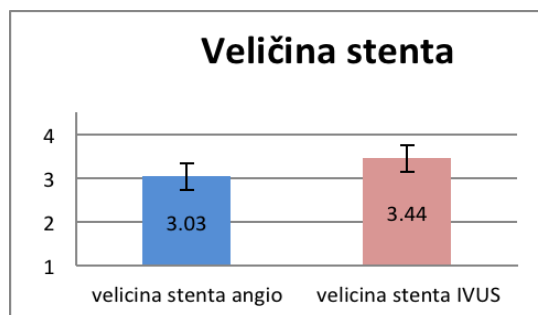
DISKUSIJA

Na osnovu rezultata se uočava:

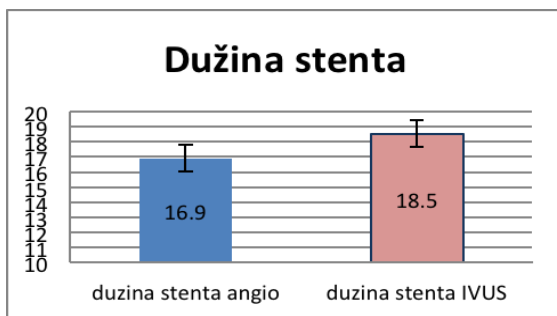
1. razlika u proceni veličine krvnog suda među grupama kao i dužini lezije. (grafikon 1,2,3)



Grafikon 1. MLD post

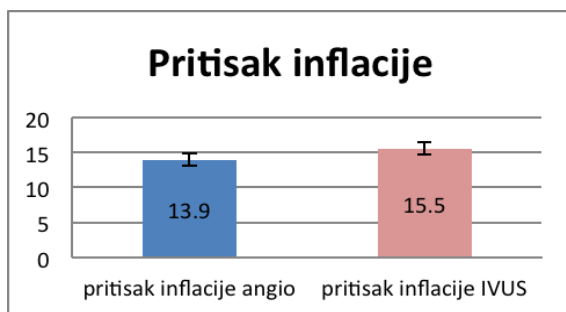


Grafikon 2. Veličina stenta

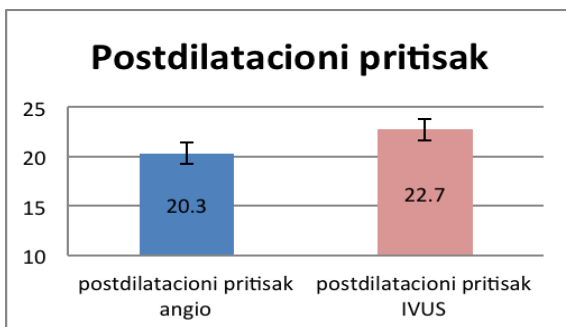


Grafikon 3. Dužina stenta

2. Značajno veće korišćenje NC balona za postdilataciju implantiranog stenta, što se može objasniti dodatnim kvalitetom IVUS-a kojim se može uočiti neadekvatna ekspanzija stenta, i jačina inflacije zbog znanja operatera o realnoj veličini krvnog suda (grafikon 4,5)



Grafikon 4. Pritisak inflacije



Grafikon 5. Podistalacioni pritisak

3. i manja potreba za ponovnom revaskularizacijom nakon IVUS vođenih procedura uz sličan procenat komplikacija prilikom obe procedure.

Rezultati velikih studija, pre svega, ukazuju da rutinsko vođenje procedure zahteva iskusnog operatera u tumačenju podataka dobijenih sa IVUS, mali broj studija je ispitivao korišćenje IVUS u manjem centru i bez značajnog prethodnog iskustva. Raniji podaci ne govore u prilog rutinskom korišćenju IVUS,^{8,9, 10,11,12} gde dobijamo rezultate koje govore u prilog smanjenja TVR ali koji ne dostižu statistički značajnu razliku. Dokumentovani podaci ukazuju da se razlike pre svega odnose na dobit kod

malih, dugih i lezija na venskim graftovima gde angiografski se i inače ne može dobiti odgovarajući podatak o prirodi i dužini lezije i koje kao takve često bivaju tretirane neadekvatnim stentom (manji odnosno nedovoljno dug stent) rezutujući potrebom za dodatnim tretmanom ili ponovnom intervencijom. Negativni rezultati ukazuju da predimenzioniranje stenta i povreda krvnog suda, kao i pad shear stresa mogu dodatno ubrzati proces restenozе kako je pokazano na porcinim modelima.¹³ Značajnim povećanjem upotrebe stentova obloženih lekom (DES) u kliničkoj praksi uočena je zavisnost adekvatne apozicije okaca stenta uz krvni sud (eng stent strut aposition) i smanjenja akutnih komplikacija perkutanih intervencija¹⁴ takođe niže vrednosti procenjene veličine lumena, postojanje bolesnih segmenata proksimalno i distalno od plasiranog stenta i postojanje angiografski neuočljivih disekcija su prediktori ranih komplikacija PCI.¹⁵ Sa druge strane upotreba IVUS-a nije pokazala značajan uticaj na pojavu instent restenozе kod pacijenta tretiranih DES.¹⁵

IVUS je ostao značajan instrument u intervencijama na LM gde više studija pokazuje benefit od preciznog određivanja veličine stenta i postimplantacione provere rezultata.^{16,17, 18, 19}

Naši podaci uzeti kumulativno bez izdvajanja podgrupa prema veličini i prema tipu stenta ne nalaze da rutinski IVUS ima bolje ukupne rezultate u smislu kompozitnog MACE ali je značajno smanjio potrebu za dodatnim intervencijama. Takođe pokazuju da se IVUS vođene procedure mogu obaviti u centru bez značajnog iskustva u IVUS. Dalje istraživanje kao i povećanje broja urađenih IVUS vođenih procedura bi pokazalo da li ovaj način vođenja PCI ima benefita u kliničkom okruženju manjeg/srednjeg centra. Posebno treba ukazati na potrebu za IVUS vođenim intervencijama u centru bez kardiohirurške podrške gde akutne komplikacije mogu značajno ugroziti status i bolenika i efekat procedure. Nadalje zbog sve prisutnijeg trenda uvođenja ranog lečenja akutnog koronarnog sindroma perkutanim intervencijama koje su praćene značajno većim ranim i kasnim mortalitetom i morbiditetom u odnosu na elektivne PCI razvija se potreba za dodatnim ispitivanjem prirode nastanka nestabilnog plaka i terapijskim mogućnostima lečenja.¹⁷

LITERATURA:

1. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, et al. ACC Clinical Expert Consensus Document On Standards For The Acquisition, Measurement And Reporting Of Intravascular Ultrasound Studies: A Report Of The American College Of Cardiology Task Force On Clinical Expert Consensus Documents (Committee To Develop A Clinical Expert Consensus Document On Standards For Acquisition, Measurement And Reporting Of Intravascular Ultrasound Studies [IVUS]). *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1478–92.33
2. Fischer JJ, Samady H, McPherson JA, et al. Comparison between visual assessment and quantitative angiography versus fractional flow reserve for native coronary narrowings of moderate severity. *Am J Cardiol* 2002; 90: 210-5.
3. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 489–95.
4. Colombo A, Hall P, Nakamura S et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Cirkulacion*, 1995; 91:1676-88.
5. Goods CM, Al-Shaibi KF, Yadav SS et al. Utilization of the coronary balloon-expandable coli stentwith-out anti cougalation or intravaskular ultrasound. *Cirkulation* 1996; 93: 1803-08.
6. Laskey WK, Brady ST, Kussmaul WG et al. Intravascular ultrasonographic assessment of theresults coronary artery stenting. *Am Heart J* 1993; 125.
7. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92: 2333-42.
8. Fitzgerald PJ, Oshima A, Hayase M et al. Final results of the Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansion (CRUISE) study. *Circulation* 2000;102:523-30.
9. de Jaegere P, Mudra H, Figulla H et al. Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment: Immediate and 6-months clinical and angiographic results from the Multicenter Ultrasound Stenting In Coronaries (music) study. *Eur Heart J* 1998;19:1214-23
10. Albiero R, Rau T, Schluter M et al. Comparison of immediate and intermediate-term results of intravascular ultrasound versus angiography-guided Palmaz-Schatz stent implantation in matched lesions. *Circulation* 1997;96: 2997–3005.
11. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, and the POSCH Group. Coronary morphologic and clinical determinates of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease: implications for patient selection. *Circulation* 1990;82:1193-1202
12. Fitzgerald PJ, Oshima A, Hayase M et al. Final results of the Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansion (CRUISE) study. *Circulation* 2000;102:523-30
13. Schwarz RS, Huber KC et all. Restenosis and the prportional neointimal response to coronary injury: results in porcine model. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:267-74.
14. EStenosis after IVUS-guided STenting (RESIST) Study Group, Schiele F, Meneveau N, Vuilleminot A et al. Impact of intravascular ultrasound guidance in stent deployment on 6-month restenosis rate: A multicenter, randomized study comparing two strategies-with and without intravascular ultrasound guidance. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:320-28.
15. Eshtehardi P, Cook S, Wandel S et al. Impact of incomplete stent apposition on long-term clinical outcome after drug-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound study (abstr). *Eur Heart J* 2008;29:338.
16. Park SM, Kim JS, Ko YG et al. Angiographic and intravascular ultrasound follow up of paclitaxel- and sirolimus-eluting stent after poststent high-pressure balloon dilation: from the poststent optimal stent expansion trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77:15-21.
17. Choi S.Y., Witzenbichler B., Maehara A.; et al. Intravascular ultrasound findings of early stent thrombosis after primary percutaneous intervention in acute myocardial infarction: a Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) substudy, *Circ Cardiovasc Interv* 4, 2011; 239-247
18. Park SJ, Kim YH, Park DW et al. Impact of intravascular ultrasound guidance on long-term mortality in stenting for unprotected left main coronary artery stenosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2:167-77.
19. Park SJ, Kim YH, Park DW et al. Impact of intravascular ultrasound guidance on long-term mortality in stenting for unprotected left main coronary artery stenosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2:167-17.

Analiza bola i funkcionalnog statusa pacijenata sa osteoartrozom kolena nakon primene transkutane električne nervne stimulacije

Analysis of pain and functional status of patients with knee osteoarthritis after transcutaneous electrical nerve stimulation treatment

Jelena Zvekić Svorcan¹, Aleksandra Mikov²,
Karmela Filipović¹, Tanja Janković¹

1. Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Medicinski fakultet, Novi Sad
2. Klinika za dečju rehabilitaciju i rehabilitaciju, Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Medicinski fakultet, Novi Sad

PRIMLJEN 21.01.2013.

PRIHVAĆEN 23.05.2013.

APSTRAKT

Cilj. Evaluacija analgetičkog efekta transkutane električne nervne stimulacije (TENS) i funkcionalnog stanja bolesnika koji boluju od osteoartroze kolena u tri vremenska intervala: neposredno nakon lečenja, jedan mesec i tri meseca nakon lečenja.

Metode. Uzorak je činio 40 pacijenata koji boluju od osteoartroze kolena, starosti od 50-75 godina. U evaluaciji ispitnika korišćen je isti protokol za sve pacijente: meren je obim kolena preko sredine patele, obim pokreta u kolenu i testirana je gruba mišićna snaga m. quadriceps-a. Merenja su vršena pre i nakon terapije, jedan i tri meseca nakon lečenja. U istim vremenskim intervalima je popunjavan i upitnik o bolu tzv. skraćeni oblik McGill-ov upitnik o bolu. TENS procedure su bile aplikovane 5 puta nedeljno, ukupno 10 dana. Pacijenti su bili uključeni u isti kineziterapijski tretman. U statističkoj analizi korišćene su metode deskriptivne statistike i t-test.

Rezultati. Došlo je do poboljšanja funkcionalnog stanja u smislu smanjenja obima kolena, povećanje obima pokreta u kolenu kao i povećanje grube mišićne snage m. quadriceps-a sa najvećim efektom nakon tri meseca od završene terapije. Najveći analgetički efekat je nastao nakon mesec dana od primenjene terapije.

Zaključak. Aplikovanje transkutane električne nervne stimulacije, kao jednostavne i neinvazivne procedure u lečenju pacijenata sa osteoartrozom zglobova kolena, uz kontinuiranu primenu kineziterapije, može da poboljša funkcionalni status kao i kvaliteta života pacijenata.

Ključne reči: koleno; osteoartroza; bol; terapija; transkutana električna nervna stimulacija.

Jelena Zvekić Svorcan¹, Aleksandra Mikov²,
Karmela Filipović¹, Tanja Janković¹

1. Special Hospital for Rheumatic Diseases, Medical Faculty, Novi Sad, Serbia
2. Clinic of Child's Habilitation and Rehabilitation, Institute of Child and Youth Health Care of Vojvodina, Medical Faculty, Novi Sad, Serbia

RECEIVED 21.01.2013.

ACCEPTED 23.05.2013.

ABSTRACT

Objective. Evaluation of analgesic effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and functional status of patients with knee osteoarthritis in three intervals: immediately after treatment, one and three months after therapy.

Methods. Sample consisted of 40 patients suffering from knee osteoarthritis, aged from 50-75 years. In examinees' evaluation, the same protocol was used for all patients: circumference of knees across the middle of patella, perimeter of knee movements, and rough muscle strength of quadriceps femoris muscle. Measurements were performed before and after therapy, after a month, and after three months. The questionnaire of pain, short form of McGill pain questionnaire, was filled in the same time interval. TENS procedures were applied five times of week, total of ten days. The same protocol of kinesiotherapy treatment applied to all patients, uniformly. In statistical analysis we used descriptive methods and t-test.

Results. There was an improvement of functional state concerning the decrease of circumference of knees, increase of perimeter of knee movement as well as an increase of rough muscle strength, with the greatest effect after three months (after the end of therapy). The greatest analgesic effect was after a month of applied treatment protocol.

Conclusion. Application of transcutaneous electrical nerve stimulation, as simple and non-invasive procedures in treatment patients with knee osteoarthritis together with continuous application of kinesiotherapy, improve the functional status as well as the better quality of life of the patient.

Key words: knee; osteoarthritis; pain; therapeutics; transcutaneous electrical nerve stimulation

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Asist. mr sc. med. dr Jelena Zvekić Svorcan, Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Futoška 68, 21 000 Novi Sad, Tel. 021547131; 0649512190, E-mail: zvekić.svorcan@gmail.com

Asist. Jelena Zvekić Svorcan, MD, MSc, Special Hospital for Rheumatic Diseases, Futoška 68, 21000 Novi Sad, Serbia, Phone. +38121547131; +381649512190, E-mail: zvekić.svorcan@gmail.com

UVOD

Osteoartroza je nezapaljensko, hronično, lagano progredijentno degenerativno reumatsko oboljenje nepoznate, najčešće multifaktorijalne etiologije.^{1,2,3} Najčešće se javlja u zglobovima kolena, kuka, šaka i zglobovima kičme, ali može zahvatiti i bilo koji drugi zglob. Osteoartroza ima visoku prevalenciju i incidenciju javljanja, a samim tim i veliki ekonomski i socijalni značaj.^{3,4}

Glavni klinički simptom osteoartroze kolena je bol koji se javlja pri pokretima (posebno izražen pri prvim pokretima nakon mirovanja i nakon duže aktivnosti), a smanjuje se u toku mirovanja, te utiče na funkcionalnu sposobnost osobe koja ima osteoartrozu kolena.^{5,6}

Bol je unutrašnje subjektivno stanje i može da se meri samo indirektno. Objektivnost merenja bola kao subjektivnog simptoma se dobija kada se on izrazi pomoću deskriptivne, numeričke ili vizuelne analogne skale.^{6,7,8} McGill-ov upitnik o bolu je deskriptivna skala bola koji sadrži listu reči, deskriptore bola na osnovu čega se može izračunati indeks procene fizičkog bola, emotivnog, ukupnog, intenzitet bola i intenzitet ukupnog pretrpljenog bola.^{5,8,9}

Lečenje osteoartroza se sastoji od opštih mera, medikamentozne terapije, fizikalnog i hirurškog lečenja.^{10,11} U grupu fizikalnih procedura tj. elektroterapije spada i transkutana električna nervna stimulacija (TENS) koja predstavlja metod lečenja bola električnim draženjem senzitivnih nervnih završetaka u koži. Zasniva se na teoriji „ kontrole ulaza“ gde dolazi do kompeticije između eferentnih tankih C mijelinskih vlakana koji prenose osećaj bola i debelih nemijelinskih A vlakana čijim draženjem se može postići blokiranje bola.^{12,13}

Evaluacija analgetičkog efekta transkutane električne nervne stimulacije i funkcionalnog stanja bolesnika koji boluju od osteoartroze kolena u tri vremenska intervala: neposredno nakon lečenja, jedan mesec i tri meseca nakon lečenja.

MATERIJAL I METODE

Ispitivanje je obuhvatilo 40 pacijenata, oba pola, starosne dobi od 50-75 godina koji su lečeni u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti u Novom Sadu. Kod svih pacijenata je postavljena dijagnoza osteoartroze zgloba kolena na osnovu kriterijuma utvrđenih od strane ACR (American College of Rheumatology).¹⁴ Meren je obim kolena preko sredine patele cantimetarskom trakom.

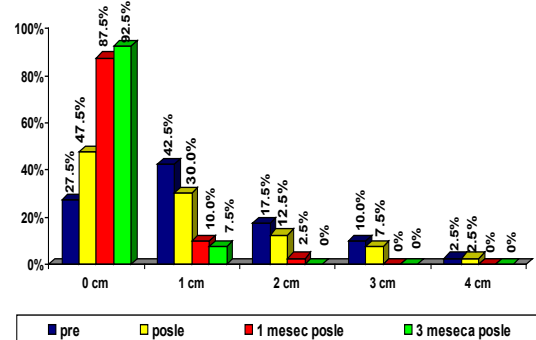
Meren je obim pokreta u zglobu kolena (fleksija i ekstenzija) goniometrom i izražavan u stepenima. Testirana je gruba mišićna snaga m. quadriceps femoris-a i prema manuelnom mišićnom testu je ocenjivana ocenama od 0-5. Merenja su vršena uvek u jutarnjim časovima, na istom mestu (kinezi sala), istim mernim instrumentom (cantimetarska traka, goniometar), a pacijent je bio svučen do donjeg veša. Ispitanici su bili tretirani TENS-om (frekvenca 2 Hz, pulsno trajanje 200 µsek, amplituda 100V, trajanja 30 minuta). Procedure elektroterapije su bile aplikovane u trajanju od 2 nedelje, 5 puta nedeljno, ukupno 10 terapija. Takođe, svi pacijenti su bili uključeni u isti kineziterapijski program u cilju očuvanja i povećanja obima pokretljivosti u kolenu i jačanju oslabljenog mišića natkolenice. Merenja su vršena pre terapije i posle, kao i na kontrolnom pregledu nakon jednog i nakon tri meseca. U istim vremenskim intervalima je popunjen i upitnik o bolu, tzv. skraćeni oblik McGill – ovog upitnika o bolu iz koga su analizirana pitanja o fizičkom, emotivnom bolu, ukupnom, intenzitetu bola i ukupnom pretrpljenom bolu. Iz istraživanja su bili isključeni svi pacijenti koji su uzimali medikamentoznu terapiju (nesteroidne antiinflamatorne lekove i analgetike) za smanjenje bola, zbog nekog drugog oboljenja i pacijenti koji se nisu javljali na zakazane kontrolne preglede.

