

ISSN 2637-1952 (Print)
ISSN 2637-191X (Online)

14. Naučno-stručni skup
Studenti u susret nauci – StES 2021

ZBORNIK RADOVA

Medicinske i zdravstvene nauke

14th scientific conference
Students encountering science – StES 2021

PROCEEDINGS

Medical and Health Sciences

Banja Luka
2021.

Izdavači:
Univerzitet u Banjoj Luci,
Studentski parlament Univerziteta u Banjoj Luci

Za izdavača:
Prof. dr Goran Latinović,
Angelina Dulić

Urednici:
Jelena Zrnić, Anđela Arar, Sanja Batinica

Lektor za srpski jezik: Aleksandra Savić

Lektor za engleski jezik: Milica Guzijan

Štampa: Mikro print s. p. Banja Luka

Tiraž: 80

Naučni odbor:
Prof. dr Goran Latinović, prof. dr Miloš Stojiljković, prof. dr Goran Vučić,
prof. dr Siniša Lakić, prof. dr Zorana Kovačević, prof. dr Đorđe Savić, prof. dr Biljana Lubarda,
prof. dr Dragan Gligorić, doc. dr Bojan Vlaški.

Recenzenti:
Prof. dr Ranko Škrbić, prof. dr Radoslav Gajanin, prof. dr Nenad Ponorac,
prof. dr Igor Sladojević, prof. dr Duško Vulić, prof. dr Tamara Kovačević Preradović,
prof. dr Aleksandra Marković, prof. dr Aleksandar Lazarević, prof. dr Vesna Gajanin,
prof. dr Nataša Trtić, prof. dr Amela Matavulj, prof. dr Svjetlana Stoisavljević Šatara,
prof. dr Miroslav Petković, prof. dr Dragana Šnjegota, prof. dr Nela Rašeta Simović,
prof. dr Antonija Verhaz, prof. dr Valentina Veselinović, prof. dr Marija Burgić Radmanović,
prof. dr Mira Spremo, prof. dr Milorad Grujičić, prof. dr Vlastimir Vlatković,
prof. dr Dragana Vasiljević, prof. dr Vesna Ljubojević, prof. dr Radmila Arbutina,
prof. dr Stojko Vidović, prof. dr Darko Golić, prof. dr Aleksandra Salapura Dugonjić,
prof. dr Olivera Dolić, prof. dr Jelica Predojević Samardžić, prof. dr Tatjana Bućma,
prof. dr Goran Marošević, prof. dr Vesna Turkulov, prof. dr Goran Spasojević,
prof. dr Zlatan Stojanović, doc. dr Bojan Stanetić, doc. dr Milena Brkić,
doc. dr Đuka Ninković Baroš, doc. dr Saša Marin, doc. dr Žarko Gagić, doc. dr Milorad Vujnić,
doc. dr Tijana Adamović, doc. dr Relja Suručić, doc. dr Jelena Vladičić Mašić,
doc. dr Gordana Guzijan, doc. dr Irena Mladenović, doc. dr Ljiljana Amidžić,
doc. dr Slava Sukara, doc. dr Ivona Risović, doc. dr Jelena Aritonović Pribaković,
doc. dr Jelena Zvekić Svorcan, doc. dr Nataša Stojaković, viši asist. Jelena Jovanić,
viši asist. Tatjana Roganović, viši asist. Valentina Soldat Stanković, viši asist. Gabrijela Malešević.

SADRŽAJ

RADOVI:

ALEKSANDAR RADULOVIĆ, BIOINFORMATIČKA ANALIZA MARKERA PRIRODNE SELEKCIJE UNUTAR KODIRAJUĆEG REGIONA S SEGMENTA HANTAVIRUSA.....	9
JELENA SAVIĆ, Aleksandar Radulović, UČESTALOST I KARAKTERISTIKE ARTROPA TIJE U GRUPI BOLESNIKA SA HEMOFILIJOM KOJI SE LEČE U KLINIČKOM CENTRU SRBIJE	23
ARMINA DEDIĆ, Ermin Begović, Azra Dervišagić, UTICAJ OMJERA NEUTROFILA I LIMFOCITA, OMJERA EOZINOFILA I LIMFOCITA I CRP-A KAO PROGNOŠTIČKIH MARKERA NA TOK BOLESTI COVID-19	33
AZRA DERVIŠAGIĆ, Armina Dedić, KORELACIJA KLIRENSA KREATININA I HbA1C KOD OSOBA S DIJABETES MELLITUS TIP 2.....	43
BOJANA RADOJIČIĆ, ANALIZA UČESTALOSTI ALELA I GENOTIPOVA ZA HEREDITARNU HEMOHROMATOZU U GENU HFE KOD ZDRAVIH OSOBA SA TERITORIJE SRBIJE.....	55
DANIJELA GRBIĆ, ASPEKTI BEZBJEDNOSTI EKSCIPIJENASA U FORMULACIJI TEČNIH LJEKOVITIH PREPARATA ZA ORALNU PRIMJENU U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI – TRENUTNO STANJE U BOSNI I HERCEGOVINI ..	65
DAVID STANIĆ, HISTOMORFOLOŠKE KARAKTERISTIKE MEGAKARIOCITA U NEIZMENJENOJ KOŠTANOJ SRŽI I PRAVOJ POLICITEMIJI.....	77
EMSEL PAPIĆ, ODNOS PARAMETARA SIDEROPENIČNE ANEMIJE I VRIJEDNOSTI INFLAMATORNIH MARKERA.....	91
ISIDORA SEMNIĆ, FAKTORI RIZIKA ZA HRONIČNU VENSKU BOLEST DONJIH EKSTREMITETA	101
MAGDALENA PANTIĆ, Nataša Arsenović, PRIMENA ADAPTIRANOG GONIOMETRA I CENTIMETARSKE TRAKE KOD FIZIOTERAPEUTA SA OŠTEĆENJEM VIDA – PRIKAZ.....	115
MAJA GLUŠIĆ, Vedrana Golić, UTICAJ POLA NA INCIDENCU I KOMPLIKACIJE AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA SA ELEVACIJOM ST SEGMENTA PRE I TOKOM PANDEMIJE VIRUSA SARS-CoV-2.....	123
MILAN SOMBIĆ, UTICAJ BOLA NA EFEKAT FIZIKALNE TERAPIJE KOD PACIJENATA SA OSTEOARTROZOM KOLENA	133
MIRNA USORAC, ELEKTROKARDIOGRAFSKE KARAKTERISTIKE PACIJENATA SA HIPERTROFIČNOM KARDIOMIOPATIJOM	145

NIKOLA GARDIĆ, TRANSTORAKALNA ASPIRACIONA PUNKCIJA TAN-KOM IGLOM U DIJAGNOSTICI PERIFERNIH PLUĆNIH NODUSA.....	161
NOVAK RISTOVIĆ, Mila Zogović, Fatih Ćorović, DISTRIBUCIJA PRODUŽENOG QT INTERVALA KAO NESPECIFIČNOG POKAZATELJA RIZIKA IZNE-NADNE SMRTI MLADIH MEĐU STUDENTIMA PRIŠTINSKOG UNIVERZI-TETA.....	183
ŠUĆRO MADŽGALJ, Dragana Jakovljević, Vladimir Oparnica, Kenan Erović, EFEKTI PRODUŽENE TERAPIJE MUZIKOM U TERAPIJI STARIJH PACIJE-NATA SA AKUTNIM INFARKTOM MIOKARDA.....	199
VEDRANA GOLIĆ, Maja Glušić, UTICAJ POLA NA INCIDENCU I KOMPLI-KACIJE AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA BEZ ELEVACIJE ST SEGMENTA PRE I ZA VREME PANDEMIJE VIRUSA SARS-COV-2.....	213
ZORICA DELIĆ, Stefan Janičić, UTICAJ KRATKOROČNIH VARIJACIJA KRV-NOG PRITISKA NA DIJASTOLNU FUNKCIJU LEVE KOMORE KOD PACIJE-NATA SA ARTERIJSKOM HIPERTENZIJOM.....	225

SAŽECI:

ALEKSANDAR DOŠLJAK, Slađan Trajković, Danijel Jovanović, Filip Kostić, Emir Bilalović, ELEKTROKARDIOGRAFSKE KARAKTERISTIKE AKTIVNIH SPORTISTA.....	237
ANA KLIŠANIN, Biljana Gatarić, PRIMJENA BIOWAIVER KONCEPTA NA TABLETE METFORMIN HIDROHLORIDA SA TRENUTNIM OSLOBAĐA-NJEM DOSTUPNE U BOSNI I HERCEGOVINI.....	239
EMA ŠABOTIĆ, Ivana Nikolić, SAMOPIUZDANJE I ZAVISNOST OD INSTA-GRAMA KOD STUDENATA MEDICINE.....	241
JELENA RISTIĆ, OSCILACIJE FAZA ESTRUSNOG CIKLUSA KOD ŽENKI MI-ŠEVA SOJA NMRI TOKOM INDUKCIJE HRONIČNOG STRESA.....	243
KRISTINA CVETNIĆ, Miljana Stašević, UPOREDNA ANALIZA PRIMARNE STABILNOSTI IMPLANTATA RAZLIČITOG MAKRODIZAJNA.....	245
MARIJA RAKONJAC, Andrija Lazović, KLINIČKE KARAKTERISTIKE HOSPI-TALIZOVANIH PACIJENATA OBOLELIH OD COVID-19.....	247
SOFIJA PETROVIĆ, ASISTIRANA CAPD KAO KOMPLEMENTARAN MODA-LITET LEČENJA SAMOSTALNO IZVOĐENOJ CAPD.....	249
STEFAN JANIČIĆ, Zorica Delić, BOLESTI ŠTITASTE ŽLEZDE KOD BOLESNI-KA OBOLELIH OD TIP 2 ŠEĆERNE BOLESTI.....	251
TIJANA ČEKIĆ, Zorana Tomić, Anđelka Račić, SAMOMIKROEMULGUJUĆI SISTEMI KAO POTENCIJALNI NOSAČI ZA METFORMIN-HIDROHLORID.....	253
MILJANA STAŠEVIĆ, Kristina Cvetnić, UTICAJ POLA I KRANIOMANDIBU-LARNIH DISFUNKCIJA NA VREDNOSTI MAKSIMALNE ZAGRIŽAJNE SILE....	255

BORKO PAVLOVIĆ, Srna Šapić, Mila Zogović, DEFICIT VITAMINA D I METABOLIČKI POREMEĆAJI	257
NIKOLINA POPADIĆ, Jelena Badnjar, Nemanja Mitrović, RJEŠAVANJE SUBTOTALNE KREZUBOSTI DVOSTRUKIM KRUNAMA- PRIKAZ SLUČAJA.....	259
MILENA MLADENOVIĆ, GLIKOREGULACIJA I NIVO KALIJUMA SU GLAVNI FAKTORI KOJI UTIČU NA PROGRESIJU MUSKULOSKELETNIH POREMEĆAJA DIJABETESA.....	261
MILICA MARKAGIĆ, Isidora Mitrović, Adelina Rašiti, KLINIČKI ASPEKT HOSPITALIZOVANIH PACIJENATA INFICIRANIH VIRUSOM COVID-19	263

RADOVI

BIOINFORMATIČKA ANALIZA MARKERA PRIRODNE SELEKCIJE UNUTAR KODIRAJUĆEG REGIONA S SEGMENTA HANTAVIRUSA

Autor: ALEKSANDAR RADULOVIĆ

e-mail: a.radulovic@hotmail.rs

Mentor: Prof. dr Maja Stanojević

Institut za mikrobiologiju i imunologiju

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Hantavirusi su rasprostranjeni uzročnici zoonoza u svetu, kao i na području Balkana. U hantavirusne izazivače hemoragijske groznice sa bubrežnim sindromom spadaju virusi Seoul (SEOV), Puumala (PUUV), Dobrava-Beograd (DOBV) i Hantaan (HTNV). Njihov genom se sastoji od segmentovane, linearne jednolančane RNK (S, M i L segment). S segment kodira N protein, koji ima funkciju nukleokapsida. Stepem varijabilnosti nukleotidne sekvence S segmenta značajno prevazilazi varijabilnost kodirane aminokiselinske sekvence, stoga N protein predstavlja dobar model za analizu evolutivnog pritiska selekcije.

Cilj: Cilj istraživanja bio je analiza markera prirodne selekcije primenom bioinformatičkih metoda u sekvencama kodirajućeg regiona S segmenta hantavirusa PUUV i SEOV.

Materijal i metode: U radu su analizirane nukleotidne sekvence N proteina PUUV i SEOV preuzete iz baze podataka Nacionalnog centra za biotehnoške informacije SAD (NCBI). Za filogenetsku analizu korišćeni su programi *RDP4*, *jModelTest*, *MEGA7* i *FigTree*. Detekcija varijabilnih nukleotidnih pozicija vršena je programom *SimPlot*. Evolutivna analiza vršena je programima *MEME*, *FEL*, *SLAC* i *FUBAR* u okviru softverskog paketa *HyPhy*.

Rezultati: U NCBI bazi podataka identifikovano je 1178 sekvenci PUUV i 403 sekvence SEOV S segmenta. Region S segmenta najveće varijabilnosti u sekvencama PUUV obuhvatao je pozicije od 649. do 981. nukleotida, i pozicije od 319. do 741. nukleotida u SEOV sekvencama. Srednja nukleotidna distanca u PUUV stablu iznosila je 0,132 a u SEOV stablu 0,038. Većina kodona je bila pod pritiskom negativne selekcije. Pozitivna selekcija zapažena je na kodonima 5, 35, 39, 68 i 79 kod PUUV ($p < 0,05$ i $p < 0,1$), a kod SEOV na kodonima 7, 180, 259, 288 i 399 ($p < 0,05$ i $p < 0,1$).

Zaključak: U analiziranim sekvencama PUUV i SEOV dominira jaka negativna selekcija duž većeg dela poravnanja. Statistički značajna pozitivna selekcija javlja se na kodonima u regionu koji predstavlja antigensku determinantu N proteina.

Cljučne riječi: Hantavirusi; filogenetsko stablo; pozitivna selekcija; negativna selekcija

UVOD

Prema zvaničnoj klasifikaciji Međunarodnog komiteta za taksonomiju virusa, hantavirusi, koji su ranije bili svrstani u rod *Hantavirus* unutar familije bunjavirusa (*Bunyaviridae*), počevši od 2017. godine sačinjavaju novu familiju virusa *Hantaviridae*, u redu *Bunyavirales* [1, 2]. Za humanu medicinu su značajni predstavnici roda *Orthohantavirus* ove familije, koji izazivaju tri oboljenja: hemoragijsku groznicu sa bubrežnim sindromom (HGBS), njen blaži oblik *nephropathia epidemica* (NE) i hemoragijsku groznicu sa kardiopulmonalnim sindromom (HGKS) [3]. Na području Evroazije javljaju se HGBS i NE, dok je u Severnoj i Južnoj Americi prisutna HGKS. Glavni izazivači HGBS („Hantavirusi Starog sveta”) su virusi Puumala (PUUV), Dobrava-Beograd (DOBV), Seoul (SEOV), i

Hantaan (HTNV), dok patogenost Tula virusa (TULV) još uvek nije pouzdano utvrđena, premda je opisano nekoliko slučajeva [4, 5]. U značajnije uzročnike HGKS („Hantavirusi Novog sveta”) svrstavaju se Andes i Sin Nombre virus [6].

Hantavirusni genom se sastoji od tri linearna RNK segmenta, i to: S segment koji kodira nukleoprotein (NP), M segment koji kodira glikoproteinski prekursor i L segment koji kodira RNK – zavisnu RNK polimerazu (RdRp). Sekvence na 5' i 3' kraju hantavirusnih RNK molekula su visoko konzervirane i međusobno komplementarne, gradeći tako strukturu nalik dršci koja je jedinstvena za ove viruse i ima ulogu u virusnoj replikaciji. Dužina S segmenta u različitim vrstama hantavirusa je u rasponu od 1673 do 1830 bp, a razlike su uglavnom u 3' nekodirajućem delu. Protein koji je najviše konzerviran među hantavirusima je RdRp [6, 7].

Genski produkt S segmenta ima funkciju nukleokapsida i čini ga protein koji se kod hantavirusa sastoji od 429 (SEOV, DOBV, HTNV) do 433 aminokiseline (PUUV). Istovremeno, NP parcijalno pokriva virusnu RNK tokom replikacije, čime se onemogućava njeno razlaganje od strane ćelijskih enzima. Nukleoprotein se nalazi samo u citoplazmi inficirane ćelije, gde osim uloge u sklapanju virusne RNK u kapsid interaguje i sa humanim MxA proteinom, čime se remeti interferonima indukovano antivirusno stanje u inficiranim ćelijama [9]. NP ima ulogu i u regulaciji virusne replikacije i sklapanju kapsida, a rani imunski odgovor organizma je usmeren prema ovom proteinu.

Genomsku sekvencu S segmenta hantavirusa odlikuje visoka varijabilnost, dok je aminokiselinska sekvenca NP veoma konzervirana. Ispitivanje delovanja prirodne selekcije može dati odgovor na koji se način održava ova utvrđena polimorfnost [10].

pozitivan pritisak prirodne selekcije najčešće nastaje u regionima sa visokom stopom nesinonimnih supstitucija, što dovodi do povećanja adaptivne vrednosti jedinke. S druge strane, negativna selekcija karakteriše regione sa višom stopom sinonimnih u odnosu na stopu nesinonimnih supstitucija. Jaka negativna selekcija najčešće se detektuje unutar regiona ključnih regulatornih elemenata ili na katalitičkim mestima esencijalnih enzima [11]. Većina bioinformatičkih metoda za određivanje markera prirodne selekcije zasniva se na poređenju odnosa stope sinonimne supstitucije (dS) i stope nesinonimne supstitucije (dN). Primenjuju se samo na kodirajuće sekvence, a odnos dN/dS predstavlja meru selekcionu stopu omega – ω .

Cilj istraživanja je bio analiza markera prirodne selekcije primenom bioinformatičkih metoda u sekvencama kodirajućeg regiona S segmenta hantavirusa PUUV i SEOV.

MATERIJAL I METODE

U istraživanje su uključene sekvence gena za nukleoprotein S segmenta PUUV i SEOV preuzete iz nukleotidne baze podataka Nacionalnog centra za biotehnoške informacije (*National Center for Biotechnology Information* – NCBI), dostupnim na sajtu <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. Analizirane sekvence su dobijene iz humanih i glodarskih uzoraka seruma i/ili tkiva, u periodu od 1986. do 2019. godine.

Za filogenetsku analizu napravljena su poravnanja kompletnog NP gena, koristeći *MUSCLE* program u sklopu *MEGA7* softvera [12]. Postojanje rekombinantata je ispitivano primenom 7 specifičnih metoda za identifikaciju rekombinantnih sekvenci: *RDP*, *GENECONV*, *BootsCan*, *MaxChi*, *Chimaera*, *SiScan* i *3Seq* u okviru programa *Recombination Detection Program 4 v.4.97* (RDP4) [13]. Da bi se sekvenca smatrala rekombinantnom, morala je biti detektovana od strane minimum 2 metode. Rekombinantne sekvence su isključivane iz daljih analiza za obradu filogenetskog stabla i identifikaciju markera prirodne selekcije. Za konstrukciju filogenetskog stabla određen je model nukleotidne supstitucije u programu *jModelTest v2.1.10*, koristeći 88 ponuđenih modela [14]. Model koji najviše odgovara analiziranim sekvencama izabran je na osnovu Bajesovog kriterijuma

informacija (BIC). Filogenetsko stablo je konstruisano metodom maksimalne verovatnoće (eng. *Maximum Likelihood* – ML) u okviru softvera *MEGA7*, a za vizuelizaciju i obradu korišćen je program *FigTree v1.4.4* [15].

Za detekciju i analizu varijabilnih nukleotidnih pozicija unutar sekvenci, mozaicizma kao i grafičko prikazivanje sličnosti u poređenju sa referentnom sekvencom korišćen je program *SimPlot v.3.5.1* [16].

Određivanje markera prirodne selekcije vršeno je primenom različitih metoda pomoću softverskog paketa *HyPhy*, preko online platforme <https://datamonkey.org/>. Određivanje odnosa stopa sinonimnih i nesinonimnih supstitucija kao markera epizodne selekcije za određene nukleotidne pozicije vršeno je pomoću programa MEME (eng. *Mixed Effect Model of Evolution*) [17]. Za detekciju i analizu pervazivne selekcije korišćeni su programi FEL (eng. *Fixed Effects Likelihood*) i SLAC (eng. *Single Likelihood Ancestor Counting*), koji pretpostavljaju da je pritisak selekcije jednak na svim nukleotidnim pozicijama [18]. Metod FEL se zasniva na ML pristupu. Za detektovanje pozitivne selekcije koja je prisutna, ali ima relativno male vrednosti, korišćen je program za brzu Bajesovu aproksimaciju – FUBAR (eng. *Fast, Unconstrained Bayesian AppRoximation*) [19]. FUBAR koristi Bajesov pristup za otkrivanje dN i dS supstitucionih stopa za poziciju nukleotida unutar ispitivanih sekvenci. Slično FEL-u, program pretpostavlja da je pritisak selekcije konstantan kroz čitavu filogeniju sekvenci. Međutim, FUBAR daje izveštaj o prisustvu pozitivne selekcije na osnovu posteriorne verovatnoće (pp) umesto p vrednosti. Posteriorne verovatnoće veće od 0,9 potvrđuju postojanje pozitivne selekcije.

REZULTATI

Inicijalnim pretraživanjem nukleotidne baze podataka NCBI identifikovano je 1178 sekvenci PUUV i 403 sekvence SEOV S segmenta koji obuhvataju kodirajući region, od kojih kompletan region NP gena ima prijavljeno 406 sekvenci PUUV i 169 sekvenci SEOV. Setovi poravnanih sekvenci koji su korišćeni za analize prikazani su u Tabeli 1.

Skriningom rekombinantih sekvenci prema zadatim kriterijumima nije identifikovan nijedan rekombinant u poravnanju sekvenci kompletnih NP gena PUUV, dok je iz poravnanja SEOV isključena jedna sekvenca pod pristupnim brojem FJ803215.

Po identifikaciji i uklanjanju identičnih sekvenci broj PUUV sekvenci je redukovao na 307 a broj sekvenci SEOV je redukovao na 126. Ove sekvence su činile poravnanja za konstrukciju filogenetskih stabala. Nukleotidni supstitucionni modeli koji su određeni u programu *jModelTest* su GTR+I+G za sekvence PUUV i TrN+I+G za sekvence SEOV. Dobijena ML filogenetska stabla PUUV i SEOV sekvenci prikazana su na Slikama 1 i 2. U oba stabla formiraju se tri glavne filogenetske grupe, a sekvence iz istih država, odnosno srodnih geografskih regija se zajedno klasteruju u monofiletske grupe (Slika 1 i 2). Srednja nukleotidna distanca izračunata metodom p-distance u PUUV stablu iznosi 0,132 a u SEOV stablu 0,038.

Na osnovu poravnanja svih sekvenci kompletnog NP gena iz baze podataka (406 sekvenci PUUV i 169 sekvenci SEOV) *SimPlot* analizom je utvrđen region najviše varijabilnosti u NP genu koji obuhvata pozicije od 649. do 981. za PUUV i pozicije od 319. do 741. za SEOV (Slika 3 i 4). Analiza delovanja prirodne selekcije rađena je na poravnanjima sačinjenim od svih sekvenci prisutnih u bazi podataka koje obuhvataju navedene regione (591 sekvenca PUUV i 168 sekvenci SEOV) kao i na poravnanjima kompletnog NP gena koji su prethodno korišćeni za konstrukciju filogenetskog stabla (307 sekvenci PUUV i 126 sekvenci SEOV) (Tabela 1). Primenom različitih metoda za utvrđivanje markera delovanja prirodne selekcije uočen je opšti pritisak selekcije, prikazan kao odnos dN/dS, u sekvencama PUUV u rasponu od 0,02 do 0,08, a u sekvencama SEOV oko 0,08. Kod svih primenjenih metoda, većina kodona je pod pritiskom negativne selekcije u sekven-

cama PUUV (u rasponu od 86% do 92%) dok se u sekvencama SEOV taj raspon kreće od 28% do 67%. Epizodna pozitivna selekcija unutar sekvenci PUUV detektovana je unutar 3 kodona (35, 39 i 79) a u sekvencama SEOV unutar 2 kodona (7, 399) ($p < 0,05$). SLAC i FEL analizama zapaženo je 12 kodona u sekvencama PUUV i 40 kodona u sekvencama SEOV pod pervazivnom pozitivnom selekcijom, ali je njihova statistička značajnost mala ($p > 0,05$) (Slike 5 i 6). FUBAR analizom detektovana je pozitivna selekcija na kodonu 79 sa visokom posteriornom verovatnoćom ($pp > 0,9$) kao i tri dodatna kodona (5, 35 i 68; Slika 7) sa niskom posteriornom verovatnoćom ($pp < 0,9$) unutar PUUV sekvenci. Detaljniji prikaz rezultata predstavljen je u Tabeli 2.

DISKUSIJA

Prikazano istraživanje predstavlja jednu od malobrojnih dosadašnjih bioinformatičkih studija na temu markera prirodne selekcije na S segmentu hantavirusa. Dosadašnja istraživanja markera selektivnog pritiska uglavnom su usmerena na L segment, utvrđivanje visoko konzervativnih delova RdRp gena kao i ispitivanje funkcionalnih domena proteina RdRp [22, 23]. Ispitivanja održavanja, fiksacije ili eliminacije nukleotidnih supstitucija kod NP gena na S segmentu hantavirusa do sada su rađena samo na DOBV [22]. U ovom radu bioinformatička analiza selekcionog pritiska primenjena je na polimorfne lokuse NP gena PUUV i SEOV. Dobijeni rezultati su korelirani sa podacima o položaju funkcionalnih regiona NP gena, kao i sa regionima koji kodiraju antigenske determinante [9, 25].

Inicijalna konstrukcija filogenetskog stabla rađena je u svrhu otkrivanja međusobne srodnosti virusnih izolata, kao i zbog identifikacije ancestralne sekvence. Na filogenetskom stablu PUUV sekvenci se izdvajaju tri glavna klastera: prvi, kome pripada najveći broj sekvenci iz Evrope; drugi, u kom su sekvence iz Rusije, Švedske i drugih skandinavskih zemalja; i treći, kom pripadaju sekvence iz Kine i Japana (Slika 1). Na filogenetskom stablu SEOV takođe se izdvajaju tri glavna klastera. Prvom manjem klasteru pripadaju sekvence iz Kine, drugom klasteru pripadaju sekvence iz Vijetnama, dok trećem i najvećem klasteru pripadaju sekvence iz Kine. U manjim podklasterima nalaze se sekvence iz istočnoazijskih zemalja. Zanimljivo je da je primećen poseban podklaster gde se grupišu sekvence iz Južne Koreje, Evrope i SAD koje su izolovane iz *R. Norvegicus*-a. Ova genetička srodnost mogla bi da se objasni slučajnim importovanjem jedinki pacova (Slika 2).

PUUV se pojavljuje najviše u Rusiji, Švedskoj, Francuskoj i Belgiji. Iako je najviše sekvenci PUUV izolovano iz Francuske i Belgije, infekcije izazvane ovim virusom su češće u Rusiji, Švedskoj i Finskoj gde se javljaju u obliku epidemijske nefropatije [24]. U Srbiji, osim PUUV, različitim imunološkim kao i molekularno-genetskim metodama dokazano je prisustvo DOBV i HTNV kod ljudi i životinja a kod određenih glodarskih vrsta i prisustvo TULV [22, 25, 26]. Dodatno, u Srbiji se dominantno javlja DOBV, dok se u zemljama regiona PUUV javlja u Sloveniji i Hrvatskoj [6]. SEOV je dominantan u zemljama istočne Azije, prvenstveno u Kini [24] ali je izolovan i u određenim državama Evrope i SAD iz *R. norvegicus*-a.

Na osnovu 4 primenjena statistička pristupa u ovom radu ističe se česta i statistički visoko značajna negativna selekcija na ispitivanim kodonima NP gena kod analiziranih PUUV i SEOV sekvenci (Tabela 2; Slika 5 i 6). Na osnovu SLAC i FEL analize, u najvećem delu analiziranih poravnanja dominira statistički značajna negativna selekcija ($p < 0,05$) i to nad ~85% kodona PUUV i 28% do 43% kodona SEOV (Tabela 2). Pojava negativne selekcije u ovom obimu ide u prilog tome da su PUUV i SEOV dobro adaptirani na okolinu i domaćine unutar kojih kruže [11]. Generalno govoreći, visoka stopa negativne selekcije je dominantni mehanizam održavanja integriteta genoma/gena i održavanja definisanih funkcija strukturnih i regulatornih proteinskih elemenata [11].

Nizom primenjenih metoda pokazana je statistički značajna epizodna i/ili pervazivna

pozitivna selekcija ili trend ka istoj na nivou 5 kodona u PUUV sekvencama (pozicije 5, 35, 39, 68 i 79). Navedeni kodoni se nalaze u domenu koji ima funkciju oligomerizacije proteina. Ovaj funkcionalni domen kod PUUV i SEOV obuhvata kodone 1–125 i 357–428 [27]. S obzirom na nižu statističku značajnost dobijenu u pojedinim analizama (FEL i SLAC), rezultat se može tumačiti i kao slučajni događaj, tako da nastale nukleotidne supstitucije mogu biti eliminisane iz populacije. Povećanjem broja nukleotidnih sekvenci različitih izolata, koje bi obuhvatale dati genski region, može se očekivati povećanje statističke značajnosti rezultata selekcije u datom regionu. Domen na N kraju N proteina predstavlja i glavni epitop koje prepoznaju imunske ćelije domaćina [27]. Pozitivna selekcija na kodonima u ovom domenu mogla bi biti mehanizam adaptacije virusa na imunski odgovor domaćina, što dovodi do dužeg trajanja infekcije.

U prikazanom istraživanju statistički značajna epizodna i/ili pervazivna pozitivna selekcija ili trend ka istoj pokazani su na nivou 5 kodona (7, 180, 259, 288 i 399) koji se nalaze na N kraju, u središnjem delu i C kraju N proteina. Prema dostupnim podacima iz literature, N i C region N proteina kod SEOV ima funkciju oligomerizacije NP [27]. Za središnji deo NP funkcija još nije utvrđena kod SEOV, mada se zna da kod HTNV ovaj region ima ulogu u vezivanju RNK, a kod *Black Creek Canal* hantavirusa ima ulogu u perinuklearnom vezivanju za Goldžijev aparat [27, 28].

Razlike u dobijenim rezultatima analize delovanja prirodne selekcije kod ispitivane dve vrste hantavirusa, PUUV i SEOV, mogu se povezati sa nižom varijabilnošću NP gena SEOV sekvenci u odnosu na PUUV, koja pak može biti posledica znatno manjeg broja sekvenci uključenih u analizu (2,5 puta manji broj SEOV sekvenci). Pored toga, sekvence SEOV su izolovane ≈90% iz glodara koji pripadaju samo jednom rodu *Rattus*. Oba poravnanja PUUV su sastavljena iz virusnih sekvenci koje su izolovane iz domaćina koji pripadaju različitim rodovima i familijama, što može dovesti do nastanka znatno više polimorfnosti u NP genu ove vrste.

ZAKLJUČAK

Prikazano istraživanje ukazuje na to da duž većeg dela PUUV i SEOV NP gena dominira statistički visoko značajna negativna selekcija. Statistički značajna pozitivna selekcija ili trend ka istoj je utvrđen nad 5 kodona (5, 35, 39, 68 i 79) kod PUUV koji su locirani u regiji glavnog epitopa hantavirusa, odnosno regiona važnog za oligomerizaciju N proteina ($p < 0,05$ i $p < 0,1$). Kod SEOV, detektovana je statistički značajna pozitivna selekcija i/ili postojanje trenda ka istoj na kodonima 7, 180, 259, 288 i 399 ($p < 0,05$, $p < 0,1$ i $p < 0,2$). Dalja istraživanja na poravnanjima sa većim brojem SEOV sekvenci mogla bi pokazati da li će na navedenim kodonima doći do fiksacije ili eliminacije detektovanih nukleotidnih supstitucija.

LITERATURA

1. Walker PJ, Siddell SG, Lefkowitz EJ, i dr. Changes to virus taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2019). *Arch Virol.* 2019;164:2417–2429.
2. Laenen L, Vergote V, Calisher CH, i dr. Hantaviridae: Current classification and future perspectives. *Viruses.* 2019;11:1–17.
3. Knežević, A. Virusne zoonoze. U: Savić B, Mitrović S, Jovanović T, urednici. *Medicinska mikrobiologija.* Beograd, Srbija: CIBID; 2019. p. 441–454.
4. Zelená H, Mrázek J, Kuhn T. Tula hantavirus infection in immunocompromised host, Czech Republic. *Emerg Infect Dis.* 2013;19:1873–1876.
5. Reynes JM, Carli D, Boukezia N, Debruyne M, Herti S. Tula hantavirus infection in a hospitalised patient, France, June 2015. *Eurosurveillance.* 2015;20:1–4.

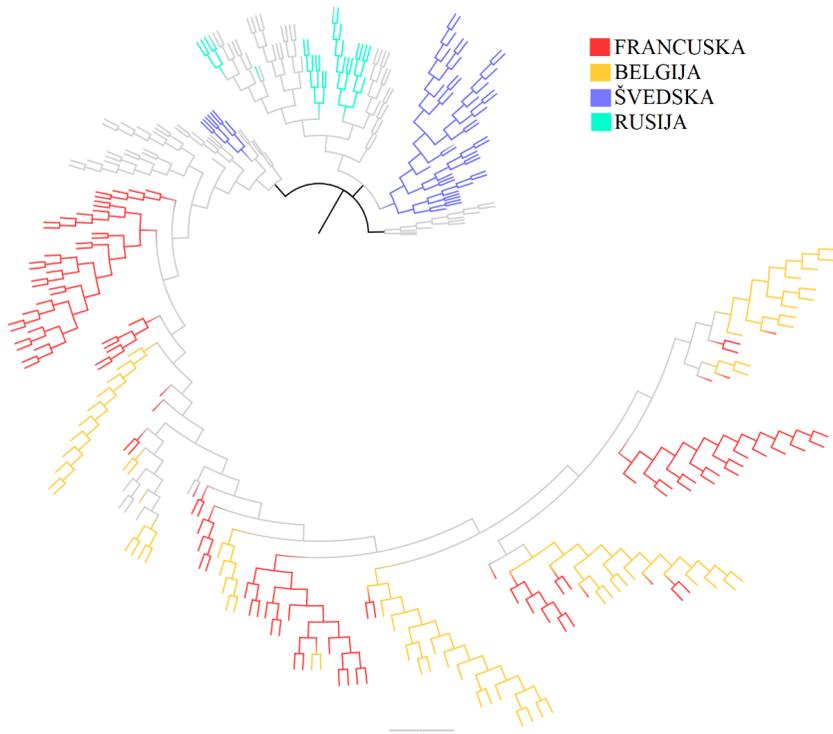
6. Avšič-Županc T, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections. *Clin Microbiol Infect.* 2019;21:e6–e16.
7. Plyusnin A, Vapalahti O, Vaheri A. Hantaviruses: Genome structure, expression and evolution. *J Gen Virol.* 1996;77:2677–2687.
8. Marklewitz M, Zirkel F, Kurth A, Drosten C, Junglena S. Evolutionary and phenotypic analysis of live virus isolates suggests arthropod origin of a pathogenic RNA virus family. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112:7536–7541.
9. Muyangwa M, Martynova E V, Khaiboullina SF, Morzunov SP, Rizvanov AA. Hantaviral proteins: Structure, functions, and role in hantavirus infection. *Front Microbiol.* 2015;6:1–10.
10. Xu X, Severson W, Villegas N, Schmaljohn CS, Jonsson CB. The RNA Binding Domain of the Hantaan Virus N Protein Maps to a Central, Conserved Region. *J Virol.* 2002;76:3301–3308.
11. Fields BN. Virus evolution. U: Knipe D, Howley P, urednici. *Fields Virology.* 5th ed. Wolters Cluwer, Lipponkott, Williams & Willkins; 2007. p. 404–410.
12. Kumar S, Stecher G, Tamura K. MEGA7: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 7.0 for Bigger Datasets. *Mol Biol Evol.* 2016;33:1870–1874.
13. Martin DP, Murrell B, Golden M, Khoosal A, Muhire B. RDP4: Detection and analysis of recombination patterns in virus genomes. *Virus Evol.* 2015;1:1–5.
14. Posada D. jModelTest: Phylogenetic model averaging. *Mol Biol Evol.* 2008;25:1253–1256.
15. Rambaut A. FigTree. version 1.4.3. *Inst Evol Biol Univ Edinburgh.* 2016; Dostupno na sajtu: <http://tree.bio.ed.ac.uk/software/figtree/>
16. Lole KS, Bollinger RC, Paranjape RS, i dr. Full-length human immunodeficiency virus type 1 genomes from subtype C–infected seroconverters in India, with evidence of intersubtype recombination. *J Virol.* 1999;73:152–160.
17. Murrell B, Wertheim J, Moola S, Weighill T, Scheffler K, Kosakovsky Pond S. Detecting Individual Sites Subject to Episodic Diversifying Selection. *PLoS Genet.* 2012;8:1–10.
18. Kosakovsky Pond SL, Frost SDW. Not so different after all: A comparison of methods for detecting amino acid sites under selection. *Mol Biol Evol.* 2005;22:1208–1222.
19. Murrell B, Moola S, Mabona A, Weighill T, Sheward D, Kosakovsky Pond SL, i dr. FUBAR: A fast, unconstrained bayesian AppRoximation for inferring selection. *Mol Biol Evol.* 2013;30:1196–1205.
20. Rothenberger S, Torriani G, Johansson MU, Kunz S, Engler O. Conserved endonuclease function of hantavirus L polymerase. *Viruses.* 2016;8:1–15.
21. Amroun A, Priet S, de Lamballerie X, Quérat G. Bunyaviridae RdRps: structure, motifs, and RNA synthesis machinery. *Crit Rev Microbiol.* 2017;43:753–778.
22. Stanojevic M, Cirkovic V, Siljic M, Gligic A, Stamenkovic G. Molecular characterization of Dobrava-Belgrade hantavirus in Serbia, 2007–2011. *J Infect Public Health.* 2019;12:645–649.
23. Reuter M, Krüger DH. The nucleocapsid protein of hantaviruses: much more than a genome-wrapping protein. *Virus Genes.* 2018;54:5–16.
24. Heyman P, Ceianu CS, Christova I, Tordo N, Beersma M, Alves MJ, i dr. A five-year perspective on the situation of haemorrhagic fever with renal syndrome and status of the hantavirus reservoirs in Europe, 2005–2010. *Eurosurveillance.* 2011;16:1–8.
25. Nikolic V, Stajkovic N, Stamenkovic G, i dr. Evidence of recombination in Tula virus strains from Serbia. *Infect Genet Evol.* 2014;21:472–478.
26. Papa A, Bojovic B, Antoniadis A. Hantaviruses in Serbia and Montenegro. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:1015–1018.
27. Kaukinen P, Vaheri A, Plyusnin A. Hantavirus nucleocapsid protein: A multifunctional molecule with both housekeeping and ambassadorial duties. *Arch Virol.* 2005;150:1693–1713.
28. Ravkov E V, Compans RW. Hantavirus Nucleocapsid Protein Is Expressed as a Membrane-Associated Protein in the Perinuclear Region. *J Virol.* 2001;75:1808–1815.

PRILOG I

Tabela 1. Pregled korišćenih poravnanja za analize. U zagradi su navedene obuhvaćene pozicije aminokiselina (aa) unutar NP gena. Poravnanja označena zvezdicom korišćena su za analizu markera prirodne selekcije.

Naziv poravnanja	Broj sekvenci	Opseg nukleotidnih sekvenci (S segment)	Opseg nukleotidnih sekvenci (NP gen)	Opseg aminokiselinskih sekvenci (NP protein)
PUUV kompletni za SimPlot i filogenetsko stablo	307	43 – 1344	1 – 1299	1 – 433
PUUV kompletni*	372			
PUUV parcijalni* (217 – 327aa)	591	691 – 1023	649 – 981	217 – 327
SEOV kompletni za SimPlot i filogenetsko stablo	126	43 – 1332	1 – 1287	1 – 429
SEOV kompletni*	157			
SEOV parcijalni* (107 – 247aa)	168	361 – 783	319 – 741	107 – 247

PRILOG II



Slika 1. ML filogenetsko stablo konstruisano na osnovu 307 kompletnih sekvenci NP gena PUUV. Filogenetsko klasterovanje je bazirano na GTR modelu, sa diskretnom gama distribucijom stope evolutivnih razlika po položaju kodona

i pretpostavkom da je određena frakcija nukleotida nevarijabilna. Stablo sa najvećim logaritmom verovatnoće (−29987,38) je prikazano. Stablo je predstavljeno jednakom dužinom i rastućim brojem grana i polarnim rasporedom. Sekvence iz zemalja sa najvećim brojem uzoraka su predstavljene određenom bojom (legenda), dok su sekvence iz drugih država predstavljene sivom bojom (Japan, Kina, Austrija, Litvanija, Letonija, Poljska, Finska, Danska, Norveška, Mađarska, Nemačka i Holandija). Radi preglednosti, identične sekvence su isključene iz analize

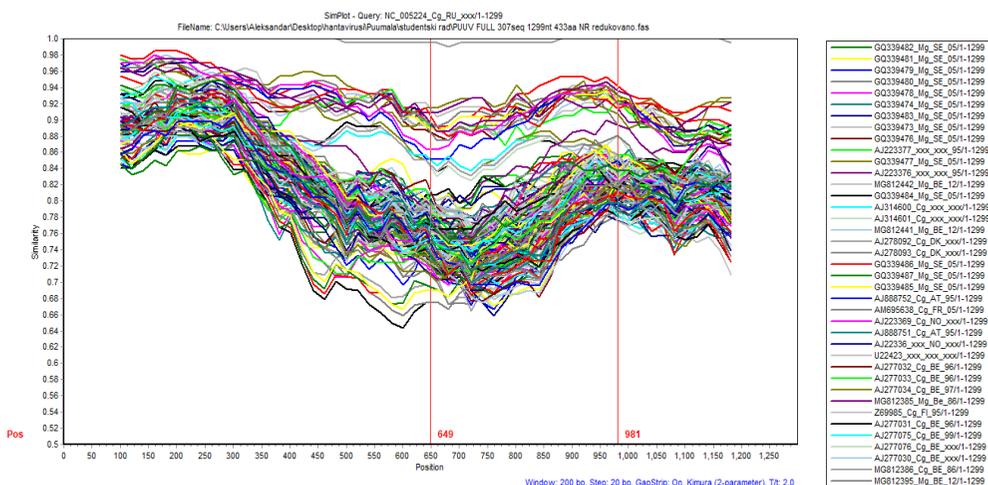
PRILOG III



3.0

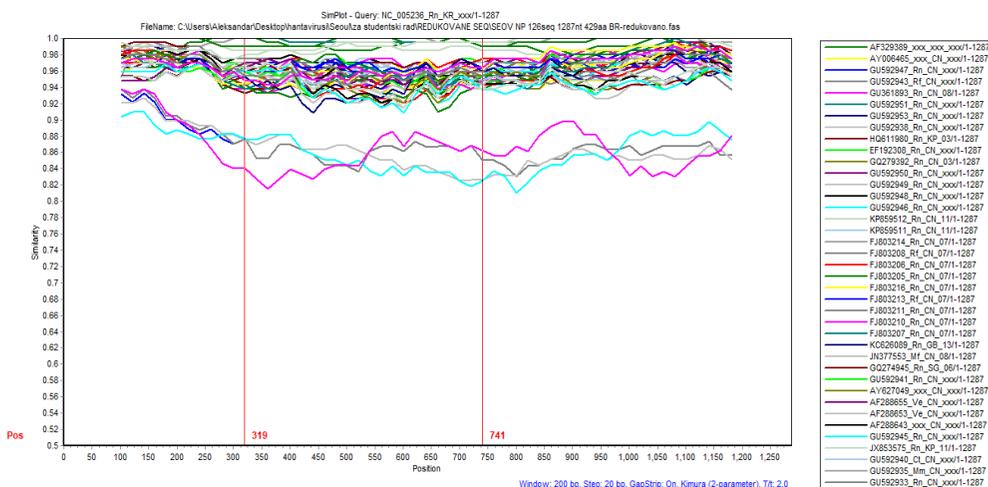
Slika 2. ML filogenetsko stablo konstruisano na osnovu 126 kompletnih sekvenki NP gena SEOV. Filogenetsko klasterovanje je bazirano na Tamura–Nei modelu, sa diskretnom gama distribucijom stope evolutivnih razlika po položaju kodona i pretpostavkom da je određena frakcija nukleotida nevarijabilna. Stablo sa najvećim logaritmom verovatnoće (−8867,44) je prikazano. Stablo je predstavljeno jednakom dužinom i rastućim brojem grana i polarnim rasporedom. Sekvence iz zemalja sa najvećim brojem uzoraka su predstavljene određenom bojom (legenda), dok su ostale sekvence predstavljene sivom bojom (Severna Koreja, Singapur, Francuska, Belgija, Engleska, Holandija i SAD). Radi preglednosti, identične sekvence su isključene iz analize.

PRILOG IV



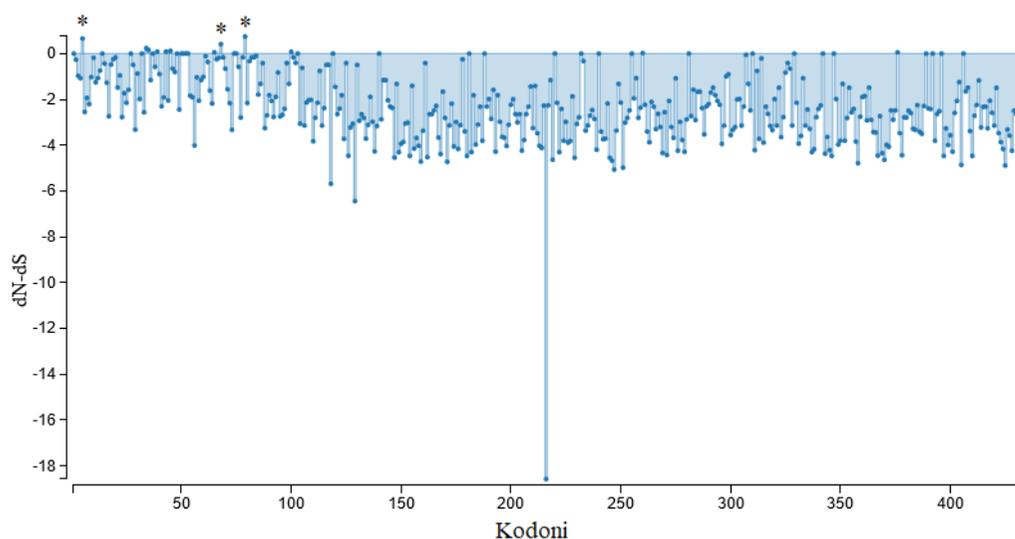
Slika 3. Rezultati *SimPlot* analize 307 kompletnih sekvenci NP gena PUUV, sa obeleženim regionom najviše varijabilnosti PUUV u NCBI bazi podataka. Procenat identičnih nukleotida na datoj poziciji prikazana je na Y osi, a pozicija nukleotida unutar NP gena na X osi.

PRILOG V



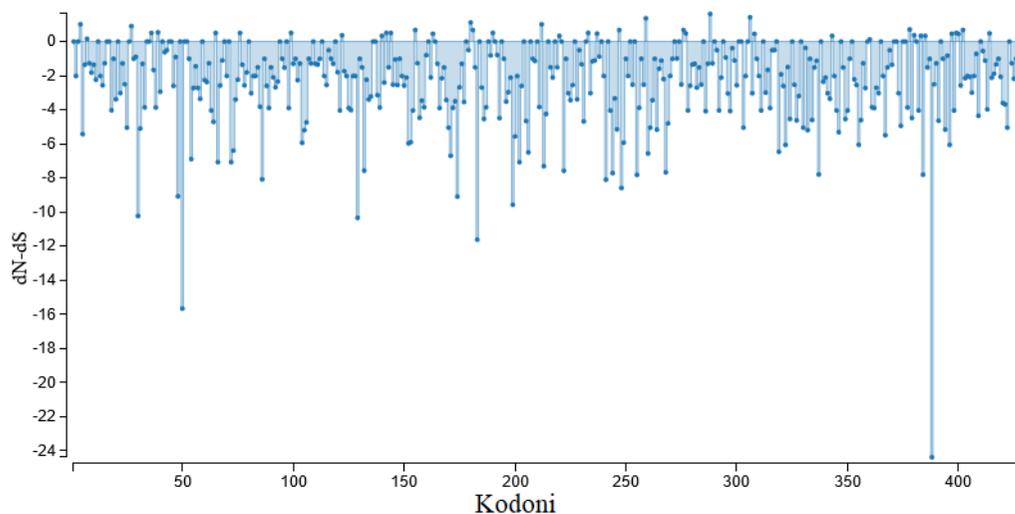
Slika 4. Rezultati *SimPlot* analize 126 kompletnih sekvenci NP gena SEOV, sa obeleženim regionom najviše varijabilnosti sa najvećim brojem dostupnih sekvenci u NCBI bazi podataka. Procenat identičnih nukleotida na datoj poziciji prikazana je na Y osi, a pozicija nukleotida unutar NP gena na X osi.

PRILOG VI



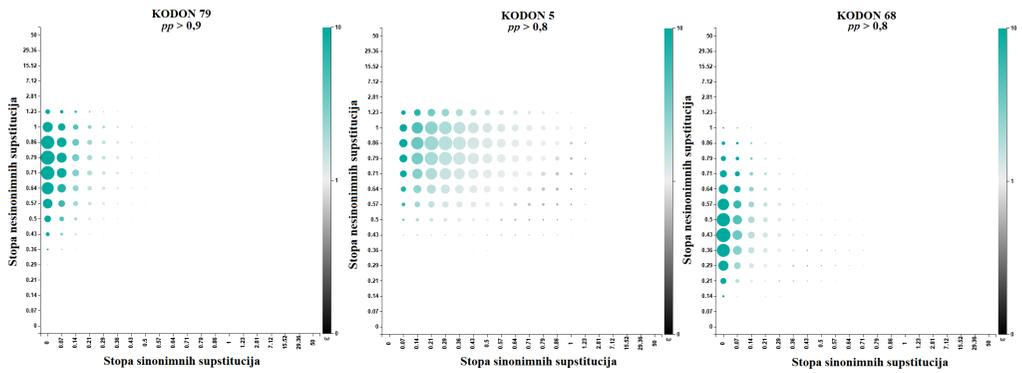
Slika 5. Grafički prikaz SLAC analize 372 kompletne sekvence NP gena PUUV. Grafikon prikazuje vrednosti za dN–dS za sve kodone NP gena. Razlika dN–dS > 0 ide u prilog pozitivne selekcije na datom kodonu. Zvezdicom su označeni kodoni 5 i 79 ($p < 0,1$) i kodon 68 ($p < 0,2$), kod kojih je statistička značajnost delovanja pozitivne selekcije bila najviša.

PRILOG VII



Slika 6. Grafički prikaz SLAC analize 126 kompletnih sekvenci NP gena SEOV. Grafikon prikazuje vrednosti dN–dS za sve kodone NP gena.

PRILOG VIII



Slika 7. Grafički prikaz *FUBAR* analize 372 kompletne sekvence NP gena PUUV sa detaljnijim prikazom kodona visoke posteriorne verovatnoće (pp). Grafikoni prikazuju posteriornu distribuciju na diskretizovanom koordinatnom sistemu. Veličina tačke proporcionalna je posteriornoj veličini tačke koja je zadata toj poziciji u koordinatnom sistemu. Boja označava intenzitet selekcije. Zelena boja prikazuje pozitivnu, a crna negativnu selekciju.

PRILOG IX

Tabela 2. Detaljan prikaz rezultata *MEME*, *SLAC*, *FEL* i *FUBAR* analiza. Statistički značajne vrednosti prikazane su vrednošću $p < 0,05$ i $pp > 0,9$. Vrednost α prikazuje stopu sinonimnih supstitucija po položaju nukleotida.

SEOV parcijalni (107 – 247aa)	SEOV kompletni	PUUV parcijalni (217 – 327aa)	PUUV kompletni	Naziv poravnania			
				MEME	SLAC	FEL	FUBAR
0,077	0,08	0,042	0,080	dN/dS	dN/dS	dN/dS	dN/dS
0	7, 399	0	35, 39, 79	$p < 0,05$	kodoni pod epizodnom pozitivnom selekcijom	kodoni pod pervazivnom pozitivnom selekcijom	kodoni pod pozitivnom selekcijom
0	288	0	68	$p < 0,1$			
180, 212	180, 259	0	5	$p < 0,2$			
0,083	0,088	0,049	0,027				
ukupno 14 ($p > 0,2$)	ukupno 40 ($p > 0,2$)	260, 307 ($p > 0,5$)	34, 35, 39, 43, 45, 65, 68, 100, 260, 376 ($p > 0,1$)	$dN-dS > 0$	kodoni pod pervazivnom pozitivnom selekcijom	kodoni pod pervazivnom pozitivnom selekcijom	kodoni pod pozitivnom selekcijom
ukupno 5 ($p > 0,2$)	ukupno 23 ($p > 0,2$)	0 ($p < 0,1$)	5, 79 ($p < 0,1$)	$dN-dS > 0,5$		ukupan broj kodona pod negativnom selekcijom (%)	ukupan broj kodona pod negativnom selekcijom (%)
39 (28)	120 (28)	99 (84)	365 (84)	$p < 0,05$			
21 (15)	50 (12)	95 (81)	345 (80)	$p < 0,01$			
0,0775	0,0802	0,0421	0,0245				
181 ($\alpha=10,000$)	4, 181 ($\alpha=10,000$) 388 ($\alpha=85$)	0	216 ($\alpha=10,000$)				
0	0	0	79, 68	$p < 0,1$			
180	259, 288	0	5, 35	$p < 0,2$			
63 (45)	183 (43)	101 (91)	372 (86)	$p < 0,05$			
36 (26)	112 (26)	98 (88)	357 (82)	$p < 0,01$			
180	0	0	35	$pp > 0,7$			
0	0	0	5, 68	$pp > 0,8$			
0	0	0	79	$pp > 0,9$			
71 (50)	289 (67)	107 (96)	401 (92)	$pp > 0,9$			
33 (23)	126 (29)	98 (88)	356 (82)	$pp > 0,99$			

BIOINFORMATIC ANALYSIS OF NATURAL SELECTION MARKERS IN CODING REGION OF HANTAVIRUS S SEGMENT

Author: ALEKSANDAR RADULOVIĆ
e-mail: a.radulovic@hotmail.rs
Mentor: Assoc. Prof. Maja Stanojević
Institute of Microbiology and Immunology
Faculty of Medicine University of Belgrade

Introduction: Hantaviruses are widespread zoonotic agents in the world and in the Balkans. Hantaviruses causing hemorrhagic fever with renal syndrome include Seoul (SEOV), Puumala (PUUV), Dobrava-Belgrade (DOBV) and Hantaan (HTNV) viruses. Their genome consists of tripartite linear single-stranded RNA embedded in the S, M, and L segments. The S segment encodes the protein N, which functions as a nucleocapsid. The degree of variability of the S segment nucleotide sequence significantly exceeds the variability of the encoded amino acid sequence, therefore making the N protein a good model for evolutionary selection pressure analyses.

Aim: The aim of this study was to analyze markers of natural selection using bioinformatic analyses of the S segment coding sequences of PUUV and SEOV.

Material and Methods: Nucleotide sequences for the analysis were downloaded from the US National Center for Biotechnology Information database (NCBI). Phylogenetic analysis was done by using the RDP4, jModelTest, MEGA7 and FigTree bioinformatic programs. Variable nucleotide positions were detected using SimPlot. Evolutionary analyses were performed using the MEME, FEL, SLAC and FUBAR programs within the HyPhy software package.

Results: The total of 1178 PUUV and 403 SEOV sequences were downloaded from the NCBI database. The most variable region in PUUV sequences was identified to encompass nucleotide positions 649 through 981, and positions 319 through 741 in SEOV sequences. The mean nucleotide distance in the PUUV and SEOV trees was 0.132 and 0.038, respectively. The majority of the codons were found to be under negative selection pressure. Positive selection was observed in the codons 5, 35, 39, 68, and 79 in PUUV ($p < 0.05$ and $p < 0.1$), and in SEOV in the codons 7, 180, 259, 288, and 399 ($p < 0.05$ and $p < 0.1$).

Conclusion: Strong negative selection pressure was present along most parts of the analyzed PUUV and SEOV alignments. Statistically significant positive selection occurred in the codons representing the antigenic determinants of the N protein.

Keywords: hantaviruses; phylogenetic tree; positive selection; negative selection

UČESTALOST I KARAKTERISTIKE ARTROPATIJE U GRUPI BOLESNIKA SA HEMOFILIJOM KOJI SE LEČE U KLINIČKOM CENTRU SRBIJE

Autor: JELENA SAVIĆ, Aleksandar Radulović

e-mail: savic.jelena.97@gmail.com

Mentor: Prof. dr Predrag Miljić

Klinika za hematologiju UKCS

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Hemofilija je nasledna bolest iz grupe koagulopatija koja se odlikuje sklonošću ka krvarenju usled urođenog nedostatka osmog ili devetog faktora koagulacije. Kliničku sliku hemofilije karakteriše povećana sklonost ka krvarenju, najčešće u zglobove, uzrokujući nastanak hronične hemofiličarske artropatije. Stepenn funkcionalnog oštećenja zgloba može se kvantifikovati Gilbertovim skorom (GS). GS ocenjuje pokretljivost zglobova pri vršenju pokreta fleksije, ekstenzije i supinacije, a takođe se ispituje funkcionalno stanje zglobova.

Cilj: Ispitati učestalosti i karakteristike artropatije u grupi bolesnika sa hemofilijom koji se leče u Kliničkom centru Srbije korišćenjem GS i korelirati dobijene podatke sa starosnom strukturom bolesnika.

Materijal i metode: U retrospektivnu analizu uključena su 64 bolesnika sa različitim stepenom težine hemofilije A i B, kod kojih je u okviru redovnog praćenja izvršeno merenje. Podaci su ekstrahovani iz medicinske dokumentacije. Poređenje varijabli vršeno je deskriptivnim metodama, Studentovim t-testom, testom analize varijanse i Spirmanovim testom korelacije (r). Statistički značajna razlika smatrana je za vrednost $p < 0,05$.

Rezultati: Prosečna vrednost GS za celu grupu je bila $12 \pm 7,06$ bodova, kod bolesnika sa teškom, srednje teškom i blagom formom hemofilije iznosile su 12, 13 i 8 bodova. Kod teške forme hemofilije, primećena je statistički značajna razlika u vrednostima GS između starosnih grupa 18–27 i 38–47 godina ($p = 0,006$). Poređenjem GS sa starošću pacijenata dobijena je pozitivna korelacija godina sa stepenom artropatije ($r = 0,55$, $p < 0,0001$).

Zaključak: Svi bolesnici imaju određeni stepen artropatije u barem jednom zglobu, što se ogleda u vrednostima GS koji je kod svih bolesnika ≥ 1 . Bolesnici sa srednje teškom i teškom formom bolesti imali su slične vrednosti GS, koje su u proseku bile veće u odnosu na bolesnike sa blagom formom bolesti, ali razlika nije statistički značajna. Bolesnici uzrasta 18–27 godina imaju statistički značajan manji GS od starosne grupe 38–47 godina. Uočena linearna korelacija između vrednosti GS i starosti ukazuje na progresivan karakter hemofiličarske artropatije.

Ključne reči: Hemofilija; artropatija; Gilbertov skor; godine

UVOD

Hemofilija je nasledna bolest iz grupe koagulopatija, koja se odlikuje sklonošću ka krvarenju usled urođenog nedostatka osmog ili devetog faktora koagulacije. U slučaju nedostatka faktora VIII (FVIII), oboljenje se naziva hemofilija A, dok hemofilija B nastaje zbog nedostatka faktora IX (FIX) [1]. Hemofilija A je češća i dijagnostikuje se u 80% svih slučajeva hemofilije [2]. Na osnovu vrednosti FVIII ili FIX u krvi, hemofilija se može podeliti na tešku (nivo $< 1\%$), srednje tešku (nivo $1-5\%$) i blagu formu (nivo $> 5\%$) [3]. U Srbiji je registrovano preko 500 osoba sa hemofilijom A [4].

Kliničku sliku hemofilije karakteriše povećana sklonost ka spontanim i provociranim krvarenjima, pri čemu su u više od 70% slučajeva krvarenja lokalizovana u zglobovima i mišićima [5–7]. Kod dece sa teškom formom hemofilije, ukoliko ne dobijaju redovnu profilaktičku terapiju, a u manjoj meri i kod dece sa srednje teškom formom bolesti, dolazi do ponavljanih krvarenja u isti zglob, što rezultuje trajnim oštećenjem zgloba [8]. Hronično oštećenje zglobova kod osoba sa hemofilijom, koje je nastalo kao rezultat ponavljanih krvarenja, naziva se hronična hemofiličarska artropatija (HA) [7, 9–11].

Nastanak HA je multifaktorijalan, a sam proces nastaje kao rezultat prisustva krvi unutar zglobne šupljine. Iz intraartikularne krvi oslobađaju se depoziti hemosiderina i oksigenisani metaboliti gvožđa, izazivajući inflamatornu reakciju, što za rezultat ima nastanak sinovitisa i apoptoze hondrocita. Usled intenzivne neoangiogeneze, indukovane faktorima iz krvi, dolazi do nastanka novih krvnih sudova koji su fragilni i podložni rupturi, te nastaju rekurentna krvarenja. Svakom epizodom intraartikularnog krvarenja, sinovijalna membrana se zadebljava i hipertrofiše, pri čemu dolazi do dodatnog oštećenja hrskavice zgloba. U krajnjim fazama bolesti, hipertrofična membrana podleže metaplaziji u fibrozno tkivo koje vodi nastanku odgovarajućih kliničkih manifestacija [7, 10, 11].

Koleno, lakat i skočni zglob su zglobovi u kojima se najčešće dešavaju krvarenja kod osoba sa hemofilijom, a samim time ovi zglobovi najčešće obolevaju od hronične hemofiličarske artropatije [12]. Kliničke manifestacije HA su različite, i uključuju: bol, otok, otežanu pokretljivost, mišićnu atrofiju, nastanak kontraktura i deformiteta [13]. Stepen kliničke manifestacije HA je individualan i može se značajno razlikovati od pacijenta do pacijenta. Učestalost i karakteristike HA najviše zavise od načina i intenziteta terapije, a profilaktička primena faktora koagulacije dramatično smanjuje epizode intraartikularnog krvarenja i razvoj HA [14]. Prema literaturnim podacima, učestalost HA kod pacijenata sa hemofilijom varira od 15 do 77% [15]. Stepen funkcionalnog oštećenja zgloba može se kvantifikovati Gilbertovim skorom.

Gilbertov skor je numerička vrednost koja se dobija na osnovu procene stanja i funkcionalnosti 6 najčešće zahvaćenih zglobova kod hemofilije, i to: laktova, kolena i skočnih zglobova. Gilbertovim skorom se ocenjuje pokretljivost pomenutih zglobova pri vršenju pokreta fleksije, ekstenzije i supinacije, a takođe se ispituje funkcionalno stanje zgloba (prisustvo otoka, bola, vidljivih deformiteta, krepitacija, mišićne atrofije, fleksionih kontraktura, nestabilnosti i pojave hemartroze). Ukoliko su prisutni prethodno navedeni faktori, svaki zglob se pojedinačno boduje, pri čemu se sve dobijene numeričke vrednosti svakog ispitivanog zgloba sabiraju. Dobijeni ukupni skor određuje težinu artropatije kod ispitivanog pacijenta. Veći skor odgovara težem obliku artropatije [16, 17]. Maksimalna moguća vrednost Gilbertovog skora je 86 [16, 17].

Cilj ovog rada predstavlja ispitivanje učestalosti i karakteristike artropatije bolesnika sa hemofilijom koji se leče u Kliničkom centru Srbije (KCS) korišćenjem Gilbertovog skora i koreliranje dobijenih podataka sa starosnom strukturom bolesnika.

MATERIJAL I METODE

U studiju su uključeni pacijenti sa hemofilijom A ili B koji su u periodu od 2017. do 2021. godine dolazili na kontrolni pregled u Kabinet za hemofiliju i poremećaje hemostaze Klinike za hematologiju KCS, na zakazani kontrolni pregled. Kriterijum za uključivanje u studiju bili su pacijenti sa svim oblicima i težinom hemofilije kojima je rađen Gilbertov skor. U tom periodu Gilbertov skor nije rađen kod svih bolesnika sa hemofilijom, nego uglavnom kod onih sa teškom formom bolesti i bolesnika koji su na programu rutinske profilaktičke terapije koncentratima faktora koagulacije. Gilbertov skor je rađen prema opisu u originalnoj publikaciji [16, 17]. Podaci o pacijentima dobijeni su retrospektivnom

analizom iz istorija bolesti i elektronske dokumentacije. Rezultat Gilbertovog skora predstavljala je suma bodova za sve kategorije koje su uključene u ovaj skor.

Iz medicinske dokumentacije prikupljeni su podaci o starosti bolesnika u vreme merenja Gilbertovog skora, starost pri dijagnozi, načinu lečenja, godini početka profilakse, porodičnoj anamnezi i laboratorijskim vrednostima parametara hemostaze (PT, aPTT, fibrinogen, trombociti, bazalne vrednosti FVIII ili FIX, prisustvo inhibitora). Na osnovu bazalnih vrednosti cirkulišućih faktora, pacijenti su podeljeni na 3 grupe, i to: grupa sa teškim, srednje teškim i lakim oblikom hemofilije (konc. faktora <1%; 1,1–5%; i >5%, respektivno). Bolesnici sa teškom formom hemofilije dodatno su podeljeni na starosne grupe od po 10 godina, a njihove vrednosti Gilbertovih skorova su međusobno poredene. Na kraju, međusobno su poredeni starost pacijenata sa stepenom artropatije.

Ispitivanje odnosa između varijabli je vršena deskriptivnim metodama, Studentovim t-testom, testom analize varijanse (ANOVA) i Spirmanovim testom korelacije (r). Statistički značajne vrednosti uzimane su za vrednost $p < 0,05$.

REZULTATI

U studiju je uključeno 64 pacijenta, od čega su 63 pacijenta muškog, a 1 ženskog pola. Prosečna starost pacijenata uključenih u studiju iznosila je $34,8 \pm 11,6$ godina, sa rasponom od 18 do 68 godina. Hemofiliju A imalo je 54 pacijenta, dok je dijagnozu hemofilije B imalo 10 pacijenata. Prosečna vrednost Gilbertovog skora za celu grupu iznosila je $12 \pm 7,06$ bodova. Svi pacijenti imali su određen stepen artropatije, sa vrednostima Gilbertovog skora u opsegu od 1 do 29. Detaljnije u Tabeli 1.

Najveći broj pacijenata imao je teški oblik hemofilije (41; 64%), sa prosečnim Gilbertovim skorom od 12 bodova. Srednje teški oblik hemofilije imalo je 19 pacijenata (29%) sa prosečnim Gilbertovim skorom u iznosu od 13 bodova. Ukupno 4 bolesnika je imalo blagi oblik hemofilije (6%) sa prosečnom vrednošću Gilbertovog skora od 8 bodova. Međusobnim poređenjem vrednosti Gilbertovih skorova u grupama sa teškim, srednje teškim i blagim oblikom hemofilije nije primećena statistički značajna razlika ($p=0,54$) (Tabela 1, Grafikon 1).

U cilju ispitivanja povezanosti starosti bolesnika sa hemofilijom sa stepenom hemofiličarske artropatije, svi bolesnici sa teškom formom hemofilije su razvrstani u sledeće starosne grupe 18–27, 28–37, 38–47 i 48–57 godina. Primećena je statistički značajna razlika u vrednostima Gilbertovog skora između starosnih grupa od 18–27 i 38–47 god ($p=0,006$, Grafikon 2). Poređenjem Gilbertovog skora sa starošću pacijenata uključenih u studiju dobijena je pozitivna korelacija godina sa stepenom artropatije ($r=0,55$, $p < 0,0001$) (Grafikon 3).

DISKUSIJA

Prikazano istraživanje predstavlja retrospektivnu analizu koja za cilj ima utvrđivanje učestalosti i karakteristika artropatije kod osoba sa hemofilijom. Razvoj hemofiličarske artropatije zavisi od prirode same bolesti (težina), ali u velikoj meri i od načina lečenja, pa se može očekivati da njena učestalost varira u različitim zemljama. Za našu zemlju nema podataka o učestalosti i karakteristikama artropatije kod osoba sa hemofilijom. U ovom istraživanju prisustvo i kvantifikovanje artropatije izvršeno je primenom Gilbertovog skora. Osim Gilbertovog skora, za procenjivanje težine artropatije kod pacijenata sa hemofilijom mogu se koristiti i druge metode fizikalnog pregleda, kao što je tzv. skor za procenu stanja zglobova u hemofiliji (engl. *Hemophilia Joint Health Score* – HJHS) [18, 19]. Iako postoje sličnosti između Gilbertovog skora i HJHS, on se upotrebljava češće u

pedijatrijskoj populaciji [20]. Za razliku od Gilbertovog skora, u HJHS je implementovano i procenjivanje snage mišića koja je bitan faktor fizičke aktivnosti ovih pacijenata, kao i promene u hodu (engl. *gait-disturbance*) [18, 19].

Gilbertovim skorom moguće je kvantifikovati stepen funkcionalnog oštećenja zahvaćenog zgloba [16]. Za procenu anatomskog stanja zgloba neophodne su radiološko-vizuelizacione metode, poput konvencionalne radiografije, ultrasonografije i magnetne rezonance. Korelacija između stepena anatomskog i funkcionalnog oštećenja nije uvek ista, budući da zahvaćeni zglob može imati znatna strukturna oštećenja (potvrđeno imidžing metodama), dok obim pokreta i funkcionalnost zahvaćenog zgloba bivaju očuvani [21]. Iz ovog razloga neophodan je multipraktični pristup u sagledavanju opšteg stanja zahvaćenog zgloba, uz dopunsku upotrebu drugih metoda (HJHS, imidžing metode i sl.) [21].

U našem istraživanju ustanovljeno je da je hemofilčarska artropatija bila prisutna kod svih bolesnika uključenih u analizu, kod 11 bolesnika vrednost ukupnog Gilbertovog skora je bila u rasponu od 1–3 boda, što odgovara vrlo blagoj artropatiji.

Kod pacijenata sa teškim i srednje teškim oblikom hemofilije dominira visoka vrednost Gilbertovog skora (Grafikon 1). Ova činjenica upućuje na to da većina bolesnika uključenih u ovo istraživanje imaju prisutnu uznapredovalu artropatiju. Mogući razlog ove pojave predstavlja činjenica da spontana intraartikularna krvarenja, koja dovode do nastanka artropatije, počinju relativno rano u detinjstvu kod oba tipa hemofilije [9]. Iako su određene studije zaključile da ne postoji značajna razlika između vremena pojavljivanja prvog krvarenja sa težinom kliničke slike (teški vs srednje teški oblik), drugi dokazi idu u prilog ranije pojave krvarenja kod pacijenata sa teškom formom hemofilije [22, 23]. Podaci dobijeni u ovom istraživanju (Grafikon 1) ukazuju na neophodnost ranog započinjanja profilaktičke primene koncentrata FVIII i FIX kod pacijenata u cilju sprečavanja nastanka HHA u starijoj dobi, nezavisno od kliničkog oblika hemofilije.

U ovom istraživanju primećeno je da mlađi pacijenti sa teškom formom hemofilije imaju niže vrednosti Gilbertovog skora od starijih pacijenata (Grafikon 2). Razlog može biti u sve većoj dostupnosti i primeni profilakse u ranijem životnom dobu kod mlađih pacijenata u današnje doba [24]. Takođe, važna razlika je i u najčešće zahvaćenom zglobovima u različitim starosnim grupama bolesnika. U studiji Lobeta i sar. zapaženo je da se hemartroze zgloba lakta i kolena javljaju češće kod pacijenata starijih od 30 godina, dok su kod mlađih pacijenata zastupljenije hemartroze skočnog zgloba [25]. Sumiranjem vrednosti Gilbertovih skorova pojedinačnih zglobova ispitanika uključenih u ovo istraživanje, najčešće zahvaćen zglob je bio zglob kolena, nezavisno od godina starosti pacijenta (podaci nisu prikazani).

Korelacijom vrednosti Gilbertovog skora sa godinama starosti pacijenta dobijena je jaka pozitivna veza (Grafikon 3). Ovo ukazuje na to da se stepen artropatije pogoršava sa godinama, što implicira da je HHA stanje progresivnog toka. Ovo je takođe u saglasnosti podacima iz literature [11]. Čeng i sar. su ispitivali učestalost HHA u Tajvanu koristeći radiološki scoring sistem (Pettersson skor). Rezultati ove studije pokazali su povezanost razvoja HHA i godina pacijenta. HHA razvila u 93,1% u starosnoj grupi 30–39, i u 100% u starosnim grupama 40–49 i ≥ 50 [26]. Takođe, Sha Liu i sar. su u svojoj studiji izučavali povezanost godina i težine kliničke slike hemofilije kod bolesnika u Kini, i pokazali da samo 39,1% bolesnika godina ≤ 10 je razvilo HHA, za razliku od 100% bolesnika posle 30 godine [27]. Istraživanjem u Litvaniji Saulyte Trakymiene i sar. koristeći HJHS scoring sistem pokazali su da veći skor imaju starija deca sa već postojećim oštećenjima na zglobovima u poređenju sa mlađim bolesnicima (31,5 vs 11,6) [28]. U korelaciji sa našom studijom je i studija iz Londona u kojoj je takođe pokazana povezanost vrednosti HJHS skora i težine oštećenja zglobova [29]. Londonska studija, kao i ostale navedene studije, govore o važnosti ranog početka profilaktičke terapije u cilju redukcije HHA [26–29].

Osim ortopedskih intervencija i rehabilitacije, ne postoji zvanično odobrena farmako-

loška terapija za saniranje HHA [30]. Upotreba mezenhimalnih matičnih ćelija i faktora rasta, kao potencijalna opcija za lečenje hemofiličarske artropatije, trenutno je u eksperimentalnoj fazi istraživanja [31].

Identifikacijom faktora rizika za nastanak i razvoj karakteristika HHA moguće je odrediti dodatne preventivne i/ili terapijske procedure kojim bi se unapredio kvalitet života osoba sa hemofilijom. Tobase i sar. su u svojoj kohortnoj studiji pokazali da više od dve epizode krvarenja za 6 meseci predstavlja faktor rizika za nastanak HHA, a metoda prevencije je upotreba profilaktičke terapije. Studija je dodatno pokazala da pacijenti na profilaktičkoj terapiji imaju 40% manji rizik za hirurški tretman komplikacija HHA [32].

Ograničenje ovog istraživanja predstavlja relativno mali broj ispitanika koji je uključen u ovu studiju, kao i nedovoljna randomizacija prilikom biranja ispitanika. Ovim se limitira mogućnost generalizacije dobijenih rezultata. Takođe, potrebne su dodatne prospektivne studije koje bi uključile ispitanike koji su uključeni u ovu studiju, u cilju praćenja težine artropatije u kasnijem životnom dobu.

ZAKLJUČAK

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da znatan broj pacijenata u proseku ima uznapređovalu artropatiju, što se ogleda u visokim vrednostima Gilbertovog skora. Pacijenti sa srednje teškim oblikom hemofilije imaju sličan stepen artropatije kao pacijenti sa teškim oblikom hemofilije. Ujedno, pacijenti mlađeg životnog doba imaju lakši oblik HHA u poređenju sa starijim pacijentima. Uočen pozitivan trend između godina starosti i težine artropatije ukazuje na to da HHA ima progresivni tok.

LITERATURA

1. Buranahirun C, Walsh KS, Mrakotsky C, Croteau SE, Rajpurkar M, Kearney S, et al. Neuropsychological function in children with hemophilia: A review of the Hemophilia Growth and Development Study and introduction of the current eTHINK study. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67: :e28004.
2. HOYER LW. Medical progress: Hemophilia A. *New Engl J Med Res Rev*. 1994;330:38–47.
3. White GC, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Definitions in hemophilia: Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the international society on thrombosis and haemostasis. *Thromb Haemost*. 2001;85:560.
4. <https://www.statista.com/statistics/963361/number-of-people-with-bleeding-disorders-in-serbia/?fbclid=IwAR2XldGaoLMY0rI-a9bivpWyq6qp22Gig-FQI5QBjvd2ngmYw2bbJNPyi0>.
5. Bolton-Maggs PHB, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet*. 2003;361:1801–9.
6. Dalyan M, Tuncer S, Kemahli S. Hemophilic arthropathy: Evaluation of clinical and radiological characteristics and disability. *Turk J Pediatr*. 2000;42:205–9.
7. James V Luck Jr 1, Mauricio Silva, E Carlos Rodriguez-Merchan, Navid Ghalambor, Christopher A Zahiri RSF. Hemophilic arthropathy. *J Am Acad Orthop Surg*. 2004;12:234–45.
8. Engelbert RHH, Plantinga M, Van der Net J, Van Genderen FR, Van den Berg MH, Helder PJM, et al. Aerobic Capacity in Children with Hemophilia. *J Pediatr*. 2008;152: 833–8.
9. Knobe Karin, Berntrop E. Haemophilia and joint disease: pathophysiology, evaluation, and management. *J Comorbidity*. 2011;1:51–9.
10. Melchiorre D, Manetti M, Matucci-Cerinic M. Pathophysiology of Hemophilic Arthropathy. *J Clin Med*. 2017;6:63.
11. Pasta G, Annunziata S, Polizzi A, Caliozna L, Jannelli E, Minen A, et al. The progression of hemophilic arthropathy: The role of biomarkers. *Int J Mol Sci*. 2020;21:1–20.
12. Luck JV Jr, Silva M, Rodriguez-Merchan EC, Ghalambor N ZC, RS. F. Hemophilic arthropathy. *J Am Acad Orthop Surg*. 2004;12:234–45.