U statističkoj analizi korišćene su metode deskriptivne statistike i Student-ov T test.

REZULTATI

Uzorak je obuhvatio 40 pacijenata, prosečne starosne dobi 62,78±7,259 god. i to većinom žena 80%, dok su 20% činili muškarci.

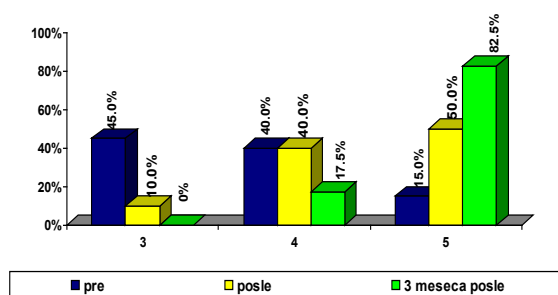
Razlika obima kolena koja je merena preko sredine patele i izražavana u cm pre, neposredno posle terapije, jedan i tri meseca nakon završenog tretmana prikazana je grafikonom br. 1



Grafikon 1. Razlika obima kolena u 3 vremenska intervala

Najveća razlika u smanjenju obima kolena uočena je na kontrolnom pregledu nakon mesec dana, gde kod 87,5% pacijenata nije izmeren otok kolena, kod 10% ispitanika razlika u obimu je bila 1 cm, a kod 2,5% pacijenata 2 cm. Na kontrolnim pregledima nakon 1 i 3 meseca nije bilo pacijenata koji su imali razliku u obimu kolena od 3 i 4 cm.

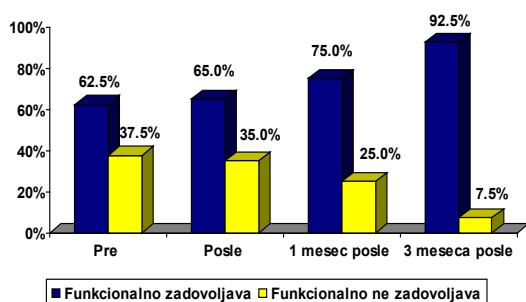
Mišićna snaga opružaca kolena između zdravog i bolesnog kolena, prema MMT-u ocenjivana je ocenama od 0-5 i prikazana je grafikonom br.2



Grafikon 2. Mišićna snaga m.quadriceps-a u tri vremenska intervala

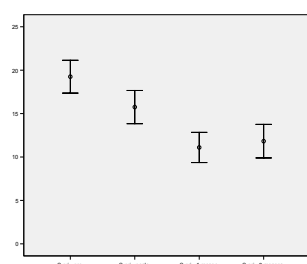
Najveće povećanje mišićne snage m.quadriceps-a dobijeno je 3 meseca nakon završene terapije, tako da je 82,5% pacijenata imalo mišićnu snagu m.Qps-a ocenjenu ocenom 5, dok 17,5% ocenom 4, a ni jedan pacijent nije imao ocenu 3.

Obim pokreta u kolenu je meren u stepenima i prikazan je grafikonom br.3.



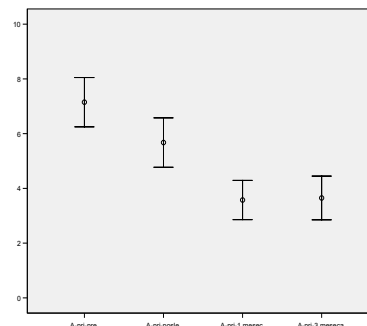
Grafikon 3. Obim pokreta u kolenu u tri vremenska intervala

Indeksi procene bola predstavljeni skraćenom formom McGill – ovog upitnika o bolu prikazani su grafikonom 4-8



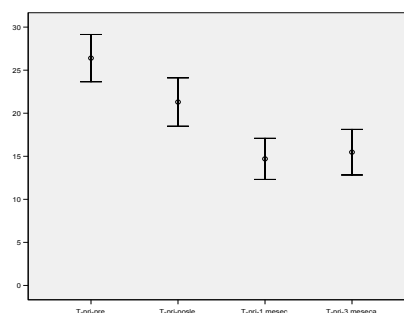
Grafikon 4. Indeks procene fizičkog bola u tri vremenska intervala

Postoji statistički veoma značajna razlika u indeksu porcene fizičkog bola u smislu njegovog smanjenja, pre tretmana i posle ($t=9,585$; $p<0,01$), pre tretmana i jedan mesec posle ($t=18,867$; $p<0,01$) i pre tretmana i tri meseca posle ($t=13,953$; $p<0,01$).



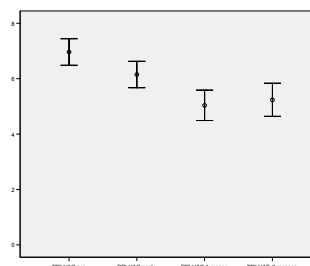
Grafikon 5. Indeks procene emotivnog bola u tri vremenska intervala

Postoji statistički veoma značajna razlika u indeksu porcene emotivnog bola u smislu njegovog smanjenja, pre tretmana i posle ($t=5,457$; $p<0,01$), pre tretmana i jedan mesec posle ($t=13,238$; $p<0,01$) i pre tretmana i tri meseca posle ($t=10,420$; $p<0,01$).



Grafikon 6. Indeks procene ukupnog bola u tri vremenska intervala

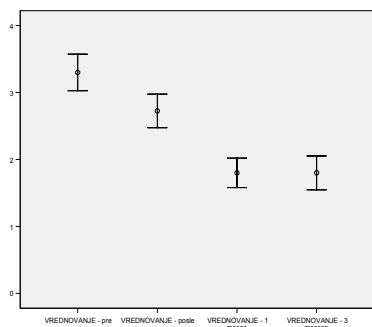
Postoji statistički značajna razlika u indeksu procene ukupnog bola u smislu njegovog smanjenja, pre terapije i nakon terapije ($t=8,720$; $p<0,01$), pre terapije i jedan mesec posle terapije ($t=18,176$; $p<0,01$), kao i pre terapije i tri meseca posle terapije ($t=13,375$; $p<0,01$).



Grafikon 7. Indeks procene intenziteta bola (VAS skala) u tri vremenska intervala

Postoji statistički veoma značajna razlika u intenzitetu prisutnog bola u smislu njegovog smanjenja, pre tretma-

na i posle ($t=7,819$; $p < 0,01$), pre tretmana i jedan mesec nakon tretmana ($t= 18,034$; $p < 0,01$) i pre tretmana i tri meseca posle lečenja ($t= 13,499$; $p < 0,01$).



Grafikon 8. Indeks procene ukupnog pretrpljenog bola u tri vremenska intervala

Postoji statistički značajna razlika u proceni ukupnog pretrpljenog bola u smislu njegovog smanjenja pre tretmana i posle ($t= 6,119$, $p < 0,01$), pre tretmana i jedan mesec nakon tretmana ($t=14,811$; $p < 0,01$) i pre tretmana i tri meseca posle završenog lečenja ($t=14,811$; $p < 0,01$).

DISKUSIJA

U našem istraživanju prosečna starosna dob ispitanika koji boluju od osteoartroze je 60 god. i većinu su činile žene.

Ovi podaci se poklapaju sa rezultatima drugih autora koji navode da su godine bitan faktor za razvoj i progresiju osteoartroze.^{1,2,15} Incidencija obolelih od osteoartroze se vezuje ne samo za godine, već i za ženski pol, a posebnu rizičnu grupu predstavljaju žene posle 50.godine života, što se povezuje sa početkom menopauze i smanjenim lučenjem estrogena.^{1,2,16}

Prilikom uključivanja naših pacijenata u studiju, uočena je zavisnost kliničkih parametara s jedne i bola sa druge strane, a dobijeni rezultati o karakteristikama bola evaluirani su deskriptivnom metodom tj.skraćenim oblikom McGill – ovog upitnika o bolu (eng.SF-MPQ). Ovaj upitnik je korišćen i u drugim istraživanjima.^{5,9,11}

Wessel (1995) u svojoj studiji je ispitivao efekte smanjenja bola u tretmanu osteoartroze kolena upotrebom vizuelne analogne skale (VAS skala) i McGill-ovog upitnika o bolu. Istraživanje je pokazalo da primenjena fizikalna terapija dovodi do poboljšanja kako smanjenja bola, tako i poboljšanja života kod pacijenata sa osteoartrozom kolena.¹⁷

Takođe Daniel i sar (1998) su kao instrumente za eval-

uaciju hroničnog bola kod gerijatrijskih pacijenata koristili VAS skalu i skraćeni oblik McGill-ovog upitnika o bolu (SF-MPQ), a TENS je bio procedura izbora. Autori su došli do zaključka da je VAS, a posebno SF-MPQ upitnik više pogodan za primenu kod pacijenata starije životne dobi, nego kod dece ili pacijenata koji govore neki drugi strani jezik, jer je potrebna velika saradnja između ispitanika i istraživača u smislu najbolje komunikacije i razumevanja zahteva tj.opisa tegoba.¹⁸

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da je primena transkutane električne nervne stimulacije dovela do statistički znatnog poboljšanja funkcionalnog statusa (smanjenja obima kolena, povećanje snage m.Qps-a i povećanje obima pokretljivosti u kolenu) ispitivanih pacijenata u periodu odmah nakon terapije TENS-om, nakon prvog i trećeg meseca, sa dobijenim najboljim rezultatima tri meseca nakon primenjene terapije.

Slične rezultate smo našli i u istraživanjima drugih autora. Istraživanje Cheinga i Hui-Chan (2004) pokazuje značajan anagetički efekat TENS-a u lečenju pacijenata sa osteoartrozom kolena. Ispitivani pacijenti su raspoređeni u četiri grupe, gde je prva grupa bila lečena samo TENS terapijom, druga grupa placebo efektom, treća samo vežbama, a četvrta primenom TENS-a i vežbama. Pacijenti su bili tretirani opisanom terapijom 5 dana nedeljno, ukupno 4 nedelje. Efekat terapije posmatran je u odnosu na vertikalno opterećenje, na hod, povećanu pokretljivost obolelog zgloba. Nakon 4 nedelje tretmana uočeno je da je najbolji efekat terapije uz statistički značajno poboljšanje ispitivanih parametara bilo u grupi pacijenata koji su bili tretirani TENS-om i sproveli kinetiterapijski tretman.¹⁹

S druge strane, u novijem istraživanju Pietrosimone i sar (2009) vršeno je ispitivanje efekta TENS-a u tretmanu tibio – femoralnog osteoartritisa. Jednoj grupi ispitanika je bio aplikovan TENS, a drugoj grupi krioterapija. Obe grupe su bile uključene u isti kinezitretman pri čemu su proveđene izometrijske vežbe za m.Qps. Kako nije uočena statistički značajna razlika u smislu poboljšanja između ove dve grupe pacijenata, zaključeno je da efekat TENS-a nije toliko analgetički koliko se navodi u većini radova²⁰

Analizom rezultata naše studije možemo zauzeti stav da aplikovanje TENS-a kao jednostavne i neinvazivne procedure u lečenju osteoartroze kolena uz kontinuiranu primenu kineziterapije, dovodi do poboljšanja kako funkcionalnog statusa, kupiranja svih posmatranih parametara bola, a što sve zajedno treba da dovede i do poboljšanja kvaliteta života ovih pacijenata.

Analgetički efekat nakon primene transkutane električne nervne stimulacije kod pacijenata sa osteoartrozom kolena ispitivan je primenom skraćenog McGill-ovog upitnika o bolu, a dobijeni rezultati ukazuju da je najveći efekat uočen nakon mesec dana od primenjene terapije.

Primena TENS-a u lečenju bolesnika sa osteoartrozom kolena dovodi do poboljšanja funkcionalnog statusa u smislu smanjenja obima kolena, povećanja obima pokretljivosti obolelog kolena, kao i povećanja grube mišićne snage opružača kolena kod skoro dve trećine pacijenata nakon tri meseca od završetka terapije.

Ovi rezultati se mogu objasniti analgetičkim dejstvom TENS-a u početku tretmana, dok se pozitivni efekti u smislu poboljšanja funkcionalnog statusa pogotovo nakon tri meseca od završene terapije mogu više pripisati pozitivnim efektima koje ima kineziterapijski tretman

LITERATURA

1. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med* 2010;26(3):355-69.
2. Jorgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Hansen AV, Jacobson S, Frisch M. Socio-demographic factors, reproductive history and risk of osteoarthritis in a cohort of 4.5 million Danish women and men. *Osteoarthritis and Cartilage* 2011;19:1176-82.
3. Filipović K, Zvekić-Svorcan J, Demeši-Drljan Č, Tomašević-Todorović S, Naumović N. Povezanost indeksa telesne mase kao faktora rizika za nastanak osteoartroze kuka. *Timočki medicinski glasnik* 2011;36(4):208-12.
4. Bitton R. The economic burden of osteoarthritis. *Am J Manag Care* 2009;15(8):230-5.
5. Zvekić-Svorcan J, Mikov A, Mikov I, Filipović K, Subin-Teodosijević S. Uticaj bola na funkcionalnu sposobnost pacijenata sa osteoartrozom kolena. *Timočki medicinski glasnik* 2012;37(2):94-100.
6. Hawker GA. Experiencing painful osteoarthritis: what have we learned from listening? *Current Opinion in Rheumatology* 2009;21(5):507-12.
7. Hochman JR, French MR, Birmingham SL, Hawker GA. The nerve of osteoarthritis pain. *Arthritis Care&Research* 2010;62(7):1019-23.
8. Gandhi R, Tsvetkov D, Dhottar H, Davey JR, Mohamed NN. Quantifying the pain experience in hip and knee osteoarthritis. *Pain Res Manag* 2010;15(4):224-8.
9. Wright K, Asmundson G, McCrery D. Factorial validity of the short-form McGill pain questionnaire (SF-MPQ). *European Journal of pain* 2011;15(3):279-84.
10. Jamtvedt G, Dahm KT, Christie A, Moe RH, Haavardsholm E, Holm I, Hagen KB. Physical therapy interventions for patients with osteoarthritis of the knee: an overview of systematic reviews. *Phys Ther* 2008;88(1):123-36.
11. Zvekić-Svorcan J, Mikov A, Mikov I, Subin-Teodosijević S. Procena analgetičkog dejstva interferentnih struja kod pacijenata sa osteoartrozom kolena. *Zdravstvena zaštita* 2012;41(1):44-49.
12. Dickenson AH. Gate Control Theory of pain stands the test of time. *Br J Anaesth* 2002;88(6):755-7.
13. Vance CG, Rakel BA, Blodgett NP, DeSantana JM, Amendola A, Zimmerman MB, Walsh DM, Sluka KA. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on pain, pain sensitivity, and function in people with knee osteoarthritis: a randomised controlled trial. *Phys Ther* 2012;92(7):898-910.
14. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis&Rheumatism* 1986;29(8):1039-49.
15. Damjanov N. Degenerativne reumatske bolesti. Degenerativna oboljenja perifernih zglobova. U: Pilipović N. *Reumatologija*, Beograd 2000; 551-62.
16. Mahajan A, Tandon V, Verma S, Sharma S. Osteoarthritis and menopause. *J Indian Rheumatol Assoc* 2005;13:21-25.
17. Wessel J. The reliability and validity of pain threshold measurements in osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol* 1995;24(4):238-42.
18. Daniel A, Monti MD, Elisabeth JS, Kunkel MD. Practical Geriatrics: Management of chronic pain among elderly patients. *Psychiatric Services* 1998;49(12):1537-9.
19. Cheing GL, Hui-Chan CW. Would the addition of TENS to exercise training produce better physical performance outcomes in people with knee osteoarthritis than either intervention alone? *Clin Rehabil* 2004;18(5):487-97.
20. Pietrosimone BG, Hart JM, Saliba SA, Hertel J, Ingersoll CD. Immediate effects of transcutaneous electrical nerve stimulation and focal knee joint cooling on quadriceps activation. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41(8):1175-81.

Kliničko-patološke karakteristike karcinoma dojke i njihov uticaj na preživljavanje

Clinical and pathological features of breast cancer and their effect on survival

Dalibor Jovanović¹, Vladimir Bulatović², Miloš Milosavljević², Milena Ilić², Gordana Macanović³

1. Institut za patološku anatomiju, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac
2. Služba za patološku anatomske dijagnostiku, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac
3. Internacionalni univerzitet, Brčko Distrikt, Bosna i Hercegovina

PRIMLJEN 04.03.2013.

PRIHVAĆEN 23.05.2013.

APSTRAKT

Cilj. Utvrđivanje značaja kliničkih i morfološko-histopatoloških parametara na petogodišnje preživljavanje pacijentkinja sa karcinomom dojke.

Metode. Retrospektivna klinička studija je sprovedena u Službi za patološku anatomske dijagnostiku, Klinički centar „Kragujevac“ i obuhvatila je 146 pacijentkinja, operisanih od karcinoma dojke od juna 2004. do marta 2007. godine. Na operativnom materijalu rađena je patohistološka analiza tumorskog tkiva uz istovremeno, praćenje različitih kliničkih i morfološko-histopatoloških. Preživljavanje je praćeno u okviru konzilijuma za patologiju dojke, putem telefonskog kontakta sa pacijentkinjama i, povremeno, uvidom u matičnu knjigu umrlih. Statistička obrada podataka je obuhvatala deskriptivni metod i analizu preživljavanja, pri $p \leq 0.05$.

Rezultati. Petogodišnje, ukupno preživljavanje u ispitivanoj populaciji pacijenata sa karcinomom dojke iznosila je 69,33%. Razlika u preživljavanju zabeležena je u zavisnosti od histološkog tipa karcinoma ($p=0.0348$), stadijuma bolesti ($p=0.0382$), karcinomske infiltracije perinodalnog masnog tkiva ($p<0.001$), prisustva vaskularne invazije ($p<0.001$) kao i veličine tumora ($p=0.0156$).

Zaključak. Rezultati našeg istraživanja mogu da doprinesu celovitijem sagledavanju ove bolesti, kao zdravstvenog, socijalnog i ekonomskog problema, sa ukazivanjem na značaj rane detekcije i potpune dijagnostike, što bi imalo terapijski, a samim tim i veliki prognostički značaj obolelih od karcinoma dojke.

Ključne reči: neoplazije dojke, hirurške procedure, operativne; radioterapija; prognoza; analiza preživljavanja.

Dalibor Jovanovic¹, Vladimir Bulatovic², Milos Milosavljevic², Milena Ilic¹, Gordana Macanovic³

1. Department of Anatomic Pathology, Faculty of Medical Science, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia
2. Department for Anatomic Pathology Diagnostics, Clinical Center „Kragujevac“, Kragujevac, Serbia
3. International University, Brcko District, Bosnia and Herzegovina

RECEIVED 04.03.2013.

ACCEPTED 23.05.2013.

ABSTRACT

Objective. To determine the role of clinical and histological parameters of morphological on the five-year survival of patients with breast cancer.

Methods. A retrospective clinical study was conducted at the Department for Anatomic Pathology Diagnostics, Clinical Center „Kragujevac“, and included 146 patients, operated on for breast cancer since June 2004 to March 2007. Histopathological analysis was performed on tissue specimens after surgery and monitoring of various clinical and morphological histological characteristics was also done. Survival was monitored under the consilium, telephone contact with the patient and occasionally by checking in the death register. Statistical analysis included descriptive method and survival analysis, at $p \leq 0.05$.

Results. Five-year, overall survival in the study population of patients with breast carcinoma was 69.33%. The difference in survival was observed depending on the histological type of carcinoma ($p=0.0348$), stage of disease ($p=0.0382$), cancerous infiltration of perinodal adipose tissue ($p<0.001$), vascular invasion ($p<0.001$) and tumor size ($p=0.0156$).

Conclusion. Our findings may contribute to more comprehensive viewing of the disease, as health, social and economic problems, with emphasis on the importance of early detection and diagnosis of complete, which would have a therapeutic, and therefore a prognostic value in patients with breast cancer.

Key words: breast neoplasms; surgical procedures, operative; radiotherapy; prognosis; survival analysis.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Dalibor Jovanović, Partizanskih kurira 27/b, 34000 Kragujevac, Tel. 0603327222, E-mail: dalekg84@gmail.com

Dalibor Jovanovic, MD, Partizanskih kurira 27/b, 34000 Kragujevac, Serbia, Phone: +381603327222, E-mail: dalekg84@gmail.com

UVOD

Karcinom dojke je najčešći malignitet kod žena, i svake godine u svetu se dijagnostikuje milion novih slučajeva.¹ Odgovoran je za 20% smrtnih ishoda u onkologiji i nalazi se na visokom drugom mestu, odmah iza karcinoma pluća kod žena starijih od 50 godina, odnosno prvom mestu u populaciji između 35-50.godine.² Morbiditet i mortalitet u svetu višestruko varira, najviše u zavisnosti od etničkih i geografskih karakteristika. Primarna prevencija ima vrlo malo mogućnosti da spreči inicijaciju i promociju karcinogeneze, te je smanjenje morbiditeta i mortaliteta moguće samo sekundarnom prevencijom tj. ranom dijagnostikom prekanceroznih lezija.

Iako se morbiditet višestruko povećao poslednjih 20 godina, prognoza je znatno poboljšana, delom zbog rane dijagnostike, a delom zbog većeg spektra terapijskih tretmana uperenih protiv sistemskog širenja bolesti (radioterapija adjuvantna hormono, hemio i imunoterapija)

Prognostički faktori ne samo da služe kao osnov za određivanje prognoze ili stepena agresivnosti bolesti, već se kombinuju i grupišu na različite načine, sa ciljem da se standardizuju dijagnostičke i terapijske procedure, otklone njihovi nedostaci, što bi sve konačno vodilo ka produžavanju perioda bez bolesti tj. vremena preživljavanja.

Konvencionalni prognostički faktori kod karcinoma dojke su: invazivnost, histološki tip, histološki i nuklearni gradus, mitotski indeks, veličina tumora, nodalni status, metastaziranje, limfna i angioinvazija, dezmoplazija, periduktalna elastoza, nekroza, stromalna-mononuklearna reakcija, zahvaćenost kože, pektoralnog mišića i zida grudnog koša, ekspresija receptora za estrogen i progesteron (hormonski status), kao i ekspresija drugih tumorskih markera.

ISPITANICI I METODE

Istraživanje je rađeno u Centru za patologiju, Kliničkog Centra Kragujevac. Obuhvata 146 pacijentkinja, operisanih od karcinoma dojke, u toku tri godine (od juna 2004. do marta 2007.). Na operativnom materijalu koji je dobijen tumorektomijom, kvadrantektomijom i/ili mastektomijom sa disekcijom regionalnih limfnih nodusa, vršena je patohistološka analiza tumorskog tkiva. Istovremeno, praćeni su odnosi između različitih kliničkih, morfološko-histopatoloških i drugih prognostičkih faktora.

Intraoperativno, vršena je ex tempore analiza, a nakon fiksacije i rutinske obrade operativnog tkivnog materijala, vršena je mikroskopska analiza preparata tumora sa post-

avljanjem završne patohistološke dijagnoze, kao i imunohistochemijska analiza tkivne ekspresije Er, Pr i HER2 receptora.

Postoperativno, pacijentkinje sa karcinomom dojke, su praćene u okviru Konzilijuma za patologiju dojke, Kliničkog Centra Kragujevac, na kojima je određivana dalja adjuvantna terapija. Tokom prve dve godine obavljane su tromesečne a zatim šestomesečne kontrole na kojima su u slučaju relapsa bolesti ordinirane sekundarne i tercijalne terapije. Preživljavanje je dodatno praćeno kroz telefonski kontakt sa pacijentkinjama i povremeno, uvidom u matičnu knjigu umrlih.

Kao metode su korišćene standardna patohistološka analiza sa rutinskim metodom bojenja Hematoksilin-Eozin (H&E). Histopatološki izveštaj sadrži podatke o patološkom stadijumu bolesti (pTNM), koji je baziran na veličini tumora i prisustvu metastaza u regionalnim limfnim nodusima, histološkom tipu i stepenu diferencijacije tumora, nuklearnom gradusu i mitotskom indeksu, prisustvu stromalne mononuklearne reakcije, ekstenzivne nekroze u tumoru, dezmoplazije i periduktalne elastoze, postojanju limfne, vaskularne i perineuralne invazije, konfiguraciji tumorskog ruba, stanju resekcionijskih margina, odsustvu ili prisustvu drugih patoloških lezija i prekanceroznih stanja u tumoru. Mikroskopska analiza tumora je vršena na mikroskopu tipa Carl Zeiss, Axioscop 40. Preparati sa reprezentativnim poljima, su slikani korišćenjem tri mikroskopska uveličanja (x10, x20 i x40), pomoću kamere Canon PC 1089. Nakon očitavanja patohistoloških rezultata, izvršena je statistička obrada podataka pomoću komercijalnog programskog paketa SRSS (verzija 15.0, SRSS Inc., Chicago, IL). U analizi dobijenih rezultata najpre je korišćena deskriptivna statistika za opis opštih karakteristika uzorka: apsolutni brojevi i proporcije (frekvencije, procenti), mere centralne tendencije (aritmetičke sredine) i mere varijabiliteta (standardna devijacija). Procena funkcije preživljavanja je vršena metodom Kaplan-Meier-a, 298 a Log-rank test je korišćen za poređenje skala (curve). R- vrednosti <0,05 su smatrane statistički značajnim.

REZULTATI

Naše istraživanje je obuhvatilo 146 žena obolelih od karcinoma dojke, prosečne starosti 56,7 godina (najmlađa je starosti 21, a najstarija 84 godine). U desnoj dojci je lokalizovano 54,8% tumora, a u levoj 45,2%. Distribucija po kvadrantima je bila sledeća: najčešća lokalizacija je gornji spoljašnji kvadrant sa 44,4%, a najređa donji unutrašnji (8,3%). Centralni kvadrant je zastupljen sa 14,6%, gornji unutrašnji sa 16,7% i donji spoljašnji sa 13,2%. Čak 2,8%

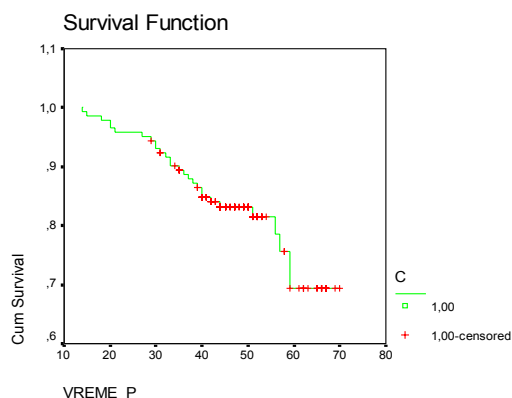
karcinoma je zauzimalo više kvadranta. Duktalni tip karcinoma je zastupljen sa 68,5% (100 pacijentkinja), a lobularni sa 31,5% (46). Prosečna veličina karcinoma je 30mm (najmanji 7mm, najveći 88mm), sa prisutnim metastazama u prosečno 3 limfna čvora (opseg od 0, do 26). U prvom stadijumu bolesti se nalazilo 18,62% pacijentkinja, u drugom 51,03% i u trećem 30,34%.

Ukupno preživljavanje i preživljavanje bez bolesti je praćeno kod svih 146 pacijenata sa karcinomom dojke uključenih u naše istraživanje, a kao inicijalni datum je beležen datum operacije. Na poslednjoj evaluaciji, 10.09.2012, 95 pacijentkinja je bilo u kompletnoj remisiji i nije pokazivalo znake recidiva bolesti, 28 pacijentkinja je umrlo, a 20 je imalo lokalizovanu ili diseminovanu metastatsku bolest. Tri pacijentkinje su umrle od cerebrovaskularnog insulta i infarkta miokarda, zbog čega su isključene iz finalne statističke analize podataka. Srednje preživljavanje umrlih pacijentkinja je bilo 35 meseci (najkraće su živele 14, a najviše 59), dok je prosečno vreme za nastanak relapsa bolesti iznosio 25,5 meseci (raspon od 8 do 49).

Tabela 1. Preživljavanje pacijentkinja praćeno po mesecima

Broj meseci	preživljavanje	Stand.greška	Broj umrlih
14	99,30%	0,0070	1
27	95,10%	0,0180	7
36	88,67%	0,0267	16
51	81,45%	0,0357	24
59	69,33%	0,0637	28

Petogodišnje ukupno preživljavanje u našoj ispitivanoj populaciji pacijenata sa karcinomom dojke iznosi 69,33%.

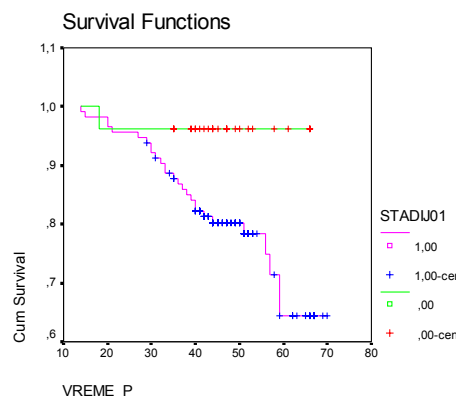


Slika 1. Petogodišnje preživljavanje pacijentkinja

Na preživljavanje ne utiču histološki tip i gradus ($r = 0,0899$, Log-rank test), T4 veličina tumora kao poseban parametar ($r = 0,1827$, Log-rank test) i menopauzni status ($r = 0,1365$, Log-rank test). Petogodišnje

preživljavanje kod pacijenata sa duktalnim karcinomom je 75,40%, dok u grupi lobularnih ono iznosi 64,96%. Međutim, ako se duktalni i lobularni karcinomi svrstaju prema stadijumu bolesti, onda u prvom stadijumu bolesti lobularni karcinomi imaju veće petogodišnje preživljavanje (100% naspram 83,33%), dok je rezultat suprotan kod pacijenata u drugom i trećem stadijumu; petogodišnje preživljavanje pacijenata sa lobularnim karcinomima u drugom i trećem stadijumu bolesti je 62,45%, dok ono kod duktalnih karcinoma iznosi 69,75%. Ova razlika u preživljavanju između duktalnih i lobularnih karcinoma, prema stadijumima bolesti, pokazuje statističku značajnost ($r = 0,0348$, Log-rank test). Slična je situacija kod poređenja u odnosu na nodalni status; petogodišnje preživljavanje nodus negativnih pacijenata sa lobularnim karcinomom je 94,74%, dok kod duktalnih, nodus negativnih ono iznosi 87,22%. Situacija se menja kod nodus pozitivnih pacijenata; preživljavanje kod duktalnih je veće i iznosi 58,34%, naspram petogodišnjeg preživljavanja od 46,68%, kod pacijenata sa lobularnim karcinomom.

Na preživljavanje statistički značajno utiče stadijum bolesti, ako se drugi i treći svrstaju u jednu grupu ($r = 0,0382$, Log-rank test); bolesnice u prvom stadijumu, imaju značajno veće petogodišnje preživljavanje u odnosu na drugi i treći stadijum zajedno (slika 2)...

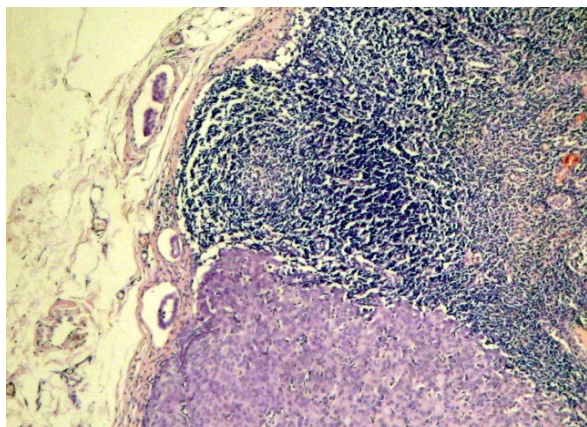


Slika 2. Preživljavanje u različitim stadijumima bolesti

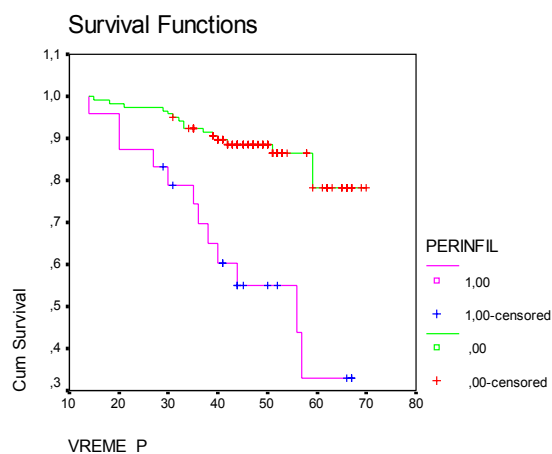
...kod pacijenata u prvom stadijumu ono iznosi 96,30%, a u drugom i trećem 64,34%. U okviru nodalnog statusa, na preživljavanje statistički značajno utiče i prisustvo karcinomske infiltracije perinodalnog masnog tkiva ($r = 0,0000$, Log-rank test). Ako je nema, petogodišnje preživljavanje je 78,34%, dok je u grupi nodus pozitivnih karcinoma sa perinodalnom infiltracijom masnog tkiva (slika 3) ukupno preživljavanje znatno manje i iznosi 32,93%. (slika 4).

Na preživljavanje značajno ($r = 0,0000$, Log-rank test) utiče prisustvo vaskularne invazije (slika 5), kao i veličina

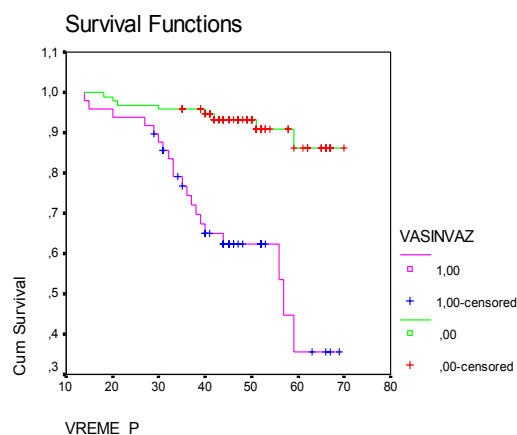
tumora, ($r=0,0156$, Log-rank test), ako se klasifikuju u dve grupe: grupa manja od 2cm i grupa karcinoma većih od 2cm.



Slika 3. Tumorski depozit u limfnom nodusu i perinodalna infiltracija masnog tkiva (HE bojenje, uveličanje x10)

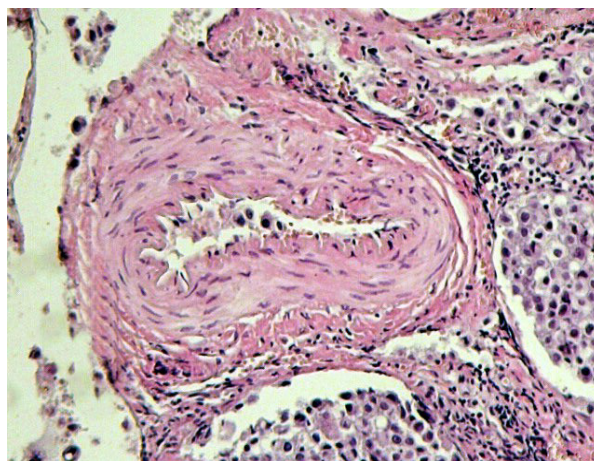


Slika 4. Uticaj perinodalne infiltracije na preživljavanje



Slika 5. Uticaj vaskularne invazije na preživljavanje pacijenata

U prvoj grupi pacijenata sa manjim tumorima preživljavanje je 96,97%, a u drugoj grupi iznosi 63,67%. Ako vaskularna invazija nije prisutna ukupno preživljavanje je 86,12%, a ako postoji (slika 6) petogodišnje preživljavanje je znatno manje i iznosi 35,67%



Slika 6. Invazija krvnog suda malignim ćelijama (HE bojenje, uveličanje x40)

DISKUSIJA

Karcinom dojke nastaje iz epitelnih ćelija terminalne duktolobularne jedinice žlezdanog parenhima. Nešto češće se javlja u levoj dojci, sa odnosom 1,1 :1, pri čemu je 40 do 50% karcinoma lokalizovano u gornjem spoljašnjem kvadrantu, a učestalost lokalizacija postepeno opada u ostalim regijama, od centralnog, gornjeg unutrašnjeg, donjeg spoljašnjeg pa sve do donjeg unutrašnjeg kvadranta.³ Prema našim rezultatima u desnoj dojci je lokalizovano 55% tumora, u levoj 45%, dok je distribucija po kvadrantima bila slična objavljenim podacima, osim postojanja inverzije odnosa između centralnog i gornjeg unutrašnjeg kvadranta. Ukupna prosečna starost pacijentkinja je bila 57,4 godine, što je za 4 godine manje od proseka u Americi.⁴ Uopšte, iako je u svetu uočen trend povećanja incidence karcinoma dojke kod žena starijih od 70 godina, to se u literaturnim izveštajima ne vidi, jer se one zbog nemogućnosti primanja optimalne terapije, uglavnom isključuju iz kliničkih i istraživačkih studija.⁴ Mi nismo pravili starosnu selekciju, tako da pacijentkinje preko 70 godina čine čak 15,8% ispitivane populacije. Uticaj starosti na preživljavanje je diskutabilan, sa konfliktnim izveštajima,⁵ mada noviji podaci ukazuju da mlađi pacijenti imaju lošiju prognozu,⁶ sa čime nisu saglasni naši rezultati.