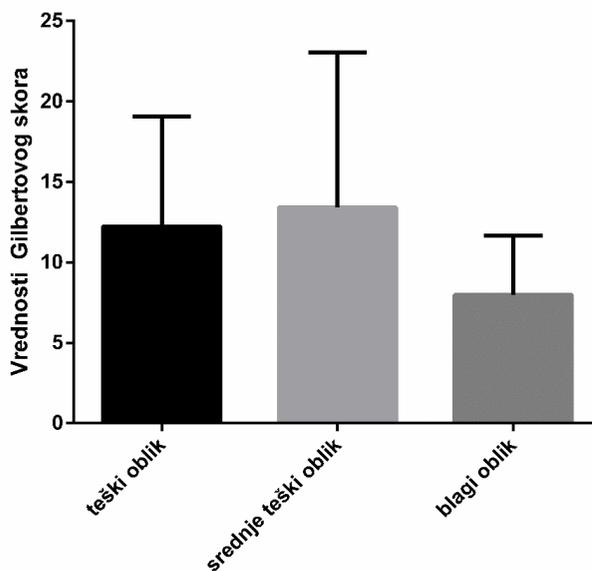
13. Miners, A H, C A Sabin, K H Tolley, C Jenkinson, P Kind CAL. Assessing health related quality of life in individuals with haemophilia. *Haemophilia*. 1999;5:378–85.
14. Aledort L.M, Haschmeyer R H, Petterson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor–VIII–deficient haemophiliacs. *J Intern Med*. 1994;236:391–9.
15. Di Minno MD, Ambrosino P, Franchini M, Coppola A, Di Minno G. Arthropathy in patients with moderate hemophilia A: A systematic review of the literature. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39:723–31.
16. Gilbert MS. Prophylaxis: Musculoskeletal evaluation. *Semin Hematol*. 1993;30:3–6.
17. Gilbert MS WJ. The Treatment of Hemophilia: Current Orthopedic Management; National. In: The Treatment of Hemophilia. *Hemophilia Foundation*; 1995.
18. Feldman BM, Funk SM, Bergstrom BM, Zourikian N, Hilliard P, Van Der Net J, et al. Validation of a new pediatric joint scoring system from the international hemophilia prophylaxis study group: Validity of the hemophilia joint health score. *Haemophilia*. 2006;12:518–25.
19. Hilliard P, Funk S, Zourikian N, Bergstrom B–M, Bradley C.S, McLimont M et al. Hemophilia joint health score reliability study. *Haemophilia*. 2006;12:518–25.
20. Fischer K, de Kleijn P. Using the Haemophilia Joint Health Score for assessment of teenagers and young adults: Exploring reliability and validity. *Haemophilia*. 2013;19:944–50.
21. Poonnoose PM, Thomas R, Keshava SN, Cherian RS, Padankatti S, Pazani D, et al. Psychometric analysis of the Functional Independence Score in Haemophilia (FISH). *Haemophilia*. 2011;1:51–9.
22. Chuansumrit A, Krasaesub S, Angchaisuksiri P, Hathirat P, Isarangkura P. Survival analysis of patients with haemophilia at the International Haemophilia Training Centre, Bangkok, Thailand. *Haemophilia*. 2004;10:542–9.
23. Den Uijl I, Biesma D, Grobbee D, Fischer K. Turning severe into moderate haemophilia by prophylaxis: Are we reaching our goal? *Blood Transfus*. 2012;6:1–6.
24. Mannucci PM. Aging with hemophilia: The challenge of appropriate drug prescription. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019;11: e2019056.
25. Lobet S, Hermans C, Lambert C. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *J Blood Med*. 2014;5:207–18.
26. Chang CY, Li TY, Cheng SN, Pan RY, Wang HJ, Lin SY, et al. Prevalence and severity by age and other clinical correlates of haemophilic arthropathy of the elbow, knee and ankle among Taiwanese patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23:284–91.
27. Liu S, Zhou R fu, Jin Z bin, Wu M, Zhang P yang. Age–related severity and distribution of haemophilic arthropathy of the knee, ankle and elbow among Chinese patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2020;26:129–35.
28. Saulyte Trakymiene S, Ingerslev J, Rageliene L. Utility of the Haemophilia Joint Health Score in study of episodically treated boys with severe haemophilia A and B in Lithuania. *Haemophilia*. 2010;16:479–86.
29. Bladen M, Main E, Hubert N, Koutoumanou E, Liesner R, Khair K. Factors affecting the Haemophilia Joint Health Score in children with severe haemophilia. *Haemophilia*. 2013;19:626–31.
30. Rodriguez–Merchan EC. Hemophilic arthropathy: current treatment challenges and future prospects. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2018;6:477–83.
31. Buda R, Cavallo M, Castagnini F, Ferranti E, Natali S, Giannini S. Osteochondral repair in hemophilic ankle arthropathy: From current options to future perspectives. *Joints*. 2016;3:201–7.
32. Tobase P, Lane H, Siddiqi AEA, Soucie JM, Ingram–Rich R, Ward S, et al. Risk factors associated with invasive orthopaedic interventions in males with haemophilia enrolled in the Universal Data Collection program from 2000 to 2010. *Haemophilia*. 2018;24:964–70.

PRILOG I

Tabela 1. Demografske i kliničke karakteristike pacijenata uključenih u istraživanje

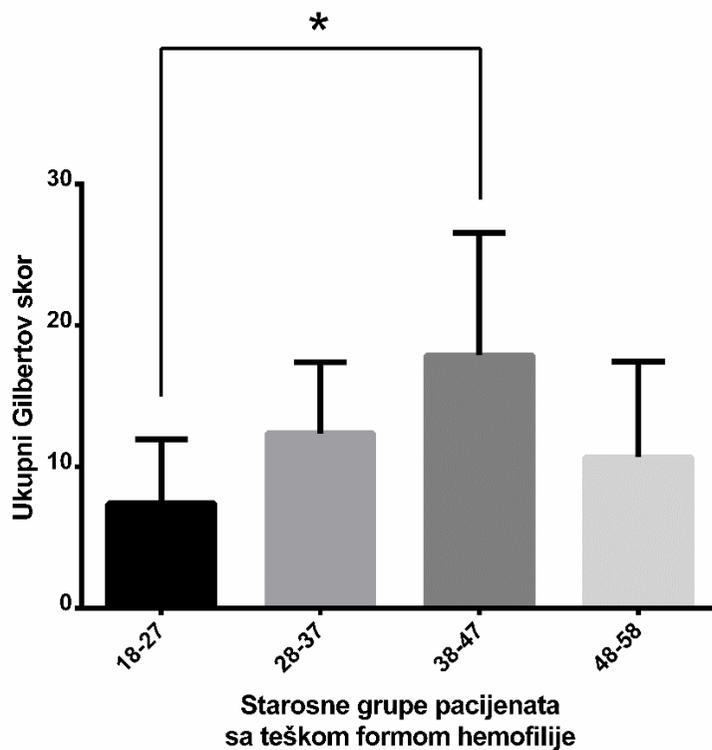
Pol	
M	(n=63)
Ž	(n=1)
Starost (god; $\bar{x} \pm \text{sd}$)	34,8 \pm 11,6
Tip hemofilije	Prosečna starost pacijenata (god; $\bar{x} \pm \text{sd}$)
A (n=54)	35,3 \pm 10,4
B (n=10)	32,3 \pm 12,2
Gilbertov skor ($\bar{x} \pm \text{sd}$; min-max)	12 \pm 7,06 (1 – 29)
Oblik hemofilije	Prosečna vrednost Gilbertovog skora ($\bar{x} \pm \text{sd}$; min-max)
Teški (n=41)	11,85 \pm 5,7 (1–24)
Srednje teški (n=29)	13,05 \pm 9,7 (1–29)
Blagi (n=4)	8 \pm 3,6 (4–12)

PRILOG II



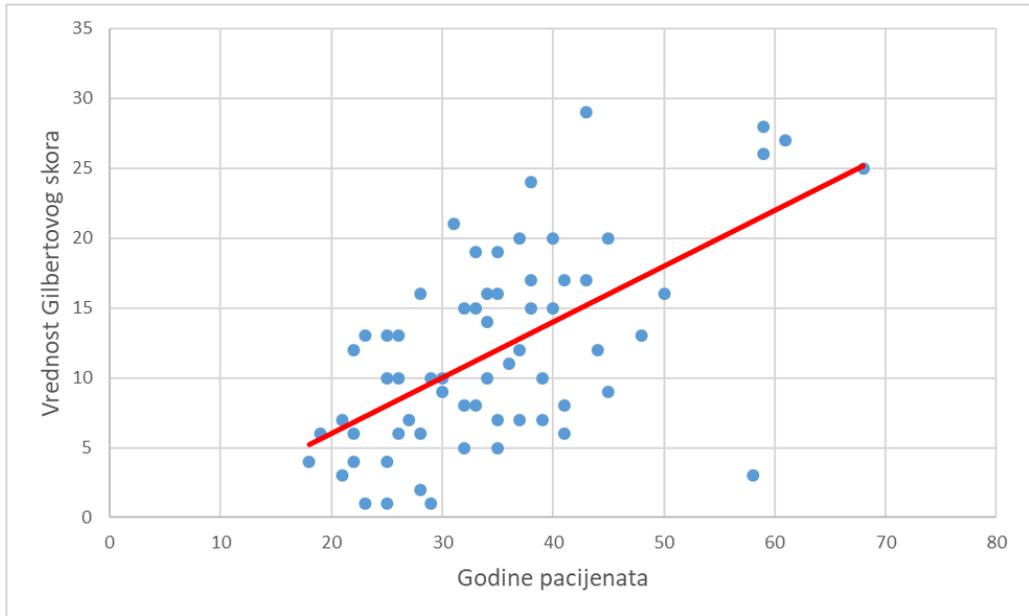
Grafikon 1. Grafički prikaz vrednosti Gilbertovog skora u zavisnosti od težine hemofilije. Nije uočena statistički značajna razlika između vrednosti Gilbertovih skorova i težine hemofilije ($p > 0,05$).

PRILOG III



Grafikon 2. Grafički prikaz vrednosti Gilbertovog skora u različitim starosnim grupama bolesnika sa teškom formom hemofilije. Primećena je statistički značajna razlika u Gilbertovom skoru između grupa 18–27 i 38–47 ($p=0,006$), označeno zvezdicom.

PRILOG IV



Grafikon 3. Korelacija godina pacijenata sa vrednostima Gilbertovog skora. Uočen je statistički značajan pozitivan trend starosti pacijenata sa vrednostima Gilbertovog skora ($r=0,55$; $p<0,0001$).

FREQUENCY AND CHARACTERISTICS OF ARTHROPATHY IN A GROUP OF PATIENTS WITH HEMOPHILIA TREATED IN THE CLINICAL CENTRE OF SERBIA

Authors: JELENA SAVIĆ, Aleksandar Radulović

e-mail: savic.jelena.97@gmail.com

Mentor: Assoc. Prof. Predrag Miljić

Clinic for Hematology UCCS

Faculty of Medicine, University of Belgrade

Introduction: Hemophilia is an inherited disease with a tendency of bleeding due to deficiency of coagulation factors (VIII, IX). The clinical picture of hemophilia is characterized by an increased tendency towards hemorrhaging, mostly in joints, causing chronic hemophilic arthropathy. Joint damage degree was quantified using Gilbert's score (GS), which evaluates mobility and functional state of joints.

Aim: To examine the frequency and characteristics of arthropathy in selected patients with hemophilia treated at the Clinical Centre of Serbia by using GS and correlating the obtained data with the patients' age.

Material and Methods: The study included 64 patients with hemophilia A and B, in whom GS was measured as part of a regular follow-up. The data was obtained retrospectively from medical records. Statistical analyses were performed using descriptive methods, Students' t-test, analysis of variance test and Spearman's correlation test (r). Statistically significant values were considered to be values $p < 0.05$.

Results: The mean GS value for the whole group was 12 ± 7.06 points. In patients with severe, moderate, and mild hemophilia the observed values were 12, 13 and 8 points. In patients with severe hemophilia, a significant difference in GS values was observed between the age groups of 18–27 and 38–47 years old ($p = 0.006$). By comparing GS with the patient age, a positive correlation of age and the degree of arthropathy was obtained ($r = 0.55$, $p < 0.0001$).

Conclusion: All patients had a certain degree of arthropathy in at least one joint, which is reflected in the values of $GS \geq 1$. Patients with moderate and severe forms had similar values of GS, and the mean value of GS was higher in patients with severe and moderate forms of the disease compared to the patients with a mild form of the disease, but the difference was not statistically significant. Patients aged 18–27 had a statistically significantly lower GS than the 38–47 group. The observed correlation between GS values and age indicates a progressive character of hemophilic arthropathy.

Keywords: hemophilia; arthropathy; Gilbert score; years

UTICAJ OMJERA NEUTROFILA I LIMFOCITA, OMJERA EOZINOFILA I LIMFOCITA I CRP-A KAO PROGNOСТИČKIH MARKERA NA TOK BOLESTI COVID-19

Autori: ARMINA DEDIĆ, dr. med. Ermin Begović, Azra Dervišagić

e-mail: dedicka0908@outlook.com

Mentor: Doc. dr. Berina Hasanefendić

JU Dom zdravlja Kantona Sarajevo, OJ Novi Grad

Fakultet zdravstvenih studija Univerziteta u Sarajevu

Uvod: Laboratorijske abnormalnosti, posebno hematološke promjene, omogućavaju provjeru statusa infekcije SARS-CoV-2, budući da hematopoetski sistem i hemostaza trpe značajne utjecaje tijekom evolucije COVID-19.

Cilj: Kao cilj ovog istraživanja postavljeno je dokazivanje promjena u omjeru neutrofila i limfocita (*neutrophyl to lymphocyte ratio* – NLR), omjeru eozinofila i limfocita (*eosinophyl to lymphocyte ratio* – ELR), te promjena u vrijednostima C reaktivnog proteina (CRP) i uticaja ovih promjena na klinički tok bolesti COVID-19.

Materijali i metode: Retrospektivno-prospektivno istraživanje koje obuhvata 45 pacijenata oboljelih od COVID-19 infekcije. Pacijenti su prema težini kliničke slike podijeljeni u dvije skupine, i to pacijenti sa težom kliničkom slikom (n=20) i pacijenti sa blažom kliničkom slikom (n=25).

Rezultati: COVID-19 pacijenti sa teškom kliničkom slikom imaju više vrijednosti leukocita (p=0,020), neutrofila (p=0,001), CRP-a (p<0,001) i NLR-a (p<0,001) u odnosu na COVID-19 pacijente sa lakšom kliničkom slikom. COVID-19 pacijenti sa teškom kliničkom slikom imaju niže prosječne vrijednosti limfocita (p<0,001) u odnosu na COVID-19 pacijente sa lakšom kliničkom slikom. Eozinofili su pokazali veće vrijednosti kod pacijenata sa težom kliničkom slikom, ali bez signifikantne statističke razlike.

Zaključak: Praćenjem navedenih parametara može se značajno olakšati razlikovanje teže i lakše kliničke slike te, shodno tome, postupanje u terapijskom tretiranju pacijenata.

Cljučne riječi: COVID-19; neutrofil; limfocit; C reaktivni protein

UVOD

Teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (SARS-CoV-2), koji uzrokuje koronavirusnu bolest 2019. (COVID-19), brzo je evoluirao iz epidemije u Wuhanu u Kini u pandemiju koja je zarazila više od miliona jedinki širom svijeta, dok na milijarde građana utječu mjere socijalnog udaljavanja i socioekonomski utjecaji pandemije.

Iako je dobro dokumentirano da se COVID-19 prvenstveno očituje kao infekcija respiratornog trakta, novi podaci ukazuju na to da je treba smatrati sistemskom bolesti koja uključuje više sistema, uključujući kardiovaskularni, respiratorni, gastrointestinalni, neurološki, hematopoetski i imunološki sistem. Stope smrtnosti od COVID-19 su niže nego od SARS-a i bliskoistočog respiratornog sindroma (MERS); međutim, COVID-19 je više smrtonosan od sezonske gripe [1, 2].

Stariji ljudi i oni sa popratnim bolestima imaju povećan rizik od smrti od COVID-19, ali mogu se i mlađi ljudi bez većih osnovnih bolesti predstaviti sa potencijalno smrtonosnim komplikacijama, poput fulminantnog miokarditisa i diseminirane intravaskularne koagulopatije (DIC). [1]

Znakovi i simptomi koronavirusne bolesti 2019. (COVID-19) mogu se pojaviti dva do 14 dana nakon izlaganja. Ovo vrijeme nakon izlaganja i prije pojave simptoma naziva se period inkubacije. Uobičajeni znakovi i simptomi mogu uključivati:

- Vrućica
- Kašalj
- Umor [2]

Rani simptomi COVID-19 mogu uključivati gubitak okusa ili mirisa. Ostali simptomi mogu uključivati: kratkoću daha ili otežano disanje, bolove u mišićima, jezu, upalu grla, curenje nosa, glavobolju, bol u prsima, ružičasto oko (konjunktivitis), mučninu, povraćanje, dijareju, osip. Ova lista nije sveobuhvatna. Djeca imaju slične simptome kao odrasli i uglavnom imaju blagu bolest [3].

Određena medicinska stanja koja mogu povećati rizik za ozbiljnu simptomatologiju COVID-19 uključuju: ozbiljne bolesti srca poput zatajenja srca, bolesti koronarnih arterija ili kardiomiopatije, karcinoma, hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP), dijabetes tipa 1 ili tipa 2, prekomjernu težinu, pretilost ili ozbiljna pretilost, visok krvni pritisak, pušenje, hroničnu bolest bubrega, bolest srpastih stanica ili talasemija, oslabljeni imunološki sistem od transplantacije čvrstih organa, trudnoću, astmu, hronične bolesti pluća poput cistične fibroze ili plućne fibroze, bolesti jetre, demenciju, Downov sindrom, oslabljeni imunološki sistem zbog transplantacije koštane srži, HIV-a ili nekih lijekova, stanja mozga i nervnog sistema, poremećaji upotrebe supstanci [4].

SARS-CoV-2 je β -koronavirus koji je obuhvaćen nesegmentiranim pozitivnim RNA virusom (podrod sarbecovirus, podfamilija Orthocoronavirinae [5].

ACE2, koji se nalazi u donjem respiratornom traktu ljudi, poznat je kao ćelijski receptor za SARS-CoV [6] i reguliše prijenos između vrsta i sa čovjeka na čovjeka [7].

Periferna krv je ključna tjelesna tekućina koja se analizira tijekom dijagnostičke rutine, uključujući dijagnostiku zaraznih bolesti [8]. Infekcija teškim akutnim respiratornim sindromom koronavirusom 2 (SARS-CoV-2) može dovesti do kliničkog sindroma koronavirusne bolesti 2019. (COVID-19), koji je praćen promjenama u broju i fenotipovima krvnih zrnaca [9]. Tipično se razne imune stanice poput T-limfocita, monocita i makrofaga aktiviraju i doprinose takozvanom hiper-upalnom odgovoru. Smatra se da je nekontrolisana upala glavni uzrok ozbiljnosti bolesti i smrti tokom COVID-19 [10]. Nadalje, abnormalni koagulacijski i trombotični događaji koji dovode do vaskularne okluzije opisani su kao glavni faktori visokog mortaliteta. Osim biohemijskog stanja krvnih zrnaca, zarazne bolesti mogu promijeniti i njihova fizička svojstva, uključujući morfološke ili mehaničke osobine [11]. Poznato je da se kod zaraženih virusom SARS-CoV-2, kao i kod drugih zaraznih bolesti, poput gripe, varičele, denge, HIV, SARS-CoV i MERS-CoV, mogu pojaviti i često prisutne hematološke promjene, potencijal da se optimizira praćenje zaraznog procesa ili da se ukaže na sumnju u njihovu ozbiljnost. Laboratorijske abnormalnosti, posebno hematološke promjene, omogućavaju provjeru statusa infekcije SARS-CoV-2, budući da hematopoetski sistem i hemostaza trpe značajne utjecaje tijekom evolucije COVID-19 [12].

Neutrofilni granulociti čine prvu liniju obrane od patogena. Sposobnost stvaranja takozvanih neutrofilnih vanstaničnih zamki (NET) nedavno je opisana za ovu ćelijsku grupu. Ovo je postupak u kojem ćelije formiraju mrežu vlakana sa nuklearnim hromatinom i proteinima kako bi zatvorili patogen za uništavanje, poznat kao NEToza. Neutrofilni dominiraju u ranim stadijima upale i postavljaju tzv. pozornicu za popravak oštećenja tkiva makrofagima. Reagovanje neutrofila na infekciju organizma SARS-CoV-2 virusom je zainteresovalo brojne naučnike širom svijeta, te pojava izrazite neutrofilije praćene morfološkim promjenama neutrofila [12].

NLR predstavlja broj neutrofila podijeljen sa brojem limfocita. Može se izračunati pomoću apsolutnog broja stanica ili postotaka, što je prikazano u formuli:

$$NLR = \frac{\text{Absolute \# Neutrophils}}{\text{Absolute \# Lymphocytes}} = \frac{\text{Relative \% Neutrophils}}{\text{Relative \% Lymphocytes}}$$

Omjer neutrofila i limfocita jednostavan je parametar za laku procjenu upalnog statusa. Dokazao je svoju korisnost u stratifikaciji mortaliteta kod velikih srčanih događaja, kao snažan prognostički faktor u nekoliko vrsta karcinoma, ili kao prediktor i marker upalnih ili zaraznih patologija i postoperativnih komplikacija. Brojni su podaci o referentnom intervalu NLR, a prema posljednjim studijama taj raspon se kreće od 0,78 do 3,58 za potpuno zdrave, negerijatrijske pacijente, bez ikakvih akutnih bolesti i/ili hroničnih iscrpljujućih bolesti. Naravno, ove vrijednosti se mijenjaju i prilagođavaju posmatranoj populaciji [13].

Eozinofili su vrsta bijelih krvnih stanica i komponenta imunološkog sistema protiv višestaničnih parazita. Zajedno sa mastocitima i bazofilima oni kontroliraju mehanizme povezane sa alergijom i astmom. Antivirusni imunološki odgovor eozinofila opisan je protiv nekih respiratornih virusa, uključujući respiratorni sincicijski virus i virus gripe. Prijavljena je uloga eozinofila u bolesti COVID-19. Broj eozinofila u perifernoj krvi opisan je kao učinkovit pokazatelj za dijagnosticiranje, procjenu i prognozu pacijenata sa COVID-19. Trajna eozinopenija nakon prijema povezana je sa velikom težinom bolesti i niskim stopama oporavka [14].

Omjer eozinofila i limfocita (ELR) novi je marker koji se procjenjuje u nekoliko upalnih stanja i zloćudnih bolesti. Visoki ELR povezan je sa konzumiranjem cigareta i može biti koristan pokazatelj aktivnosti sistemske upale, čak i kod zdravih pušača. Izvijesteno je da je ELR koristan u razlikovanju pacijenata sa bronhijalnom astmom sa i bez preosjetljivosti na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAID). Štaviše, povećan ELR najavljuje lošije opće preživljavanje kod karcinoma endometrija, naročito kod bolesnika okarakteriziranih kao skupina visokog rizika [14].

ELR predstavlja broj eozinofila podijeljen brojem limfocita, koristeći apsolutne ili relativne vrijednosti, što je predstavljeno formulom:

$$ELR = \frac{\text{Absolute \# Eosinophils}}{\text{Absolute \# Lymphocytes}} = \frac{\text{Relative \% Eosinophils}}{\text{Relative \% Lymphocytes}}$$

C-reaktivni protein je pentamerni protein koji sintetiše jetra, čiji nivo raste kao odgovor na upalu. CRP je protein reaktanta akutne faze koji je prvenstveno induciran djelovanjem IL-6 na gen odgovoran za transkripciju CRP-a tokom akutne faze upalnog/infektivnog procesa. On igra ulogu u prepoznavanju i uklanjanju stranih patogena i oštećenih stanica vezanjem za fosfolipide, fosfolipide, histon, kromatin i fibronektin. Može aktivirati klasični put komplementa i također aktivira fagocitne stanice putem Fc receptora, kako bi ubrzao uklanjanje staničnih ostataka i oštećenih ili apoptotičnih stanica i stranih patogena [15].

Predviđanje teških pacijenata u ranoj fazi od velikog je kliničkog značaja za smanjenje kliničkog morbiditeta i poboljšanje procesa liječenja pneumonije COVID-19. [16] Stoga je potrebna rana diferencijalna dijagnoza i predviđanje težine infekcije SARS-COV-2. C-reaktivni protein (CRP) je široko korišteni dijagnostički marker koji se prvenstveno koristi za procjenu tekuće upale. Pojavljuje se u krvi unutar 6–10 sati od bilo kojeg oštećenja tkiva i eksponencijalno se smanjuje tijekom 18–20 sati [17]. Kompletna krvna slika je najdostupniji, najefikasniji i ekonomski najprihvatljiviji pregled. Osim toga, broj perifernih bijelih krvnih zrnaca (WBC) i omjer neutrofila (NEU) i limfocita (LYM) (NLR) pokazatelji su sistematskog upalnog odgovora. [18]

Neutrofil (NEU) su glavna komponenta populacije leukocita i mogu ubiti patogene oslobađanjem reaktivnih vrsta kisika, proizvodeći efektorske molekule poput cirkulirajućeg vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) i inducirajući upalne faktore, kao

i IL1, TNF α i IFN- γ [19]. Stoga se zbog imunološkog odgovora čovjeka i citokina koje proizvode limfocitne i endotelne stanice mogu vidjeti povišene vrijednosti NLR-a nakon progresije COVID-19 [20].

Nivo CRP-a je u korelaciji sa nivoom upale, a na njegovu koncentraciju ne utiču faktori kao što su starost, pol i fizičko stanje [21]. Nivoi CRP-a mogu aktivirati komplement i pojačati fagocitozu, čime se uklanjaju patogeni mikroorganizmi koji napadaju tijelo. Nivoi CRP-a mogu se koristiti za ranu dijagnozu upale pluća [22], a pacijenti s teškom upalom pluća imali su visoke razine CRP-a. Važan je indeks za dijagnostiku i procjenu teških plućnih zaraznih bolesti [23]. Matsumotovo istraživanje također je pokazalo vrijednost nivoa CRP-a u teškoj upali [24]. Studije su pokazale da su se razine CRP-a i promjer najveće plućne lezije povećavali kako je bolest napredovala. Nivoi CRP-a bili su pozitivno povezani sa lezijom pluća i težinom bolesti. To sugerira da bi u ranoj fazi COVID-19 razine CRP-a mogle odražavati plućne lezije i težinu bolesti [25].

Manji broj studija bavio su se omjerom eozinofila i limfocita u COVID-19 infekciji i došlo se do značajnih rezultata. Prema dosadašnjim studijama može se zaključiti da su niže vrijednosti perifernog broja eozinofila i niži ELR povezani su s lošijim ishodom i dužim trajanjem hospitalizacije pacijenata s COVID-19 [13].

Kao cilj ovog istraživanja postavljeno je dokazivanje promjena u omjeru neutrofila i limfocita (neutrophyl to lymphocyte ratio – NLR), omjeru eozinofila i limfocita (*eosinophyl to lymphocyte ratio* – ELR), te promjena u vrijednostima C-reaktivnog proteina (CRP) i uticaja ovih promjena na klinički tok bolesti COVID-19.

MATERIJAL I METODE

Retrospektivno-prospektivno istraživanje koje obuhvata 45 pacijenata oboljelih od COVID-19 infekcije. Pacijenti su prema težini kliničke slike podijeljeni u dvije skupine, i to pacijenti sa težom kliničkom slikom (n=20) i pacijenti sa blažom kliničkom slikom (n=25), a na osnovu nalaza automatske obrade uzoraka na hematološkom brojaču, tačnije prema vrijednostima monocita. Istraživanje je provedeno u JU Dom zdravlja Kantona Sarajevo, OJ Novi Grad. Studija je obuhvatila period od jula 2020. godine do jula 2021. godine. Kao materijal za istraživanje koristila se venska krv pacijenata, dobijena standardnim postupkom venepunkcije iz kubitalne vene, nakon čega je dobijena kompletna krvna slika obradom uzoraka na hematološkom analizatoru. Biohemijski marker upale CRP dobijen je obradom uzoraka na biohemijskom analizatoru.

U statističkoj obradi podataka korišten je neparametrijski Man-Whitney U test. Statistički signifikantnom vrijednošću smatrana je $p < 0,05$.

REZULTATI

U istraživanje je uključeno ukupno 45 pacijenata oboljelih od COVID-19 infekcije. Od toga 25 pacijenata sa blažom i 20 pacijenata sa težom kliničkom slikom. Između ove dvije grupe ispitivane su razlike u vrijednostima diferencijalne krvne slike (leukociti, neutrofil, limfociti, monociti, eozinofili, bazofili), te razlike u vrijednostima upalnih parametara CRP (C-reaktivni protein), NLR (Odnos neutrofil/limfociti) i ELR (Odnos eozinofili/limfociti). Prema testovima normalnosti distribucije, Kolmogorov-Smirnov i Shapiro-Wilk, podaci za sve ispitivane parametre odstupaju od normalne distribucije. U statističkoj obradi podataka korišten je neparametrijski Man-Whitney U test. Statistički signifikantnom vrijednošću smatrana je $p < 0,05$.

U ukupnoj populaciji (n=45) broj muških ispitanika je 25 (55.6%) dok je 20 (44.4%) ženskih sa odnosom muškaraca i žena 1.25, dakle u ukupnom broju ispitanika preovlada-

vaju muškarci. Odnos muškaraca i žena u grupi COVID-19 pacijenata sa lakšom kliničkom slikom ($n=25$) iznosi 1,27, a u grupi COVID-19 pacijenata sa teškom kliničkom slikom ($n=20$) 1,22, gdje bilježimo veći broj muškaraca u obje skupine ispitanika. Prosječna starost ispitanika sa blažom COVID-19 infekcijom je iznosila 61,4, a u grupi ispitanika sa težom COVID-19 infekcijom 64,2 godina.

Razlike u vrijednostima hematoloških i upalnih parametara između COVID-19 pacijenata sa težom i COVID-19 pacijenata sa lakšom kliničkom slikom prikazani su u Tabeli 1.

Prema Man-Whitney U testu, između COVID-19 pacijenata sa lakšom i COVID-19 pacijenata sa teškom kliničkom slikom postoji statistički signifikantna razlika u prosječnim vrijednostima leukocita, neutrofila, limfocita, CRP-a i NLR-a. COVID-19 pacijenti sa teškom kliničkom slikom imaju više vrijednosti leukocita ($p=0,020$), neutrofila ($p=0,001$), CRP-a ($p<0,001$) i NLR-a ($p<0,001$) u odnosu na COVID-19 pacijente sa lakšom kliničkom slikom. COVID-19 pacijenti sa teškom kliničkom slikom imaju niže prosječne vrijednosti limfocita ($p<0,001$) u odnosu na COVID-19 pacijente sa lakšom kliničkom slikom.

DISKUSIJA

Izbijanje koronavirusne bolesti 2019. (COVID-19) nova je globalna prijetnja zdravlju. Zdravstveni radnici suočavaju se sa izazovima u smanjenju ozbiljnosti i smrtnosti od COVID-19 širom svijeta. Teži pacijenti sa COVID-19 općenito se liječe na odjelu intenzivne njege, dok se blagi pacijenti liječe na uobičajenom izolacijskom odjelu bolnice. Međutim, pojavljuje se novi izazov da se mali podskup blagih pacijenata s COVID-19 razvije u teški tok bolesti. Stoga je važno rano identificirati i dati tretman ovoj podskupini pacijenata kako bi se smanjila težina bolesti i poboljšali ishodi COVID-19. Kliničke studije pokazale su da bi promijenjene razine nekih krvnih markera mogle biti povezane sa stepenom ozbiljnosti i smrtnošću pacijenata sa COVID-19 [26].

Omjer neutrofila i limfocita (NLR), omjer eozinofila i limfocita (ELR) i C-reaktivni protein pokazatelji su sistemskog upalnog odgovora koji se široko istražuju kao korisni prediktori za prognozu pacijenata sa virusnom upalom pluća [27].

U našem istraživanju, koje je obuhvatilo ukupno 45 ispitanika podijeljenih u dvije skupine, ispitivane su razlike u vrijednostima upalnih parametara CRP, NLR i ELR. Grupisanje pacijenata izvršeno je na osnovu težine kliničke slike, na pacijente sa težom ($n=20$) i lakšom ($n=25$) kliničkom slikom. Prosječna starost ispitanika sa blažom COVID-19 infekcijom je iznosila 61,4, a u grupi ispitanika sa težom COVID-19 infekcijom 64,2 godina. Obradom uzoraka došli smo do rezultata koji pokazuju da su vrijednosti CRP-a i NLR-a značajno više kod pacijenata sa težom kliničkom slikom, dok vrijednosti ELR-a ne pokazuju statistički signifikantne razlike.

Kako su izvijestili Liu J. i saradnici u svom istraživanju koje je obuhvatalo 115 ispitanika, provjerili su vrijednosti NLR pacijenata na dan prijema i treći i sedmi dan nakon prijema. Kako su grupe ispitanika bile podijeljene na osnovu kliničke slike na umjerenu, tešku i kritičnu grupu, vrijednosti NLR su bile veće u teškoj i kritičnoj grupi i brže su se povećavale nego one u umjerenj grupi [28].

Nadalje, kineska studija koju su proveli Yang A. P. i saradnici, koja je imala za cilj procjenu granične vrijednosti NLR-a za napredovanje bolesti, pokazala je da je NLR veći od 3,3 neovisno povezan sa težim oblikom COVID-19. Također, NLR veći od 3,3 bio je povezan sa nižim stepenom preživljavanja u usporedbi sa NLR manjim od 3,3 [27].

Gustavo D. P. i saradnici su u svom istraživanju izvještavali o vrijednostima NLR-a kod COVID-19 pozitivnih pacijenata, a koji su imali pridružena hronična oboljenja. Rezultati koje su dobili ukazuju na to da, obzirom da pacijenti s hroničnim bolestima mogu napredovati od blagih simptoma do teških, NLR treba pratiti od hospitalizacije, jer visoke kon-

centracije NLR-a potenciraju ozbiljnost simptoma, a time i smrtnost od COVID-19 [29].

Usporedbom rezultata navedenih istraživanja sa našim rezultatima, ističemo da su rezultati podudarni, te da potvrđujemo da je NLR koristan marker u procjeni težine kliničke slike COVID-19 pacijenata.

Omjer eozinofila i limfocita (ELR) novi je marker koji se procjenjuje u nekoliko upalnih stanja i zloćudnih bolesti. U istraživanju koje su proveli Georgakopoulou V. E. i saradnici, ispitivana skupina je uključivala 96 COVID-19 pozitivnih hospitaliziranih pacijenata, podijeljenih u grupe na osnovu težine kliničke slike. Prema rezultatima ove studije, zaključeno je da su niže vrijednosti perifernog broja eozinofila i niži ELR povezani sa lošijim ishodom i dužim trajanjem hospitalizacije pacijenata sa COVID-19 [30].

U usporedbi sa našim istraživanjem, vrijednosti eozinofila i ELR pokazuju niže vrijednosti kod pacijenata sa težom kliničkom slikom, ali bez velike statističke signifikantnosti.

Milad Sharifpour i saradnici bavili su se dijagnostičkim značajem C-reaktivnog proteina u COVID-19 infekciji. U svom istraživanju, koje je obuhvatilo 268 odraslih COVID-19 pacijenata primljenih na odjele intenzivne njege, pratili su vrijednosti CRP-a tokom hospitalizacije radi proučavanja njegove vremenske progresije. Nivo CRP-a se linearno povećavao tokom prve sedmice hospitalizacije i dostigao vrhunac 5. dana. U poređenju sa umrlim pacijentima, oni koji su preživjeli imali su niže nivoe CRP-a i ranije opadanje. Nivo CRP-a bio je značajno veći kod umrlih pacijenata u odnosu na one koji su preživjeli ($p < 0,001$) [31].

Nurshad Ali je u svom radu također istakao prognostički značaj CRP-a. Navodi da je utvrđeno značajno povećanje CRP-a sa prosječnim nivoima 20–50 mg/L kod pacijenata sa COVID-19. Povišeni nivoi CRP-a primijećeni su do 86% u teških pacijenata sa COVID-19. Pacijenti sa teškim stadijima bolesti imali su daleko povišen nivo CRP-a u odnosu na blage ili neteške pacijente. Također navodi da su pacijenti, koji su preminuli od COVID-19, imali vrijednosti CRP-a veće čak 10 puta [32].

Rezultati dobijeni našim istraživanjem se u potpunosti podudaraju sa rezultatima navedenih istraživanja, a po pitanju vrijednosti CRP-a kod COVID-19 pacijenata. Značajno više vrijednosti CRP-a uočene su kod pacijenata sa težom kliničkom slikom.

Moguće ograničenje ovog istraživanja je manji uzorak.

ZAKLJUČCI

Zaključujemo da se povišene vrijednosti sva tri navedena parametra (NLR, ELR, CRP) pojavljuju kod COVID-19 pacijenata sa težom kliničkom slikom, te da bi progresija vrijednosti ovih parametara mogla ukazati na lošiji ishod oboljenja.

Praćenje ovih parametara od prijema pacijenata i kroz period hospitalizacije može značajno pomoći u pravilnom terapijskom tretiranju pacijenata.

LITERATURA

1. Terpos, E., Ntanasis-Stathopoulos, I., Elalamy, I., Kastritis, E., Sergeantanis, T. N., Politou, M., Psaltopoulou, T., Gerotziafas, G., & Dimopoulos, M. A. (2020). Hematological findings and complications of COVID-19. *American journal of hematology*, 95(7), 834–847. <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>
2. Ganesh, B., Rajakumar, T., Malathi, M., Manikandan, N., Nagaraj, J., Santhakumar, et al. Epidemiology and pathobiology of SARS-CoV-2 (COVID-19) in comparison with SARS, MERS: An updated overview of current knowledge and future perspectives. *Clinical epidemiology and global health*, 10, 100694. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2020.100694>
3. Klumpp-Thomas, C., Kalish, H., Hicks, J., Mehalko, J., Drew, M., Memoli, M. J., et al. Effect of D614G Spike Variant on Immunoglobulin G, M, or A Spike Seroassay Performance. *The Journal of infectious*

- diseases, 223(5), 802–804. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa743>
4. Kumar, S. U., Priya, N. M., Nithya, S. R., Kannan, P., Jain, N., Kumar, D. T., et al. (2021). A review of novel coronavirus disease (COVID-19): based on genomic structure, phylogeny, current shreds of evidence, candidate vaccines, and drug repurposing. *3 Biotech*, 11(4), 198. <https://doi.org/10.1007/s13205-021-02749-0>
 5. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., et al. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England journal of medicine*, 382(8), 727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
 6. Jia, H. P., Look, D. C., Shi, L., Hickey, M., Pewe, L., Netland, J., et al. (2005). ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *Journal of virology*, 79(23), 14614–14621. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.23.14614-14621.2005>
 7. Wan, Y., Shang, J., Graham, R., Baric, R. S., & Li, F. (2020). Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *Journal of virology*, 94(7), e00127-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>
 8. Li, Y., Hu, Y., Yu, J. et al. Retrospective analysis of laboratory testing in 54 patients with severe- or critical-type 2019 novel coronavirus pneumonia. *Lab Invest* 100, 794–800 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41374-020-0431-6>
 9. Asghar, M., Hussain, N., Shoaib, H., Kim, M., & Lynch, T. J. (2020). Hematological characteristics of patients in coronavirus 19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Journal of community hospital internal medicine perspectives*, 10(6), 508–513. <https://doi.org/10.1080/20009666.2020.1808360>
 10. Velavan, T. P., & Meyer, C. G. (2020). Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 95, 304–307. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.061>
 11. Forget, P., Khalifa, C., Defour, J. P., Latinne, D., Van Pel, M. C., & De Kock, M. (2017). What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio?. *BMC research notes*, 10(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2335-5>
 12. Georgakopoulou, V. E., Garmpis, N., Damaskos, C., Valsami, S., Dimitroulis, D., Diamantis, E., et al. (2021). The Impact of Peripheral Eosinophil Counts and Eosinophil to Lymphocyte Ratio (ELR) in the Clinical Course of COVID-19 Patients: A Retrospective Study. *In vivo (Athens, Greece)*, 35(1), 641–648. <https://doi.org/10.21873/invivo.12303>
 13. Nehring SM, Goyal A, Bansal P, et al. C Reactive Protein. [Updated 2021 May 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843/>
 14. Gao, Y., Li, T., Han, M., Li, X., Wu, D., Xu, Y., et al. (2020). Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *Journal of medical virology*, 92(7), 791–796. <https://doi.org/10.1002/jmv.25770>
 15. Ragab, D., Salah Eldin, H., Taeimah, M., Khattab, R., & Salem, R. (2020). The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Frontiers in immunology*, 11, 1446. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446>
 16. Potempa LA, Rajab IM, Hart PC, Bordon J, Fernandez-Botran R. Insights into the Use of C-Reactive Protein as a Diagnostic Index of Disease Severity in COVID-19 Infections. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(2):561-563. doi:10.4269/ajtmh.20-0473
 17. Hussain, S., Pan, J., Chen, Y., Yang, Y., Xu, J., Peng, Y., et al. (2005). Identification of novel subgenomic RNAs and noncanonical transcription initiation signals of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Journal of virology*, 79(9), 5288–5295. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.9.5288-5295.2005>
 18. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
 19. Catanzaro, M., Fagiani, F., Racchi, M., Corsini, E., Govoni, S., & Lanni, C. (2020). Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 84. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0191-1>
 20. Yufei, Y., Mingli, L., Xuejiao, L., Xuemei, D., Yiming, J., Qin, Q., Hui, S., & Jie, G. (2020). Utility of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and C-reactive protein level for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 80(7), 536–540. <https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1803587>

21. Bilgir, O., Bilgir, F., Calan, M., Calan, O. G., & Yuksel, A. (2015). Comparison of pre- and post-levothyroxine high-sensitivity c-reactive protein and fetuin-a levels in subclinical hypothyroidism. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 70(2), 97–101. [https://doi.org/10.6061/clinics/2015\(02\)05](https://doi.org/10.6061/clinics/2015(02)05)
22. Warusevitane, A., Karunatilake, D., Sim, J., Smith, C., & Roffe, C. (2016). Early Diagnosis of Pneumonia in Severe Stroke: Clinical Features and the Diagnostic Role of C-Reactive Protein. *PloS one*, 11(3), e0150269. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150269>
23. Chalmers, S., Khawaja, A., Wieruszewski, P. M., Gajic, O., & Odeyemi, Y. (2019). Diagnosis and treatment of acute pulmonary inflammation in critically ill patients: The role of inflammatory biomarkers. *World journal of critical care medicine*, 8(5), 59–71. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v8.i5.59>
24. Matsumoto, H., Kasai, T., Sato, A., Ishiwata, S., Yatsu, S., Shitara, J. et al. (2019). Association between C-reactive protein levels at hospital admission and long-term mortality in patients with acute decompensated heart failure. *Heart and vessels*, 34(12), 1961–1968. <https://doi.org/10.1007/s00380-019-01435-9>
25. Wang L. (2020). C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Medecine et maladies infectieuses*, 50(4), 332–334. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.007>
26. Tian, W., Jiang, W., Yao, J., Nicholson, C. J., Li, R. H., Sigurslid, H. H., et al. (2020). Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of medical virology*, 92(10), 1875–1883. <https://doi.org/10.1002/jmv.26050>
27. Yang, A. P., Liu, J. P., Tao, W. Q., & Li, H. M. (2020). The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *International immunopharmacology*, 84, 106504. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106504>
28. Liu, J., Liu, Y., Xiang, P., Pu, L., Xiong, H., Li, C., Zhang, M., Tan, J., et al. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *Journal of translational medicine*, 18(1), 206. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0>
29. Pimentel, G. D., Dela Vega, M., & Laviano, A. (2020). High neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker in COVID-19 patients. *Clinical nutrition ESPEN*, 40, 101–102. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.08.004>
30. Georgakopoulou, V. E., Garmpis, N., Damaskos, C., Valsami, S., Dimitroulis, D., Diamantis, E., Farmaki, P., Papageorgiou, C. V., Makrodimitri, S., Gravvanis, N., Velonias, S., Sklapani, P., Trakas, N., Antoniou, E. A., Kontzoglou, K., Nikolidakis, L., Damaskou, Z., Syllaios, A., Marinos, G., Vogiatzi, G., ... Garmpi, A. (2021). The Impact of Peripheral Eosinophil Counts and Eosinophil to Lymphocyte Ratio (ELR) in the Clinical Course of COVID-19 Patients: A Retrospective Study. *In vivo (Athens, Greece)*, 35(1), 641–648. <https://doi.org/10.21873/invivo.12303>
31. Sharifpour, M., Rangaraju, S., Liu, M., Alabyad, D., Nahab, F. B., Creel-Bulos, C. M., et al. (2020). C-Reactive protein as a prognostic indicator in hospitalized patients with COVID-19. *PloS one*, 15(11), e0242400. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242400>
32. Ali N. (2020). Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. *Journal of medical virology*, 92(11), 2409–2411. <https://doi.org/10.1002/jmv.26097>

PRILOG

Tabela 1. Razlike u vrijednostima hematoloških i upalnih parametara između COVID-19 pacijenata sa težom (n=20) i COVID-19 pacijenata sa lakšom (n=25) kliničkom slikom

Grupa		Mean	Std. Deviation	Mean Rank	Sum of Ranks	Mann-Whitney U	p vrijednost
Starost (godina)	Blaža CoV-19 inf.	61,440	19,2637	22,10	552,50	227,500	0,607
	Teža CoV-19 inf.	64,200	16,1786	24,13	482,50		
Leukociti (x10e9)	Blaža CoV-19 inf.	10,4572	9,24143	18,92	473,00	148,000	0,020
	Teža CoV-19 inf.	13,3420	6,07410	28,10	562,00		
Neutrofili (x10e9))	Blaža CoV-19 inf.	7,2612	6,50268	17,36	434,00	109,000	0,001
	Teža CoV-19 inf.	11,8280	5,57317	30,05	601,00		
Limfociti (x10e9)	Blaža CoV-19 inf.	2,1464	1,91556	31,56	789,00	36,000	<0,001
	Teža CoV-19 inf.	0,6915	0,32168	12,30	246,00		
Monociti (x10e9))	Blaža CoV-19 inf.	0,85200	0,901771	22,34	558,50	233,500	0,706
	Teža CoV-19 inf.	0,74750	0,374305	23,83	476,50		
Eozinofili (x10e9)	Blaža CoV-19 inf.	0,03752	0,045968	24,84	621,00	204,000	0,284
	Teža CoV-19 inf.	0,02030	0,023356	20,70	414,00		
Bazofili (x10e9)	Blaža CoV-19 inf.	0,09444	0,143037	22,72	568,00	243,000	0,872
	Teža CoV-19 inf.	0,06750	0,051389	23,35	467,00		
CRP (mg/L)	Blaža CoV-19 inf.	63,6320	42,39581	13,08	327,00	2,000	<0,001
	Teža CoV-19 inf.	223,8700	51,04034	35,40	708,00		
NLR	Blaža CoV-19 inf.	3,6726	1,27335	13,00	325,00	0,000	<0,001
	Teža CoV-19 inf.	18,2139	7,28917	35,50	710,00		
ELR	Blaža CoV-19 inf.	0,02450	0,034150	21,16	529,00	204,000	0,293
	Teža CoV-19 inf.	0,04508	0,088333	25,30	506,00		

INFLUENCE OF NEUTROPHIL AND LYMPHOCYTE RATIO, EOSINOPHIL AND LYMPHOCYTE RATIO, AND CRP AS PROGNOSTIC MARKERS ON THE COURSE OF COVID-19

Authors: ARMINA DEDIĆ, Ermin Begović, Azra Dervišagić

Email: dedicka0908@outlook.com

Mentor: Assist. Prof. Berina Hasanefendić

Public Institution Health Center of Sarajevo Canton, Organizational Unit Novi Grad
Faculty of Health Studies, University of Sarajevo

Introduction: Laboratory abnormalities, particularly haematological changes, make it possible to check the status of SARS-CoV-2 infection, since the hematopoietic system and hemostasis suffer significant influences during the evolution of COVID-19.

Aim: The aim of this study was to demonstrate changes in the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), eosinophil to lymphocyte ratio (ELR), and changes in C-reactive protein (CRP) values and effects of these changes in the clinical course of COVID-19.

Material and Methods: A retrospective-prospective study involving 45 patients with a COVID-19 infection. Patients were divided into two groups according to the severity of the clinical picture – patients with a more severe clinical picture (n=20) and patients with a milder clinical picture (n = 25).

Results: COVID-19 patients with a severe clinical picture had higher values of leukocytes ($p = 0.020$), neutrophils ($p = 0.001$), CRP ($p < 0.001$) and NLR ($p < 0.001$) compared to COVID-19 patients with a milder clinical picture. COVID-19 patients with a severe clinical picture had lower mean lymphocyte counts ($p < 0.001$) compared to COVID-19 patients with a mild clinical picture. Eosinophils showed higher values in patients with a more severe clinical picture, but without a significant statistical difference.

Conclusion: Monitoring these parameters can significantly facilitate the distinction between a more severe and a milder clinical picture and, consequently, the therapeutic treatment of patients.

Keywords: COVID-19; neutrophils; lymphocytes; C-reactive protein

KORELACIJA KLIRENSA KREATININA I HbA1C KOD OSOBA S DIJABETES MELLITUS TIP 2

Autori: AZRA DERVIŠAGIĆ, Armina Dedić

e-mail: azrad640@gmail.com

Mentor: Doc. dr. Berina Hasanefendić, prof. dr. Azra Husić-Selimović,

prof. dr. Azra Bureković, prof. dr. Edhem Hasković, dr. med. Ermin Begović

Opća bolnica „Prim. dr. Abdulah Nakaš“ Sarajevo

Fakultet zdravstvenih studija Sarajevo

Uvod: *Diabetes mellitus* je metabolička bolest multiple etiologije, koja se karakteriše hroničnom hiperglikemijom s promjenama u metabolizmu ugljikohidrata, lipida i proteina. Bubrežni klirens je mjera za funkcionalnu sposobnost bubrega. Pod pojmom klirensa podrazumijeva se broj mililitara plazme koji bubrezi potpuno očiste od neke tvari u jedinici vremena. Glikolizirani hemoglobin je hemoglobin u organizmu koji je sastavni dio eritrocita i ugrađuje se u eritrocite u trenutku njihovog stvaranja.

Cilj: Ustanoviti da li postoji korelacija između vrijednosti klirensa kreatinina i HbA1c kod oboljelih od *Diabetes mellitus tip 2* i ustanoviti da li postoji korelacija između glukoze i eGFR kod oboljelih od *Diabetes mellitus tip 2*.

Materijal i metode: Retrospektivno-deskriptivna studija, provedena u Općoj bolnici „Prim. dr. Abdulah Nakaš“ na internom odjeljenju, a odnosila se na hospitalizirane pacijente u periodu od 2018. do 2020. godine. Analizirani parametri su: kreatinin, i HbA1c, glukoza kao i tjelesna težina i visina pacijenata.

Rezultati: Analizirani su podaci 30 ispitanika. Među ispitanicima je bilo 14 muških (46,7%) i 16 ženskih (53,3%) ispitanika. Razlike su testirane prema spolu u odnosu na vrijednosti HbA1c, te smo uz pomoć Mann-Whitney U testa utvrdili da ne postoji značajna razlika prema srednjim vrijednostima HbA1c između spolova. Spearman-ovim testom korelacije testirali smo odnos vrijednosti klirens kreatinina sa vrijednostima HbA1c, gdje smo došli do zaključka da ovaj odnos ima statistički signifikantan značaj ($p < 0,05$).

Zaključak: Postoji negativna korelacija između klirensa kreatinina i HbA1c, također postoji negativna korelacija između eGFR-a, HbA1c i glukoze, dok postoji pozitivna korelacija između eGFR-a i klirensa kreatinina.

Ključne riječi: *Diabetes*; klirens kreatinina; glikolizirani hemoglobin

UVOD

Diabetes mellitus je metabolička bolest multiple etiologije, koja se karakteriše hroničnom hiperglikemijom s promjenama u metabolizmu ugljikohidrata, lipida i proteina koji nastaju kao posljedica defekta inzulinske sekrecije, inzulinske akcije ili njihove kombinacije. Dijabetes je uobičajen kako u razvijenim zemljama tako i u zemljama u razvoju, ali ipak ostaje nepoznat u nerazvijenom svijetu. U zemljama u razvoju, prevalencija *diabetes mellitusa* će se, prema predviđanjima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) povećati više od 2,5 puta sa 84 miliona 1995. godine na 228 miliona u 2025. godini. Broj oboljelih

od šećerne bolesti raste na epidemijski nivo [1]. Oštećena tolerancija glukoze ili ipak očit dijabetes pojavljuje se u nekim specifičnim genetskim defektima koji uzrokuje poremećaje u lučenju i djelovanju inzulina [2].

Dijabetes mogu uzrokovati i egzokrina oboljenja pankreasa, kada se razori više od 80% β stanica Langerhansovih otočića. Osobe sa dijabetesom mogu da razviju mikro i makrovaskularne komplikacije, te su u posebnom riziku za kardiovaskularnu, cerebrovaskularnu i bolest perifernih arterija [3]. Dijabetes tip 2 (DMT2) je heterogeni poremećaj koji nastaje međusobnim djelovanjem vanjskih i genetskih faktora. Kod osoba s dijabetes tipa 2, prisutna su 3 osnovna poremećaja: rezistencija na inzulinsku aktivnost u perifernim tkivima (jetra, mišićno i masno tkivo), oštećena inzulinska sekrecija, poseban odgovor na unošenje glukoze i povećana produkcija glukoze iz jetre uzrokovana povećanom glikogenolizom i glukoneogenezom [4]. Inzulinska rezistencija i oštećenja sekrecije inzulina prethode razvoju postprandijalne hiperglikemije i dijabetesa tipa 2. Inzulinska rezistencija je više izražena u stadiju predijabetesa i ima važnu ulogu u patogenezi makrovaskularnih bolesti. Bubrežni klirens je mjera za funkcionalnu sposobnost bubrega. Pod pojmom klirensa podrazumijeva se broj mililitara plazme koji bubrezi potpuno očiste od neke tvari u jedinici vremena [5]. Tvari koje se samo filtriraju kroz glomerule i koje se niti reapsorbiraju niti izlučuju u tubulima koriste se za ispitivanje funkcije glomerula (npr. inzulini, manitol). Za ispitivanje glomerularne funkcije bubrega najčešće se određuju endogeni kreatinin klirens. Kreatinin se filtrira kroz glomerule, veoma malo se reapsorbira u tubulima [6]. Kreatinin je metabolit koji se u organizmu stvara iz kreatina ili kreatin fosfata. Nakon sinteze u mišićima, krvlju se prenosi do bubrega, iz kojih se uglavnom izlučuje glomerularnom filtracijom, te je zbog toga vrlo koristan endogeni pokazatelj funkcije glomerula i brzine glomerularne filtracije. Klirens endogenog kreatinina s manjim odstupanjima odgovara glomerularnoj filtraciji. Vrijednosti kreatinin klirensa su nešto više od glomerularne filtracije i to zbog toga što u tubulima dolazi do izvjesnog izlučivanja kreatinina. S obzirom na to da je mjerenje klirensa egzogenih tvari dugotrajno i previše komplicirano za rutinsku upotrebu, procjena GFR u kliničkoj se praksi obično temelji na mjerenju koncentracije kreatinina u serumu ili plazmi i klirensu endogenog kreatinina. Koncentracija kreatinina u serumu ili plazmi koristi se kao obilježje bubrežne funkcije GFR jer se pretpostavlja da je kreatinin idealno filtracijsko obilježje, da je njegov metabolizam konstantan. Brzina stvaranja kreatinina ovisi o ukupnoj mišićnoj masi i tjelesnoj masi, tako da je količina kreatinina koja se stvori svakog dana relativna. Dob i spol imaju veliki utjecaj na brzinu stvaranja kreatinina [7]. Klirens kreatinina obično se određuje iz 24-satne mokraće. Skupljanje 24 sata je vrlo neprecizno, nepraktično i uključuje brojne nepravilnosti. Klirens kreatinina je osjetljivije obilježje bubrežne funkcije od koncentracije kreatinina u serumu i bolje korelira s metodama tzv. zlatnim standardima, koje daju tačnu procjenu glomerularne filtracije (GFR). U krvnom serumu vrijednosti koncentracije kreatinina kreću se u rasponu 40–124 mmol/l [8]. Glikolizirani hemoglobin je hemoglobin u organizmu koji je sastavni dio eritrocita, ugrađuje se u eritrocite u trenutku njihovog stvaranja. Postupno na sebe, poput brojnih bjelančevina, vezuje glukoze [9]. To se dešava u uvjetima dugotrajne hiperglikemije. Vezavši se za molekulu hemoglobina u ćeliji eritrocita, glukoza se više ne odvaja. Glikacija hemoglobina A1 tokom života eritrocita (120 dana) daje glikirane podjedinice hemoglobin HbA_{1a}, HbA_{1b}, HbA_{1c} unutar eritrocita. HbA_{1c} povećano se stvara npr. kod šećerne bolesti pa je određivanje HbA_{1c} indeks za kontrolu glukoze u krvi kroz duži vremenski period. Povećana količina spoja glukoza–hemoglobin može se pripisati povišenoj razini glukoze u krvi u trenutku stvaranja eritrocita, a to je u prosjeku 60 dana. Iz tog razloga, HbA_{1c} koristan je pokazatelj cjelokupne kontrole šećera jer pokazuje kako je šećer u krvi nadziran protekla 3 mjeseca [9]. Normalnim nivoima HbA_{1c} smatraju se one niže od 6,5%, ali prihvatljive su i one do 70%. HbA_{1c} nikada nije bio preporučen kao dijagnostički test za dijabetes i nesenzitivan je u nižem opsegu mjerenja. Normalan HbA_{1c}

ne može isključiti prisutnost dijabetesa ili IGT (oslabljena tolerancija na glukozu). Regulacija glikemije se procjenjuje kroz procenat glikoliziranog hemoglobina (HbA1c). Općenito pravilo da se teži što manjem procentu HbA1c kod bolesnika s oštećenjem bubrega ne može se primjenjivati u cijelosti, budući da dijabetičari, osobito starije dobi, vrlo često imaju kardiovaskularne bolesti, a i druga oboljenja, o čemu treba voditi računa. Analiza glikoliziranog hemoglobina (HbA1c) u krvi daje dokaze o prosječnom nivou glukoze u krvi pojedinca u prethodna 2–3 mjeseca, što je predviđeni poluživot crvenih krvnih zrnaca. HbA1c se preporučuje za testiranje i praćenje dijabetesa, posebno dijabetesa tip 2 [11].

CILJEVI RADA

1. Ustanoviti da li postoji korelacija između vrijednosti klirensa kreatinina i HbA1c kod oboljelih od *Diabetes mellitus* tip 2.
2. Ustanoviti da li postoji korelacija između klirensa kreatinina i HbA1c i eGFR kod oboljelih od *Diabetes mellitus* tip 2
3. Ustanoviti da li postoji korelacija između glukoze i eGFR kod oboljelih od *Diabetes mellitus* tip 2

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je deskriptivno-retrospektivna studija koja je provedena u Općoj bolnici „Prim. dr. Abdulah Nakaš“ na internom odjeljenju. U istraživanju je učestvovalo 30 ispitanika s *Diabetes mellitus* tip 2. Podaci ispitanika su prikupljeni iz zdravstvenih kartona, a istraživanje je obuhvatilo period hospitalizovanih ispitanika 2018–2020 godine. Za analizu su korišteni uzorci krvi i uzorci urina koji su se analizirali na automatskim analizatorima kao i enzimskim metodama. Automatski analizatori koji su korišteni su: *Dimension RxL Siemenes*, *DS360 Drew*, *AU680 Roche Diagnostics*. Za olakšano otkrivanje hronične bubrežne bolesti preporučeno je procijeniti GFR pomoću empirijskih formula.

Crockcroft-Gaultova formula objavljena je 1976. godine, a za procjenu GFR (*Glomerular Filtration Rate*) u obzir uzima vrijednost serumskog kreatinina te dob, spol i težinu ispitanika, ali jednačina nije prilagođena prema tjelesnoj površini, što bi doprinijelo njenoj preciznosti (Rahelić i sar., 2016). Karakteristika ove jednačine je ovisnost klirensa kreatinina o dobi. Tako će npr. osoba od 20 godina imati dvostruko veću vrijednost klirensa kreatinina od osobe sa 80 godina za istu vrijednost kreatinina u serumu. Jednačina također uključuje i korekciju za spol, pa će za istu vrijednost kreatinina u serumu zbog manje mišićne mase žene imati 15% manji klirens kreatinina.

Najčešće metode za procjenu glomerularne filtracije su:

- Crockcroft-Gaultova
- *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)
- *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI)
- Schwartz jednačina

$$eGFR = \left[\frac{(140 - \text{dob}) \times TT}{72 \times S} \right] \times F$$

Pri čemu je:

eGFR = brzina glomerularne filtracije

dob – starost ispitanika izražena godinama

TT – tjelesna težina ispitanika izražena u kilogramima

S = koncentracija kreatinina (μmol/l) u serumu

F = Faktor, za žene F = 0,85

za muškarce F = 1

Opšta formula za izračunavanje klirens kreatinina:

$$C = \frac{U \times V}{S}$$

Pri čemu je:

C= klirens kreatinina

U= koncentracija kreatinina (mmol/l) u mokraći

V= minutni volumen mokraće

S= koncentracija kreatinina (mmol/l) u serumu

REZULTATI

Rezultati statistike su analizirani i prikazani tabelarno i grafičkim putem (histogram, kružni i grafikon rasutosti), brojem slučajeva (frekventnost) koji nam kaže koliko se puta vrijednost neke varijable javila u uzorku ili populaciji, minimalnim i maksimalnim vrijednostima, rasponom, standardnom devijacijom, median i srednjom vrijednošću.

Prije samih analiza, urađen je test provjere normalnosti distribucije podataka, te prema Kolmogorov-Smirnov testu zaključili smo da podaci nemaju normalnu raspodjelu, za čiju smo analizu primijenili neparametarske testove.

Sprovedena su specifična testiranja signifikantnosti kod dokazivanja razlika među varijablama korištenjem analize Mann-Whitney U testa. Analizu korelacije između varijabli dokazivali smo uz pomoć Spearman-ovog testa korelacije.

Korelacija je prema jačini bila procijenjena (od 0 do 0,3 slaba, od 0,3 do 0,5 srednja, od 0,5 do 1 jaka), te je s predznakom (+ -) opisan njen smjer kretanja. Rezultati svih testova su smatrani statistički signifikantnim uz $p < 0,05$ ili na nivou pouzdanosti od 95%. Analiza je provedena korištenjem statističkog paketa za sociološka istraživanja *IBM Statistics SPSS v 23.0* uz pripremu i prezentaciju rezultata u programima *Microsoft Word* i *Excel 2015*.

Od ukupnog broja ispitanika (N=30), prema spolnoj pripadnosti bilo je 14 muških (46,7%) i 16 ženskih ispitanika (53,3%). U odnosu na uzeti uzorak (N=30), nema značajne razlike u spolnoj raspodjeli ispitanika (Tabela 1). Za ukupni uzorak (N=30), analizirali smo dob ispitanika, od kojih su se vrijednosti kretale od 11 kao najmlađeg i 78 godina kao najstarijeg ispitanika. Srednja vrijednost ukupnog uzorka $X=59,87$, čija je standardna devijacija $SD=\pm 17,28$, raspon je iznosio 67, to je razlika između maksimalne i minimalne vrijednosti podataka. Prema dužini trajanja dijabetesa, od ukupnog broja ispitanika (N=30), imali smo jednog ispitanika (3,3%) u dužini trajanja dijabetesa 0–5 godina, 12 ispitanika (40,0%) u dužini trajanja dijabetesa 6–10 godina, 14 ispitanika (46,7%) u dužini trajanja dijabetesa 11–20 godina i tri ispitanika (10,0%) u dužini trajanja preko 20 godina. Prema tjelesnoj težini ispitanika (N=30), od ukupnog uzorka, imali smo raspon vrijednosti od 58 do 125,5 kilograma, sa srednjom vrijednošću $X=84,83$ i $SD=\pm 15,38$, raspon je iznosio 67,5, to je vrijednost između maksimalne i minimalne vrijednosti podataka. Drugi antropometrijski podatak koji smo uzeli u analizu ispitanika (N=30) jeste tjelesna visina. Prema našem uzorku, vrijednosti su se kretale od 154 kao najnižeg do 188 kao najvišeg ispitanika, sa srednjom vrijednošću $X=173$ i $SD=\pm 8,83$, raspon je iznosio 34, to je vrijednost između maksimalne i minimalne vrijednosti podataka (Tabela 2). Uzete antropometrijske vrijednosti (visina i težina) kao varijable dale su nam mogućnost izračunavanja BMI (*body mass index*). Prema analizi proračuna BMI, i tablici sa kategorijama određivanja pretilnosti, imali smo pet ispitanika sa normalnim indeksom (16,7%), 19 ispitanika sa prekomjernom težinom (63,3%), dva ispitanika sa „Pretilo klase I“ (6,7%), sa „Pretilo klase II“ imali smo tri ispitanika (10%), i jedan ispitanik sa „Pretilo klase III“ (3,3%) (Tabela 3). Vrijednost za glikolizirani hemoglobin je bitan test krvi koji pokazuje

prosječan nivo glukoze (šećera) u krvi za posljednja dva do tri mjeseca. Prema našem ukupnom uzorku (N=30), vrijednosti su se kretale od 6,2 kao najniže do 16,3 kao najviše, sa srednjom vrijednošću $X=8,59$ i standardnom devijacijom $SD=\pm 2,23$, raspon je iznosio 10,1, to je razlika između maksimalne i minimalne vrijednosti podataka. Za razliku od HbA_{1c} vrijednosti, za ukupan skup, vrijednosti glukoze su se kretale od 4,4 do 18,26 sa srednjom vrijednošću $X=8,31$ i standardnom devijacijom $SD=\pm 2,39$, raspon je iznosio 13,86 – to je razlika između maksimalne i minimalne vrijednosti podataka. Vrijednosti analizirane ukupnim uzorkom (N=30) su za klirens kreatinina bile u opsegu od 0,4 do 0,90 mg/dl sa srednjom vrijednošću $X=0,65$ i standardnom devijacijom $SD=\pm 0,153$. Za ukupni uzorak (N=30) analizirali smo eGFR ispitanika i imali smo raspon od 216 do 44 ml/min, sa srednjom vrijednošću $X=78,93$ i $SD^{\pm}= 31,66$, raspon je vrijednost između maksimalne i minimalne vrijednosti podataka (Tabela 4). Od ukupnog broja uzoraka (N=30), šest ispitanika (20,0%) je imalo prvi stepen oštećenosti bubrega, 18 ispitanika (60%) drugi stepen oštećenosti bubrega, pet ispitanika (16,7%) je imalo treći početni stepen oštećenja bubrega i samo jedan ispitanik (3,3%) je imao treći srednji stepen oštećenosti bubrega (Tabela 5). Iz tabelarnog prikaza vidimo da je korelacija kod muškog spola (14 ispitanika) iznosila: srednja vrijednost $X=8,97$ sa standardnom devijacijom $SD= \pm 2,64$. Dok je kod ženskog spola (16 ispitanika) iznosila: srednja vrijednost $X=8,26$, sa standardnom devijacijom $SD= \pm 1,83$ (Tabela 6). Razlike su testirane prema spolu u odnosu na vrijednosti HbA_{1c}, te smo uz pomoć Mann-Whitney U testa utvrdili da ne postoji značajna razlika prema srednjim vrijednostima HbA_{1c} između spolova (Tabela 7). Korelacije testirane neparametarskim testom (Spearman-ovom korelacijom), kojoj je potvrđeno da postoji statistički značajna korelacija ($p<0,05$) između HbA_{1c} (%) i klirens-kreatinina u uzetom uzorku (N=30). Ima statistički signifikantne korelacije između vrijednosti HbA_{1c} i klirensa kreatinina unutar našeg uzorka. Test korelacije rađen je za neparametarske analize (Spearman test korelacije) (Tabela 8). Spearman-ovim testom korelacije testirali smo odnos vrijednosti klirens kreatinina sa vrijednostima HbA_{1c}, gdje smo došli do zaključka da ovaj odnos ima statistički signifikantan značaj ($p<0,05$). Korelacija je srednje jačine ($r=0,4$) i ima negativan predznak (-) koji objašnjava smjer kretanja, da sa povećanjem vrijednosti jednog parametra dolazi do pada vrijednosti drugog. Analizirali smo Spearman-ovim testom korelacije vrijednosti eGFR sa vrijednostima kreatinina, HbA_{1c} i glukoze (Tabela 9). Došli smo do zaključka da imaju signifikantan odnos korelacija eGFR i klirens kreatinina vrijednosti ($p<0,05$). Korelacija je jaka ($r=0,7$) i ima negativan predznak koji objašnjava smjer kretanja, da povećanjem vrijednosti jednog parametra dolazi do pada vrijednosti drugog parametra. Kod uzorka naših pacijenata vidjeli smo da što su vrijednosti glukoze i HbA_{1c} bile više (loša regulacija šećera) i dužina trajanja dijabetesa, dali su niže vrijednosti k. klirensa i lošije vrijednosti eGFR, koje se očituju kao kasna komplikacija dijabetesa (oslabljena bubrežna funkcija).

DISKUSIJA

Diabetes mellitus tip 2 (prije tip 2, NIDDM, dijabetes kod odraslih osoba) karakterizira rezistenciju na inzulin u perifernim tkivima i defekt sekrecije inzulina u beta-ćelijama. Ovo je najčešća forma dijabetesa i čvrsto je povezana sa familijarnom historijom dijabetesa, starijom dobi, gojaznošću i manjkom tjelesne aktivnosti. Inzulinska rezistencija i hiperinzulinemija konačno dovode do oštećenja tolerancije na glukozu. Oštećene beta-ćelije se iscrpljuju te dalje dovode do intolerancije na glukozu i hiperglikemiju. Etiologija dijabetesa tipa 2 je multifaktorijalna i vjerovatno genetički bazirana, ali također ima jaku vezu sa životnim navikama pacijenta [1].

Diabetes mellitus tip 2 je zastupljen u svim dobnim skupinama, ali najčešće obuhvata osobe starije životne dobi. Mnoga istraživanja su pokazala da se *diabetes mellitus* tip 2

značajno povećao u djece i adolescenata širom svijeta u posljednjih nekoliko godina [2].

Diabetes mellitus tip 2 obično se razvija nakon što je pubertet počeo. Iako mnoga djeca razvijaju *diabetes mellitus* tip 2 u dobi 10–14 godina, najveća stopa se javlja tokom kasne adolescencije. Iz razloga što za nastanak *diabetes mellitus* tip 2 značajni su unutrašnji (genetika) i vanjski faktori (fizička neaktivnost, loš način ishrane). Djeca u dobi 10–14 godina, ukoliko su pretili (obim struka za muškarce veći od 94 cm, a za žene od 80 cm), imaju povećanu mogućnost za razvoj *diabetes mellitus* tip 2, također hiperglikemija u toku trudnoće može biti razlog za nastanak *diabetes mellitus* tip 2 kod djece. U našem istraživanju, slučajnim uzorkom imali smo ispitanike dobne skupine 11–78 godina. Ranije se smatralo isključivo problemom odraslih ali zbog sve češće dijagnostike kod adolescenata prisutan je u ovoj populaciji zbog rastuće stope gojaznosti [11].

Prema našem istraživanju provedenom u JU Dom zdravlja Centar Vrazova, učestvovalo je 30 ispitanika oboljelih od *Diabetes mellitus* tip 2, od toga 14 muških i 16 ženskih ispitanika (53,3%).

Prva grupa, mlađi (10–35), od kojih je bilo dva ispitanika (6,7%), srednja životna dob (36–65) sa 12 ispitanika (40,0%), te starija životna dob (65+) 16 ispitanika (53,3%) kao najbrojnija grupa.

Vrijednost za glikolizirani hemoglobin je bitan test krvi koji pokazuje prosječan nivo glukoze (šećera) u krvi za posljednja dva do tri mjeseca [17]. Prema našem ukupnom uzorku (N=30), najniža vrijednost je bila 6,2 a najviša 16,3, sa srednjom vrijednošću $X=8,59$, što ukazuje na to da je većina ispitanika već prešla granicu referentnih vrijednosti za HbA1c i imala predispoziciju za razvoj dijabetesa. U istraživanju koje su proveli Baghel i sar. 2014, ispitanici su bili većinom dobne skupine 53–78 godina i srednja vrijednost je iznosila $X=9,42$ i imali su predispoziciju za razvoj *diabetes mellitus* tip 2 [12].

Prema referentnim vrijednostima u našem istraživanju, jedna osoba (3,3%) je imala referentne vrijednosti HbA1c, dok je ostalih 29 imalo povećanu vrijednost HbA1c (96,7%).

Pretilost se definira kao pojava prekomjernog nagomilavanja masti u organizmu koja se javlja kada je energetske unos u obliku hrane mnogo veći od energetske potrošnje [13]. Prekomjerna tjelesna težina i pretilost povezani su sa više smrtnih slučajeva u svijetu od pothranjenosti. Ona je glavni faktor rizika za nezarazne bolesti kao što su: kardiovaskularne bolesti, dijabetes, mišićno-koštane poremećaje. Populacija razvijenih zemalja pokazuje sve češću tendenciju znatnog porasta tjelesne mase iznad idealne težine [14].

U istraživanju Venugopal & Lyer (2010) većina ispitanika je imala prekomjernu težinu, što je u skladu i sa rezultatima našeg istraživanja. Prekomjerna tjelesna težina je također jedan od faktora za razvoj dijabetesa. Prema analizi proračuna BMI, i tablici sa kategorijama određivanja pretilosti, imali smo pet ispitanika sa normalnim indeksom (16,7%), 19 ispitanika sa prekomjernom težinom (63,3%), dva ispitanika sa „Pretilo klase I“ (6,7%), sa „Pretilo klase II“ imali smo tri ispitanika (10%), i jedan ispitanik sa „Pretilo klase III“ (3,3%) [15].

Glukoza u krvi ima referentne vrijednosti 4,4 – 6,4 mmol/l. Za razliku od HbA1c vrijednosti, za ukupan skup, vrijednosti glukoze su se kretale od 4,4 do 18,26. Vrijednosti glukoze variraju u ovisnosti o dobi, spolu i fizičkoj aktivnosti osobe [16].

Dva ispitanika su imala referentne vrijednosti glukoze (6,7%), dok je njih 28 imalo povećane vrijednosti glukoze (93,3%). Sam klirens kreatinin ima mnogo nedostataka a često je najveći problem tačno i pravilno prikupljanje 24-satnog urina¹. Pošto se 24-satni urin najčešće prikuplja bez nadzora, događa se da prikupljanje urina nije potpuno. Također se može precijeniti GFR (*glomerular filtration rate*) zbog tubularnog lučenja kreatinina u bubregu. Precijenjen GFR je izraženiji što se koncentracija kreatinina u plazmi poveća iznad normalne vrijednosti. Bitno je naglasiti da odnos klirensa kreatinina i serumskog

kreatinina nije obrnuto proporcionalan nego je eksponencijalan, te zbog toga koncentracija serumskog kreatinina značajno raste tek kada brzina glomerularne filtracije padne na 50% normalne vrijednosti.

Prema Baghel (2014), vrijednost klirens kreatinina iznosila je 1,16, što u manjoj mjeri odstupa od naših podataka, što možemo pripisati različitoj dobnoj skupini koja je učestvovala u istraživanju. S fiziološkog aspekta, na vrijednosti klirensa kreatinina utiču mnogi faktori kao što su: dob, spol, fizička aktivnost i način ishrane. Snižene vrijednosti klirensa kreatinina se javljaju kod dehidracije, mišićne distrofije i starijih bolesnika, dok se povećane vrijednosti susreću kod osoba koje imaju povećanu fizičku aktivnost, pretilost, i ishranu bogata proteinima [12].