Prosečna veličina karcinoma u našoj seriji je 30mm, raspona od 7-88mm, sa prisutnim metastazama u prosečno

3 limfna čvora. Histološki gradus karcinoma se određuje na osnovu arhitekturnih i citoloških karakteristika. Više puta je modifikovan, sa do danas, nerešenim nedostacima, u vidu velike subjektivnosti u proceni, nemogućnosti adekvatnog gradiranja lobularnih karcinoma i td.⁷ Neki autori smatraju, da najveću prognostičku funkciju histološki gradus ima u grupi nodus negativnih pacijenata, sa graničnim vrednostima veličine tumora između različitih T kategorija.⁸

Dobro je poznat i prognostički značaj nodalnog statusa kod karcinoma dojke. Velika SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) studija, koja obuhvata 24740 pacijenata, pokazuje da petogodišnje preživljavanje kod N0, N1 i N2 statusa iznosi 92%, 81% i 57%.⁹ Prezentovan je i značaj infiltracije perinodalnog masnog tkiva kao i invazije eferentnih nodalnih limfnih sudova,¹⁰ što potvrđuju i naši rezultati sa statistički značajnim uticajem na ukupno preživljavanje. Ako je nema, petogodišnje preživljavanje pacijenata je 78%, dok je u grupi nodus pozitivnih karcinoma sa perinodalnom infiltracijom masnog tkiva ukupno preživljavanje znatno manje i iznosi 33%. Kod nodus negativnih karcinoma, preživljavanje pacijenata je 88%, a kod nodus pozitivnih 47%, što takođe pokazuje statističku značajnost. Pinder¹¹ je pokazao strogu povezanost između zahvaćenosti limfnih nodusa i vaskularne invazije, dokazujući da je ona nezavistan prognostički parametar. Iako ovo nije široko prihvaćeno, mi se slažemo sa autorima koji ukazuju na njen veliki značaj. U našoj seriji karcinoma, na preživljavanje značajno utiče prisustvo vaskularne invazije, i tada iznosi 36% naspram 86% kod pacijenata gde ona nije verifikovana.

I veličina tumora je jedan od važnijih prognostičkih faktora. Carter i saradnici⁹ su ispitivanjem više od 13000 karcinoma dojke, prezentovali da kod nodus negativnih pacijenata petogodišnje preživljavanje zavisi od veličine i da isnosi 99%, 89% i 86%, kod tumora manjih od 1cm, 1-3cm i 3-5cm. Mi smo našli da tumori veličine do 2cm, imaju statistički značajno veće petogodišnje preživljavanje, u odnosu na grupu preko 2cm. U prvoj grupi preživljavanje je 96,97%, a u drugoj sa tumorima većim od 2cm iznosi 63,67%. U našem istraživanju, u prvom stadijumu bolesti se nalazilo 18,62% pacijentkinja, u drugom 51,03%, a u trećem 30,34%, što je znatno više od publikovanih serija.⁴ Bolesnice u prvom stadijumu, imaju značajno veće petogodišnje preživljavanje (96%) u odnosu na drugi i treći stadijum zajedno (64%).

Međutim, jako je važno istaći, da naša statistička analiza nije pokazala značajne uticaje i korelacije, kada smo za veličinu tumora koristili tačnu vrednost u milimetrima, za nodalni status kategorije N0,N1,N2 N3 ili broj zahvaćenih

čvorova, a za stadijum bolesti I, II i III, što su potvrdile i multivarijantne analize gde nismo pronašli nezavistan prognostički značaj ni jednog od ovih faktora. Ovo je u vezi sa brojnim dilemama i problemima vezanim za TNM i AJCC stadiranje,^{12,13} što se vidi i kroz njihove brojne modifikacije i revizije. Najveći broj nedoumica u stadiranju karcinoma dojke vezan je za kategoriju T. Malignost tumora po definiciji podrazumeva sposobnost invazije i metastaziranja, a kako in situ karcinomi nemaju ove osobine, smatra se da ove promene ne pripadaju TNM klasifikaciji i da su adekvatniji nazivi intraepitelne neoplazije (LIN ili DIN) kako ih je definisao Tavassoli.¹⁴ Druga dilema je veličina tumora, koja iako bitan prognostički faktor, često proizvodi oprečne rezultate. Polemika je vezana za samo merenje (najveći prečnik naspram tri dimenzije) i za granične vrednosti veličine tumora koje ga uvode u nižu ili višu T klasu (19 ili 49mm). Sličan problem postoji i kod nodalnog statusa, za granične N1-2 ili N2-3 grupe.¹⁵ Ovim se objašnjava i sličan prognostički značaj bliskih T i N kategorija, kao i najbolje korelacije koje su dobijene za jasan T1 i N0 stadijum. Veronesi smatra da se najprecizniji rezultati dobijaju poređenjem realne veličine tumora sa drugim parametrima, a ne svrstavanjem u T1, 2 ili 3 grupu, što se odnosi i na broj pozitivnih čvorova u N kategoriji.¹⁶ U okviru nodalnog statusa nedoumica postoji i oko ukupnog broja odstranjenih čvorova i njihovog anatomskeg nivoa zahvaćenosti,¹⁷ oko klasifikovanja mikrometastaza i broja sentinel nodusa,¹⁸ a smatra se da, zbog izraženog prognostičkog značaja, kao posebnu N klasu treba uvesti slučajeve metastatski pozitivnih čvorova sa ektranodalnom ekstenzijom. Posebnu pažnju treba posvetiti i lokalizaciji tumora u unutrašnjim i centralnom kvadrantu, zbog teškoća vezanih za disekciju regionalnih limfnih čvorova; u ovom slučaju, unutrašnji mamarni čvorovi su mesto primarne limfne drenaže tkiva dojke, a samim tim i karcinoma. Međutim oni se rutinski ne odstranjuju i ne analiziraju, što maskira grupu nodus negativnih slučajeva. Po Veronesi-ju,¹⁶ na ovaj način se pogrešno klasifikuje 10% nodus pozitivnih karcinoma dojke. Iz ovih razloga je jako važno notirati unutrašnju i centralnu lokalizaciju, kao potencijalno lošiju prognostičku grupu, a ukoliko su u ovom slučaju prisutni i depoziti u aksilarnim nodusima, preživljavanje je manje od 30%.¹⁹ Dalje, TNM klasifikacija simultane, bilateralne i metahrone, kontralateralne tumore posmatra kao zasebne celine, pa ostaje otvoreno pitanje da li bilateralni karcinom dojke zapravo predstavlja sistemsku bolest ili ih na osnovu njihovog stadijuma i fenotipa treba posebno tretirati, zbog čega ih mi nismo posebno analizirali u ovoj studiji.

Preživljavanje pacijenata sa karcinomom dojke je svakim danom u porastu, što je rezultat ranijeg otkrivanja bolesti, mera prevencije, novih metoda detekcije i

primene efikasnijih terapijskih protokola. Danas, u Americi, ukupno preživljavanje iznosi 85%,²⁰ pri čemu je kod pacijenata sa lokalizovanom bolešću 98%, sa regionalnom bolešću 83,5%, a znatno kraće kod diseminovane bolesti (27%).²¹ U našoj ispitivanoj populaciji petogodišnje ukupno preživljavanje je 69,3%, što je znatno manje od objavljenih podataka. Mogući razlozi su starost pacijenata (15,8% je starije od 70 godina), kasnije dijagnostikovanje bolesti (čak 30% u trećem, a 51% u drugom stadijumu bolesti) i ne primenjivanje optimalnih protokola lečenja (recimo, terapija trastuzumab-om je u Srbiji odobrena 2006. godine²²). Kada smo izračunavali i poredili rezultate preživljavanja u određenim kategorijama (samo nodus negativne ili samo pacijente u prvom stadijumu), razlike su bile mnogo manje.

Možda bi ovi naši rezultati istraživanja i analize preživljavanja, mogli doprineti celovitijem sagledavanju ove bolesti, kao zdravstvenog, socijalnog i ekonomskog problema, sa ukazivanjem na značaj rane detekcije i potpune dijagnostike, što bi imalo terapijski, a samim tim i veliki prognostički značaj obolelih od karcinoma dojke.

LITERATURA

1. Ferlay J, Bray F, Pisane P, Parkin DM. Cancer incidence and prevalence worldwide. Globocan (CDROM) 2008. IARC Press.
2. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*, 2006; 24: 2137–50.
3. Osborne MP. Breast anatomy and development. In Harris JR ed. *Diseases of the breast*, 2nd edn, Vol. 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 1–13.
4. American Cancer Society. *Breast Cancer Facts&Figures 2005-2006*. American Cancer Society, Atlanta.
5. Holli K, Isola J. Effect of age on the survival of breast cancer patients. *Eur J Cancer*, 1997; 33:425–8.
6. Dubsky PC, Gnant MF, Taucher S et al. Young age as an independent adverse prognostic factor in premenopausal patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2002; 3:65–72.
7. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D et al. Prognostic factoris in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*, 2000;124: 966-78.
8. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist*, 2004; 9(6):606-16.
9. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*, 1989; 63:181–7.
10. Hasebe T, Sasaki S, Imoto SH, Ochiai A. Histological Characteristics of Tumor in Vessels and Lymph Nodes Are Significant Predictors of Progression of Invasive Ductal Carcinoma of the Breast: A Prospective Study. *Hum Pathol*, 2004; 35:298-308.
11. Pinder SE, Ellis IO, Galea M et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large series with long-term follow-up. *Histopathology*, 1994; 24: 41–7.
12. Singletary SA, Allred C, Ashley P et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging system for breast cancer staging. *J Clin Oncol*, 2002; 20: 3628–36.
13. Sobin LH, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*, UICC, Wiley-Liss, New York, 2002.
14. Tavassoli FA, Devilee P. *World Health Organization Classification of Tumours: Tumors of the Breast and Female Genital Organs*. IARC Press, International Agency for Research on Cancer: Lyon, 2003; 18-9.
15. Connolly JL. Changes and Problematic Areas in Interpretation of the AJCC Cancer Staging Manual, 6th Edition, for Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med*, 2006; 130:287–91.
16. Veronesi U, Viale G, Rotmensz N, Goldhirsch A. Rethinking TNM: Breast cancer TNM classification for treatment decision-making and research. *The Breast*, 2006;3(1):3-8.
17. Canavese G, Catturich A, Vecchio C et al. Prognostic role of lymph-node level involvement in patients undergoing axillary dissection for breast cancer. *Eur J Surg Oncol*, 1998; 24: 104–9.
18. Lee AHS, Ellis IO, Pinder SE et al. Pathological assessment of sentinel lymph node biopsies in patients with breast cancer. *Virchows Arch Pathol Anat*, 2000; 436: 97–101.
19. Veronesi U, Cascinelli N, Greco M et al. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Ann Surg*, 1985; 202:702-7.
20. Brenner H, Gondos A, Arndt V. Recent major progress in long-term cancer patient survival disclosed by modelled period analysis. *J Clin Oncol*, 2007; 25:3274-80.
21. Ries, LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2004*, National Cancer Institute. Bethesda, <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2004/>, posted to the SEER web site 2007.
22. „Sl. glasnik RS“, br.97/2006

Okluzija retinalne arterije kod trudnice

Retinal artery occlusion in a pregnant patient

Tatjana S. Šarenac Vulović¹, Dejan D. Vulović², Mirjana A. Janićijević-Petrović¹, Svetlana S. Paunović¹, Katarina M. Janićijević²

1. Klinika za oftalmologiju, Klinički centar "Kragujevac", Kragujevac
2. Fakultet medicinskih nauka, Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac

PRIMLJEN 29.11.2012.
PRIHVACEN 23.05.2013.

Tatjana S. Sarenac Vulovic¹, Dejan D. Vulovic², Mirjana A. Janicijevic Petrovic¹, Svetlana S. Paunovic², Katarina M. Janicijevic²

1. Clinic of Ophthalmology, Clinical Centre "Kragujevac", Kragujevac, Serbia
2. Faculty of Medical Science, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

RECEIVED 29.11.2012.
ACCEPTED 23.05.2013.

APSTRAKT

Okluzija retinalne arterije je vrlo retka kod osoba mlađih od 30 godina, posebno ukoliko imaju prisustvo predisponirajućih faktora. Smanjenje vidne oštine je vrlo retko kod trudnica, a češće se sreće u stanju eklampsije ili nekih hematoloških i kardioloških poremećaja.

Na Kliniku za oftalmologiju Kliničkog centra "Kragujevac" je primljena prvorotka stara 26 godina u 31. nedelji trudnoće sa iznenadnim gubitkom vida na desnom oku, u ranim jutarnjim satima. Pregled očnog dna je ukazivao na spazam centralne retinalne arterije. U ovakvim stanjima neophodno je sprovesti hitno oftalmološko, ginekološko i hematološko ispitivanje.

Možemo da zaključimo da ovakva stanja su vrlo retka i da mogu da se očekuju kod trudnica sa hipotenzijom, poremećenim lipinim statusom i blagom anemijom. Rani terapijski tretman može da bude koristan u borbi za poboljšanje vidne oštine.

Ključne reči: trudnoća; retinalna arterija; spazam.

ABSTRACT

Retinal artery occlusions are rare in people younger than 30 years, and the great number of them has detectable etiological disorder. Visual acuity disturbances in pregnant women were documented infrequently and in the simultaneous presence of toxemia during pregnancy or with some hematological or heart disorders.

A 26-year old woman-primigravida at 31 weeks' gestation presented with sudden decreased vision in her right eye early in the morning. Fundus examination indicated for retinal arterial spasm. Complete blood examination, obstetric and internal examination must be performed in such cases.

We can conclude that this case is preliminary experience and that we can expect retinal arterial occlusion in pregnant patients with hypotension, disturbed lipid profile and mild anemia. Early effective treatment can be useful in the struggle for vision gain.

Keywords: pregnancy; retinal artery; spasm.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Tatjana Šarenac, Zmaj Jovina 14/30, 34000 Kragujevac, Tel. 062219915, E-mail: tvoja.tanja@yahoo.com

Tatjana Sarenac, MD, Zmaj Jovina 14/30, 34000 Kragujevac, Serbia, Phone. +38162219915, E-mail: tvoja.tanja@yahoo.com

INTRODUCTION

Retinal artery occlusions are rare in people younger than 30 years, and the great number of them has detectable etiological disorder.¹ Generally, retinal artery occlusion is a disease of the old age associated with atherosclerotic plaques.² Visual acuity disturbances in pregnant women were documented infrequently and in the simultaneous presence of toxemia during pregnancy or with some hematological or cardiological disorders.²

CASE REPORT

A 26-year-old woman - primigravida at 31 weeks' gestation was referred to our Clinic with sudden decreased vision in the right eye early in the morning, one day before the hospitalization. She had no history of ocular disease. Her only history of systemic disease was regular. She had no problems associated with her pregnancy. Visual acuity on the right eye was loss of light perception with presented afferent pupilar defect, and on the left eye it was quite normal. Intraocular pressure measurements were 8 mmHg in the right eye and 14 mmHg in the left eye. The anterior segments and lenses of both eyes were unremarkable. Fundus examination of the right eye showed a pale retina along the infratemporal vascular arcade associated with diffuse macular edema, with infratemporal branch of retinal artery as thin red fade line (Fig.1.a). The pigmented scar in infratemporal region was nearby the spasm localization. The scar was old retinal change; probably of toxoplasmatic etiology. Fundus of the left eye had no changes (Fig.1.b). OCT findings indicated for ischemic macular edema with no active satellite nearby the scar.

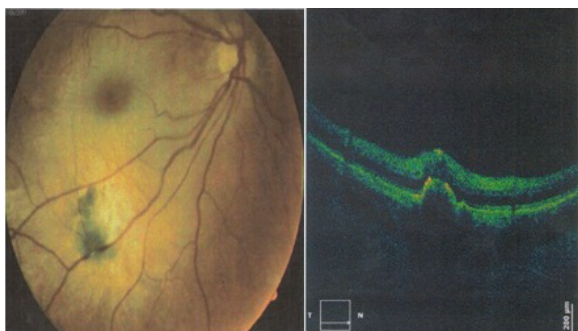


Figure 1a). Photo fundus and OCT findings a) right eye

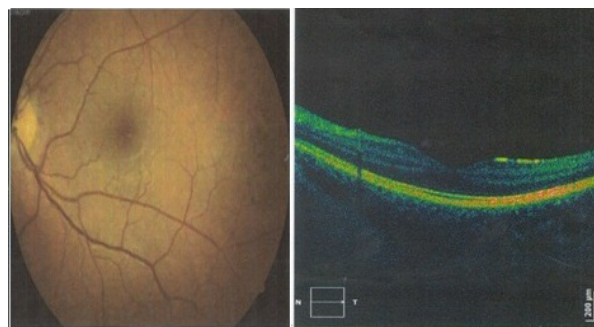


Figure 1b). Photo fundus and OCT findings b) left eye

Patients blood pressure was 100/60 mmHg and the weight gain was 8kg. Obstetrics and internal medicine consultations were also obtained. Laboratory studies included a complete blood count, erythrocyte sedimentation rate, platelet count, prothrombin time, activated prothrombin time, bleeding time, lipid profile, plasma fibrinogen, C-reactive protein and some immunological examinations - antinuclear antibody, levels of immunoglobulins (IgG, IgM and IgA for Toxoplasmosis gondi), antimitochondrial antibody.

Laboratory workup was regular, except for erythrocyte sedimentation rate, fibrinogen, and disturbed lipid profile, increased C-reactive protein and mildly exposed anemia. Quantitative immunoglobulins were within normal limits.

We performed treatment with consultation of gynecologist with hyperosmotic solutions (sol. Manitol 250ml 20%, i.v., per 12 hours for three days) and digital massage of the eyeball with ocular beta-blocker usage. Next morning visual acuity of our patient improved to 0.5/ 60 m. After three days visual acuity was 0.2 - 0.3.

DISCUSSION

Blindness in most cases originates from retinal abnormalities, vascular lesions and detachment. Occlusion of the retinal artery with vasospasm is accompanied with delayed painless and deep blindness with premonitory signs of visual disturbances. But, occlusion of retinal artery attributed to embolism is associated by sudden blindness. An embolus like occlusion reason is less common than thrombus; the latter is being the result of disorder such as endarteritis or atherosclerosis.¹

Brown et al., reported two pregnant patients with retinal artery occlusion and with history of migraine and one with increased factor VIII activity.¹ Only two cases of preg-

nant patients with branch retinal occlusion were reported and associated with amniotic fluid embolism during abortion or induction of delivery. Retinal artery occlusion is accompanied by atherosclerosis, hypertension, diabetes mellitus, and vascular spasm as in migraines, hypercoagulable states, glaucoma or trauma.²

In 1995. Cunningham et al., experienced blindness in almost 15% of eclamptic women. He presented 13 women with pure cortical blindness and two of them had retinal detachment. In each case, visual acuity returned in four hours to eight days.³

Retinal artery occlusion is very rare at young ages. The mean age of the patients with retinal artery occlusion is 58.5.⁴

Preeclampsia can be characterized by severe generalized or segmental spasm of retinal arteriolas.⁵ The areas of nonperfusion of arterial and venous occlusive may also develop.⁶ Our patient did not have hypertension, proteinuria or generalized body edema. So, preeclampsia was not the reason for impaired vision.