Korelacije testirane neparametarskim testom (Spearman-ovom korelacijom), kojom je potvrđeno da postoji statistički značajna korelacija ($p < 0,05$) između HbA1c (%) i klirens-kreatinina u uzetom uzorku ($N=30$).

Ima statistički signifikantne korelacije između vrijednosti HbA1c i klirensa kreatinina unutar našeg uzorka.

Bubrezi su jedan od najvažnijih organa u našem tijelu. Osobe s dijabetesom naročito su podložne nastanku bubrežne bolesti. Najvažniji pokazatelj bubrežne bolesti je eGFR. Svaki bubrežni glomerul sadrži oko milion glomerula – malenih filtera koji se sastoje od krvnih žila.

Bubrežnu funkciju moguće je ispitati procjenom količine krvi koju glomeruli filtriraju u jednoj minuti. Ukoliko je eGFR manji od 90 ml/min, prisutna je bubrežna bolest [8]. Dužina trajanja dijabetesa i loša regulacija dijabetesa vode povišenim vrijednostima uree i kreatinina, to vodi smanjenju eGFR (ispod < 90) i sniženju klirensa kreatinina, što ukazuje na to da je došlo do oštećenja bubrega, što u konačnici vodi njegovoj smanjenoj funkciji. Od ukupnog broja uzoraka ($N=30$), šest ispitanika (20,0%) je imalo prvi stepen oštećenosti bubrega, 18 ispitanika (60%) drugi stepen oštećenosti bubrega, pet ispitanika (16,7%) je imalo treći početni stepen oštećenja bubrega i samo jedan ispitanik (3,3%) je imao treći srednji stepen oštećenosti bubrega. Naše ispitivanje obuhvatilo je mali broj ispitanika slučajno odabranih putem ljekara opšte prakse Doma zdravlja Vrazova, zbog trenutne epidemiološke situacije moguće da bi ovakvo ispitivanje bilo značajnije da se radilo na većem uzorku. Temeljitim pregledom i analizom dostupne literature i podataka može se zaključiti da je dijabetes sve izraženiji svjetski javnozdravstveni problem, s obzirom na veliki broj oboljelih i izražen trend daljnjeg porasta prevalencije i incidenciju [2].

ZAKLJUČAK

Na osnovu rezultata koji su dobiveni u okviru ovog istraživanja, može se zaključiti da postoji negativna korelacija između klirensa kreatinina i HbA1c, također postoji negativna korelacija između eGFR-a, HbA1c i glukoze, dok postoji pozitivna korelacija između eGFR-a i klirensa kreatinina.

LITERATURA

1. Ying P., Shao Z., Kaixin Z. i sar. Association between Diabetes Complications and the Triglyceride-Glucose Index in Hospitalized Patients with Type 2 Diabetes, 2021
2. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care. 2020;43(January):S14–31
3. Shahbaz H, Gupta M. Creatinine Clearance. 2020 Sep 2.
4. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2019;42(Suppl.1):S13– S28.
5. International Diabetes Federation. IDF clinical practice recommendations for managing Type 2 diabetes

- in primary care. Brussels; 2019.
6. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843
 7. Nelson RA. The pathophysiology of diabetes mellitus. *American Journal of Digestive Disorders.* 2019 p.25-33.
 8. Šitum M., Gotovac J. i sar., *Urologija, Drugo dopunjeno i izmjenjeno izdanje.* Zagreb: Medicinska naklada, 2011; 19–25.
 9. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843
 10. Maranta F, Cianfanelli L, Cianflone D. Glycaemic Control and Vascular Complications in Diabetes Mellitus Type 2. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1307:129-152.
 11. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. *Global prevalence of diabetes, estimates for the year 2000 and projections for 2030.* *Diabetes Care.* 2004; 27:1047-53.
 12. Baghel M., Modala S., *International Journal,* 2014.
 13. Cvijović, K. Patološki uzroci debljine. *Paediatrica Croatica.* 48(1), 23–24, 2004.
 14. Košuta, D. et al., *Pretilost i liječenje.* Zagreb : Art Studio Azinović, 1998.
 15. Venugopal S., Lyer U., *International Journal,* 2010
 16. Abbasi F, Carantoni M, Chen YD, Reaven GM. Further evidence for a central role of adipose tissue in the antihyperglycemic effect of metformin. *Diabetes Care* 1998;21:1301-5
 17. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A , Sakharkar MK. Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomarker Insights.* 2016. 11:95-104. Doi: 10.4137/BMI.S38440

PRILOZI

Tabela 1. Spolna pripadnost ispitanika

Spol	N	%
muški	14	46,7
ženski	16	53,3
Total	30	100,0

Tabela 2. Deskriptivni prikaz dobi, težine i visine ispitanika

N=30	Dob	Težina	Visina
X	59,87	84,883	173,56
Median	66	83,5	173
SD	17,28	15,38	8,83
Minimum	11	58	154
Maksimum	78	125,5	188
Raspon	67	67,5	34

Tabela 3. Deskriptivni prikaz dužine trajanja dijabetesa (godine)

Dužina trajanja dijabetesa	N	%
0–5	1	3,3
6–10	12	40,0
11–20	14	46,7
20+	3	10,0

Tabela 4. Klasifikacija ispitanika prema BMI

BMI	N	%
Normalno	5	16,7
Prekomjerna težina	19	63,3
Pretilo klase I	2	6,7
Pretilo klase II	3	10,0
Pretilo klase III	1	3,3
Total	30	100,0

Tabela 5. Deskriptivni prikaz parametara kod ispitanika

N=30	HbA1c	Glukoza	Klirens kreatinina	eGFR
X	8,59	8,31	0,65	78,93
Median	8,1	8,9	0,64	73,5
SD	2,23	2,39	0,153	31,66
Minimum	6,2	4,4	0,4	44
Maksimum	16,3	18,26	0,9	216
Raspon	10,1	13,86	0,5	172

Tabela 6. Stepen oštećenosti bubrega

Stepen oštećenosti bubrega	N	%
I stepen	6	20,0
II stepen	18	60,0
IIIa stepen	5	16,7
IIIb stepen	1	3,3
Total	30	100,0

Tabela 7. Korelacija HbA1c i klirens kreatinina

SPOL	N	X	SD
Muški	14	8.979	2.6409
Ženski	16	8.263	1.8323

Tabela 8. Korelacija HbA1c i klirens kreatinina

	Spearman	k. Kreatinina	HbA1c
k. kreatinina	Korelacija	1,000	-0.422*
	p	/	0,020
HbA1c	Korelacija	-0.422*	1,000
	p	0,020	/

* signifikantne vrijednosti

Tabela 9. Korelacija klirensa kreatinina, HbA1c i glukoze sa eGFR

	Spearman	eGFR
eGFR	Korelacija	1
	p	-
K.Kreatinin	Korelacija	-0.709**
	p	<0,001
HbA1c	Korelacija	-0,044**
	p	<0,814
Glukoza	Korelacija	-0,411**
	p	<0,03

** signifikantna korelacija

CORRELATION OF CREATININE CLEARANCE AND HbA1c IN PERSONS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

Authors: AZRA DERVIŠAGIĆ, Armina Dedić

Email: azrad640@gmail.com

Mentors: Assist.Prof. Berina Hasanefendić, Full Prof. Azra Husić- Selimović, Full Prof. Azra Bureković, Full Prof. Edhem Hasković, Dr Ermin Begović

Abdulah Nakaš General Hospital

Faculty of Health Studies Sarajevo

Introduction: Diabetes mellitus is a metabolic disease with multiple etiology characterized by chronic hyperglycemia with changes in the metabolism of carbohydrates, lipids and proteins. Renal clearance is a measure of the functional capacity of the kidneys. The term clearance refers to the number of milliliters of plasma that kidneys clear of a substance completely per unit of time. Glycosylated hemoglobin is hemoglobin in the body that is an integral part of erythrocytes and is incorporated into erythrocytes at the time of their formation.

Aim: To determine whether there is a correlation between creatinine clearance and HbA1c in patients with type 2 diabetes mellitus and determine whether there is a correlation between glucose and eGFR in patients with type 2 diabetes mellitus.

Material and Methods: A retrospective-descriptive study conducted on the Internal Medicine Ward of the Abdulah Nakaš General Hospital included hospitalized patients in the period from 2018 to 2020. The analyzed parameters are: creatinine, and HbA1c, glucose, as well as body weight and height of patients.

Results: Data from 30 respondents were analyzed. Among the respondents, there were 14 male (46,7%) and 16 female (53,3%) respondents. The differences were tested by gender in relation to HbA1c values, and with the help of the Mann-Whitney U test, we found that there was no significant difference in the mean HbA1c values between the sexes. Spearman's correlation test was used to test the ratio of creatinine clearance to HbA1c, where we concluded that this ratio was statistically significant ($p < 0,05$).

Conclusion: There is a negative correlation between creatinine clearance and HbA1c. There is also a negative correlation between eGFR, HbA1c and glucose, while there is a positive correlation between eGFR and creatinine clearance.

Keywords: diabetes; creatinine clearance; glycosylated hemoglobin

ANALIZA UČESTALOSTI ALELA I GENOTIPOVA ZA HEREDITARNU HEMOHROMATOZU U GENU HFE KOD ZDRAVIH OSOBA SA TERITORIJE SRBIJE

Autor: BOJANA RADOJIČIĆ

e-mail: bradojic8@gmail.com

Mentor: Prof. dr Ivana Novaković

Institut za humanu genetiku

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Hemohromatoza predstavlja poremećaj u metabolizmu gvožđa, čija povećana crevna apsorpcija dovodi do prekomernog nakupljanja u parenhimskim organima. Gen HFE koji uzrokuje hemohromatozu (6p22.2) kodira HFE protein koji ima ulogu u regulaciji unosa gvožđa. Dve najčešće tačkaste mutacije gena HFE koje se povezuju sa hemohromatozom su c.845G>A (p.C282Y) i c.187C>G (p.H63D). Zbog sistemskog nakupljanja gvožđa i njegovog toksičnog dejstva, mogu se manifestovati različita sistemska oboljenja, od kojih su najčešća *diabetes mellitus* i ciroza jetre, a čak se dovodi u vezu sa malignitetima.

Cilj: Utvrđivanje učestalosti alela i genotipova najčešćih mutacija za hemohromatozu radi njihovog praćenja i prevencije razvoja bolesti, kao i prikaz značaja molekularno-genetičke analize jednog od čestih autozomno-recesivnih oboljenja.

Materijal i metode: U istraživanju su korišćeni uzorci DNK izolovane iz periferne krvi. Genotipizacija gena HFE vršena je metodom *real-time* PCR, upotrebom komercijalnih *TaqMan* esejaja. Dobijeni rezultati su obrađeni primenom programa *7500 Software* (Applied Biosystems, SAD).

Rezultati: Među 192 zdrava ispitanika, kod 37 (19,27%) utvrđen je heterozigotni, a kod jednog (0,52%) homozigotni genotip za mutaciju c.187C>G (p.H63D). Kod 9 ispitanika (4,7%) je utvrđeno prisustvo mutacije c.845G>A (p.C282Y) na jednom alelu. Homozigotni c.845AA genotip nije utvrđen. Pošto učestalost mutacije C282Y dokazano opada od severa ka jugu Evrope, dobijeni rezultati su u skladu sa geografskim položajem Srbije. Učestalost mutacije H36D ravnomerno je raspoređena u opštoj populaciji i iznosi 15–20%, što je takođe u skladu sa dobijenim rezultatima.

Zaključak: Identifikacija najčešćih mutacija u genu HFE kod nosilaca bez simptoma može podići svest o redovnim medicinskim kontrolama i o genetičkom savetovanju pri planiranju potomstva. Ovakvo testiranje ima pozitivan efekat na pravovremeno sprovođenje terapije, sprečavanje razvoja teške kliničke slike hemohromatoze, a indirektno i na redukciju troškova ambulantnog i hospitalnog lečenja.

Ključne reči: Nasledna hemohromatoza; gen HFE; C282Y; H63D; nakupljanje gvožđa

UVOD

Hemohromatoza predstavlja poremećaj u metabolizmu gvožđa, čija povećana crevna apsorpcija dovodi do prekomernog nakupljanja u parenhimskim organima. Ovaj patološki mehanizam dovodi do oštećenja tkiva i posledične insuficijencije organa, a posebno jetre, pankreasa, srca, hipofize, kao i oboljenja kože i zglobova. Razlikuju se hereditarna, odnosno nasledna hemohromatoza, koja je uzrokovana mutacijama gena za hemohromatozu (HFE) i stečena hemohromatoza, koja nastaje sekundarno, u drugim bolestima, kao što su nasledne anemije i hronična oboljenja jetre [1].

Gen HFE je dobio naziv po skraćenici od izraza za visoke vrednosti gvožđa (eng. *High Fe*). U genomu čoveka, ovaj gen se nalazi na kratkom kraku hromozoma 6, u okviru složenog HLA lokusa (6p22.2). Gen HFE kodira HFE protein koji se prevashodno eksprimira na membranama ćelija gastrointestinalnog sistema i koji modulacijom ekspresije hepcidina reguliše unos gvožđa [2]. Tri najznačajnije tačkaste mutacije HFE gena koje se povezuju sa hemohromatozom jesu: zamena guanina adeninom na 845. poziciji u kodirajućem nizu (c.845G>A, p.C282Y, rs1800562), zamena citozina guaninom na 187. poziciji u kodirajućem nizu (c.187C>G, p.H63D, rs1799945) i zamena adenina timinom na 193. poziciji u kodirajućem nizu (c.193A>T, p.S65C, rs1800730) [2].

Gvožđe je bioelement koji ima esencijalnu ulogu u različitim fiziološkim procesima, kao što su transport kiseonika, oksido-redukcije, a takođe je i kofaktor u različitim proteinima. Poremećaji metabolizma gvožđa su ozbiljan medicinski problem, stoga je važna njegova homeostaza. Procenjuje se da od deficijencije gvožđa usled malnutricije i malapsorpcije pati čak 30% svetske populacije, od čega najveći broj u nerazvijenim zemljama (3).

Sa druge strane, prekomerno nakupljanje gvožđa dovodi do poremećaja rada organa. Depoziti gvožđa u hepatocitima izražavaju toksičnost koja može prerasti u cirozu jetre (4). Sistemsko nakupljanje gvožđa može imati ozbiljne posledice po kardiovaskularni sistem, poput restriktivne kardiomiopatije, poremećaja ritma i srčanog zastoja. Usled negativnog dejstva gvožđa na DNK i njenog oksidativnog oštećenja, nasledna hemohromatoza često može biti udružena sa malignitetima, posebno sa hepatocelularnim karcinomom, dok postoje i pretpostavke da povećava rizik za razvoj tumora dojke [5]. Dokazano je čak da pacijenti oboleli od porfirije imaju značajnu prevalencu mutacija u genu HFE [2].

Simptomi nasledne hemohromatoze često mogu da izostanu. Najčešće se kod bolesnika prvo javljaju nespecifični simptomi poput slabosti, letargije, artralgijske i hiperpigmentacija kože. Kasnije se mogu manifestovati različita kardijalna i hepatična oboljenja, kao i osteoporoza, hipogonadizam i *diabetes mellitus* [4].

Ovo istraživanje sprovedeno je u cilju utvrđivanja učestalosti genotipova i alela u HFE genu (varijante C282Y i H63D) u populaciji zdravih osoba sa teritorije Srbije.

MATERIJAL I METODE

Ispitivanjem su obuhvaćene 192 zdrave osobe sa teritorije Srbije, životne dobi 28–81 godina (prosečna vrednost $47,02 \pm 12,6$ god.), uz potpisan informisani pristanak. U cilju molekularno-genetičkog ispitivanja, svim ispitanicima uzet je uzorak periferne venske krvi (5 ml, sa Na⁺ citratom kao antikoagulantom).

Isolacija ukupne genomske DNK iz leukocita periferne krvi vršena je komercijalnim kitom *QIAamp DNA kit* (Qiagen, Nemačka), po uputstvu proizvođača.

Genotipizacija gena HFE na lokusima rs1800562 (c.845G>A, p.C282Y) i rs1799945 (c.187C>G, p.H63D) vršena je metodom PCR u realnom vremenu (*real time PCR*, *RQ-PCR*), upotrebom komercijalnih *TaqMan* esej (ThermoFisher Scientific, SAD). *RQ-PCR* metoda rađena je na uređaju *ABI Prism 7500 Real-Time PCR System* (Applied Biosystems, SAD). Sastav reakcione smeše za genotipizaciju dat je u Prilogu 1.

Promene u sekvenci DNK koje predstavljaju razliku u jednom nukleotidu između dve poznate alelne forme mogu se detektovati upravo korišćenjem *RQ-PCR* metode. Ovaj princip zasniva se na detekciji fluorescencije, emitovane od strane fluorescentno obeležene probe. U tu svrhu obično se koriste dve *TaqMan* probe koje se razlikuju u jednoj bazi od interesa (specifičnoj za alel), i obeležene su različitim bojama, te emituju različitu fluorescenciju. Ukoliko aparat detektuje jednu boju – prisutan je jedan alel; ukoliko detektuje drugu boju – prisutan je drugi alel, dok detekcija obe boje označava prisustvo heterozigota.

U ovom istraživanju korišćeni su komercijalni *TaqMan SNP Genotyping Assay-i* sa dve *TaqMan* probe obeležene „VIC“ i „FAM“ fluorescentnom bojom.

Dobijeni rezultati su obrađeni primenom programa *7500 Software* (Applied Biosystems, SAD).

REZULTATI

Među 192 zdrava ispitanika, kod njih 37 (19,27%) utvrđen je heterozigotni, a kod jednog (0,52%) homozigotni genotip za mutaciju c.187C>G (p.H63D). Kod 9 ispitanika (4,7%) utvrđeno je prisustvo mutacije c.845G>A (p.C282Y) na jednom alelu, tj. kao heterozigotne promene. U našem ispitivanju nisu nađeni genotipovi po tipu homozigota za mutaciju c.845G>A (p.C282Y).

Među ispitanicima se nalaze dve osobe koje su heterozigoti i za c.187C>G i za c.845G>A genotip, odnosno nosioci su i H63D i C282Y mutacije. Ovakav genotip može se označiti kao složeni heterozigot.

Na osnovu utvrđenih učestalosti genotipova izračunate su učestalosti alela, koje iznose 10,16% za alel HFE c.187G (p.63H) i 2,34% za alel HFE c.845A (p.282Y), što je prikazano u Prilozima 2 i 3, respektivno.

Rezultati dobijeni u ovoj kohortnoj studiji tabelarno i grafički su prikazani u Prilozima 2, 3 i 4.

DISKUSIJA

Nasledna hemohromatoza je jedno od čestih genetskih oboljenja kod bele rase, odnosno jedno od najčešćih autozomno-recesivnih oboljenja uopšte u evropskoj populaciji [1, 4, 6]. Procenjuje se da u Srbiji prevalencija nasledne hemohromatoze iznosi 1 : 3900 stanovnika [7].

Genotipovi sa mutacijom c.187C>G (p.H63D) su ravnomerno rasprostranjeni u svetu, sa zastupljenošću od oko 15–20% heterozigota i oko 0,5 – 3% homozigota u opštoj populaciji [2, 8]. Genotipovi sa mutacijom c.845G>A (p.C282Y) dokazano su najučestaliji među stanovništvom Severne Evrope; kod stanovništva kavkazoidnog porekla nađena je prosečna učestalost od 12% heterozigota i oko 0,5% homozigota [5, 7].

Simptomi nasledne hemohromatoze se obično ispoljavaju kasno, pa se i bolest najčešće otkriva u starijem životnom dobu. Dokazano je da se do deset puta češće javlja kod muškaraca nego kod žena, te se njima najčešće dijagnostikuje u četvrtoj i petoj deceniji, a ženama u menopauzi [9].

Dijagnoza nasledne hemohromatoze uključuje klinička i genetička ispitivanja. Biohemijske analize kod bolesnika pokazuju povišene vrednosti serumskog feritina, saturacije transferina i TIBC-a [3]. Dokazano je da su ovi biohemijski parametri od značaja i da su njihove vrednosti više kod homozigota za mutaciju C282Y nego kod osoba sa drugim čestim HFE genotipovima.

U našem istraživanju, ukupna učestalost nosilaca mutacije C282Y iznosila je 4,7%, a učestalost ređeg alela je bila 2,34%. Učestalost ove mutacije dokazano opada od severa ka jugu Evrope, te su dobijeni rezultati istraživanja u skladu sa severojužnim gradijentom i geografskim položajem Srbije. Naše istraživanje je pokazalo 19,27% heterozigota i 0,52% homozigota za mutaciju H63D. Mutacija H63D ravnomerno je raspoređena u opštoj populaciji Evrope, sa učestalošću 15–20% heterozigota i 0,5 – 3% homozigota, što je takođe u skladu sa našim rezultatima.

Postoji postulat da mutacija gena HFE u evoluciji daje selektivnu prednost u pogledu prevencije nedostatka gvožđa u stanjima poput anemije uzrokovane hematodama, malarijom, višeploidnom trudnoćom ili malnutricijom [6]. Taj postulat potkrepljuje činjenica da je najveća učestalost mutacija C282Y u HFE genu u populaciji Severne Evrope, gde je

malaria bila endemski rasprostranjena od antičkog doba, sve do polovine 19. veka [10]. Sa druge strane, postoji teza da je HFE ujedno i receptor za mikroorganizme, i da bi mutacija C282Y mogla da zaštiti organizam od infekcije, što još uvek nije dokazano [2].

Mali udeo ljudi sa heterozigotnim mutacijama C282Y ili H63D razvija kliničku sliku sa oboljenjima jetre, uz blagu akumulaciju gvožđa [2]. Ukupan udeo heterozigota koji nose taj rizik u našem istraživanju iznosi 44 od 192 (22,9%) ispitanika, sa napomenom da su dva ispitanika heterozigotni nosioci obe mutacije.

Homozigoti za mutaciju C282Y razvijaju klinički fenotip hemohromatoze uz pridružene komorbiditete u 60–100% slučajeva [6, 7]. U našem istraživanju nije pronađen ovakav genotip, što je očekivano, jer je studija rađena na zdravoj populaciji.

Prema ispitivanju učestalosti mutacija za hereditarnu hemohromatozu na teritoriji Srbije i Crne Gore iz 2006. godine, u studiji grupe prof. Romac, među zdravim ispitanicima učestalost alela 282Y iznosila je 1,6%, a učestalost alela 63D je bila 15,7% [7]. Studije sprovedene među zdravim ispitanicima na području zemalja iz bližeg susedstva, odnosno Bosne i Hercegovine, Slovenije, Hrvatske i Rumunije [11–14] pokazuju podatke koji su u okviru očekivanih za dati geografski region i statistički ne odstupaju od rezultata dobijenih u ovom istraživanju. Pomenuti rezultati su uporedno prikazani u Prilogu 5.

Istraživanje Milmana i saradnika [15], sprovedeno na području Severne Evrope, potvrdilo je teorije o većoj učestalosti C282Y mutacije među skandinavskim stanovništvom, gde je čak 23,4% ispitanika označeno kao heterozigot. U našem istraživanju, učestalost heterozigota je gotovo pet puta manja i iznosi 4,7%.

Istraživanje Kandore i saradnika [16] sprovedeno u 5 italijanskih oblasti pokazalo je da stopa C282Y mutacije opada od severnih prema južnim pokrajinama, dok je H63D mutacija imala očekivani ravnomeran raspored.

Istraživanja sprovedena na populaciji Roma u Slovačkoj [17] pokazala su odstupanja od uobičajeno očekivanih rezultata. Kod njih je nađeno da je učestalost alela 282Y 4,90%, što je najviše među stanovništvom Centralne Evrope, dok je učestalost alela 63D 4,09%, što je najniži procenat zabeležen u Evropi do sada. Ovakvi jedinstveni rezultati mogu se pojasniti ukrštanjem i uticajem gena drugih naroda.

Helerbrant i saradnici [18] pokazali su da su bolesnici sa hepatocelularnim karcinomom vrlo često heterozigoti sa C282Y genotipom, što ukazuje na to da ovaj genotip igra ulogu u akumulaciji gvožđa u jetri, koji je potencijalno kancerogen. Prema našem ispitivanju, ovakav tip mutacija ima 9 ispitanika (4,7%).

Turkmen i saradnici [19] su u jedinstvenoj studiji, ispitujući pacijente u terminalnim stadijumima bolesti bubrega na hemodijalizi putem magnetne rezonance dokazali nakupljanje gvožđa u miokardu ili u jetri. Vodeći se ranije postavljenim tezama, da mutacija gena HFE može dovesti do uremijske anemije, naučnici su statističkim analizama došli do zaključka da je nakupljanje gvožđa kod takvih pacijenata upravo uzrokovano mutacijama na genu HFE, te ih označavaju kao faktor rizika.

Efikasna terapija hemohromatoze podrazumeva flebotomiju, citaferezu i medikamentoznu upotrebu helatnih agenasa, kao i simptomatsko lečenje posledičnih bolesti. Flebotomija kao terapija u hemohromatozi dokazano poboljšava preživljavanje, verovatno zbog usporavanja kliničke progresije i pridruženih komorbiditeta [5, 20]. Na značaj terapije ukazuje činjenica da kardiomiopatija uzrokovana hemohromatozom može biti reverzibilnog toka ukoliko se lečenje otpočne na vreme [4]. Ukoliko se ne leči, hereditarna hemohromatoza može u svom najtežem obliku imati i letalan ishod [3].

Uopšteno gledano, na preživljavanje pacijenata sa hereditarnom hemohromatozom utiče njihov klinički fenotip, prisustvo ciroze i drugi komorbiditeti povezani sa hemohromatozom. Kod homozigotnih nosilaca mutacija u genu HFE, klinički znaci mogu biti posebno izraženi [9]. Bolesnici koji razviju klinički fenotip, uz neadekvatno lečenje, imaju veći rizik od smrtnosti u odnosu na opštu populaciju. Sa druge strane, pacijenti bez kli-

ničkog fenotipa imaju celokupno preživljavanje slično opštoj populaciji [5].

ZAKLJUČCI

Prema brojnim istraživanjima, gde je pokazano da učestalost C282Y mutacija opada od severa ka jugu Evrope, dobijeni rezultati su u skladu sa severojužnim gradijentom i našim geografskim položajem.

Masovne molekularno-genetičke analize kod zdravih ispitanika ili kod bolesnika sa hroničnim, nejasnim odstupanjima u biohemijskim parametrima koristan su vid dijagnostike za utvrđivanje nosilaca mutacija najčešćih genetskih oboljenja.

Identifikacija najčešćih mutacija u genu HFE u kohortnim studijama ima višestruki značaj, posebno u geografskim regionima gde je dokazana njihova veća učestalost. Nalaz mutacije kod nosilaca bez simptoma može podići svest o redovnim medicinskim kontrolama. Posebno se ispitanicima koji su označeni kao heterozigoti za C282Y mutaciju preporučuje genetsko savetovanje pri planiranju potomstva, odnosno testiranje partnera, kako bi se utvrdio rizik za homozigotni c.845G>A (p.C282Y) genotip, gde se gotovo uvek razvija teži oblik hemohromatoze. Osim toga, pozitivan efekat ima i na pravovremeno sprovođenje terapije, sprečavanje razvoja teške kliničke slike, a indirektno i na redukciju troškova ambulantnog i hospitalnog lečenja.

Ovakav tip studija populaciono je koristan kod genetskih bolesti koje imaju visoku incidencu, a gde se klinička slika razvija odloženo, kao što je upravo nasledna hemohromatoza.

LITERATURA

1. Starčević Čizmarević N, Milić S, Ristić S, Štimac D, Kapović M. Hemochromatosis gene mutations in patients with elevated serum iron. *Medicina* 2004; 42(40): 265–270.
2. Barton JC, Edwards C, Acton R. HFE gene: structure, function, mutations, and associated iron abnormalities. *Gene* 2015; 574(2): 179–192
3. Gerhard G, Paynton BV, DiStefano J. Identification of Genes for Hereditary Hemochromatosis. *Disease Gene Identification* 2018; 353–365
4. Crownover B, Covey CJ. Hereditary Hemochromatosis. *American Family Physician* 2013; 87(3): 183–190
5. Salgia RJ, Brown K. Diagnosis and Management of Hereditary Hemochromatosis. *Clinics in Liver Disease* 2015; 19(1): 187–198
6. Rochette J, Pointon J, Fisher CA, Perera G, Arambepola M, De Silva S. et al. Multicentric Origin of Hemochromatosis Gene (HFE) Mutations. *American Journal of Human Genetics* 1999; 64: 1056–1062
7. Šarić M, Zamurović L, Keckarević-Marković M, Keckarević D, Stevanović M, Savić-Pavićević D. et al. Frequency of the hemochromatosis gene mutations in the population of Serbia and Montenegro. *Clinical Genetics* 2006; 70: 170–172
8. Adams P, Brissot P, Powell LW. EASL international consensus conference on haemochromatosis. *Journal of Hepatology* 2000; 33: 485–504
9. Katsarou MS, Pappasavva M, Latsi R, Drakoulis N. Hemochromatosis: Hereditary hemochromatosis and HFE gene. *Vitamins and Hormones* 2019; 202–219
10. Dobson MJ. Malaria in England: a geographical and historical perspective. *Parassitologia* 1994; 36: 35–60
11. Terzić R, Sehić A, Teran N, Terzić I, Peterlin B. Frequency of HFE gene mutations C282Y and H63D in Bosnia and Herzegovina. *Collegium Antropologicum* 2006; 30(3):555–557.
12. Cukjati M, Vaupotic T, Ruphert R, Curin-Serbec V. Prevalence of H63D, S65C and C282Y hereditary hemochromatosis gene mutations in Slovenian population by an improved high-throughput genotyping assay. *BMC Medical Genetics* 2007; 8: 69
13. Ristić S, Makuc J, Starčević N, Logar N, Brajenović-Milić B, Plesa I. et al. Hemochromatosis gene mutations in the Croatian and Slovenian populations. *Clinical Genetics* 2003; 64: 444–446.

14. Trifa <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22720307/> - affiliation-1 A, Popp A, Militaru MS, Farcaş MF, Crişan T, Ionuţ G et al. HFE gene C282Y, H63D and S65C mutations frequency in the Transylvania region, Romania. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* 2012; 21(2): 177-180
15. Milman N, Palle P, Ovesen L, Melsen GV, Fenger K. Frequency of the C282Y and H63D mutations of the hemochromatosis gene (HFE) in 2501 ethnic Danes. *Annals of Hematology* 2004; 83(10): 654-657
16. Candore G, Mantovani V, Balistreri CR, Domenico L, Colonna-Romano G, Cerreta V. et al. Frequency of the HFE gene mutations in five Italian populations. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 2002; 29(3): 267-273
17. Gabriková D, Bernasovská J, Mačekova S, Bôžiková A, Bernasovský I, Bališínová A. et al. Unique frequencies of HFE gene variants in Roma/Gypsies. *Journal of Applied Genetics* 2012; 53(2): 183-187
18. Hellerbrand C, Pöppl A, Hartmann A, Schölmerich J, Lock G. HFE C282Y heterozygosity in hepatocellular carcinoma: evidence for an increased prevalence. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2003; 1(3): 279–284
19. Turkmen E, Yildirim T, Yilmaz R, Harizolan T, Eldem G, Yilmaz E. et al. HFE gene mutation is a risk factor for tissue iron accumulation in hemodialysis patients. *Hemodialysis International* 2017; 21: 359–366
20. Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterology* 2010; 39(2): 393–408

Prilog 1

Tabela 1. Sastav reakcione smeše za RQ-PCR kvantitativnu genotipizaciju

Reagensi	Finalne koncentracije
TaqMan RT-PCR master mix 2x	7,50µl
probe mix 20x	0,75µl
DNK	2,00µl
reH ₂ O	do 15,00µl
ukupna zapremina	15,00µl

Prilog 2

Tabela 2. Zastupljenost analiziranih HFE genotipova

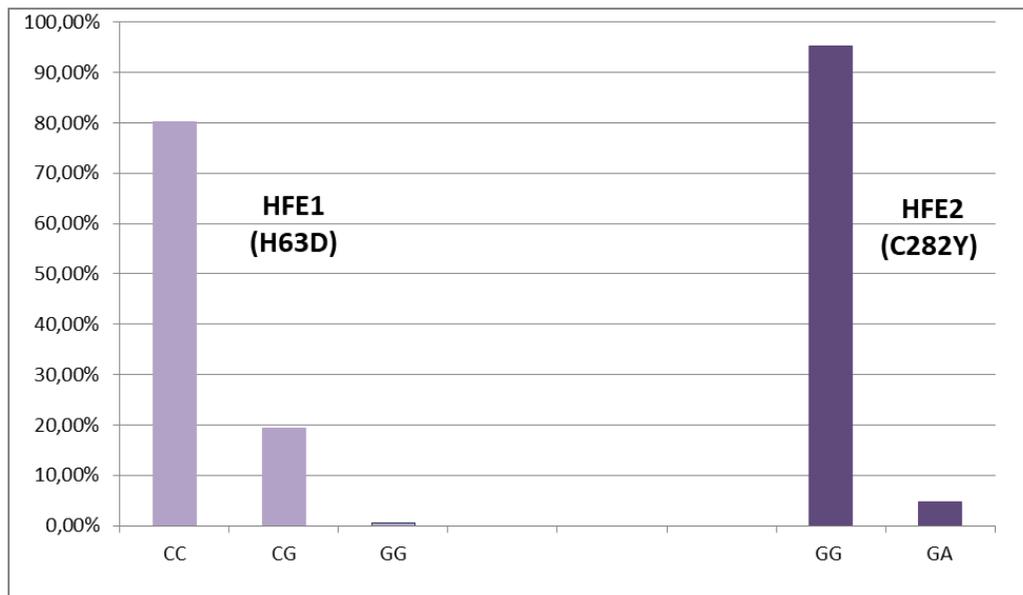
Lokus	Genotip	Učestalost (%)
HFE1 (H63D)	CC	154 (80,2%)
	CG	37 (19,27%)
	GG	1 (0,52%)
HFE2 (C282Y)	GG	183 (95,3%)
	GA	9 (4,7%)

Prilog 3

Tabela 3. Učestalosti alela za mutacije p.H63D i p.C282Y

Učestalost alela za HFE c.187C>G (p.H63D)	Alel C	$(154 \times 2 + 37 \times 1) : (192 \times 2) = 0,8984$ (89,84%)
	Alel G	$(37 \times 1 + 1 \times 2) : (192 \times 2) = 0,1016$ (10,16%)
Učestalost alela za HFE c.845A>G (p.C282Y)	Alel G	$(183 \times 2 + 9 \times 1) : (192 \times 2) = 0,9766$ (97,66%)
	Alel A	$(9 \times 1) : (192 \times 2) = 0,0234$ (2,34%)

Prilog IV



Grafikon 1. Prikaz procentualne zastupljenosti analiziranih HFE genotipova

Prilog V

Tabela 4. Usporedni rezultati za Balkansko poluostrvo analiziranih HFE mutacija izraženi u procentima

		Srbija 2020.	BiH	Slovenija	Hrvatska	Rumunija
H63D	heterozigoti	19,27	16,5	20,9	24	17,8
	homozigoti	0,52	3	2,3	2,5	1,75
	učestalost alela	10,16	11,5	12,8	14,5	10,9
C282Y	heterozigoti	4,7	4	6,9	6,5	3,1
	homozigoti	0	0	0,16	0	0
	učestalost alela	2,34	2,25	3,6	3,3	1,75

FREQUENCY OF HEMOCHROMATOSIS GENE (HFE) MUTATION IN POPULATION OF SERBIA

Author: BOJANA RADOJIČIĆ
Email: bradojic8@gmail.com
Mentor: Full Prof. Ivana Novaković
Institute for Human Genetics
Faculty of Medicine, University of Belgrade

Introduction: Hemochromatosis is a metabolism disorder, which is caused by an ineffective excretory mechanism that consequently leads to abnormal iron accumulation in parenchymal organs. The gene that causes hereditary hemochromatosis, called HFE (6p22.2), encodes the HFE protein which regulates iron homeostasis. The two most common coding-region mutations of the HFE gene are C282Y and H63D. Due to its toxicity, iron overload could lead to various diseases such as diabetes mellitus or liver cirrhosis and even certain malignancies.

Aim: To identify the frequency of hemochromatosis mutation carriers and track them in order to prevent possible future disease outcome and present the importance of molecular genetic analysis of one common autosomal recessive disease.

Material and Methods: For this research, samples of DNA were obtained from peripheral blood and isolated using standard methods. Genotyping was performed using TaqMan real-time PCR assays. The obtained results were processed by the 7500 Software (Applied Biosystems, USA).

Results: Among 139 healthy individuals, in the case of the H63D mutation, 37 heterozygotes (17.8%) and 1 homozygous (0.52%) carriers of the mutant allele were detected. The presence of the C282Y on one allele was found in 9 individuals (4.7%). None of the homozygous C282Y genotypes were detected. Since the frequency of the C282Y mutation decreases from the north to the south of Europe, the obtained results are in accordance with Serbia's geographical position. The frequency of the H36D mutation has ubiquitous distribution worldwide (15–20%), which is also in line with the obtained results.

Conclusion: Identifying the most common HFE gene mutations within asymptomatic carriers could raise awareness, teach about the importance of frequent health assessments and genetic counselling in family planning. Benefits would include prevention of severe clinical manifestations, timely administered therapy and indirect reduction of healthcare costs.

Keywords: hereditary hemochromatosis; HFE gene; C282Y; H63D; iron overload

ASPEKTI BEZBJEDNOSTI EKSCIPIJENASA U FORMULACIJI TEČNIH LJEKOVITIH PREPARATA ZA ORALNU PRIMJENU U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI – TRENUTNO STANJE U BOSNI I HERCEGOVINI

Autor: DANIJELA GRBIĆ

e-mail: g_danijela@live.com

Mentor: Doc. dr Nataša Bubić Pajić

Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju

Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Uvod: Formulacija tečnih preparata za oralnu primjenu u pedijatrijskoj populaciji zahtijeva primjenu odgovarajućih pomoćnih supstanci (ekscipijenasas). Međutim, kod mnogih ekscipijenasas su zabilježeni slučajevi štetnih efekata kod djece. Nedostatak podataka o odgovarajućim koncentracijama/dozama ekscipijenasas u ovakvim preparatima može dovesti do toga da djeca postanu izložena potencijalno štetnim pomoćnim supstancama.

Cilj: Cilj ovog rada je bila procjena prisustva potencijalno štetnih ekscipijenasas u tečnim preparatima za oralnu primjenu kod djece koji su odobreni na tržištu lijekova Bosne i Hercegovine.

Materijal i metode: Podaci su dobijeni na osnovu pregleda dostupnog spiska lijekova koji imaju dozvolu za promet, na stranici Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine. Analizirani su tečni farmaceutski oblici namijenjeni za oralnu primjenu kod djece, pregledom sažetka karakteristika o lijeku za svaki pojedinačni preparat.

Rezultati: Od ukupnog broja registrovanih preparata namijenjenih za oralnu primjenu u pedijatrijskoj populaciji (86), čak 81 (94,2%) sadrži bar jedan ekscipijens o čijem prisustvu u formulaciji bi se moglo diskutovati i provjeriti odnos korist/rizik kod određenih grupa u pedijatriji, kao i da li je upotrijebljena količina u skladu sa preporukama datim u relevantnim smjernicama.

Zaključak: I pored dostupnih podataka o toksičnosti pojedinih supstanci pri pedijatrijskoj primjeni pod određenim uslovima, one se i dalje koriste u formulacijama. Važno je da se pri razvoju farmaceutskih proizvoda izričito poštuju već ispitane i propisane maksimalne dnevne doze za ekscipijense koji bi mogli dovesti do toksičnih efekata u pedijatriji.

Ključne riječi: Formulacije lijekova; pedijatrijski pacijenti; ekscipijensi; toksičnost

UVOD

Odabir pomoćnih supstanci u pedijatriji je složen zadatak koji zahtijeva da se uzmu u obzir različita razmatranja, od formulacije lijeka sa prihvatljivim i prijatnim ukusom i mirisom, prihvatljivog oblika doziranja, do lijeka pogodnog za primjenu u odnosu na starost pacijenta. Razvoj formulacija za pedijatrijsku populaciju predstavlja izazov, jer regulatorne smjernice koje uređuju razvoj farmaceutskih oblika za djecu nisu u potpunosti primijenjene širom svijeta.

U farmakologiji i kliničkoj pedijatriji fokus je na aktivnoj supstanci lijeka pri određivanju doziranja, ispoljavanju kliničkih efekata i neželjenih reakcija na lijek. Od formulacije lijeka zavisi isporuka određene doze ljekovite supstance djetetu. Važno je razmotriti koji ekscipijensi treba da budu u formulaciji i njihove potencijalne štetne efekte pri primjeni lijeka kod ove osjetljive kategorije pacijenata. Za razliku od odraslih, gdje će čvrsti oblici doziranja, poput tableta ili kapsula, biti prihvatljivi za većinu pacijenata, pedijatrijska

populacija uključuje i prijevremeno rođenu novorođenčad, novorođenčad, dojenčad, malu djecu i adolescente, koji imaju različite potrebe. Razvoj i odabir formulacije prikladne određenoj dobi zavisi od nekoliko faktora:

- zadovoljavajuća biološka raspoloživost,
- minimalna učestalost doziranja,
- minimalan uticaj na životni stil djeteta,
- upotreba netoksičnih pomoćnih supstanci u formulaciji,
- uobičajen i pouzdan put primjene,
- stabilnost,
- jednostavnost proizvodnog procesa i
- cijena.

Prihvatljivost formulacije od strane djece poboljšava adherencu i bitno utiče na postizanje željenog ishoda terapije. Prihvatljivost formulacije se razlikuje u pojedinim starosnim grupama djece, kako ona rastu i sazrijevaju i kako im napreduju kognitivne i motoričke sposobnosti. Bol i neugodan osjećaj pri primjeni lijeka treba da budu svedeni na minimum, kako bi se postigla bolja adherenca. Kod starije djece i adolescenata, životni stil i pritisak vršnjaka može takođe uticati na adherencu i prihvatljivost pojedinih formulacija lijekova. Prikrivanje gorkog ukusa lijeka glavna je prepreka u formulacijama koja može biti veoma skupa, a pri tom postoji mogućnost da ne bude u potpunosti dostižna. Razvoj višestrukih oblika doziranja za različite uzraste rijetko je komercijalno održivo.

Postoje različiti razlozi za formulisanje lijekova u odgovarajuće dozne oblike, a jedan od najvažnijih se odnosi na tačno mjerenje doze. Raspon doza potrebnih u pedijatrijskoj populaciji može varirati i do 100 puta, u zavisnosti od starosti i težine, stoga, ukoliko je lijek namijenjen svim starosnim grupama, moguće je da će biti potrebno razviti više različitih formulacija koje će osigurati različite jačine i koncentracije kojima se postiže jednostavno, tačno i sigurno doziranje. Aktivne supstance u lijekovima moraju biti zaštićene tokom roka upotrebe od razgradnje, na primjer kiseonikom i vlagom, i od dejstva želučane kiseline kada se daju oralno. Može postojati zahtjev za kontrolisanom brzinom i optimizacijom isporuke lokalnih ili inhalacionih lijekova, a oni koji se daju injekcijama moraju biti sterilni [1].

Imajući u vidu različitu sposobnost gutanja kod djece koja pripadaju različitim uzrasnim grupama pedijatrijskih pacijenata (npr. djeca mlađa od 5 godina ne mogu da gutaju čvrste farmaceutske oblike), kao i da je primjenom različitih zapremina tečnih oblika omogućena fleksibilnost u doziranju, upravo se tečni farmaceutski oblici smatraju oblicima izbora u pedijatrijskoj populaciji [2].

Međutim, pri razvoju lijekova za djecu postoje ograničenja za odabir i koncentracije pomoćnih supstanci bez kojih se ne može dobiti odgovarajući preparat. Doza i zapremina tečnih ljeikovitih preparata mogu biti ograničeni rastvorljivošću ljeikovitih supstanci koje zahtijevaju dodavanje pomoćnih supstanci, rastvarača i površinski aktivnih materija. Fizička, hemijska i mikrobiološka stabilnost moraju se osigurati puferskim agensima, antioksidansima i konzervansima. Od presudne važnosti je maskiranje neprijatnog ukusa zaslađivačima i aromama. Prihvatljiv ukus lijekova za oralnu primjenu u pedijatriji je od velike važnosti zbog poboljšanja adherence i ishoda liječenja. Ukoliko tim metodama nije moguće prikriti gorak ukus, potrebni su sofisticiraniji pristupi formulaciji, kao što je inkapsulacija čestica lijeka, što donosi veće tehničke izazove. Shodno tome, istraživanje i razvoj su skuplji i duži. Potrebna je i homogenost formulacije i pribor za odmjeravanje doze, kao što su kapaljke ili špricevi [3].

Pomoćne supstance koje se najčešće koriste u formulacijama za odrasle nisu podjednako sigurne kada se koriste u pedijatriji, čak i kada se koriste u vrlo malim koncentracijama [4]. Prema tome, upotrebu pomoćnih supstanci u dječijim formulacijama treba opravdati procjenom zasnovanom na riziku u odnosu na korist od primjene lijeka [5]. U

razvoju lijekova za djecu, broj pomoćnih supstanci i njihova količina u lijekovima treba da budu što je moguće manji i sigurniji da bi se izbjeglo ispoljavanje potencijalne toksičnosti [6-7].

Naučna literatura pokazuje da su pomoćne supstance koje se obično koriste u lijekovima za odrasle povezane sa velikim toksikološkim rizicima i bezbjednosnim problemima kod djece. Podaci o prihvatljivim količinama pomoćnih supstanci u lijekovima za odrasle mogu se naći u bazi podataka američke Agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration – FDA*) „Inactive Ingredients Guide”. Nakon američke inicijative za pedijatrijsku formulaciju (engl. *United States Paediatric Formulation Initiative – USPFI*) i globalnog pedijatrijskog istraživanja (*Global Paediatric Research – GRIP*), osnovana je baza podataka o bezbjednosti i toksičnosti pedijatrijskih pomoćnih sredstava „Safety and toxicity of excipients for pediatrics” (STEP), kako bi se olakšao pristup informacijama o sigurnosti i toksičnosti pomoćnih supstanci. Baza podataka predstavljena je kao resurs informacija koji olakšava pristup podacima o upotrebi i prihvatljivosti pomoćnih supstanci za primjenu kod djece, omogućavajući brzu procjenu rizika [8].

Prva verzija STEP baze podataka pokrenuta je 2014. godine te su izvršene validacije alata za korištenje u programu, a sve u cilju bržeg i lakšeg pristupa neophodnim podacima o supstancama i njihovim bezbjednosnim profilima za primjenu kod djece, da bi se brže razvijale nove formulacije lijekova. Neke od pomoćnih supstanci koje su u bazi podataka označene kao potencijalno štetne za dječiju populaciju su [9]:

- Propilen glikol,
- Etanol,
- Polisorbat,
- Benzilalkohol,
- Parabeni (propil-, metil-, etil- i butil-),
- Benzalkonijum-hlorid,
- Aspartam,
- Sorbitol,
- Benzojeva kiselina i
- Natrijum-benzoat.

Ekscipijensi i grupe kojima pripadaju, preporučene doze i koncentracije, kao i potencijalni neželjeni i toksični efekti koje mogu izazvati neodgovarajućom primjenom kod pedijatrijskih pacijenata predstavljeni su u Tabeli br. 1.

Cilj ovog rada je bio analiza tečnih preparata za oralnu primjenu namijenjenih djeci koji su odobreni u Bosni i Hercegovini, a u kontekstu procjene bezbjednosnog aspekta ekscipijenasa uključenih u formulacije ovih preparata.

MATERIJAL I METODE

Podaci su dobijeni na osnovu pregleda dostupnog spiska lijekova koji imaju dozvolu za promet u Bosni i Hercegovini, na stranici Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (Agencija). Analizirani su tečni farmaceutski oblici namijenjeni za primjenu kod djece oralnim putem. Pronađen je i pregledan je sastav za svaki pojedinačni lijek prema informacija datim u sažetku karakteristika o lijeku, koji je dostupan uz ostale informacije o lijeku na internet stranici Agencije.

REZULTATI

Postoji veliki broj formulacija koje u svom sastavu sadrže supstance koje mogu dovesti do ispoljavanja neželjenih efekata pod određenim uslovima primjene u pedijatriji. Od 86 analiziranih registrovanih preparata namijenjenih za oralnu primjenu u pedijatrijskoj populaciji čak 81 (94,2%) sadrži bar jedan ekscipijens o čijem prisustvu u formulaciji bi se moglo diskutovati i provjeriti odnos korist/rizik kod određenih grupa u pedijatriji kao i da li je upotrebljena količina u skladu sa količinama propisanim u relevantnim smjernicama. Najzastupljeniji farmaceutski oblik među ispitivanim preparatima je sirup (44 preparata), zatim oralna suspenzija (18 preparata), oralni rastvor (15 preparata) i oralne kapi (9 preparata). Analizom sastava svakog preparata, dobijeni su podaci o zastupljenosti pojedinih ekscipijenasa sa potencijalnim toksičnim dejstvom. Saharozna se nalazi u sastavu 27 preparata (31,4%), a glukoza u 5 preparata (5,8%). Najzastupljeniji vještački zaslađivači su sorbitol, koji se nalazi u 36 (41,9%) i saharin-natrijum, koji se nalazi u 33 preparata (38,4%). Maltitol se nalazi u 9 (10,5%), sukraloza u 2 (2,3%), dok se aspartam nalazi u sastavu aroma u 2 preparata (2,3%). U mnogim preparatima nalazi se kombinacija prirodnih i vještačkih zaslađivača, od kojih su najzastupljeniji saharozna i sorbitol, pronađena u 12 (14%), a kombinacija samo vještačkih zaslađivača u 18 preparata (20,9%). Konzervansi se nalaze u sastavu 65 preparata (75,6%), od kojih je najzastupljeniji natrijum-benzoat, koji se nalazi u 25 preparata (29%), dok se benzilalkohol nalazi u 1 (1,2%), kao i benzil-konijum-hlorid, a benzojeva kiselina u 3 preparata (3,5%). Metilparahidroksibenzoat je zastupljen u formulaciji 34 preparata (39,5%), a propilparahidroksibenzoat u 24 preparata (27,9%). Kombinacija konzervanasa pronađena je u 25 preparata (29%), od toga kombinacija metilparahidroksibenzoata i propilparahidroksibenzoata u 23 preparata (26,7%). Etanol je pronađen u 12 preparata (13,9%) upotrijebljen kao ekscipijens, kao sredstvo za ekstrakciju nalazi se u 5 preparata (5,8%), a u sastavu aroma, gdje je to navedeno, u 2 preparata (2,3%). Glicerol se nalazi u 38 (44,2%), a propilenglikol u 23 preparata (26,7%). Antioksidans butilhidroksitoluen (BHT) se nalazi u 1 preparatu (1,2%), kao i butilhidroksianizol (BHA). Polisorbati, od čega najviše polisorbat 80, nalaze se u sastavu 15 preparata (17,4%). Azo-boje se nalaze u sastavu 21 preparata (24,4%).

DISKUSIJA

U gotovo svim formulacijama analiziranih tečnih preparata za oralnu primjenu u pedijatriji nalaze se samo spiskovi pomoćnih supstanci, bez navedenih upotrebljenih koncentracija, stoga je teško procijeniti da li određena diskutabilna pomoćna supstanca može ispoljiti toksično dejstvo, ukoliko je prekoračena preporučena doza/koncentracija.

Koncentracija zaslađivača pronađena u pedijatrijskim lijekovima u ovom istraživanju navedena je samo za nekoliko preparata za saharozu, u 5 preparata od 27 u kojima se nalazi i to u koncentracijama 1,5 – 3,6 g/5 ml, a preporučeni dnevni unos (PDU) je < 25 g/dan i za sorbitol u 16 od 36 preparata u koncentracijama 0,05 – 3,8 g/5 ml, a PDU je 0,3 mg/kg. U 12 preparata nalazi se kombinacija 2 zaslađivača, saharozna i sorbitol, a ni u jedan nisu navedene doze/koncentracije ovih supstanci u kombinaciji. Takođe, u 18 preparata nalazi se i kombinacija samo vještačkih zaslađivača, gdje takođe nisu navedene količine. Aspartam spada u kategoriju pomoćnih supstanci koje se uopšte smatraju sigurnima ukoliko se ne prekorači PDU koji iznosi 10 mg/kg iznad koje ima sklonost uzrokovati urtikariju, angioedem, granulomatozni panikulitis i unakrsnu reaktivnost sa sulfonamidima [10]. Šećeri se obično koriste u pedijatrijskim lijekovima za poboljšanje ukusa, a time i prihvatljivosti. Međutim, postojala je zabrinutost za njihovu sigurnost u ovoj populaciji. Američko udruženje za srce (*American heart association*) preporučuje izbjegavanje doda-

vanja šećera za djecu mlađu od 2 godine [6]. Djeca nisu izložena konzumaciji različitih zaslađivača u lijekovima, nego i u hrani i slatkišima koje svakodnevno konzumiraju. Stoga je potrebna veća regulacija za sadržaj šećera u pedijatrijskim lijekovima. Pregledom registrovanih tečnih oralnih lijekova u 2021. godini za pedijatrijsku populaciju pronađeno je da 13,9% sadrži etanol kao ekscipijens, a pošto su količine u formulacijama navedene samo za četiri preparata, ne može se zaključiti da li je etanol u formulacijama u ulozi konzervansa ili rastvarača (ili je multifunkcionalan). Kao sredstvo za ekstrakciju pronađen je u 5 preparata i samo je za jedan navedena upotrebljena količina za potrebe ekstrakcije, a u sastavu aroma naveden je u 2 preparata sa svim podacima. Kod mlađe djece, etanol može uzrokovati hipoglikemiju i hipoglikemijske napade. Svijest o potencijalnim opasnostima etanola kao pomoćne supstance dovela je do pritiska za smanjenje broja oralnih tečnih preparata koji sadrže alkohol na globalnom nivou. 1989. godine 240 oralnih lijekova je bilo odobreno od strane FDA, a u kojima je etanol naveden kao pomoćna supstanca u SAD, što je predstavljalo poboljšanje u odnosu na 700 preparata koliko je zabilježeno 1978. Svjetska zdravstvena organizacija (*World Health Organization* – WHO) predložila je ograničenje sadržaja etanola u lijekovima za pedijatrijsku populaciju na manje od 0,5% za djecu mlađu od 6 godina, manje od 5% za djecu od 6 do 12 godina i manje od 10% za djecu stariju od 12 godina godine [11]. U Tabeli 3 prikazan je broj preparata u kojima se nalazi etanol kao ekscipijens, zastupljena koncentracija, približni volumen alkohola u dozi od 5 ml preparata i da li se preporučuje u formulacijama u uputstvu za upotrebu lijeka za određene starosne grupe.

Konzervansi se nalaze u 75,6%, preparata, a samo u 13 formulacije su navedene količine, i poređenjem sa vrijednostima PDU sve navedene koncentracije su prihvatljive. Međutim, u nedostatku podataka za konzervanse u ostalim formulacijama, ostali preparati se ne mogu smatrati potpuno sigurnima za primjenu kod djece.

Pored navedenog, sve arome i boje su označene kao potencijalno štetne. Samo u nekoliko preparata je uz korištene arome naveden i njihov sastav, a u ostalim preparatima je samo navedeno o kojoj aromi je riječ. Prema dostupnim podacima, u sastavu aroma uglavnom se nalaze supstance poput etanola, propilenglikola i glicerola, označene kao potencijalno toksične. Većina upotrebljenih boja u preparatima su azo-boje za koje se strogo preporučuje da se izbjegavaju u pedijatriji [12]. Podaci o zastupljenosti pojedinih ekscipijenasa u ispitivanim formulacijama, te o navođenju njihovih koncentracija (da li je podatak dostupan ili ne) prikazani su u Tabeli 2.

Iako je dokazano da dio pomenutih supstanci ne ispoljava toksičnost ako se upotrebljavaju na pravilan način i pazeći na doziranje, poreporučuje se oprez, naročito pri primjeni preparata u pedijatrijskoj populaciji, jer nisu dostupni podaci o količinama pomoćnih supstanci u formulacijama lijekova. Takođe, evropske i američke relevantne agencije i udruženja preporučuju da se pojedine supstance uopšte ne koriste u formulacijama namijenjenim pedijatrijskoj populaciji. Na primjer, FDA preporučuje da se benzilalkohol izbaci iz formulacija lijekova i intravenskih rastvora za djecu, a Evropska agencija za lijekove (*European Medicines Agency* – EMA) navodi da se bilo koji lijek koji sadrži benzilalkohol ne smije davati nedonoščadi i novorođenčadi. Konkretnije, trenutno je svaka izloženost benzilalkoholu kod djece mlađe od 3 godine kontraindikovana [13].

ZAKLJUČCI

Dijete kao pacijent je izazov u pogledu formulacije i razvoja lijekova zbog komplikacija u razvoju lijekova za različite starosne grupe u pedijatriji, odabira i količine ekscipijenasa sa minimalnom mogućnosti da ispolje toksičnost, problema sa prikriivanjem lošeg ukusa i sa adhirencom kod pedijatrijskih pacijenata, kao i troškovima ispitivanja i tehnologije proizvodnje preparata. S obzirom na to da postoje podaci o maksimalnoj dnevnoj dozi za

ekscipijense koji bi mogli dovesti do toksičnih efekata u pedijatriji, važno je da se to poštuje pri razvoju formulacija farmaceutskih proizvoda namijenjenih za primjenu u pedijatriji. S obzirom na to da većina analiziranih lijekova odobrenih u Bosni i Hercegovini sadrži ekscipijense koji su potencijalno štetni u pedijatrijskoj populaciji, veoma je važno da se rizik od izloženosti djece ovim sastojcima smanji odgovarajućim pakovanjem lijeka. Osim toga, dodatno bi trebalo da se razmotre zahtjevi za obilježavanje lijekova namijenjenih pedijatrijskoj populaciji.

LITERATURA

- Klarić V. (2018): Utjecaji suvremenih farmaceutskih oblika lijekova i medicinskih proizvoda na adherenciju kod djece. Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu.
- Bubić-Pajić N, Pantelić I, Savić S, Vuleta G. Tečni farmaceutski preparati za primenu u pedijatriji izrađeni ex tempore. *Arh. Farm.* 2012, 62, 252–266.
- Yochana S, Yu M, Alvi M, Varenya S, Chatterjee P. Pharmaceutical excipients and pediatric formulations. *Chim Oggi/Chemistry Today.* 2012 Sep, 1, 30(5), 56–61.
- Allegaert K. Neonates need tailored drug formulations. *World journal of clinical pediatrics.* 2013 Feb 8, 2(1), 1.
- Nales DA, Kozarewicz P, Aylward B, de Vries R, Egberts TC, Rademaker C, Schobben AF. Paediatric drug development and formulation design—a European perspective. *Aaps Pharmscitech.* 2017, 18(2), 241–9.
- WHO. Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: Forty-second Report. World Health Organization; 2008 May 5.
- European Medicines Agency: Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population, EMEA/CHMP/PEG/194810/2005, 2006.
- Rouaz, K., Chiclana-Rodríguez, B., Nardi-Ricart, A., Suñé-Pou, M., Mercadé-Frutos, D., Suñé-Negre, J. M., et al. Excipients in the Paediatric Population: A Review. *Pharmaceutics*, 2021, 13(3), 387.
- Salunke S, Brandys B, Giacoia G, Tuleu C. The STEP (safety and toxicity of excipients for paediatrics) database: part 2—the pilot version. *International journal of pharmaceutics.* 2013 Nov 30, 457(1), 310–22.
- Sylvetsky A, Rother KI, Brown R. Artificial sweetener use among children: epidemiology, recommendations, metabolic outcomes, and future directions. *Pediatric Clinics.* 2011 Dec 1, 58(6), 1467–80.
- Soremekun R, Ogbuefi I, Aderemi-Williams R. Prevalence of ethanol and other potentially harmful excipients in pediatric oral medicines: survey of community pharmacies in a Nigerian City. *BMC research notes.* 2019 Dec, 12(1), 1–5.
- Nagpal N, Kaur P, Kumar R, Rahar S, Dhawan R, Arora M. Pharmaceutical diluents and their unwanted effects: a review. *Bull Pharm Res.* 2016, 6(2), 45–9.
- Valeur KS, Holst H, Allegaert K. Excipients in neonatal medicinal products: Never prescribed, commonly administered. *Pharmaceutical medicine.* 2018 Aug, 32(4), 251–8.
- Belayneh A, Tadese E, Molla F. Safety and biopharmaceutical challenges of excipients in off-label pediatric formulations. *International Journal of General Medicine.* 2020, 13, 1051.
- Pawar S, Kumar A. Issues in the formulation of drugs for oral use in children. *Pediatric Drugs.* 2002 Jun, 4(6), 371–9.

Tabela 1. Ekscipijensi i grupe kojima pripadaju i potencijalni neželjeni i toksični efekti koje mogu izazvati neadekvatnom primjenom kod pedijatrijskih pacijenata [8, 14, 15].

GRUPA EKSCIPIJENASA	EKSCIPIJENS	POTENCIJALNI TOKSIČNI EFEKTI
Sredstva za dopunjavanje	Laktoza	reakcije preosjetljivosti nakupljanje mliječne kiseline, vodonika i ugljen-dioksida dehidracija, proliferacija bakterija i metabolička acidoza
Rastvarači	Voda	idealna medijum za razmnožavanje mikroorganizama
	Etanol	neurotoksičnost, kardiovaskularni problemi, hipoglikemija, metabolička acidoza, poremećaji acido-baznog statusa interakcije sa lijekovima
	Glicerol	mukozitis u želucu, dijareja i poremećaj elektrolita
	Propilenglikol	kontaktni dermatitis, hiperosmolarnost, slabljenje sluha, hemoliza, epileptični napadi, respiratorna depresija, bradikardija, laktoacidoza i povišeni nivoi kreatinina i bilirubina
	Polietilenglikol	dijareja i nefrotoksičnost
Antioksidansi	Sulfiti	bronhospazam (astma), dermatitis, hipotenzija, dijareja, urtikarija, bolovi u stomaku, astmatični napadi i anafilaktičke reakcije
	Butilhidroksianzol, butilhidroksitoluen	oštećenje jetre, gastroenteritis i znakovi methemoglobinemije
	Propil-galat	pruritis i eritem, dermatitis, alergije na koži i methemoglobinemija
Konzervansi	Benzilalkohol	metabolička acidoza, respiratorna depresija, intraventricularno krvarenje, cerebralna paraliza i zastoj u razvoju, razvoj reakcija preosjetljivosti, alergije i kontaktni dermatitis
	Benzojeva kiselina	alergijske i pseudoalergijske reakcije kod osoba koje boluju od astme i koje su osjetljive na salicilnu kiselinu; u kombinaciji s azo-bojilima može uzrokovati sindrom hiperaktivnosti i poremećaj pažnje u djece
	Benzalkonijum-hlorid	reakcije preosjetljivosti, respiratorna insuficijencija
	Parabeni	unakrsne reakcije preosjetljivosti, oštećenje reproduktivnih ćelija i ozbiljna senzibilizacija kože
Zaslađivači	Saharoza	rizik od oštećenja zuba, alergijske reakcije, kancerogena
	Sorbitol	gastrointestinalni poremećaji, oštećenja jetre, dijabetičke komplikacije poput retinopatije i katarakte
	Aspartam	neurotoksičnost, epilepsija, glavobolja, napadi panike i halucinacije, reakcije preosjetljivosti (vaskularni i granulomatozni panikulitis) i unakrsna reakcija sa sulfonamidima
	Saharin	hipertonija, nesanicna, razdražljivost, strabizam, unakrsna reakcija sa sulfonamidima, rak mokraćnog mjehura
	Sukraloza	mijenja sastav mikroorganizama u digestivnom traktu, što dovodi do smanjenja udjela korisnih bakterija, zagrijavanjem na visokim temperaturama može stvoriti hloropropanol, koji je toksično jedinjenje

Sredstva za bojenje	Azo-boje (Allura Red, Ponaceau 4R, Brilliant Blue, Sunset Yellow, Azorubine)	reakcije preosjetljivosti i hiperkinetički poremećaj (ADHD)
	Trifenilmetan boje	bronhokonstrikcija, osip na koži, eritem, angioedem i anafilaktički šok
	Ksantenske boje (eritrozin)	fotosenzibilizacija i kancerogenost kod djece
	Hinolinske boje (hinolinsko žuto)	Kontaktni dermatitis
Arome	Ulje paprene metvice	atrijalna fibrilacija, bolovi u mišićima i osjećaj hlađenja ili žarenja
Površinski aktivne materije	Polisorbati	reakcije preosjetljivosti, trombocitopenija, holestaza, ascites, hipotenzija, bubrežna disfunkcija, hepatomegalija i teška metabolička acidoza koja može dovesti do smrti inhibiraju aktivnost P-glikoproteina koji vrše transport apsorbiranih lijekova u organizmu

Tabela 2. Grupe ekscipijensa u analiziranim tečnim oralnim preparatima, broj preparata u kojima se nalaze, upotrebjene koncentracije, preporučeni dnevni unos i prihvatljivost

Grupa ekscipijensa	Ekscipijens	Broj preparata u kojima se nalazi	Navedena koncentracija u sažetku karakteristika lijeka	Broj preparata u kojima je navedena konc. u odnosu na broj preparata u kojima se nalazi	PDU	Prihvatljivost
Rastvarači	etanol	12	0,5 – 12% v/v	4/12	za djecu do 6 godina – do 0,5% V/V; za djecu 6-12 godina – do 5% V/V, a za djecu preko 12 godina i odrasle osobe do 10% V/V	Nije prihvatljivo za djecu do 6 godina
	glicerol	38	5 g/5 ml	1/38	10 g/doza	prihvatljivo
	propilenglikol	23	0,15 – 0,4735 g/5 ml	3/23	10 mg/kg	previsoko za novorođenčad i dojenčad
Zaslađivači	saharozna	27	1,5 – 3,6 g/5 ml	5/27	< 25 g/dan	prihvatljivo
	sorbitol	36	0,05 – 3,8 g/5 ml	16/36	0,3 mg/kg	neprihvatljivo
	saharin-natrijum	33	nije navedeno	0/33	2.5 mg/kg	ne može se utvrditi
	aspartam	2	nije navedeno	0/2	< 10 mg/kg	ne može se utvrditi
	sukraloza	2	nije navedeno	0/2	15 mg/kg	ne može se utvrditi
Konzervansi	benzilalkohol	1	0,0016 mg/5 ml	1/1	5 mg/kg	prihvatljivo
	benzojeva kiselina	3	nije navedeno	0/3	< 5 mg/kg	ne može se utvrditi
	natijum-benzoat	25	7,5 mg/5 ml	1/25	10 mg/kg	prihvatljivo
	metilparahidroksibenzoat	34	2.5 – 5 mg/5 ml	6/34	5mg/kg	prihvatljivo
	propilparahidroksibenzoat	24	0.3 – 2.3 mg/5 ml	5/24	5mg/kg	prihvatljivo
Boje	azo-boje	21	nije navedeno	0/21	0.3 mg/kg	ne može se utvrditi
Surfaktanti	polisorbati	15	nije navedeno	0/15	10 mg/kg	ne može se utvrditi

Tabela 3. Broj preparata u kojima se kao ekscipijens nalazi etanol, zastupljena koncentracija, približni volumen alkohola u dozi od 5 ml preparata i da li se preporučuje u formulacijama u uputstvu za upotrebu lijeka za određene starosne grupe

Broj preparata koji sadrže etanol (ukupno 12)	Koncentracija etanola	Približni volumen etanola u dozi od 5 ml	Da li se preporučuje u formulacijama u Uputstvu za upotrebu lijeka za određene starosne grupe					
			0 - 2 godine		2-12 godina		≥ 12 godina	
			Da	Ne	Da	Ne	Da	Ne
8	Nije navedeno	-	-	-	-	-	-	-
2	≤ 0,5%	0.025 ml	1	1	2	0	2	0
1	1-5%	0.05–0.25 ml	1	0	1	0	1	0
1	6-10%	0.3–0.5ml	1	0	1	0	1	0

SAFETY ASPECTS OF EXCIPIENTS IN FORMULATION OF LIQUID MEDICINAL PREPARATIONS FOR ORAL ADMINISTRATION IN PEDIATRIC POPULATION – CURRENT STATUS IN BOSNIA AND HERZEGOVINA

Author: DANIJELA GRBIĆ

Email: g_danijela@live.com

Mentor: Assist. Prof. Nataša Bubić Pajić

Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology

Faculty of Medicine, University of Banja Luka

Introduction: The formulation of liquid preparations for oral administration in the pediatric population requires the use of appropriate excipients (excipients). However, cases of adverse effects in children have been reported in many excipients. Lack of data on appropriate concentrations/doses of excipients in such preparations may expose children to potentially harmful excipients.

Aim: The aim of this study was to evaluate the presence of potentially harmful excipients in liquid preparations for oral administration for children marketed on the drug market in Bosnia and Herzegovina.

Material and Methods: The data were obtained from the website of the Agency for Medicines and Medical Devices of Bosnia and Herzegovina on the basis of an overview of the available list of drugs that have a marketing authorization. Liquid pharmaceutical forms intended for oral use in children were analyzed by reviewing the Summary of Product Characteristics for each individual preparation.

Results: Out of the total number of registered preparations intended for oral administration in the pediatric population (86), as many as 81 (94.2%) contain at least one excipient whose presence in the formulation could be discussed and the benefit/risk ratio in certain groups in pediatrics should be reviewed. Also, in most cases there is a lack of data on the quantitative content of the products, thus it is unknown whether they were used in accordance with the relevant recommendations and guidelines.

Conclusion: Despite the available data on the toxicity of certain substances used in pediatrics under certain conditions, they are still being used in formulations. There are already tested and prescribed maximum daily doses for excipients that could lead to toxic effects in pediatrics and it is important that this is explicitly respected when formulating pharmaceutical products.

Keywords: drug formulations; pediatric patients; excipients; toxicity

HISTOMORFOLOŠKE KARAKTERISTIKE MEGAKARIOCITA U NEIZMENJENOJ KOŠTANOJ SRŽI I PRAVOJ POLICITEMIJI

Autor: DAVID STANIĆ

e-mail: david_stanic@hotmail.com

Mentor: Prof. dr Jelena Ilić Sabo

Katedra za histologiju i embriologiju

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Megakariociti su najkрупnije ćelije koštane srži, koje nastaju procesom megakariocitopoeze. U pravoj policitemiji, kao mijeloproliferativnoj bolesti, podležu promenama broja, rasporeda ćelija i morfoloških karakteristika.

Cilj: Određivanje i analiza broja, veličine megakariocita, njihovog grupisanja, rasporeda i lobuliranosti jedra u neizmenjenoj koštanoj srži i pravoj policitemiji i utvrđivanje statistički značajne razlike ovih parametara u ispitivanim grupama.

Materijal i metode: Sprovedena studija je retrospektivnog karaktera. Ukupno je posmatrano 40 bioptata koštane srži. Polovina bioptata jesu koštane srži ispitanika kod kojih je ona neizmenjena, a drugih dvadeset su biopsije koštane srži pacijenata kod kojih je potvrđena dijagnoza prave policitemije. Patohistološka dijagnoza prave policitemije je utvrđena na osnovu dokumentacije Centra za patologiju i histologiju Kliničkog centra Vojvodine. Preparati su obrađeni standardnom histološkom metodom, pregledani na mikroskopu i fotografisani. Mikrofotografije su analizirane pomoću programa Image J, a rezultati statistički obrađeni u programu IBM SPSS Statistics 26, grafički i tabelarno prikazani.

Rezultati: Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u broju megakariocita, njihovom grupisanju, lobuliranosti jedra i veličini ovih ćelija u uzorcima koštane srži pacijenata sa dijagnostikovanom pravom policitemijom u odnosu na ispitanike sa neizmenjenom koštanom srži. Raspored megakariocita u svih 40 uzoraka je intersticijski, dok je utvrđena i pozitivna korelacija između broja megakariocita i njihovog grupisanja.

Zaključak: Značajno uvećanje broja i veličine megakariocita, različito grupisanje i hiperlobuliranost jedra u pravoj policitemiji, pokazuju da megakariociti podležu promenama tokom prave policitemije.

Ključne reči: Koštana srž; megakariociti; prava policitemija

UVOD

Koštana srž predstavlja glavni hematopoezni organ. U potpunosti se nalazi u šupljinama pljosnatih kostiju i medularnim kanalima dugih kostiju. Razlikuju se dva tipa koštane srži: crvena i žuta. Crvena, koja se naziva još i hematopoezna, čija boja potiče od velike količine eritrocita koji se u njoj nalaze, i žuta koštana srž, ispunjena adipocitima; iako aktivno ne učestvuje u hematopoezi, u nekim patološkim stanjima, poput jakog krvarenja ili hipoksije, može preuzeti ulogu crvene koštane srži. Po rođenju, celokupna količina koštane srži je crvena i hematopoezna, ali sa godinama, povećava se količina masnog tkiva i zapremine žute koštane srži [1, 2].

Crvena koštana srž sastoji se od arterija i vena, specijalizovanih krvnih sudova – sinuso-

idnih kapilara, kao i grupa hematopoeznih ćelija grupisanih u ostrvca. Sinusoidni kapilari predstavljaju granicu između vaskularnog odeljka srži i ćelija hematopoeze. Sinusoidni kapilari u svom zidu imaju specifične adventicijalne ćelije koje pružaju produžetke u hematopoezni odeljak, gradeći mrežu potpore za krvne ćelije. Pored toga, ove ćelije stvaraju i retikularna vlakna, luče i citokine, pomažući proces hematopoeze [2]. U hematopoeznom odeljku nalaze se prekursori ćelija krvi. Ćelije granulocitne loze nalaze se nešto udaljenije od samog sinusoidnog kapilara, dok se eritrociti i trombociti razvijaju uz sam zid sinusoidnog kapilara [2, 3]. Posebno uočljive ćelije (najkrupnije) jesu megakariociti, kao prethodnici krvnih pločica.

Sve krvne ćelije potiču od zajedničke pluripotentne hematopoezne matične ćelije koja se diferentuje u multipotentne stem ćelije, a čijim deobama nastaju progenitorne ćelije, odnosno prekursori svih krvnih elemenata [4]. Megakariociti nastaju specifičnim procesom megakariocitopoeze od svog unipotentnog prethodnika, prolazeći kroz različite stadijume razvića. U osnovi ovaj proces predstavlja stvaranje velike ćelije, sa poliploidnim jedrom pod uticajem hormona trombopoetina. Prvi stadijum razvoja jeste nastanak megakarioblasta – džinovske ćelije nastale mitozom. Megakarioblast kao ćeliju veličine 15–30 µm odlikuje veliko, bubrežasto jedro sa heterohromatinom i jedarcima, kao i odsustvo specifičnih granula u citoplazmi. Karakterišu ga specifične deobe – endomitoze, u kojima ne dolazi do podele citoplazme, već samo do povećanja količine DNK. Drugi stadijum razvoja megakariocita predstavlja promegakariocit. Promegakariocit ima veličinu od oko 45 µm, a karakterišu ga azurofilne granule citoplazme i prisustvo trombocitnih demarkacionih kanala. Pri migraciji ka sinusoidnom kapilaru, promegakariocit se procesima diferencijacije pretvara u promegakariocit [2].

Megakariociti su najveće hematopoezne ćelije. Nalaze se uz sam zid sinusoidnih kapilara. U normalnoj koštanoj srži imaju dijametar u rasponu od 50 do 150 µm. Nukleus megakariocita u najvećem broju slučajeva sadrži povećan broj hromozomskih garnitura. Megakariociti poseduju nepravilno reznjevito jedro sa heterohromatinom i neočljivim jedarcima [2]. Njihova citoplazma sadrži mnogobrojne mitohondrije, dobro razvijen granulisani endoplazmatski retikulum i obiman Goldžijev aparat. Da bi oformili pločice, megakariociti pružaju nekoliko dugih (>100 µm) i širokih (2–4 µm) nastavaka nazvanih protrombociti, koji probijaju endotel sinusa i završavaju u krvnim sudovima [1]. Od protrombocita nastaje veliki broj trombocita, čak i nekoliko hiljada od svakog. Čak i ektopični megakariociti, koji su krvotokom dospeli do drugih mesta u telu, mogu da razviju trombocite. Ceo proces megakariocitopoeze traje oko 10 dana, nakon čega se ostaci starih ćelija fagocituju, a na njihovo mesto dospevaju nove [2].

Megakariociti, kao i ostale ćelije krvne loze, podležu promenama broja, građe i funkcije u mijeloproliferativnim bolestima kao što je prava policitemija (*polycythaemia rubra vera*), esencijalna trombocitemija (*thrombocythaemia esentialis*), hronična mijeloidna leukemija (*leukaemia myeloides chronica*) i primarna mijelofibroza (*myelofibrosis primaria*) [5].

Prava policitemija je hronična mijeloproliferativna bolest koju odlikuje povećana produkcija eritrocita uz posledično povećanje mase crvenih krvnih ćelija, hemoglobina i hematokrita. Osim patoloških promena u eritroidnoj lozi, ovo oboljenje uzrokuje i patološke promene drugih krvnih loza [5, 6]. Najveći broj pacijenata sa ovom bolešću ima između 40 i 70 godina [5]. Novija istraživanja pokazala su da se kod skoro svih pacijenata (>95%) javlja mutacija JAK2V617F ili neka druga mutacija (~3%) JAK2 gena [6]. Najčešći simptomi ove bolesti jesu glavobolja, problemi sa vidom i disanjem, klaudikacija, pruritis, Rejnoov fenomen. Oko 70% pacijenata ima splenomegaliju, dok 40% obolelih ima znakove hepatomegalije. Bez adekvatne terapije, prosečno preživljavanje bolesti je godinu i po dana, dok uz primenu lekova iznosi oko 12 godina. Histološki pregled koštane srži pokazuje hipercelularnost sa procentualnom zastupljenošću ćelija koje zauzimaju više od 90% prostora srži [7]. Uočavaju se i prošireni sinusoidni kapilari ispunjeni krvlju.

Povećane količine retikularnih vlakana mogu da dovedu do pojave fibroze i kliničke slike druge mijeloproliferativne bolesti – postpolicitemijske mijelofibroze. Eritropoeza je normalna, ali hiperplastična. Morfološki i megakariociti su izmenjeni. Javljuju se uvećane, nepravilne i višelobulirane ćelije. Karakteristično je i povećanje broja megakariocita, kao i grupisanje ovih ćelija [5, 6]. Za postavljanje patohistološke dijagnoze prave policitemije ispituje se raspored, broj, veličina, kao i druge morfološke odlike megakariocita. Ciljevi rada bili su:

- utvrditi raspodelu pacijenata po polu u ispitivanim grupama
- utvrditi raspodelu pacijenata po starosti u ispitivanim grupama
- odrediti prosečan broj megakariocita po jednom polju velikog uvećanja u ispitivanim grupama
- analizirati tendenciju megakariocita ka grupisanju u ispitivanim grupama
- analizirati stepen lobuliranosti jedra megakariocita u ispitivanim grupama
- analizirati raspored megakariocita u ispitivanim grupama (intersticijalno/paratrabekularno)
- izmeriti prosečnu veličinu megakariocita u ispitivanim grupama

MATERIJAL I METODE

Sprovedena studija retrospektivnog je karaktera. Analiza je izvršena na osnovu zdravstvene dokumentacije Centra za histologiju i patologiju Kliničkog centra Vojvodine. Analizirano je 40 biopsija koštanih srži podeljenih u dve grupe. Jedna grupa uzoraka sačinjena je od 20 bioptata koštane srži sa reaktivnim promenama (kontrolna grupa), dok je druga grupa sačinjena od 20 uzoraka bioptata koštanih srži pacijenata kojima je patohistološki potvrđena dijagnoza prave policitemije.

Podaci o polu i starosti ispitanika kojima je bioptirana koštana srž dobijeni su iz biopsijskih lista. Formirane su tri grupe u pogledu starosti pacijenata/ispitanika:

- 1 – mlađi od 41 godine
- 2 – starosti između 41 i 65 godina
- 3 – stariji od 65 godina

Materijal za morfološku analizu dostavljen je u Centar za histologiju i patologiju iz Klinike za hematologiju. Prema standardizovanoj proceduri, materijal je dekalcinisan i u celosti ukalupljen. Dobijeni rezovi su bojeni hematoksilin-eozin standardnom metodom, Giemsa i reticulin bojenjem.

Materijal je posmatran na svetlosnom mikroskopu *ZEISS Axioscope 5*, na uvećanjima od 50 x, 100 x, 200 x, 400 x i 630 x. Za svaki bioptički uzorak na uvećanju 400 x načinjeno je po 5 mikrofotografija kamerom *ZEISS axiocam 105 color*. Mikrofotografije su analizirane na sledeći način:

- na svakoj od 5 mikrofotografija zabeleženim za jedan uzorak određen je broj megakariocita, te je za svaki uzorak izračunata srednja vrednost broja megakariocita;
- grupisanje megakariocita je ocenjivano semikvantitativno sledećim sistemom:
 - 1 – svi megakariociti su pojedinačni
 - 2 – grupice od po 2 megakariocita
 - 3 – grupice od po 3 do 5 megakariocita
 - 4 – grupice od po > od 5 megakariocita

Prilikom procene grupisanja, svakoj mikrofotografiji je dodeljena ocena prema najučestalijoj pojavi megakariocita na tom polju. Nakon toga, uzeta je medijana za svih 5 fotografija i predstavljena kao konačna ocena grupisanja za svakog pacijenta.

- raspored megakariocita ocenjivan je sledećim sistemom:
 - 1 – intersticijalno

- 2 – paratrabekularno
- lobuliranost jedra megakariocita takođe je procenjivana semikvantitativno:
 - 1 – normolobulirano jedro (8–16 segmenata)
 - 2 – hiperlobulirano jedro (preko 16 segmenata)

Prilikom dodeljivanja ocene za lobuliranost jedra megakariocita, posmatrana je najučestalija forma jedra ovih ćelija koja se nalazi. Nakon analize svih 5 mikrofotografija jednog pacijenta, izvučena je medijana i predstavljena kao konačna ocena lobuliranosti jedra za svakog pacijenta.

Nakon toga, sve mikrofotografije analizirane su u programu *Image J*. Merenjema ćelija određena je veličina megakariocita izražena u mikrometrima, da bi se zatim za svaki uzorak izračunala srednja vrednost veličine megakariocita.

Rezultati su statistički obrađeni u programu *IBM SPSS Statistics 26*. Pri obradi podataka, za utvrđivanje statistički značajne razlike u ispitivanim grupama primenom testova Student t-test za dva nezavisna uzorka; Mann-Whitney test za dva nezavisna neparametrijska uzorka; Spearmanov test. Nivo statističke značajnosti za ove testove iznosi $p=0.05$. Rezultati statističke obrade i analize su predstavljeni mikrofotografijama, numerički, grafički i tabelarno.

REZULTATI

Starost ispitanika u kontrolnoj grupi kreće se između 25 i 78 godina, te je prosečna starost ispitanika sa normalnom koštanom srži 52,8 godina. Životna dob ispitanika sa dijagnostikovanom pravom policitemijom je u rasponu od 44 do 78 godina, a prosečna starost u našem uzorku je 62,9. Kod ispitanika sa normalnom koštanom srži 11 (55%) je muškog, a 9 (45%) ženskog pola. Nešto malo više od polovine – 11 (55%) pacijenata obolelih od policitemije je ženskog pola, a 9 (45%) je muškog pola. (Tabela 1 i 2; Grafikon 1 i 2)

Analizom broja megakariocita dobijeni su rezultati prikazani na Grafikonu 5. Raspon broja ćelija u normalnoj koštanoj srži na jednom polju uvećanja 400 x prosečno se kreće od 1 do 4, dok je srednja vrednost broja megakariocita 2,39 (Slika 1) Nasuprot tome, prosečan broj megakariocita na jednom polju uvećanja 400 x kod pacijenata sa pravom policitemijom se kreće od 4 do 15, a srednja vrednost broja ćelija iznosi 9,12 (Slika 2). Prema tome, prosečan broj ćelija kod pacijenata sa pravom policitemijom je 3,82 puta veći nego kod ispitanika sa normalnom koštanom srži. Na Grafikonu 3 se uočava jasna razlika raspodele broja megakariocita između dve ispitivane grupe, a primenom t-testa za dva nezavisna uzorka utvrđeno je da postoji i statistički značajna razlika u broju ćelija kod kontrolne i grupe sa policitemijom ($t_{22,511} = -13.073$, $p < 0.001$).

Daljom analizom izgleda i rasporeda megakariocita dobijeni su rezultati grupisanja i lobuliranosti jedra megakariocita.

Kod svih 20 uzoraka u kontrolnoj grupi, može se uočiti pojedinačan raspored ćelija (100%), bez značajne tendencije ka grupisanju.

Posmatranjem uzoraka koštane srži pacijenata sa policitemijom uočava se formiranje grupa od po 2 megakariocita i više: grupe od po 2 megakariocita kod 6 uzoraka (30% analiziranog uzorka), grupe 3–5 megakariocita kod 11 ispitanih uzoraka (55%) i grupe sa više od 5 megakariocita u 3 analizirana uzorka (15%) (Slika 3). Dobijeni rezultati predstavljeni su na Grafikonu 4. Statistički obrađenim srednjim vrednostima i primenom Mann-Whitney testa za dva nezavisna uzorka u okviru svake predefinisane grupe utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u grupisanju megakariocita u pravoj policitemiji u odnosu na normalnu koštanu srž ($U=0$, $n1=n2=20$, $p < 0.001$).

U normalnoj koštanoj srži, najveći broj uzoraka ima normalnu lobuliranost jedra (do 16 segmenata) (80%), dok je kod 4 uzorka zabeležena hiperlobuliranost jedra (20%) (Grafikon 5 i Slika 4). Na svim uzorcima koštane srži posmatranjem megakariocita u pravoj policitemiji prisutna je hiperlobuliranost jedra (100%) (Slika 5).

Primenom Mann-Whitney testa za dva nezavisna uzorka potvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u lobuliranosti jedra megakariocita u pravoj policitemiji u odnosu na iste u normalnoj koštanoj srži ($U=0$, $n_1=n_2=20$, $p<0,001$).

U posmatranim preparatima, kako u normalnoj koštanoj srži tako i pravoj policitemiji, kod svih 40 uzoraka (100%), megakariociti se nalaze u intersticijumu koštane srži, nijedan (0%) paratrabekularno.

Izmerena veličina megakariocita na uzorcima normalne koštane srži kreće se od 44,86 μm do 75,66 μm , dok je srednja vrednost veličine 57,7 μm (Slika 6). Kod osoba muškog pola, srednja vrednost veličine je 56,82 μm , kod žena 53,18 μm . Kod pacijenata sa pravom policitemijom, na preparatima koštane srži veličina megakariocita je u rasponu od 83,73 μm do 127,33 μm , dok srednja vrednost iznosi 101,12 μm (Slika 7). Kod muškaraca, prosečna vrednost je 95,92 μm , a kod žena 105,72 μm (Grafikon 6).

Srednja vrednost veličine megakariocita je zatim analizirana u odnosu na starosnu dob ispitanika/pacijenata, a rezultati su prikazani u Tabeli 3.

Uočava se jasna razlika u veličini ćelija, kako kod pola tako i kod starosnih grupa, pri poređenju dobijenih vrednosti u ispitivanim grupama. Primenom t-testa za dva nezavisna uzorka u okviru svake starosne grupe, dokazano je da postoji statistički značajna razlika između broja megakariocita u pravoj policitemiji i njihovog broja u normalnoj koštanoj srži ($t_{38}=-13.613$, $p<0.001$).

Megakariociti u policitemiji teže ka povećanju broja i veličine, ali i formiranju manjih do većih grupa. Postoji statistički značajna pozitivna korelacija između broja megakariocita i formiranja grupa ($r(18)=0.650$, $p=0,02$) (Slika 8), ali ne postoji statistički značajna povezanost i veličine istih sa većim grupisanjem ($r(18)=0.382$, $p=0,096$). Korelacija broja ćelija i grupisanja je pozitivna i umerena. Vrednosti su prikazane na Grafikonima 7 i 8.

DISKUSIJA

Kako megakariociti, kao najveće ćelije koštane srži, podležu promenama tokom prave policitemije, njihov uvećan broj i izmenjene morfološke karakteristike predstavljaju jedan od kriterijuma za postavljanje dijagnoze ove bolesti [6, 8]. U našem istraživanju analizirane su karakteristike ovih ćelija u uzorcima normalne koštane srži i koštane srži kod pacijenata sa dijagnostikovanom pravom policitemijom.

Prosečna starost ispitanika sa normalnom koštanom srži iznosi 52,8 godina, dok kod pacijenata sa pravom policitemijom 62,9 godina, a raspon godina od 44 do 78 godina, što korelira sa podacima iz drugih istraživanja – da uglavnom oboleva starija populacija [5, 8, 9]. U našem radu postoji skoro identičan odnos polova u obe ispitivane grupe; u normalnoj koštanoj srži odnos je 11 : 9 u korist muškog pola, a u grupi sa policitemijom isti taj u korist ženskog pola. Ovakva raspodela polova obolelih od policitemije sreće se u skoro svim istraživanjima, osim u radu autora Ghai S. i Rai S., gde je odnos 6 : 1 u korist muškog pola [9].

Analizom broja megakariocita utvrđeno je da je prosečan broj ćelija na polju uvećanja 400 x kod pacijenata obolelih od prave policitemije 3,82 puta veći u odnosu na broj istih ćelija u normalnoj koštanoj srži. Štaviše, sve vrednosti u drugoj ispitivanoj grupi, kod obolelih sa policitemijom, veće su u odnosu na one u prvoj, grupi sa normalnom koštanom srži. Ovakvo značajno uvećanje broja megakariocita se slaže kako sa kriterijumima za postavljanje dijagnoze bolesti od strane WHO [6, 8], tako i sa svim istraživanjima koji obuhvataju karakteristike megakariocita u ovoj bolesti [6, 8, 10–14]. Ovakvo statistički značajno uvećanje broja megakariocita umnogome potpomaže dijagnozi ove bolesti, ali nije jedini i ključni parametar za njeno postavljanje.

Posmatrajući grupisanje megakariocita, u svim uzorcima normalne koštane srži, ove ćelije su pojedinačno raspoređene; dok u uzorcima kod pacijenata obolelih od prave poli-

citemije megakariociti pokazuju značajnu tendenciju ka grupisanju. U najvećem broju slučajeva, ćelije formiraju grupe 3–5 megakariocita (55%), dok u 15% uzoraka postoje i grupe od preko 5 megakariocita. Grupisanje megakariocita karakteristično je kako za pravu policitemiju tako i za ostale mijeloproliferativne bolesti. Posmatrajući rezultate drugih radova, ne postoje značajna odstupanja od naših rezultata – da ćelije teže ka grupisanju u policitemiji. U istraživanju naučnice Nathany S. i saradnika, 80,9% ćelija se nalazi grupisano [8], dok se pronalaze i rezultati koji govore o značajnom formiranju grupa u ovom oboljenju [9, 10, 12]. Pojedini autori govore o rastresitom grupisanju većeg ili manjeg broja ćelija, varijabilnih veličina [11, 15, 16], a istraživači iz Indije, Ghai S. i Rhai S., u 42,9% slučajeva definisali su grupe kao rastresite, a isti postotak kao grupe gusto zbijenih ćelija [9].

U istraživanju koje smo sprovedeli pronađena je i statistički značajna korelacija između broja megakariocita i formiranja grupa tih ćelija, odnosno što je veći broj megakariocita, veća je i verovatnoća da će formirati grupe sa više ćelija.

Normalno, megakariociti se nalaze u intersticijumu koštane srži, što korelira sa našim rezultatima gde su u svih 20 uzoraka ćelije raspoređene u intersticijumu. Navodi se u pojedinim istraživanjima da megakariociti, u pravoj policitemiji, teže pomeranju prema trabekulama u koštanoj srži [12], konkretno u radu istraživača Nathany S. i saradnika, 85,7% posmatranih se nalazi paratrabekularno [8]. Ovakvi rezultati se ne podudaraju sa slučajevima posmatranim u našem istraživanju, gde su u svim slučajevima (100%) sa dijagnostikovanom policitemijom, megakariociti smešteni u intersticijumu.

Morfološke promene megakariocita su jasno izražene kada se poredi ćelije iz uzoraka normalne koštane srži i prave policitemije. Posmatrajući lobuliranost jedra, dobijena je statistički značajna razlika između dve posmatrane grupe. U uzorcima normalne koštane srži, jedro megakariocita u 80% slučajeva pokazuje normolobuliranost, dok svega u 20% uzoraka postoji značajna hiperlobuliranost jedra. U koštanoj srži, grupe pacijenata oboljelih od prave policitemije, prisutna je jasna hiperlobuliranost jedra megakariocita u svim ispitanim slučajevima – 100%. Ovakav značajan rezultat primećen je i u drugim istraživanjima [8, 11, 15], dok se u jednom radu hiperlobuliranost pominje kao dijagnostički kriterijum ove bolesti [12]. Korelacija rezultata hiperlobuliranosti sa većim delom drugih istraživanja jasno je primetna, ali u radu autora Ghai S. i Rai S. govori se o dominantnoj hipolobuliranosti jedra megakariocita u čak 71,4% slučajeva, što odstupa od rezultata većine drugih istraživanja [9].

Pored promena u lobuliranosti jedra megakariocita, dolazi i do značajnog uvećanja veličine ćelija tokom bolesti. U najvećem broju istraživanja uočeno je uvećanje veličine megakariocita [8, 10, 14], dok neki radovi govore o pojavi grupisanja ćelija kako manjih dimenzija od normalnih, tako i većih [11, 13]. U ovom istraživanju, merenjem promera megakariocita, statistički je dokazano da postoji značajna razlika između veličine ćelija u pravoj policitemiji, gde je prosečna vrednost 101,12 μm i normalnoj koštanoj srži, u kojoj ona iznosi 57,7 μm .

Kada govorimo o broju megakariocita, postoji statistički značajna pozitivna korelacija između ovog parametra i grupisanja megakariocita. Sa povećanjem broja megakariocita, ćelije imaju tendenciju da se grupišu u većem broju nego što je to slučaj u normalnoj koštanoj srži ili u uzorcima gde su megakariociti normalne veličine.

ZAKLJUČAK

Na osnovu analize dobijenih rezultata 40 uzoraka, 20 uzoraka ispitanika sa normalnom koštanom srži i 20 uzoraka koštane srži ispitanika kod kojih je dijagnostikovana prava policitemija, izvedeni su sledeći zaključci:

1. Od prave policitemije podjednako oboljevaju osobe muškog i ženskog pola, dok je najveći broj pacijenata starije životne dobi (>40 godina).

2. Prosečan broj megakariocita u uzorku koštane srži na uvećanju 400 x iznosi 9,12, što predstavlja statistički značajnu razliku u odnosu na isti na preparatima normalne koštane srži – 2,39.
3. Megakariociti u normalnoj koštanoj srži ne pokazuju tendenciju ka grupisanju, dok se ćelije kod pacijenata sa dijagnostikovanom pravom policitemijom u svim slučajevima grupišu. Postoji statistički značajna razlika i u ovom parametru.
4. U uzorcima normalne koštane srži, samo u 20% slučajeva postoji jasna izraženost hiperlobuliranosti jedra, dok je u slučaju bolesti prave policitemije ta vrednost 100%.
5. U svim ispitivanim slučajevima, megakariociti smešteni su u intersticijumu.
6. U pravoj policitemiji dolazi do statistički značajnog uvećanja veličine megakariocita u odnosu na iste u normalnoj koštanoj srži.
7. Postoji pozitivna korelacija između rasta broja megakariocita i njihovog grupisanja u pravoj policitemiji.

LITERATURA

1. Mescher LA. Hemopoiesis. In: Mescher LA, editor. Junquera's Basic Histology, Text & Atlas. 12th ed. Bloomington, Indiana, USA: McGraw-Hill Medical; 2009. p. 268-76.
2. Anđelković Z., Lalošević D. Krv i hematopoeza. U: Anđelković Z., urednik. Histologija. Niš: Impresum; 2009. p. 96–103.
3. Pawlina W, Ross HM. Blood. In: Pawlina W, Ross HM, editors. Histology: A Text and Atlas: with Correlated Cell and Molecular Biology. 7th ed. Philadelphia, USA: Wolters Kluwer Health; 2016. p. 301-2.
4. Nikolić I., Todorović V., Rančić G. Razviće uobličjenih elemenata krvi – hematopoeza. U: Nikolić I., urednik. Embriologija čoveka: tekst i atlas. 7 izd. Beograd: Data Status; 2018. p. 132–3.
5. Bain JB, Clark MD, Lampert AI, Wilkins SB. Chronic myeloproliferative and myeloproliferative/myelodysplastic disorders. In: Bain JB, Clark MD, Lampert AI, Wilkins SB, editors. Bone Marrow Pathology. 3rd ed. New Jersey, USA: Wiley-Blackwell; 2008. p. 208-11.
6. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J.* 2018;8:15.
7. Brown D, Gatter K, Natkunam Y, Warnke R. Myeloproliferative disease. In: Brown D, Gatter K, Natkunam Y, Warnke R, editors. Bone Marrow Diagnosis: An Illustrated Guide. 2nd ed. New Jersey, USA: Wiley-Blackwell; 2006. p. 51-4.
8. Nathany S, Koulmane Laxminarayana SL, Tewari S, Belurkar S, Khanna R, Manohar C. Impact of World Health Organization (WHO) Revised Criteria-2016 on the Diagnosis of Polycythemia Vera. *Indian J Hematol Blood Transfusion.* 2020;36(3):477–83.
9. Ghai S, Rai S. Hematolymphoid Megakaryocytic morphology in Janus kinase 2 V617F positive myeloproliferative neoplasm. *South Asian J Cancer.* 2017;6(2):75–8.
10. Sirinukunwattana K, Aberdeen A, Theissen H, Sousos N, Psaila B, Mead AJ et al. Artificial intelligence-based morphological fingerprinting of megakaryocytes: A new tool for assessing disease in MPN patients. *Blood Adv.* 2020;4(14):3284–94.
11. Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, Tefferi A. Rationale for revision and proposed changes of the WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis. *Blood Cancer J.* 2015;5(8):1–8.
12. Michiels JJ. Polycythemia Vera era 1939-1998 from Berkeley to Rotterdam and Change of PVSG into ECP Criteria of Myeloproliferative Disorders ET, PV and PMGM: Proceedings of the First Rotterdam MPD Workshop 1998 and beyond. *J Hematol Thromboembolic Dis.* 2017;05(06):1-13.
13. Boiocchi L, Hasserjian RP, Pozdnyakova O, Wong WJ, Lennerz JK, Le LP, et al. Clinicopathological and molecular features of SF3B1-mutated myeloproliferative neoplasms. *Hum Pathol.* 2019;86:1–11.
14. Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: Morphology and clinical practice. *Am J Hematol.* 2016;91(4):430–3.
15. Boiocchi L, Gianelli U, Iurlo A, Fend F, Bonzheim I, Cattaneo D, et al. Neutrophilic leukocytosis in

advanced stage polycythemia vera: Hematopathologic features and prognostic implications. *Mod Pathol.* 2015;28(11):1448–57.

16. Malherbe JA, Fuller KA, Arshad A, Nangalia J, Romeo G, Hall SL, et al. Megakaryocytic hyperplasia in myeloproliferative neoplasms is driven by disordered proliferative, apoptotic and epigenetic mechanisms. *J Clin Pathol.* 2016;69(2):155–63.

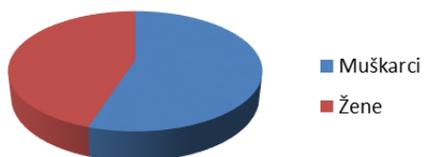
Tabela 1. Raspodela ispitanika sa normalnom koštanom srži po starosnim grupama i polu

Godine	Ukupan broj ispitanika	Udeo (%)	M (n)	Udeo M (%)	Ž (n)	Udeo Ž (%)
0–40	7	35	6	86	1	14
41–65	6	30	1	17	5	83
>65	7	35	4	57	3	43

Tabela 2. Raspodela pacijenata sa pravom policitemijom po starosnim grupama i polu

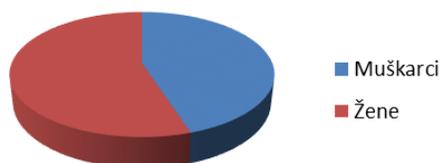
Godine	Ukupan broj ispitanika	Udeo (%)	M (n)	Udeo M (%)	Ž (n)	Udeo Ž (%)
0–40	0	0	0	0	0	0
41–65	10	50	4	40	6	60
>65	10	50	5	50	5	50

Normalna koštana srž

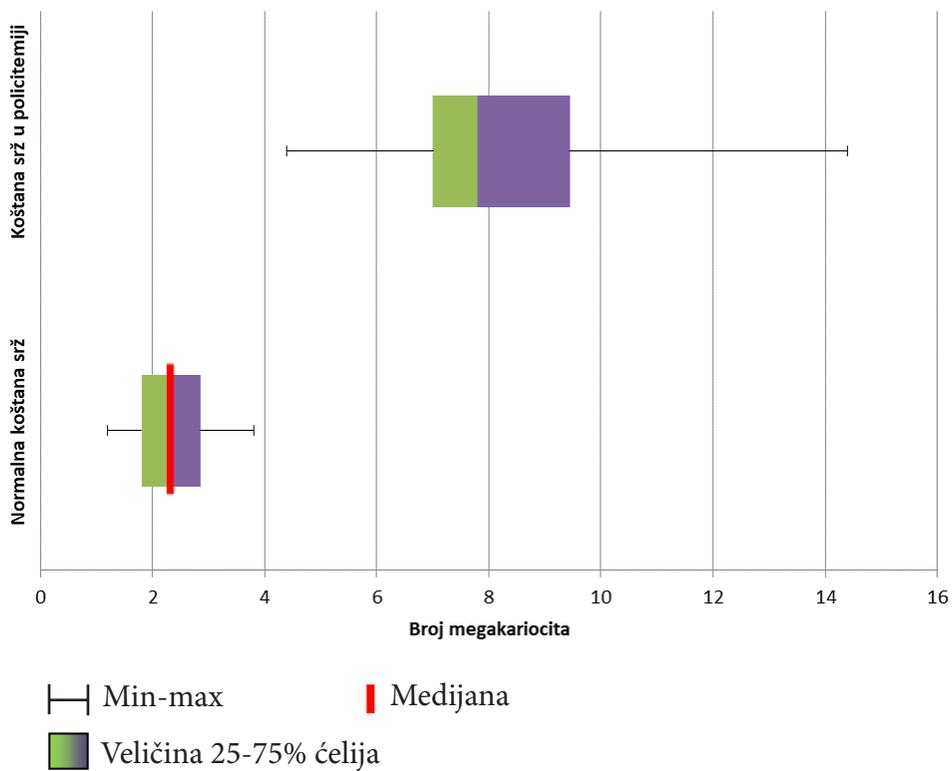


Grafikon 1. Odnos polova u normalnoj koštanoj srži

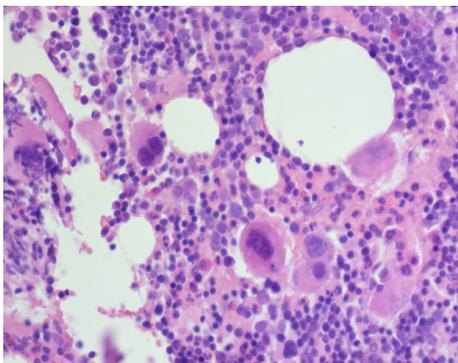
Prava policitemija



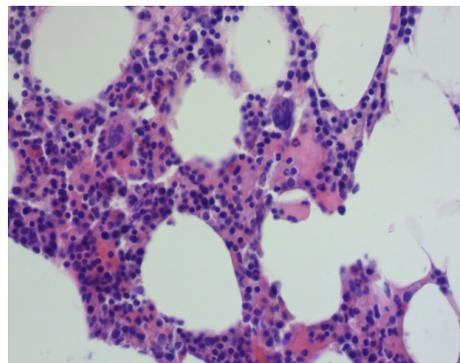
Grafikon 2. Odnos polova u pravoj policitemiji



Grafikon 3. Broj megakariocita u kontrolnoj grupi i grupi sa pravom policitemijom

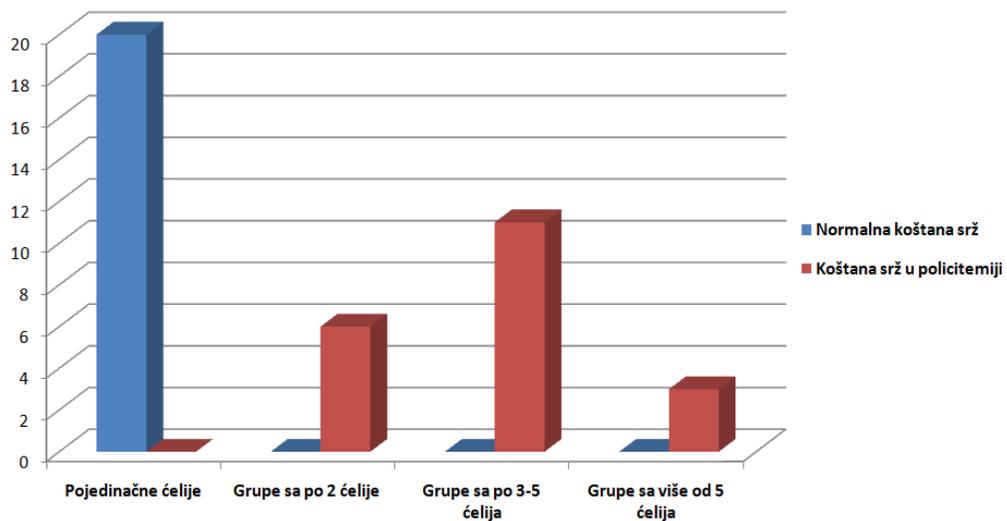


Slika 1. Prosečan broj megakariocita u neizmenjenoj koštanoj srži, HE 400 x

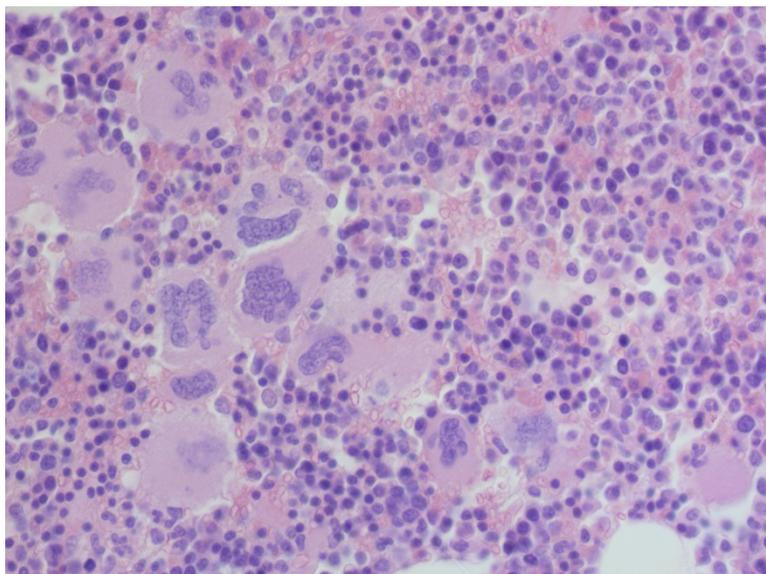


Slika 2. Prosečan broj megakariocita u pravoj policitemiji, HE 400 x

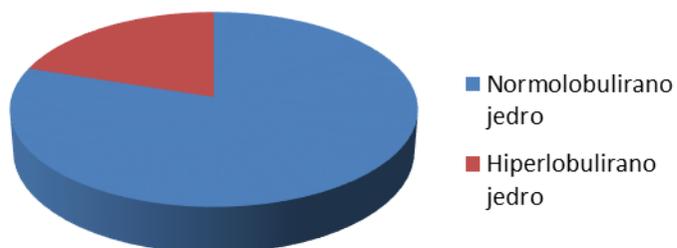
Grupisanje megakariocita



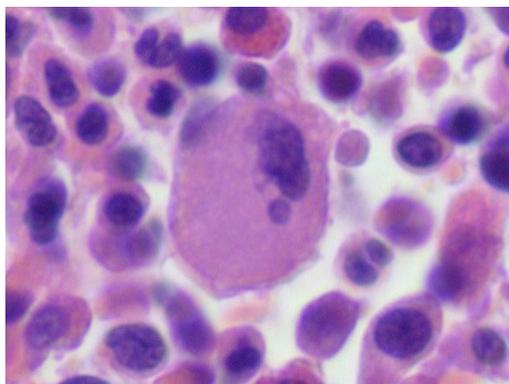
Grafikon 4. Grupisanje megakariocita u normalnoj koštanoj srži i pravoj policitemiji



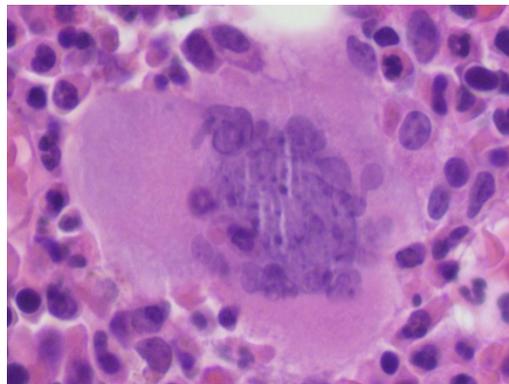
Slika 3. Primer grupisanja megakariocita u pravoj policitemiji (grupa sa više od 5 ćelija), HE, 400 x



Grafikon 5. Frekvencija lobuliranosti jedra megakariocita u normalnoj koštanoj srži

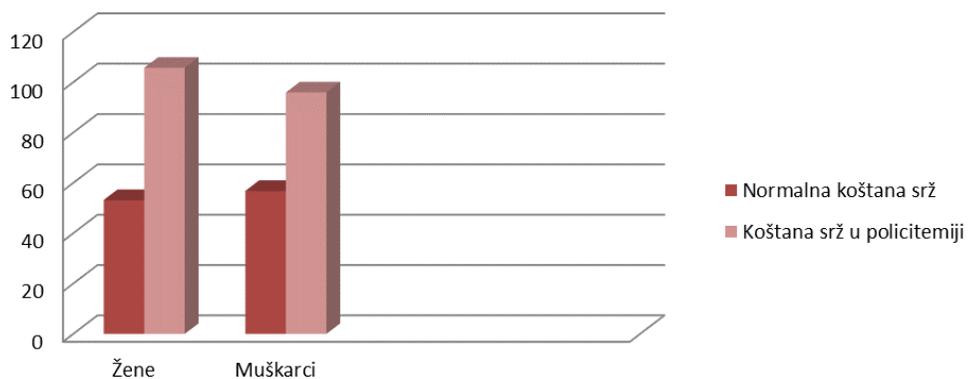


Slika 4. Normolobuliran megakariocit u normalnoj koštanoj srži, HE, 400 x



Slika 5. Hiperlobuliran megakariocit u pravoj policitemiji, HE, 400 x

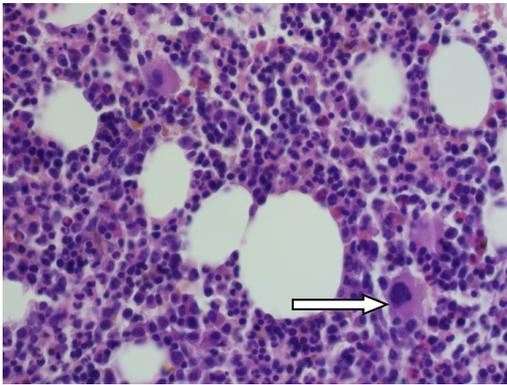
Veličina megakariocita



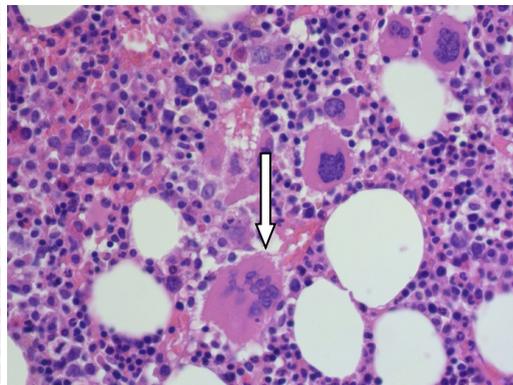
Grafikon 6. Srednja vrednost veličine megakariocita u odnosu na pol i analizirane grupe

Tabela 3. Prosečna veličina megakariocita u odnosu na starosnu dob u analiziranim grupama

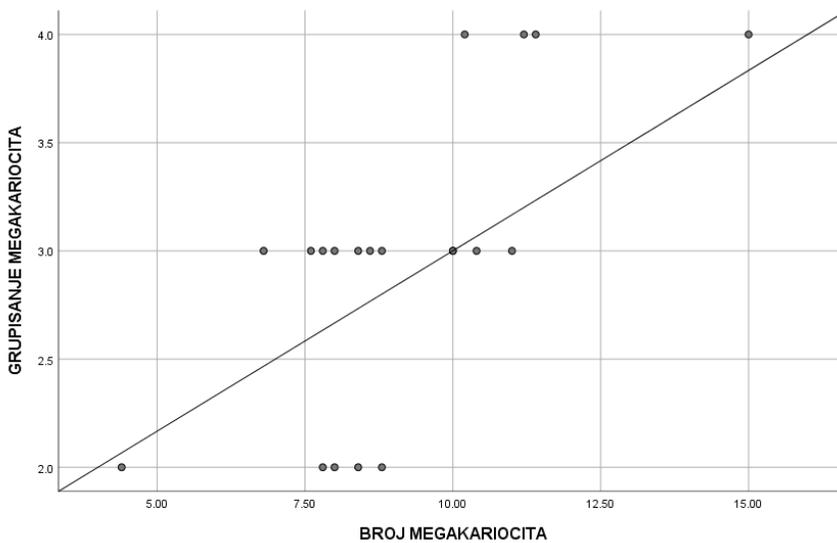
Starosna grupa	Normalna koštana srž	Koštana srž u policitemiji
0–40	51.54 μ m	/
41–65	59.6 μ m	98.5 μ m
>65	62.64 μ m	103.74 μ m



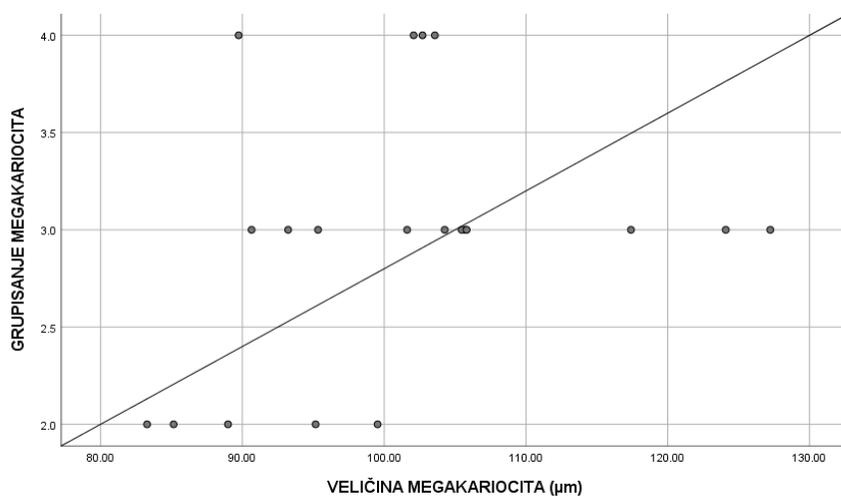
Slika 6. Primer veličine megakariocita u normalnoj koštanoj srži, HE, 400 x



Slika 7. Primer veličine megakariocita u pravoj policitemiji, HE, 400 x



Grafikon 7. Korelacija broja megakariocita i grupisanja megakariocita u uzorcima sa dijagnostikovanom pravom policitemijom



Grifikon 8. Korelacija veličine megakariocita i grupisanja megakariocita u uzorcima sa dijagnostikovanom pravom policitemijom

HISTOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MEGAKARYOCYTES IN UNCHANGED BONE MARROW AND POLYCYTHEMIA VERA

Author: DAVID STANIĆ

Email: david_stanic@hotmail.com

Mentor: Assoc. Prof. Jelena Ilić Sabo

Department of Histology and Embryology

Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: Megakaryocytes are cells located in the bone marrow. As the largest cells of the bone marrow, they are formed by the process of megakaryocytopoiesis. In the case of polycythemia vera (PV), as a myeloproliferative disease, there are changes in the cell number distribution and morphological characteristics.

Aim: The goal of this study was an analysis of the number and size of megakaryocytes, their grouping, distribution, lobulation of the nucleus in unchanged bone marrow and PV.

Material and Methods: The conducted study is of retrospective character. Forty bone marrow biopsies were observed. Half of them were biopsies of subjects whose bone marrow was unchanged, and the other twenty were bone marrow biopsies of patients diagnosed with PV. Pathohistological diagnosis was determined using documents from the Center for Pathology and Histology of the Clinical Center Vojvodina. Samples were processed by the standard histological method, examined and photographed. Microphotographs were analyzed in the program Image J. The results were statistically processed in the IBM SPSS Statistics 26 program, and graphically and tabularly presented.

Results: It was found that there is a statistically significant difference in the number of megakaryocytes, grouping, nuclear lobulation, and size in the bone marrow samples taken from the patients with a diagnosed PV compared to the subjects with unchanged bone marrow. The distribution of megakaryocytes in all samples is interstitial. Also, a positive correlation was found between the number of megakaryocytes and their grouping.

Conclusion: A significant increase in the number of megakaryocytes, existence of multiple groups, hyper lobulation of the nucleus and an increase in cell size in PV, showed that megakaryocytes are subject to changes in PV.

Keywords: bone marrow; megakaryocytes; polycythemia vera

ODNOS PARAMETARA SIDEROPENIČNE ANEMIJE I VRIJEDNOSTI INFLAMATORNIH MARKERA

Autor: EMSEL PAPIĆ

e-mail: e.papic99@gmail.com

Mentor: Asis. Almedina Hajrović

Fakultet zdravstvenih studija Univerziteta u Sarajevu

Uvod: Sideropenična anemija je globalni zdravstveni problem i danas predstavlja veliki izazov za zdravstvenu struku. Uzroci sideropenične anemije su varijabilni i često se smatra da je glavni uzrok hronično krvarenje. Međutim, malo se zna da inflamatorni procesi u organizmu igraju značajnu ulogu u etiologiji.

Cilj: Ispitati i uočiti razlike u vrijednostima kompletne i diferencijalne krvne slike, CRP-a i fibrinogena u odnosu na vrstu anemije prema morfološkim karakteristikama eritrocita, kao i potencijalne promjene u odnosu na spol.

Materijal i metode: Ova retrospektivna studija je uključila 60 odraslih pacijenata, čije su vrijednosti hemoglobina ispod 138 g/L, te vrijednost eritrocita ispod $4,30 \cdot 10^{12}/L$. Pacijenti koji su u skorašnjem periodu donirali ili primili krvnu transfuziju kao i recentni slučajevi akutnog krvarenja, te pacijenti koji koriste pripravke željeza nisu bili uključeni u ovu studiju.

Rezultati: Na osnovu vrijednosti hematoloških parametara i željeza, ispitanici su podijeljeni dvije grupe. Prva grupa se sastojala od 35 pacijenata s mikrocitnom anemijom, dok se druga grupa sastojala od 25 pacijenata s normocitnom anemijom. Vrijednosti CRP-a u obje grupe ispitanika bile su povišene, s tim da je veća srednja vrijednost kod ispitanika s mikrocitnom anemijom $x=63,6$ mg/L u odnosu na ispitanike sa normocitnom anemijom, $x=30,6$ mg/L. Statistički značajna razlika je uočena između različitih parametara u kojima CRP i WBC negativno koreliraju sa signifikantom statističkom značajnošću na razini $p>0,01$. Fibrinogen s ostalim parametrima nije pokazao korelativne odnose koji su statistički značajni.

Zaključak: Naša studija je pokazala da grupa pacijenata s mikrocitnom anemijom ima signifikatno više vrijednosti C reaktivnog proteina i ukupnog broja leukocita u poređenju s normocitnom anemijom. Na osnovu navedenog, CRP možemo smatrati značajnim prediktorom nižih vrijednosti hemoglobina.

Ključne riječi: Sideropenična anemija; ukupan broj leukocita; CRP; fibrinogen

UVOD

Sideropenična anemija je globalni zdravstveni problem i danas predstavlja veliki izazov za zdravstvenu struku [1]. Dominantno zahvata zemlje u razvoju kao posljedica nedovoljnog unosa željeza, dok se nerijetko pojavljuje u razvijenim zemljama zbog vegetarijanske ishrane i malapsorpcije [2, 3]. Dojenčad, mala djeca, žene u predmenopauzi ili trudnice te starije osobe naročito su izložene riziku od sideropenične anemije [4]. Smanjena proizvodnja eritrocita nastaje kao posljedica velikog broja faktora, među kojima izdvajamo inflamaciju, što rezultira pojačanom apoptozom eritrocitnih prekursora ili smanjenom efikasnošću eritropoetina (EPO) zbog djelovanja citokina [5]. Sideropenična anemija je vrlo česta komplikacija kod upalne bolesti crijeva i povezana je s kvalitetom života.

Ovakvo upalno stanje rezultira smanjenom apsorpcijom željeza iz tankog crijeva i povećanim gubitkom eritrocita zbog krvarenja. Upalni faktori, kao što su citokini i proteini akutne faze, mogu izazvati promjenu i u homeostazi željeza. Upravo ta proizvodnja proinflammatoryh faktora inducira oslobađanje hepcidina, koji se vezuje za receptore željeza i izaziva njegovu retenciju [6]. Nedostatak željeza može se manifestovati u dva oblika – kao apsolutni i funkcionalni. Pojavom jednog ili kombinacijom oba oblika, rezultat će eritropoezom sa smanjenom koncentracijom željeza, ako se takva stanja ne prepoznaju i ne liječe, prelaze u sideropeničnu anemiju [7, 8]. Također, poznati su i drugi uzroci kao što su hematološka oboljenja i maligna infiltracija koštane srži [6].

Već dugi niz godina poznat je značaj željeza kao esencijalnog nutrijenta čije se koncentracije moraju strogo održavati, jer učestvuje u velikom broju regulacijskih mehanizama. Deficit željeza ima efekat i na smanjenu proizvodnju nekih proteina i enzima, među kojima izdvajamo katalazu [9]. Eritrociti sa smanjenom koncentracijom željeza podložniji su destruktiji, jer katalaza ima oslabljen odbrambeni mehanizam. Oksidativni stres je uobičajena pojava u mnogim upalnim stanjima kao posljedica dugotrajnog nedostatka željeza. Upravo takva hipoksična stanja koja su uzrokovana anemijom mogu dodatno pogoršati oksidativni stres, što rezultira promjenama staničnog metabolizma i aktivacijom leukocita [10]. Pravilna i pravovremena dijagnostika sideropenične anemije kod ovakvih pacijenata neophodna je, jer se nažalost ona često zanemaruje.

Konvencionalni biohemijski i hematološki parametri kao što su hemoglobin (Hb), srednji volumen eritrocita (MCV), srednja koncentracija hemoglobina (MCH), nivo serumskog feritina i željeza su samo neki od ključnih pokazatelja u procjeni sideropenične anemije. Pored feritina kao specifičnog markera u procjeni rezervi željeza značajnu ulogu igraju biohemijski inflamatorni markeri kao što su CRP (engl. *C-reactive protein*) i fibrinogen, ali i hematološki parametri kao što su neutrofil, limfociti i trombociti koji su našli primjenu u rutinskoj laboratorijskoj praksi. Navedeni parametri predstavljaju snažne prediktore u procjeni nepovoljnih ishoda kod pacijenata koji boluju od neke kardiovaskularne bolesti, upalne bolesti ili čak karcinoma [11]. Visoki brojevi neutrofila i trombocita ukazuju na jači upalni odgovor, dok broj limfocita, ako je niži, imunološki odgovor je slabiji [12]. Međutim, veoma mali broj studija je involvirao ove hematološke parametre u procjeni inflamatornog stanja kod sideropenične anemije. Smatramo da je zanemarivanje ovih parametara neopravdano jer markeri pokazuju dobru korelaciju i s drugim markerima upale kao što je CRP i IL (interleukin)-6 [13].

Klinički značaj CRP-a ogleda se u tome da se on povećava u toku infektivnih stanja, trauma, infarkta miokarda, hemoragijskog moždanog udara, Alzheimerove bolesti i Parkinsonove bolesti, ali i u malignim tumorima. Vrijednost CRP-a, osim što ukazuje na akutnu i hroničnu upalu u organizmu, može direktno sudjelovati u patofiziološkom procesu same bolesti [14]. Posljednji, ali ne tako manje bitan biomarker inflamacije je fibrinogen. Mnoga upalna stanja u organizmu dovode do povišenih vrijednosti fibrinogena ali dolazi i do promjene fizičkih svojstava krvi, to se prije svega odnosi na promjenu viskoziteta krvi, agregacije eritrocita i promjene u vaskularnoj reaktivnosti. Sve navedeno dovodi do komplikacija u perifernoj cirkulaciji tokom inflamatornih stanja [15]. Proinflammatoryh značaj fibrinogena i njegovih derivata odnosi se na sposobnost vezivanja i aktiviranja širokog spektra imunoloških ćelija, a sve to odvija se na nivou interakcije ligand-receptor [16]. Iz svega navedenog, cilj našeg istraživanja je ispitati i uočiti razlike u vrijednostima kompletne i diferencijalne krvne slike, CRP-a i fibrinogena u odnosu na vrstu anemije prema morfološkim karakteristikama eritrocita.

MATERIJAL I METODE

U ovom retrospektivnom istraživanju su korišteni podaci laboratorijskih pretraga 60 pacijenata s anemijom, koji su prikupljeni na O. J. Klinička hemija i biohemija Univerzitetskog Kliničkog centra u Sarajevu, u periodu od tri mjeseca 2016. godine. U istraživanje su uključeni podaci odraslih pacijenata kojima je vrijednost hemoglobina ispod 138 g/L, te vrijednost eritrocita ispod $4,30 \times 10^{12}/L$. U istraživanje nisu uključeni pacijenti koji su u skorašnjem periodu donirali ili primili krvnu transfuziju kao i recentni slučajevi akutnog krvarenja, te pacijenti koji koriste pripravke željeza. Na osnovu dobijenih podataka, pacijenti su podijeljeni u dvije grupe. Prvu grupu su činili pacijenti s mikrocitnom anemijom, dok su drugu grupu činili pacijenti s normocitnom anemijom. Svi pacijenti su imali više od 18 godina. Ovo istraživanje je retrospektivna, analitička, deskriptivna i opservaciona studija. Parametri koji su od posebnog interesa su: (WBC) leukociti uz naročit značaj udjela neutrofila i limfocita, (RBC) eritrociti, hemoglobin, (MCV) srednji volumen eritrocita, (MCH) srednji sadržaj hemoglobina u eritocitu, (PLT) trombociti uz poseban osvrt na udio trombocita i limfocita, željezo, te vrijednosti CRP-a i fibrinogena.

Za određivanje kompletne i diferencijalne krvne slike korištena je puna krv u epruveti s antikoagulansom K_3EDTA . Analizatori korišteni za analize kompletne i diferencijalne krvne slike iz uzroka pune krvi je *Cell dyn 3700*. Za određivanje koncentracije CRP-a i željeza (Fe) korišten je serum u epruveti bez antikoagulansa. Koncentracija fibrinogena je određena u uzorku plazme, koja je dobijena centrifugiranjem pune krvi u epruveti s Na-citratom. Analizator koji je korišten za određivanje koncentracije fibrinogena je *BSC XP system*. Za statističku analizu podataka korišten je SPSS statistički program, pomoću koga se prvenstveno uradila deskriptivna statistika. Normalnost podjele je ispitana uz pomoć Kolmogorov-Smirnov-og i Shapiro-Wilkov-og testa. Stepenn korelacije između inflamatornih markera CRP-a, fibrinogena, ukupnog broja leukocita i subpopulacija leukocita s hematološkim parametrima (eritrocita, hematokrita, hemoglobina, MCH i MCV) određen je uz pomoć Spearman-ovog koeficijenta korelacije u obje grupe pacijenata.

REZULTATI

U istraživanje je uključeno 60 ispitanika, od čega je 25% muškaraca i 75% žena. Opservacijom i analizom podataka deskriptivne statistike uočeno da 58,3% ispitanika ima mikrocitnu anemiju, dok 41,7% ispitanika ima normocitnu anemiju. Shodno navedenom podatku, ispitanici su podijeljeni u dvije grupe: prvu grupu su predstavljali ispitanici s mikrocitnom anemijom (Tabela 1), a drugu grupu ispitanici s normocitnom anemijom (Tabela 2). U grupi od 35 ispitanika s mikrocitnom anemijom bilo je 28,57% muškaraca, a 71,43% žena, dok u grupi od 25 ispitanika s normocitnom anemijom bilo je 20% muškaraca i 80% žena. U ovom istraživanju žene su bile znatno mlađe u odnosu na muškarce. Sideropeničnu anemiju su dominantno razvile žene i to mlađe od 50 godina u grupi s mikrocitnom i normocitnom anemijom.

Većina pacijenata koji su uključeni u ovu studiju imali su hronična oboljenja. Karcinomi, reumatoidni artritis, hronično zatajenje bubrega i hronična opstruktivna bolest pluća su najčešća oboljenja povezana s sideropeničnom anemijom u našem istraživanju.

Komparacijom podataka dobivenih deskriptivnom statistikom uočeno je da su kod obje grupe ispitanika smanjene vrijednosti broja eritrocita, hemoglobina i hematokrita (Tabela 1 i 2). U grupi ispitanika s mikrocitnom anemijom vrijednost MCV-a je niža $x=81,0$ fL u odnosu na grupu ispitanika sa normocitnom anemijom $x=89,0$ fL (Tabela 1 i 2). Vrijednosti MCH su u referentnim intervalima kod normocitne anemije, kao i broj leukocita (WBC), neutrofila, limfocita i fibrinogena (Tabela 2). Vrijednosti MCH-a su blago smanjene $x=26,0$ μg kod ispitanika s mikrocitnom anemijom. Broj trombocita (PLT)

je nizak u grupi ispitanika sa normocitnom anemijom, a kada je u pitanju grupa ispitanika s mikrocitnom anemijom vrijednosti trombocita su u referentnom intervalu. Broj leukocita i neutrofila u grupi ispitanika s mikrocitnom anemijom je povišen, a broj limfocita u referentnim vrijednostima (Tabela 1 i 2). Vrijednosti CRP-a u obje grupe ispitanika su povišene, s tim da je veća srednja vrijednost kod ispitanika sa mikrocitnom anemijom $x=63,6$ mg/L u odnosu na ispitanike s normocitnom anemijom $x= 30,6$ mg/L (Tabela 1 i 2). Fibrinogen je u obje grupe ispitanika u referentnim intervalima, dok je vrijednost željeza (Fe) niska u obje grupe ispitanika.

Statistički značajna razlika je uočena između različitih parametara u kojima CRP negativno korelira s brojem eritrocita (RBC); što znači da dok je vrijednost CRP-a rasla, snižavao se broj eritrocita (Tabela 3). CRP je negativno korelirao sa vrijednostima MCV-a, MCH i Fe sa signifikantom statističkom značajnošću na razini $p>0,01$ (Tabela 3). Korelativni odnosi između vrijednosti fibrinogena i ostalih parametara nisu statistički značajne. Broj leukocita (WBC) je također negativno korelirao sa RBC; Hgb, MCV, MCH i Fe, sa signifikantom značajnošću od $p>0,01$. Broj neutrofila negativno korelira sa svim parametrima, što je prikazano u Tabeli 3.

DISKUSIJA

Kao što smo već napomenuli, nedostatak željeza je jedan od glavnih uzroka za nastanak sideropenične anemije. Procjena biomarkera kao što su feritin, transferin i cink ne trebaju biti jedini pokazatelji u procjeni vrijednosti željeza u organizmu, jer postoji rizik od zanemarivanja uticaja infektivnog stanja kao ključnog faktora u regulaciji željeza kod sideropenične anemije. Zato je neophodno navedene biomarkere tumačiti zajedno s ostalim hematološkim i biohemijskim inflamatornim markerima, kako bi se minimizirao broj propusta [17]. Naše istraživanje je pokazalo da samo vrijednost CRP-a negativno korelira s eritrocitnim parametrima iz krvne slike i željezom, što ukazuje da je upalni marker povišen dok su vrijednosti navedenih parametara niske kod ispitanika s mikrocitnom anemijom. Postavlja se pitanje da li je zaista uzrok nedostatka željeza u ovom istraživanju posljedica trajnog inflamatornog stanja ili posljedica hroničnog krvarenja u kombinaciji s neadekvatnom nutritivnom potporom? Značaj adekvatne i pravovremene dijagnoze anemije ogleda se u tome da je ona vrlo česta komplikacija kod osoba oboljelih od kardiovaskularnih bolesti. Istraživanje koje su proveli S. G. Chu i saradnici pokazalo je da C reaktivni protein (CRP, marker upale) i srednji volumen trombocita (MPV, pokazatelj reaktivnosti trombocita) nezavisni prediktori neželjenih ishoda u pacijenata s akutnim infarktom miokarda [18]. Anemija kod ovakvih pacijenata prepoznata je kao i faktor rizika za produženu hospitalizaciju i nepovoljne kratkoročne posljedice [19]. Primjena rutinskih biomarkera kao prediktora kardiovaskularnih oboljenja ali i loših ishoda, uglavnom se temelji na primjeni standardnih mišićnih proteina i enzima. Međutim, studija koju je provela grupa naučnika ustanovila je da su vrijednosti upalnih proteina povezani s niskim vrijednostima hemoglobina kod pacijenata s akutnim infarktom miokarda, stoga se smatra da je dio pada hemoglobina kod takvih pacijenata prije angiografije povezan s anemijom upale [20]. Možemo reći da je ovo u skladu i s našim istraživanjem, jer su vrijednosti hemoglobina izrazito snižene u odnosu na visoku vrijednost CRP kod pacijenata s mikrocitnom anemijom.

Iako je fibrinogen već dugo poznat kao jedan od inflamatornih markera, zanimljivu činjenicu predstavlja to da su njegove vrijednosti unutar referentnog intervala u obje skupine ispitanika, dok je C reaktivni protein kao inflamatorni marker povišen i u normocitnoj i mikrocitnoj anemiji. Istraživanje koje su proveli Beyazit Y. i saradnici ispitalo je distribuciju varijacije veličine eritrocita (RDW) kao jednog od markera inflamacije u

hroničnim upalnim bolestima. Pored navedenog parametra, praćeni su i ostali hematološki ali i biohemijski inflamatorni parametri. Vrijednosti hemoglobina, hematokrita i srednjeg volumena eritrocita (MCV) bili su niži u Chronovoj bolesti i ulcerativnom kolitisu [21]. Vrijednosti CRP-a bile su povišene samo u grupi oboljelih u odnosu na kontrolnu grupu. U poređenju s našim istraživanjem, uočili smo ista odstupanja među hematološkim parametrima i samo jednim inflamatornim markerom, a to je CRP.

U sklopu istraživanja, također smo pratili ukupni broj leukocita, broj neutrofila, limfocita, trombocita, ali i biohemijske inflamatorne markere, C reaktivni protein i fibrinogen, te njihov međuodnos u sideropeničnoj anemiji. Kao jedan od najznačajnijih markera sistemske upale ubrajamo i ukupan broj leukocita (WBC), za koji se smatra da je najčešće korišten upalni marker prošlog vijeka [22].

Razlike u vrijednosti ukupnog broja leukocita kod sideropenične anemije i te kako postoje. Dvanaestogodišnja studiju koju je proveo Yoojoo Lim sa svojim saradnicima dokazala je da su vrijednosti ukupnog broja leukocita kod osoba sa sideropeničnom anemijom snižene i da su te vrijednosti u korelaciji s vrijednostima hemoglobina. Važno je istaknuti da u ovu studiju nisu uključene osobe koje su imale popratna oboljenja, kao što hemato-onkološka oboljenja, aktivne upale ili stanja povezana s nedostatkom vitamina B12 ili folata [23]. U poređenju s našom studijom, vidimo da su vrijednosti ukupnog broja leukocita (WBC) izrazito povišene i to u grupi pacijenata s mikrocitnom anemijom u odnosu na normocitnu anemiju. Također, pojedine populacije leukocita kao što su neutrofil i limfociti pokazuju oscilacije, što nam jasno pokazuje da se radi o nekom inflamatornom stanju, koje je posljedično promijenilo vrijednost leukocita. Studija koja je analizirala kompletnu krvnu sliku kod osoba s blagom i umjerenom sideropeničnom anemijom pokazala je blaga odstupanja u odnosu na naše vrijednosti. Naime, neutrofilija koja je prisutna u našoj studiji je umjerena, dok su vrijednosti neutrofila između srednje i teške sideropenične anemije u korelaciji s normocitnom anemijom u našoj studiji. Upravo ova prisutnost neutrofilije u našoj studiji posljedično je povezana s nekim hroničnim i infektivnim oboljenjima, dok su u studiji Anand Nagesh Hegde i Nagaraja Puranik takvi pacijenti bili isključeni iz studije [24]. Neutrofil i limfociti u našoj studiji pokazuju negativnu korelaciju sa svim eritrocitnim parametrima kao i sa željezom.

Iako nam već poznato da trombociti igraju značajnu ulogu u procesu hemostaze i tromboze, posljednjih godina se otkriva još jedna njihova uloga, a to je imunološka regulacija. Osobe s poremećajem u funkciji trombocita posljedično su podložniji infekcijama [25]. Pojava trombocitoze kod osoba oboljelih od sideropenične anemije je najčešće posljedica akutnog krvarenja ili infekcija. Uslijed nedostatka željeza povećan je srednji volumen trombocita, ali i njihova agregacija. Upalni odgovor i trombocitoza, uz pomoć nekoliko mehanizama, dovode do otpuštanja CRP-a, smanjene sinteze albumina i povećane koncentracije fibrinogena. U našoj studiji, vrijednost trombocita kod osoba s normocitnom anemijom su snižene, dok kod mikrocitne anemije su u referentnom intervalu. Što nam ukazuje da inflamacija nema agresivno djelovanje na broj trombocita. Istraživanje koje su proveli Anand Nagesh Hegde i Nagaraja Puranik predstavlja idealan prikaz korisnosti omjera trombocita i limfocita (PLR). Uočeno je da izrazito smanjene vrijednosti trombocita susrećemo kod osoba s kritičnom sideropeničnom anemijom, u odnosu umjerenu sideropeničnu anemiju, vrijednost trombocita je u porastu [24].

Promjena veličine eritrocita je česta pojava u anemiji. Mikrocitozu definišemo kada je vrijednost srednjeg volumena eritrocita (MCV) manja od 80 fL. Normalne vrijednosti srednjeg volumena eritrocita i hemoglobina variraju tokom života kao posljedica djelovanja niza faktora, među kojima izdvajamo etničku pripadnost, pušenje, visinu kao i spol. Spol predstavlja posebno interesantnu činjenicu, jer su određeni fiziološki procesi povezani s nastankom mikrocitoze, što je naročito ispoljeno kod žena. Uzroci nastanka mikrocitoze kod žena u menstrualnom periodu su višestruki. Menstrualno krvarenje,

atrofični gastritis, trudnoća i celijakija samo su neki od uzroka koji posljedično dovode do pojave mikrocitoze.

Kada govorimo o muškarcima i ženama u postmenstrualnom periodu, uzroci mikrocitoze u suštini su slični, a neki od njih su maligniteti u predjelu gastrointestinalnog trakta, infekcija *H. pylori* i smanjeni unos nutrijenata [26]. U studiji koja analizirala potencijalne donore krvi, jedan od isključujućih faktora bio je i prisutnost sideropenične anemije. Vrijednosti hematoloških parametara kao što Hct, Hb, MCV i MCH bili su značajno niži kod žena sa sideropeničnom anemijom [27]. Naša studija je također pokazala korelaciju s ovim istraživanjem. Mikrocitnu anemiju su dominantno razvile žene s popratno nižim vrijednostima hematoloških markera. Smatramo da je ovakav rezultat posljedica gubitka krvi tokom menstrualnog ciklusa ili trudnoće kod žena u predmenstrualnom periodu.

Naša studija je uključila i grupu pacijenata s normocitnom anemijom, kao i u mikrocitnoj anemiji, u ovoj grupi čak 20 žena je razvilo normocitnu anemiju u odnosu na muškarce kojih je bilo samo 5. Srednji volumen eritrocita (MCV) u normocitnoj anemiji je bio unutar referentnih granica, ali su vrijednosti hemoglobina i hematokrita snižene. Sideropenična anemija je kontinuiran proces koji prolazi kroz tri ključne faze svog razvoja. Nakon latentne sideropenije koju karakterišu normalne vrijednosti željeza, prelazak u drugu fazu razvoja sideropenične anemije dovodi do sniženih vrijednosti željeza kao posljedice potrošnje rezervi organizma. Upravo prelazak iz druge faze u sideropeničnu anemiju ključan je za shvatanje razvoja normocitne anemije. Početak je blag i karakterišu ga normociti s blago sniženim ili normalnim vrijednostima hemoglobina [28]. Navedene karakteristike se u potpunosti poklapaju s vrijednostima dobivenim u našem istraživanju. Adekvatna i pravovremena dijagnostika normocitne anemije značajna je u sprečavanju dalje progresije oboljenja. Kao i kod mikrocitne anemije, dominantnost žena u ovoj grupi opravdana je činjenicom da prirodni fiziološki procesi igraju ključnu ulogu u pojavi deficita željeza i posljedično anemije.

ZAKLJUČAK

Naša studija je pokazala da su visoke vrijednosti C reaktivnog proteina uočene u grupi pacijenata s mikrocitnom anemijom u odnosu na normocitnu anemiju. U skladu s tim, CRP možemo smatrati značajnim prediktorom nižih vrijednosti hemoglobina kod osoba sa sideropeničnom anemijom. Fibrinogen kao marker upale u ovom istraživanju nije pokazao poseban značaj u predviđanju inflamatornog stanja kod pacijenata sa sideropeničnom anemijom. Također, važno je istaknuti da primjena konvencionalnih biomarkera u procjeni vrijednosti željeza u organizmu ne treba biti jedini pokazatelj, jer postoji rizik od zanemarivanja uticaja infektivnog stanja kao ključnog faktora u regulaciji željeza kod sideropenične anemije. Zato je neophodno takve parametre tumačiti zajedno s ostalim hematološkim i biohemijskim inflamatornim markerima.

LITERATURA

1. Broadway-D., Jacqueline B., and Hillary Klaassen. "Anemias." *Critical care nursing clinics of North America* vol. 25,4 (2013): 411—26, v. doi:10.1016/j.ccell.2013.09.004
2. Dahlerup, J., Lindgren, S., & Moum, B. Järnbrist och järnbristanemi är globala hälsoproblem [Iron deficiency and iron deficiency anemia are global health problems]. *Lakartidningen*, (2015),112, DAAE.
3. Pasricha, S. R., Drakesmith, H., Black, J., Hipgrave, D., & Biggs, B. A. Control of iron deficiency anemia in low- and middle-income countries. *Blood*, (2013),121(14), 2607—2617. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-453522>
4. Metzgeroth G.,Hastka J. Eisenmangelanämie und Anämie der chronischen Erkrankungen [Iron deficiency anemia and anemia of chronic disorders]. *Internist (Berl)*. (2015);56(9):978—88. German.
5. Dahlerup JF, Eivindson M., Jacobsen BA., Jensen NM., Jørgensen SP, Laursen SB, et al. Diagnosis and treatment of unexplained anemia with iron deficiency without overt bleeding. *Dan Med J*.

- (2015)62(4):C5072. PMID: 25872536.
6. Kaitha S., Bashir M., Ali T. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol.* (2015) 15;6(3):62—72. doi: 10.4291/wjgp.v6.i3.62.
 7. Mbunga, B. K., Mapatano, M. A., Strand, T. A., Gjengedal, E., Akilimali, P. Z., & Engebretsen, I. Prevalence of Anemia, Iron-Deficiency Anemia, and Associated Factors among Children Aged 1-5 Years in the Rural, Malaria-Endemic Setting of Popokabaka, Democratic Republic of Congo: A Cross-Sectional Study. *Nutrients.* (2021) 13(3).
 8. Cappellini MD., Comin-Colet J., de Francisco A., Dignass A., Doehner W., Lam CS., et al. IRON CORE Group. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol.* (2017) (10):1068—1078. doi: 10.1002/ajh.24820.
 9. Yoo JH., Maeng HY., Sun YK., Kim YA., Park DW., Park TS., et al. Oxidative status in iron-deficiency anemia. *J Clin Lab Anal.* (2009);23(5):319—23. doi: 10.1002/jcla.20335.
 10. Imam MU., Zhang S., Ma J., Wang H., Wang F. Antioxidants Mediate Both Iron Homeostasis and Oxidative Stress. *Nutrients.* (2017)28;9(7):671. doi: 10.3390/nu9070671.
 11. Liu CC., Ko HJ., Liu WS., Hung CL., Hu KC., Yu LY., et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive marker of metabolic syndrome. *Medicine (Baltimore).* (2019);98(43):e17537. doi: 10.1097/MD.00000000000017537.
 12. [Chen-Guo K.](#), [Hong-Yi T.](#), [Ming-Yuen Y.](#), [I-Tsou T.](#), [Der-Ming C.](#), [Hong-Yaw C.](#) et al. Role of Pre-Operative of Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Ratio in Prognosis of Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Clinical Medicine.*(2020) 11(09):491—503. doi : [10.4236/ijcm.2020.119042](#)
 13. Dionisie V., Filip GA., Manea MC., Movileanu RC., Moisa E., Manea M. et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, a Novel Inflammatory Marker, as a Predictor of Bipolar Type in Depressed Patients: A Quest for Biological Markers. *J Clin Med.* (2021);10(9):1924. doi: [10.3390/jcm10091924](#)
 14. Luan YY., Yao YM. The Clinical Significance and Potential Role of C-Reactive Protein in Chronic Inflammatory and Neurodegenerative Diseases. *Front Immunol.* (2018) 7;9:1302. doi: 10.3389/fimmu.2018.01302.
 15. Salini, V., Saggini, A., Maccauro, G., Caraffa, A., Shaik-Dasthagirisaheb. et al. Inflammatory Markers: Serum Amyloid A, Fibrinogen and C-Reactive Protein—A Revisited Study, *European Journal of Inflammation* (2011), 9(2):95—102 doi:[10.1177/1721727X1100900202](#)
 16. Davalos D., Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin Immunopathol.* 2012;34(1):43—62. doi: 10.1007/s00281-011-0290-8.
 17. Gebreegziabher T., Roice T., Stoecker BJ. Chronic inflammation was a major predictor and determinant factor of anemia in lactating women in Sidama zone southern Ethiopia: A cross-sectional study. *PLoS One.* (2020) 5;15(10):e0240254. doi: 10.1371/journal.pone.0240254.
 18. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, Mohler ER, Reilly MP, Berger JS. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* (2010);8(1):148—56. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03584.x.
 19. Nikolsky E., Aymong ED., Halkin A., Grines CL., Cox DA., Garcia E. et al. Impact of anemia in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: analysis from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Trial. *J Am Coll Cardiol.* (2004);44(3):547—53. doi: 10.1016/j.jacc.2004.03.080.
 20. Steinvil A., Banai S., Leshem-Rubinow E., Rogowski O., Halkin A., Keren G., et al. The development of anemia of inflammation during acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* (2012) ;156(2):160—4. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.10.031.
 21. Beyazit Y., Kekilli M., Ibis M., Kurt M., Sayilir A., Onal IK. et al. Can red cell distribution width help to discriminate benign from malignant biliary obstruction? A retrospective single center analysis. *Hepatogastroenterology.* (2012);59(117):1469—73. doi: 10.5754/hge10676.
 22. Jorien M. W., Stella T., Gerard J., Rudi G. J. W., Anton J. M. de Craen, White Blood Cell Count and C-Reactive Protein Are Independent Predictors of Mortality in the Oldest Old, *The Journals of Gerontology: Series A, Volume 65A, Issue 7,(2010),Pages 764—768,*
 23. Lim, Y., Lee, E. Y., Choi, I. S., Kim, T. Y., Yoon, S. S., & Kim, K. H. Leukopenia in patients with iron deficiency anemia. Regulation of Iron Metabolism [Volume 118, Issue 21,](#)(2011), Page 5279
 24. Hegde, A. N., & Puranik, N. Assessment of Neutrophil-lymphocyte Ratio and Platelet-lymphocyte Ratio in Iron Deficiency Anemia. *International Journal of Clinical and Experimental Physiology,* (2020); 7(4), 146—150.

25. Chen Y., Zhong H., Zhao Y., Luo X., Gao W. Role of platelet biomarkers in inflammatory response. *Biomark Res.* (2020);8:28. doi: 10.1186/s40364-020-00207-2.
26. Van Vranken, M. Evaluation of microcytosis. *American family physician*,(2010) 82(9), 1117—1122.
27. Carlos AM., Souza BMB., Souza RAV., Resende GAD., Pereira GA., Moraes-Souza H. Causes of microcytic anaemia and evaluation of conventional laboratory parameters in the differentiation of erythrocytic microcytosis in blood donors candidates. *Hematology.* (2018) ;23(9):705—711.
28. Chung M, Chan JA, Moorthy D, Hadar N, Ratichek SJ, Concannon TW, Lau J. Biomarkers for Assessing and Managing Iron Deficiency Anemia in Late-Stage Chronic Kidney Disease: Future Research Needs: Identification of Future Research Needs From Comparative Effectiveness Review No. 83 [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); (2013). Report No.: 13-EHC038-EF. PMID: 23762920.

PRILOG

Tabela 1. Vrijednosti hematoloških parametara, inflamatornih markera i željeza u grupi 1. s mikrocitnom anemijom

	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	PLT	WBC	NEU	LYM	CRP	Fibr	Fe
Srednja vrijednosti	3,75 x 10 ¹² /L	100,2 g/L	30,4%	81,0fL	26,7 µg	290x 10 ⁹ /L	12,3x 10 ⁹ /L	8,2 x 10 ⁹ /L	2,7 x 10 ⁹ /L	63,6 mg/L	2,63 g/L	4,00 µmol/L
Minimalna vrijednost	3,60 x 10 ¹² /L	96,0 g/L	28,6%	79,5 fL	26,6 µg	288 x 10 ⁹ /L	11,0x 10 ⁹ /L	5,0 x 10 ⁹ /L	2,5 x 10 ⁹ /L	45,9 mg/L	2,00 g/L	3,5 µmol/L
Maksimalna vrijednost	3,81 x 10 ¹² /L	110 g/L	31,6%	83,0 fL	28,9 µg	300 x 10 ⁹ /L	14,0x 10 ⁹ /L	9,1 x 10 ⁹ /L	4,5 x 10 ⁹ /L	76,7 mg/L	2,77 g/L	6,0 µmol/L

Tabela 2. Vrijednosti hematoloških parametara, inflamatornih markera i željeza u grupi 2. s normocitnom anemijom

	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	PLT	WBC	NEU	LYM	CRP	Fibr	Fe
Srednja vrijednosti	3,55 x 10 ¹² /L	105,0 g/L	31,5%	89,0 fL	29,57 µg	146x 10 ⁹ /L	6,3 x 10 ⁹ /L	5,2 x 10 ⁹ /L	3,1 x 10 ⁹ /L	30,6 mg/L	1,63 g/L	6,00 µmol/L
Minimalna vrijednost	3,60 x 10 ¹² /L	99,0 g/L	32,5%	90,5 fL	27,5 µg	146 x 10 ⁹ /L	5,1 x 10 ⁹ /L	2,3 x 10 ⁹ /L	1,2 x 10 ⁹ /L	10,0 mg/L	1,34 g/L	4,5 µmol/L
Maksimalna vrijednost	3,81 x 10 ¹² /L	113,4 g/L	36,2%	95,0 fL	29,6 µg	203 x 10 ⁹ /L	9,5 x 10 ⁹ /L	6,1 x 10 ⁹ /L	3,7 x 10 ⁹ /L	35,7 mg/L	2,51 g/L	7,1 µmol/L

Tabela 3. Korelacija među hematološkim i inflamatornim markerima

Parametri korelacije	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	Fe
CRP (r)	-0,761**	0,712**	0,497**	-0,303**	-0,755**	-0,691**
Fibrinogen (r)	0,724*	0,714**	0,371**	0,640**	-0,718**	-0,673**
WBC	-0,575**	-0,563**	0,005	-0,369**	-0,101**	-0,361
Neutrofili	-0,364**	-0,246**	-0,355**	-0,282**	-0,201**	-0,243**
Limfociti	-0,275**	-0,163**	-0,155**	-0,251**	-0,341**	-0,141**

r_s-Sperman's correlation coefficient, **-Correlation is significant at the 0,01 level (P>0,01), CRP (C-reactive protein), WBC (white blood cells), RBC (red blood cells),PLT (platelets), MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin)

RELATIONSHIP BETWEEN PARAMETERS OF IRON DEFICIENCY ANEMIA AND VALUES OF INFLAMMATORY MARKERS

Author: EMSEL PAPIĆ

Email: e.papic@gmail.com

Mentor: TA Almedina Hajrović

Faculty of Health Studies, University of Sarajevo

Introduction: Iron deficiency anemia is a global health problem and represents a major challenge for the healthcare profession today. The causes of sideropenic anemia are variable and are often considered to be the main cause of chronic bleeding. However, little is known about the fact that inflammatory processes in the body play a significant role in the etiology.

Aim: Examine and see the differences in the values of complete and differential blood count, CRP and fibrinogen in relation to the type of anemia according to the morphological characteristics of erythrocytes, as well as potential changes regarding gender.

Materials and Methods: The study included 60 adults whose hemoglobin levels were lower than 138g/L and red blood cell levels (RBC) were lower than $4,30 \times 10^{12}/L$. We excluded those patients who had donated blood or had received a blood transfusion, patients with recent documented acute blood loss, and patients receiving iron supplements.