Peripartum cardiomyopathy can be the main reason for vision loss in pregnant patients.⁷

Vascular retinal occlusions can be reported in relation with thrombophilia with increased haematocrit, elevated levels of lipoprotein and erythrocyte aggregation rate. Malignancy, pregnancy, oestrogen therapy and paroxysmal nocturnal therapy have all been associated with retinal vascular disease.⁸

According to references, visual prognosis may reinstate with embolus dislocation or spasm's relief within one hour. Lasting time, localization and percentage of obstruction are important for visual prognosis. In patient with retinal artery obstruction whole retina is affected, but in patients with cilioretinal branch occlusion macula and optic nerve head are functional.⁹

Sudden vision loss can be associated with retinal detachment in pregnancy-induced hypertension, but full spontaneous resolution has been achieved without sequel at all patients.¹⁰

Concerning the primary mechanism in obstruction in our case, arterial spasm was the main reason for visual loss. Patients with hypotension, lipid profile disturbances and mildly exposed anemia have risk factor for arterial spasm.

Treatment of these patients is very complicated because of pregnancy. In most cases the urgent therapy give poor vision gain. Early diagnosis can lead to a more effective treatment and limit the extent of the disturbances of vision.

We conclude that this case is preliminary experience and that we can expect retinal arterial occlusion in pregnant patients with hypotension, disturbed lipid profile and mild anemia. Early effective treatment can be useful in the struggle for vision gain.

REFERENCES

1. Brown GC, Magargal LE, Shields JA, Goldberg RE et al. Retinal arterial obstruction in children and young adults. *Ophthalmology* 1981; 88: 18-25.
2. La Monica CB, Foye GJ, Silberman L. A case of sudden retinal artery occlusion and blindness in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 433-5.
3. Cunningham FG, Fernandez CO, Hernandez C. Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1291-8.
4. Gull S, Prentice A. Branch retinal artery occlusion in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101: 77-8.
5. Wagner HP. Arteriolas of the retina in toxemia of pregnancy. *JAMA* 1993; 101: 1380-4.
6. Dinn RB, Harris A, Marcus PS. Ocular changes in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58(2): 137-44.
7. Sheth BP, Mieler WE. Ocular complications of pregnancy. *Curr Opin Ophthalmol* 2001; 12(6): 455-63.
8. Liakakos TM, Daskalaki M, Sfakianoudis K, Vot-teas B, Liakakos M. Permanent unilateral blindness associated with peripartum cardiomyopathy. *Hippokratia* 2009; 13(1): 58-60.
9. Cadot-Roussaeau B, cazalets C, Deakucus C et al. Susac's syndrome in post partum. *Rev Med Interne* 2002;23(7):667-8.
10. Sreckovic S, Janicijevic- Petrovic M, Stefanovic I, Petrovic N, Sarenac T, Paunovic S. Bilateral retinal detachment in a case of preeclampsia. *Bosn J Basic Med Sci.* 2011; 11(2): 129- 31.

Kardio-renalni anemija sindrom: etiopatogeneza, klinički značaj i lečenje

Cardio-renal anemia syndrome: etiopathogenesis, clinical significance and treatment

Saša Jačović¹, Dejan Petrović², Aleksandra Nikolić³,
Vladimir Miloradović⁴, Mileta Poskurica²

1. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Beograd
2. Centar za urologiju i nefrologiju, Klinika za urologiju i nefrologiju, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac
3. Klinika za internu medicinu, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac
4. Klinika za kardiologiju, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

PRIMLJEN 02.11.2012.
PRIHVAĆEN 23.05.2013.

APSTRAKT

Kardio-renalni anemija sindrom čine anemija, zastojna srčana slabost i hronična bolest bubrega. Rad je imao za cilj da analizira faktore rizika, patogenetske mehanizme razvoja kardio-renalnog anemija sindroma i da ukaže na klinički značaj njegovog ranog otkrivanja i pravovremenog lečenja. Analizirani su stručni radovi i kliničke studije koje se bave etiopatogenezom, dijagnostikom i lečenjem kardio-renalnog anemija sindroma. Anemija se definiše kao nivo hemoglobina manji od 130 g/L kod muškaraca i manji od 120 g/L kod žena. Epidemiološki podaci pokazuju da 30-40% bolesnika ima zastojnu srčanu slabost, anemiju i hroničnu bolest bubrega. Glavni uzroci za nastanak anemije kod bolesnika koji boluju od hronične srčane slabosti su nedostatak gvožđa, smanjeno stvaranje eritropoetina i rezistencija na dejstvo eritropoetina. Anemija je značajan faktor rizika za razvoj srčane slabosti i progresiju hronične bolesti bubrega. Kod bolesnika kod kojih postoji nedostatak gvožđa (TSAT < 20%, feritin < 100 ng/mL) primenjuje se gvožđe i.v. u dozi od 200 mg nedeljno, u toku pet nedelja, sa ciljem da se postigne optimalni status gvožđa (TSAT = 20-50%, feritin = 100-500 ng/mL). Kada se postigne optimalni status gvožđa primenjuje se eritropoetin. Ciljni nivo hemoglobina kod bolesnika koji boluju od kardio-renalnog anemija sindroma treba da bude od 100-120 g/L. Rano otkrivanje anemije i pravovremena primena odgovarajućeg lečenja usporavaju napredovanje srčane i bubrežne slabosti, smanjuju stopu morbiditeta i mortaliteta i popravljaju kvalitet života bolesnika sa kardio-renalnim anemija sindromom.

Ključne reči: anemija, zbog deficita gvoždja; srčana slabost; bubrežna slabost, hronična.

Sasa Jacovic¹, Dejan Petrovic², Aleksandra Nikolic³,
Vladimir Miloradovic⁴, Mileta Poskurica²

1. Medicines and Medical Device Agency of Serbia, Belgrade, Serbia
2. Center for Urology and Nephrology, Clinic for Urology and Nephrology, Clinical Centre „Kragujevac“, Kragujevac, Serbia
3. Clinic for Internal Medicine, Clinical Centre „Kragujevac“, Kragujevac, Serbia
4. Clinic for Cardiology, Clinical Centre „Kragujevac“, Kragujevac, Serbia

RECEIVED 02.11.2012.
ACCEPTED 23.05.2013.

ABSTRACT

Cardiorenal anemia syndrome consists of anemia, heart disease and chronic kidney weakness. The goal of this work is to analyze the risk factors, pathogenesis mechanisms of the development of the cardiorenal anemia syndrome and to stress the clinical importance of its early detection and timely treatment. Works written by experts have been analyzed, as well as clinical studies conducted on the subjects of etiopathogenesis, diagnostics and treatment of the cardiorenal anemia syndrome. Results. Anemia is defined as a level of hemoglobin lower than 130 g/L with males and lower than 120 g/L with females. Epidemiological data suggest that 30-40% of the patients have heart disease anemia and the chronic kidney disease. The main causes for the development of anemia with patients suffering from chronic heart (cardiovascular) disease are the insufficiency of iron, reduced erythropoietin production and a resistance to the erythropoietin effects. Anemia is important risk factors for the development of heart weakness and the development of the chronic kidney disease. With patients with iron insufficiency (TSAT < 20%, ferritin < 100 ng/mL), iron is applied in doses of 200 mg per week for a duration of five weeks, with the goal being to achieve the optimal status of iron (TSAT = 20-50%, ferritin = 100-500 ng/mL). After the optimal status had been reached, erythropoietin is applied. The target hemoglobin level with cardiorenal anemia syndrome patients is between 100 and 120 g/L. Early detection of anemia and timely application of adequate treatments slow down the progress of heart and kidney weakness, reduce the morbidity and mortality rates and improve the quality of life of patiental anemia syndrome.

Key words: anemia, iron-deficiency; heart failure; kidney failure, chronic.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Dr Saša Jačović, Čegarska 1/14, 34000 Kragujevac, Tel. 034368689, E-mail: sjacovic@sbb.rs
Sasa Jacovic, MD, Čegarska 1/14, 34000 Kragujevac, Serbia, Phone +3813434368689, E-mail: sjacovic@sbb.rs

UVOD

Kardio-renalni anemija sindrom je klinički sindrom, koji se sastoji iz tri klinička stanja (anemija, zastojna srčana slabost, hronična bolest bubrega), gde svako kliničko stanje može da dovede do razvoja i napredovanja preostala druga dva.^{1,2} Anemija je nezavisan faktor rizika za napredovanje srčane slabosti i hronične bolesti bubrega, a rezultati meta-analize kliničkih studija pokazuju da je anemija i nezavisan faktor rizika za nepovoljan ishod bolesnika koji boluju od srčane slabosti.³ Rano otkrivanje anemije i pravovremena primena odgovarajućeg lečenja usporavaju napredovanje srčane i bubrežne slabosti, smanjuju stopu morbiditeta i mortaliteta i popravljaju kvalitet života bolesnika sa kardio-renalnim sindromom.¹⁻³

Definicija i etiopatogeneza anemije u kardio-renalnom sindromu

Kod bolesnika koji boluju od hronične slabosti srca anemija se definiše kao nivo hemoglobina manji od 130 g/L kod muškaraca i manji od 120 g/L kod žena (kriterijumi svetske zdravstvene organizacije-WHO).^{3,4} Prevalencija anemije u hroničnoj srčanoj slabosti iznosi 30%, oko 50% bolesnika ima i hroničnu bolest bubrega (JGF < 60 ml/min/1,73m²), 30% ima težak poremećaj funkcije bubrega (JGF < 30 ml/min/1,73m²), a 30-40% bolesnika ima anemiju, srčanu slabost i hroničnu bolest bubrega.⁵ Rezultati kliničkih ispitivanja pokazuju da je poremećaj funkcije bubrega snažniji predviđač nepovoljnog ishoda bolesnika koji boluju od srčane slabosti, u odnosu na ejakcionu frakciju ili NYHA funkcionalnu klasu.⁵

Uzroci nastanka anemije kod bolesnika koji boluju od hronične srčane slabosti se mogu podeliti u tri grupe: nedostatak gvožđa, smanjeno stvaranje eritropoetina, rezistencija na dejstvo eritropoetina.³⁻⁶ Nedostatak gvožđa je prisutan u 20% bolesnika koji boluju od srčane slabosti, a glavni uzroci za njegov nastanak su: smanjena reapsorpcija gvožđa zbog otoka sluznice gastrointestinalnog trakta, povećan gubitak gvožđa zbog okultnog gastrointestinalnog krvarenja (posledica uzimanja antiagregacione i antikoagulantne terapije), smanjeno oslobađanje gvožđa iz depoa u organizmu zbog mikroinflamacije (medijatori zapaljenja) i povećanog stvaranja hepcidina u jetri. Hepcidin smanjuje feroportin u enterocitima creva (smanjena reapsorpcija gvožđa) i oslobađanje gvožđa iz depoa gvožđa u organizmu (ćelije jetre, makrofagi).³⁻⁶ Stvaranje endogenog eritropoetina (glikoprotein molekulske mase 34 kDa) je smanjeno zbog hronične bolesti bubrega (JGF < 60 ml/min/1,73m²), ali i zbog dejstva medijatora za-

paljenja (interleukin-6 i tumor nekrotizirajući faktor alfa).³⁻⁶ Smanjeno dejstvo eritropoetina na eritrocitnu lozu u kostnoj srži (proliferacija i diferencijacija ćelija prekursora eritrocitne loze), u hroničnoj slabosti srca, nastaje zbog statusa mikroinflamacije (dejstvo medijatora zapaljenja) i upotrebe pojedinih lekova (blokatori konvertaze angiotenzina I, blokatori receptora za angiotenzin II).³⁻⁶ U dodatne faktore za razvoj anemije u hroničnoj slabosti srca spadaju: hemodilucija zbog viška tečnosti, smanjena apsorpcija folne kiseline i vitamina B12.³⁻⁶

Uticaj anemije na razvoj i progresiju srčane slabosti

Anemija je značajan uzrok hipertrofije leve komore.⁷ Ishemija i zbog nje neadekvatna oksigenacija tkiva aktiviraju hemodinamske i nehemodinamske adaptacione mehanizme. Ne-hemodinamska adaptacija uključuje povećano endogeno stvaranje eritropoetina i povećanje koncentracije 2,3-difosfoglicerata u eritrocitima. Hemodinamski mehanizmi adaptacije se uključuju kada je koncentracija hemoglobina manja od 100 g/L, a posledica njihove aktivacije je opterećenje leve komore volumenom.⁷ Opterećenje leve komore volumenom (povećan dijas-tolni stres zida leve komore) dovodi do postavljanja novih sarkomera u nizu i povećanja unutrašnjeg dijametra leve komore. Proces dilatacije leve komore povećava sistolni stres zida leve komore, a on podstiče paralelno postavljanje novih sarkomera, pri čemu zid leve komore zadebljava i razvija se ekscentrična hipertrofija leve komore.^{7,8} Zbog hipertrofije leve komore povećava se put koji kiseonik-O₂ treba da pređe od krvnog suda do miocita, što pogoduje razvoju ishemije miokarda i srčane slabosti.^{7,8}

Uticaj anemije na progresiju hronične bolesti bubrega

Anemija je faktor rizika za progresiju hronične bolesti bubrega.^{9, 10} Preko hipoksije i oksidativnog stresa ona dovodi do ožiljavanja tubulointersticijuma.^{9, 10} Hipoksija i oksidativni stres stimulišu fibroblaste intersticijuma da pojačano stvaraju proteine vanćelijskog matriksa, a hipoksija smanjuje stvaranje metaloproteinaza (enzimi koji razgrađuju proteine vanćelijskog matriksa) i povećava ispoljavanje blokatora metaloproteinaza, TIMP-1. Povećano stvaranje i nakupljanje proteina vanćelijskog matriksa u intersticijumu bubrega i smanjeno stvaranje metaloproteinaza, imaju za posledicu ožiljavanje tubulointersticijuma. Ožiljavanje tubulointersticijuma, progresivni gubitak intersticijumskih kapilara, umetanje vanćelijskog matriksa između peritubulskih kapilara i

tubula, dovodi do dodatne ishemije, razaranja tubula (oštećenje ćelija tubula), smanjenja broja nefrona i progresivnog opadanja jačine glomerulske filtracije.^{9, 10}

Parametri za procenu anemije u hroničnoj slabosti srca

Osnovno ispitivanje anemije treba da obuhvati određivanje: koncentracije hemoglobina, indeksa eritrocita (MCV, MCH), apsolutnog broja retikulocita, merenje koncentracije feritina u serumu, određivanje zasićenja transferina gvožđem (TSAT) i određivanjem C-reaktivnog proteina u serumu. Potpunije ispitivanje treba da uključi i tetsove za utvrđivanje hemolize (haptoglobin, LDH, bilirubin, Coombs-ov test), elektroforezu hemoglobina, utvrđivanje okultnog gastrointestinalnog krvarenja, a u određenim slučajevima i pregled kostne srži.^{11, 12}

Lečenje kardio-renalnog anemija sindroma

Primena gvožđa

Metabolizam gvožđa

Ukupna količina gvožđa u organizmu iznosi 3000-5000 mg, dnevno se iz gastrointestinalnog trakta apsorbira 1-2 mg gvožđa, a ista tolika količina i dnevno izluči iz organizma. Najveći deo gvožđa je u hemoglobinu eritrocita (1800-2000 mg), mioglobina mišića sadrži približno 300 mg, a oko 600 mg je deponovano u retikuloendotelnom sistemu (jetra, makrofagi). Dnevno se 20-25 mg gvožđa transportuje do koštane srži i koristi za stvaranje novih eritrocita, a ista količina gvožđa se vraća makrofagima zbog razgradnje i fagocitoze starih eritrocita.¹³ Najaktivniji deo gvožđa nalazi se u plazmi, vezan je za transferin u količini od 3 mg i povezuje sve druge odeljke gvožđa u organizmu.¹³ Homeostaza gvožđa je najvećim delom regulisana apsorpcijom gvožđa u duodenumu i proksimalnom jejunumu. Postoje dva različita puta apsorpcije gvožđa: gvožđe vezano za hem i put apsorpcije gvožđa koje nije vezano za hem (nonhaem put).¹⁴ Gvožđe koje nije vezano za hem je u fero obliku (Fe³⁺), pod dejstvo ferrireductase, enzima u apikalnoj sluznici eritrocita, redukuje se u feri oblik (Fe²⁺).¹⁴ Redukovani, feri oblik gvožđa se apsorbira i unutar enterocita prenosi pomoću transportera za divalentne metale - DMT1 do ferroportina (transportni protein) na bazalnoj membrani enterocita i dospeva u cirkulaciju.¹⁴ Gvožđe koje se u ferioobliku apsorbira i dospeva u cirkulaciju, pod dejstvom hepcidina na bazalnoj

membrani enterocita ili ceruloplazmina u plazmi/krv, pretvara se u fero oblik Fe(III) i u tom obliku vezuje za transferin, koji omogućava transport gvožđa do ostalih odeljaka gvožđa u organizmu.¹⁴ U hroničnoj slabosti srca i bubrega, u miljeu citokina zbog mikroinflamacije, smanjuje se kapacitet transferina da veže gvožđe sa prosečnih 330 µg/dl na 220 µg/dl, usled čega se količina gvožđa vezanog za transferin sa 3 mg smanjuje na 2 mg.¹³ Transport gvožđa iz gastrointestinalnog trakta do plazme i njegov dalje kretanje regulisano je hepcidinom, endogenim peptidom koji se stvara u jetri.¹³ Citokini (interleukin-6) povećavaju stvaranje hepcidina u jetri, a on povećava aktivnost transportera DMT1 u makrofagima, blokira aktivnost ferroportina u ćelijama mukoze gastrointestinalnog trakta (enterocitima) i makrofagima, usled čega se olakšava skladištenje i smanjuje oslobađanje gvožđa u deo (retikuloendotelni sistem: jetra, makrofagi). Osovina hepcidin-ferroportin ima značajnu ulogu u regulaciji homeostaze vanćelijskog gvožđa.^{13, 14}

Procena statusa gvožđa

Bolesnicima kod kojih se dijagnostikuje nedostatak gvožđa, treba primeniti i.v. gvožđe u obliku iron sucrose (Venofer®) ili ferric carboxymaltose (Ferinject®), 200 mg nedeljno, u toku pet nedelja, sa ciljem da zasićenje transferina gvožđem bude >20% (20-50%), a koncentracija feritina u serumu > 100 µg/L (100-500 µg/L).¹¹⁻¹⁵ Intravenska primena gvožđa u ovoj dozi ne dovodi do neželjenog dejstva na funkciju bubrega. Nedostatak gvožđa može da dovede do reaktivne trombocitoze i povećanog rizika od tromboembolijskih događaja.¹⁴ Kada se postignu ciljane vrednosti, u fazi održavanja gvožđe se primenjuje i.v. u dozi od 200 mg mesečno u toku šest meseci, uz praćenje parametara za procenu statusa gvožđa na svake četiri nedelje.^{14, 15} Lečenje treba prekinuti ukoliko je koncentracija feritina > 800 µg/L ili ako je koncentracija feritina u serumu od 500-800 µg/L, a zasićenje transferina gvožđem veće od 50%.^{14, 15} Rezultati kliničkih studija: FERRIC-HF (European Effect Intravenous Heart Failure Trial) i FAIR-HF (Ferinject® Assessment in Patients With Iron Deficiency and Chronic Heart Failure) pokazuju da lečenje intravenskim gvožđem popravlja kapacitet fizičke aktivnosti, NYHA funkcionalnu klasu srčane slabosti i kvalitet života bolesnika koji boluju od srčane slabosti.¹³⁻¹⁵