Results: Based on the values of hematological parameters and iron, the subjects were divided into two groups. The first group consisted of 35 patients with microcytic anemia, while the second group consisted of 25 patients with normocytic anemia. CRP values in both groups of subjects were elevated, with a higher mean value in subjects with microcytic anemia $x = 63.6$ mg/L compared to the subjects with normocytic anemia $x = 30.6$ mg/L. A statistically significant difference was observed between different parameters in which CRP and WBC negatively correlated with a significant statistical significance at the level of $p > 0.01$. Fibrinogen with other parameters did not show correlations that are statistically significant.

Conclusion: Our study showed that the group of patients with microcytic anemia has significantly higher values of C-reactive protein and total leukocyte count compared to normocytic anemia. Based on the above, CRP can be considered a significant predictor of lower hemoglobin values.

Keywords: iron deficiency anemia; white blood count; CRP; fibrinogen

FAKTORI RIZIKA ZA HRONIČNU VENSKU BOLEST DONJIH EKSTREMITETA

Autor: ISIDORA SEMNIĆ

e-mail: isidorasemnic@yahoo.com

Mentor: Prof. dr Milan Matić

Klinika za dermatovenerologiju

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Hronična venska bolest (HVB) uzrokovana je disfunkcijom vena i venskim zastojem usled povećanja venskog pritiska. Genetika, starost, pol, gojaznost, pušenje, vrsta zanimanja, dijabetes i hipertenzija mogu povećati učestalost HVB.

Cilj: Utvrditi najvažnije faktore rizika za HVB. Utvrditi da li postoje razlike u učestalosti faktora rizika za HVB u odnosu na: mesto stanovanja (urbano–ruralno), pol, vrstu zanimanja (stojeće–sedeće).

Materijal i metode: Istraživanje je sprovedeno na uzorku od 37 ispitanika od 17. decembra 2019. godine do 31. januara 2020. godine. Primenjena je anketa koja se sastoji iz 4 dela: generalija pacijenta, faktora rizika za HVB, deskriptivnih parametara po kliničko-etiološko-anatomsko-patofiziološkoj (CEAP) klasifikaciji i porodične anamneze. U statističkoj obradi korišćene su deskriptivna analiza, t-test statističke razlike i test korelacije varijabli. Nivo značajnosti t-testa je $p=0,05$.

Rezultati: Najvažniji faktori rizika za HVB u ispitivanju su ženski pol, starost ispitanika, viši indeks telesne mase, pušenje u mladosti, broj porođaja, stojeći tip posla, hipertenzija i prisustvo varikoznih vena u porodici. Faktori rizika koji se javljaju češće kod ruralnog stanovništva su: gojaznost, stojeći tip zanimanja i hipertenzija. Postoji statistički značajna razlika između pojave varikoznih vena u porodicama ispitivanih muškaraca i žena ($p=0,04$), i za 13,2% je češća kod žena. Postoji pozitivna korelacija između progresije bolesti (CEAP) i pretežno stojeće vrste zanimanja ($r=0,51$).

Zaključak: Pristup HVB donjih ekstremiteta podrazumeva praćenje faktora rizika koji mogu doprineti povećanju njene učestalosti, a to su karakteristike pacijenta, porodična anamneza, nasledni faktori, postojanje i težine komorbiditeta kao što su gojaznost, hipertenzija i dijabetes.

Ključne reči: Hronična venska bolest donjih ekstremiteta; faktori rizika

UVOD

Hroničnu vensku bolest (HVB) možemo definisati kao disfunkciju venskog sistema uzrokovanu valvularnom inkompetencijom koja može biti udružena sa venskom opstrukcijom [1].

Procenjuje se da polovina odrasle populacije ima neki od znakova oboljenja vena, kao što su teleangiektazije i retikularne vene [2].

Prevalenca proširenih vena široko varira i kreće se 25–40% kod žena u odnosu na muškarce, kod kojih se prevalenca kreće 10–20%. Ovi podaci se znatno razlikuju kako od jedne zemlje do druge tako i od jednog geografskog područja do drugog [3–4].

Najtežu manifestaciju HVB predstavljaju venske ulceracije, koje se javljaju kod 1% populacije, sa prevalencom koja se povećava sa godinama starenja [5]. Lečenje ulceracija

je dugotrajno, sa čestim recidivima i predstavlja veliki socioekonomski problem [6].

Podela vena donjih ekstremiteta:

-površne (vv. *digitales dorsales pedis*, vv. *metatarsales dorsales*, *arcus venosus dorsalis pedis*, vv. *digitales plantares*, vv. *metatarsales plantares*, *arcus venosus plantaris*, *V. saphena magna*, *V. saphena parva*) [7].

-duboke (vv. *tibiales posteriores*, vv. *tibiales anteriores*, *v. poplitea*, *v. femoralis*, *v. iliaca externa*) [7].

-komunikantne – međusobno povezuju vene u istom venskom sistemu [8].

-perforantne – probijaju fasciju koja razdvaja prostore u kojima se nalaze duboke i površne vene i čine komunikaciju između ova dva sistema.

Etiopatogeneza hronične venske bolesti

Etiopatogeneza HVB se zasniva na progresivnoj disfunkciji venskog sistema koja je uzrokovana nekompetentnošću valvula ili venskom opstrukcijom, a osnovna karakteristika oboljenja je nastanak venske hipertenzije [9]. HVB može biti primarna (urođena slabost venskog zida ili urođeno odsustvo venskih valvula) i sekundarna (nastaje usled opstrukcije ili insuficijencije venskog sistema). Pravilno oticanje krvi sa periferije prema srcu i sprečavanje nastanka venske hipertenzije omogućavaju venski zalisci i mišićna pumpa potkolenice [10]. Bikuspidalne venske valvule sprečavaju retrogradni tok krvi i nagomilavanje krvi u venama [11]. Do njihovog oštećenja najčešće dolazi usled tromboflebitisa ili flebotromboze, a ređe do oštećenja može doći usled degeneracije ili mehaničkog oštećenja [10]. Usled insuficijencije valvula dolazi do retrogradnog toka krvi pri hodu i stojanju i povećanja intravaskularnog pritiska u venama donjih ekstremiteta [10]. Kao posledica insuficijencije venskih zalistaka, insuficijencije mišićne pumpe ili mehaničkih faktora, dolazi do refluksa krvi i venske staze, koje se najpre manifestuju u mikrocirkulaciji, a kasnije se proširuju i na makrocirkulaciju [11]. U makrocirkulaciji dolazi do pojave varikoziteta i venske tromboze, dok u mikrocirkulaciji dolazi do pojave zastojnih znakova, edema, upalnih promena, a u terminalnom stadijumu i do pojave venskih ulceracija [9, 10].

Opšteprihvaćen dokument klasifikacije HVB je CEAP klasifikacija koja se bazira na kliničkim manifestacijama (C), etiološkim faktorima (E), anatomskoj distribuciji (A) i patofiziološkim poremećajima (P) (Tabela 1) [1].

U literaturi je naveden veliki broj potencijalnih faktora rizika za oboljenja vena. Među najučestalijim faktorima rizika izdvajaju se: nasledni faktori, starost, pol, telesna masa, trudnoća, vrsta zanimanja, pušenje, fizička aktivnost, upotreba oralnih kontraceptiva, etnička pripadnost, ishrana siromašna celuloznim vlaknima, brojni poremećaji hemostaze i traumatska oštećenja ekstremiteta [12].

Tabela 1. CEAP klasifikacija hronične venske insuficijencije

Klasa	
C	Klinički znaci (uz svaki dodati „a” – asimptomatski ili „s” – simptomatski)
0	Nema vidljivih ili palpabilnih znakova za hroničnu vensku bolest
1	Teleangiektazije ili retikularne vene
2	Varikozne vene
3	Edem
4	Kožne promene koje se pripisuju venskoj bolesti (dermatoskleroza)
5	Kožne promene + izlečeni venski ulcus

	6	Kožne promene + aktivni venski ulkus
E	Etiološka klasifikacija: kongenitalna, primarna i sekundarna	
A	Anatomska distribucija: superficijalna, duboka, perforatorska; a sama ili kombinovana	
P	Patofiziološki poremećaji: refluks ili opstrukcija; a samostalno ili kombinovano	

CILJ RADA

Ciljevi ovog ispitivanja jesu:

1. Utvrditi najvažnije faktore rizika za hroničnu vensku bolest.
2. Utvrditi da li postoje razlike u učestalosti i faktorima rizika za hroničnu vensku bolest kod ispitanika koji žive u urbanim i ruralnim sredinama.
3. Utvrditi da li postoje razlike u učestalosti i faktorima rizika za hroničnu vensku bolest kod muškaraca i žena.
4. Utvrditi da li postoje razlike u učestalosti i faktorima rizika za hroničnu vensku bolest u odnosu na vrstu zanimanja.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno na uzorku od 37 vanbolničkih pacijenata kao studija preseka u Angiološkom odseku Klinike za kožno-venerične bolesti, Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu u periodu od 17. decembra 2019. godine do 31. januara 2020. godine. Tokom ispitivanja, kod svakog ispitanika bio je popunjen odgovarajući upitnik (Prilog 1), koji je sadržao podatke o najvažnijim faktorima rizika za oboljevanje od hronične venske bolesti (HVB). Neposredno pred započinjanje anketiranja, svi pacijenti su pročitali informaciju za ispitanike, potpisali informisani pristanak, potom im je objašnjen način popunjavanja ankete. Ispitivanje je odobreno od strane Etičke komisije Kliničkog centra Vojvodine. Anketa se sastoji iz 4 dela:

1. Generalije pacijenta: Informacije o polu, godinama, mestu stanovanja, visini izraženoj u centimetrima i telesnoj masi izraženoj u kilogramima.
2. Faktori rizika za hroničnu vensku bolest:
 - a. Tip posla koji pacijent obavlja ili je obavljao (pretežno stojeći ili sedeći)
 - b. Broj porođaja i broj pobačaja
 - c. Korišćenje kontraceptivnih pilula
 - d. Pušenje (da li pacijent konzumira više od 10 cigareta na dan ukoliko je pušač, kao i pušenje u mladosti)
 - e. Hipertenzija
 - f. Dijabetes tip 1/2

3. Deskriptivni parametri HVB

Kod svakog pacijenta klinički znaci gradirani su od 0 do 6, pri čemu je posebno naznačeno prisustvo tj. odsustvo: ulceracija, kontaktnog i hipostaznog dermatitisa, edema i subjektivnog osećaja bola i trnjenja. Gradacija kliničkih znakova bazirana je na CEAP klasifikaciji 1:

Kliničkim manifestacijama (C); Etiološkim faktorima (E); Anatomske distribuciji (A); i Patofiziološkim poremećajima (P) [1].

4. Porodična anamneza

Ispitano je da li postoje ili su postojali varikoziteti vena ili venski ulkusi u okviru porodice pacijenata (braća, sestre i roditelji)

Strukturu upitnika, pored navedenih delova, čine i komentar o dosadašnjoj terapiji i operacijama, ukoliko su sprovedene.

Osnovne metode statističke obrade podataka

Podaci koji su prikupljeni u ovom istraživanju unošeni su u kreiranu bazu podataka. Rad je obrađen u tekst procesoru *Microsoft Word for Windows*, dok je statistička obrada vršena statističkim programom *SPSS 23 for Windows*. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

Vršena su upoređivanja u okviru jedne grupe od 37 ispitanika, uz formiranje podgrupa zavisnih i nezavisnih varijabli. Od srednjih aritmetičkih vrednosti korišćene su srednja vrednost i standardne devijacije koje su prikazane brojčanim podacima. Za proveru hipoteza o uticaju mesta stanovanja, polne strukture i vrste zanimanja na faktore rizika za HVB korišćen je t-test nezavisnih uzoraka. T-test je urađen za svaki faktor rizika posebno. Za prag značajnosti statistički značajne razlike uzet je nivo $p=0,05$. Bivarijantnom korelacijom varijabli ispitivana je povezanost podataka. Umerena statistička povezanost je na nivou $r=0,4 - 0,6$.

REZULTATI

1. Najvažniji faktori rizika za HVB

Deskriptivnom analizom podataka utvrđena je raspodela ispitanika prema najvažnijim faktorima rizika za hroničnu vensku bolest obuhvaćenih ovim istraživanjem a to su: pol, starost, indeks telesne mase (*Body mass index* – BMI), tip posla, hipertenzija, dijabetes (tip 1 i tip 2), prisustvo varikoznih vena u porodici i prisustvo venskih ulkusa u porodici.

Ukupan broj pacijenata obuhvaćen ovim istraživanjem je 37, od čega je 26 žena i 11 muškaraca (Tabela 2). Utvrđeno je da ima najviše pacijenata starijih od 70 godina (16 pacijenata), između 60 i 70 godina ih ima 13, dok je učešće pacijenata mlađih od 60 godina manje (6) (Tabela 2).

Najveći broj pacijenata ima BMI preko 30 (15 pacijenata), zatim između 25 i 30 (14), dok najmanji broj pacijenata ima BMI ispod 25 (6) (Tabela 4).

Tabela 2. Pol, starosna dob i BMI pacijenata

Pol ispitanika	Frekvencija	Procenti [%]
Muško	11	31,4
Žensko	26	68,6
Ukupno	37	100
Starosna dob pacijenata	Frekvencija	Procenti [%]
Mlađi od 60 godina	6	17,1
Između 60 i 70 godina	13	37,1
Stariji od 70 godina	18	45,7
Ukupno	37	100
BMI pacijenata	Frekvencija	Procenti [%]
Od 18 do 24	6	17,1
Od 25 do 30	14	40
Preko 30	15	42,9

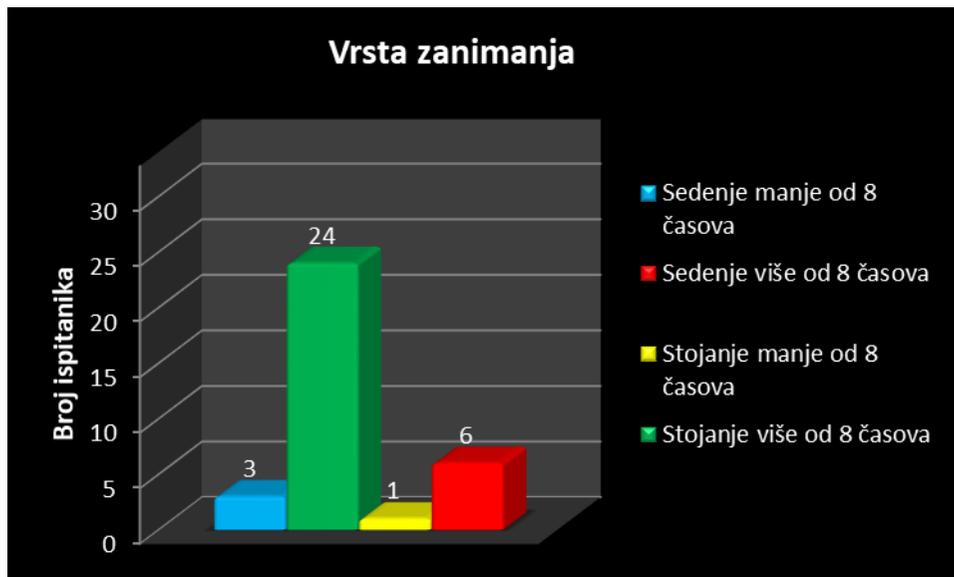
Najviše pacijenata (70,6% ukupnog uzorka) radilo je poslove gde se pretežno stoji duže od 8 sati, dok je drugi po učestalosti sedeći tip zanimanja (17,6% svih pacijenata), (Grafikon 1).

Hipertenziju ima 71,4% svih ispitanika (25).

Većina ispitanika nema dijabetes melitus (Samo 2 ispitanika ima DM1, dok 3 ispitanika ima DM2).

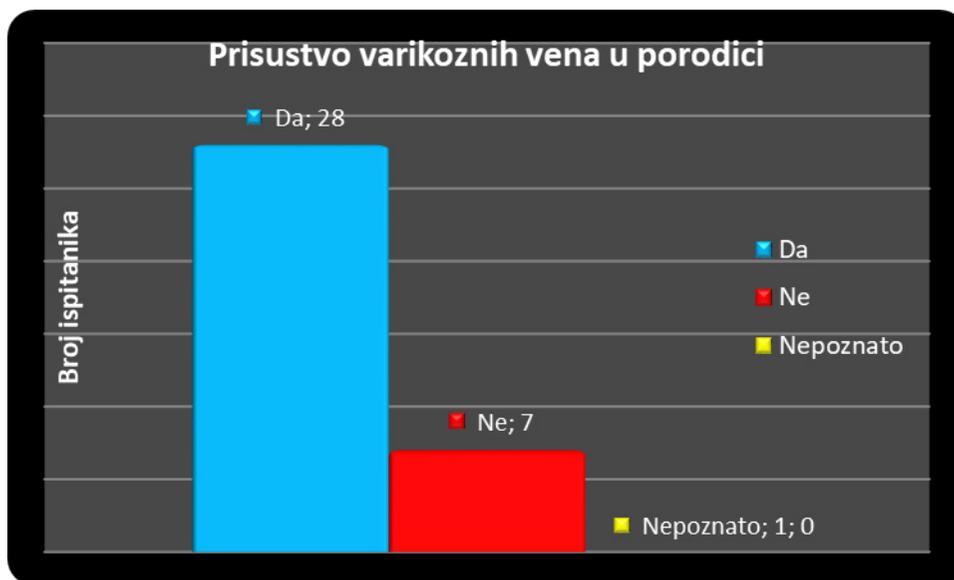
Ispitivano je koliko ispitanika puši i koliko ih je pušilo u mladosti. Većina ispitanika (94,1%) ne puši, dok je skoro polovina pacijenata navelo da su pušili u mladosti (45,7%).

92% žena je imalo jedan ili više porođaja. 12 pacijentkinja od 24 prijavilo je po 1 pobačaj. Sve žene su odgovorile da nikad nisu koristile kontraceptivnu terapiju.



Grafikon 1. Vrsta zanimanja

80% ispitanika je odgovorilo da neko u njihovoj porodici ima prisustvo varikoznih vena (Grafikon 2). Prisustvo venskih ulkusa u porodici je nepoznato za većinu ispitanika (82,4%).



Grafikon 2. Prisustvo varikoznih vena u porodici

U Tabeli 2 prikazana je raspodela ispitanika prema kliničkim stadijumima HVB (CEAP). Uzimajući u obzir srednje vrednosti skora na oba donja ekstremiteta, u našem ispitivanju najviše ima pacijenata koji su stadijum 4 CEAP.

Tabela 2. Hronična venska insuficijencija (CEAP) – klinički znaci

CEAP	Frekvencija	Procenti [%]
0	4	11,4
1	0	0
2	2	5,7
3	3	8,6
4	15	42,9
5	3	8,6
6	8	22,9
Ukupno	35	100

2. Razlike u učestalosti i faktorima rizika za hroničnu vensku bolest kod ispitanika koji žive u urbanim i ruralnim sredinama

60% pacijenata (21) ispitivanog uzorka živi u ruralnoj sredini, dok je 40% ispitivanog uzorka urbano stanovništvo. Među seoskim stanovništvom najbrojnije su žene starije od 70 godina (47,6% ukupnog uzorka).

Deskriptivnom analizom podataka upoređivane su učestalosti javljanja najvažnijih faktora rizika kod urbanog i seoskog stanovništva (Tabela 3) i utvrđeno je da se kod ruralnog stanovništva (RS) većina faktora rizika javlja sa većom učestalošću: 42,9% RS ima BMI preko 30. 85,7% RS bavilo se pretežno stojećim tipom zanimanja. 76,2% RS ima hipertenziju. 85% RS navelo je prisustvo varikoznih vena u porodici. Pobačaji su takođe češći kod RS (7 od ukupnih 12 pobačaja celog uzorka). Kod urbanog stanovništva izdvaja se veća učestalost porođaja (40% celog uzorka) kao i viši procenat pušača u mladosti (57% US su bili pušači). Viši stadijum progresije bolesti bio je kod ruralnog stanovništva. 28,6% RS ima CEAP 6, dok je isti stadijum progresije kod urbanog stanovništva niži (21,4%).

Tabela 3. Razlike u učestalosti i faktorima rizika za hroničnu vensku bolest kod ispitanika koji žive u urbanim i ruralnim sredinama

	Urbana sredina		Ruralna sredina	
	Frekvencija	Procenti [%]	Frekvencija	Procenti [%]
BMI > 30	6	42,9	9	42,9
Stojeći posao	10	69,2	18	85,7
Sedeći posao	4	30,8	3	14,3
Hipertenzija	9	64,3	16	76,2
Prisustvo varikoznih vena u porodici	10	71,4	18	85,7
Pušenje ispitanika u mladosti	8	57,1	18	38,1
CEAP				
4	6	42,9	9	42,9
5	1	7,1	2	9,5
6	2	14,3	6	28,6

T-testom nezavisnih uzoraka upoređeni su srednje vrednosti BMI, dužine boravka u sedećem ili stojećem položaju zavisno od vrste zanimanja i postojanje različitih parametara (hipertenzije, dijabetesa (DM1/2), varikoznih vena i ulkusa u porodici) u odnosu na mesto stanovanja i utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti javljanja faktora rizika u odnosu na mesto stanovanja, odnosno da je uticaj sredine na pojavu faktora rizika u našem uzorku mali.

Testom linearne korelacije ispitivana je povezanost faktora rizika sa pojavom varikoznih vena i stadijumom progresije bolesti (CEAP) i kod pacijenata urbanog stanovništva utvrđena je umerena pozitivna korelacija između pojave varikoznih vena i ženskog pola ($r=0,5$), varikoznih vena i postojanja hipertenzije ($r=0,5$), dok se kod ruralnog stanovništva izdvaja povezanost višeg CEAP skora kod pacijenata koji imaju hipertenziju ($r=0,68$).

3. Razlike u učestalosti i faktorima rizika za hroničnu vensku bolest kod muškaraca i žena

Ukupan broj pacijenata obuhvaćen ovim istraživanjem je 37, od čega je 26 žena (69%) i 11 (31%) muškaraca.

Deskriptivnom analizom podataka upoređivane su učestalosti javljanja najvažnijih faktora rizika kod muškaraca i žena. BMI preko 30 bio je češći kod žena nego kod muškaraca (31% ukupnog uzorka činile su žene koje spadaju u kategoriju umereno gojaznih). Od ukupnog broja žena, procenat onih koje su pretežno stojale tokom rada je 75%, dok je procenat muškaraca koji su imali pretežno stojeći posao 90%. Svi slučajevi dijabetesa melitusa (5 pacijenata) javili su se samo kod žena u ispitivanom uzorku. Prisustvo varikoznih vena u porodici navelo je 92% ispitivanih žena i polovina muškaraca. Muškarci su više pušili u mladosti (63% ispitivanih muškaraca). CEAP 4 stadijum progresije bio je najučestaliji kod oba pola. Navedene rezultate prikazuje Tabela 4.

Testom linearne korelacije ispitivana je povezanost faktora rizika sa pojavom varikoznih vena i stadijumom progresije bolesti (CEAP) te je kod pacijenata ženskog pola utvrđena pozitivna korelacija između pojave varikoznih vena i pušenja u mladosti ($r=0,69$), dok se kod muškaraca izdvaja povezanost višeg CEAP skora kod pacijenata starije životne dobi ($r=0,65$).

Tabela br 4. Razlike u učestalosti i faktorima rizika za hroničnu vensku bolest kod muškaraca i žena

	Muškarci		žene	
	Frekvencija	Procenti [%]	Frekvencija	Procenti [%]
BMI > 30	4	36,4	11	45,8
Stojeći posao	9	90	18	75
Sedeći posao	1	10	6	25
Hipertenzija	7	63,6	18	75
Prisustvo varikoznih vena u porodici	6	54,5	22	91,7
Pušenje ispitanika u mladosti	7	63,6	9	37,5

U Tabeli 5 prikazan je uticaj pola na učestalost faktora rizika za hroničnu vensku bolest. T-testom nezavisnih uzoraka upoređeni su srednje vrednosti BMI, dužine boravka u sedećem ili stojećem položaju zavisno od vrste zanimanja i postojanja različitih parametara (hipertenzije, dijabetesa (DM1/2), varikoznih vena i ulkusa u porodici) u odnosu na mesto stanovanja i utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti javljanja faktora rizika u odnosu na mesto stanovanja, izuzev izražene razlike u prisustvu varikoznih vena u porodicama žena sa učestalošću od 13,2% višom nego kod porodica ispitivanih muškaraca. ($p=0,04$).

Tabela 5. Razlike u učestalosti faktora rizika u odnosu na pol

Faktor rizika	BMI	hipertenzija	DM1/2	varikozne vene u porodici	Venski ulkusi u porodici	Vrsta zanimanja	Pušenje
t-test (p)	0,711	0,5	0,08	0,04	0,12	0,69	0,15

4. Razlike u učestalosti i faktorima rizika za hroničnu vensku bolest u odnosu na vrstu zanimanja

80% pacijenata ispitivanog uzorka bavilo se pretežno stojećim zanimanjem, dok je 20% pacijenata pretežno sedelo tokom rada.

U ispitivanom uzorku, što je prikazano u Tabeli 6, BMI preko 30 bio je češći kod ispitanika koji su se bavili sedećim poslom u odnosu na BMI kod ispitanika sa stojećim poslom. Hipertenzija se kod ispitanika koji se bave sedećim poslom javila sa učestalošću od 85,7%, i viša je nego kod pacijenata sa pretežno stojećim zanimanjem. Pozitivnu porodičnu anamnezu u pravcu varikoznih vena i venskih ulkusa imali su 85,7% pacijenata koji su za vreme posla sedeli, dok je procenat pojave varikoznih vena u porodici kod pacijenata koji su tokom posla stajali nešto niži (77%). Stadijum 6 CEAP javio se kod 29% pacijenata koji su se bavili stojećim poslom ali kod nijednog pacijenta koji je tokom posla pretežno sedeo.

Tabela 6. Razlike između ispitanika koji se bave stojećim i onih koji se bave sedećim poslom

	ispitanici koji se bave stojećim poslom		ispitanici koji se bave sedećim poslom	
	Frekvencija	Procenti [%]	Frekvencija	Procenti [%]
BMI > 30	11	40,7	4	57,1
Hipertenzija	19	70,4	6	85,7
Prisustvo varikoznih vena u porodici	21	77,8	6	85,7
CEAP				
4	9	33,3	5	71,4
5	3	11,1	0	0
6	8	29,6	0	0

T-testom nezavisnih uzoraka upoređene su srednje vrednosti BMI, postojanje različitih parametara (hipertenzije, dijabetesa (DM1/2), varikoznih vena i ulkusa u porodici) u odnosu na vrstu zanimanja i utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti javljanja faktora rizika u odnosu na dužinu stajanja odnosno sedenja.

Kod pacijenata koji su se bavili pretežno stojećim zanimanjem, utvrđena je umerena pozitivna korelacija između pojave hipertenzije i višeg skora CEAP ($r=0,43$). Kod pacijenata koji su se bavili pretežno sedećim zanimanjem, utvrđena je visoka pozitivna korelacija između starije životne dobi i pojave varikoznih vena ($r=0,8$).

Posmatrajući izolovano stadijume HVB određene prema parametrima CEAP, ne uzimajući u obzir podelu prema prethodno navedenim kategorijama (mestu stanovanja, polu i vrsti zanimanja), utvrđeno je da je skor CEAP u visokoj korelaciji sa: pojavom varikoznih vena u porodici ($r=0,73$), brojem porođaja kod žena ($r=0,632$), umerenoj korelaciji sa postojanjem hipertenzije ($r=0,58$), starijom životnom dobi ($r=0,53$), vrstom zanimanja ($r=0,51$) i niskoj korelaciji sa pušenjem u mladosti ($r=0,43$), ženskim polom ($r=0,41$) i višim BMI ($r=0,32$).

DISKUSIJA

Oštećenja venske cirkulacije donjih ekstremiteta su među najčešćim oboljenjima koja zahvataju savremenog čoveka. Smatra se da se opšta prevalenca kreće 5–40% [3].

U literaturi je naveden veliki broj opisanih potencijalnih faktora rizika za oboljenja vena. Među najučestalijim faktorima rizika izdvajaju se: nasledni faktori, starost, pol, telesna masa, trudnoća, vrsta zanimanja, pušenje, fizička aktivnost, upotreba oralnih kontraceptiva i etnička pripadnost [12]. U našem uzorku, učešće žena je dominantno (69%), što je u skladu sa već ustanovljenom asocijacijom ženskog pola i HVB [13]. Utvrđeno je da među obolelima u ispitivanom uzorku ima najviše pacijenata starijih od 70 godina (46%), kao i da postoji linearna korelacija između godina ispitanika i stadijuma HVB ($r=0.53$). Mnoge studije ukazuju na progresiju bolesti sa godinama starosti, kao i češću pojavu rizika poput venskih ulceracija [14]. Do razvoja bolesti najverovatnije dolazi zbog slabljenja mišićne pumpe, kao i postepenog oštećenja i slabljenja venskog zida [4].

Skoro polovina pacijenata ispitivanog uzorka ima BMI preko 30 (42,9%), što spada u kategoriju gojaznosti. U ispitivanoj grupi utvrđena je niska pozitivna korelacija između višeg BMI i progresije bolesti. Na nastanak HVB kod gojaznih ljudi najverovatnije utiče smanjena fizička aktivnost i, sledstveno tome, smanjena aktivnost mišićne pumpe [15]. 70% pacijenata ispitivane grupe bavilo se poslom u kojem su pretežno stajali duže od 8 časova. U ispitivanoj grupi postoji pozitivna korelacija između stojećeg zanimanja i teže kliničke slike ($r=0,53$). Većina studija ukazuje na to da rad u poziciji koja rezultira protrahovanom ortostazom može povećavati prevalencu i težinu bolesti [16]. Tokom dugotrajnog stajanja mišićna pumpa je inaktivna, što dovodi do povećanja venskog pritiska [16].

U našem uzorku većina pacijenata boluje od povišenog krvnog pritiska (71%). U ispitivanoj grupi postoji pozitivna korelacija između postojanja hipertenzije ($r=0,58$) i teže kliničke slike. Učestalost dijabetesa melitusa je u ispitivanom uzorku neznatna: dvoje ispitanika ima DM1, 3 ispitanika ima DM2.

Studija koju je sproveo Shammeri O., 2014, ispitala je učestalost komorbiditeta poput hipertenzije i dijabetesa kod obolelih od HVB. U istoj studiji, na uzorku od 138 pacijenata, učestalost hipertenzije je bila 28%, dok je prevalenca dijabetesa bila 31% [17].

80% ispitanika je odgovorilo da neki član bliže porodice ima prisustvo varikoznih vena. Prisustvo venskih ulkusa u porodici ispitivanih je nepoznato za većinu ispitanika (82,4%). Utvrđeno je da je skor CEAP u korelaciji sa pojavom varikoznih vena u porodici ($r=0,73$). Ova povezanost je najviša kada se upoređi sa korelacijama ostalih ispitivanih faktora rizika za HVB i progresiju bolesti. Veliki broj studija pokazuje korelaciju između pozitivne porodične anamneze u smislu postojanja oboljenja vena i javljana HVB. Kao veoma bitan faktor rizika navodi se postojanje proširenih vena kod rodbine prvog kolena, bez obzira na pol [18, 19]. Prema podacima iz literature, rizik od nastanka varikoznih vena, ukoliko oba roditelja imaju pozitivnu anamnezu, iznosi 90% [18].

92% ispitivanih pacijentkinja su rađale 1 ili više puta, dok je polovina pacijentkinja prijavila 1 pobačaj. Progresija bolesti je korelirala sa brojem porođaja kod žena ($r=0,632$), dok povezanost nije utvrđena između pobačaja i stadijuma bolesti. Za razliku od studije koju je sproveo Shammeri O., 2014, u kojoj je 44% pacijentkinja koristilo oralnu kontraceptivnu terapiju, nijedna od pacijentkinja naše grupe nije navela korišćenje.

U našem ispitivanju velika većina ispitanika (94,1%) ne puši, dok je dosta veći broj ispitanika koji su pušili u mladosti (45,7%). Rezultati istraživanja sprovedenog u Francuskoj 2002. ukazuju na to da je pušenje u korelaciji sa progresijom HVB [20].

T-testom nezavisnih uzoraka upoređeni su srednje vrednosti BMI, dužine boravka u sedećem ili stojećem položaju zavisno od vrste zanimanja i postojanja različitih parametara (hipertenzije, dijabetesa (DM1/2), varikoznih vena) u odnosu na mesto stanovanja i utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u pojavi faktora rizika u odnosu na

mesto stanovanja (ruralno ili urbano stanovništvo), polnu strukturu, i vrstu zanimanja (stojeće i sedeće), izuzev izražene razlike u prisustvu varikoznih vena u porodicama žena sa učestalosti od 13,2% višom nego kod porodica ispitivanih muškaraca ($p=0,04$).

Ograničenje istraživanja je relativno mali uzorak ispitanika, što je verovatno uzrok nepostojanja statistički značajne razlike u grupama, iako se procenti učestalosti faktora rizika u ispitivanim kategorijama znatno razlikuju.

ZAKLJUČCI

1. Najvažniji faktori rizika za HVB donjih ekstremiteta u našem ispitivanju su ženski pol, starost ispitanika, viši indeks telesne mase (BMI), pušenje u mladosti, broj porođaja kod žena, pretežno stojeći tip posla, hipertenzija i prisustvo varikoznih vena u porodici.

2. Ne postoji statistički značajna razlika u pojavi faktora rizika u odnosu na mesto stanovanja (ruralno ili urbano stanovništvo), ali se pojedini faktori rizika javljaju češće kod ruralnog stanovništva, poput: BMI preko 30, pretežno stojeći tip zanimanja, hipertenzija, prisustvo varikoznih vena i venskih ulkusa u porodici i pobačaji.

3. Postoji statistički značajna razlika između prisustva pojave varikoznih vena u porodici ispitivanih muškaraca i žena. Procentualno izraženo, razlika u srednjim vrednostima prisustva varikoznih vena u porodicama obolelih žena je varijansa od 13,2% u odnosu na pojavu varikoznih vena u porodicama kod obolelih muškaraca.

4. Utvrđena je umereno pozitivna korelacija između progresije bolesti izražene CEAP parametrima kliničke klasifikacije i vrste zanimanja u kojoj su pacijenti stajali duže od 8 časova ($r=0,51$).

LITERATURA

1. Cvetković S., Kuzmanović I., Jadranin D., Marković M., Činara Ilijaš S., Maksimović Ž., Ilijevski N. Akutna i hronična venska insuficijencija. *Timočki medicinski glasnik*, 2009, 34(1), 46–50, UDK 616.14-008.315
2. Abbade LP., Lastória S. Venous ulcer: epidemiology, physiopathology, diagnosis and treatment. *Int J Dermatol*, 2005, 44(6), 449-56, doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02456.x
3. Robertson L., Evans C., Fowkes FG. Epidemiology of chronic venous disease. *Phlebology*, 2008, 23(3), 103-11, doi: 10.1258/phleb.2007.007061
4. Beebe-Dimmer JL., Pfeifer JR., Engle JS., Schottenfeld D. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. , 2005, 15(3), 175-84.
5. Lal BK. Venous ulcers of the lower extremity: Definition, epidemiology, and economic and social burdens, 2015, 28(1), 3-5.
6. Eberhardt RT., Raffetto JD. Chronic venous insufficiency and Circulation, 2005, 111(18), 2398-409.
7. Mihalj M., Stojić Džunja Lj., Marić D. (2014): Anatomija noge. Treće izdanje. Novi Sad: Medicinski fakultet 97–102.
8. Meissner MH. Lower Extremity Venous Anatomy, *Semin Intervent Radiol*, 2005, 22(3), 147-156.
9. Milašinović G. (2013): Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje akutnih i hroničnih oboljenja vena. Medicinski fakultet, Beograd.
10. Matić B. (1992): Oboljenja kože vaskularne geneze, Medicinski fakultet Novi Sad, Novi Sad, 17–24.
11. Nüllen H., Noppeney T. Diagnosis and treatment of varicose veins. Part 1: definition, epidemiology, etiology, classification, clinical aspects, diagnostic and indications, , 2010, 81(11), 1035-44.
12. Davies AH. Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS), 2016 Jan, 51(1), 156.
13. Eberhardt RT., Raffetto JD. Chronic venous insufficiency, *Circulation*, 2005 May 10, 111(18), 2398-409.
14. Musil D., Kaletova M., Herman J. Age, body mass index and severity of primary chronic venous disease, 2011 Dec, 155(4), 367-71.
15. van Rij AM., De Alwis CS., Jiang P., Christie RA., Hill GB., Dutton SJ., Thomson IA, Obesity and

- Impaired Venous Function, *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2008 June 35(6), 739–44.
16. Chen CL., Guo HR. Varicose veins in hairdressers and associated risk factors: a cross-sectional study, 2014, 14, 885.
 17. Al Shammeri O., AlHamdan N. Chronic Venous Insufficiency: prevalence and effect of compression stockings, *Int J Health Sci*, 2014 Jul, 8(3), 231–236.
 18. Cornu-Thenard A., Boivin P., Baud JM., De Vincenzi I., Carpentier PH. Importance of the familial factor in varicose disease. Clinical study of 134 families, , 1994 May, 20(5), 318-26.
 19. Robertson LA., Evans CJ., Lee AJ., Allan PL., Ruckley CV., Fowkes FG. Incidence and risk factors for venous reflux in the general population: Edinburgh Vein Study. , 2014, 48(2), 208-14.
 20. Gourgou S., Dedieu F., Lower Limb Venous Insufficiency and Tobacco Smoking: A Case-Control Study, *American Journal of Epidemiology* 2002, 155(11), 1007–15.

Prilog 1.

UPITNIK

GENERALIJE

Datum: _____

PREZIME _____ IME _____

M Ž

GODINA ROĐENJA _____

MESTO STANOVANJA _____

VISINA _____ cm TEŽINA _____ kg

Faktori rizika za HVI

Tip posla koji je obavljao pretežno stojeći kraće od 8 č duže od 8 č

pretežno sedeći kraće od 8 č duže od 8 č

Broj porodaja _____ **Broj pobačaja** _____ **Spontani:** _____ **Namerni:** _____

Kontraceptivne pilule DA do 5 godina duže od 5 godina
NE

Pušenje DA do 10 cigareta/dan više od 10 cigareta/dan

NE

Pušenje u mladosti DA do 10 cigareta/dan više od 10 cigareta/dan

NE

Hipertenzija DA NE

Dijabetes tip 1 DA NE

Dijabetes tip 2 DA NE

RISK FACTORS FOR CHRONIC VENOUS DISEASE OF LOWER LIMBS

Author: ISIDORA SEMNIĆ

Email: isidorasemnic@yahoo.com

Mentor: Full Prof. Milan Matic

Clinic of Dermatovenerology Diseases

Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: Chronic venous disease (CVD) is caused by venous insufficiency due to an increase in venous pressure. Hereditary factors, age, sex, obesity, smoking, profession, diabetes and hypertension can contribute to an increased incidence of CVD.

Aim: To identify the most important risk factors for CVD. To determine the differences in risk factors for CVD in relation to: place of residence (urban/rural), gender, type of occupation (predominantly standing/sitting).

Material and Methods: The study was conducted on a sample of 37 subjects between December 2019 and January 2020. The survey included 4 parts: patients' personal data, CVD risk factors, descriptive parameters according to the Clinical-Etiological-Anatomic-Pathophysiological (CEAP) classification and family history. Statistical analysis included bivariate correlation and a t-test of independent samples. The significance level of the t-test is $p = 0.05$.

Results: The most important risk factors for CVD in our study are female gender, age, higher body mass index, smoking at a young age, profession, hypertension and the presence of varicose veins in the family. Risk factors that occur more frequently in rural populations are: obesity, a standing occupation and hypertension. There was a statistically significant difference between the presence of varicose veins in the families of the tested men and women ($p = 0.04$), which is 13.2% higher in women. A positive correlation was found between disease progression (CEAP) and a predominantly standing occupation ($r = 0.51$).

Conclusion: An approach to CVD involves monitoring risk factors that contribute to an increase in its incidence: age and gender, family history, genetics and examining the severity of comorbidities (obesity, hypertension and diabetes).

Keywords: chronic venous disease of the lower extremities; risk factors

PRIMENA ADAPTIRANOG GONIOMETRA I CENTIMETARSKÉ TRAKE KOD FIZIOTERAPEUTA SA OŠTEĆENJEM VIDA – PRIKAZ

Autor: MAGDALENA PANTIĆ, Nataša Arsenović

e-mail: panticmagdalena22@gmail.com; arsenovicnataša99@gmail.com

Mentor: Doc. dr Rastislava Krasnik

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Osobe sa invaliditetom svakodnevno nailaze na diskriminaciju i poteškoće u zapošljavanju i obavljanju poslova za koje su obučeni i kvalifikovani, pa je zbog toga bitno istaći značaj podrške, kako formalne tako i neformalne, u sticanju visokog obrazovanja i značaju ljudskih resursa u tim ustanovama.

Cilj: Prikazati način adaptacije mernih instrumenata kod fizioterapeuta sa oštećenjem vida, kao što su goniometar (*BASELINE STAINLESS*®) i centimetarska traka, koje fizioterapeuti koriste u svakodnevnom radu za uzimanje fizioterapeutske anamneze i evaluacije.

Materijal i metode: Improvizovani način adaptacije goniometra (*BASELINE STAINLESS*®) i standardne centimetarske trake koji su prilagođeni u saradnji sa fizioterapeutom koji ih koristi. Goniometar je obeležen na svakih deset stepeni 10° papirnim tračicama a centimetarska traka zasečena na svakih 1 cm.

Zaključak: Unapređenjem tehnologije i radom na adaptaciji uređaja koje fizioterapeuti sa invaliditetom koriste u svakodnevnom radu poboljšava se njihov kvalitet života kao i participacija i samostalnost na radnom mestu.

Cljučne reči: Oštećenje vida; osobe sa invaliditetom; fizioterapeut

UVOD

Među osobama sa invaliditetom, uključujući slepe i slabovide osobe, u poređenju sa opštom populacijom, veći je broj nezaposlenih. Istraživanja sprovedena širom sveta pokazuju slične rezultate – da je stepen zaposlenosti ove kategorije stanovništva svuda nizak, nezavisno od stepena razvijenosti države i sistema podrške koja je dostupna slepim i slabovidim osobama [1, 2, 3]. Osobe sa invaliditetom takođe imaju pred sobom veliki broj izazova u sticanju visokog obrazovanja ali, i pored toga, istraživanja pokazuju da postoji značajan broj slepih i slabovidih osoba sa završenim fakultetom, master i doktorskim studijama. Zbog toga, nameće se pitanje da li je nivo obrazovanja odlučujući faktor koji omogućava slepim i slabovidim osobama da dođu do zaposlenja, ili su ostali sredinski uticaji (nepovoljna ekonomska situacija u zemlji, neadekvatni sistem formalne podrške, dominantne predrasude i negativni stavovi poslodavaca prema osobama sa invaliditetom, itd.) toliko jaki da ni dobro obrazovanje ne garantuje uspeh u zapošljavanju za slepe i slabovide osobe. Prema podacima iz istraživanja sprovedenog 2013. godine, najčešća zanimanja za koja se opredeljuju slepe i slabovide osobe su iz sfere telekomunikacija i fizioterapije [4]. Među ključnim elementima, kako pri zapošljavanju tako i pri radu, razvijena su sredstva asistivne tehnologije koja imaju ulogu da olakšaju rad osoba sa invaliditetom i prilagode instrumente koji se koriste svakodnevno u praksi na radnom mestu. Značaj sposobnosti

korišćenja pomoćne tehnologije i kompjutera prepoznat je i u drugim istraživanjima [5, 6, 7, 8]. Adaptacija aparature koja se koristi u fizioterapiji poznata je još od početka devedesetih godina, gde se pominje da je u školi za fizioterapeute u Londonu grupa fizioterapeuta sa oštećenjem vida bila obučena za sprovođenje elektroterapije u vidu adaptiranog aparata za galvanizaciju sa Brajevom azbukom, Faradskom strujom, kao i aparata sa zvučnim signalom za kratkotalasnu dijafermiju [9].

PRIKAZ

Ispitanik N. N., ženskog pola, starosti 22 godine, studentkinja smera Medicinske rehabilitacije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu. Ispitanici je dijagnostigovano oštećenje vida sa 9 godina nakon operacije tumora na mozgu. Ispitanica je završila srednju medicinsku školu, smer fizioterapeutske tehničar, služeći se sredstvima asistivne tehnologije u vidu Brajevog pisma i čitača. U cilju omogućavanja potpune participacije na vežbama na fakultetu i sticanja praktičnih znanja koja su njima predviđena, merni instrumenti koji se koriste u svakodnevnoj praksi fizioterapeuta adaptirani su u skladu sa zahtevima i mogućnostima fizioterapeuta sa oštećenjem vida. Merni instrumenti koji su adaptirani su goniometar (*BASELINE STAINLESS*[®]) i standardna centimetarska traka. Goniometar (*BASELINE STAINLESS*[®]) je klasičan fizioterapeutski uglomer raspona 360°, koji se sastoji iz pokretnog, nepokretnog kraka i fulkruma odnosno centra uglomera. Adaptacija goniometra je urađena na sledeći način (Slika 1): raspon od deset stepeni (10°) na uglomeru označen je pomoću papirnih tračica. Fizioterapeut postavlja uglomer na segmente ekstremiteta čiji se obim meri, izravnava pokretni i nepokretni krak sa koštanim prominencijama koje su palpabilno dostupne u regiji u kojoj se vrši merenje, zatim pomoću palpabilne diskriminacije odredi papirnu tračicu u koju je uglomer usmeren, izbroji broj tračica koje su udaljene od centralne, najduže tračice, koja označava položaj od nula stepni (0°) i, znajući da svaka tračica označava položaj od deset stepeni (10°), odredi ugao koji zauzimaju segmenti (tri tračice – trideset stepeni (30°); sedam tračica – sedamdeset stepeni (70°))(Slika 2). Centimetarska traka (dužine od 150 cm) adaptirana je na sledeći način (Slika 3): na svakih 1 cm traka je zasečena tako da fizioterapeut prilikom merenja obima i dužine ekstremiteta može da postavi centimetarsku traku na odgovarajući segment, orijentišući se pomoću palpabilno dostupnih koštanih prominencija merne regije. Nakon postavljanja trake, fizioterapeut očitava vrednost na centimetarskoj traci pomoću palpabilne diskriminacije, znajući da svaki zasečeni zarez iznosi 1 cm (5 zarez – 5 cm; 10 zarez – 10 cm). Konačna verzija adaptiranih mernih instrumenata je ona koja je nakon više proba i izmena bila najprihvatljivija i najjednostavnija za praktičnu primenu prema subjektivnoj proceni studentkinje.

DISKUSIJA

U modernom digitalizovanom dobu, razvoj tehnologije koji je u stalnom usponu utiče na povećavanje raznovrsnosti uređaja koji imaju za cilj da olakšavaju osobama sa invaliditetom obavljanje poslova za koji su kvalifikovani. U prilog tome govori činjenica da se sve veći broj stručnjaka iz oblasti tehničkih nauka bavi radom na adaptaciji instrumenata koje koriste slepe i slabovide osobe. Uređaji kao što su *Anora* pametna rukavica, koja je u procesu patentiranja od strane grupe inženjera iz Beograda, predstavlja multifunkcionalni uređaj čija je namena da pomogne slepim osobama u obavljanju svakodnevnih aktivnosti, kao što su prvenstveno orijentacija u prostoru – tako što detektuje udaljenost u odnosu na predmete iz okruženja, dajući povratnu informaciju u vidu vibracionog signala, detektuje boje, novčanice, lokaciju i na taj način omogućava osobi koja je koristi veću samostalnost u svakodnevnim aktivnostima [10]. Okruženje na radnom mestu, kao i radni zadaci,

zahtevaju svakako viši nivo adaptacije i samostalnosti osobe sa invaliditetom. Uzimajući u obzir prethodna istraživanja, koja govore u prilog tome da je fizioterapija jedna od oblasti za koju se slepe i slabovide osobe najčešće opredeljuju [4], očekivano je da postoji više studija u kojima su prikazani načini adaptacije goniometra. Neki od savremenijih primera su digitalni goniometri koji omogućavaju merenje obima pokreta pomoću integrisanog uglomera, poseduju softver koji omogućava sintezu govora i na taj način očitava izmerene vrednosti i dobijena merenja prosleđuje u arhivu pacijentove istorije bolesti [11]. Takođe, određen tip goniometara može biti prilagođen digitalnom korišćenju na smartfonu ili da pomoću elektronskih senzora vrši analizu hoda [12, 13, 14, 15]. Pored tehnički naprednih aparata, fizioterapeuti sa oštećenjem vida se takođe služe adaptiranim instrumentima koji nisu digitalizovani, gde se oslanjaju na taktilnu diskriminaciju. Takvi taktilni goniometri i centimetarske trake se zasnivaju na Brajevom pismu, različitim obeleživačima i trakama koje ovičavaju određene vrednosti [16].

ZAKLJUČAK

Unapređenjem tehnologije i radom na adaptaciji uređaja koje fizioterapeuti sa invaliditetom koriste u svakodnevnom radu poboljšava se njihov kvalitet života, kao i participacija i samostalnost na radnom mestu. Posebno bi trebalo istaći dominantnost negativnih društvenih stavova prema invaliditetu i unaprediti informisanost poslodavaca o mogućnostima zapošljavanja osoba sa invaliditetom, kao i svest o mogućnostima i promenama kojima nove asistivne tehnologije doprinose.

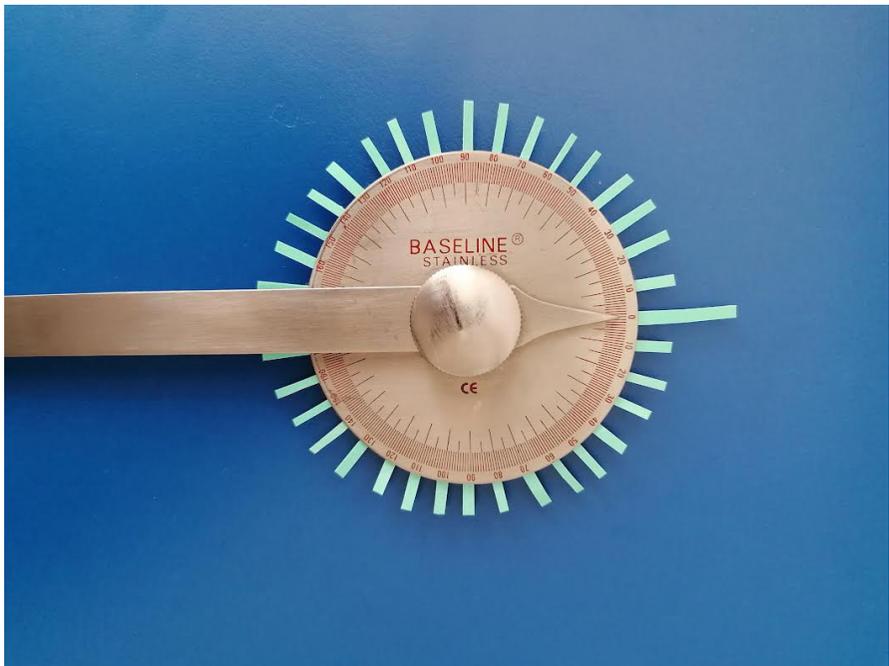
ZAHVALNICA

Posebnu zahvalnost dugujemo doc. Saneli Slavković i master defektologu tifologu Slađani Ninić za podršku i pomoć pri adaptaciji mernih instrumenata, kao i smernicama za dalji rad sa osobama sa invaliditetom.

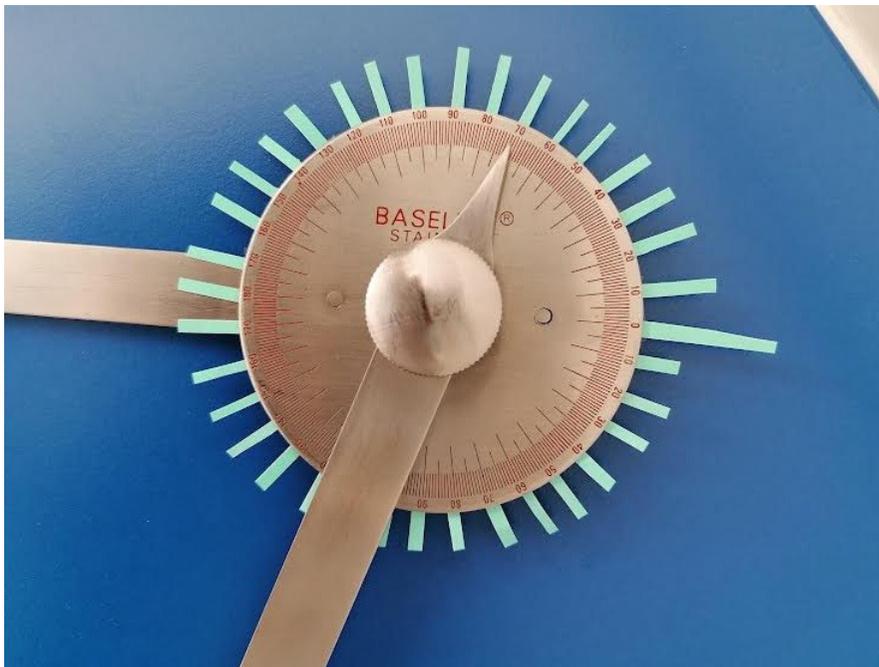
LITERATURA

1. Lee IS, Park SK. Employment status and predictors among people with visual impairments in South Korea: Results of a national survey. *Journal of Visual Impairment & Blindness*. 2008;102(3):147-59.
2. Pavey S, Douglas G, Corcoran, C. Transition into adulthood and work—findings from Network 1000. *British Journal of Visual Impairment*, 2008; 26(2): 202-16.
3. Gold D, Shaw A, Wolfe K. The status of Canadian youth who are blind or visually impaired: A study of life styles, quality of life and employment. In *International Congress Series*. Elsevier 2005; (1282): 1148-52.
4. Žuvela BS. Individualni i kontekstualni činioci zapošljavanja slepih i slabovidih osoba. Univerzitet u Beogradu. 2013.
5. McDonnall MC, Crudden A. Factors affecting the successful employment of transition-age youths with visual impairments. *Journal of Visual Impairment & Blindness*, 2009;103(6): 329-41.
6. Nagle K M. Transition to employment and community life for youths with visual impairments: Current status and future directions. *Journal of Visual Impairment & Blindness*, 2001;95(12): 725-38.
7. Žuvela B, GoldD. Employment-Related Needs of Blind and Visually impaired Working Age People in British Columbia. 2005. Toronto. ON: *Unpublished CNIB report*.
8. Shaw A, Gold D.). Identifying the facilitators of successful employment for persons with vision loss. 2007. *Toronto: Canadian National Institute for the Blind*.
9. French S. Visually impaired physiotherapists: their struggle for acceptance and survival. *Disability & Society*, 1995;10(1): 3-20
10. Anora – SmartGloveForBlindPeople[homepage on the Internet]. [cited 2021 Oct 05] Available from: <https://easy-tech.rs/#>
11. Romero M, Ferrari C, Menghi F, Di Pietro E, Toso F. Teaching technology and design for disability Ingrado

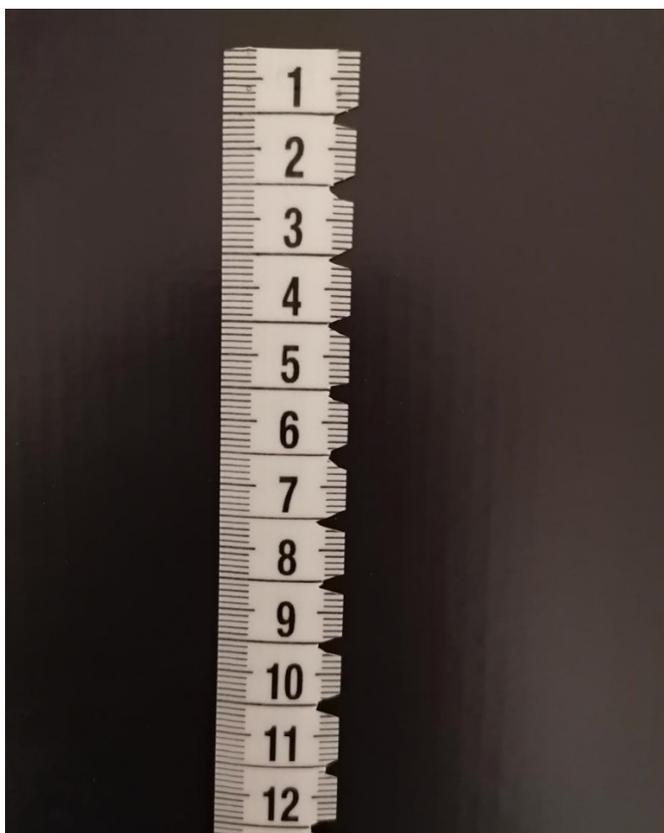
- case study. *ICERI2018 Proceedings*,2018; pp. 5585-90.
12. Behnoush B, Tavakoli N, Bazmi E, Nateghi Fard F, Pourgharib Shahi MH, Okazi A, Mokhtari T. Smartphone and Universal Goniometer for Measurement of Elbow Joint Motions: A Comparative Study. *Asian J Sports Med.* 2016;7(2):e30668.
 13. Milanese S, Gordon S, Buettner P, Flavell C, Ruston S, Coe D, O'Sullivan W, McCormack S. Reliability and concurrent validity of knee angle measurement: smart phone app versus universal goniometer used by experienced and novice clinicians. *Man Ther.* 2014 ;19(6):569-74.
 14. Wang KY, Hussaini SH, Teasdall RD, Gwam CU, Scott AT. Smartphone applications for assessing ankle range of motion in clinical practice. *Foot & Ankle Orthopaedics.* 2019 ;4(3):2473011419874779.
 15. Adel C, Benabid Y, Louar MA. Design and implementation of an electronic goniometer for gait analysis. *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering.* 2017;20(sup1):S3-4.
 16. Hutchinson O J, Atkinson K. *INTO PHYSIOTHERAPY. Welcoming and Supporting Disabled Students.* 2010.



Slika 1. Goniometar u početnoj poziciji



Slika 2. Goniometar u poziciji od 70°



Slika 3. Adaptirana centimetarska traka

ADAPTATION OF GONIOMETER AND MEASURING TAPE FOR USE BY PHYSIOTHERAPISTS WITH VISUAL IMPAIRMENTS – REVIEW

Authors: MAGDALENA PANTIĆ, Nataša Arsenović

Email: panticmagdalena22@gmail.com

Mentor: Assist. Prof. Rastislava Krasnik

Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: As individuals with disabilities frequently face discrimination and difficulties in gaining employment and performing work roles for which they are trained and qualified, it is essential to emphasize the benefits of support, both formal and informal, in acquiring higher education and the importance of human resources at these institutions.

Aim: To demonstrate the adaptation of measuring instruments for use by physiotherapists with visual impairments, such as goniometer (BASELINE STAINLESS®) and a measuring tape, which physiotherapists use in their daily work to obtain a physiotherapeutic history and evaluation.

Material and Methods: An improvised adaptation of a goniometer (BASELINE STAINLESS®) and a standard measuring tape that have been adjusted in cooperation with a physiotherapist who utilizes these tools. The goniometer is marked with paper strips at ten-degree intervals (10°), and the edge of the measuring tape is cut at 1 cm intervals.

Conclusion: Technological advances and an ongoing adaptation of devices that physiotherapists with disabilities use in their daily work improve their quality of life, and also increase their participation and independence in the workplace.

Keywords: visual impairments; individuals with disabilities; physiotherapist

UTICAJ POLA NA INCIDENCU I KOMPLIKACIJE AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA SA ELEVACIJOM ST SEGMENTA PRE I TOKOM PANDEMIJE VIRUSA SARS-CoV-2

Autor: MAJA GLUŠIĆ, Vedrana Golić

e-mail: maja.glusic17@gmail.com

Mentor: Doc. dr Aleksandra Ilić, asist. dr Srđan Maletin

Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine

Katedra za internu medicinu

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta (STEMI) predstavlja urgentno kardiološko stanje koje zahteva ranu dijagnostiku i terapiju.

Cilj: Studija je sprovedena sa namerom sa se utvrdi uticaj pola na incidencu i komplikacije, kao i da se uporede rezultati pre i za vreme pandemije virusom SARS-CoV-2.

Materijal i metode: Retrospektivna studija izvedena je od 1. 10. 2019. do 1. 10. 2020. godine. Podaci su prikupljeni iz informacionog sistema Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine. U softer programu SPSS obrađeni su i analizirani podaci, koristeći deskriptivnu statistiku i ANOVA test sa nivoom značajnosti $p < 0,05$.

Rezultati: Analizirani su podaci 1278 pacijenata. U periodu pre pandemije registrovano je 611 (47,8%) pacijenata, dok je za vreme pandemije bilo 667 (52,2%) pacijenata sa STEMI infarktom ($p=0,704$). Zabeležena je značajna statistička povezanost pola sa hipertenzijom ($p < 0,0005$), pušenjem ($p < 0,0005$), dijabetesom ($p=0,010$) i porodičnom anamnezom ($p=0,002$). Kada su u pitanju ranije bolesti, zabeležena je značajna statistička povezanost pola sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća (HOBP) ($p=0,048$) i ranijim infarktom miokarda ($p=0,043$). Utvrđena je povezanost pola i krvarenja ($p=0,014$). Takođe, postoji povezanost između pola i letalnog ishoda kao komplikacije koja je zastupljena kod pacijenata muškog pola 7,6%, dok je kod osoba ženskog pola taj procenat veći i iznosi 11,9% ($p=0,013$).

Zaključak: Akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta češće se javlja kod osoba muškog pola, dok su kod žena češće zastupljene komplikacije tokom hospitalizacije. Za vreme pandemije nije uočena veća učestalost i komplikacije STEMI infarkta.

Ključne reči: STEMI; incidenca; komplikacije; pol; COVID-19

UVOD

Kardiovaskularne bolesti predstavljaju glavni uzrok smrti u većini razvijenih zemalja, kao i u mnogim zemljama u razvoju. Svake godine, u svetu od bolesti srca i krvnih sudova oboli više od 20 miliona ljudi, dovodeći kod 25% pacijenata do letalnog ishoda [1].

Ishemijska bolest srca je zbog visokog morbiditeta i mortaliteta daleko najznačajnija bolest srca. Termin ishemijska bolest srca obuhvata više kliničkih sindroma i morfoloških entiteta izazvanih nedovoljnom ishranjenošću miokarda. U ishemijsku bolest srca ubrajamo: angina pectoris, infarkt miokarda, hroničnu ishemijsku bolest i naglu smrt [2].

Akutni infarkt miokarda definiše se kao nekroza ćelija miokarda usled produžene ishemije. Kod 90% slučajeva, uzrok infarkta je okluzija lumena koronarne arterije izazvana trombom koji se stvara iznad ruptuiranog aterosklerotskog plaka. Simptomi koji ukazuju na infarkt miokarda su: nelagoda u grudima u vidu bola, pritiska, stezanja ili pečenja,

dispneja, bol u epigastrijumu, bol u levoj ruci, nesvestica i gubitak svesti [3].

Dijagnoza akutnog infarkta miokarda potvrđena je ako je ishemija miokarda klinički manifestna ili ako je, uz promene na EKG-u, prisutno i oštećenje miokarda manifestovano rastom vrednosti srčanih biomarkera, prvenstveno visokosenzitivnog srčanog troponina T ili I. Ukoliko ishemija miokarda nije klinički manifestna, tada povišeni nivoi troponina ukazuju na akutno oštećenje miokarda – ako vrednosti rastu i/ili padaju, ili su povezani sa hroničnim oštećenjem, ukoliko je vrednost nepromenjena [3].

Kriterijumi za postavljanje dijagnoze akutnog infarkta miokarda su: vrednost najmanje jednog srčanog biomarkera iznad 99. percentila gornje referentne vrednosti, postojanje simptoma akutne ishemije miokarda, ishemijske EKG promene, razvoj patoloških Q zubaca, identifikacija koronarnog tromba na angiografiji i poremećaj regionalne pokretljivosti zida [3].

Na osnovu elektrokardiografskih nalaza, izvršena je klasifikacija akutnog infarkta miokarda na dve grupe: akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI) i akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta (STEMI), važna u započinjanju odgovarajućeg lečenja, u skladu sa važećim preporukama.

NSTEMI predstavlja nekrozu kardiomiocita uz pozitivne srčane biomarkere. Akutni bol u grudima je tipičan simptom kod pacijenata. Perkutana koronarna intervencija (PCI) je dobra invazivna terapija za pacijente sa infarktomiokarda bez elevacije ST segmenta [3].

STEMI predstavlja urgentno kardiološko stanje koje zahteva ranu dijagnostiku i terapiju. Ukoliko ishemija miokarda potraje određeno vreme, dolazi do lezije koju karakteriše elevacija ST segmenta na EKG-u. Kod pacijenta je prisutan akutni bol u grudima zbog okluzije koronarne arterije. Terapija koja se primenjuje je urgentna reperfuzija PCI ili fibrinolitikima [3].

Reperfuziona terapija indikovana je kod svih bolesnika sa simptomima unutar 12 sati od pojave prvih tegoba i perzistentnom ST elevacijom ili novonastalim blokom leve Hisove grane. PCI se prema preporukama izvodi unutar 120 minuta od prvog medicinskog kontakta. Nakon sprovedene PCI revaskularizacije, pacijenti nastavljaju da koriste antitrombocitne, a po potrebi i antikoagulacione lekove [2].

Akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta je kod žena zastupljen sa dvostruko većim rizikom od mortaliteta u toku hospitalizacije, u poređenju sa muškim polom. Stope incidencije akutnog koronarnog sindroma, STEMI, NSTEMI i nestabilne angine pektoris bile su znatno veće kod muškaraca nego kod žena. Prikupljanje podataka razvrstanih prema polu od suštinskog je značaja za razumevanje faktora rizika koji dovode do lošijeg ishoda u smislu nastanka komplikacija i mortaliteta. Poslednjih godina došlo je do značajnog poboljšanja u dijagnostičkim i terapijskim opcijama za pacijente sa akutnim koronarnim sindromom, što rezultira boljim ishodom [1, 4, 7].

Pandemija virusa SARS-CoV-2 globalan je zdravstveni problem koji je promenio svet na neočekivan način. Pojava virusa korona, zvanično poznatog kao teški akutni respiratorni sindrom (SARS-CoV-2) predstavlja izazov bez presedana za zdravstvenu zajednicu širom sveta [5]. Među zaraženima, najveći je bio broj osoba koje nisu imale nikakve kliničke simptome ili su bili prisutni blagi simptomi nalik gripu. Teža klinička slika manifestuje se kao infekcija donjih delova respiratornog trakta sa kliničkim znacima pneumonije. U poređenju sa ženama, muškarci zaraženi virusom korona imaju težu kliničku sliku i veći mortalitet [5].

Iako je respiratorni trakt glavni sistem organa pogođen SARS-CoV-2 virusom, ne bi smele da se previde kardiovaskularne komplikacije. Akutna povreda miokarda, srčane aritmije, mikrovaskularna disfunkcija i tromboza doprinose povećanoj smrtnosti od COVID-19. Izveštaji o broju pacijenata koji se tokom pandemije javljaju u bolnicu zbog urgentnog stanja kao što je akutni infarkt miokarda pokazuju smanjenje ovog broja [5].

CILJEVI I HIPOTEZE

Cilj studije bio je da:

1. Utvrdi povezanost između pola i učestalosti javljanja akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta
2. Utvrdi povezanost između pola i komplikacija nakon akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta
3. Uporedi rezultate učestalosti i komplikacija akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta pre i za vreme pandemije virusa SARS-CoV-2

Postavljene su sledeće hipoteze:

- HIPOTEZA 1: Akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta češće se javlja kod osoba muškog pola
- HIPOTEZA 2: Osobe ženskog pola češće imaju komplikacije u toku hospitalizacije u odnosu na muški pol
- HIPOTEZA 3: Veća je učestalost javljanja akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta i komplikacija u vreme pandemije virusa SARS-CoV-2

MATERIJAL I METODE

Retrospektivna studija sprovedena je na Klinici za kardiologiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, u periodu od 1. 10. 2019. do 1. 10. 2020. godine. Podaci neophodni za istraživanje prikupljeni su iz informacionog sistema Instituta, uz odobrenje Etičkog odbora.

U studiju je bilo uključeno 1278 pacijenata sa STEMI, među kojima je bilo 444 pacijenata ženskog pola i 834 pacijenta muškog pola. Prosečna starost pacijenata bila je 64,28 godina.

Podaci su analizirani tokom dva perioda: u periodu pre pandemije virusom SARS-CoV-2, koji obuhvata vreme od 1. 10. 2019. do 14. 3. 2020. i u periodu pandemije – razdoblju od 15. 3. 2020. do 1. 10. 2020. godine.

Korišćeni su sledeći podaci:

- Faktori rizika (indeks telesne mase (BMI), vrednosti arterijskog krvnog pritiska, vrednosti glikemije, lipidni status, pušenje)
- Ranije bolesti (anemija, hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP), bubrežna insuficijencija, cerebrovaskularni insult, infarkt miokarda, kardiohiruške operacije)
- Ehokardiografski nalaz ejskacione frakcije leve komore
- Porodična anamneza

Komplikacije nakon akutnog infarkta miokarda definisane su kao mortalitet i major komplikacije. Major komplikacije nastale za vreme trajanja hospitalizacije su: aritmije, tromboza stenta, nestabilna angina pectoris, pseudoaneurizma, krvarenje, sistemske infekcije, nefropatija.

Podaci su analizirani metodama deskriptivne statistike u softver programu SPSS v.17. Od osnovnih deskriptivnih statističkih parametara korišćene su: aritmetička sredina, standardna devijacija i medijana. Za procenu statističke značajnosti dobijenih rezultata korišćena je ANOVA sa nivoom značajnosti manjim od 0,05. Prikaz rezultata izvršen je tabelarno.

REZULTATI

Istraživanjem je obuhvaćeno 1278 pacijenata sa STEMI, prosečne starosti 64.28 ± 11.48 godina. Rezultati ejeckione frakcije leve komore analizirani su kod 1209 pacijenata i iznosili su prosečno 46.26 ± 9.24 . Indeks telesne mase (BMI) celog uzorka bio je 27.69 ± 4.51 . Rezultati prikazani u Tabeli 1 prikazuju godine starosti, ejeckione frakcije leve komore i BMI kod pacijenata sa STEMI istraživanih u studiji.

Tabela 1. Starost, ejeckiona frakcija leve komore i BMI pacijenata sa STEMI

Varijabla	Broj	Minimum	Maksimum	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
Godine starosti	1278	26	97	64.28	11.48
Ejckiona frakcija leve komore	1209	15	64	46.26	9.24
Indeks telesne mase	1278	15.6	45.7	27.69	4.51

Među ispitivanim pacijentima su bile 834 (65,3%) osobe muškog pola i 444 (34,7%) osobe ženskog pola. Prosečna starost muškaraca iznosila je 62.32 ± 11.21 , a žena je 67.97 ± 11.10 godina ($p < 0,0005$). Nije utvrđena statistički značajna razlika za ejeckionu frakciju leve komore i indeks telesne mase u odnosu na pol (Tabela 2).

U periodu pre pandemije registrovano je 611 (47,8%) pacijenata, dok je za vreme pandemije bilo 667 (52,2%) pacijenata sa STEMI infarktom.

Zastupljenost faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti kod ispitivanih pacijenata bila je sledeća: hipertenzija 720 (56,3%); pušenje 459 (35,9%); *diabetes mellitus* 232 (18,2%); hiperlipidemija 225 (17,6%) i pozitivna porodična anamneza kod 243 (19%) pacijenata.

Tabela 2. Starost, ejeckiona frakcija leve komore i BMI u odnosu na pol pacijenata sa STEMI

Varijabla	Pol	Broj	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	P vrednost
Godine starosti	Muški	834	62.32	11.21	< 0.0005
	Ženski	444	67.97	11.10	
Ejckiona frakcija leve komore	Muški	792	46.16	9.29	0.608
	Ženski	417	46.44	9.17	
Indeks telesne mase	Muški	834	27.79	4.40	0.283
	Ženski	444	27.51	4.73	

Pacijenata sa STEMI infarktom koji su ranije imali neku drugu bolest bilo je 32%. Zastupljenost je bila: HOBP 37 (2,9%); bubrežna insuficijencija 23 (1,8%); anemija 12 (0,9%); ranije kardiohiruške operacije 26 (2%); raniji cerebrovaskularni insult 38 (3%) i raniji infarkt miokarda 119 (9,3%).

Komplikacije su se razvile kod 12,1% pacijenata sa STEMI infarktom. Učestalost komplikacija bila je: aritmije 21 (1,6%); srčani zastoj sa pozitivnim odgovorom na mere kardiopulmocerebralne reanimacije 1 (0,1%); pseudoaneurizma 3 (0,2%); sistemska infekcija 3 (0,2%); nefropatija 2 (0,2%); tromboza stenta 3 (0,2%); akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta 1 (0,1%); akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta / nestabilna angina pectoris 1 (0,1%); krvarenje 4 (0,3 %) i smrtni ishod 116 (9,1%).

Poređenjem broja pacijenata sa STEMI infarktom pre i za vreme pandemije virusom SARS-CoV-2 nije utvrđena statistički značajna razlika među polovima ($p=0,704$). Rezultat je prikazan u Tabeli 3.

Analiza zastupljenosti faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti pokazala je značajnu statističku povezanost pola sa hipertenzijom ($p<0,0005$), pušenjem ($p<0,0005$), dijabetesom ($p=0,010$) i porodičnom anamnezom ($p=0,002$).

U odnosu na ranije bolesti zabeležena je značajna statistička povezanost pola sa HOBP ($p=0,048$) i ranijim infarktom miokarda ($p=0,043$).

Analiza pojave komplikacija kod pacijenata sa STEMI infarktom prema polu utvrdila je statističku povezanost pola i krvarenja ($p=0,014$). Takođe, utvrđena je povezanost pola i letalnog ishoda, koji je kod pacijenata muškog pola zastupljen sa 7,6%, dok je kod osoba ženskog pola taj procenat veći i iznosi 11,9% ($p=0,013$).

Tabela 3. Zastupljenost faktora rizika, ranijih bolesti i komplikacija kod pacijenata sa STEMI infarktom u odnosu na pol

Varijabla	Pol		P vrednost
	Muškarci N(%)	Žene N(%)	
Pacijenti sa STEMI pre COVID	439(52.6)	228(51.4)	0.704
Pacijenti sa STEMI tokom COVID	395(47.4)	216(48.6)	
Porodična anamneza	137(16.4)	106(23.9)	0.002
Hipertenzija	433(51.9)	287(64.6)	< 0.0005
Pušenje	336(40.3)	123(27.7)	< 0.0005
Hiperlipidemija	140(16.8)	85(19.1)	0.329
Diabetes mellitus	134(16.1)	98(22.1)	0.010
Hronična opstruktivna bolest pluća	18(2.2)	19(4.3)	0.048
Bubrežna insuficijencija	11(1.3)	12(2.7)	0.121
Anemija	8(1.0)	4(0.9)	1.000
Ranija kardiohiruška operacija	17(2.0)	9(2.0)	1.000
Raniji cerebrovaskularni insult	23(2.8)	15(3.4)	0.653
Raniji infarkt miokarda	88(10.6)	31(7.0)	0.043
Aritmije	14(1.7)	7(1.6)	1.000
Srčani zastoj	1(0.1)	0(0)	1.000
Pseudoaneurizma	1(0.1)	2(0.5)	0.278

Sistemska infekcija	2(0.2)	1(0.2)	1.000
Nefropatija	0(0)	2(0.5)	0.121
Tromboza stenata	3(0.4)	0(0)	0.556
STEMI	1(0.1)	0(0)	1.000
NSTEMI/NAP	1(0.1)	0(0)	1.000
Krvarenje	0(0)	4(0.9)	0.014
Smrtni ishod	63(7.6)	53(11.9)	0.013

DISKUSIJA

Jednogodišnja studija ispitivala je uticaj pola na incidencu i komplikacije akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta. Studija je obuhvatila period pre i za vreme pandemije virusom SARS-CoV-2, ali tokom ova dva perioda nisu uočene značajne razlike u incidenci i komplikacijama. Veća učestalost STEMI infarkta utvrđena je kod pacijenata muškog pola (65,3%), dok se kod pacijenata ženskog pola češće javljao letalan ishod (11,9%) i krvarenje (0,9%) kao komplikacija nakon infarkta. Takođe, kod muškaraca je otkriven veći procenat faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti, kao što su hipertenzija, dijabetes, pušenje, hiperlipidemija i pozitivna porodična anamneza, što je i doprinelo većoj učestalosti STEMI infarkta u muškoj populaciji.

Grupa autora iz Malezije tokom četvorogodišnje studije prikupljala je podatke o incidenci, lečenju i ishodima akutnog infarkta miokarda. Prikazana incidenca kod pacijenata muškog pola iznosila je 79,44%, dok je kod žena taj procenat bio manji i iznosio je 20,56%. Odnos polova bio je 4 : 1 u korist muškaraca. Analiza starosne strukture pacijenata u STEMI grupi pokazala je da su žene bile starije u poređenju sa muškom populacijom [7].