Neželjena dejstva gvožđa

Dva najvažnija neželjena dejstva primene gvožđa su reakcije preosetljivosti i višak gvožđa u organizmu. Iron sucrose i ferric carboxymaltose su preparati gvožđa novi-

je generacije, dobro se podnose, a reakcije preosteljivosti se veoma retko javljaju, gotovo da ih i nema.¹⁴ Nekontrolisana primena gvožđa može da dovede do sekundarnog viška gvožđa (hemosiderosis) u organizmu.^{16,17} Višak gvožđa dovodi do pojačanog nakupljanja gvožđa u različitim tkivima, uključujući miokard i tkivo endokrinog sistema. Usled nakupljanja gvožđa u kardiomiocitima razvija se kardiomiopatija (kardiomiopatija izazvana viškom gvožđa-IOC (iron overload cardiomyopathy)).^{16,17} Kardiomiopatija usled viška gvožđa se klinički ispoljava poremećajem dijasolne funkcije, srčanim aritmijama, a u kasnijem stadijumu i razvojem dilatativne kardiomiopatije i poremećajem sistolne funkcije. U diferencijalnoj dijagnozi poremećaja srčanog ritma kod bolesnika sa bubrežnom slabošću koji se leče gvoždjem neophodno je, pored drugih, posebno uzeti u obzir uzroke koji su česti u ovoj subpopulaciji bilo zbog osnovnog oboljenja¹⁸ bilo zbog pridruženih komorbiditeta i njihovih komplikacija.¹⁹ Višak gvožđa je potencijalno reverzibilan uzrok srčane slabosti, a lečenje se sastoji u primeni flebotomije, helatora gvožđa (deferioxamine, deferiprone, deferasirox), antioksidanasa i blokatora kalcijumskih kanala.^{16,17}

Primena eritropoetina

Eritropoetin je glikoprotein molekulske mase 34 kD, koji ima značajnu ulogu u pretvaranju ćelija BFU-E (burst-forming unit erythroid cells) u ćelije CFU-E (colony-forming units-erythroid), koje se diferenciraju u proeritroblaste.¹³ Eritropoetin treba primeniti kod bolesnika koji boluju od kardio-renalnog anemija sindroma (EF < 40%, JGF < 60 ml/min/1,73m²), kod kojih je nivo hemoglobina < 110 g/L, postignut optimalan status gvožđa u organizmu i isključeni drugi uzroci anemije.³⁻⁶ Primenuju se različite vrste eritropoetina, a željeni ciljni nivo hemoglobina treba da iznosi 100-120 g/L, tabela 1.³⁻⁶

Tabela 1. Vrste eritropoetina: doza i učestalost primene

Vrsta eritropoetina	Inicijalna doza	Učestalost doze održavanja
Epoetin- α	50 IU/kg, 3 x nedeljno	1-3 x nedeljno
Epoetin- β	20 IU, 3 x nedeljno	1-3 x nedeljno
Epoetin- δ	50 IU/kg, 2 x nedeljno	1-3 x nedeljno
Darbepoetin- α	0,45 μ g/kg, 1 x nedeljno 0,75 μ g/kg, 1 x 2 nedelje	1 x 2 nedelje/1 x mesečno
CERA*	0,6 μ g/kg, 1 x 2 nedelje	1 x mesečno

CERA - Continuous Erythropoietin Receptor Activator

* anemija u hroničnoj bolesti bubrega

Posle primene eritropoetina kontrolu hemoglobina treba uraditi svake druge nedelje, a na adekvatan odgovor na primenjenu terapiju ukazuje povećanje koncen-

tracije hemoglobina od 1,0 g/dl mesečno.^{11,12} U hroničnoj bolesti bubrega, rezultati dobro kontrolisanih kliničkih studija: CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insuficiency), NHCT (Normal Hematocrit Cardiac Trial), CREATE (Early Anemia Treatment with Epoetin Beta), TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp® Treatment) pokazuju da je ciljni nivo Hb veći od 130 g/L povezan sa većim rizikom od tromboembolijskih događaja (moždani udar) i smrti u odnosu na ciljni nivo manji od 120 g/L.^{13, 20-22} Stopa opšteg mortaliteta je za 20% veća u grupi bolesnika sa ciljnim nivoom hemoglobina većim od 13 g/dl.^{20, 21} Rezultati kliničke studije RED-HF (Reduction of Events With Darbepoetin Alfa in Heart Failure) treba da daju odgovor na pitanje rizika i korisnosti od ostvarivanja ciljnog nivoa hemoglobina od 13 g/dl, kod bolesnika koji boluju od hronične srčane slabosti.^{13, 20}

Klinička ispitivanja pokazuju da eritropoetin podiže nivo hemoglobina, povećava iskorišćavanje kiseonika od strane miokarda, popravlja ejakcionu frakciju leve komore, funkcionalnu klasu NYHA srčane slabosti i klirens endogenog kreatinina.⁴

Rezultati eksperimentalnih ispitivanja pokazuju da eritropoetin blokira apoptozu ćelija (programirana smrt ćelija) i stimuliše proces neoangiogeneze (stvaranje novih krvnih sudova).⁴ Eritropoetin povećava broj i popravlja pokretljivost progenitorskih endotelih ćelija u cirkulaciji (EPC - endothelial progenitor cells) i stimuliše ispoljavanje VEGF (vascular endothelial growth factor) u ishemijskom tkivu miokarda. VEGF je snažan stimulus za diferencijaciju EPC ćelija i njihovu ugradnju u sloj endotela zida krvnog suda.⁴ Eritropoetin ima značajnu ulogu u zaštiti miocita od oštećenja podstaknutog ishemijskom i/ili reperfuzijom. Vezivanjem eritropoetina za receptor započinje kaskada brojnih unutarćelijskih signala, koji blokiraju apoptozu kardiomiocita (aktivira se JAK kinaza i ispoljavaju Bcl-2 i Bcl-X proteini, koji blokiraju apoptozu). Eritropoetin aktivira kinazu fosfoinozitida 3 i kinazu proteina B i blokira oslobađanje proteina koji podstiču apoptozu (citohroma C i kaspaze 3 iz membrane mitohondrija kardiomiocita). Smanjenje koncentracije ovih proteina (proteini „smrti ćelija“) u citoplazmi ćelija blokira njihovu apoptozu.⁴ Blokiranjem apoptoze kardiomiocita smanjuje se stvaranje ožiljnog tkiva u mikardu i usporava se napredovanje srčane slabosti.⁴ Podaci iz eksperimentalnih ispitivanja pokazuju da eritropoetin blokira oksidativni stres i apoptozu epitelnih ćelija proksimalnih tubula i sprečava oštećenje i ožiljavanje tubulointersticijuma.^{23, 24} Vezivanjem eritropoetina za receptor na površini epitelnih ćelija proksimalnih tubula, aktiviraju se Bcl-2 i Bcl-x proteini i blokira oslobađanje proteina caspase 9, a sve to za posledicu ima blokiranje apoptoze epitelnih ćelija

proksimalnih tubula, sprečavanje ožiljavanja tubulointersticijuma i opadanja funkcije bubrega.^{23, 24}

U kliničkoj praksi ciljni nivo hemoglobina koji treba ostvariti lečenjem anemije sa ESA terapijom, kod bolesnika koji boluju od srčane slabosti, treba da iznosi 10-12 g/dl (11-12 g/dl), a dobro kontrolisane randomizirane kliničke studije treba preciznije da definišu odnos korist/rizik od ostvarivanja ciljnog nivoa hemoglobina od 13-15 g/dl u ovoj populaciji bolesnika.⁴ Rezultati meta-analize kliničkih studija, koje su ispitivale korist i rizik primene ESA u lečenju anemije kod bolesnika koji boluju od srčane slabosti i imaju klirens endogenog kreatinina > 60 ml/min/1,73m², pokazuju da upotreba ESA značajno smanjuje broj hospitalizacija zbog hronične slabosti srca, popravlja podnošljivost fizičkog opterećenja, popravlja ejakcionu frakciju leve komore, smanjuje koncentraciju BNP-a u serumu, popravlja NYHA funkcionalnu klasu srčane slabosti, popravlja kvalitet života ovih bolesnika (izmeren MLHFQ skorom) i značajno ne povećava rizik od ozbiljnih neželjenih događaja (infarkt srca, tranzitorni ishemijski atak, infarkt mozga, tromboza vena).⁶ Rezultati dobro kontrolisanih kliničkih studija sa većim brojem bolesnika treba preciznije da definišu ciljnu vrednost hemoglobina, korist i rizik od primene ESA agenasa (ishod), kod bolesnika koji imaju srčanu slabost i anemiju.^{5, 6} Rezultati kliničke studije RED-HF (Reduction of Events With Darbepoetin Alfa in Heart Failure), koja je uključila bolesnike sa hemoglobinom od 9-12 g/dl, ejakcionom frakcijom ≤ 40% i NYHA klasom 2-4, treba da daju odgovor na pitanje koristi i rizika (da li lečenje anemije sa darbepoetinom kod bolesnika sa poremećajem sistolne funkcije leve komore smanjuje rizik od opšteg mortaliteta ili prijem na bolničko lečenje zbog pogoršanja srčane slabosti) od ostvarivanja ciljnog nivoa hemoglobina ≥ 13 g/dl (13-14,5 g/dl).¹³ Prvi rezultati kliničke studije RED-HF ukazuju da ne postoji veća učestalost neželjenih događaja u grupi bolesnika sa ciljnim nivoom od 13 g/dl (hipertenzija, venska tromboza, embolija pluća, infarkt miokarda, infarkt mozga).¹³

Neadekvatan odgovor na eritropoetin

Neodgovarajući odgovor na eritropoetin se definiše kao povećanje hemoglobina manje od 1,0 g/dl mesečno, ili kao nemogućnost da se postigne ciljni nivo hemoglobina od 110-120 g/L (hematokrit 33-36%), primenom eritropoetina s.c. u dozi od ≥ 300 IU/nedeljno, u toku 4-6 nedelja.²⁵ Nedostatak gvožđa u organizmu je najčešći uzrok neodgovarajućeg odgovora na eritropoetin. U ostale uzroke neadekvatnog odgovora na eritropoetin spadaju: nedostatak vitamina B12, folne kiseline, vitamina C i kar-

nitina, upotreba ACE inhibitora, sekundarni hiperparatireoidizam i prisustvo anti-EPO antitela.^{25, 26}

Neželjena dejstva eritropoetina

Dve najznačajnije komplikacije lečenja anemije eritropoetinom su hipertenzija i povećan rizik od tromboze i tromboembolijskih komplikacija.⁴ Najteža komplikacija primene eritropoetina je PRCA (pure red-cell aplasia). Karakteriše se prisustvom anti-EPO antitela i potpunim odsustvom prekursora crvenih krvnih ćelija u kostnoj srži, a klinički se ispoljava kao teška i progresivna anemija sa naglim početkom.^{26, 27} Odsustvo stvaranja crvenih krvnih ćelija odražava se veoma niskim brojem retikulocita (10.000/mm³), stepen opadanja koncentracije hemoglobina iznosi približno 0,1 g/dl dnevno (~ 1,0 g/dl/nedeljno), a za korigovanje veoma teške anemije potrebna je transfuzija crvenih krvnih ćelija, približno jedna jedinica krvi nedeljno.^{26, 27}

ZAKLJUČAK

Poznavanje mehanizama uticaja anemije na progresiju hronične bolesti bubrega i razvoj srčane slabosti, rano otkrivanje anemije i pravovremena primena odgovarajućeg lečenja imaju za cilj da spreče opadanje jačine glomerulске filtracije, dovedu do remisije i regresije bubrežne bolesti, spreče razvoj srčane slabosti i popravke kvalitet života bolesnika koji boluju od kardio-renalnog anemija sindroma. Dobro kontrolisane, prospektivne kliničke studije treba preciznije da utvrde ciljni nivo hemoglobina u populaciji bolesnika koji boluju od hronične srčane slabosti.

ZAHVALNOST

Autori zahvaljuju Ministarstvu za prosvetu i nauku Republike Srbije za projekat br. 175014 čija su sredstva korišćena kao jedan od izvora za finansijsku podršku istraživanja.

LITERATURA

1. Palazzuoli A, Antonelli G, Nuti R. Anemia in cardio-renal syndrome: clinical impact and pathophysiologic mechanism. *Heart Fail Rev* 2011; 16 : 603-7.
2. Petrović D, Jagić N, Miloradović V, Nikolić A, Stojimirović B. Cardiorenal syndrome - definition, classification and basic principles of therapy. *Ser J Exp Clin Res* 2010; 11: 67-71.
3. Van Veldhuisen DJ, Anker SD, Ponikowski P, Macdougall IC. Anemia and iron deficiency in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 485-93.
4. Timmer SAJ, De Boer K, Knaapen P, Götte MJW, van Rossum AC. The potential role of erythropoietin in chronic heart failure: from the correction of anemia to improved perfusion and reduced apoptosis? *J Cardiac Fail* 2009; 15: 353-61.
5. Kazory A, Ross EA. Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 639-47.
6. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Correcting anemia in heart failure: the efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating agents. *J Cardiac Fail* 2010; 16: 649-58.
7. Levin A. Anaemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: a review of the current state of knowledge. *Kidney Int* 2002; 61(80): 35-8.
8. Stojimirović B, Petrović D, Obrenović R. Hipertrofija leve komore kod bolesnika na hemodijalizi: značaj anemije. *Med Pregl* 2007; 60 (2): 155-9.
9. Rossert JA, McClellan WM, Roger SD, et al. Contribution of anaemia to progression of renal disease: a debate. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(1): 60-6.
10. Stojimirović B, Petrović D. Klinički značaj kontrole faktora rizika u sprečavanju progresije hronične slabosti bubrega. *Vojnosanit Pregl* 2006; 63(6): 585-91.
11. European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(5): 2-32.
12. National Kidney Foundation K/DOQI. Clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(1): 182-238.
13. Besarab A, Hörl WH, Silverberg DS. Iron metabolism, iron deficiency, thrombocytosis, and the cardiorenal anemia syndrome. *Oncologist* 2009; 14(1): 22-33.
14. Gonzales-Costello J, Comin-Colet J. Iron deficiency and anemia in heart failure: understanding the FAIR-HF trial. *Eur J Heart* 2010; 12: 1159-62.
15. Anker SD, Comin-Colet J, Filippatos G et al., for the FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361: 2436-48.
16. Gujja P, Rosing DR, Tripodi DJ, Shiyukuda Y. Iron overload cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1001-12.
17. Murphy CJ, Oudit GY. Iron-overload cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Card Fail* 2010; 16: 888-900.
18. Petrović D, Milovanović D, Nikolić A, Poskurica M, Miloradović V, Stojimirović B. Poremećaj srčanog ritma kod bolesnika na hemodijalizi - klinički značaj i lečenje. *PONS Med Čas* 2010; 7: 109-16.
19. Ninković V, Ninković S. Poremećaji QT intervala kod pacijenata sa autonomnom dijabetesnom neuropatijom. *Med Čas* 2012; 46: 24-9.
20. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2010; 153: 23-33.
21. Lipšić E, van der Meer P, van Veldhuisen DJ. Erythropoiesis-Stimulating Agents and Heart Failure. *Cardiovasc Ther* 2011; 29: 52-9.
22. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY et al., for the TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2019-32.
23. Rossert J, McClellan WM, Roger SD, Verbeelen DL. Epoetin treatment: what are the arguments to expect a beneficial effect on renal disease progression?. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 359-62.
24. Rossert J, Fouqueray B, Boffa JJ. Anemia management and the delay of chronic renal failure progression. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(2): 173-7.
25. Drüeke T. Hyporesponsiveness to recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(7): 25-8.
26. Eckardt KU, Casadevall N. Pure red-cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 865-9.
27. Locatelli F, Del Vecchio L. Pure red cell aplasia secondary to treatment with erythropoietin. *J Nephrol* 2003; 16: 461-6.

Uloga proinflammatory dejstava nikotina na moždanu cirkulaciju kod šloga

Role of proinflammatory effects of nicotine on the brain microvasculature in stroke

Nikola Sladojević

Institut za patologiju, Univerzitet u Mičigenu, En Arbor, Mičigen, SAD

PRIMLJEN 10.03.2013.
PRIHVAĆEN 23.05.2013.

Nikola Sladojevic

Department of Pathology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA

RECEIVED 10.03.2013.
ACCEPTED 23.05.2013.

APSTRAKT

Pušenje cigareta je naširoko priznato kao jedan od glavnih faktor rizika za moždani udar na koji je moguće uticati. Dokazi ukazuju na to da nikotin negativno utiče na cerebralni protok krvi i krvno-moždanu barijeru. Skorašnje studije ukazuju da pušenje, a naročito nikotin, ima izražen proinflammatory efekat, izazivajući hroničnu inflamciju microvasculature mozga. Ovo je praćeno povećanom leukocitnom infiltracijom u mozgu tokom ishemije / reperfuzije. Veličina moždanog infarkta je usko povezana sa dozom izlaganja nikotinu, u smislu da veće doze nikotina izazivaju teža oštećenja mozga. I dok su štetne posledice pušenja po zdravlje dobro poznate osnovni mehanizmi toksičnosti nisu u potpunosti razjašnjeni.

Ključne reči: šlog; pušenje duvana; nikotin, cirkulacija.

ABSTRACT

Cigarette smoking is widely recognized as a major modifiable risk factor for stroke. Evidence suggests that nicotine adversely affects cerebral blood flow and the blood-brain barrier. Some recent findings have indicated that cigarette smoking, particularly nicotine, has a profound proinflammatory effect, causing a chronic inflammatory state of brain microvasculature. This was accompanied by enhanced leukocyte infiltration into brain during ischemia/reperfusion. The brain infarct size was closely associated with the exposed dose of nicotine, pinpointing that increased levels of nicotine directly aggravate brain injury. While the harmful effects of smoking on public health have been well demonstrated the underlying mechanisms of toxicity are not completely understood.

Key words: stroke; cigarette smoking; nicotine; circulation.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Nikola Sladojević, Institut za patologiju, Univerzitet u Mičigenu, 7518 MSRB1 1150, W.Medical Center Drive, En Arbor, Mičigen 48109-5602, SAD, Tel: +17347099042, E-mail: nikola@umich.edu

Nikola Sladojevic, Department of Pathology, University of Michigan, 7518 MSRB1 1150, W.Medical Center Drive, Ann Arbor, Michigan 48109-5602, USA, Phone: +17347099042, E-mail: nikola@umich.edu

A stroke or "brain attack" occurs when a blood clot blocks an artery or a blood vessel breaks, interrupting blood flow to an area of the brain. When either of these things happen, brain cells begin to die and brain damage occurs. Two million brain cells die every minute during stroke, increasing risk of permanent brain damage, disability or death. Stroke is the third leading cause of death and the primary cause of long-term disability in the United States, killing over 133,000 people each year, and a leading cause of serious, long-term adult disability. There are an estimated 7,000,000 stroke survivors in the U.S. over age 20. Approximately 795,000 strokes will occur this year, one occurring every 40 seconds, and taking a life approximately every four minutes. About 87 percent of all strokes are ischemic. Hemorrhagic strokes account for thirteen percent of all strokes, yet are responsible for more than thirty percent of all stroke deaths. The estimated direct and indirect cost of stroke in the United States in 2010 is \$73.7 billion.^{1,2}

There are two types of risk factors for stroke: controllable and uncontrollable. Controllable risk factors generally fall into two categories: lifestyle risk factors or medical risk factors. Lifestyle risk factors can often be changed, while medical risk factors can usually be treated. Controllable risk factors are: high blood pressure, atrial fibrillation, high cholesterol, diabetes, atherosclerosis, circulation problems, tobacco use and smoking, alcohol use, physical inactivity, obesity. Uncontrollable risk factors are age, gender, race, family history, previous stroke or TIA, fibromuscular dysplasia, patent foramen ovale.

Cigarette smoking is widely recognized as a major modifiable risk factor for stroke. An estimated 43.8 million people, or 19.0% of all adults (aged 18 years or older), in the United States smoke cigarettes. Cigarette smoking is more common among men (21.6%) than women (16.5%). Cigarette smoking is the leading cause of preventable death in the United States, accounting for more than 440,000 deaths, or one of every five deaths, in the United States each year.³⁻⁷ Smoking causes about a two-fold increase in the risk of stroke occurrence. There is a dose-response relationship between cigarette consumption and stroke risk, whereas smoking cessation leads to a prompt stroke risk reduction. The risk of stroke increased as the number of cigarettes smoked increased. The relative risk of stroke in heavy smokers (>40 cigarettes per day) was twice that of light smokers (fewer than ten cigarettes per day). Lapsed smokers developed stroke at the same level as nonsmokers soon after stopping. Stroke risk decreased significantly by two years and was at the level of nonsmokers by five years after cessation of cigarette smoking.

A substantial body of evidence suggests that nicotine adversely affects cerebral blood flow and the blood-brain barrier and is a risk factor for stroke. Chronic exposure to tobacco or nicotine, a major active component of cigarettes, can cause regional cerebral blood flow (rCBF) following nasal nicotine administration to overnight abstinent tobacco smokers in relationship to the known brain distribution of nicotinic cholinergic receptors (nAChRs). Domino EF et al, in their study have been shown that the brain areas with a large number of nAChRs, such as the thalamus, showed an significant increase in CBF after nicotine nasal spray treatment given in doses of 1-2.5 mg administered to overnight abstinent tobacco smokers. Other areas that have few nAChRs, such as the cerebellum, also showed an increase in relative CBF.⁸ Some recent findings have indicated that cigarette smoking, particularly nicotine, has a profound proinflammatory effect, causing a chronic inflammatory state of brain microvasculature. Shayna T et al, proposed in their analysis that isolated brain microvessels after nicotine exposure shown higher expression of inflammatory mediators, cytokines (IL-1 β , TNF- α , and IL-18), chemokines (CCL2 and CX3CL1), and adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, and P-selectins), and this was accompanied by enhanced leukocyte infiltration into brain during ischemia/reperfusion.⁹ In addition, some recent findings have indicated that cigarette smoking, and particularly nicotine, has a profound proinflammatory effect, causing a chronic inflammatory state with increased levels of circulating leukocytes, C-reactive protein, and fibrinogen, as well as enhanced leukocyte rolling and adhesion in the cerebral microcirculation and chemoattractant activity for neutrophil migration.^{10,11,12}

Nicotine have been also shown proinflammatory effects at several different target sites including the vascular interface, leukocytes, and respiratory and intestinal epithelia. At these targets, nicotine alters expression of proinflammatory mediators, directly or indirectly aggravating the outcome of inflammation.

Nicotine shown ability to activate Human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) as evidenced by induction of ICAM and VCAM expression in vitro. The biological effects of these adhesion molecules are demonstrated by a marked increase in mononuclear leukocyte (MNL) adhesion to HUVEC. MNL adhesion and subsequent migration into the intima, if occurring in vivo, may be a vital step in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular disease associated with nicotine exposure.¹³ Sikora L et al in their study demonstrated that nicotine significantly enhanced rolling and adhesion of leukocytes within lung microvessels comprising arterioles and postcapillary venules in a dose-dependent manner, but failed to

induce leukocyte emigration. Nicotine-induced rolling and adhesion was significantly higher in venules than in arterioles.¹⁴ Some studies have indicated that nicotine regulates leukocyte rolling and adhesion mediated by P-selectin and CD18 and reactive oxygen radical-dependent mechanisms in cerebral microvessels of the mouse.¹²

Smokers are also reported to be at increased risk for thrombosis. Platelet activation is frequently observed in smokers in response to increased levels of platelet activating factor, Von Willebrand factor, catecholamines, and thromboxane. This phenomenon has been confirmed *in vitro*¹⁵ and *in vivo*.¹⁶ All these factors pose a serious threat at the level of brain microvasculature where vascular tone regulatory mechanisms are absent. Elevated C-reactive protein (CRP) levels caused by cigarette smoking, can also promote endothelial dysfunction by lowering the production of nitric oxide (NO) and diminishing its bioactivity.¹⁷

Besides affecting the brain endothelium under resting conditions, nicotine also affected the development of brain ischemic/reperfusion (I/R) injury. Nicotine enhanced infarct size and worsened neurological status. Furthermore, the brain infarct size was closely associated with the exposed dose of nicotine, pinpointing that increased levels of nicotine directly aggravate brain injury.⁹ The potential reason for the enhanced ischemic injury may be that prior nicotine treatment induces a low inflammatory response, which can be a solid substrate for a profound response to ischemic injury at the brain blood barrier (BBB) and in brain parenchyma. Recently published study results indicated a significant downregulation in expression anti-inflammatory cytokines IL-10 or IL-1ra.⁹ Taking into consideration that IL-10 and IL-1ra act as neuroprotective mediators (prevent apoptotic events and glutamate excitotoxicity), particularly after brain I/R injury, the imbalance in pro- and anti-inflammatory mediators generated by nicotine may affect the susceptibility of neurons and glial cells to injury, and this could play a role in expanding infarct size in nicotine-treated animals. Alterations in the BBB proinflammatory phenotype even before ischemic onset, as well as the profound effect during the reperfusion injury, may facilitate potential stroke onset and enhance the final ischemic outcome. Therefore, the actions of nicotine could be defined as "breaking the system of defense" at the level of BBB and brain tissue, which in turn affects neuronal viability and worsens the outcome. Nicotine has been implicated in BBB changes leading to brain edema formation. It is known that nicotine alters the Na⁺, K⁺, 2Cl cotransporter 1 (NKCC1) on the abluminal surface of the BBB during *in vitro* hypoxia/alglycemia conditions, affecting the development of both

cytotoxic and vasogenic brain edema.^{18,19,20} The exacerbation of brain edema may contribute to worsening of stroke outcome by nicotine, particularly to the neurological deficit and high mortality rate.

In summary, while the harmful effects of smoking on public health have been well demonstrated the underlying mechanisms of toxicity are not fully understood. At the cerebrovascular level and specifically at the BBB cigarette smoking can severely impair endothelial physiology by directly affecting endothelial tight junctions and the ionic homeostasis across the endothelium. The exposure to highly reactive oxygen species generated by cigarette combustion can cause oxidative damage and trigger a strong inflammatory cascade that can lead to the onset and/or facilitate the progression of many CNS disorders. Nicotine exerts marked effects on the expression of inflammatory mediators at the level of the microvasculature also changing the brain endothelium to a proinflammatory phenotype. This phenotype change may affect stroke occurrence and enhance ischemia-induced brain injury in a dose-dependent manner. Both men and women can reduce their risk of cardiovascular disease through smoke-free living. The state of health begins to improve immediately after quitting as the risk of brain attack reduces considerably already during the first 1-2 years. According to the WHO, one year after quitting the risk of cerebrovascular disease decreases by 50 percent, and within 15 years the relative risk of dying from cerebrovascular disease for an ex-smoker approaches that of a long-time smoker. According to several studies five years after quitting, the former smoker has no higher risk of stroke than the non-smoker.²¹

REFERENCES

1. WHO. Deaths from stroke. 2013. (http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_16_death_from_stroke.pdf).
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al, American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127- 245.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Current Cigarette Smoking Among Adults—United States, 2011. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2012; 61:889-94. (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6144a2.htm>).

4. Centers for Disease Control and Prevention. Annual Smoking-Attributable Mortality, Years of Potential Life Lost, and Economic Costs—United States, 1995–1999. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2002; 51:300-3. (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5114a2.htm>).
5. Centers for Disease Control and Prevention. Annual Smoking-Attributable Mortality, Years of Potential Life Lost, and Productivity Losses—United States, 2000–2004. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2008; 57:1226-8. (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5745a3.htm>).
6. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2004.
7. U.S. Department of Health and Human Services. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Office on Smoking and Health, 2010.
8. Domino EF, Minoshima S, Guthrie S et al. Nicotine effects on regional cerebral blood flow in awake, resting tobacco smokers. *Synapse*, 2000; 38:313-321.
9. Bradford ST, Stamatovic SM, Dondeti RS, Keep RF, Andjelkovic AV. Nicotine aggravates the brain postischemic inflammatory response. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011; 300:H1518-29.
10. Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*, 2003; 46:11-29.
11. Hawkins BT, Brown RC, Davis TP. Smoking and ischemic stroke: a role for nicotine? *Trends Pharmacol Sci*, 2002; 23:78-82.
12. Yong T, Zheng MQ, Linthicum DS. Nicotine induces leukocyte rolling and adhesion in the cerebral microcirculation of the mouse. *J Neuroimmunol*, 1997; 80:158-64.
13. Albaugh G, Bellavance E, Strande L, Heinburger S, Hewitt CW, Alexander JB. Nicotine induces mononuclear leukocyte adhesion and expression of adhesion molecules, VCAM and ICAM, in endothelial cells in vitro. *Ann Vasc Surg*, 2004; 18:302-7.
14. Sikora L, Rao SP, Sriramaraio P. Selectin-dependent rolling, and adhesion of leukocytes in nicotine-exposed microvessels of lung allografts. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2003; 285:L654-63.
15. Togna AR, Latina V, Orlando R, Togna GI. Cigarette smoke inhibits adenine nucleotide hydrolysis by human platelets. *Platelets*, 2008; 19:537-42.
16. Girdhar G, Xu S, Jesty J, Bluestein D. In vitro model of platelet-endothelial activation due to cigarette smoke under cardiovascular circulation conditions. *Ann Biomed Eng*, 2008; 36:1142-51.
17. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*, 2002; 106:913-9.
18. Abbruscato TJ, Lopez SP, Roder K, Paulson JR. Regulation of bloodbrain barrier Na,K,2Cl-cotransporter through phosphorylation during in vitro stroke conditions and nicotine exposure. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004; 310:459-68.
19. Hawkins BT, Abbruscato TJ, Eggleton RD, et al. Nicotine increases in vivo blood-brain barrier permeability and alters cerebral microvascular tight junction protein distribution. *Brain Res*, 2004; 1027:48-58.
20. Paulson JR, Yang T, Selvaraj PK, et al. Nicotine exacerbates brain edema during in vitro and in vivo focal ischemic conditions. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010; 332:371-9.
21. Aldoori MI, Rahman SH. Smoking and stroke: a causative role. *BMJ*, 1998; 317:962-3.

Interakcija aspirina i ibuprofena: ima li novina?

Interaction of aspirin and ibuprofen: is there the novelties?

Milivoje Đurić, Mirjana Makević Đurić

Dom zdravlja, Šabac
Dom zdravlja „dr Darinka Lukić“, Koceljeva

PRIMLJEN 04.04.2013.
PRIHVAĆEN 23.05.2013.

Milivoje Djuric, Mirjana Makevic Djuric

Health Center, Sabac, Serbia
Health Center „dr Darinka Lukic“, Koceljeva, Serbia

RECEIVED 04.04.2013.
ACCEPTED 23.05.2013.

Niske doze aspirina se uspešno koriste u prevenciji kardiovaskularnih događaja i prodaja ovih preparata raste progresivno. 2001.e godine su Catella-Lawson et al. u New England Journal of Medicine, pokazali da redovna primena ibuprofena inhibira antiagregaciono dejstvo aspirina¹ i diskusija o interakciji aspirina sa nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAID) je otvorena. Najveći broj pacijenata sa degenerativnim oboljenjem zglobova pripada starijoj populaciji, koja inače ima povišen rizik za kardiovaskularna oboljenja, i koristi NSAID za kontrolu simptoma bolesti pa se aspirin i NSAID često propisuju zajedno, pored analgetskih ibuprofen se primenjuje i u preparatima za ublažavanje simptoma prehlade. Po podacima Agencije za lekovita i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) - u 2009oj godini prodato je 5.723.249 kutija preparata ibuprofena (uključujući i kombinovane) i 6.209.435 pakovanja 100 mg-ramskih tableta aspirina namenjenih primarno i sekundarnoj prevenciji bolesti srca i krvnih sudova.²

Acetilsalicilna kiselina acetilacijom dominantno blokira aktivnost ciklooksigenaze-1 (COX-1) smanjujući tako produkciju tromboksana-A₂ - vazokonstriktora i stimulatora trombocitne aktivacije i agregacije. Kako je inhibicija ireverzibilna ponovna sinteza tromboksana-A₂ podrazumeva nastanak novih trombocita čija je dnevna regeneracija oko 10%. Naravno postoji i određeni stepen individualne varijabilnosti u pogledu efikasnosti aspirina kod različitih pacijenata što je posledica kako urođenih tako i stečenih razlika u aktivnosti enzimskih sistema angažovanih u metabolizmu aspirina i eikosanoida.^{3,4} Ibu-

profen se reverzibilno veže za COX1 blokirajući vezivanje aspirina koji ima kraće poluvreme eliminacije (15-20 min) i ne može ireverzibilno inhibirati enzim. COX-2 inhibitori po dosadašnjim podacima in vivo ne interreaguju kao ibuprofen što se objašnjava niskim afinitetom za COX-1.5

In vitro i in vivo studije potvrđuju inhibiciju aspirina ibuprofenom, piroksikamom pa čak i naproksenom.^{3,6,7,8} Kod pacijenata na hroničnoj terapiji aspirinom primena ibuprofena do 12 sati pre primene aspirina blokira njegovo antiagregaciono dejstvo ali efekat aspirina nije umanjen ako se jedna doza ibuprofena da nakon 2 sata od uzimanja aspirina. Kontinuirana primena ibuprofena bitno smanjuje antiagregacione efekte aspirina danima.⁸ Studije istovremeno ukazuju i na problem nepostojanja standardizovanih testova za određivanje odgovora na aspirin, tako i Međunarodno društvo za trombozu i hemostazu pojam tzv. aspirinske rezistencije definiše kao: "varijabilnost prilikom laboratorijskih testiranja".⁴

Klinički značaj ovih podataka nije lako utvrditi. Farmakoepidemiološke i randomizovane kliničke studije ne pokazuju tako jaku povezanost mortaliteta i novih vaskularnih događaja sa kombinovanom aspirin - ibuprofen terapijom⁹, ali treba imati u vidu da istovremena primena dva NSAID znači i veću učestalost gastrointestinalnih krvarenja čak i sa primenom COX-2 selektivnih NSAID.⁸

Stoga se, više kao predostrožnost, preporučuje izbegavanje istovremene primene aspirina i ibuprofena

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Dr Milivoje Đurić, Mala Vranjska, 15224 Cerovac, Tel. 063264605, 015212535, E-mail: drmdjuric@gmail.com

Milivoje Djuric, MD, Mala Vranjska, 15224 Cerovac, Serbia, Phone: +38163264605, +38115212535, E-mail: drmdjuric@gmail.com

pogotovu što postoje ibuprofenu validne NSAID alternative. Jedna doza ibuprofena uzeta 2 sata nakon aspirina neće dovesti do interakcije ali se ona ne može izbjeći ako se ibuprofen koristi više puta dnevno. Čak i niske doze ibuprofena (150mg) imaju potencijal za interakciju.⁸

Uzimajući u obzir podatke ALIMIS navedene u uvodu i dostupnost oba leka bez lekarskog recepta najvažnija mera je zapravo upozoriti pacijente da njihova istovremena primena blokira korisno dejstvo aspirina i može dovesti do ozbiljnih neželjenih efekata.

Autori izjavljuju da nema sukoba interesa.

LITERATURA:

- 1) Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*, 2001;345: 1809-1817.
- 2) Radonjić V. Promet i potrošnja lekova lekova 2009. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije i Helicon Publishing, 2010: 166-70.
- 3) Hohlfeld T, Saxena A, Schrör K. High on treatment platelet reactivity against aspirin by non-steroidal anti-inflammatory drugs - pharmacological mechanisms and clinical relevance. *Thromb Haemost*. 2013;109:825-33
- 4) Rocca B, Dragani A, Pagliaccia F. Identifying determinants of variability to tailor aspirin therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2013;11(3):365-79.
- 5) Anzellotti P, Capone ML, Jeyam A et al. Low-dose naproxen interferes with the antiplatelet effects of aspirin in healthy subjects: recommendations to minimize the functional consequences. *Arthritis Rheum*, 2011; 63(3):850-9.
- 6) Meek IL, Vonkeman HE, Kasemier J, Movig KL, van de Laar MA. Interference of NSAIDs with the thrombocyte inhibitory effect of aspirin: A placebo-controlled, ex vivo, serial placebo-controlled serial crossover study. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013 ;69(3):365-71.
- 7) Mackenzie IS, Coughtrie MW, MacDonald TM, Wei L. Antiplatelet drug interactions. *J Intern Med*, 2010 ;268(6):516-29.
- 8) Awa K, Satoh H, Hori S, Sawada Y. Prediction of time-dependent interaction of aspirin with ibuprofen using a pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *J Clin Pharm Ther*, 2012 ;37(4):469-74.
- 9) Inger L. Meek, Mart A.F.J. van de Laar, Harald E. Vonkeman. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Overview of Cardiovascular Risks. *Pharmaceuticals*, 2010;3:2146-62.

Farmakološko poboljšanje kognicije zdravih ljudi - trend ili potreba

Pharmacological enhancement of cognition in healthy people - trend or necessity

Zlatan Metiljević, Dragan Ravanic

Klinika za psihijatriju, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

PRIMLJEN 01.04.2013.