U španskoj studiji, incidenca akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta bila je 61,2% kod muškaraca i 28,8% kod žena [4].

Autori američke studije došli su do sličnih rezultata kao i prethodno navedene studije. Tokom posmatrane 2019. godine, registrovali su da je akutni infarkt sa elevacijom ST segmenta bio zastupljen kod 64,3 % pacijenata muškog pola i kod 35,7% pacijenata ženskog pola [8].

Na osnovu podataka analiziranih u studiji i dobijenih rezultata o učestalosti STEMI infarkta kod pacijenata muškog pola (65,3%), prihvatamo početno postavljenu hipotezu pod rednim brojem 1 i zaključujemo da se akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta češće javlja kod osoba muškog pola.

Studija je pokazala da su se komplikacije razvile kod 12,1% pacijenata sa akutnim infarktomiokarda sa elevacijom ST segmenta.

U Nemačkoj je tokom poslednjih decenija zabeležen pad stope smrtnosti povezane sa akutnim koronarnim sindromom. Ova činjenica povezuje se sa većim pridržavanjem preporuka za lečenje. Međutim, ishodi bolesti su se razlikovali prema polu. Mortalitet je bio znatno veći kod žena sa akutnim koronarnim sindromom (7,9%) nego kod muškaraca (5,4%). U studiji je takođe zabeleženo da su žene bile starije u odnosu na muškarce, kao i da su imale znatno manji broj invazivnih postupaka, što bi moglo da objasni veću smrtnost ženskog pola [1].

Autori španske retrospektivne studije navode da su žene imale blagi, ali značajno povećan rizik od bolničkog mortaliteta nakon infarkta miokarda. Efekat pola zavisio je od tipa infarkta miokarda, a žene su imale veći mortalitet za STEMI i niži mortalitet za NSTEMI. Naučnici i dalje istražuju da li zaista postoji uticaj pola na mortalitet kao komplikacije nakon infarkta miokarda ili je ipak mortalitet povezan sa starošću i većom prevalencom komorbiditeta kod žena [4].

Kineska i francuska studija takođe su potvrdile da žene imaju relativno lošije ishode ishemijske bolesti srca u toku hospitalizacije u poređenju sa muškarcima. Komplikacije u vidu spontane disekcije koronarne arterije kod žena bile su zastupljene 22% i više njih je doživelo reinfarkt tokom hospitalizacije. Već postojeće kardiovaskularne bolesti su među najčešćim faktorima rizika povezanih sa hospitalizacijama, povišenim vrednostima srčanih biomarkera i smrtnim ishodima kod pacijenata [5, 9].

U studiji je letalni ishod kod pacijenata muškog pola zastupljen sa 7,6%, dok je procenat kod pacijenata ženskog pola bio veći i iznosio 11,9%. Takođe, utvrđena je povezanost pola i krvarenja, koje je kod žena zastupljeno u 0,9%, dok kod pacijenata muškog pola nije registrovano krvarenje. Komplikacije sa manjom učestalošću kod pacijenata bile su: aritmije (2,10%), sistemske infekcije (0,40%), pseudoaneurizme (0,30%), nefropatija (0,30%), tromboza stenta (0,10%), NSTEMI/NAP (0,10%), STEMI (0,10%) i srčani zastoj (0,10%).

Na osnovu dobijenih rezultata, prihvatamo početno postavljenu hipotezu pod rednim brojem 2 i zaključujemo da osobe ženskog pola češće imaju komplikacije u toku hospitalizacije u odnosu na muški pol.

U odnosu na pandemiju virusa SARS-CoV-2, naša studija nije uočila značajnu razliku incidence akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta i pratećih komplikacija između dva posmatrana perioda.

U decembru 2019. godine, u kineskom gradu Vuhan zabeležen je prvi slučaj prenosa i oboljevanja od virusa SARS-CoV-2. Procenat smrtnosti predstavljao je upozorenje svima o tome koliko je virus opasan i podstrek naučnicima da ispituju uticaj virusa na zdravlje ljudi, kao i na razvijanje mogućih komplikacija. Istraživanjem je utvrđeno da je u vreme pandemije bio smanjen broj hospitalizacija pacijenata za 62%, dovodeći na taj način do odloženog pružanja adekvatne zdravstvene nege pacijentima. Procenat pacijenata sa STEMI infarktom koji su podvrgnuti primarnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji smanjen je za polovinu u odnosu na prethodnu godinu, dok se procenat tromboliza u Vuhanu naglo povećao tokom izbijanja pandemije [5].

Retrospektivna studija sprovedena u Italiji 2020. godine istraživala je uticaj kovid-19 pandemije na prevalencu, kliničku prezentaciju i ishode hospitalizovanih pacijenata sa akutnim infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta. Podaci pokazuju značajno smanjenje hospitalizacije pacijenata (za 43%) u odnosu na godinu koja je prethodila studiji, kao i duže vreme potrebno za revaskularizaciju. Ovo je bio razlog za lošije ishode kod pacijenata uzrokovane STEMI komplikacijama. Situacija sa smanjenjem broja hospitalizacija u vreme pandemije može se objasniti strahom ljudi od dobijanja infekcije, koji ih sprečava da pozovu hitnu pomoć ili da odu u bolnicu. Takođe, postoji i mogućnost da je pogrešno povezivanje simptoma akutnog infarkta miokarda (bol u grudima, dispneja) sa kliničkom slikom kovid-19 ograničilo odgovarajuću dijagnostiku i lečenje pacijenata [10].

Autori studije iz Austrije došli su do podataka da je broj hospitalizacija u Austriji tokom 2020. godine smanjen za 39,4%. Uvođenje strogih pravila da ljudi ostanu kod kuće i strah od dobijanja infekcije doprineli su da smrtni ishod bude veći zbog nedolaska ljudi u bolnicu i nemogućnosti pružanja adekvatnog lečenja [11].

Slična studija rađena u Institutu u Sremskoj Kamenici zabeležila je smanjenje prijema pacijenata sa STEMI dijagnozom za 38,7% u prvih sedam nedelja od početka pandemije, bez statističke značajnosti u pogledu mortaliteta pacijenata u odnosu na period pre pandemije. Istraživani period početka pandemije značajan je zbog nedovoljnog poznavanja

novih okolnosti i straha stanovništva, koji su značajno uticali nejavljanje ljudi u zdravstvene ustanove u slučaju pojave tegoba [12].

Učestalost STEMI utvrđena tokom naše studije manja je od učestalosti u upoređenim publikovanim studijama drugih zemalja. U skladu sa dobijenim rezultatima, odbacujemo početno postavljenu hipotezu pod rednim broj 3 i zaključujemo da učestalost akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta, kao i javljanje komplikacija, ne pokazuju statistički značajnu razliku u periodima pre i za vreme pandemije virusa SARS-CoV-2.

ZAKLJUČAK

1. Akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta češće se javlja kod osoba muškog pola. Veća učestalost može se povezati sa većom učestalošću faktora kardiovaskularnog rizika kod muškaraca.

2. Postoji uticaj pola na razvoj komplikacija posle akutnog infarkta miokarda u toku hospitalizacije. Kod pacijenata ženskog pola, češće se javljaju krvarenje i letalni ishod tokom hospitalizacije.

3. Nije uočena značajna statistička razlika u incidenci javljanja akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta u periodima pre i za vreme pandemije virusa SARS-CoV-2.

LITERATURA

1. Neumann JT, Goßling A, Sörensen NA, Blankenberg S, Magnussen C, Westermann D. Sex-Specific Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome. *J Clin Med.* 2020;9(7):2124.
2. Waheed N, Elias-Smale S, Malas W, et al. Sex differences in non-obstructive coronary artery disease. *Cardiovasc Res.* 2020;116(4):829-40.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction 2018. *Eur Heart J.* 2019;40:237–69.
4. Rodríguez-Padial L, Fernández-Pérez C, Bernal JL, et al. Differences in in-hospital mortality after STEMI versus NSTEMI by sex. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2020;S1885-5857(20)30187-0.
5. Xiang D, Xiang X, Zhang W, et al. Management and Outcomes of Patients With STEMI During the COVID-19 Pandemic in China. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(11):1318-24.
6. Sharma G, Volgman AS, Michos ED. Sex Differences in Mortality From COVID-19 Pandemic: Are Men Vulnerable and Women Protected? *JACC Case Rep.* 2020;2(9):1407-10.
7. Lee CY, Liu KT, Lu HT, Mohd Ali R, Fong AYY, Wan Ahmad WA. Sex and gender differences in presentation, treatment and outcomes in acute coronary syndrome, a 10 year study from a multi-ethnic Asian population: The Malaysian National Cardiovascular Disease Database-Acute Coronary Syndrome (NCVD-ACS) registry. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246474.
8. Braiteh N, Rehman WU, Alom M, Skovira V, Breiteh N, Rehman I, et al. Decrease in acute coronary syndrome presentations during the COVID-19 pandemic in upstate New York. *Am Heart J.* 2020;226:147-51.
9. Koutsoukis A, Delmas C, Roubille F, Bonello L, Schurtz G, Manzo-Silberman S, et al. Acute Coronary Syndrome in the Era of SARS-CoV-2 Infection: A Registry of the French Group of Acute Cardiac Care. *CJC Open.* 2021;3(3):311-17.
10. Tomasoni D, Adamo M, Italia L, Branca L, Chizzola G, Fiorina C, et al. Impact of COVID-2019 outbreak on prevalence, clinical presentation and outcomes of ST-elevation myocardial infarction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2020;21(11):874-81.
11. Metzler B, Siostrzonek P, Binder RK, Bauer A, Reinstadler SJ. Decline of acute coronary syndrome admissions in Austria since the outbreak of COVID-19: the pandemic response causes cardiac collateral damage. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1852-53.
12. Petrović M, Milovančev A, Kovačević M, Miljković T, Ilić A, Stojšić-Milosavljević A, et al. Impact of COVID-19 outbreak on hospital admissions and outcome of acute coronary syndromes in a single high-volume centre in southeastern Europe. *Neth Heart J.* 2021;29(4):230-36.

IMPACT OF SEX ON INCIDENCE AND COMPLICATIONS OF ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION BEFORE AND DURING SARS-CoV-2 VIRUS PANDEMIC

Authors: MAJA GLUŠIĆ, Vedrana Golić
Email: maja.glusic17@gmail.com
Mentors: Assist. Prof. Aleksandra Ilić, TA Srđan Maletin
Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) is an urgent cardiac condition that requires early diagnosis and therapy.

Aim: The study was conducted with the intention of determining the influence of gender on the incidence and complications, as well as to compare the results before and during the SARS-CoV-2 virus pandemic.

Material and Methods: A retrospective study performed from October 1, 2019 to October 10, 2020. The data were collected from the information system of the Institute for Cardiovascular Diseases of Vojvodina. The data were processed and analyzed in the software program SPSS using descriptive statistics and the ANOVA test with a significance level of $p < 0.05$.

Results: The data from 1278 patients were analyzed. In the period before the pandemic, 611 (47.8%) patients were registered, while during the pandemic there were 667 (52.2%) patients with STEMI infarction ($p = 0.704$). There was a significant statistical association of gender with hypertension ($p < 0.0005$), smoking ($p < 0.0005$), diabetes ($p = 0.010$) and family history ($p = 0.002$). With regard to previous diseases, significant statistical associations of gender with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) ($p = 0.048$) and previous myocardial infarction ($p = 0.043$) were recorded. Also, a statistical relationship between sex and bleeding was found ($p = 0.014$). A correlation between gender and lethal outcome was determined with a statistical significance, 7.6% in males, while in females this percentage was 11.9% ($p = 0.013$).

Conclusion: ST-segment elevation myocardial infarction is more common in males, while females are more likely to have complications during hospitalization. During the pandemic, neither a higher frequency of STEMI nor complications were observed.

Keywords: STEMI; incidence; complications; gender; COVID-19

UTICAJ BOLA NA EFEKAT FIZIKALNE TERAPIJE KOD PACIJENATA SA OSTEOARTROZOM KOLENA

Autor: MILAN SOMBIĆ

e-mail: lemilemi99@hotmail.com

Mentor: Doc. dr Jelena Zvekić Svorcan

Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Osteoartroza zglobova je hronična, degenerativna bolest zglobova koja je praćena bolom i smanjenom funkcionalnošću.

Cilj: Ispitati uticaj bola na efekat fizikalne terapije kod pacijenata sa osteoartrozom kolena.

Materijal i metode: Retrospektivna studija preseka je obuhvatila 37 ispitanika oba pola, starosti 55 i više godina, obolelih od osteoartroze kolena, lećenih u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti, Novi Sad. Kod svih ispitivanih pacijenata, bila je primenjivana stabilna doza nesteroidnih inflamatornih lekova 14 dana pre testiranja i tokom praćenja doza ovih lekova nije bila povećavana. Korišćeni su podaci iz medicinske dokumentacije, tj. ranije baze podataka. Podaci uzeti iz medicinske dokumentacije su: pol, starosna dob, visina tela i težina tela, te je izračunat indeks telesne mase. Kod svih pacijenata je analiziran bol i efekat fizikalne terapije pre, nakon 10 terapijskih dana, mesec i nakon 3 meseca u smislu procene bola (pomoću vizuelno-analogne skale), tolerancije na hod (u minutima), tolerancije na vertikalno opterećenje (u minutima), mišićne snage prema manuelno-mišićnom testu i obima kolena preko sredine čašice kolena (cm).

Rezultati: Većina ispitanika je bila ženskog pola (70,3%). Prosečna starosna dob ispitanika iznosila je $62,9 \pm 7,12$ godina. Bol je statistički značajno povezana sa tolerancijom na hod ($\beta=-0,834, p=0,000, CI=-6,866 - -2,905$), tolerancijom na vertikalno opterećenje ($\beta=-0,783, p=0,000, CI=-8,462 - -3,255$) i obimom kolena ($\beta=,469, p=0,011, CI= ,286 - 2,066$).

Zaključak: Inicijalni bol ima uticaj na efekat fizikalne terapije. Što veći inicijalni bol osećaju pacijenti, to je niža vrednost tolerancije na hod i tolerancije na vertikalno opterećenje.

Cljučne reči: Osteoartroza; bol; fizikalna terapija

UVOD

Osteoartroza zglobova (OA) je hronična, degenerativna bolest zglobova koja prvenstveno zahvata hrskavicu i mnoga okolna meka tkiva. Osim oštećenja i gubitka zglobne hrskavice, dolazi do remodeliranja subartikularne kosti, formiranja osteofita, oštećenja ligamenata, slabljenja periartikularnih mišića i u nekim slučajevima dolazi do upale sinovijalne membrane. Primarni simptomi osteoartroze su bol u zglobu, ukočenost zgloba, te ograničena pokretljivost zahvaćenog zgloba [1].

Više od polovine ljudi oboljelih od osteoartroze su mlađi od 65 godina [2], a prema istraživanju Tuhia Neogi i saradnika (2012), procenjuje se da veći rizik da obole od osteoartroze u toku života imaju žene (47%) u odnosu na muškarce (40%), a prema istom istraživanju, veći rizik od nastanka ovog oboljenja imaju osobe koje su gojazne [3].

Najčešći oblik osteoartroze udova jeste osteoartroza zgloba kolena (gonartroza) [4], koju je Kan sa saradnicima (2019) opisao kao degenerativno oboljenje zgloba kolena koje

zahvata prvenstveno hrskavicu zgloba, te je multifaktorijalne etiologije [5]. Kod muškaraca starosti između 60 i 64 godine starosti, desno koleno je češće zahvaćeno od levog, dok su kod žena oba kolena zahvaćena sa jednakom učestalošću [6].

Dieppe sa saradnicima (2005) u svom istraživanju navodi da suphondralna kost i sinovijalna membrana mogu biti odgovorni za nociseptivne stimuluse prilikom pojave bola u zglobu kolena kod pacijenata sa osteoartrozom kolena. U istom istraživanju se navodi da periferna neuronska senzibilizacija registruje bol u zglobu kolena prilikom aktivacije tog zgloba, na primer kod hodanja [7].

Ozbiljnost bola kod pacijenata sa OA kolena nije uvek u korelaciji sa obimom oštećenja zgloba. Mnogi pacijenti sa OA kolena i dalje osećaju bol uprkos redovnoj aplikaciji standardnih terapija, koje djeluju direktno na zglob kolena. Izmenjena centralna obrada bola igra važnu ulogu u održavanju bola i povećanju jačine bola kod nekih pacijenata sa OA kolena. Kako pacijenti sa OA kolena registruju bolne nadražaje? Nociseptivni signali iz primarnih aferentnih vlakana dopiru do dorzalnog roga kičmene moždine aktivirajući aferentna vlakna drugog reda, koja se uzdižu u kontralateralni spinotalamički put, što dovodi do aktivacije neurona u talamusu, prednjem cingularnom i primarnom senzornom korteksu. Signalizacija bola u centralnom nervnom sistemu zavisi od aktivnosti jonskih kanala, oslobađanja neurotransmitera i aktivacije receptora [8].

Fizikalna terapija, edukacija pacijenta i smanjene telesne težine (kod pacijenata čiji je indeks telesne mase (engl. *Body mass index* – BMI) 25 ili više) predstavlja osnovni algoritamski postupak u lečenju pacijenata sa gonartrozom. Farmakološka terapija, koja najčešće podrazumeva primenu oralnih analgetika (NSAIL), primenjuje se ukoliko fizikalnim terapijama i edukacijom pacijenta ne dođe do poboljšanja stanja kod pacijenta. Smanjenje telesne mase za samo 5% kod gojaznih pacijenata može biti veoma značajno i korisno u daljem lečenju ovih pacijenata [9].

Fizikalna terapija je najvažniji i najčešći način lečenja osteoartroza zglobova. Funkcionalni tretman osteoartroze obuhvata različite postupke u fizikalnoj terapiji i vežbanju. Najčešće fizikalne procedure kod pacijenata sa osteoartrozom su terapijske vežbe, funkcionalno osposobljavanje, manuelna terapija, primena adaptivnih i zaštitnih pomagala, elektroterapija, te primena drugih različitih fizikalnih agenasa. Fizikalne procedure treba da dovedu do poboljšanja mišićne snage, povećanja obima pokretljivosti zahvaćenog zgloba, povećanja izdržljivosti i koordinacije kao i razvoja motoričke kontrole i motoričkog učenja. Glavni cilj terapije jeste funkcionalno osposobljavanje pacijenta za obavljanje aktivnosti svakodnevnog života kao i povećanje kvaliteta života pacijenta [10].

Terapijska vežba ima direktan i indirektan pozitivan uticaj za većinu pacijenata koji pate od hroničnog bola. Efikasna primena terapijskih vežbi obuhvata obuku pacijenta i kognitivno restrukturiranje, radi poboljšanja bihevioralne aktivacije i rekonceptualizacije šta bol znači, sa ciljem da se taj hronični bol postepeno smanji [11].

Tanaka sa saradnicima (2013) navodi da su vežbe za jačanje mišića, sa ili bez uključivanja aerobnih vežbi, efikasne za smanjenje bola u kolenu kod pacijenata sa osteoartrozom kolena. Konkretno, za ublažavanje bola kratkotrajnom primenom vežbi najefikasnija je vežba za jačanje mišića bez dodatnog opterećenja [12].

CILJ RADA

Ispitati uticaj bola na efekat fizikalne terapije kod pacijenata sa osteoartrozom kolena.

HIPOTEZE

1. Fizikalna terapija dovodi do smanjenja intenziteta subjektivnog osećaja bola, povećanja

nja tolerancije na hod, povećanja tolerancije na vertikalno opterećenje, povećanja mišićne snage i smanjenja obima kolena 10 dana, mesec dana i 3 meseca nakon završenog tretmana kod pacijenata sa osteoartrózom kolena.

2. Bol utiče na uspešnost fizikalne terapije merenu kroz toleranciju na hod, toleranciju na vertikalno opterećenje, mišićnu snagu i obim kolena.

MATERIJAL I METODE

Retrospektivna studija preseka obuhvatila je 37 ispitanika oba pola, starosti 55 i više godina, obolelih od osteoartróze kolena, lečenih u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti u Novom Sadu. Kod svih ispitivanih pacijenata je bila primenjivana stabilna doza nestero-idnih inflamatornih lekova 14 dana pre testiranja i tokom praćenja doza ovih lekova nije bila povećavana. Korišćeni su podaci iz medicinske dokumentacije, tj. ranije baze podataka. Podaci i informacije koje su korištene dobijeni su od odgovara na pitanja o opštem intenzitetu bola i funkcionalnog nalaza. Procenjivan je intenzitet bola i funkcionalni nalaz pacijenata pre i nakon sprovedenih 10 terapijskih dana, mesec dana i nakon 3 meseca. Podaci uzeti iz medicinske dokumentacije su: pol, starosna dob, visina tela i težina tela, te je izračunat indeks telesne mase (BMI) kao odnos mase tela (kg) i visine tela (m).

Za praćenje intenziteta bola korišćena je vizuelno-analogná skala (engl. *Visual analog scale*) u rasponu od 0 do 100, gde 0 označava odsustvo bola, a 100 je označavao najjači mogući bol. Analiziran je uticaj bola na efekat fizikalne terapije kod pacijenata sa osteoartrózom kolena, a ANOVA ponovljenih merenja (engl. *ANOVA Repeated Measure*) korišćen je kako bi se ispitalo da li postoji statistički značajna razlika u intenzitetu subjektivnog osećaja bola pre, 10 dana, mesec i tri meseca nakon završenog tretmana. Osećaj bola meren je na VAS skali bola, gde veći intenzitet predstavlja veći broj na skali. Kod svih pacijenata je analiziran efekat fizikalne terapije pre, nakon 10 terapijskih dana, mesec i nakon 3 meseca u smislu procene bola (pomoću VAS skale), tolerancije na hod (u minutima), tolerancije na vertikalno opterećenje (u minutima), mišićne snage prema MMT-u i obima kolena preko sredine patele (cm).

Faktori isključenja: Pacijenti koji su operativnim putem lečeni od strane ortopeda, pacijenti koji su 3 meseca pre testiranja lečeni intraartikularnim injekcijama kortikostero-ida i pacijenti koji su 6 meseci pre testiranja lečeni intraartikularnim injekcijama hondroprotektora.

STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Za opis parametara od značaja u zavisnosti od njihove prirode, korišćeni su frekvencije, procenti, uzoračka srednja vrednost sa uzoračkom standardnom devijacijom. Rezultati su prikazani i tabelarno i grafički. Vrsta statističkih testova uslovljena je karakterom prikupljenih podataka (kategorijalne ili numeričke varijable). Nivo verovatnoće ustanovljen je na $p < 0,05$. Za testiranje razlika između četiri vremenska intervala korišćena je ANOVA ponovljenih merenja. Za ispitivanje uticaja primenjena je linearna regresiona analiza. Statistička obrada i analiza odrađena je u statističkom paketu *SPSS ver. 21 (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows*. Tabelarno i grafičko predstavljanje urađeno je u *Excel* programu.

REZULTATI

U istraživanje je uključeno 37 ispitanika. Većina ispitanika je ženskog pola (70,3%). U istraživanje je uključeno 29,7% muškaraca (Grafikon 1).

Istraživanjem su obuhvaćeni ispitanici starosti od 55 do 80 godina. Prosečna starost na uzorku iznosila je $62,9 \pm 7,12$ godina (Grafikon 2). Težina ispitanika kretala se od 63 do 120 kg, sa prosekom od $M=83,51 \pm 12,74$ kg. Prosečna izmerena visina ispitanika iznosila je $M=167,57 \pm 9,12$ cm. Najniži ispitanik imao je visinu od 153 cm, a najviši 194 cm. Posledično prosečni BMI indeks iznosio je $M=29,83 \pm 4,62$. Ovaj indeks računat je prema formuli: $BMI=kg/m^2$ (Grafikon 3).

ANOVA ponovljenih merenja (engl. *ANOVA Repeted Measure*) korišćen je kako bi se ispitalo da li postoji statistički značajna razlika u intenzitetu subjektivnog osećaja bola pre, 10 dana, mesec i tri meseca nakon završenog tretmana. Osećaj bola meren je na VAS skali bola, gde veći intenzitet predstavlja veći broj na skali. Subjektivni osećaj bola statistički se značajno razlikuju ($F=72,16$, $p=0,000$). Prosečan intenzitet bola pre tretmana iznosio je $M=6,63 \pm 1,50$, a 3 meseca nakon tretmana ispitanici su osećali manji intenzitet bola ($M=5,00 \pm 1,94$) (Grafikon 4).

ANOVA ponovljenih merenja pokazuje da je došlo do povećanja tolerancije na hod ($F=52,94$, $p=0,000$). Prosečna izmerena vrednost tolerancije na hod pre tretmana iznosila je $M=8,54 \pm 5,50$, a nakon 3 meseca: $M=17,05 \pm 8,80$ (Grafikon 5).

Tolerancija na vertikalno opterećenje statistički je značajno viša 3 meseca nakon tretmana pokazuje ANOVA ponovljenih merenja ($F=65,47$, $p=0,000$). Veća je tolerancija 3 meseca nakon tretmana ($M=25,84 \pm 11,24$) u odnosu na početno merenje ($M=16,30 \pm 9,79$) (Grafikon 6).

Mišićna snaga statistički je značajno viša 3 meseca nakon tretmana pokazuje ANOVA ponovljenih merenja ($F=26,62$, $p=0,000$). Veća je mišićna snaga 3 meseca nakon tretmana ($M=4,86 \pm 0,34$) u odnosu na početno merenje ($M=3,81 \pm 0,77$) (Grafikon 7).

Obim kolena manji je, statistički značajno, 3 meseca nakon tretmana ($M=42,12 \pm 3,77$) u odnosu na početno merenje ($M=42,83 \pm 4,10$), $F=9,18$, $p=0,000$ (Grafikon 8).

Linearnom regresijom ispitali smo da li bol utiče na toleranciju na hod. Pored bola ispitali smo i uticaj pola, starosti, BMI i stepena obrazovanja. Od svih navedenih varijabli, samo bol utiče na uspešnost fizikalne terapije mernu kroz toleranciju na hod ($\beta=-0,834$, $p=0,000$, $CI=-6,866 - -2,905$). Što veći inicijalni bol osećaju pacijenti, to je niža vrednost tolerancije na hod (Grafikon 9).

Linearnom regresijom ispitali smo da li bol utiče na toleranciju na vertikalno opterećenje. Pored bola ispitali smo i uticaj pola, starosti, BMI i stepena obrazovanja. Od svih navedenih varijabli, samo bol utiče na uspešnost fizikalne terapije merenu kroz toleranciju na vertikalno opterećenje ($\beta=-0,783$, $p=0,000$, $CI=-8,462 - -3,255$). Što veći inicijalni bol osećaju pacijenti, to je niža vrednost tolerancije na vertikalno opterećenje (Grafikon 10).

Linearnom regresijom ispitali smo da li bol utiče na mišićnu snagu. Pored bola, ispitali smo i uticaj pola, starosti, BMI i stepena obrazovanja. Od svih navedenih varijabli, samo starost utiče na uspešnost fizikalne terapije mernu kroz mišićnu snagu ($\beta=-,506$, $p=0,002$, $CI=-,039 - -,010$). Što su pacijenti stariji, to je niža vrednost mišićne snage (Grafikon 11).

Linearnom regresijom ispitali smo da li bol utiče na obim kolena. Pored bola, ispitali smo i uticaj pola, starosti, BMI i stepena obrazovanja. Od svih navedenih varijabli, na obim kolena utiče jačina bola ($\beta=,469$, $p=0,011$, $CI=,286 - 2,066$) i starost ($\beta=,292$, $p=0,020$, $CI=,026 - 0,284$). Što veći inicijalni bol osećaju ispitanici i što su stariji, to je viša vrednost na obimu kolena (Grafikon 12).

DISKUSIJA

U istraživanje koje smo sproveli bilo je uključeno 37 ispitanika oba pola. Većinu ispitanika činile su žene (70,3%), dok je muškaraca bilo 29,7%. Prosečna starost na uzorku iznosila je $62,9 \pm 7,12$ godina.

Prema istraživanju koje je sproveo Nagao sa saradnicima (2017), povećan rizik da obole od osteoartraze kolena imaju osobe koje se bave profesionalnim sportom, odnosno osobe koje praktikuju prekomernu fizičku aktivnost. U ovom istraživanju se navodi da povećan rizik takođe imaju i osobe koje imaju slabu mišićnu snagu četvoroglavog mišića buta. Na osnovu informacija koje su dobijene epidemiološkim ispitivanjima, u ovom istraživanju je navedeno da osobe koje se bave rekreativno sportom imaju manji rizik da obole od osteoartraze kolena [13].

O'Neill sa saradnicima (2018) navodi da je osteoartraza bolest celog zgloba, a ne njegovih pojedinih delova. Podaci koji su dobijeni u njegovom istraživanju, na osnovu snimanja zgloba magnetnom rezonancom, ukazuju na to da je bol kod osteoartraze povezan sa brojnim strukturnim faktorima, uključujući prisutnost lezija koštane srži, kao i sinovitis. U ovom istraživanju je takođe navedeno da poremećena senzibilizacija perifernih i centralnih živaca može doprinijeti u nastanku bola kod pacijenata sa osteoartrazom [14].

Kai Fu sa saradnicima (2018) navodi da se kod pacijenata sa osteoartrazom javljaju tri vrste bola u zglobu, u zavisnosti od stepena oštećenja i vremena koje je prošlo od nastanka degenerativnih promena: nociceptivna bol, upalna (inflamatorna) bol i neuropatska bol. Dokazano je da bolje razumevanje ovih multifaktorijalnih komponenti boli kod osteoartraze dovodi do razvoja učinkovitijih i sigurnijih tretmana boli [15].

Medikamentozna terapija boli kod pacijenata sa osteoartrazom najčešće obuhvata lekove poput glukokortikoida i metotreksata, koji najčešće dovode do smanjenja boli, navodi se u istraživanju Conaghana i saradnika (2019). U ovom istraživanju se navodi da iako centralni nociceptivni putevi doprinose nastanku boli kod osteoartraze, ukrštanje između imunološkog sistema i nociceptivnih neurona je ključno za nastanak upalne boli, stoga bi se novi terapijski modeli mogli usmeriti ka ovom saznanju [16].

Prema istraživanju koje je sproveo Paterson sa saradnicima (2018), medikamentozna terapija osteoartraze obuhvata primenu analgetika i antiinflamatornih lekova u najvećem broju slučajeva, a od nemedikamentoznih procedura, tu je najčešće primena različitih modaliteta fizikalne terapije, najčešće terapije vežbanjem, odnosno kineziterapije. Kod ovih pacijenata se povremeno aplikuju i intraartikularne injekcije i to najčešće glukokortikoida i hijaluronske kiseline. Intraartikularna primena glukokortikoida se preporučuje uopšteno, ali ne i univerzalno kod svih pacijenata, pogotovo za kratkotrajno ublažavanje boli, jer su pozitivni učinci glukokortikoida vidljivi samo par sedmica. U ovom istraživanju je navedeno da primena kortikosteroida može da ima negativan uticaj na hrskavicu kolena [17].

Sayers sa saradnicima je u svom istraživanju (2012) dokazao da su treninzi snage velikom brzinom (engl. *high-speed power training* – HSPT), kao i treninzi snage malom brzinom (engl. *slow-speed strength training* – SSST) efikasni u smanjenju boli i poboljšanju funkcionalnosti kod pacijenata sa osteoartrazom kolena. U ovom istraživanju je dokazano da trening snage malom brzinom ima više benefita i koristi od treninga snage velikom brzinom [18].

Sve veći broj kliničkih i eksperimentalnih studija ukazuje na to da je ekstrakorporalna terapija udarnim talasima (engl. *Extracorporeal shockwave therapy* – ESWT) veoma efikasna u terapiji osteoartraze kolena. Utvrđeno je da ESWT ima modifikujuće učinke na hrskavicu i suphondralnu kost, te da pozitivno utiče na kliničke tegobe kod pacijenata, prvenstveno na smanjenje boli i ograničenu pokretljivost zglobova. Specifična strategija lečenjem ovim modelom fizikalne terapije još uvek nije tačno utvrđena [19].

Alcade sa saradnicima (2017) u svom istraživanju o uticaju hidroterapije na percepciju

bola kod pacijenata sa osteoartrozom kolena navodi da je hidroterapija veoma sigurna i učinkovita procedura u lečenju osteoartroze kolena, jer uranjanje kolena u toplu vodu dovodi do smanjenja opterećenja koje deluje na zglob, smanjenja simptoma boli, kao i poboljšanja funkcionalnosti i kvaliteta života. Na osnovu ovih pretpostavki, u ovom istraživanju je formirana hipoteza koja kaže da hidroterapija, kao modalitet fizikalne terapije, dovodi do povećanja praga boli, poboljšanja funkcionalne sposobnosti, te poboljšanja kvaliteta života starijih osoba sa osteoartrozom kolena [20].

U istraživanju koje je sproveo Skou sa saradnicima (2019) navedeno je da bi pacijenti sa osteoartrozom kolena i kuka trebalo prvenstveno da se leče u primarnoj nezi neoperativnim putem. U ovom istraživanju je navedeno da terapija vežbanjem barem jednako učinkovito ublažava simptom boli, kao i analgetski lijekovi, bez štetnih posledica [21].

U zaključku istraživanja koje je sproveo Deyle sa saradnicima (2020), a koje je proučavalo efekte fizikalne terapije nasuprot primeni glukokortikoidnih injekcija, navedeno je da pacijenti sa osteoartrozom kolena kojima su praktikovali modalitete fizikalne terapije imaju manje boli i funkcionalnih smetnji nakon 1 godine od pacijenata koji su primali injekcije glukokortikoida [22].

U zaključku istraživanja Sombića (2020) navodi se da fizikalna terapija sa kineziterapijom dovodi do smanjenja bola i poboljšanja funkcionalnog statusa u svim posmatranim parametrima (intenzitet bola, tolerancija na hod, tolerancija na vertikalno opterećenje, mišićna snaga, obim kolena, fleksija i ekstenzija kolena). U ovom istraživanju je zaključeno da je ekstenzija kolena kod pacijenata nakon 10 terapijskih dana ostala nepromenjena, dok se ekstenzija kolena statistički značajno povećala 3 meseca nakon kontinuirane primene fizikalnih procedura [9].

ZAKLJUČAK

1) Bol utiče na uspešnost fizikalne terapije merenu kroz toleranciju na hod (što veći inicijalni bol osećaju pacijenti, to je niža vrednost tolerancije na hod).

2) Nakon 3 meseca primene fizikalne terapije kod pacijenata sa osteoartrozom kolena smanjen je intenzitet bola, došlo je do povećanja tolerancije na hod, povećanja tolerancije na vertikalno opterećenje, povećala se mišićna snaga i smanjen je obim kolena.

3) Bol utiče na uspešnost fizikalne terapije merenu kroz toleranciju na vertikalno opterećenje (što veći inicijalni bol osećaju pacijenti, to je niža vrednost tolerancije na vertikalno opterećenje).

4) Starost utiče na uspešnost fizikalne terapije merenu kroz mišićnu snagu (što su pacijenti stariji, to je niža vrednost mišićne snage).

LITERATURA

- [1] Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *British medical bulletin*. 2013 Mar 1;105(1):185-99.
- [2] Vina ER, Kwok CK. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Current opinion in rheumatology*. 2018 Mar;30(2):160.
- [3] Neogi T, Zhang Y. Epidemiology of osteoarthritis. *Rheumatic Disease Clinics*. 2013 Feb 1;39(1):1-9.
- [4] Argenson JN, Parratte S, Ollivier M. Therapeutic approaches to gonarthrosis. *Revue de l'infirmiere*. 2016 Aug 1;223:25-7.
- [5] Kan HS, Chan PK, Yan CH, Chiu PK, Yeung SS, Ng YL et al. Non-surgical treatment of knee osteoarthritis. *Hong Kong Medical Journal*. 2019.
- [6] Michael JW, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Deutsches Arzteblatt International*. 2010 Mar;107(9):152.

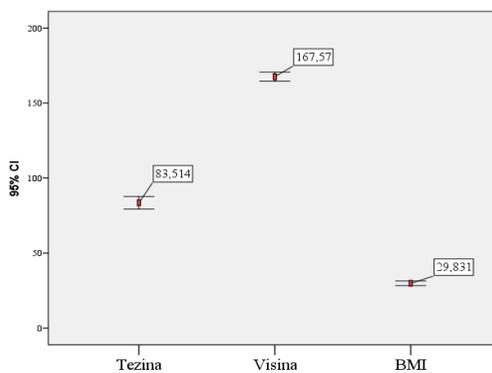
- [7] Dieppe PA, Lohmander LS. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *The Lancet*. 2005 Mar 12;365(9463):965-73.
- [8] Hassan H, Walsh DA. Central pain processing in osteoarthritis: implications for treatment. *Pain management*. 2014 Jan;4(1):45-56.
- [9] Sombić M. Značaj kineziterapije u lečenju pacijenata sa osteoartrozom kolena. Kongres studenata Medicinskog fakulteta u Novom Sadu. 2021; 193: 67.
- [10] Avdić D, Pecar D, Mujić-Skikić E, Pecar E. Osteoarthritis, application of physical therapy procedures. *Bosnian journal of basic medical sciences*. 2006 Aug;6(3):84.
- [11] Borisovskaya A, Chmelik E, Karnik A. Exercise and chronic pain. *Advances in experimental medicine and biology*. 2020 Jan 1;1228:233-53
- [12] Tanaka R, Ozawa J, Kito N, Moriyama H. Efficacy of strengthening or aerobic exercise on pain relief in people with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical rehabilitation*. 2013 Dec;27(12):1059-71.
- [13] Nagao, Masashi, et al. Physical activity for knee osteoarthritis. *Clinical calcium*, 2017, 27.1: 25-30.
- [14] O'Neill, Terence W.; Felson, David T. Mechanisms of osteoarthritis (OA) pain. *Current osteoporosis reports*, 2018, 16.5: 611-16.
- [15] Fu, Kai; Robbins, Sarah R.; McDougall, Jason J. Osteoarthritis: the genesis of pain. *Rheumatology*, 2018, 57.suppl_4: iv43-iv50.
- [16] Conaghan, Philip G., et al. Therapeutic options for targeting inflammatory osteoarthritis pain. *Nature Reviews Rheumatology*, 2019, 15.6: 355-63.
- [17] Paterson, Kade L., et al. Efficacy of intra-articular injections of platelet-rich plasma as a symptom-and disease-modifying treatment for knee osteoarthritis-the RESTORE trial protocol. *BMC musculoskeletal disorders*, 2018, 19.1: 1-11.
- [18] Sayers S, Gibson K, Cook S. Effect of high-speed power training on muscle performance, function, and pain in older adults with knee osteoarthritis: A pilot investigation. *Arthritis care & research*, 2012, 64.1: 46-53.
- [19] An S, Li J, Xie W, Yin N, Li Y, Hu Y. Extracorporeal shockwave treatment in knee osteoarthritis: therapeutic effects and possible mechanism. *Bioscience Reports*, 2020, 40.11: BSR20200926.
- [20] Alcade G, Fonseca C, Boscoa F, Goncalves R, Bernardo C, Pianna B, et al. Effect of aquatic physical therapy on pain perception, functional capacity and quality of life in older people with knee osteoarthritis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2017, 18.1: 1-6.
- [21] Skou ST, Roos EM. Physical therapy for patients with knee and hip osteoarthritis: supervised, active treatment is current best practice. *Clin Exp Rheumatol*, 2019, 37.suppl 120: 112-17.
- [22] Deyle GD, Allen CS, Allison SC, Gill NW, Hando BR, Petersen EJ, et al. Physical therapy versus glucocorticoid injection for osteoarthritis of the knee. *New England Journal of Medicine*, 2020, 382.15: 1420-29.



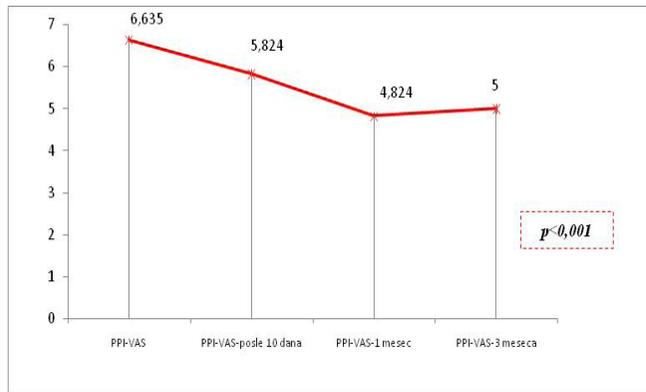
Grafikon 1. Struktura uzorka prema polu



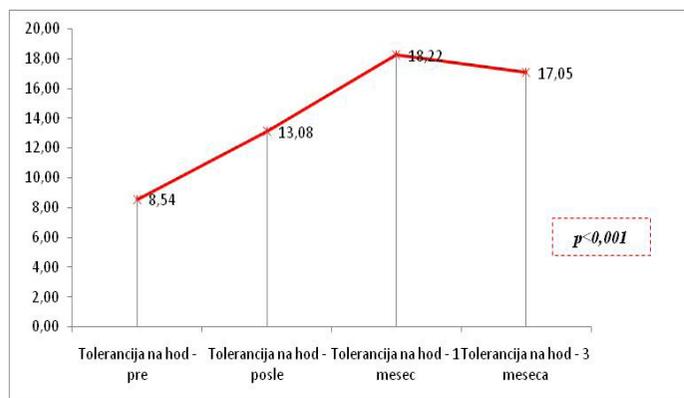
Grafikon 2. Prosečna starost ispitanika



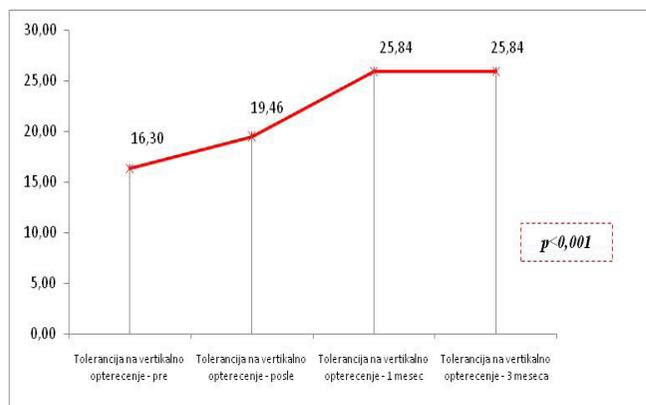
Grafikon 3. Prosečna težina, visina i BMI indeks



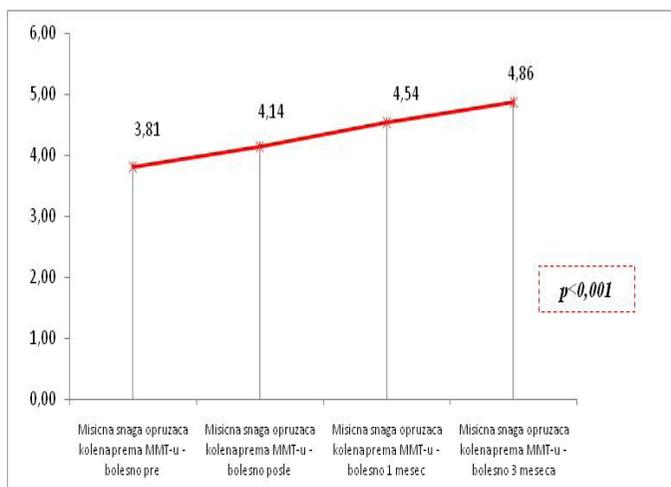
Grafikon 4. Razlika u intenzitetu subjektivnog osećaja bola pre, 10 dana nakon i 3 meseca nakon završenog tretmana



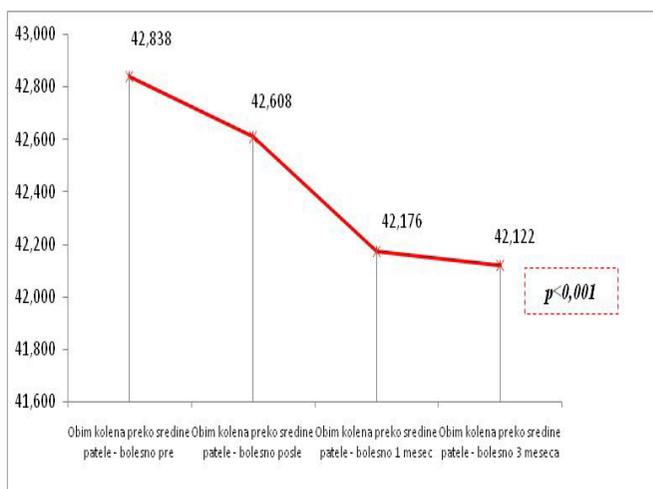
Grafikon 5. Razlika u toleranciji na hod pre, 10 dana nakon i 3 meseca nakon završenog tretmana



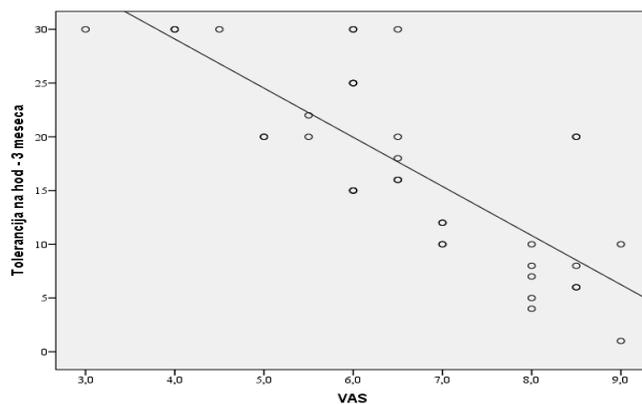
Grafikon 6. Razlika u toleranciji na vertikalno opterećenje pre, 10 dana nakon i 3 meseca nakon završenog tretmana



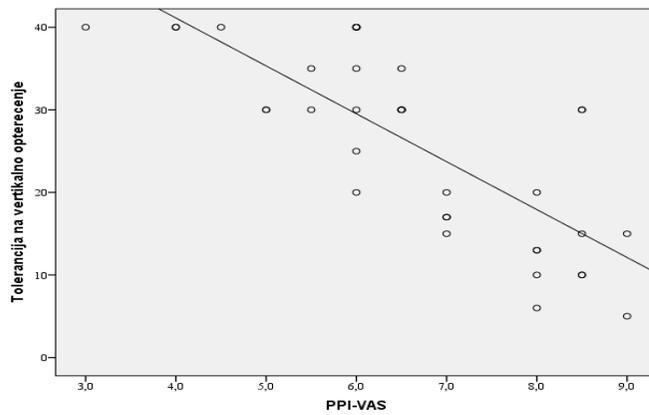
Grafikon 7. Razlika u mišićnoj snazi pre, 10 dana nakon i 3 meseca nakon završenog tretmana



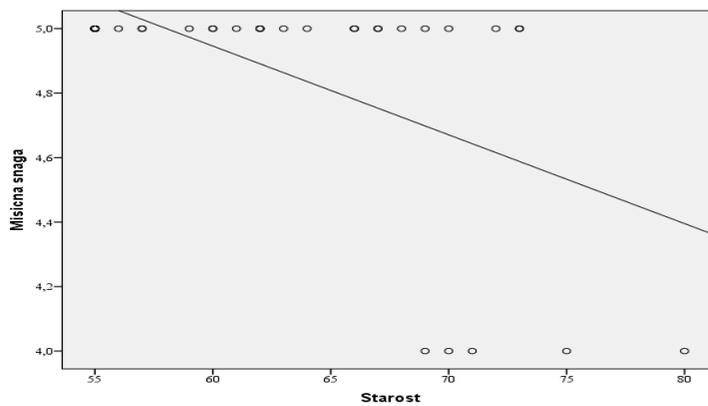
Grafikon 8. Razlika u obimu kolena pre, 10 dana nakon i 3 meseca nakon završenog tretmana



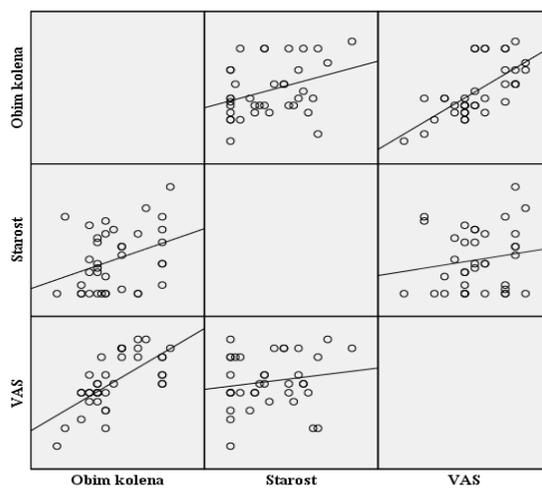
Grafikon 9. Uticaj bola na toleranciju na hod



Grafikon 10. Uticaj bola na toleranciju na vertikalno opterećenje



Grafikon 11. Uticaj bola na mišićnu snagu



Grafikon 12. Uticaj bola i starosti na obim kolena

IMPACT OF PAIN ON EFFECT OF PHYSICAL THERAPY IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE

Author: MILAN SOMBIĆ

Email: lemilemi99@hotmail.com

Mentor: Assist. Prof. Jelena Zvekić Svorcan

Special Hospital for Rheumatic Diseases Novi Sad

Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: Osteoarthritis of the joints is a chronic, degenerative joint disease that is accompanied by pain and reduced functionality.

Aim: To examine the impact of pain on the effect of physical therapy in patients with osteoarthritis of the knee.

Material and Methods: The retrospective study included 37 subjects of both sexes, ≥ 55 years of age, with osteoarthritis of the knee, treated at the Special Hospital for Rheumatic Diseases Novi Sad. A stable dose of nonsteroidal anti-inflammatory drugs was administered to all patients examined 14 days prior to testing and was not increased during the follow-up. The data from medical documentation were used from earlier databases. The data taken from the medical documentation are: sex, age, body height and body weight, and the body mass index. In all patients, pain and the effect of physical therapy were analyzed before, after 10 therapeutic days, after a month and after 3 months in terms of pain assessment (using the Visual Analogue Scale), gait tolerance (in minutes), vertical load tolerance (in minutes), muscle strength according to the manual muscle test and knee circumference over the middle of the patella (cm).

Results: The majority of respondents were female (70.3%). Average age was 62.9 ± 7.12 years. Pain was statistically significantly associated with gait tolerance ($\beta = -0.834$, $p = 0.000$, $CI = -6.866 - -2.905$), vertical load tolerance ($\beta = -0.783$, $p = 0.000$, $CI = -8.462 - -3.255$) and knee circumference ($\beta = .469$, $p = 0.011$, $CI = .286 - 2.066$).

Conclusion: Initial pain has an impact on the effect of physical therapy. The greater the initial pain experienced by patients, the lower the value of gait tolerance and vertical load tolerance.

Keywords: osteoarthritis; pain; physical therapy

ELEKTROKARDIOGRAFSKE KARAKTERISTIKE PACIJENATA SA HIPERTROFIČNOM KARDIOMIOPATIJOM

Autor: MIRNA USORAC

e-mail: usoracmirna@gmail.com

Mentor: Asist. dr Andrej Preveden

Katedra za internu medicinu

Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Hipertrofična kardiomiopatija predstavlja poremećaj srčanog mišića, koji karakteriše asimetrična ili simetrična hipertrofija miokarda lijeve komore srca. To je najčešće nasljedno oboljenje miokarda, čija dijagnoza često biva postavljena sa zakašnjenjem. Elektrokardiografija je svakidašnja, dostupna, neinvazivna, jeftina i brza dijagnostička metoda, koja nije komplikovana za tumačenje, a koja različitim pokazateljima može da pobudi sumnju i ukaže na postojanje hipertrofične kardiomiopatije.

Cilj: Ova studija se sprovodi sa ciljem da se ustanove elektrokardiografske karakteristike pacijenata sa hipertrofičnom kardiomiopatijom, da se utvrde promjene i pokazatelji koji najpouzdanije ukazuju na ovo oboljenje, kao i da se provjeri preciznost postojećih EKG kriterijuma koji se koriste kao pokazatelji hipertrofije lijeve komore.

Materijal i metode: U ovoj studiji, koja je sprovedena retrospektivno, koristila se medicinska dokumentacija grupe od 42 pacijenta sa potvrđenom dijagnozom hipertrofične kardiomiopatije. Analizirali su se sledeći podaci: istorija bolesti pacijenta, laboratorijski nalazi, EKG, ehokardiografija.

Rezultati: Sinus ritam je zabilježen kod 95,2% pacijenata, dok je atrijalna fibrilacija zapažena kod 4,8% pacijenata. Srčana osovina u najvećem postotku ispitanih skreće ulijevo. Nijedan indeks nije pokazao povezanost sa hipertrofijom interventrikularnog septuma, dok su Sokolow aVL i Cornell Voltage indeksi pokazali osrednju pozitivnu, a Cornell Product graničnu značajnu povezanost sa debljinom posterolateralnog zida.

Zaključak: Elektrokardiografske karakteristike pacijenata koje smo ispitivali u ovoj studiji ne nisu pokazale kao specifične za ovo oboljenje. Vrijednosti Sokolow aVL i Cornell Voltage indeksa najbolje ukazuju na stepen hipertrofije posterolateralnog zida lijeve komore, dok nijedan od indeksa nije povezan sa stepenom hipertrofije interventrikularnog septuma.

Ključne riječi: Hipertrofična kardiomiopatija; hipertrofija lijeve komore; elektrokardiografija; miokard; ehokardiografija

UVOD

Hipertrofična kardiomiopatija predstavlja oboljenje srčanog mišića, koji karakteriše asimetrična ili simetrična hipertrofija (zadebljanje) miokarda lijeve komore srca, bez očiglednog uzroka. Za potvrdu dijagnoze hipertrofične kardiomiopatije neophodno je isključiti sve potencijalne uzroke hipertrofije lijeve komore, kao što su: stenoza aortnog zaliska, dugotrajna arterijska hipertenzija, amiloidoza i druge infiltrativne bolesti [1].

Oboljenje se javlja nasljedno: autozomno dominantno (kod oko polovine bolesnika), usljed mutacije jednog od gena koji su odgovorni za sintezu proteina srčane sarkomere,

među kojima su najčešće mutacije za miozin vezujući protein C (MYBPC3) i teški lanac beta miozina (MYH7). Takođe, može se javiti i sporadično, iako je to rjeđe i pretpostavlja se da se radi o novonastalim mutacijama pomenutih gena [2].

Hipertrofična kardiomiopatija je relativno rijetko oboljenje sa prevalencom od oko 0,2% u opštoj populaciji. Najčešće se javlja između treće i pete decenije života, te je pretežno u pitanju hipertrofija zidova lijeve komore i asimetrična hipertrofija septuma, što se patofiziološki ispoljava hiperkontraktilnošću lijeve komore, smanjenom kontraktilnošću septuma i poremećajem dijastolne funkcije, a potom i sistolne (smanjeno sistolno pražnjenje i dijastolno punjenje). Ejekciona frakcija lijeve komore je povećana, a rastegljivost smanjena. Može biti prisutna i opstrukcija izlaznog trakta lijeve komore, zbog hipertrofičnog septuma. Ovaj poremećaj srčanog mišića je često uzrok iznenadne smrti, kao i njegova prva manifestacija. Obično se ispoljava kod mladih ljudi pri fizičkom naporu. Zbog toga je ponekad teško uspostaviti dijagnozu hipertrofične kardiomiopatije, pa se često desi da ostane nedijagnostikovana. Većinom, pacijenti nemaju simptome, a ako su prisutni, to su najčešće dispneja, bol u grudima, nesvjestice, vrtoglavice i zamor, koji nisu patognomonični [3].

Auskultatorni nalaz kod hipertrofične kardiomiopatije može biti potpuno uredan, ali može biti prisutan i grubi sistolni ejekcioni šum. On se najbolje čuje uz donji lijevi rub sternuma i na apeksu srca.

Klinička dijagnoza se bazira na hipertrofiji lijeve komore miokarda, koja nije uzrokovana nijednim drugim poremećajem i objašnjivim uzrokom, pomoću ehokardiografije ili magnetne rezonance. Elektrokardiografija može pokazati znake hipertrofije lijeve komore, pomjeranje srčane osovine ulijevo, duboke i široke Q zupce u odvodima I, aVL, V5 i V6. T talasi su takođe abnormalnog izgleda: duboki, simetrični, negativni, uz depresiju ST segmenta. Ako postoji hipertrofija lijeve pretkomore, pronalazimo proširen i dvofazan P talas, te se može uočiti prisustvo bloka lijeve, a rjeđe desne grane. Takođe su česte atrijalne fibrilacije. Kontinuirani 24-časovni Holter monitoring omogućava dijagnostiku aritmija, među kojima su pored atrijalne fibrilacije veoma česte supraventrikularne i ventrikularne ekstrasistole, ali i ventrikularna tahikardija, koja može biti uzrok sinkope [4].

Za otkrivanje hipertrofije lijeve komore pomoću elektrokardiografije ustanovljeni su posebni indeksi koji se zasnivaju na voltaži QRS kompleksa u različitim odvodima. Među njima najčešće korišteni je *Sokolow-Lyon* indeks, a osim ovog postoje još *Sokolow aVL*, *Cornell Voltage*, *Cornell Product*, *Romhilt* i *Siegel* [5].

Pored ehokardiografije, najpouzdaniji nalaz hipertrofične kardiomiopatije bi mogla dati biopsija srčanog mišića, što je invazivna i veoma rizična procedura. Karakterističan patohistološki nalaz hipertrofične kardiomiopatije je poremećaj cjelokupne arhitekture hipertrofičnih kardiomiocita. Oni izgledaju razgranato i između njih se može pronaći promjenljiva količina intersticijalne fibroze. Hipertrofični kardiomiocit je najvažniji indikator hipertrofije (Slika 1). Ona se prepoznaje i određuje po dijametru ćelije, koji je fiziološki 5–12 μm . Dijametar promjera do 20 μm ukazuje na blagu hipertrofiju, kod umjerene hipertrofije on iznosi do 25 μm , a kod teškog oblika je 25–30 μm . U hipertrofičnom kardiomiocitu možemo pronaći uvećano jedro (ili dva) i bizarnog izgleda [6].

Za liječenje se najčešće koriste blokatori beta-receptora i antagonisti kalcijumovih kanala. U slučaju postojanja plućne kongestije mogu se primijeniti diuretici. Kod pacijenata koji imaju teške ventrikularne aritmije, neophodna je upotreba antiaritmika, a ukoliko je povećan rizik od iznenadne srčane smrti, indikovana je ugradnja implantabilnog kardioverter defibrilatora [6]. Provodi se i profilaksa endokarditisa, naročito kod pacijenata sa mitralnom regurgitacijom. Hirurško liječenje (miotomija ili miektomija), u vidu resekcije hipertrofičnog septuma dovodi do trajnog poboljšanja, ali se sprovodi kod pacijenata koji ne reaguju na prethodno navedene terapije, jer operativni mortalitet iznosi oko 5% [8].

Tok hipertrofične kardiomiopatije je varijabilan. Postoje bolesnici kod kojih se sa

vremenom zapaža stabilizacija i/ili poboljšanje simptoma, dok postoje asimptomatski bolesnici kod kojih uslijedi iznenadna i nagla smrt. Godišnji mortalitet iznosi oko 3%. Smrtnost je veća u dječijem i adolescentnom uzrastu i iznosi oko 6%. Pacijenti koji se smatraju izloženim većem riziku su oni koji imaju izraženu hipertrofiju lijeve komore, mlađi su od 30 godina, imaju pozitivnu porodičnu anamnezu hipertrofične kardiomiopatije, ventrikularnu tahikardiju, te sinkopu u anamnezi [10].

Cilj ovog istraživanja je da se ustanove elektrokardiografske karakteristike pacijenata sa hipertrofičnom kardiomiopatijom, da se utvrde promjene i pokazatelji koji najpouzdanije ukazuju na ovo oboljenje, kao i da se provjeri preciznost postojećih EKG kriterijuma koji se trenutno koriste kao pokazatelji hipertrofije lijeve komore.

MATERIJAL I METODE

Ova studija je izvršena retrospektivno, uvidom u medicinsku dokumentaciju, u periodu 14. januara – 14. aprila 2021. godine. Istraživanjem je obuhvaćena grupa od 42 pacijenta sa već potvrđenom dijagnozom hipertrofične kardiomiopatije. Dijagnoza hipertrofične kardiomiopatije postavljena je na osnovu ehokardiografskog pregleda kojim je izmjerena debljina zida lijeve komore ≥ 15 mm, u odsustvu drugih srčanih ili sistemskih bolesti koje bi mogle biti uzrok hipertrofije lijeve komore, kao što su aortna stenozna ili arterijska hipertenzija. Analizirana je polna i starosna struktura, istorija bolesti, kliničke karakteristike, laboratorijski nalazi, EKG, te ehokardiografski nalazi svakog pacijenta. Elektrokardiografski kriterijumi za određivanje hipertrofije lijeve komore koji su korišteni su *Sokolow aVL*, *Cornell Voltage*, *Cornell Product* i *Sokolow-Lyon* indeks. Ovi indeksi računaju se mjerenjem i sabiranjem voltaže pojedinih komponenti QRS kompleksa u različitim odvodima. Detaljne formule za izračunavanje, kao i vrijednosti koje upućuju na prisustvo hipertrofije lijeve komore prikazani su u Tabeli 1. Referentne vrijednosti unikatne su za oba pola, izuzev za *Cornell Voltage*, kod koga postoji razlika u odnosu na pol. Dobijeni rezultati statistički su obrađeni primjenom Pirsonovog koeficijenta linearne korelacije i Studentovog t-testa. Statistički značajnim smatrane su vrijednosti $p < 0,05$.

REZULTATI

Istraživanjem su obuhvaćena 42 ispitanika, od kojih je 69,04% (29/42) muškog pola i 30,95% (13/42) ženskog pola. Prosječna starost pacijenata je iznosila 61,7 godina (37-82 godine). Prosječna vrijednost BMI je 29,5 ($\pm 4,1$). 19,1% (8/42) pacijenata je normalne uhranjenosti, 38,1% (16/42) pacijenata je prekomjerno uhranjeno, 35,7% (15/42) pacijenata posjeduje gojaznost prvog stepena, dok 7,1% (3/43) pacijenata posjeduje gojaznost drugog stepena. Posmatrajući kliničke karakteristike (Tabela 2), 61,9% (26/42) pacijenata osjeća zamor, 33,3% (14/42) osjeća bol u grudima, dok 33,3% (14/42) njih teško diše (dispneja), a 23,8% (10/42) pacijenata je asimptomatično.

Po NYHA klasifikaciji (Grafikon 1), stadijum I obuhvata 40,5% (17/42) pacijenata, dok u stadijum II spada 52,4% (22/42) pacijenata, a u stadijum III: 7,1% (3/42) pacijenata.

Pozitivan nalaz hipertrofične kardiomiopatije u porodičnoj istoriji posjeduje 19,04% (8/42) pacijenata.

Od komorbiditeta (Grafikon 2) su najčešće bili prisutni:

- 1) hronična opstruktivna bolest pluća: 9,5% (4/42) pacijenata
- 2) *diabetes mellitus*: 14,3% (6/42) pacijenata
- 3) bubrežna insuficijencija: 4,8% (2/42) pacijenata
- 4) bolest štitaste žlijezde: 4,8% (2/42) pacijenata

Prosječna vrijednost sistolnog pritiska iznosi 136,7 ($\pm 20,4$) mmHg, dok je za dija-stolni to 77,6 (± 10) mmHg. Sinus ritam je zabilježen kod 95,2% (40/42) pacijenata, dok je atrijalna fibrilacija zapažena kod 4,8% (2/42) pacijenata. Srčana osovina je kod 42,8% (18/42) pacijenata normalna, kod 52,4% (22/42) pacijenta skreće ulijevo, dok kod 4,8% (2/42) pacijenata skreće udesno (Tabela 3).

Posmatrajući *Sokolow aVL* indeks, njegova prosječna vrijednost iznosi 7,1 ($\pm 5,8$) mm, dok 26,2% (11/42) pacijenata ima vrijednosti preko 11 mm, a 73,8% (31/42) pacijenata ispod 11 mm (Grafikon 3).

Cornell Voltage: prosječna vrijednost ovog indeksa kod muškog pola iznosi 18,1 ($\pm 8,9$) mm, dok je kod ženskog pola 19,96 ($\pm 7,7$) mm. Broj pacijenata čije vrijednosti su preko granične je 10/42, odnosno 23,8%, dok je broj pacijenata čije su vrijednosti ovog indeksa ispod granične 32/42, odnosno 76,2% (Grafikon 4).

Prosječna vrijednost *Cornell Product* indeksa je 2161,8 ($\pm 1662,4$) mmms. 23,8% (10/42) pacijenata prelazi graničnu vrijednost, dok je 76,2% (32/42) ispod nje, odnosno ispod 2436 mm (Grafikon 5).

Sokolow-Lyon: prosječna vrijednost iznosi 20,5 ($\pm 10,9$) mm. 11,9% (5/42) pacijenata ima vrijednosti koje su iznad granične, dok 88,1% (37/42) pacijenata ima vrijednosti koje su manje od 35 mm (Grafikon 6).

Ehokardiografskim pregledom mjerena je debljina zidova lijeve komore u predjelu interventrikularnog septuma i posterolateralnog zida. Na oba mjesta debljina zidova je bila uvećana i to tako da je srednja vrijednost debljine interventrikularnog septuma iznosila 17,4 ($\pm 4,3$) mm, dok je srednja vrijednost posterolateralnog zida bila 15,5 ($\pm 3,4$) mm. Svi navedeni EKG kriterijumi za hipertrofiju lijeve komore analizirani su radi utvrđivanja korelacije sa stvarnom debljinom zidova izmjerene ehokardiografski (Tabela 4).

Dobijeni rezultati pokazali su da postoji osrednja pozitivna povezanost između *Sokolow aVL* indeksa i debljine posterolateralnog zida ($r=0,475$; $p<0,05$), kao i između *Cornell Voltage* indeksa i debljine posterolateralnog zida ($r=0,368$; $p<0,05$). Pored toga, granično značajna korelacija pronađena je između *Cornell Product* indeksa i debljine posterolateralnog zida ($r=0,290$; $p=0,063$). Debljina interventrikularnog septuma nije bila značajno povezana ni sa jednim EKG indeksom.

Za svaki od navedenih EKG indeksa analizirana je razlika između pacijenata sa pozitivnim i negativnim rezultatom u odnosu na graničnu vrijednost (Tabele 5, 6, 7, 8). Utvrđeno je da postoji statistički značajno veća debljina posterolateralnog zida kod pacijenata sa pozitivnim *Sokolow aVL* indeksom u odnosu na one sa negativnim (17,4 vs 14,8 mm, $p<0,05$), a isto je dobijeno i za *Cornell Voltage* (17,5 vs 14,8 mm, $p<0,05$) i *Cornell Product* indekse (17,4 vs 14,9 mm, $p<0,05$). Za debljinu interventrikularnog septuma nije pronađena statistički značajna razlika između pozitivnih i negativnih pacijenata ni kod jednog ispitivanog EKG indeksa.

DISKUSIJA

Ova studija je obuhvatila 42 ispitanika, te se pokazalo da je veći broj muškaraca sa dijagnostikovanom hipertrofičnom kardiomiopatijom, što se podudara sa podacima u literaturi, gdje se navodi da je ovaj poremećaj češće zastupljen kod muškog pola [5, 9, 10].

Posmatrajući BMI, većina pacijenata je prekomjerno uhranjena i gojazna, što se navodi kao najčešći faktor rizika za ispoljavanje simptoma i nepovoljan ishod hipertrofične kardiomiopatije, kao i za opstruktivni tip ovog poremećaja [12].

Najučestalija klinička karakteristika je, pored bola u grudima i otežanog disanja, zamor, što se u literaturi i radovima ne navodi kao specifičan simptom koji može ukazivati direktno na HCM [13]. Mali broj pacijenata je asimptomatski.

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da većina pacijenata ima blage simptome i pripada I i II grupi prema NYHA klasifikaciji (najzastupljeniji je drugi stadijum srčane insuficijencije), a da je gotovo četvrtina pacijenata u potpunosti asimptomatična, što odgovara podacima u literaturi [5]. Blaga klinička slika za hipertrofičnu kardiomiopatiju ipak ne mora da znači i dobru prognozu, s obzirom na to da ovi pacijenti imaju visok rizik za iznenadnu srčanu smrt.

Jako mali broj ispitanika ističe da u porodici postoje podaci o ovome oboljenju. Od udruženih bolesti najčešći je nalaz dijabetes melitusa. Prosječna vrijednost sistolnog prstiska je veća od fiziološke, dok je dijastolni pritisak u granicama normale.

Kod većine pacijenata je zabilježen sinusni ritam, dok se kod jako malog broja pacijenata uočava nalaz atrijalne fibrilacije, što se podudara sa podacima u literaturi [5, 11, 14].

Posmatrajući srčanu osovinu, studija ukazuje da većina pacijenata ima osovinu koja skreće ulijevo, zbog najučestalije zahvaćenosti mišićnog zida lijeve komore, što je takođe opisano i u drugim istraživanjima [5, 15].

Ispitivanjem indeksa koji se koriste kao elektrokardiografski kriterijumi za određivanje hipertrofije lijeve komore se u ovoj studiji ustanovilo da nijedan indeks pouzdano ne ukazuje na hipertrofiju interventrikularnog septuma, dok bi *Sokolow aVL* i *Cornell Product* indeksi mogli ukazivati na hipertrofiju posterolateralnog zida, jer je utvrđeno da je povećana debljina ovog zida kod pacijenata sa pozitivnim u odnosu na one sa negativnim vrijednostima ovih indeksa. Sva četiri ispitivana indeksa bila su pozitivna kod oko 1/4 pacijenata, što znači da prema rezultatima ove studije čak 3/4 pacijenata sa hipertrofičnom kardiomiopatijom nema pokazatelje hipertrofije lijeve komore na EKG-u, što je u saglasnosti sa podacima u literaturi i ukazuje na nisku senzitivnost elektrokardiografije za otkrivanje hipertrofične kardiomiopatije [5].

Analizom korelacije pokazalo se da su *Sokolow aVL* i *Cornell Voltage* indeksi najviše povezani sa debljinom posterolateralnog zida lijeve komore, te da veća vrijednost ovih indeksa ukazuje na teži stepen hipertrofije posterolateralnog zida. Ovo se poklapa sa rezultatima Monzo i sar. koji su takođe utvrdili da vrijednosti ova dva indeksa najbolje koreliraju sa maksimalnom debljinom zidova lijeve komore [5].

Sa druge strane, nijedan od četiri ispitivana indeksa nije imao značajnu povezanost sa debljinom interventrikularnog septuma. Takođe, vrijednosti *Cornell Voltage* indeksa pokazuju osrednju povezanost sa debljinom posterolateralnog zida, dok druga istraživanja pokazuju njegovu povezanost sa prednjim zidom i septumom [5].

ZAKLJUČAK

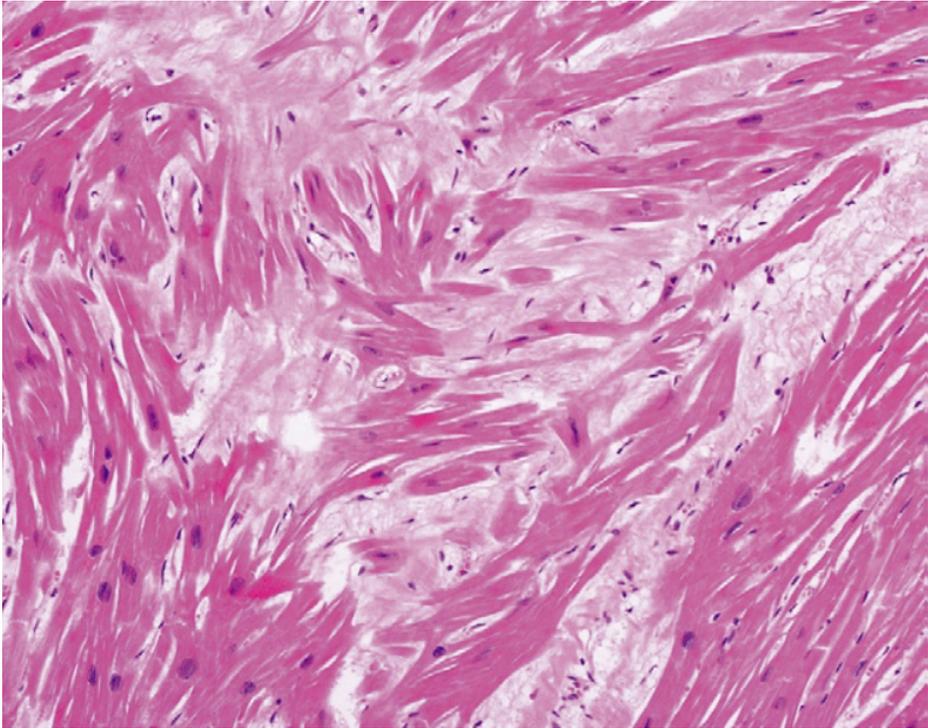
Elektrokardiografske karakteristike pacijenata koje smo ispitivali u ovoj studiji se nisu pokazale kao specifične za ovo oboljenje. Pored zabilježenog sinusnog ritma kod većine, javlja se atrijalna fibrilacija kod malog broja pacijenata. Takođe, karakterističan parametar je srčana osovina, koja zbog hipertrofije mišića lijeve komore skreće u lijevu stranu. Vrijednosti *Sokolow aVL* i *Cornell Voltage* indeksa najbolje ukazuju na stepen hipertrofije posterolateralnog zida lijeve komore, dok nijedan od indeksa nije povezan sa stepenom hipertrofije interventrikularnog septuma.

LITERATURA

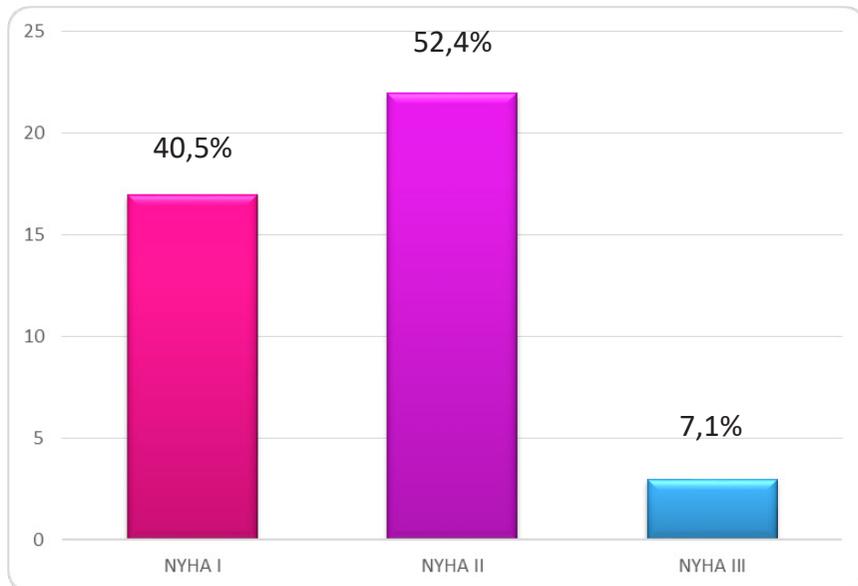
1. Marian A.J, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ. Res.* 2017;121:749–770.
2. Velicki L, Jakovljevic DG, Preveden A, Golubovic M, Bjelobrck M, Ilic A, et al. Genetic determinants of clinical phenotype in hypertrophic cardiomyopathy. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20:516.

3. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2013; 381:242-255.
4. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M, McKenna WJ. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5):873-879.
5. Monzo L, Martino A, Lanzillo C, Bencivenga S, Acitelli A, Fedele E, et al. Electrocardiographic voltage criteria in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med*. 2020 Sep;21(9):696-703.
6. Maron BJ, Shen WK, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342(6):365-373.
7. Elliott, P., & McKenna, W. J. Hypertrophic cardiomyopathy. *The Lancet*, 2004;363(9424):1881-91.
8. Manojlović, D.M, Bošković, D.B, Popović, O.P, Sekulić, S.S, Stajić, M.S. *Interna medicina*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva Beograd; 2003.p.296.
9. Olivotto, I.O, Maron, M.S.M, Adabag, S.A, Casey, S.A.C, Vargiu, D.V. Gender-Related Differences in the Clinical Presentation and Outcome of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;46(3): 480-7.
10. Finocchiaro, G.F, Magavern, E.M, Sinagra, G.S, Papadakis, M.P, Esteban, M.T.E. et al. Impact of Demographic Features, Lifestyle, and Comorbidities on the Clinical Expression of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American Heart Association* 2017;6(12): 3.
11. Dollar, A.L.D, Roberts, W.C.R. Usefulness of Total 12-Lead QRS Voltage Compared with Other Criteria for Determining Left Ventricular Hypertrophy in Hypertrophic Cardiomyopathy. *The American journal of medicine*. 1989;87(4): 379.
12. Fumagalli, C.F, Maurizi, N.M, Day, S.M.D, Ashley, E.A.A, Michels, M.M. et al. Association of Obesity With Adverse Long-term Outcomes in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA cardiology*. 2020;5(1): 65-72.
13. Maron, B.J.M, Bonow, R.O.B, Cannon, R.O.C, Leon, M.B.L, Epstein, S.E.E. Hypertrophic Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 1987;316(13): 844-52.
14. Perez-Riera, A.R.P.R, Armando de Lucca, A.A, Barbosa-Barros, R.B.B, Yanowitz, F.G.Y, Fortunato de Cano, S.F.C. et al. Value of Electro-Vectorcardiogram in Hypertrophic Cardiomyopathy. *A.N.E*. 2013;18(4): 316.
15. Yamaguchi, H.Y, Nishiyama, S.N, Nakanishi, S.N, Nishimura, S.N. Electrocardiographic, echocardiographic and ventriculographic characterization of hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy. *European Heart Journal*. 1983;4(Issue suppl_F): 105-19.
16. San Millán Tejado, B.S.M.T, Jou, C.J. Histopathology in HCM. *Global Cardiology Science & Practice*. 2018;2018(3): 20.

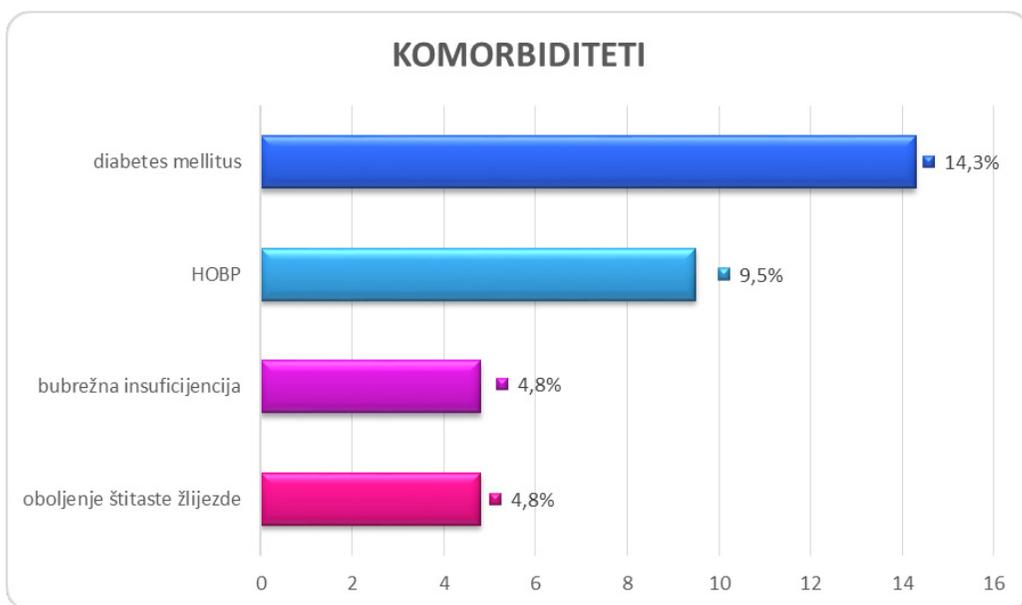
PRILOZI



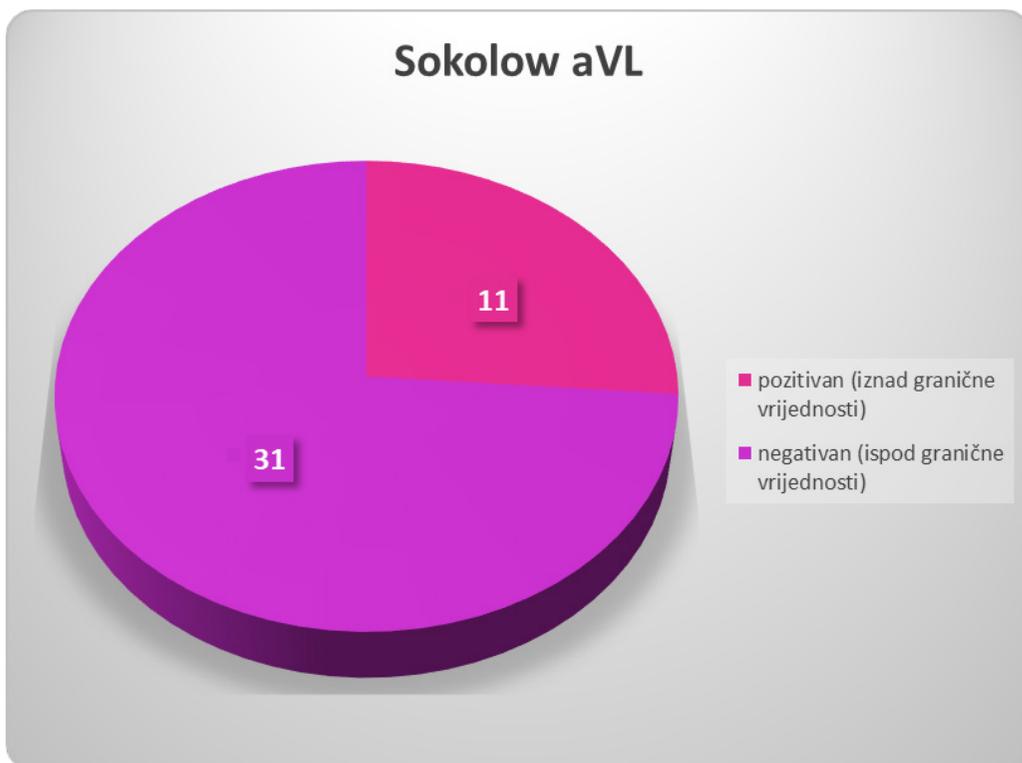
Slika 1. Izgled kardiomiocita kod pacijenta sa HCM [7]
(preuzeto iz: Elliott, P. & McKenna, W. J. (2004). Hypertrophic cardiomyopathy)



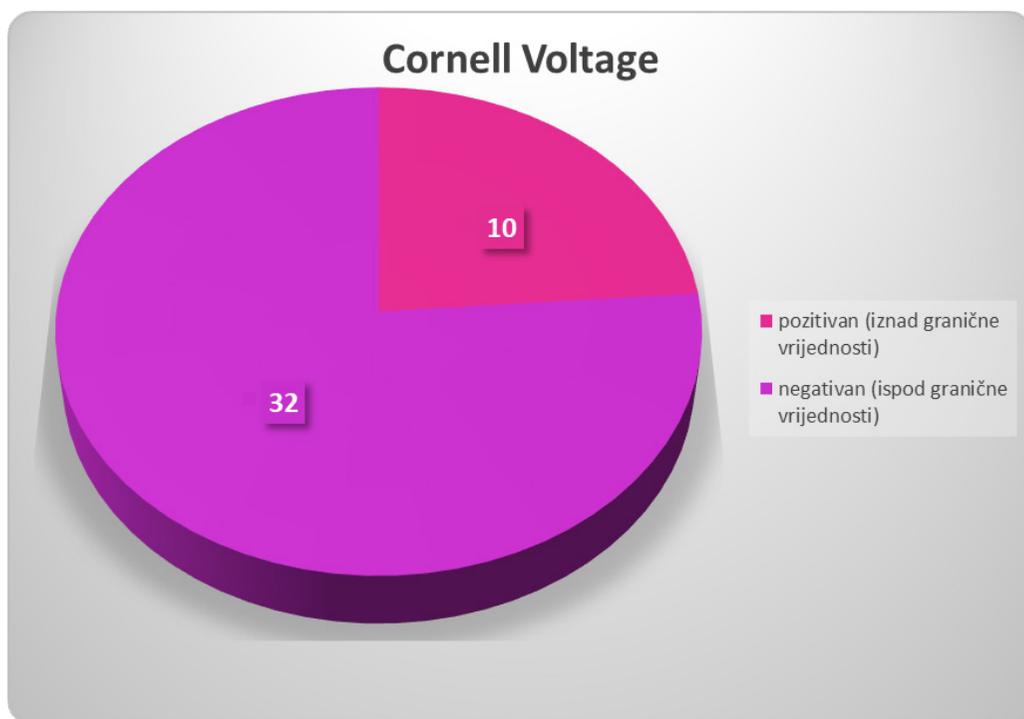
Grafikon 1. NYHA klasifikacija



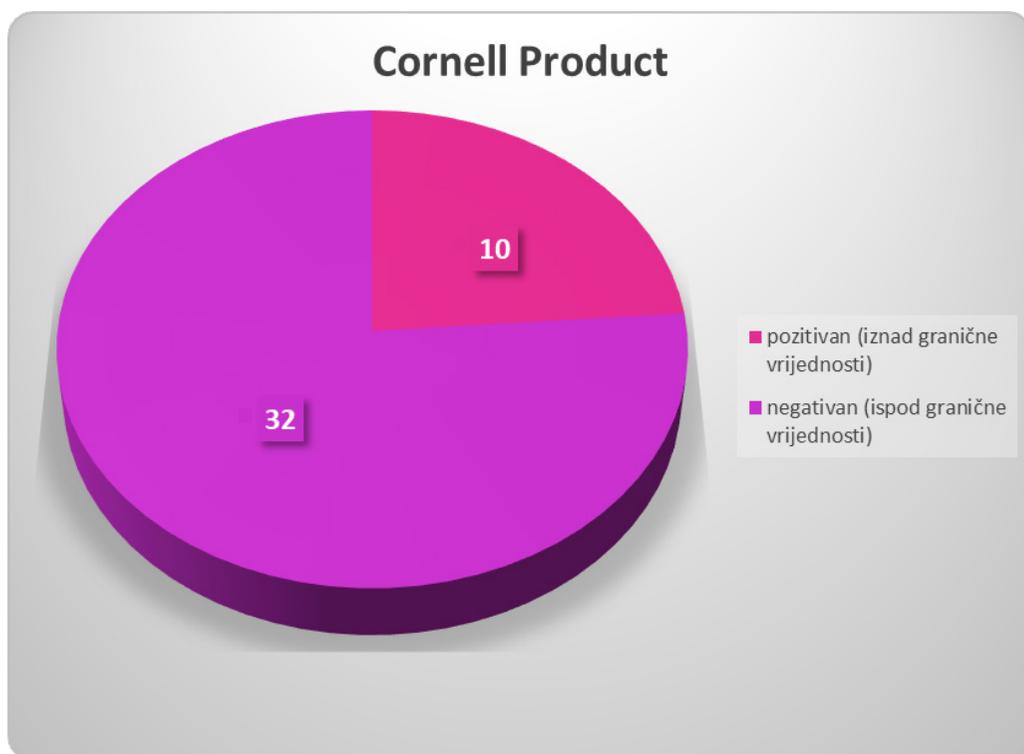
Grafikon 2. Komorbiditeti



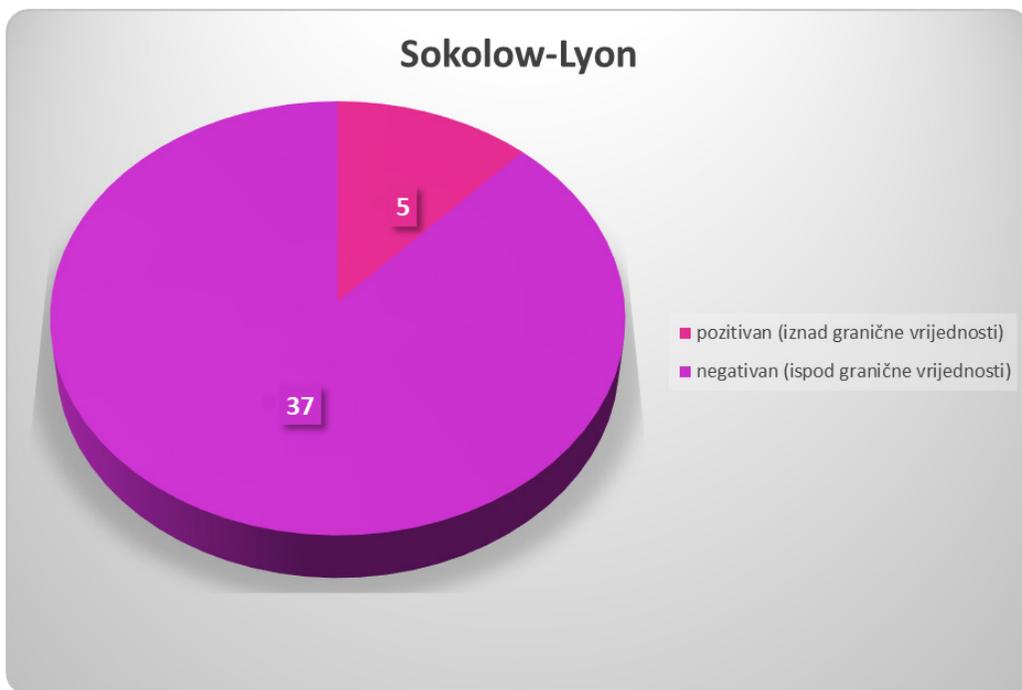
Grafikon 3. Broj pacijenata sa pozitivnim i negativnim vrijednostima *Sokolow aVL* indeksa



Grafikon 4. Broj pacijenata sa pozitivnim i negativnim vrijednostima *Cornell Voltage* indeksa



Grafikon 5. Broj pacijenata sa pozitivnim i negativnim vrijednostima *Cornell Voltage* indeksa



Grafikon 6. Broj pacijenata sa pozitivnim i negativnim vrijednostima *Sokolow-Lyon* indeksa

Tabela 1. Formule korištene za izračunavanje indeksa hipertrofije lijeve komore

Naziv	Formula za izračunavanje	Granična vrijednost za hipertrofiju lijeve komore
Sokolow aVL	$R(aVL)$	>11mm
Cornell Voltage	$R(aVL) + S(V3)$	>28mm (muškarci) >20mm (žene)
Cornell Voltage	$(R(aVL) + S(V3)) \times QRS$	>2436mmms
Sokolow-Lyon	$S(V1) + R(V5/V6)$	>35mm

Tabela 2. Kliničke karakteristike pacijenata

muški pol	29 pacijenata
ženski pol	13 pacijenata
starosna dob	61,7 godina (37-82)
zamaranje	26 pacijenata
bol u grudima	14 pacijenata
otežano disanje	14 pacijenata
odsustvo simptoma	10 pacijenata
NYHA I	17 pacijenata
NYHA II	22 pacijenta
NYHA III	3 pacijenta
porodična istorija DCM	1 pacijent
porodična istorija HCM	8 pacijenata

*DCM (*dilatative cardiomyopathy*)

*HCM (*hypertrophic cardiomyopathy*)

Tabela 3. Elektrokardiografske karakteristike pacijenata

sinus ritam	40 pacijenata
atrijalna fibrilacija	2 pacijenta
skretanje srčane osovine udesno	2 pacijenta
skretanje srčane osovine ulijevo	22 pacijenta
normalna srčana osovina	18 pacijenata

Tabela 4. Korelacija između EKG indeksa hipertrofije lijeve komore i ehokardiografski mjerene debljine zidova lijeve komore

		Interventrikularni septum	Posterolateralni zid
Sokolow aVL	r	-0,143	0,475*
	p	0,366	0,001
Cornell Voltage	r	0,094	0,368*
	p	0,556	0,016
Cornell Product	r	-0,013	0,290
	p	0,934	0,063
Sokolow Lyon	r	0,206	0,042
	p	0,191	0,793

Tabela 5. Poređenje razlika srednjih vrijednosti debljine zida lijeve komore u odnosu na *Sokolow aVL* indeks

	Sokolow aVL	N	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	p vrijednost
Interventrikularni septum	negativan	31	17,23	4,60	0.702
	pozitivan	11	17,82	3,63	
Posterolateralni zid	negativan	31	14,81	2,30	0.033*
	pozitivan	11	17,36	5,26	

Tabela 6. Poređenje razlika srednjih vrijednosti debljine zida lijeve komore u odnosu na *Cornell Voltage* indeks

	Cornell Voltage	N	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	p vrijednost
Interventrikularni septum	negativan	32	17,44	4,41	0.882
	pozitivan	10	17,20	4,29	
Posterolateralni zid	negativan	32	14,84	2,30	0.032*
	pozitivan	10	17,50	5,48	

Tabela 7. Poređenje razlika srednjih vrijednosti debljine zida lijeve komore u odnosu na *Cornell Product* indeks

	Cornell Product	N	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	p vrijednost
Interventrikularni septum	negativan	32	17,38	4,61	0.988
	pozitivan	10	17,40	3,53	
Posterolateralni zid	negativan	32	14,88	2,34	0.042*
	pozitivan	10	17,40	5,48	

Tabela 8. Poređenje razlika srednjih vrijednosti debljine zida lijeve komore u odnosu na *Sokolow-Lyon* indeks

	Sokolow-Lyon	N	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	p vrijednost
Interventrikularni septum	negativan	37	17,16	4,31	0.380
	pozitivan	5	19,00	4,64	
Posterolateralni zid	negativan	37	15,19	3,50	0.145
	pozitivan	5	17,60	2,30	

ELECTROCARDIOGRAPHIC FEATURES OF PATIENTS WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

Author: MIRNA USORAC

Email: usoracmirna@gmail.com

Mentor: TA Andrej Preveden

Department of Internal Medicine, Institute of Cardiovascular Diseases Vojvodina

Faculty of Medicine, University Novi Sad

Introduction: Hypertrophic cardiomyopathy represents a disorder of the heart muscle, which is characterized by asymmetric or symmetric hypertrophy of the left ventricular wall. Usually, it is an inherited disorder of the muscular part of the heart which is often diagnosed too late. Electrocardiography is an accessible, non-invasive, cheap and fast diagnostic method which can indicate an existence of hypertrophic cardiomyopathy with various indicators.

Aim: This study is conducted with the aim of establishing the electrocardiographic characteristics of patients with hypertrophic cardiomyopathy, to determine the changes and indicators that most reliably indicate this disorder, as well as to check the accuracy of the existing ECG criteria which are used as indicators of left ventricular hypertrophy.

Material and Methods: This retrospective study used and analysed patients' medical records as a method of its research. The following data were analyzed: patients' medical history, laboratory findings, ECG, and echocardiography.

Results: Sinus rhythm was registered in 95.2% of patients, while atrial fibrillation only in 4.8% of them. The majority of patients expresses left axis deviation of the heart. None of the indices show a connection with hypertrophy of the interventricular septum, while Sokolow aVL and Cornell Voltage showed a mediocre positive and Cornell Product a marginally significant association with the posterolateral wall thickness.

Conclusion: Electrocardiographic findings did not prove to be reliable for proving hypertrophic cardiomyopathy. Values of the Sokolow aVL and Cornell Voltage indices best indicate the degree of hypertrophy of the posterolateral wall of the left ventricle, while none of the indices is related to the degree of hypertrophy of the interventricular septum.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy; left ventricular hypertrophy; electrocardiography; myocardium; echocardiography

TRANSTORAKALNA ASPIRACIONA PUNKCIJA TANKOM IGLOM U DIJAGNOSTICI PERIFERNIH PLUĆNIH NODUSA

Autor: NIKOLA GARDIĆ

e-mail: nikolagardic97@gmail.com

Mentor: Doc. dr Aleksandra Lovrenski

Služba za patološko-anatomsku i molekularnu dijagnostiku, Institut za plućne bolesti
Vojvodine, Sremska Kamenica

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Transtorakalna aspiraciona punkcija (TTP) je postala široko primenjivana tehnika za evaluaciju perifernih plućnih nodusa.

Cilj: Ciljevi našeg istraživanja bili su da ispitamo adekvatnost uzoraka dobijenih TTP-om i senzitivnost TTP-a u dijagnostici perifernih plućnih nodusa.

Materijal i metode: Retrospektivna studija obuhvatila je 248 pacijenata kojima je u petogodišnjem periodu na Institutu za plućne bolesti Vojvodine urađena TTP periferne lezije pluća, a potom i dijagnostičko-terapijska hirurška procedura. Dobijeni materijal za citološku i patohistološku analizu obrađen je u Službi za patohistološku i molekularnu dijagnostiku. Analizirani su: pol, starosna dob, adekvatnost citoloških uzoraka za postavljanje dijagnoze i molekularno testiranje, lokalizacija i dimenzije promene, kao i citološke i patohistološke karakteristike lezije.

Rezultati: Adekvatnost uzoraka dobijenih TTP-om iznosila je 93,15%. Udeo adekvatnih dijagnostičkih uzoraka je veći kod pacijenata kod kojih je najveći dijametar lezije bio >4 cm i ova razlika pokazuje statističku značajnost. Lokalizacija tumora se nije pokazala kao statistički značajan faktor za adekvatnost uzoraka za citološku analizu. Citološki uzorci adenokarcinoma pluća imali su visoku adekvatnost za EGFR analizu od 92,75% i ona nije zavisila od dimenzija i lokalizacije lezije. Najčešće dijagnostikovani tumor pluća bio je adenokarcinom (45,51%). Pacijenti kod kojih je citološka dijagnoza bila NSCLC-NOS, nakon patohistološke analize, najčešće se pokazalo da boluju od adenokarcinoma (53,85%). Senzitivnost TTP-a iznosila je 71%. Za maligne tumore senzitivnost metode bila je 75,24%, a za benigne 28,57%. Senzitivnost citološke analize za histološki tip tumora iznosila je 84,18%.

Zaključak: TTP sa citološkom analizom dobijenog materijala je efikasna i visoko senzitivna metoda za uzorkovanje lezija maligne etiologije, dok je citološka dijagnostika visoko senzitivna u određivanju etiologije perifernih plućnih nodusa.

Ključne reči: Transtorakalna aspiraciona punkcija; EGFR; karcinom pluća

UVOD

Aspiraciona citologija

Još od prvih uspešno izvedenih procedura koje datiraju iz 1883. godine, aspiracione punkcije se smatraju bezbednom i efikasnom tehnikom u cilju dijagnostike maligniteta pluća [1]. Uprkos uspesima, zbog nepoverenja u senzitivnost i specifičnost procedure, aspiraciona citopatologija nije rutinski korišćena sve do 1980. godine, kada je prepoznat njen dijagnostički značaj i povezanost ćelijskih aranžmana u aspiracionom materijalu i histološkom uzorku, zbog čega ove dve metode treba da se smatraju komplementarnim

[2]. Usled razvoja citopatoloških i radioloških slikovnih metoda, tokom decenija tačnost dijagnoze se progresivno povećavala. Razvoj citoloških metoda obrade uzorka omogućio je dobijanje tačne dijagnoze uz sve manju potrebnu količinu uzorka. S druge strane, razvoj radioloških aparata od fluoroskopije ka modernim CT aparatima (*CT – computed tomography*) omogućio je detekciju sve manjih lezija pluća dostupnih za punkciju [1].

Aspiracionom citologijom materijal se dobija korišćenjem tanke igle (engl. *fine needle aspiration* – FNA) koja se ubada u duboke lezije i organe ili površne palpabilne lezije (uvećane limfne čvorove, različite tumefakte itd.) [3, 4]. Ova tehnika se izvodi pomoću slikovnih radioloških metoda, obično pod kontrolom ultrazvuka ili CT-a [5].

Aspiraciona tehnika

Aspiraciona tehnika (Slika 1) izvodi se korišćenjem tanke igle ne veće od 21 gauge, meandra i njegovog držača, mikroskopske pločice, anestetika i nosača za pločice [6].

U svakodnevnom radu koriste se dve metode aspiracione tehnike [6]:

- Sukciona metoda – igla se ubada u leziju i korišćenjem negativnog pritiska (meander pričvršćen za iglu), izvlači se materijal. Najčešće se ova metoda koristi u aspiracionoj citopatologiji pod vođenjem imidžing metoda, zatim za dreniranje ciste i efuzije.
- Kapilarna metoda – (neaspiraciona aspiraciona citopatologija) – koristi se sama igla, koja se ubada u leziju i pomera brzo nekoliko puta u različitim smerovima dok se materijal ne pojavi na drugom kraju igle.

Prednosti aspiracione citopatologije su sledeće [1, 2, 7]:

- Skoro svaki organ može biti meta za aspiracionu tehniku korišćenjem palpacije ili imidžing metoda
- Tehnika je brza, jeftina i često se koristi u ambulantnim uslovima
- Smanjuje potrebu za otvorenim hirurškim zahvatima
- Minimalno je invazivna metoda
- Uzorci su često visoke celularnosti
- Često se u aspiratima mogu naći i tkivni fragmenti
- Dijagnostička pouzdanost je visoka

Nedostaci aspiracione citopatologije su sledeće:

- Potrebno je dugogodišnje iskustvo kako za izvođenje tako i za interpretaciju nalaza
- Uzorkovanje određenog broja nereprezentativnih uzoraka

Tehnike uzorkovanja u torakalnoj aspiracionoj citologiji [2]:

1. Transbronhijalna iglena punkcija:
 - A. Transbronhijalna punkcija tumora
 - B. Transbronhijalna punkcija limfnog čvora
2. Perkutana iglena punkcija:
 - A. **Transtorakalna iglena punkcija**
 - B. Iglena punkcija uvećanih perifernih limfnih čvorova
 - C. Iglena punkcija tumefakta različitih lokalizacija

Transtorakalna iglena punkcija

Naša studija bavi se transtorakalnom iglenom punkcijom tankom iglom pod kontrolom CT-a (TTP), tako da će u narednom tekstu biti akcenat na ovoj metodi. TTP je postala široko primenjiva tehnika za evaluaciju perifernih plućnih nodusa (Slika 1) [8]. Uzimajući u obzir dijagnostičke kriterijume koji su dobijeni CT nalazom, 43% perifernih nodusa manjih od 1 cm su benigni, a 97% perifernih nodusa većih od 3 cm koji su maligni. Kako

je za dalju, kako hiruršku tako i onkološku terapiju, precizna dijagnoza histološkog tipa tumora od presudnog značaja, TTP je jedna od glavnih metoda za postavljanje dijagnoze i dalju obradu pacijenta [9].

Glavne indikacije za TTP su sledeće [7]:

- a) Evaluacija plućnog nodusa kod koga nije utvrđena specifična dijagnoza CT-om;
- b) Plućni nodus ili masa koja na CT nalazu upućuje na malignitet;
- c) Plućni nodus kod pacijenata sa istorijom ekstrapulmonalnog primarnog maligniteta;
- d) Neregresirajuće lezije uprkos primenjenoj terapiji.

TTP se izvodi pomoću radioloških slikovnih metoda kao što su: fluoroskopija, magnetna rezonanca, kompjuterizovana tomografija (CT) i ultrazvuk. Najčešći modalitet imidžinga korišćen za lokalizaciju lezije i navigaciju igle je CT zbog svoje preciznosti i sposobnosti vizualizacije okolnih struktura (Slika 2). Nedostaci CT imidžinga u ovu svrhu su: nemogućnost vizualizacije u stvarnom vremenu, cena metode, povećan rizik od pneumotoraksa i smanjenje komfora za pacijenta tokom procedure [1].

Važno je i za kliničare i za pacijenta da budu upoznati sa mogućim komplikacijama TTP-a. Najčešće među njima su pneumotoraks i krvarenja, dok se nešto ređe javljaju vazдушna embolija i komplikacije u vidu rasejavanja tumorskih ćelija u tkivo oko igle [12].

Pneumotoraks je najčešća i najopasnija komplikacija TTP-a. Zahteva primenu invazivnih terapijskih protokola i dužu hospitalizaciju. Wiener i ostali smatraju da je učestalost ove komplikacije 15%, dok je učestalost dovoljno teškog pneumotoraksa koji zahteva intubaciju 6.6%. Pacijenti sa povećanim rizikom za razvoj pneumotoraksa su dugogodišnji pušači i pacijenti sa hroničnom obstruktivnom bolesti pluća, kao i stariji pacijenti [12, 13].

Krvarenje je komplikacija za koju podaci o učestalosti izrazito variraju u zavisnosti od ustanove i procenjuje se 2– 66%. Teška krvarenja koja zahtevaju transfuziju su izuzetno retka. Smatra se da su faktori koji utiču na pojavu ove komplikacije: prisustvo komorbiditeta (COPD), pol, dužina puta igle kroz tkivo, prolazak igle kroz fisuru [12, 14].

Vazдушna embolija je veoma retka komplikacija ali u visokom procentu (26%) se završava fatalno ili sa teškim kardiološkim komplikacijama (37%). Pored kardiopulmonalnih komplikacija, kod 53% pacijenata ispoljavali su se znakovi infarkcije centralnog nervnog sistema u vidu pareza [12, 15].

Druga retka komplikacija predstavlja rasejavanje malignih ćelija u trakt kojim prolazi igla za aspiraciju, koji obuhvata plućno tkivo, pleuru i zid grudnog koša. U studijama je pokazano da ova komplikacija ne utiče na preživljavanje pacijenata kao ni na učestalost metastaza u odnosu na pacijente kojima nije primenjen TTP [16, 17].

CILJ RADA

Ciljevi našeg istraživanja su:

1. Ispitati adekvatnost uzoraka dobijenih transtorakalnom aspiracionom punkcijom tankom iglom za citopatološku dijagnostiku.
2. Ispitati adekvatnost istih uzoraka za molekularna testiranja.
3. Odrediti učestalost pojedinačnih tipova karcinoma pluća u analiziranim uzorcima.
4. Evaluirati postoperativne patohistološke dijagnoze kod pacijenata kod kojih je nakon TTP-a citološki nalaz okarakterisan kao NSCLC-NOS.
5. Odrediti senzitivnost TTP-a kao metode uzorkovanja ćelija iz perifernih plućnih nodusa.
6. Odrediti senzitivnost citološke dijagnoze uzoraka dobijenih TTP-om u cilju postavljanja konačne dijagnoze.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje retrospektivnog karaktera obuhvatilo je 248 pacijenata kojima je u petogodišnjem periodu na Institutu za plućne bolesti Vojvodine (IPBV) u Sremskoj Kamenici urađena transtorakalna iglena punkcija periferne lezije i kod kojih su sprovedene dijagnostičke i/ili terapijske hirurške procedure. Materijal za citološku i patohistološku analizu obrađen je u Službi za patohistološku i molekularnu dijagnostiku IPBV-a. Analizirani su:

- Pol
- Starosna dob
- Adekvatnost citološkog uzorka za postavljanje dijagnoze
- Adekvatnost citološkog uzorka za molekularnu EGFR analizu
- Lokalizacija tumora
- Veličina tumora (TNM klasifikacija; 8. revizija)
- Citološke karakteristike tumora

Uzorkovanje i obrada materijala za citološku analizu

Materijal za citološku analizu dobijen je pomoću transtorakalne aspiracione punkcije tankom iglom koji obično vrši interventni radiolog. Pacijent je najčešće u položaju pronacije, a može biti i u supinaciji ili na boku, dok su ruke položene iznad glave. Pod sterilnim uslovima, uz lokalnu anesteziju i pod kontrolom CT-a uvodi se tanka igla promera 20–25 G u suspektnu leziju dok pacijent zadržava dah. Iz lezije se aspirira uzorak sa ili bez fiziološkog rastvora. Četiri do šest časova nakon postupka treba uraditi fluoroskopiju ili RTG pluća da bi se isključio pneumotoraks ili krvarenje kao moguće komplikacije.

Svi uzorci bojeni su MGG (*May-Grunwald-Giems*a) tehnikom za koju su potrebni *May Grunwald* rastvor, 10% *Giems*a rastvor i destilovana voda. Postupak bojenja je sledeći:

- 1) Uranjanje pločice u *May-Grunwald* rastvor u periodu od 5 minuta;
- 2) Ispiranje destilovanom vodom i ukljanjanje viška vode;
- 3) Uranjanje pločice u 10% *Giems*a rastvor u periodu od 20 minuta;
- 4) Ponovno ispiranje destilovanom vodom;
- 5) Sušenje preparata.

Podela citoloških uzoraka prema adekvatnosti

Svi uzorci podeljeni su na:

- Adekvatne:
 - a) dijagnostičke – uzorci u kojima su pronađeni tumor ili zapaljenje (Slika 3 i 4);
 - b) limitirane – uzorci u kojima su nađeni nekroza ili atipija (Slika 5 i 6);
 - c) nedijagnostičke – uzorci kod kojih su nađeni elementi normalnog tkiva (Slika 7);
- Neadekvatne – uzorci koji nisu uspeli zbog nedostatka materijala, uzorci koji su bili tehnički loše pripremljeni ili oni uzorci kod kojih su nađeni samo krv, pločaste ćelije kože i/ili homogen acelularan materijal (Slika 8 i 9)

Uzorkovanje i obrada materijala za patohistološku analizu

Bioptički materijali dobijeni su putem videoasistirane torakoskopije (engl. video assisted thoracoscopy surgery – VATS) i torakotomije tokom koje su izvedene atipična ili anatomska resekcija promene.

- a) Video asistirana torakoskopija (VATS)

Videoasistirana torakoskopija (VATS) je metoda pregleda pleuralnih prostora fleksibilnim instrumentom – videotorakoskopom. VATS, uz mogućnost uzimanja bioptičkih uzoraka, omogućava i veću vizualizaciju grudne šupljine i njenog sadržaja uz manju invazivnost i manji rizik od komplikacija, u poređenju s torakotomijom. Danas se smatra prioritarnom i najefikasnijom metodom za uzimanje bioptičkog materijala za patohisto-

lošku analizu. Pri izvođenju ove procedure pacijent se nalazi u opštoj anesteziji, u položaju lateralnog dekubitusa (Slika 9A), a pristup u torakalnu šupljinu se vrši kroz interkostalne prostore preko incizija malih dimenzija u koje se plasiraju torakoskop, video-kamera i dodatni instrumenti (Slika 9B).

b) Torakotomija

Torakotomija je operativna tehnika koja omogućava pristup i vizuelizaciju unutrašnjosti grudnog koša i organa smeštenih u njemu. Koristi se u dijagnostičke i terapijske svrhe. Lokalizacija i dubina incizije zavise od vrste torakotomije koju pre svega diktira razlog njene primene (Slika 10). Najveći broj torakotomija izvršenih u cilju uzimanja bioptičkog materijala pluća i pleure vrši se posterolateralnom i anterolateralnom incizijom u području V međurebarnog prostora.

Ispreparisano tumorsko tkivo je fiksirano u 10% neutralnom formalinu. Tkivo je zatim dehidrirano u rastućim koncentracijama izopropil alkohola, kalupljeno u parafinu i sečeno na rotacionom mikrotomu marke *Leica* na rezove debljine 4 μm . Svi preparati bojani su histohemijskom metodom hematoksilin-eozin i po potrebi imunohistohemijskom (HE) metodom na određene markere u cilju postavljanja konačne dijagnoze.

Prikupljeni podaci su analizirani primenom statističkog programa *IBM SPSS Statistics 23.0*. Senzitivnost TTP-a i citološke dijagnostike u cilju razjašnjavanja etiologije perifernih plućnih nodusa izračunata je pomoću formule prikazane na Slici 11. Poređenje senzitivnosti citološke dijagnoze nakon TTP-a i patohistološke postoperativne dijagnoze u odnosu na lokalizaciju i dimenzije lezije, vršeno je pomoću *chi square* testa. Vrednost $p < 0,05$ se smatrala statistički značajnom.

REZULTATI

Prosečna starost pacijenata koji su bili uključeni u ovu studiju bila je 63.08 ± 8.46 godina, a raspon se kretao od 25 do 83 godine. Najveći broj pacijenata nalazio se u starosnoj dobi između 60 i 69 godina (49,8% pacijenata) (Tabela 1). Sto trideset pet pacijenata (54,22%) bilo je muškog pola, a 114 pacijenata (45,78%) ženskog pola.

Što se tiče adekvatnosti uzoraka dobijenih TTP-om za citološku dijagnostiku, od 248 uzoraka 231 (93,15%) je bio adekvatan, od toga 157 (63,31%) uzoraka pripadalo je grupi adekvatnih – dijagnostičkih, 7 (2,82%) uzoraka bila su u grupi adekvatnih – limitiranih, 67 (27,02%) uzoraka u grupi adekvatnih – nedijagnostičkih. Neadekvatnih uzoraka bilo je 17 (6,85%); (Tabela 2). Senzitivnost TTP-a u dijagnostici perifernih plućnih nodusa izračunali smo prema formuli prikazanoj na Slici 12 i ona iznosi 71%.

Što se tiče adekvatnosti citoloških uzoraka dobijenih TTP-om za molekularnu EGFR analizu, od 69 uzoraka adenokarcinoma pluća 64 (92,75%) uzorka su bila adekvatna za molekularna testiranja. Primenom *chi square* testa ustanovljeno je da ne postoji statistički značajna razlika u adekvatnosti uzorka za molekularna testiranja između grupa formiranih na osnovu veličine tumora. Kada uzmemo u obzir lokalizaciju promene od 5 neadekvatnih uzoraka, čak 3 uzorka su dobijena iz promene koja se nalazi u donjem desnom režnju pluća, odnosno kada je u pitanju punkcija donjeg desnog režnja adekvatnost uzorka adenokarcinoma za molekularno testiranje se smanjuje na 82,35% (Tabela 3). Ipak, nakon primene *chi square* testa, ustanovili smo da statistička razlika ne postoji između posmatranih varijabli.

Od 157 adekvatnih – dijagnostičkih uzoraka dobijenih TTP-om, u 155 uzoraka je dijagnostikovao tumor pluća. Adenokarcinom je najčešće dijagnostikovao tumor ovom metodom i nađen je kod 71 (45,51%) pacijenta. Skvamozni karcinom je dijagnostikovao kod 49 (31,43%) pacijenata, nesitnoćelijski karcinom – NOS u 26 (16,67%) uzoraka, nesitnoćelijski karcinom sa neuroendokrinom morfologijom u 6 (3,85%) uzoraka, kod dva pacijenta postavljena je dijagnoza malignog tumora, bez mogućnosti dalje tipizacije

na citološkom uzorku, dok je kod jednog pacijenta dijagnostikovao mekotivni tumor koji je nakon patohistološke i imunohistohemijske analize okarakterisan kao inflamatorni pseudotumor (Tabela 4).

Upoređivanjem patohistoloških dijagnoza kod pacijenata kod kojih je TTP nalaz klasifikovan kao NSCLC – NOS utvrdili smo učestalost tipova karcinoma kod pacijenata sa ovom grupom citopatološkog nalaza (Tabela 5).

Nakon primenjene hiruške intervencije u terapijske/dijagnostičke svrhe dobijene nalaze smo svrstali u pet grupa: benigne promene, karcinomi, neuroendokrini tumori, mekotivni tumori i metastaze. U grupi benignih promena, koja je brojala 26 (10,8%) pacijenata, nalazile su se: suphronični absces, posthemioterapijski ožiljak, hondromatozni hamartom, infarkt pluća, granulomatozna inflamacija, plućni sekvistar, pneumonija u organizaciji i inflamatorni pseudotumor. U grupi karcinoma (191 (77,02%) pacijent), nalazili su se: adenokarcinom, skvamozni karcinom, adenoskvamozni karcinom, krupnoćelijski karcinom i mikrocelularni karcinom. U grupi neuroendokrinih tumora nalazilo se 13 (5,24%) pacijenata sa dokazanim: krupnoćelijskim karcinomom sa neuroendokrinom morfoloijom, karcinoidom i kombinovanim krupnoćelijskim karcinomom sa neuroendokrinom morfoloijom. Grupi mekotivnih tumora pripadalo je 10 (4,03%) pacijenata i kod ovih pacijenata dokazani su: solitarni fibrozni tumor, hondrosarkom i bifazični sinovijalni sarkom. Sekundarni maligni tumori pluća nađeni su kod 8 (3,67%) pacijenata i u pitanju su bile metastaze svetloćelijskog karcinoma bubrega, kolorektalnog karcinoma, melanoma, timoma, mezotelioma, horiokarcinoma i urotelnog karcinoma (Tabela 6). Analizom adekvatnosti citoloških uzoraka u korelaciji sa patohistološkom dijagnozom došli smo do zaključka da je udeo dijagnostičkih uzoraka bio daleko veći u grupi malignih lezija (68,92%), nego u grupi benignih lezija (15,38%). Samim tim je senzitivnost TTP-a u dijagnostici benignih promena daleko manja i iznosi 28,57%, dok je kod malignih promena TTP pouzdanija dijagnostička metoda sa senzitivnošću od 75,24% (Grafikon 1).

Od ukupno 227 operisanih pacijenata kojima je dokazan maligni tumor pluća i kod kojih je urađena transtorakalna punkcija, kod 158 pacijenata dobijen uzorak TTP-a takođe je ukazivao na maligni tumor pluća. Poređenjem citopatološkog nalaza sa postoperativnim patohistološkim nalazom, ispitana je senzitivnost citopatološke dijagnoze za histološki tip tumora. Pacijenti su podeljeni u 2 grupe. U prvoj grupi nalazili su se pacijenti čija se citološka dijagnoza podudarala sa patohistološkom dijagnozom. U drugu grupu svrstani su pacijenti kojima je uzorak dobijen TTP-om limitiran ili svojim histološkim tipom nije odgovarao postoperativnom patohistološkom nalazu (Grafikon 2). Iz prikupljenih podataka smo ustanovili da je senzitivnost citopatološke dijagnoze za histološki tip tumora 84,18%.

Od 30 pacijenta koji su bili u Grupi II, 5 uzoraka dobijenih TTP-om bilo je limitirano, odnosno sadržali su ćelije koje su bile suspektne na malignitet, a na PH analizi dokazan je: adenokarcinom, skvamozni karcinom, bifazični sinovijalni sarkom, horiokarcinom i hondrosarkom. Jedan slučaj je okarakterisan kao maligni tumor na citološkom nalazu dok je na PH analizi dokazan timom. Kada je TTP nalaz ukazivao na adenokarcinom, postoperativno najčešće je dokazan skvamozni karcinom i u po jednom slučaju neuroendokrini karcinom i solitarni fibrozni tumor. U 10 slučajeva u kojima je preoperativno utvrđen skvamozni karcinom, postoperativno na patohistološkoj analizi utvrđen je najčešće adenokarcinom, a zatim neuroendokrini karcinom i mezoteliom. U jednom nepodudarnom nalazu citološki uzorak ukazivao je na neuroendokrini karcinom, a postoperativno je dokazan adenokarcinom (Tabela 7).

Adenokarcinom i skvamozni karcinom su bila dva najčešće punktirana karcinoma u našem uzorku. S obzirom na to, u Tabeli 8. izdvojili smo podudarnost i učestalost PH dijagnoza nakon citološkog nalaza koji je ukazivao na adenokarcinom ili skvamozni karcinom.

Što se tiče lokalizacije promena, najveći broj nalazio se u gornjim lobusima pluća. Kod

75 (30,24%) pacijenata promena je bila detektovana u gornjem desnom, a kod 58 (23,39%) pacijenata u gornjem levom plućnom režnju. Devedeset devet promena je otkriveno u donjim plućnim režnjevima. Od toga 60 (24,19%) sa desne, a 39 (15,73%) sa leve strane. U najmanjem broju slučajeva promene su se nalazile u srednjem režnju desnog plućnog krila (12 lezija; 4,84%) i na pleuri četiri (4 lezije; 1,61%) (Slika 12). U Tabeli 9 prikazana je i adekvatnost citološkog uzorka u zavisnosti od režnja pluća u kojem je promena dijagnostikovana na kompjuterizovanoj tomografiji. Najveći broj adekvatnih – dijagnostičkih uzoraka, odnosno uzoraka u kojima su se nalazile ćelije iz ciljane promene, dobijeno je pri uzorkovanju promena iz gornjeg desnog (66,67%) i donjeg levog režnja (71,79%). Najmanji broj adekvatnih – dijagnostičkih uzoraka, odnosno slučajeva u kojima TTP-om nije pogođena promena od značaja, dobijeno je kada se promena nalazila u gornjem levom režnju (58,62%). Međutim, nakon statističke obrade podataka, pomoću *chi square* testa, nije pronađena statistički značajna razlika između upoređenih varijabli ($p=0,253$).

U Tabeli 10. prikazali smo učestalost dijagnostikovanih promena u zavisnosti od stadijuma bolesti prema TNM klasifikaciji karcinoma bronha (8. revizija). Najveći broj pacijenata kojima je dijagnostikovana operabilan maligni tumor pluća nalazio se u stadijumu T1c (25%) i T2a (21,77%). Najmanji broj pacijenata bio je u stadijumu T1a (0,81%). Najveći udeo adekvatnih-dijagnostičkih uzoraka uzorkovano je kada je bolest bila u stadijumu T3 (80,49%). Međutim, najveća razlika u udelu adekvatnih-dijagnostičkih uzoraka se nalazio između stadijuma T1b (40%), T1c (53,26%) i T2a (66,67%). Iz ovoga se može zaključiti da je uzorkovanje promena u plućima daleko uspešnije kada je najveći dijametar promene veći od 2 cm. Srednja vrednost najvećeg dijametara lezije (\bar{x} ND) iznosio je $4,39 \pm 2,38$ cm. Srednja vrednost najvećeg dijametara lezije čijim je uzorkovanjem dobijen adekvatan dijagnostički uzorak bio je $4,72 \pm 2,30$ cm. Srednja vrednost najvećeg dijametara lezije čijim uzorkovanjem adekvatan limitiran uzorak bio je $5,82 \pm 2,65$ cm, adekvatan nedijagnostički uzorak bio je $3,48 \pm 1,71$ cm, a neadekvatan uzorak bio je $3,51 \pm 4,11$ cm. *Chi square* test pokazao je da postoji statistički značajna razlika u adekvatnosti uzoraka u zavisnosti u kojoj grupi pripadaju ($p=0,004$).

DISKUSIJA

Terapija plućnih oboljenja zavisi prvenstveno od tačnosti patološke dijagnoze koja zavisi ne samo od iskustva i visprenosti citopatologa već i od veštine hirurga, odnosno interventnog radiologa. Niska invazivnost procedure i niska učestalost komplikacija transtorakalne aspiracione punkcije tankom iglom opravdava široku upotrebu, ali i potrebu za velikim brojem istraživanja koja će olakšati rad svakog pojedinca koji ima određenu ulogu u protokolu dijagnostike perifernih plućnih nodusa [12–17, 19].

Uzimajući u obzir jednostavnost i isplativost, kao i činjenicu da je većina torakalnih malignih neopazmi epitelnog porekla, TTP bi trebao biti jedan od početnih i osnovnih procedura za procenu perifernih plućnih nodusa. Iako *core* iglena biopsija omogućava bolju identifikaciju limfoma i mezenhimalnih tumora zbog čvrstih intercelularnih veza, uzorak dobijen TTP-om je idealan za fenotipizaciju protokolima protočne citometrije i citogenetske analize [19].

Prosečna starost pacijenata koji su ušli u našu studiju je bila 61.22 ± 8.09 i nije pokazala veće razlike u odnosu na druge studije ovog tipa. Međutim, u našem istraživanju primećujemo veći udeo pacijenata ženskog pola (45,78%) u odnosu na druge studije gde je taj procenat uglavnom manji od 40% [9, 11, 20, 21, 22]. Jedan od faktora koji može biti uzrok ovoj činjenici je taj da je udeo aktivnih pušača u ženskoj populaciji u Srbiji 34,11%, dok je u svetu „samo” 17% [23, 24].

Adekvatnost uzorka za citološku dijagnostiku je prvi preduslov koji se mora ispuniti da bismo se približili konačnoj dijagnozi. U studiji koju su sprovedli Beslica i saradnici adekvat-

nost uzoraka dobijenih TTP-om iznosila je 79,60%, dok je u našem slučaju ovaj rezultat bio veći i iznosio 93,15%. Razlog ovome može biti činjenica da su dijometri lezija u radu Beslica i saradnika bili u rasponu od 1,2 cm do 6,3 cm, a srednja vrednost je iznosila 2,9cm, dok je u našem radu raspon bio od 1 cm do 18 cm, a srednja vrednost dijametra 4,36 cm [25]. Ova razlika u veličini tumora može biti odlika kvaliteta sistema preventivnih protokola u zemljama u kojima se istraživanja vrše. U našem istraživanju od svih adekvatnih uzoraka dijagnostički su bili 67,97%, dok je u studiji koju su obavili Yamagashi i saradnici koji su pored TTPa u analizu inkorporirali i nalaze transbronhijalne iglene punkcije taj procenat nešto viši i iznosi 75,10% [20].

Arslan i saradnici su na približno istom broju pacijenata imali 88,1% malignih lezija, a 11,9% benignih lezija. Slična proporcija je bila i u našem uzorku sa 89,52% malignih i 10,48% benignih lezija. Senzitivnost ove metode uzorkovanja u studiji Arslana i saradnika bila je za maligne lezije 88%, za benigne lezije 34,3%, a ukupna senzitivnost iznosila je 81,6% [4]. U našem istraživanju senzitivnost za maligne promene iznosi 75,24%, za benigne 28,57%, dok je ukupna senzitivnost TTP-a 71%. Tema nekih narednih istraživanja može biti ispitivanje razloga koji doprinose maloj senzitivnosti TTP-a u dijagnostici perifernih plućnih nodusa benigne etiologije. Senzitivnost transtorakalne *core* iglene biopsije pluća u literaturi je veća i iznosi, u zavisnosti od studije, 93,39%, 90%, 91,1% [22, 26, 27].

Uporedili smo rezultate adekvatnosti uzoraka adenokarcinoma pluća za EGFR molekularnu analizu sa rezultatima studija Padmanabhana i Gilla i saradnika koji su imali manju adekvatnost koja je iznosila 89% i 78% [28, 29]. Što se tiče dimenzija i lokalizacije tumora, ni Gill sa saradnicima nije pronašao statistički značajnu razliku između grupa formiranih na osnovu ova dva parametra [28]. Adekvatnost za molekularne analize uzoraka dobijenih pomoću *core* iglene biopsije (*core needle biopsy* – CNB) u studijama Tiana i saradnika iznosila je 96,3% [22], što je približno visok rezultat kao naš, koji iznosi 92,75%. S druge strane, Schneider i saradnici su prijavili manju uspešnost u uzorkovanju materijala za molekularne analize. Poredeći uspešnost FNB i CNB, došli su do uspešnosti od 46% za FNB, a 67% za CNB. Jedan od mogućih razloga za to je to što je njihov uzorak pacijenata bio sa promenama u plućima koje su bile u rasponu od 1 do 8 cm [30].

U uzorcima dobijenim TTP-om najčešće su se nalazile ćelije adenokarcinoma pluća u udelu od 45,81%. Razlog ovome je to što je TTP metoda kojom se najčešće punktiraju periferne plućne lezije. Poznato je da su adenokarcinomi češće lokalizovani u perifernim delovima pluća, dok su skvamozni i mikrocelularni karcinom češće lokalizovani u centralnim regijama pluća, bliže hilusu i kao takvi lako su dostupni tranbronhijalnoj punkciji tokom bronhoskopije [31]. U 26 (16,77%) slučajeva nakon TTP-a citološki nalaz ukazao je na NSCLC-NOS. Međutim, nakon operativnog zahvata, patohistološki nalaz je u samo 3 (11,54%) slučaja potvrdio preoperativnu dijagnozu. Od ostalih uzoraka najčešće je postoperativno dokazan adenokarcinom (kod 14 (53,85%) pacijenata), dok je skvamozni karcinom otkriven kod 7 (26,92%) pacijenata. U preostala dva slučaja je PH dijagnostikom dokazan neuroendokrini karcinom i metastaza urotelnog karcinoma. Nizzoli i saradnici su takođe sproveli istu analizu koja je pokazala približno istu učestalost histoloških tipova karcinoma pluća na patohistološkim nalazima, kao i približno istu (15,05%) učestalost NSCLC-NOS dijagnoze u preoperativnim nalazima [32].

Adenokarcinom bio je najčešće uzorkovan tumor u našoj studiji. U 83,10% (59/71) slučajeva i na patohistološkoj analizi potvrđena je dijagnoza adenokarcinoma pluća. Drugi najčešće dijagnostikovani tumor bio je skvamozni karcinom. Nakon patohistološke analize ovaj tumor je potvrđen u 79,59% slučajeva. Nizzoli i saradnici su u svom istraživanju pokazali jednaku podudarnost kada je u pitanju skvamozni karcinom. Međutim, uspešniji su bili u preoperativnoj dijagnostici adenokarcinoma pluća, gde su imali podudarnost od 92,13% [32].

Senzitivnost citološke dijagnostike u tipizaciji tumora pluća iznosila je 84,18%. U dva

slučaja smo imali citološki nalaz koji je ukazivao na nesitnoćelijski karcinom pluća, međutim nakon imunohistohemijske analize, dokazani su kolorektalni karcinom i urotelni karcinom. S obzirom na to da ne postoje precizno definisane citološke karakteristike ćelija kojima bismo diferencirali sekundarni od primarnog karcinoma pluća, ova dva slučaja su svrstana u grupu I, odnosno u grupu podudarnih dijagnoza. Jedan slučaj je nakon TTP-a ukazivao na adenokarcinom, dok je nakon operacije na patohistološkoj i imunohistohemijskoj analizi dokazan adenoskvamozni karcinom. Ovaj slučaj je takođe svrstan u grupu I zbog toga što je iglom pogođen deo promene u kome je zastupljeno tkivo sa diferencijacijom adenokarcinoma, što znači da je citološka dijagnoza tačna. Ukoliko je nakon citološke analize ustanovljen krupnoćelijski karcinom, te nalaze smo takođe svrstali u grupu nalaza koji su podudarni sa konačnom dijagnozom, jer da bismo te tumore dalje klasifikovali, neophodna je primena imunohistohemijske analize [33].

Što se tiče lokalizacije lezija, nije utvrđena statistički značajna razlika u adekvatnosti uzoraka za citološku dijagnostiku ($p=0,254$). Međutim, Wallace i saradnici su dokazali statistički značajnu razliku u prilog veće senzitivnosti TTP-a kada se lezija nalazila u gornjim ili srednjem režnju pluća [34].

Dimenzije lezija su bitan faktor koji određuje uspešnost punkcije. U slučajevima kada je najveći dijametar tumora bio 4 cm ili manji (stadijumi T1a, T1b, T1c i T2a), adekvatnih dijagnostičkih uzoraka bilo je 55,24%. Kada je najveći dijametar tumora veći od 4 cm, udeo adekvatnih dijagnostičkih uzoraka je veći i iznosi 75,24% ($p=0,02$). Rezultati Priole i saradnika su takođe pokazali statističku značajnost kada je u pitanju dimenzija lezije [35], iako treba imati u vidu da i lokalizacija lezije (subpleularna lokalizacija, blizina velikog krvnog suda ili rebra) mogu uticati na uspešnost ove metode [19].

ZAKLJUČAK

- U našem istraživanju transtorakalna aspiraciona punkcija tankom iglom se pokazala kao uspešna metoda za dijagnostikovanje perifernih plućnih nodusa sa visokom adekvatnošću uzoraka od 93,15%.
- Udeo adekvatnih dijagnostičkih uzoraka bio je veći kod pacijenata kod kojih je najveći dijametar lezije bio veći od 4 cm i ova razlika pokazuje statističku značajnost ($p<0,05$).
- Lokalizacija tumora se nije pokazala kao statistički značajan faktor za adekvatnost uzorka za citološku analizu.
- Citološki uzorci adenokarcinoma pluća za EGFR molekularnu analizu pokazali su visoku adekvatnost od 92,75%. Veličina i lokalizacija nodusa nisu se pokazali kao statistički značajan faktor za ovu osobinu.
- Najčešće dijagnostikovani tumori ovom metodom su adenokarcinom (45,51%) i skvamozni karcinom (31,43%).
- Pacijenti kod kojih je citološka dijagnoza bila NSCLC-NOS, nakon patohistološke analize najčešće se pokazalo da boluju od adenokarcinoma (u 53,85% slučajeva), zatim redom od skvamoznog karcinoma (26,92% slučajeva) i krupnoćelijskog karcinoma (11,51% slučajeva).
- Senzitivnost TTP-a u dijagnostici perifernih plućnih nodusa u našem uzorku iznosi 71%.
- Senzitivnost TTP-a u dijagnostici perifernih plućnih nodusa maligne etiologije iznosi 75,24%.
- Senzitivnost TTP-a u dijagnostici perifernih pućnih nodusa benigne etiologije iznosi 28,57%.
- Senzitivnost citološke dijagnostike uzoraka dobijenih TTP-om za histološki tip tumora iznosi 84,18%.

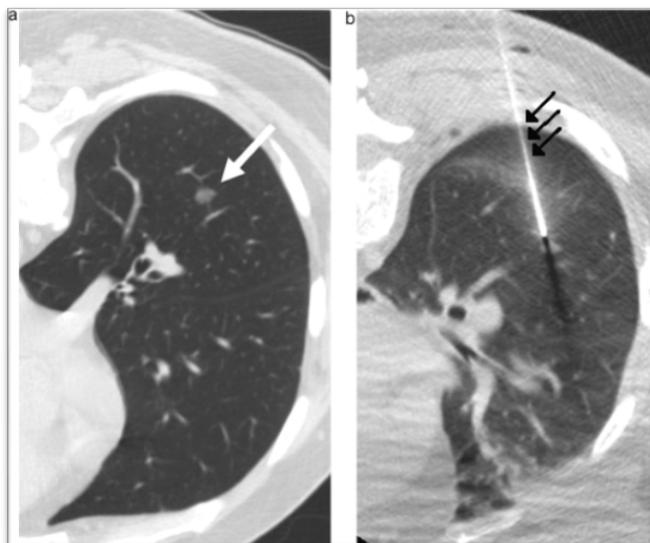
LITERATURA

1. Chockalingam A, Hong K. Transthoracic needle aspiration: the past, resent and future. *J Thorac Dis.* 2015;7(4):292-299.
2. Erozan YS, Ramzy I. *Pulmonary Cytopathology.* 2nd ed. New York: Springer; 2009.
3. Sawhney MS, Kratzke RA, Lederle FA, Holmstorm AM, Nelson DB, Kelly RF. EUS-guided FNA for the diagnosis of advanced lung cancer. *Gastrointest Endosc.* 2006;63(7): 959–65.
4. Arslan S, Yilmaz A, Bayramgurler B, Uzman O, Nver E, Akkaya E. CT- guided transthoracic fine needle aspiration of pulmonary lesions: accuracy and complications in 294 patients. *Med Sci Monit* 2002;8(7): 493–7
5. Lieu D. Fine-needle aspiration: technique and smear preparation. *Am Fam Physician.* 1997;55(3): 839–46, 853–4.
6. Amedee RG, Dhurandhar NR. Fine-needle aspiration biopsy. *Laryngoscope.* 2001;111(9):1551-7.
7. Brichard KR. Transthoracic needle biopsy. *Semin Intervent Radiol.* 2011;28(1):87-97.
8. Layfield LJ, Coogan A, Johnston WW, Patz EF. Transthoracic Fine Needle Aspiration Biopsy Sensitivity in Relation to Guidance Technique and Lesion Size and Location. *Acta Cytol.* 1996;40(4):687-90.
9. Kocijančić I, Kocijančić K. CT-guided percutaneous transthoracic needle biopsy of lung lesions – 2-year experience at the Institute of Radiology in Ljubljana. *Radiol Oncol.* 2007;41(3):99-106.
10. Sterileeye.com. Oslo. 2008. [cited 2021 April 08] Available from: <https://sterileeye.com/2008/04/04/diagnosis-and-aspiration>
11. Kiranantawata N, McDermotta S, Petranovica M, Mino-Kenudson M, Muniappan A, Sharma A. Determining malignancy in CT guided fine needle aspirate biopsy of subsolid lung nodules: Is core biopsy necessary? *Eur J Radiol Open.* 2019;6:175-181.
12. Renda Soylemez Wiener RS, Wiener DC, Gould MK. Risks of Transthoracic Needle Biopsy: How High? *Clin Pulm Med.* 2013;20(1):29-35.
13. Wagner JM, Hinshaw JL, Lubner MG, Ribbins JB, Kim DH, Pickhardt PJ, et al. CT-guided lung biopsies: pleural blood patching reduces the rate of chest tube placement for postbiopsy pneumothorax. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197(4):783-8.
14. Chakrabarti B, Earis JB, Pandey R, Jones Y, Slaven K, Amin S, et al. Risk assessment of pneumothorax and pulmonary haemorrhage complicating percutaneous co-axial cutting needle lung biopsy. *2009;103(3):449-55.*
15. Freund MC, Petersen J, Goder KC, Bunse T, Wiedermann F, Glodny B. Systemic air embolism during percutaneous core needle biopsy of the lung: frequency and risk factors. *Respir Med.* 2009;103(3):449-55.
16. Sano Y, Date H, Toyooka S, Oto T, Yamane M. Percutaneous computed tomography-guided lung biopsy and pleural dissemination an assessment by intraoperative pleural lavage cytology. *2009;115(23):526-33.*
17. Wisnivesky JP, Henschke CI, Yenkelvitz DF. Diagnostic percutaneous transthoracic needle biopsy does not affect survival in stage I lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(6):684-8.
18. Kaminsky DA. *The Netter Collection of Medical Illustration.* 2nd edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011.
19. Gong Y, Sneige N, Guo M, Hicks ME, Moran CA. Transthoracic fine-needle aspiration vs concurrent core needle biopsy in diagnosis of intrathoracic lesions: a retrospective comparison of diagnostic accuracy. *Am J Clin Pathol.* 2006;125(3):438-44.
20. Yamagishi T, Shimizu K, Ochi N, Yamanel H, Irei I, Sadahira Y. Histological comparison between preoperative and surgical specimens of non-small cell lung cancer for distinguishing between “squamous” and “non-squamous” cell carcinoma. *Diagn Pathol.* 2014;9:103.
21. Sangha BS, Hague CJ, Jessup J, O'Connor R, Mayo JR. Transthoracic Computed Tomography Guided Lung Nodule Biopsy: Comparison of Core Needle and Fine Needle Aspiration Techniques. *Can Assoc Radiol J.* 2016;67(3):284-9.
22. Tian P, Wang Y, Li L, Zhou Y, Luo W, Li W. CT-guided transthoracic core needle biopsy for small pulmonary lesions: diagnostic performance and adequacy for molecular testing. *J Thorac Dis.* 2017;9(2):333-343.
23. Stojanović M, Musović D, Petrović B, Milošević Z, Milosavljević I, Višnjić A. Smoking habits, knowledge about and attitudes toward smoking among employees in health institutions in Serbia. *Vojnosanit Pregl.* 2013;70(5):493-500.

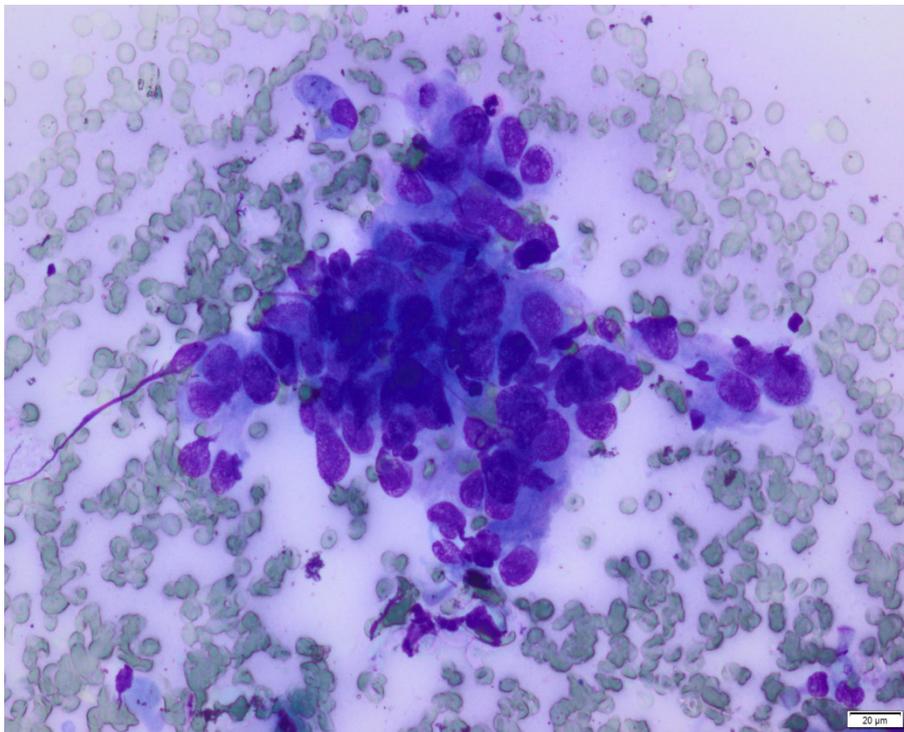
24. Jafari A, Rajabi A, Gholian-Aval M, Peyman N, Mahidizadeh M, Tehrani H. National, regional, and global prevalence of cigarette smoking among women/females in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Prev Med.* 2021;26(1):5
25. Beslic S, Zukic F, Milisic S. Percutaneous transthoracic CT guided biopsies of lung lesions; fine needle aspiration biopsy versus core biopsy. *Radiol Oncol.* 2012;46(1):19-22.
26. Şahin C, Yilmaz O, Üçpınar BA, Uçak R, Temel U, Basak M, et al. Computed tomography-guided transthoracic core needle biopsy of lung masses: technique, complications and diagnostic yield rate. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2020;54(1):47-51.
27. Lee KH, Lim KY, Suh YJ, Hur J, et al. Diagnostic Accuracy of Percutaneous Transthoracic Needle Lung Biopsies: A Multicenter Study. *Korean J Radiol.* 2019;20(8):1300-1310.
28. Gill RR, Murphy DJ, Kravets S. Success of genomic profiling of non-small cell lung cancer biopsies obtained by trans-thoracic percutaneous needle biopsy. *J Surg Oncol.* 2018;118(7):1170-1177.
29. Padmanabhan V, Steinmetz HB, Rizzo EJ, Erskine AJ, Fairbank TL, de Abreu FB, et al. Improving Adequacy of Small Biopsy and Fine-Needle Aspiration Specimens for Molecular Testing by Next Generation Sequencing in Patients With Lung Cancer A Quality Improvement Study at Dartmouth-Hitchcock Medical Center. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141(3):402-409.
30. Schneider F, Smith MA, Lane MC, Pantanowitz L, Dacic S, Ohori NP. Adequacy of Core Needle Biopsy Specimens and Fine-Needle Aspirates for Molecular Testing of Lung Adenocarcinomas. *Am J Clin Pathol.* 2015;143:193-200.
31. Lindell RM, Hartman TE, Swensen SJ, Jet JR, Midthun DE. Five-year Lung Cancer Screening Experience: CT Appearance, Growth Rate, Location, and Histologic Features of 61 Lung Cancers. *Radiology.* 2007;242(2):555-62.
32. Nizzoli R, Tiseo M, Gelsomino F, Bartolotti M, Majori M, Ferrari L, et al. Accuracy of Fine Needle Aspiration Cytology in the Pathological Typing of Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2011;6(3):489-93.
33. Gangopadhyay M, Chakrabarti I, Ghosh N, Giri A. Computed tomography guided fine needle aspiration cytology of mass lesions of lung: Our experience. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2011;32(4):192-6.
34. Wallace MJ, Krishnamurthy S, Broemeling LD, Gupta S, Ahrar K, Morello FA, et al. CT-guided Percutaneous Fine-Needle Aspiration Biopsy of Small (< or = 1-cm) pulmonary lesions. *Radiology.* 2002;225(3):823-8.
35. Priola AM, Priola SM, Cataldi A. Accuracy of CT-guided transthoracic needle biopsy of lung lesions: factors affecting diagnostic yield. *Radiol Med.* 2007;112(8):1142-59.



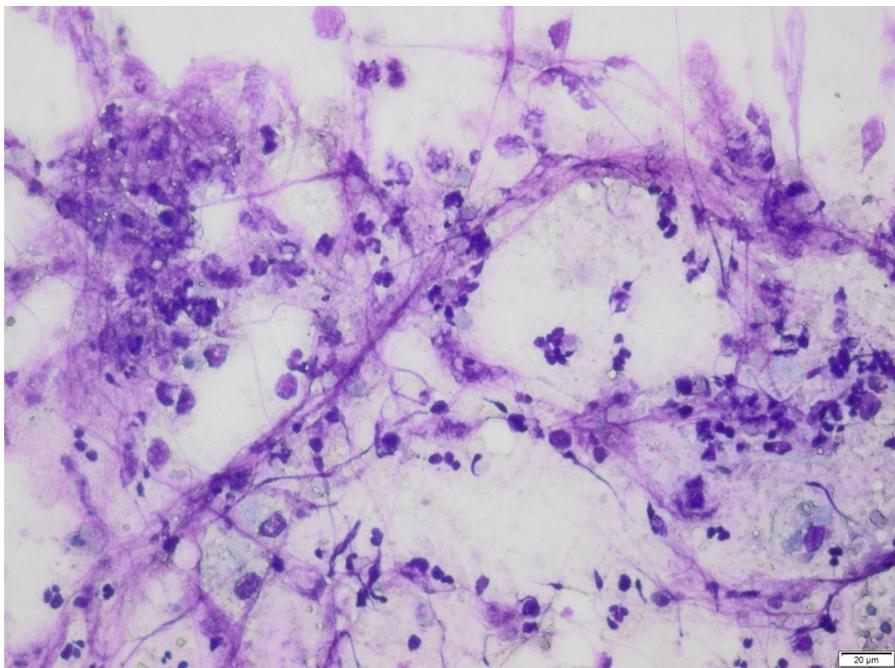
Slika 1. Transtorakalna iglena punkcija tankom iglom [10]



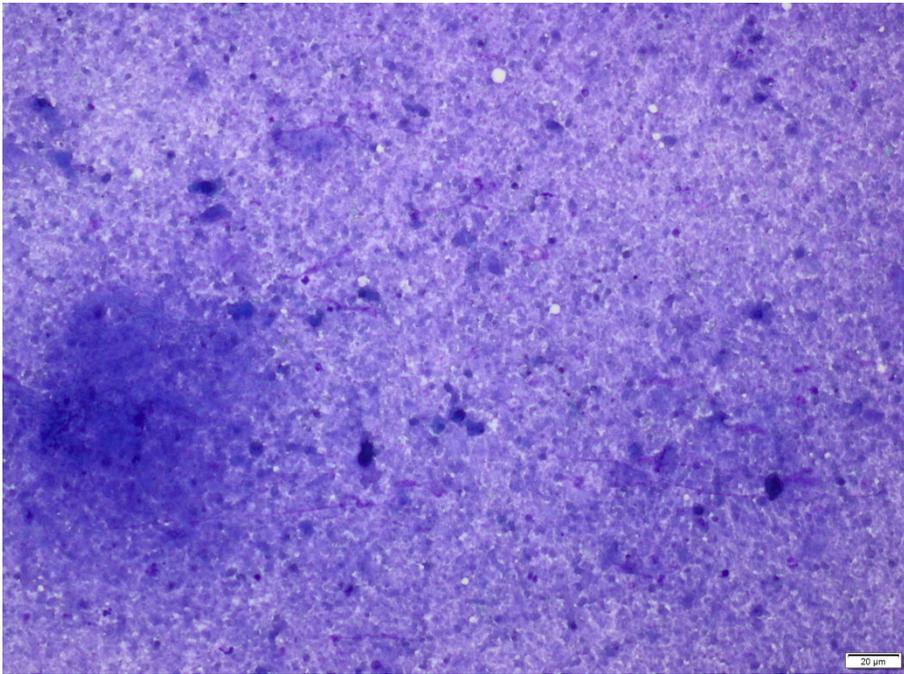
Slika 2. CT-om vođena transtorakalna aspiraciona punkcija. a) strelica – nodus od značaja; b) punkcija nodusa, strelice – igla [11]



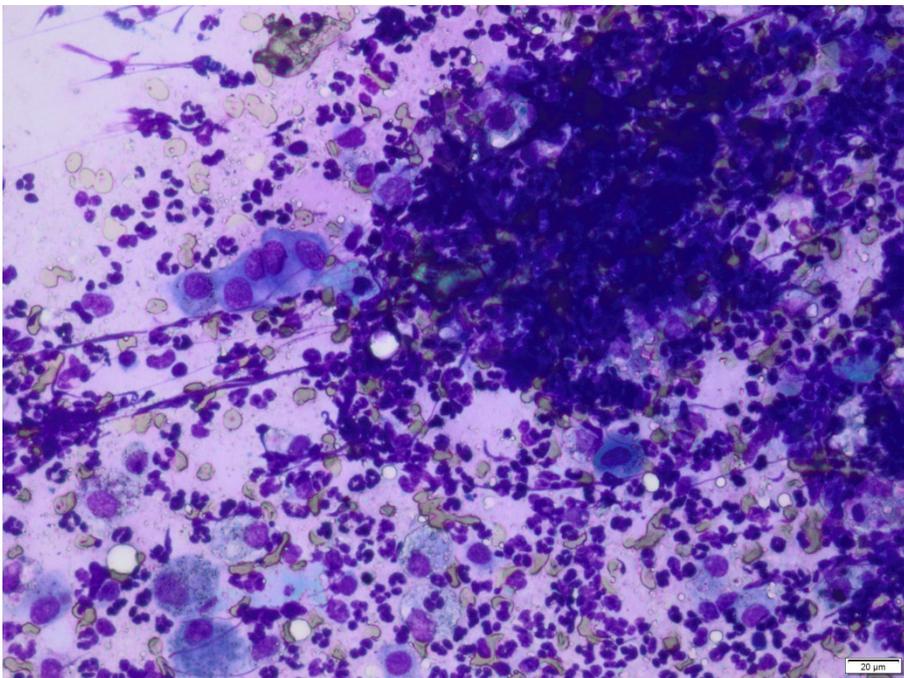
Slika 3. TTP: Adekvatan dijagnostički uzorak – klaster atipičnih ćelija – NSCLC – NOS; MGG, x 20.



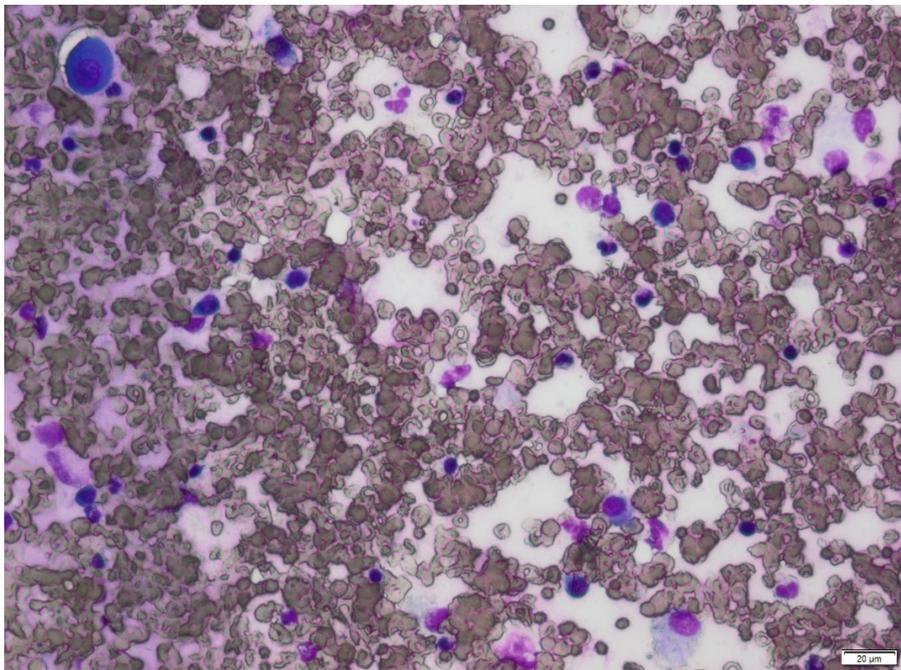
Slika 4. TTP: Adekvatan dijagnostički uzorak – muko-purulentni eksudat; MGG, x 20.



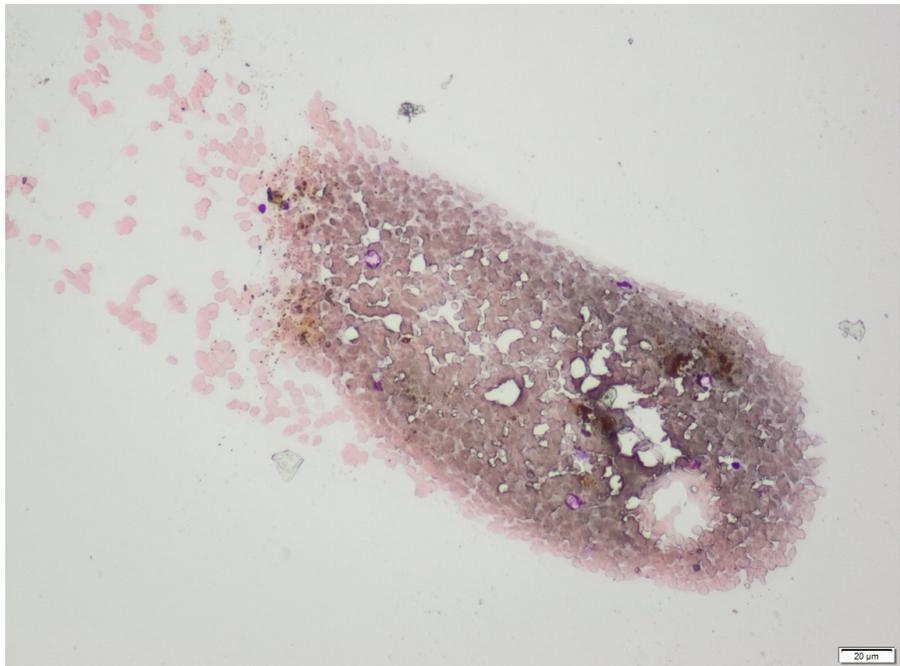
Slika 5. TTP: Adekvatan limitiran uzorak – nekroza; MGG, x 20.