PRIHVAĆEN 23.05.2013.

Zlatan Metiljevic, Dragan Ravanic

Psychiatry Clinic, Clinical Centre „Kragujevac“, Kragujevac, Serbia

RECEIVED 01.04.2013.

ACCEPTED 23.05.2013.

APSTRAKT

Poboljšanje kognitivnih performansi je nešto za čim teže mnogi, od ambicioznih studenata do istaknutih menadžera, budući da savremeno društvo nameće imperativ uspeha. Upotreba psihostimulanasa kod zdravih odraslih ljudi je poznata od davnina. Kofein je upotrebljavan hiljadama godina kao stimulans i često se konzumira u visokim dozama, u novije vreme i kod mladih u obliku energetskih pića. Nikotin takođe promovise kognitivne sposobnosti. Simpatomimetici ili psihostimulansi mogu da povećaju motivaciju, raspoloženje, energiju i budnost. Poznato je da su korišćeni za održavanje budnosti, energije i samopouzdanja vojnika u više ratova, od Bavariskih vojnika 1880-ih godina do široke upotrebe u II Svetskom ratu kao i pilota u Zalivskom ratu, i najskorije kod pilota borbenih helikoptera lišenih sna. Prema pojedinim istraživanjima velika većina se izjašnjava da bi zdravim odraslim osobama trebalo omogućiti da uzimaju lekove za poboljšanje kognitivnih performansi, ako to žele. Prema podacima proizvođača, gotovo 350000 recepata za modafinil se propiše u SAD iako je jedina indikacija za koju je on formalno odobren narkolepsija, koja se inače dijagnostikuje samo kod 135000 ljudi u toj zemlji. Etička pitanja će, verovatno, biti pod pritiskom buduće očekivane prakse koja će nametati sve veće profesionalne zahteve pred individuu, u svakodnevnom takmičenju bliske sutrašnjice.

Ključne reči: stimulansi centralnog nervnog sistema; kognicija; pojedinac.

ABSTRACT

Improving cognitive performances is something much sought by many people, from ambitious students to prominent managers, since modern society imposes success as an imperative. The use of psychostimulants in healthy adults is known from ancient times. Caffeine has been used for thousands of years as a stimulant and is often consumed in high dosages, recently even in young people as energy drinks. Nicotine also promotes cognitive abilities. Sympathomimetic or psychostimulants can enhance motivation, mood, energy and alertness. It has been known that they were used to maintain wakefulness, energy and self-confidence in soldiers in many wars, from Bavarian soldiers in 1880s, to widespread use in II World War as well as pilots in the Gulf war, and most recently in sleep-deprived combat helicopter pilots. According to some research, the vast majority declare that healthy adults should be allowed to take drugs to enhance cognitive performance, if they wish. According to manufacturer's data, almost 350000 modafinil prescriptions are written in the USA although the only approved indication is narcolepsy, which usually affects only 135000 people in that country. Ethical issues will probably be under pressure of the expected future practices which will impose increasing professional demands on the individual, in the daily competition of the future times.

Key words: central nervous system stimulants; cognition; single person.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Dr Zlatan Metiljević, Daničičeva 120/42, 34000 Kragujevac, Tel. 0642926035, 034317863, E-mail: povesmo@gmail.com

Zlatan Metiljevic, MD, Daniciceva 120/42, 34000 Kragujevac, Serbia, Phone. +381642926035, +38134317863, E-mail: povesmo@gmail.com

UVOD

Poboljšanje kognitivnih performansi je nešto za čim teže mnogi, od ambicioznih studenata do istaknutih menadžera, budući da savremeno društvo nameće imperativ uspeha. Do danas diskusija o kognitivnom pojačanju je bila tema bioetičara, filozofa i naučnika, kao i naravno entuzijasta u konzumiranju ovakvih supstanci.¹⁻³ Potraga za „moždanom viagrom“ će verovatno potrajati, ali u međuvremenu valja razmotriti opcije koje su trenutno dostupne.

NAJČEŠĆE UPOTREBLJIVANI STIMULANSI I NOOTROPICI

Rumunski neuronaučnik Corneliu Giurgea je još 60-tih godina prošlog veka predložio da bi valjalo razviti „pametne pilule“ za povećanje inteligencije opšte populacije. Navodno je izjavio da „Čovek neće čekati pasivno milione godina da mu evolucija ponudi bolji mozak“.⁴ Upotreba psihostimulanasa kod zdravih odraslih ljudi nije ništa novo. Kofein je upotrebljavan hiljadama godina kao stimulans i često se konzumira u visokim dozama, u novije vreme i kod mladih u obliku energetske pića.⁵ Nikotin takođe promoviše kognitivne sposobnosti.⁶ Ustanovljeno je da nikotinski flasteri signifikantno poboljšavaju performanse koje zahtevaju pažnju kod zdravih nepušača.⁷ Piracetam, odavno poznat kao nootropik je testiran na zdravim dobrovoljcima. Ispitanicima su date dnevne doze od 4.8 g, u dvostruko slepoj studiji. Efekti nisu opservirani posle 7 dana uzimanja leka, ali nakon 14 dana opservirano je značajno poboljšanje verbalnog učenja. Osim tradicionalnih stimulanasa i nootropika sve više su u primeni lekovi koji mogu da poboljšaju kogniciju kod normalnih zdravih ljudi, a propisuju se za terapiju ADHD (Poremećaj deficita pažnje). Ovde spadaju metilfenidat, takođe amfetamin; ovi lekovi su postali poznati prvenstveno zbog sve većeg broja obolelih od ADHD i kod dece i kod odraslih.

Simpatomimetici ili psihostimulansi mogu da povećaju motivaciju, raspoloženje, energiju i budnost. Iako ovi lekovi deluju specifično na simptome loše koncentracije i hiperaktivnosti kod dece i odraslih kao i u terapiji narkolepsije korišćeni su za održavanje budnosti, energije i samopouzdanja vojnika u vazduhu i na zemlji u više ratova, od Bavarskih vojnika 1880-ih godina do široke upotrebe u II Svetskom ratu kao i pilota u Zalivskom ratu, i najskorije kod pilota borbenih helikoptera lišenih sna.⁸ U svetu, naročito Americi i Velikoj Britaniji je

primećen trend rastuće upotrebe lekova-stimulanasa od strane zdravih ljudi i mnogi istaknuti mediji su pisali na tu temu.⁴ Časopis Nature je sproveo onlajn ispitivanje u kome je učestvovalo 1400 ljudi iz 60 zemalja u kojem se 20% ispitanika izjasnilo da su koristili lekove za nemedicinske razloge da bi stimulisali fokusiranost, koncentraciju ili pamćenje. Čak 4/5 ispitanika se izjasnilo da bi zdravim odraslim osobama trebalo omogućiti da uzimaju lekove za poboljšanje kognitivnih performansi ako to žele.⁹ Čitaoci ovog časopisa ne reprezentuju opštu populaciju, ali reprezentuju populaciju naučnih radnika i saradnika, naučne javnosti kao takve.

U poslednje vreme modafinil je lek koji dobija sve veću popularnost zbog relativno slabe mogućnosti za zloupotrebu i manjeg rizika od neželjenih dejstava po kardiovaskularni sistem. Modafinil se direktno vezuje i inhibira i dopaminski (DAT) i noradrenalinški transporter (NET) sa relativno malom potentnošću, što vodi do signifikantnih ali relativno malih povišenja ekstracelularnog dopamina (DA) i noradrenalina (NE). Modafinil takođe snižava nivoe GABA i podiže nivoe serotonina, glutamata, oreksina i histamina, verovatno sekundarno kateholaminskim efektima.¹⁰ Dokazano je da ovaj lek pouzdano povećava uživanje u zadatom i izvođenje nekoliko kognitivnih testova planiranja i radne memorije. Nalazi su potvrdili da on može da poveća aspekte visoko zahtevnih kognitivnih performansi kod zdravih osoba koje nisu lišavane sna.¹¹ Pokazano je da poboljšava i performanse pilota helikoptera.¹² Prema podacima proizvođača, gotovo 350000 recepata za modafinil se propiše u SAD iako je jedina indikacija za koju je odobren narkolepsija koja pogađa samo 135000 ljudi u toj zemlji. U napred pomenutom onlajn ispitivanju časopisa Nature najpopularniji lek za nemedicinsko unapređenje kognicije je bio metilfenidat, na drugom mestu je bio modafinil, a od ređe primenjivanih amfetamin.⁹

Takođe, još jedna grupa lekova može poboljšati kogniciju kod zdravih ljudi, to su lekovi koji se koriste za terapiju demencije: donepezil, rivastigmin i memantin, kao i galantamin. Preliminarni rezultati randomizovanih studija u pogledu performansi komercijalnih pilota u simulatorima leta sugerišu da donepezil poboljšava performanse čak i kod visokofunkcionalnih individua.¹³ Intenzivna istraživanja se vrše sa ampakinima koji deluju kao pozitivni alosterički modulatori AMPA glutamatnih receptora i facilitiraju hipokampalnu long-term potencijaciju, mehanizam u vezi sa skladištenjem i konsolidacijom memorije.¹⁴

ZAKLJUČAK

Otkrića lekova koji bi unapredili kognitivno funkcionisanje čoveka mogli bi u budućnosti doneti nesumnjive pozitivne efekte po društvo i razvoj društva u celini, ne samo zbog uspešnog odupiranja kalendarskom starenju. Studenti bi bolje i više učili, poboljšane sposobnosti u pogledu pamćenja i rezonovanja bi učinile radnike produktivnijim što bi dovelo do povećanja profita u našem kapitalističkom društvu. Naučnici bi mogli da dostignu neslućene visine u istraživanjima, a političari bi efikasnije odgovarali na krizne situacije. Etička pitanja će biti prevaziđena praksom koja nameće povećane profesionalne zahteve pred individuu, u takmičenju koje nazivamo život.

Ali naravno, uvek treba imati na umu da svi lekovi pa i oni najbezbedniji uvek nose sa sobom rizik od zloupotrebe, neželjenih dejstava, razvoja zavisnosti bilo da je ona fizička ili psihološka, što će predstavljati rastući problem sa dugotrajnom upotrebom „pametnih pilula“, neophodnim za kognitivno unapređenje na duže staze.

REFERENCE

1. Caplan A, Elliott C. Is it ethical to use enhancement technologies to make us better than well? *PLoS Med* 2004;3: 172-5
2. Opeyemi CB, Roland N, Peter BR. Physician Attitudes towards Pharmacological Cognitive Enhancement: Safety Concerns Are Paramount *PLoS One*, 2010; 5(12)
3. Chatterjee A. Cosmetic neurology: The controversy over enhancing movement, mentation, and mood. *Neurology*, 2004; 6: 968-74.
4. Elizabeth SM, Martha J. Farah. Are Prescription Stimulants "Smart Pills"? *Psychol Bull*, 2011; 137(5): 717-41.
5. Seifert SM, Schaechter JL, Hershorin ER, Lipshultz SE. Health effects of energy drinks on children, adolescents, and young adults. *Pediatrics* 2011;127(3):511-528.
6. Rezvani AH, Levin ED. Cognitive Effects of Nicotine. *Biological Psychiatry* 2001;49(3):258-67
7. Levin ED, Rezvani AH. Development of nicotinic drug therapy for cognitive disorders. *Eur J Pharmacol* 2000;393(1-3):141-6.
8. Fawcett J. Sympathomimetics and dopamine receptor agonists. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, eds. *Kaplan & Sadock's Comprehensive textbook of psychiatry*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 3242-48.
9. Brendan M. Poll results: look who's doping *Nature* 2008;452:674-5.
10. Roberta R, Venkata SM, Beth S et al. Modulatory Effects of Modafinil on Neural Circuits Regulating Emotion and Cognition *Neuropsychopharmacology* 2010;35(10): 2101-9.
11. Müller U, Rowe B, Rittman T, Lewis C, Robbins TW, Sahakian BJ. Effects of modafinil on non-verbal cognition, task enjoyment and creative thinking in healthy volunteers, *Neuropharmacology* 2013;64(5): 490-5.
12. Caldwell JA, Caldwell JL, Smythe NK, Hall KK. A Double-Blind, Placebo-Controlled Investigation of the Efficacy of Modafinil for Sustaining the Alertness and Performance of Aviators: A Helicopter Simulator Study. *Psychopharmacology* 2000;150:272-82.
13. Yesavage JA, Mumenthaler MS, Taylor JI et al. Donepezil and Flight Simulator Performance: Effects on Retention of Complex Skills. *Neurology* 2002;59:123-5
14. Elke W, Robert JV, Ruigt Ge SF, Wouter H, Bernard GC. Acute Effects of the Ampakine Farampator on Memory and Information Processing in Healthy Elderly Volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32:1272-83

38. Октобарски здравствени дани Српско лекарско друштво, Окружна подружница Крагујевац, Крагујевац, 24-26. Октобар 2013.

XXXVIII October Health Days,
Serbian Medical Society, Section Kragujevac,
Kragujevac, 24–26th October 2013.

Октобарски здравствени дани се традиционално, по 38. 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 гласи „Савремени принципи лечења респираторног система“. 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.

Овогодишњи, као и ранији, 38. Октобарски здравствени дани се организују у оквиру акредитованих програма Континуиране едукације, а додатне едукације укључују курс „Безбедно управљање хемикалијама и биоцидним производима“ и тестове „Календар обавезне имунизације код деце“ и „Фармаколошко-фармацеутски аспекти примене оралне антикоагулантне терапије“ за одговарајуће профиле здравствених радника.

Поред тога, лекари, фармацеути, стоматолози и медицински техничари могу достављати и сопствене радове у форми сажетка-апстракта (на српском језику) са назнаком начина излагања (усмено или као постер) и занимање носиоца рада. Техничко упутство за припрему сажетака треба да следи Инструкције ауторима за припрему рукописа Медицинског часописа (за део насловна страница и сажетак) која се налазе на интернет адреси www.medicinskicasopis.org. Радови се достављају поштом или електронском поштом, најкасније до 30.09.2013. године. Уплате котизација ослобођени су чланови Српског лекарског друштва и студенти биомедицинских наука.

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/фах 034 337 583,

E-mail: medicinskicasopis@gmail.com

Организациони одбор

Проф. др Слободан Милисављевић, председник

Адиктологија

Душан Петровић Уредник

Парафин: Библиотека „Др Вићентије Ракић“, 2013:266.

ИСБН 978-86-84377-16-8

Последњих деценија је све већи број нових зависности као и све присутнија зависност у Србији. Највеће и сигурно најдуже присутне пошасте у човечанству су алкохол и дроге. У свету, такође и у Србији, има 2-5% алкохоличара у општој популацији (преваленца), а кад се издвоје тзв. умерени потрошачи алкохола остаје око 2%.

Злоупотреба дроге је веома распрострањена. Бар приближно тачан број оних који злоупотребљавају дроге није познат, али се основано предпоставља да је он бар неколико пута већи од броја оних који су познати здравственим службама земаља, па и органима власти. У многим земљама наркоманија представља „непријатеља број један“, по учесталости, последицама по здравље младих, смртности и криминогеном значају.

Алкохол у хемијском погледу не спада у познате наркотице, али он конзумиран у нетоксичној (условно речено) количини као и остале психоактивне супстанце има за учинак еуфоризантни ефекат – ускићење, вештачко блаженство, доживљај „раја на земљи“ веселост смех и игра, говорљивост и самохвалисавост, смелост и сексуалну узбуђеност, све до разуданости. То га чини наркотиком, али алкохол је и токсин, а његово токсично дејство се испољава како акутном интоксикацијом тако и хроничним оштећењима разних система од централног нервног система (психички поремећаји), преко периферних нерава, кардиоваскуларних промена и коначно цирозе јетре.

Светска здравствена организација је још 1964. године прихватила медицински модел наркоманије и дефинисала га да је наркоманија зависност односно болест, а не порок или морална девијација. Наглашавање да је у питању болест (појединца)

није у колизији са схватањем да је наркоманија и социокултурни проблем (феномен социјалне патологије).

Група аутора из Београда, Ниша, Новог Сада и Крагујевца у овој монографији дала је не само систематизацију ових зависности, већ и клиничку слику и терапију свих понаособ. Рукопис на јасан, свеобухватан и разумљив начин обрађује патофизиолошке поремећаје изазване алкохомом и дрогама. Такође, врло исцрпно даје све врсте терапије како породичне тако и утицај и терапију у социотерапијским клубовима алкохоличара. За дроге дата је супституциона терапија као и метадонски програм одржавања. Посебно су обрађене болести са високим ризиком код зависника од дрога вирусне етиологије (ХИВ, ХБВ и ХЦВ инфекције). Приказан је такође утицај психоактивних супстанци на циркадијални ритам спавања и будности, као и правне последице болести зависности. Посебно је обрађен модел превенције узимања дрога кроз анализу друштвених игара.

Монографија са нешто више од 250 страница текста подкрепљеног са 154 референтна цитата, на јасан и прегледан начин доприноси бољем разумевању ових клиничких и друштвених болести зависности. Рукопис је писан јасним, разумљивим српским језиком. Рукопис представља значајан допринос домаћој медицинској литератури из области психијатрије.

Иако су ове болести психијатријске природе оне по узроцима и последицама представљају изражен друштвени, а тиме и јавно-здравствени проблем за сваку државу.

Проф др Драгутин Арсић, епидемиолог

Завод за јавно здравље Ђуприја, Интернационални универзитет Брчко

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". Rukopisi se podnose u elektronskoj formi putem ASEESTANT (SouthEast European Journals Production Assistant) pristupom na link <http://aseestant.ceon.rs/index.php/pomc/user> a samo izuzetno na e-mail adresu časopisa: redakcija@ponsjournal.info. Uz rad priložiti izjavu s potpisima svih autora da članak nije objavljivao, 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 šopštenje (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 pored ("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". Manuscripts are submitted electronically through the ASEESTANT (SouthEast European Journals Production Assistant) system approaching it by the link <http://aseestant.ceon.rs/index.php/pomc/user> and only exceptionally by e-mail address of the journal: redakcija@ponsjournal.info. With the article, you are due to contribute a statement with signatures of all the authors that the article was not published and that it is not being considered to be published elsewhere. In case of the electronic application, you are to scan the statement with the signatures in pdf or jpg format and send it along with the manuscript. 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.

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 ispitanih 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

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 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,

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 reprintsa 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.

indicate possible methodological and other limitations and give a final conclusion, taking into account a narrower and broader scientific framework.

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



ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVLJE ČUPRIJA
"POMORAVLJE", u ČUPRIJI
www.zzjzcuprija.com



PODRUŽNICA SRPSKOG
LEKARSKOG DRUŠTVA
ČUPRIJA



DRUŠTVO ZA NEURONAUKE
"SOZERCANJE IZ ŠUMADIJE"
KRAJUJEVAC



MEDICINSKI ČASOPIS
PONS
MEDICAL JOURNAL

WWW.PONSJOURNAL.INFO