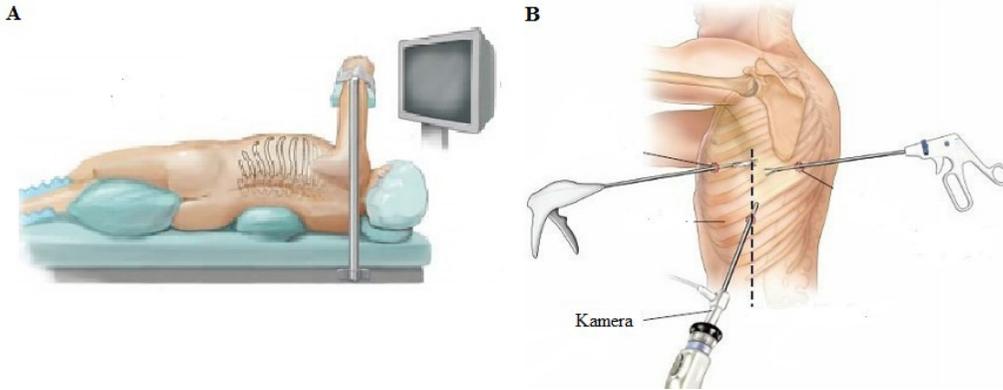
Slika 6. Adekvatan limitiran uzorak – suspektno malignan nalaz na skvamozni karcinom sa orožavanjem; MGG, x 20.



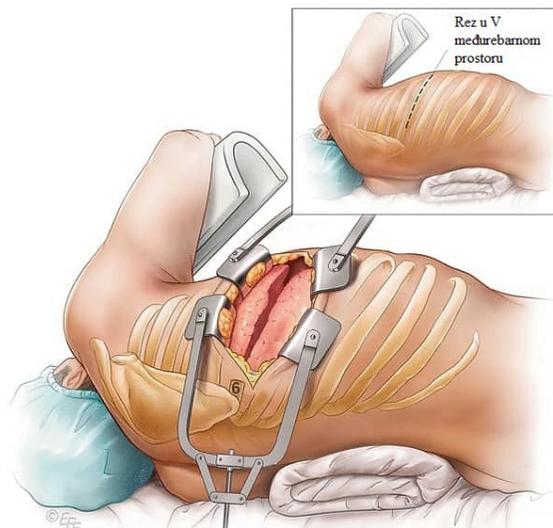
Slika 7. Adekvatan nedijagnostički uzorak: ćelije krvi, mezotelne ćelije, makrofagi; MGG; x 20.



Slika 8. Neadekvatan uzorak: krv; MGG, 10 x



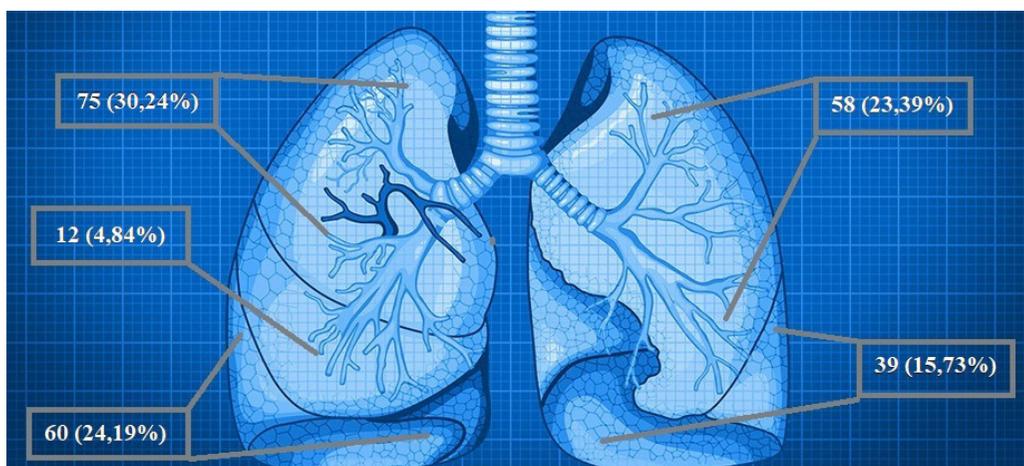
Slika 9. A – pacijent u položaju lateralnog dekubitusa; B – Položaj instrumenata pri izvođenju procedure [18]



Slika 10. Torakotomija [18]

$$\text{Sensitivity} = \frac{\text{True positives}}{\text{True positives} + \text{false negatives}}$$

Slika 11. Formula za izračunavanje senzitivnosti dijagnostičkog modaliteta



Slika 12. Distribucija lezija u odnosu na režnjeve pluća

Tabela 1. Učestalost pacijenata uključenih u studiju prema starosnim grupama

Starosna grupa	Broj pacijenata	Udeo (%)
30–39 godina	3	1,21%
40–49 godina	12	4,84%
50–59 godina	57	22,98%
60–69 godina	123	49,60%
70–79 godina	45	18,15%
80–89 godina	8	3,23%
Ukupno	248	100%

Tabela 2. Adekvatnost uzoraka dobijenih TTP-om za citološku dijagnostiku

Adekvatnost uzorka	Broj pacijenata	Udeo (%)
Adekvatan – dijagnostički	157	63.31%
Adekvatan – limitiran	7	2.82%
Adekvatan – nedijagnostički	67	27.02%
Neadekvatan	17	6.85%
Ukupno	248	100.00%

Tabela 3. Adekvatnost citoloških uzoraka adenokarcinom pluća za molekularno testiranje na EGFR mutaciju

Režanj pluća	Adekvatan	Neadekvatan
Gornji desni	26	0
Donji desni	14	3
Srednji	3	0
Gornji levi	10	1
Donji levi	10	1
Pleura	1	0
Ukupno	64	5

Tabela 4. Učestalost tipova karcinoma pluća u uzorcima dobijenih TTP-om

	Broj uzoraka	Udeo (%)
Adenokarcinom	71	45,81%
Skvamozni karcinom	49	31,61%
NSCLC – NOS	26	16,77%
NSCLC sa NE morfoloijom	6	3,87%
Mekotkivni tumor	1	0,65%
Maligni tumor	2	1,29%
Ukupno	155	100%

Tabela 5. Učestalost različitih tipova karcinoma kod pacijenata kod kojih je citološki nalaz TTP-a klasifikovan kao NSCLC - NOS

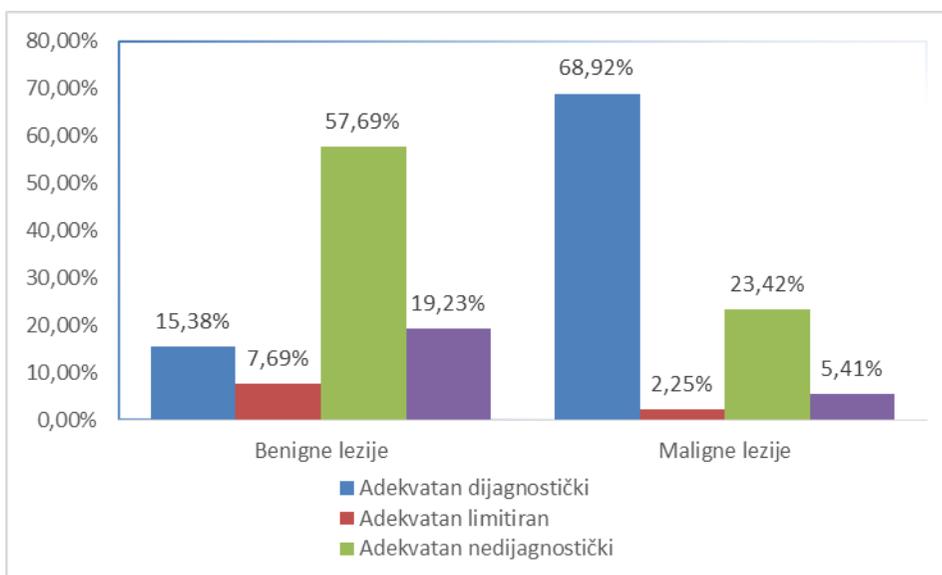
	Broj uzoraka	Udeo (%)
Adenokarcinom	14	53,85%
Skvamozni karcinom	7	26,92%
Krupnoćelijski karcinom	3	11,54%
Neuroendokrini karcinom	1	3,85%
Metastaza (Tranziciocelularni karcinom)	1	3,85%
Ukupno	26	100%

Tabela 6. Patohistološka dijagnoza kod pacijenata kojima je urađen TTP

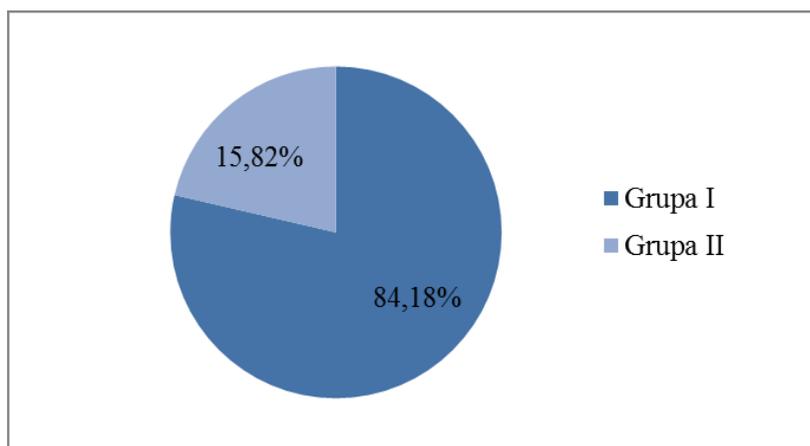
	Tip tumora	Ukupno	Ad-D	Ad-L	A-neD	NA
Benigne promene	Subhronični absces	1 (0,4%)	0	0	0	1
	Posthemioterapijski ožiljak	1 (0,4%)	1	0	0	0
	Hondromatozni hamartom	2 (0,81%)	0	0	1	1
	Infarkt pluća	1 (0,4%)	1	0	0	0
	Granulomatозна inflamacija	12 (4,84%)	1	2	6	3
	Plućni sekvestar	1 (0,4%)	0	0	0	1
	Pneumonija u organizaciji	5 (2,02%)	0	0	5	0
	Inflamatorni pseudotumor	3 (1,21%)	1	0	2	0
Karcinomi	Adenokarcinom	112 (45,16%)	78	1	27	6
	Skvamozni karcinom	71 (28,63%)	53	1	15	2
	Adenoskvamozni karcinom	1 (0,4%)	1	0	0	0
	Krupnoćelijski karcinom	6 (2,42%)	6	0	0	0
	Mikrocelularni karcinom	1 (0,4%)	0	0	1	0
Neuroendokrini tumori	Krupnoćelijski karcinom sa NE morfoloijom	10 (4,03%)	7	0	3	0
	Karcinoid	2 (0,81%)	1	0	0	1
	Kombinovani krupnoćelijski karcinom sa NE morfoloijom	1 (0,4%)	1	0	0	0

Mekotkivni tumori	Solitarni fibrozni tumor	7 (2,82%)	1	0	3	3
	Hondrosarkom	1 (0,4%)	0	1	0	0
	Bifaznični sinovijalni sarkom	2 (0,81%)	1	1	0	0
Metastaze	Svetloćelijski karcinom bubrega	1 (0,4%)	0	0	1	0
	Kolorektalni karcinom	1 (0,4%)	1	0	0	0
	Melanom	1 (0,4%)	0	0	1	0
	Timom	1 (0,4%)	1	0	0	0
	Mezoteliom	2 (0,81%)	1	0	1	0
	Horiokarcinom	1 (0,4%)	0	1	0	0
	Urotelni karcinom	1 (0,4%)	1	0	0	0

Ad-D – adekvatan dijagnostički uzorak; Ad-L – adekvatan limitiran uzorak; Ad-neD – adekvatan nedijagnostički uzorak; NE – neadekvatan uzorak.



Grafikon 1. Adekvatnost uzoraka dobijenih transtorakalnom aspiracionom punkcijom benignih i malignih lezija



Grafikon 2. Komparacija citopatološke dijagnoze uzoraka dobijenih TTP-om sa postoperativnom PH dijagnozom

Tabela 7. Nepodudarnost citoloških i postoperativnih patohistoloških nalaza.

Citološka dijagnoza	Patohistološka dijagnoza
Limitiran (5)	Adenokarcinom (1) Skvamozni karcinom (1) Bifazični sinovijalni sarkom (1) Horiokarcinom (1) Hondrosarkom (1)
Adenokarcinom (12)	Skvamozni karcinom (7) Neuroendokrini karcinom (1) Solitarni fibrozni tumora (1)
Skvamozni karcinom (10)	Adenokarcinom (6) Neuroendokrini karcinom (2) Mezoteliom (1)
Neuroendokrini karcinom (2)	Adenokarcinom (1)
Maligni tumor (1)	Timom (1)

Tabela 8. Podudarnost citološke i postoperativne patohistološke dijagnoze adenokarcinoma i skvamoznog karcinoma pluća (Cit-dg – citološka dijagnoza; PH-dg – patohistološka dijagnoza; AD – adenokarcinom; SK – skvamozni karcinom; ADSK – adenoskvamozni karcinom; SFT – solitarni fibrozni tumor).

Cit-dg/PH dg	AD	SK	ADSK	Krupnoćel. karcinom	Krupnoćel. karcin. sa NE morfoloijom	Metastaze	SFT
AD (71)	59	7	1	1	1	1	1
SK (49)	6	39	0	1	2	1	0

Tabela 9. Lokalizacija promena u plućima i adekvatnost uzorka u zavisnosti od plućnog režnja u kojem je promena detektovana

	Broj pacijenata	Adekvatan – dijagnostički	Adekvatan – limitiran	Adekvatan – nedijagnostički	Neadekvatan
Gornji desni	75	50 (66,67%)	3 (4%)	18 (24%)	4 (5,33%)
Donji desni	60	37 (61,67%)	2 (3,33%)	15 (25%)	6 (10%)
Srednji desni	12	7 (58,33%)	0	4 (33,33%)	1 (8,33%)
Gornji levi	58	34 (58,62%)	1 (1,72%)	20 (34,48%)	3 (5,17%)
Donji levi	39	28 (71,79%)	1 (2,56%)	9 (23,08%)	1 (2,56%)
Pleura	4	1 (25%)	0	1 (25%)	2 (50%)
Ukupno	248	157	7	67	17

Tabela 10. Učestalost i adekvatnost citopatoloških uzoraka dobijenih TTP-om u zavisnosti od stadijuma bolesti (TNM klasifikacija; 8. revizija)

	Broj pacijenata	Adekvatan - dijagnostički	Adekvatan - limitiran	Adekvatan - nedijagnostički	Neadekvatan
T1a (≤ 1 cm)	2	0	0	1 (50%)	1 (50%)
T1b (1,1-2cm)	25	10 (40%)	0	13 (52%)	2 (8%)
T1c (2,1-3cm)	62	33 (53,23%)	1 (1,61%)	23 (37,10%)	5 (8,06)
T2a (3,1-4cm)	54	36 (66,67%)	1 (1,85%)	14 (25,93%)	3 (5,56%)
T2b (4,1-5cm)	36	26 (72,22%)	0	8 (22,22%)	2 (5,56%)
T3 (5,1-7cm)	41	33 (80,49%)	1 (2,44%)	6 (14,63%)	1 (2,44%)
T4 (>7cm)	28	20 (71,43%)	3 (10,71%)	3 (10,71%)	2 (7,14%)
Ukupno	248	158	7	68	16
\bar{x} ND	4,39 \pm 2,38cm	4,72 \pm 2,30cm	5,82 \pm 2,65cm	3,48 \pm 1,71cm	3,51 \pm 4,11cm

TRANSTHORACIC FINE NEEDLE ASPIRATION IN DIAGNOSIS OF PERIPHERAL PULMONARY NODULES

Author: NIKOLA GARDIĆ

Email: nikolagardic97@gmail.com

Mentor: Assist. Prof. Aleksandra Lovrenski

Department of Pathohistological and Molecular Diagnostics, Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina

Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: Transthoracic fine needle aspiration (TTNA) has become a widely used technique for peripheral lung nodules evaluation.

Aim: The objectives of our study were to examine the adequacy of samples obtained by TTNA, the sensitivity of TTNA and cytological analyses in the diagnosis of peripheral lung nodules.

Material and Methods: This retrospective study included 248 patients who underwent TTNA of peripheral lung lesions for 5 years and who then underwent a surgical procedure. The material was processed in the Department of Pathohistological and Molecular Diagnostics in the Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina. The following was analyzed: sex, age, adequacy of cytological samples for diagnosis, adequacy for EGFR analysis, tumor localization and dimensions, and cytological characteristics of tumors.

Results: The adequacy of the samples for cytological analysis after TTNA was 93.15%. The proportion of adequate diagnostic samples was higher in patients in whom the largest diameter of the lesion was >4cm and this difference shows statistical significance. Tumor localization was not a statistically significant factor for the adequacy of samples for cytological analysis. Cytological samples of lung adenocarcinoma had a high adequacy of 92.75% for EGFR analyses and it did not depend on the size and location of the lesion. The most commonly diagnosed lung tumor by TTNA was adenocarcinoma (45.51%). Patients with the cytological diagnosis of NSCLC-NOS, after pathohistological analyses, in most cases, actually had an adenocarcinoma (53.85%). The sensitivity of TTNA in the diagnosis of peripheral pulmonary nodules was 71%. For malignant tumors, the sensitivity of the method was 75.24%, while for benign tumors, it was 28.57%. The sensitivity of cytological analysis for a histological type of tumor was 84,18%.

Conclusion: Based on the analyzed cases, we found that TTNA is an effective method for sampling lung lesions with malignant etiology, while cytological analysis is highly sensitive in determining the etiology of peripheral lung nodules.

Keywords: transthoracic needle aspiration; EGFR; lung cancer

DISTRIBUCIJA PRODUŽENOG QT INTERVALA KAO NESPECIFIČNOG POKAZATELJA RIZIKA IZNENADNE SMRTI MLADIH MEĐU STUDENTIMA PRIŠTINSKOG UNIVERZITETA

Autor: NOVAK RISTOVIĆ, Mila Zogović, Fatih Ćorović

e-mail: novakristovic12@gmail.com

Mentor: Prof. dr Nebojša R. Mitić

Institut za patološku fiziologiju

Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici

Uvod: Deo elektrokardiografije od početka QRS kompleksa pa do kraja T talasa predstavlja QT interval. Njegovo trajanje zavisi od srčane frekvence. Računskom korekcijom dobijamo korigovani QT interval. Najčešći poremećaj QT intervala je sindrom produženog QT intervala. Karakteristike sindroma su: nasledni hereditet, produženi QT interval, ventrikularna tahikardija, sinkopa, gubitak sluha i povećan rizik od iznenadne smrti.

Cilj: Primarni cilj je ispitati učestalost produženog QT intervala među studentima Univerziteta u Prištini. Sekundarni ciljevi jesu: ispitati učestalost bradikardije, odrediti korelaciju između dužine PR intervala i QRS kompleksa sa trajanjem QTc intervala i učestalost hipertrofije komora i povezanost hipertrofije sa produženim QTc intervalom.

Materijal i metode: Retrospektivnom studijom obuhvaćeno je 495 studenata. Obuhvaćeni su studenti kojima je rađen redovni sistematski pregled tokom 2021. godine u Zavodu za zaštitu zdravlja studenata, Kosovska Mitrovica. Studentima je pored anamnestičkih ispitivanja, fizikalnog pregleda i dodatnih dijagnostičkih procedura rađen i dvanaestokanalni EKG. Po izradi EKG-a, prešli smo na očitavanje i registrovali: frekvencu, PR interval, QRS kompleks, QT interval, računali QTc (Bazettova formula) i Sokolow-Lyon kriterijum komorske hipertrofije.

Rezultati: Nije bilo statistički značajne učestalosti produženog QTc intervala u ispitanom uzorku. Bradikardiju ima 51 (10,3%) student, od toga 29 (14,6%) muškaraca i 22 (7,4%) žene. Bradikardija je učestalija kod muškaraca (Hi-kvadrat= 6,737; p=0,009). Između QTc i PR intervala postoji statistički značajna slaba povezanost ($r=-0,140$; p=0,002), dok između QTc intervala i QRS kompleksa nije statistički značajna ($r=0,057$; p=0,202). Kod studenata sa hipertrofijom komore, medijana vrednosti QTc intervala statistički je značajno veća nego kod onih kod kojih nije nađena.

Zaključak: Zaključujemo da anamnezom, kliničkim pregledom i EKG-om možemo posumnjati na sindrom produženog QT intervala i pacijente dalje dijagnostički i klinički obraditi u cilju sprečavanja rizika iznenadne smrti.

Ključne reči: QT interval; srce; elektrokardiografija

UVOD

Deo elektrokardiograma (EKG) koji počinje sa početkom QRS kompleksa i traje do kraja T talasa označava se kao QT interval [1]. QT interval obuhvata QRS kompleks, ST segment i T talas [4] (Slika 1).

QT interval predstavlja depolarizaciju i repolarizaciju komora, odnosno celokupnu električnu aktivnost komora. Ovaj interval klinički lekari često nazivaju i električnom sistolom [1].

Komorska kontrakcija počinje skoro istovremeno sa početkom Q talasa (ili R talasa ako

Q talas ne postoji) i traje sve do završetka T talasa. U fiziološkim uslovima QT interval traje od 0,35 do 0,42 s [2].

Trajanje QT intervala zavisi od srčane frekvence. Pri manjoj frekvenci srčanog rada (bradikardija), on traje duže, a kada je srčana frekvencija veća (tahikardija), on traje znatno kraće [1].

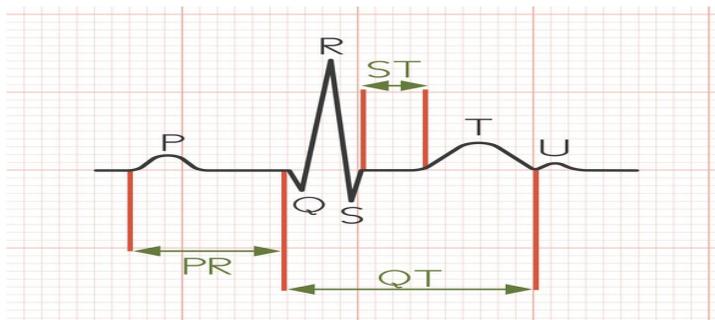
U toku trajanja QT intervala odigrava se i mehanička kontrakcija (sistola) komora i eejkcija krvi u sistemsku i plućnu cirkulaciju, što ga čini jednim od EKG pokazatelja perfuzije tkiva.

Jedan od najčešćih poremećaja vezanih za QT interval jeste poremećaj poznat kao **sindrom produženog QT intervala** (*LQTS -Long QT syndrome*). Karakteristike ovog sindroma su: nasledni hereditet, produženi QT interval, abnormalnost T talasa, ventrikularna tahikardija tipa *torsades de pointes* (TdP), sinkopa, gubitak sluha i povećan rizik od iznenadne smrti [5].

Kako je ovaj sindrom povezan sa poremećajem frekvence srčanog rada, tako različiti molekularni mehanizmi mogu objasniti različita klinička ispoljavanja i poremećaje srčanog rada. Kod jedne grupe se javlja sinkopa ili srčani zastoj koji nastaje tokom težih fizičkih aktivnosti (najčešće plivanje), dok je druga grupa pojačano osetljiva na emocionalni stres i akustične nadražaje. Kod treće grupe uočena je bradikardija zavisna od QT produženja i kod njih srčani zastoj obično nastane tokom mirovanja, najčešće u snu [6]. Vidimo da ovaj sindrom ima varijabilnu kliničku sliku, ali i nepotpunu penetraciju, tj. neki nosioci patogenih mutacija su asimptomatski i nemaju produženje QT intervala, a prvi simptomi su sinkopalne epizode praćene srčanim zastojem (*cardiac arrest*) i iznenadnom smrću [7].

U 10 do 15% slučajeva nije moguće utvrditi strukturne poremećaje srca, što nas navodi na zaključak da je reč o poremećaju električne aktivnosti srca, odnosno genskih poremećaja jonskih kanala [8]. Trajanje ventrikularne repolarizacije i depolarizacije (QT interval) uzrokovano je transmembranskim protokom jonskih struja. Influx natrijuma (Na^+) i kalcijuma (Ca^{2+}) izaziva depolarizaciju, a efluks kalijuma (K^+) repolarizaciju kardiomiocita. Sindrom produženog QT intervala sreće se kod hipokalijemije, kao i kod hipernatrijemije i hiperkalcijemije. Naime, ustanovljeno je da je LQTS povezan sa mutacijom gena koji uzrokuju gubitak funkcije repolarizirajućih K^+ jonskih kanala ili njihovih subjedinica, ili mutacijama koje uzrokuju pojačanu funkciju depolarizirajućih Na^+ i Ca^{2+} jonskih kanala ili njihovih subjedinica [9, 10].

Neki pacijenti koji nose genske mutacije povezane sa LQTS-om mogu imati normalan QT interval, ali istovremeno i smanjenu repolarizacijsku rezervu, te veći rizik za nastanak tahikardije (TdP) i iznenadne smrti.



Slika 1. QT interval na EKG zapisu

Kriterijumi za dijagnozu su pozitivna porodična anamneza i EKG nalaz. Dugo vremena se smatralo da je upravo LQTS uzrok iznenadnog zastoja srca, a prvo veliko prospektivno istraživanje na tu temu pokazalo je da je produženi QT interval bio prisutan kod polovine

slučajeva iznenadne smrti [11, 12]. U analizi 57 porodica žrtava nagle smrti, Behr i saradnici su, u više od polovine slučajeva, pronašli mutacije povezane sa naslednim bolestima srca, od kojih su 38% bile LQTS mutacije [13].

Nosioci LQT1 mutacija imaju mnogo manji rizik za nastupanje srčanih problema (sinkopa, *cardiac arrest*, iznenadna smrt) od nosilaca LQT2 i LQT3 mutacija [14], što uslovljava i specifične EKG promene (Slika 2).

Sindrom produženog QT intervala (LQTS), prema smernicama Evropskog društva kardiologa, dijagnostikuje se, ako je trajanje QTc intervala (QT korigovano) duže od 450 ms kod muškaraca, odnosno 470 ms kod žena. Trajanje QT intervala samo po sebi nije značajno, jer može biti izmenjeno u zavisnosti od starosti, pola, postojeće srčane bolesti ili frekvence srčanog rada, a da bi se pouzdano utvrdio produženi QT interval, potrebna je računaska korekcija izmerenog QT intervala. Ukoliko je trajanje QTc intervala duže od referentnih vrednosti, preporučeno je odraditi dodatna genetska ispitivanja, kako bi se postavila konačna dijagnoza. Ovaj nasledni srčani poremećaj predstavlja važan uzrok malignih ventrikularnih aritmija i iznenadne smrti u mladim osoba sa normalnom morfologijom srca. Nađen produženi QTc interval kod sportista apsolutni je signal za preporuku da sportista prestane sa profesionalnim bavljenjem sportom [15]. Sama dijagnoza LQTS-a nije jednostavna jer 2,5% opšte populacije ima produženi QTc interval, a 10–15% bolesnika sa LQTS-om ima normalne vrednosti QTc intervala [16].

S obzirom na povezanost kongenitalnog sindroma produženog QT intervala i iznenadne smrti, istraživanja su mahom usmerena na ispitivanja koristi merenja QT intervala kao ranog pokazatelja. Interpretaciju rezultata otežava činjenica da postojeće srčano oboljenje ili hipertrofija leve komore mogu produžiti QT interval.

Analiza poslednjeg EKG zapisa, prosečno 14 meseci pre smrti, ukazala je da je moguće predvideti iznenadnu smrt merenjem QT intervala u odnosu na segment T talasa do njegovog vrha, a ne kraja. Ovi rezultati mogu značiti da je produžen QT interval registrovan u relativno kratkom vremenskom periodu pre fatalnog ishoda [17].



Slika 2. Specifične EKG promene kod nosilaca mutacija

CILJ RADA

1. Primarni cilj rada je:

- Ispitati učestalost produženog QT intervala među studentima Univerziteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici koji su se javili na redovni sistematski pregled.

2. Sekundarni ciljevi rada su:

- Ispitati učestalost bradikardije kao osnove za produžetak QT intervala;
- Odrediti korelaciju između trajanja PR intervala sa dužinom QTc intervala;
- Odrediti korelaciju između trajanja QRS kompleksa sa dužinom QTc intervala;
- Utvrditi učestalost hipertrofije komora i povezanost hipertrofije sa produženim QTc intervalom.

Cilj rada nam je i da pokažemo da se EKG-om, koji je jednostavan i jeftin dijagnostički postupak, koji je dostupan svim lekarima, u svim zdravstvenim ustanovama (ne samo specijalizovanim), može postaviti dijagnoza produženog QT intervala, i asimptomatski pacijenti dalje dijagnostički i klinički obraditi, a sve u cilju sprečavanja rizika iznenadne smrti.

MATERIJAL I METODE

Retrospektivnom studijom obuhvaćeno je 495 ispitanika, starosne dobi u intervalu od 18 do 26 godina. Veličina uzorka određena je analizom snage testa (*power* analizom). Obuhvaćeni su studenti kojima je rađen redovni sistematski pregled tokom 2021. godine u Zavodu za zaštitu zdravlja studenata, Kosovska Mitrovica. Od 495 ispitanika bilo je 198 muškog (60,0%) i 297 ženskog pola (Tabela 1).

Studentima je u okviru redovnog sistematskog pregleda, pored anamnestičkih ispitivanja, fizikalnog pregleda i dodatnih dijagnostičkih procedura (laboratorija, spirometrija, BMI i dr.), rađen i standardni dvanestokanalni EKG. Ovaj EKG omogućava 12 različitih preseka i pogleda na električnu aktivnost srca, prekordijalnih odvoda je 6 (horizontalni odvodi), dok je drugih 6 odvoda sa ekstremiteta (vertikalni odvodi).

Na EKG zapisu smo, za svakog ispitanika, odredili sledeće parametre:

- frekvenciju srčanog rada,
- trajanje PR intervala,
- trajanje QRS kompleksa,
- trajanje QT intervala, iz čega smo izračunavali QTc po Bazettov-ovoj formuli
- znake za prisustvo hipertrofije leve i desne komore (Sokolow-Lyon kriterijum).

Trajanje QT intervala samo po sebi nije značajno, jer može biti izmenjeno u zavisnosti od starosti, pola, postojeće srčane bolesti ili frekvence srčanog rada, a da bi se pouzdano utvrdio produženi QT interval, potrebna je računaska korekcija izmerenog QT intervala. U tu svrhu koristili smo Bazettovu formulu:

$$QTc = \frac{QT (ms)}{RR(ms)}$$

*RR je vreme između dva R zubca dva susedna QRS kompleksa

Nedostatak ove formule je što pri srčanoj frekvenci većoj od 100 otkucaja u minuti (tahikardija), izaziva prekomernu korekciju, dok za otkucaje manje od 60 u minuti (bradikardija) izaziva nedovoljnu korekciju.

****Granične vrednosti QTc intervala iznose:**

-za muškarce 431–450 ms;

-za žene 451–470 ms.

Sokolow-Lyon kriterijum za hipertrofiju leve komore (LVH) jeste da suma amplitude S talasa u V1 i R talasa u V5 bude $\geq 3,5$ mV, dok je za hipertrofiju desne komore (RVH) to suma amplituda S talasa u V6 i R talasa u V1 koji mora da bude $\geq 10,5$ mV, uz skretanje električne osovine srca udesno.

Tabela 1. Distribucija uzoraka u odnosu na pol

Ukupan broj ispitanika	Pol	Apsolutni broj	Relativni Broj
495	Muški	198	40,0%
	Ženski	297	60,0%

REZULTATI

U istraživanju je učestvovalo 495 studenata, starosti od 18 do 26 godina. Prosečna starosna dob je iznosila $20,6 \pm 1,4$ godina. Od ukupnog broja studenata, njih 198 (40.0%) su bili muškog pola, a 297 (60.0%) ženskog pola (Grafikon 1). Prosečna starosna dob kod muškaraca je iznosila 20 godina (opseg 18–25), a kod ženskog pola 20 godina (opseg 18–26), što je prikazano na Grafikonu broj 2.

Starosna dob studenata se statistički ne razlikuje značajno ($U=1,025$, $p=0,305$).

Aritmetička sredina i SD za muški pol iznosi $20,6 \pm 1,4$, a za ženski $20,5 \pm 1,4$.

Medijana vrednosti srčane frekvencije kod studenata muškog pola iznosi 71 (opseg 43–123)*, a kod ženskog pola iznosi 76 (opseg 49–126) (Grafikon 3). Medijana srčane frekvencije ženskog pola je statistički značajno veća* u odnosu na muški pol ($U=24711,0$; $p=0,003$).

Medijana vrednosti trajanja PR intervala kod studenata muškog pola iznosi 146 (opseg 80–210), a kod ženskog pola iznosi 144 (opseg 76–216) (Grafikon 4). Ne postoji statistički značajna razlika u trajanju PR intervala prema polu ($U=27766,0$; $p=0,408$).

Medijana vrednosti trajanja QRS kompleksa kod studenata muškog pola iznosi 96 (opseg 64–138)*, a kod ženskog pola iznosi 82 (opseg 54–162) (Grafikon 5). Medijana vrednosti trajanja QRS kompleksa muškog pola je statistički značajno veća* u odnosu na ženski pol ($U=13000,0$; $p<0,001$).

Prosečna vrednost trajanja QTc intervala kod studenata muškog pola iznosi $396,4 \pm 30,6$ a kod ženskog pola iznosi $374,0 \pm 28,2$ (Grafikon 6). Prosečna vrednost trajanja QTc intervala se ne razlikuje statistički značajno prema polu ($t=1,730$; $p=0,084$).

Medijana QTc intervala kod studenata muškog pola iznosi 401 (opseg 325–467), a kod ženskog pola iznosi 417 (opseg 363–513)* (Grafikon 7). Medijana QTc intervala ženskog pola je statistički značajno veća* u odnosu na muški pol ($U=18705,5$; $p<0,001$).

Učestalost bradikardije kod studenata iznosi 51 (10,3%) (Tabela 2).

Kod studenata muškog pola, učestalost bradikardije je iznosila 29 (14,6%)*, dok je kod ženskog pola bradikardija imala manju učestalost i iznosila je 22 (7,4%). Bradikardija je statistički značajno učestalija* kod studenata muškog pola ($hi\text{-kvadrat}=6,737$; $p=0,009$) (Grafikon 8).

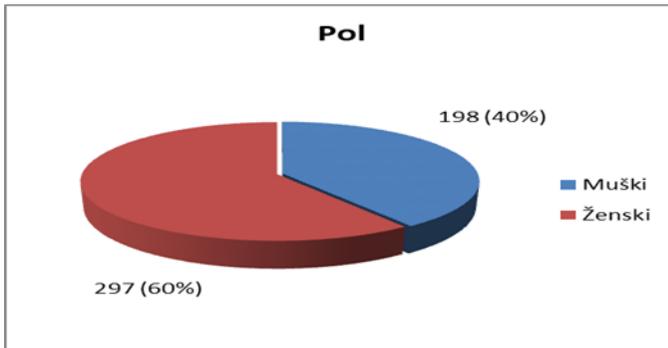
Vrednosti QTc intervala u odnosu na frekvencu prikazane su na Grafikonu 9 za ispitanike ženskog pola i Grafikonu 10 za ispitanike muškog pola.

Prosečna vrednost QTc intervala (Grafikon 11) kod studenata koji imaju bradikardiju iznosi $407,6 \pm 22,4$ *, a kod studenata koji nemaju bradikardiju iznosi $368,1 \pm 27,1$. Prosečna vrednost QTc intervala je statistički značajno duža (veća)* kod studenata koji imaju bradikardiju ($t=10,016$, $p<0,001$). Između vrednosti QTc intervala i PR intervala postoji statistički značajna negativna slaba povezanost ($r=-0,140$; $p=0,002$)* (Grafikon 12), dok povezanost između QTc intervala i QRS kompleksa nije statistički značajna ($r=0,057$; $p=0,202$), dato u Tabeli 3.

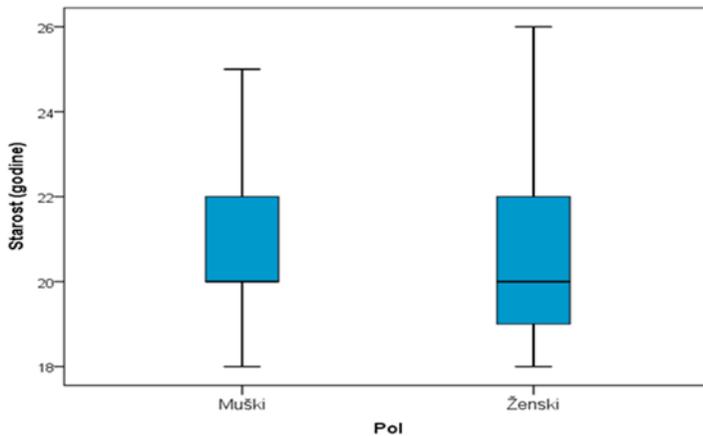
Hipertrofija komore je bila zastupljena kod 4 (0,8%) studenata (Tabela 4).

Medijana QTc (Grafikon 13) kod studenata koji imaju hipertrofiju komora iznosi 459,5

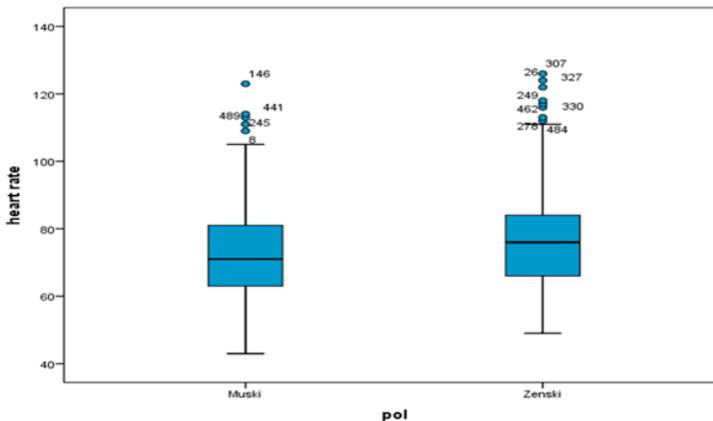
(opseg 451–471)*, a kod studenata koji nemaju hipertrofiju iznosi 412 (opseg 325–513). Kod studenata koji imaju hipertrofiju komora, medijana vrednosti QTc statistički su značajno veće* u poređenju sa studentima koji nemaju hipertrofiju komora ($U=56,5; p=0,001$).
 Produžen QT interval je registrovan kod 15 (3%) studenata. Distribucija produženog QT intervala prema bradikardiji je prikazana u Tabeli 5.



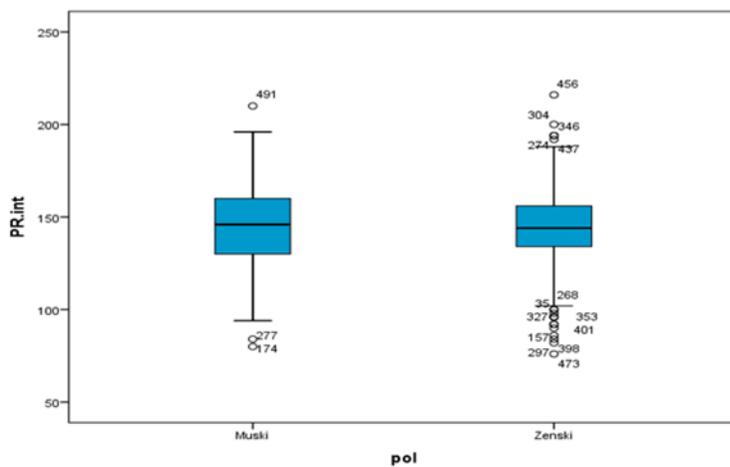
Grafikon 1. Distribucija studenata prema polu



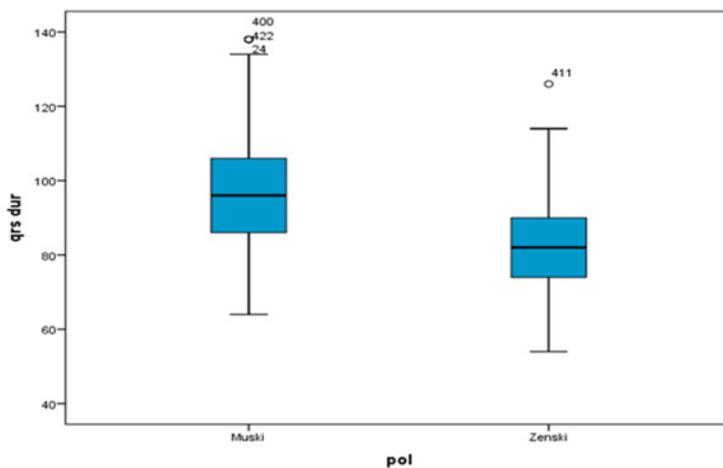
Grafikon 2. Starosna dob studenata prema polu



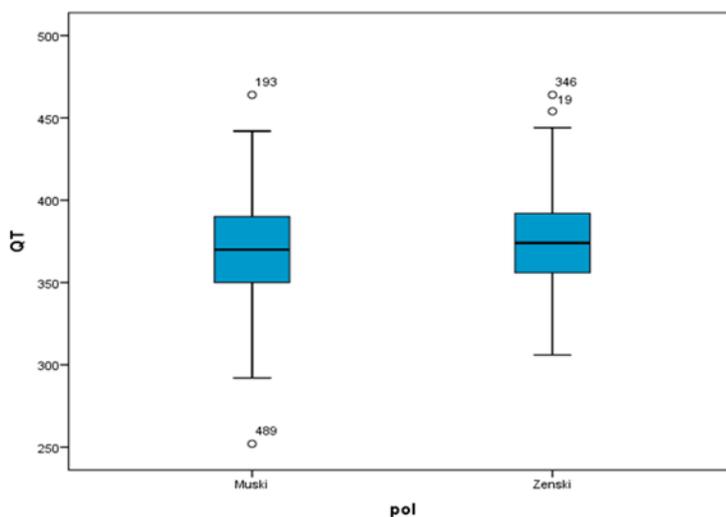
Grafikon 3. Vrednosti srčane frekvencije prema polu



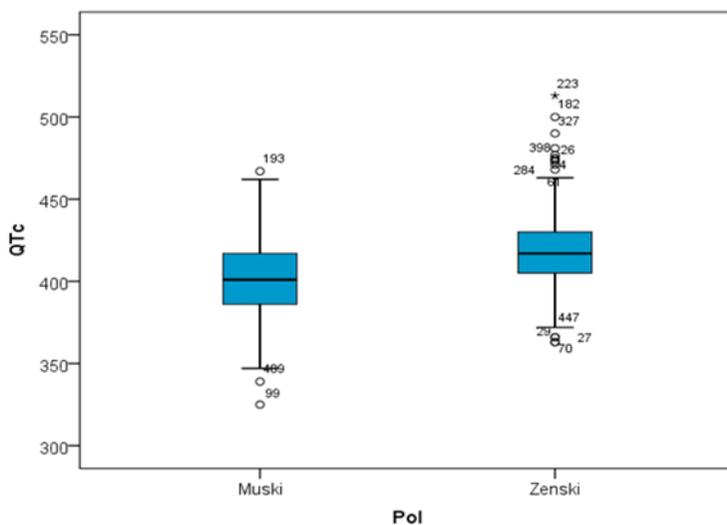
Grafikon 4. Vrednosti trajanja PR intervala prema polu



Grafikon 5. Vrednosti trajanja QRS kompleksa prema polu



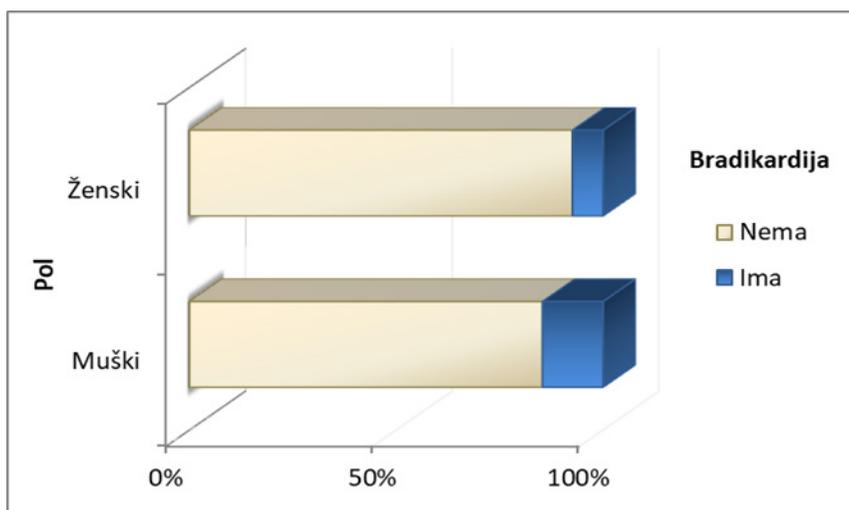
Grafikon 6. Vrednosti trajanja QT intervala prema polu



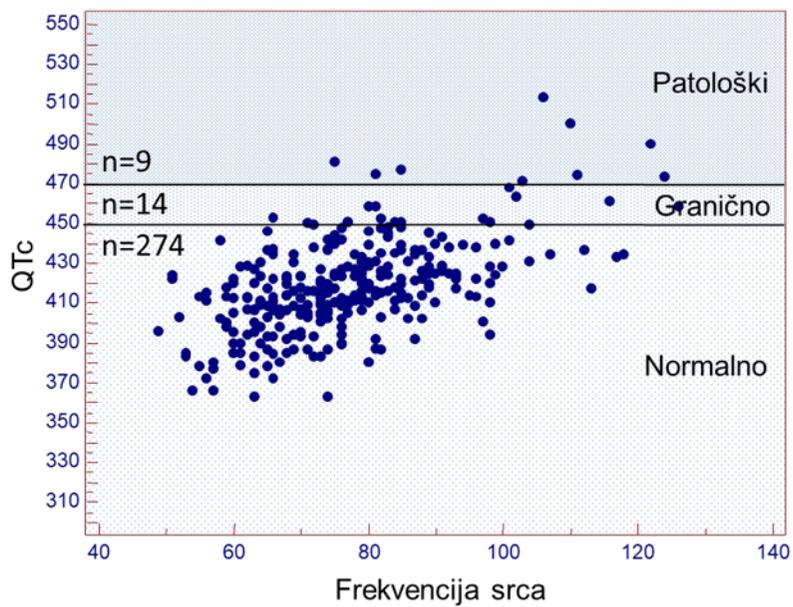
Grafikon 7. Vrednosti QTc intervala prema polu

Tabela 2. Distribucija prisustva bradikardije prema polu

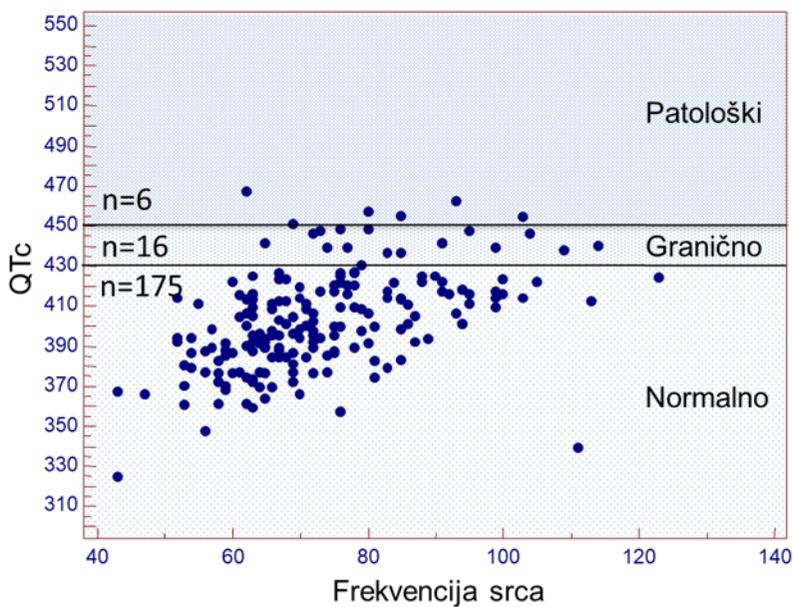
POL	DISTRIBUCIJA		BRADIKARDIJA		UKUPNO
			NEMA	IMA	
	MUŠKI	BROJ	169	29	198
%		85,4%	14,6%	100,0%	
ŽENSKI	BROJ	275	22	297	
	%	92,6%	7,4%	100,0%	
UKUPNO	BROJ	444	51	495	
	%	89,7%	10,3%	100,0%	



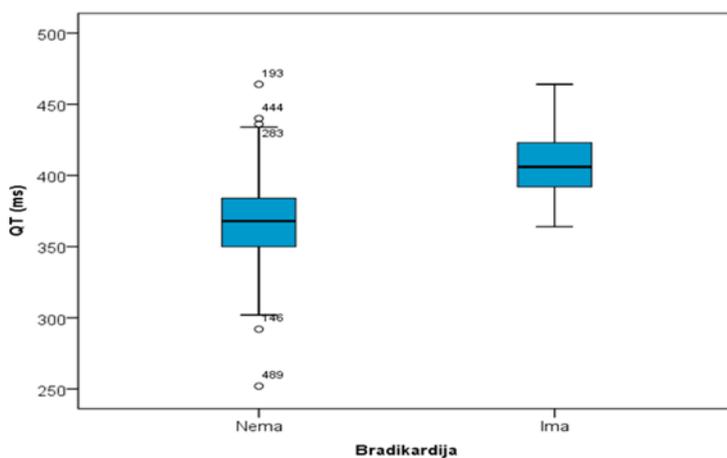
Grafikon 8. Učestalost bradikardije među polovima



Grafikon 9. Vrednosti QTc u odnosu na frekvenciju srca kod ispitanika ženskog pola



Grafikon 10. Vrednosti QTc u odnosu na frekvenciju srca kod ispitanika muškog pola

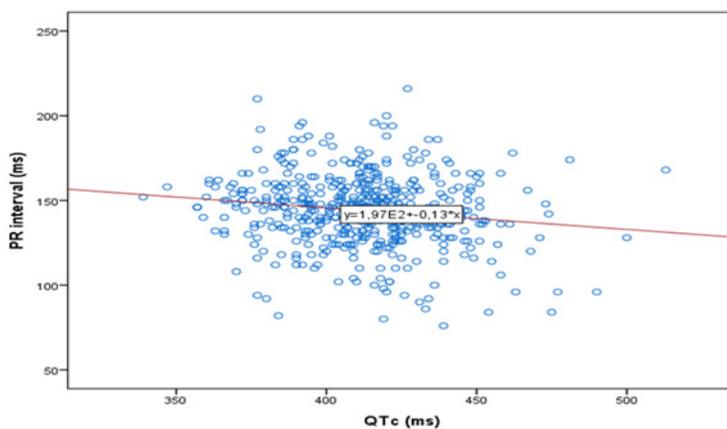


Grafikon 11. Vrednosti QT intervala prema prisustvu bradikardije

Tabela 3. Povezanost dužine QTc intervala sa dužinom PR intervala i QRS kompleksa

PARAMETAR	KORELACIJA	PR INTERV.	QRS KOMP.
QTc INTERVAL	R	-0,140	0,057
	P	0,002*	0,202
	N	492	495

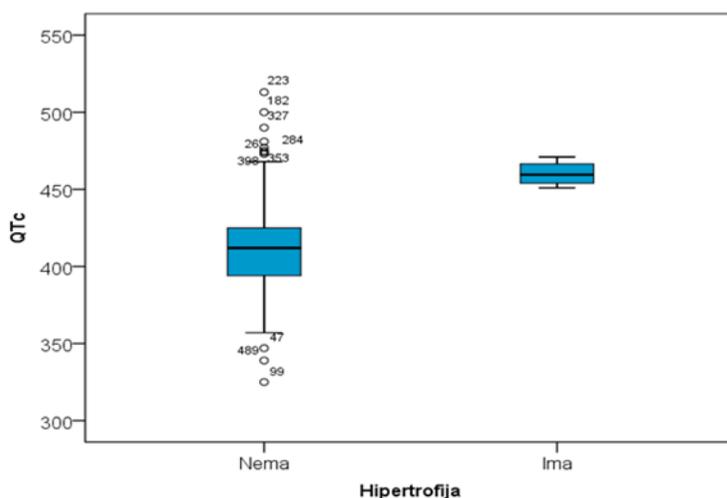
r-Spirmanov koeficijent korelacije,*statistički značajna povezanost



Grafikon 12. Povezanost QTc intervala i PR interval

Tabela 4. Učestalost hipertrofije komora

		Učestalost	%
HIPERTROF. KOMORE	NEMA	491	99,2%
	IMA	4	0,8%
	SVEGA	495	100,0%



Grafikon 13. Vrednosti QTc prema prisustvu hipertrofije

Tabela 5. Učestalost produženog QTc intervala

		Učestalost	%
PRODUŽEN QTc INTERVAL	NEMA	480	97,0%
	IMA	15	3,0%
	SVEGA	495	100,0%

DISKUSIJA

Sindrom produženog QT intervala (LQTS) je najčešće urođeno, ređe stečeno, patološko stanje, povezano sa iznenadnom smrću [18]. Produžetak QT intervala posledica je produženog trajanja faze repolarizacije, a najčešći neposredni uzrok smrti jeste pojava polimorfne ventrikularne tahikardije (TdP) [19].

Takođe, istraživanja pokazuju da je dužina QTc intervala glavni faktor rizika za iznenadnu smrt u naizgled zdravih osoba, koje nemaju nikakvih srčanih tegoba [20].

Hobbs i saradnici su sprovedli studiju među adolescentima, gde su dokazali da oni koji su imali QTc interval u trajanju 530 ms imaju 2 do 3 puta veći rizik za pojavu iznenadne srčane smrti od onih kod kojih je QTc interval trajao ispod 500 ms [20].

U istraživanju koje je sprovedeno među 375 dece pokazano je da EKG zapis daje važne dijagnostičke informacije i da je maksimalno trajanje QTc intervala, izmereno u bilo koje vreme, najmoćniji pokazatelj kasnijih srčanih događaja, nezavisno na početne vrednosti dužine QTc intervala [21].

Potencijalne uzroke produžetka QT intervala treba pažljivo sagledati. QTc interval u trajanju od 500 ms indikativan je pokazatelj LQTS-a, bez obzira na porodičnu anamnezu i simptome. QTc interval u trajanju od 440 ms u muškaraca, i 460 ms u žena, do 500 ms, predstavljaju sivu zonu, koja zahteva dalju procenu, u vidu pažljive porodične i lične anamneze [22].

Kad procenjujemo postojanje LQTS-a, treba uzeti u obzir EKG rezultate i 24-časovno

merenje vrednosti na EKG- u među članovima porodice. EKG odgovor će varirati prema LQT genotipu: u LQT1 QTc je produžen, u LQT2 ostaje nepromenjen, a u LQT3 je skraććen (Slika 2; 23).

Pacijenti sa LQT1 genotipom imaju visoku učestalost iznenadne smrti pri fizičkoj aktivnosti – specifično kod plivanja, pacijenti sa LQT2 genotipom imaju visoki rizik od pojave maligne aritmije, kad su izloženi iznenadnoj buci, dok pacijenti sa LQT3 genotipom imaju najveći rizik od pojave maligne aritmije u mirovanju ili u snu, bez emocionalnog ili fizičkog stresa [24–26]. Jasno je da rizik od pojave maligne aritmije koja može biti uzrok iznenadne smrti vezan za LQT3 genotip.

Procena rizika za iznenadnu smrt oslanja se na procenu putem EKG-a, kliničkih faktora i genetičkih analiza. Te analize pokazuju da rizik postoji kod determinisane populacije koja nosi genetičku mutaciju [27].

Produženi QT interval je faktor rizika za iznenadnu smrt, nezavisan od godina pacijenta i istorije srčanih bolesti. Pacijenti kod kojih je dužina QTc intervala veća od 450 ms, imaju dva do tri puta veći rizik za iznenadnu smrt od onih kod kojih je QTc interval kraći od 450 ms [28].

Dvanestokanalni EKG se koristi i kao skrining, i kao dijagnostički alat za otkrivanje stanja povezanih sa pojavom iznenadne smrti. Temelj svega jeste razumeti EKG nalaz i znati protumačiti šta je patološko, kao i šta može ukazati na eventualnu srčanu bolest [29].

U našem istraživanju na uzorku od 495 studenata sa prištinskog Univerziteta, koji su se javili na redovni sistematski pregled, bilo je studenata starosti od 18 do 26 godina. Prosečna starosna dob iznosila je $20,6 \pm 1,4$ godina.

Od ukupnog broja studenata, bilo je 198 (40,0%) studenata muškog pola i 297 (60,0%) studenata ženskog pola.

Među polovima nije bilo statistički značajne razlike u godinama starosti.

Kako nam je primarni cilj rada bio određivanje učestalosti produženog QTc intervala među studentima, došli smo do rezultata da je produženi QTc interval bio statistički značajno zastupljeniji kod studenata ženskog pola ($U=18705,0$; $p<0,001$).

Produženi QTc interval imalo je 9 studenata ženskog pola, granične vrednosti njih 14, dok su normalne vrednosti nađene kod 274 studenta ženskog pola.

Produženi QTc interval imalo je 6 studenata muškog pola, njih 14 granične vrednosti, dok je 175 studenata bilo sa normalnim trajanjem QTc intervala.

U odgovoru na primarni cilj rada kažemo da nismo našli statistički značajnu učestalost produženog QTc intervala u ispitanom uzorku od 495 studenata.

Sekundarni ciljevi našeg rada su bili, pre svega, ispitati učestalost bradikardije kao osnove za produžetak QT intervala.

Došli smo do rezultata da od ukupnog broja ispitanika, bradikardiju ima 51 (10,3%), od toga 29 (14,6%) studenata muškog pola i 22 (7,4%) studenta ženskog pola. Na osnovu iznetog, zaključujemo da je bradikardija učestalija kod studenata muškog pola (Hi-kvadrat = 6,737; $p=0,009$).

Sekundarni cilj je bio odrediti i korelaciju između PR intervala i QRS kompleksa sa QTc intervalom.

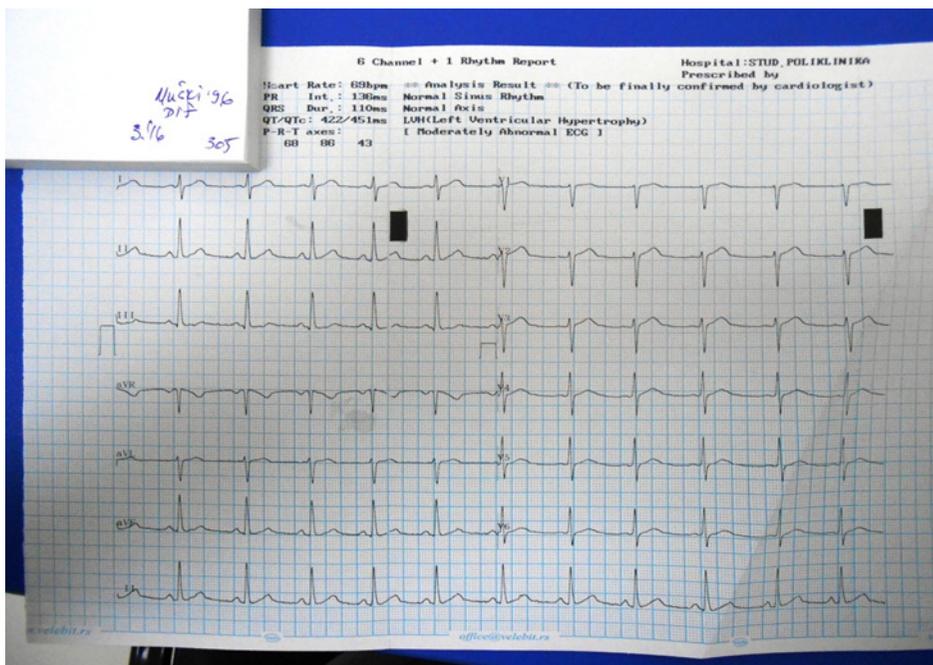
Statističkom analizom smo utvrdili da između QTc intervala i PR intervala postoji statistički značajna slaba povezanost ($r=-0,140$; $p=0,002$), dok korelacija između QTc intervala i QRS kompleksa nije bila statistički značajna ($r=0,057$; $p=0,202$).

Krajnji cilj našeg rada je bio da ispitamo učestalost hipertrofije, i povezanost iste sa sindromom produženog QTc intervala kao jednog od razloga produžetka QT intervala.

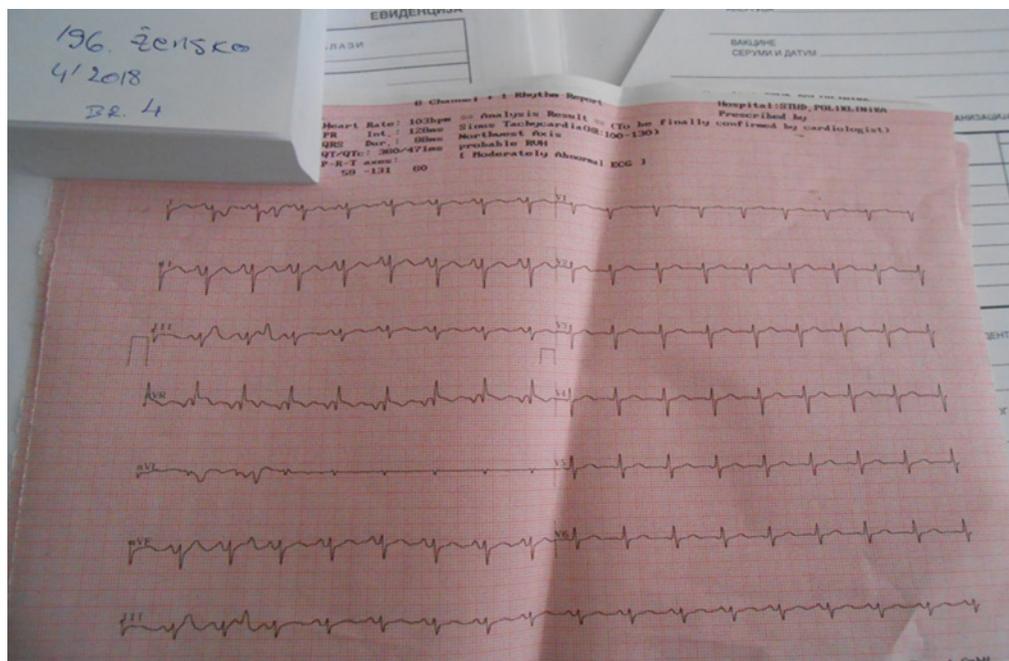
Na uzorku od 495 studenata, hipertrofija je bila zastupljena kod njih 4 (0,8%), od toga je 3 studenta imalo hipertrofiju leve komore (LVH – Slika 3), a svega 1 student imao je hipertrofiju desne komore (RVH – Slika 4).

Nađeno je da je kod studenata koji imaju hipertrofiju komora medijana vrednosti QTc

intervala statistički značajno veća u odnosu na one studente kojima nije nađena hipertrofija komora na EKG zapisu.



Slika 3. Prikaz EKG zapisa jednog od ispitanika koji je imao hipertrofiju leve komore (LVH)



Slika 4. Prikaz EKG zapisa jednog ispitanika sa hipertrofijom desne komore (RVH)

ZAKLJUČAK

U odgovoru na primarni cilj rada zaključujemo da nismo našli statistički značajnu učestalost produženog QTc intervala u ispitanom uzorku od 495 studenata. Produženi QTc interval imalo je 9 studenata ženskog pola, granične vrednosti njih 14, dok su normalne vrednosti nađene kod 274 studenta ženskog pola. Produženi QTc interval imalo je 6 studenata muškog pola, njih 14 granične vrednosti, dok je 175 studenata bilo sa normalnim trajanjem QTc intervala. Našli smo da je bradikardija učestalija kod studenata muškog pola. Zaključujemo da između QTc intervala i PR intervala postoji statistički značajna slaba povezanost, dok korelacija između QTc intervala i QRS kompleksa nije bila statistički značajna.

Na uzorku od 495 studenata, hipertrofija je bila zastupljena kod njih 4 (0,8%), od toga je 3 studenta imalo hipertrofiju leve komore (LVH), a svega 1 student imao je hipertrofiju desne komore (RVH).

Na osnovu rezultata, zaključujemo da je kod studenata koji imaju hipertrofiju komora medijana vrednosti QTc intervala statistički značajno veća u odnosu na one studente kojima nije nađena hipertrofija komora na EKG zapisu.

Ispitivanje učestalosti produženog QTc intervala, korelacija ovog sa drugim EKG intervalima (PR interval i QRS kompleks), kao i učestalost bradikardije i komorske hipertrofije, pokazalo je da, na osnovu anamneze (lične i porodične), kliničkog pregleda i EKG-a, kao rutinskih postupaka koji su brzi i jeftini, možemo posumnjati na sindrom produženog QTc intervala i takve pacijente dalje dijagnostički i klinički obraditi, a sve u cilju sprečavanja rizika iznenadne smrti.

Tim pre je adekvatna i blagovremena opservacija ovakvih pacijenata značajna upravo iz razloga što je vodeći uzrok smrtnosti i dalje patologija srca sa udelom od 19% svih smrtnih ishoda (prema podacima Svetske zdravstvene organizacije iz 2019. godine).

LITERATURA

1. Radović D. i Pavlović M. Fiziologija srca, Kos. Mitrovica; 2007; 31–33, 35–37.
2. A. C. Guyton, Medicinska fiziologija, trinaesto izdanje, Beograd; 2019;131-137
3. Antić B, Elektrokardiografska dijagnostika, III imenjeno i dopunjeno izdanje, Beograd; 23–24.
4. T. S. Malcom, EKG, peto izdanje, 29.
5. Crotti L, Celano G, Dagradi F, Schwartz PJ. Congenital long QT syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:18.
6. Schwartz PJ, Corrado D. Sudden cardiac death in young competitive athletes. *Eur Heart J* 2012;33:1986-8.
7. Wang Q, Shen J, Splawski I, Atkinson D, Li Z, Robinson JL, et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell.* 1995;80(5):805-811.
8. Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT, et al. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell.*1995;80(5):795-803.
9. Maron BJ, Clark CE, Goldstein RE, Epstein SE, et al. Potential role of QT interval prolongation in sudden infant death syndrome. *Circulation.* 1976;54(3):423-30.
10. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, Austoni P, Bosi G, Giorgetti R, et al. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N Engl J Med.*1998;338(24):1709-14.
11. Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M, Syrris P, Hughes S, Tome Esteban MT, et al. Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. *Eur Heart J.*2008;29(13):1670-80
12. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348(19):1866-74.
13. Sauer AJ, Moss AJ, McNitt S, Peterson DR, Zareba W, Robinson JL, et al. LongQT syndrome in adults. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(3):329-37.
14. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation.* 1993;88(2):782-4.

15. Kapetanopoulos A, Kluger J, Maron BJ, Thompson PD. The congenital long QT syndrome and implications for young athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38:816–825.
16. Hofman N, Wilde AA, Käb S, van Langen IM, Tanck MW, Mannens MM, et al. Diagnostic criteria for congenital long QT syndrome in the era of molecular genetics: do we need a scoring system? *Eur Heart J*. 2007;28(5):575-80
17. Foote CB, Michaud GF. The Athlete's electrocardiogram: distinguishing normal from abnormal. In: Estes NAM, Salem DN, Wang PJ (eds), *Sudden Cardiac*
18. Elliott P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2004;5:1881-1891.
19. Johnson JN, Ackerman MJ. Competitive sports participation in athletes with congenital long QT syndrome. *JAMA*. 2012 ;308(8):764-5.
20. Hobbs JB, Peterson DR, Moss AJ, et al. Risk of aborted cardiac arrest or sudden cardiac death during adolescence in the long-QT syndrome. *JAMA* 2006;296:1249 –54
21. Goldenberg I, Mathew J, Moss AJ, et al. Corrected QT variability in serial ECGs in long QT syndrome: the importance of the maximum QTc for risk stratification. *Jam Coll Cardiol* 2006;47:1811–7
22. Schwartz PJ, Moss AJ, Michael Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome—an update. *Circulation* 1993;88:782–784
23. Goldenberg I, Moss AJ. Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2291–300.
24. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for lifethreatening arrhythmias. *Circulation* 2001;3:89 –95.
25. Khositseth A, Tester DJ, Will ML, Bell CM, Ackerman MJ. Identification of a common genetic substrate underlying postpartum cardiac events in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2004;1:60–4.
26. Moss AJ, Robinson JL, Gessman L, et al. Comparison of clinical and genetic variables of cardiac events associated with loud noise versus swimming among subjects with the long QT syndrome. *Am J Cardiol* 1999;84:876 –9.
27. Ilan Goldenberg ,MD, Arthur J. Moss, MD Rochester, Long QT Syndrome. *The Journal of the American College of Cardiology* 2008
28. de Bruyne BM, Hoes AW, Kors JA, et al.: Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly. *The Rotterdam Study*. *Eur Heart J* 1999, 20:278–284.
29. Abnormal electrocardiographic findings in athletes: recognising changes suggestive of cardiomyopathy. Jonathan A Drezner et al., *Br J Sports Med*, 2013

DISTRIBUTION OF LONG QT SYNDROME AS NON-SPECIFIC RISK INDICATOR OF SUDDEN YOUTH DEATH IN STUDENTS OF PRISTINA UNIVERSITY

Authors: NOVAK RISTOVIĆ, Mila Zogović, Fatih Ćorović

Email: novakristovic12@gmail.com

Mentor: Assoc. Prof. Nebojša R. Mitić

Institute of Pathophysiology

Faculty of Medicine, University of Pristina (Kosovska Mitrovica)

Introduction: The part of electrocardiography from the beginning of the QRS-complex to the end of the T-wave represents the QT-interval. Its duration depends on the heart rate. The calculated QT-interval is obtained by computational correction. The most common QT-disorder is long QT-syndrome. The characteristics of the syndrome are: inherited long QT syndrome, prolonged QT-interval, ventricular tachycardia, syncope, hearing impairment and an increased risk of sudden death.

Aim: The primary objective is to examine the frequency of a prolonged QT-interval in students of the University of Pristina. Secondary objectives are: to examine the frequency of bradycardia, to determine the correlation between the length of the PR-interval and the QRS-complex with the duration of the QTc-interval and the frequency of ventricular hypertrophy and the relationship between hypertrophy and a prolonged QTc-interval.

Material and Methods: A retrospective study included 495 students. It included students who underwent a regular physical examination at the Institute for Student Health Protection Kosovska Mitrovica during 2021. In addition to anamnestic examinations, physical examination and additional diagnostic procedures, a twelve-channel ECG was performed on the students. After the ECG recording and reading, we registered: frequency, PR-interval, QRS-complex, QT-interval, computer QTc (Bazett's formula) and Sokolow-Lyon criteria of ventricular hypertrophy.

Results: There was no statistically significant frequency of a prolonged QTc in the examined sample. 51 (10.3%) student was diagnosed with bradycardia, 29 (14.6%) were men and 22 (7.4%) were women. Bradycardia is more common in men (Chi-square = 6.737; $p = 0.009$). There is a statistically significant weak correlation between the QTc and the PR-interval ($r = 0.140$; $p = 0.002$), while the correlation between the QTc-interval and the QRS-complex is not statistically significant ($r = 0.057$; $p = 0.202$). The median QTc was statistically significantly higher in students with ventricular hypertrophy than in the ones who were not diagnosed with it.

Conclusion: We conclude that with anamnesis, clinical examination and ECG, we can suspect the syndrome of a prolonged QT-interval and treat patients further diagnostically and clinically in order to prevent the risk of sudden death.

Keywords: QT-interval; heart; electrocardiography

EFEKTI PRODUŽENE TERAPIJE MUZIKOM U TERAPIJI STARIJIH PACIJENATA SA AKUTNIM INFARKTOM MIOKARDA

Autor: ŠUĆRO MADŽGALJ, Dragana Jakovljević, Vladimir Oparnica, Kenan Erović
e-mail: sucrovski@gmail.com
Mentor: Prof. dr Predrag Mitrović
Koronarna jedinica, Klinički Centar Srbije
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Upotreba muzike u lečenju prisutna je od najstarijih vremena. Studije su pokazale mnoge pozitivne efekte muzike u lečenju kardiovaskularnih bolesnika.

Cilj: Ispitivanje uspešnosti lečenja muzikom kod starijih bolesnika nakon preležanog akutnog infarkta miokarda (AIM).

Materijal i metode: U toku sedam godina praćenja bolesnika, posmatrano je 250 bolesnika starijih od 70 godina (prosečna starost $75,8 \pm 4,1$ godina, 80,4% muškaraca) sa AIM. Posmatrani bolesnici podeljeni su u dve grupe: Grupa 1 – 125 bolesnika koji su pored uobičajene terapije imali terapiju muzikom (dva puta po 12 minuta dnevno) i Grupa 2 – 125 bolesnika, kontrolna grupa i nisu imali terapiju muzikom. Žanr je određen reprodukcijom osam muzičkih fraza koje pripadaju različitim muzičkim žanrovima (klasična muzika, pop muzika, rok muzika, instrumentalna muzika, narodna muzika, lendskejp muzika, džez muzika i evergrin muzika), pri čemu se efekat na organizam prati posmatranjem refleksa zenica koje se šire (ako se posmatraju tokom dana), odnosno sužavaju (ako se posmatraju u večernjim časovima) prilikom slušanja muzike koja ima pozitivne terapijske efekte. Na osnovu demografskih i kliničkih parametara bolesnika (prisustva prethodne angine pektoris i faktora rizika za koronarnu bolest – hipertenzije, dijabetes melitusa, hiperlipidemije i pušenja), koji su dobijeni kliničkim ispitivanjima, određeni su tempo i tonalitet.

Rezultati: Nakon sedam godina praćenja, bolesnici u Grupi 1 imali su statistički značajno ređu pojavu novih koronarnih događaja ($p=0,0214$), kao i bolje preživljavanje ($p=0,0402$). Bolesnici u Grupi 1 imali su statistički značajno sniženje sistolnog ($p=0,0289$), dijastolnog pritiska ($p=0,0212$) i srčane frekvence ($p=0,0304$). Došlo je i do značajnog smanjenja pojave srčane slabosti ($p=0,0198$), novih anginoznih tegoba ($p=0,0388$), reinfarkta ($p=0,0294$), hirurške revaskularizacije miokarda ($p=0,0422$) i srčane smrti ($p=0,0426$).

Zaključak: Primena muzike, uz medikamentnu terapiju, zauzima značajno mesto u lečenju starijih bolesnika sa AIM.

Ključne reči: Akutni infarkt miokarda; stariji bolesnici; lečenje muzikom; prognoza

UVOD

Primena muzike u lečenju pojedinih bolesti danas je u centru pažnje savremene medicine. Postavlja se pitanje da li se muzika može primeniti kao lek? Neke od dosadašnjih studija su pokazala da je to moguće [1, 2].

O primeni muzike u lečenju bolesnika moguće je čitati u starim antičkim spisima, šamanskim tekstovima i u Bibliji [1]. Pitagora je bio prvi koji je, u 6. veku pre nove ere, u svojim spisima zabeležio da je „muzika dobra za dušu, a lekovita za telo“, i podelio je, prema njenim svojstvima, na dobru i lošu, smatrajući da ima Božju moć koja pročišćava

dušu. Platon je verovao da je muzika etička sila koja se može koristiti kao metod mentalne higijene, dok je njegov učenik Aristotel ukazao na to da sviranjem ljudi mogu da deluju na uspostavljanju stabilnosti emocionalnog života, odnosno da mogu da se oslobode prekomernih emocionalnih impulsa koji često prouzrokuju različite bolesti [3, 4].

Dejstvom na naš mozak, pre svega putem čula, muzika poboljšava cirkulaciju [5]. Time se postiže bolja ishranjenost moždanog tkiva, kao i trenutno poboljšanje svih moždanih aktivnosti. Ovaj proces izuzetno je značajan, jer se njime povećava i prag pamćenja. Pored dejstva muzike na moždanu cirkulaciju, pokazano je da muzika deluje i na drugi način, odnosno da direktno ima uticaja na moždane talase. Ona poboljšava njihovu sinhronizaciju, što poboljšava proces pamćenja. Dodatnim dejstvom na pojedine motorne strukture mozga, muzika utiče i na poboljšanje kvaliteta naših čula, pre svega vida i sluha, što posebno doprinosi unapređenju kvaliteta primanja informacija i samog pamćenja. Ovakvo dejstvo muzike direktno utiče na našu koncentraciju. Zapravo, naučne studije su pokazale da studenti koji uče uz muziku bolje pamte od onih koji uče u tišini.

Jedan od praktičnih primera kako muzika deluje na naš mozak jeste uticaj tempa na našu moždanu aktivnost [6]. Studije su pokazale da se moždani talasi prilagođavaju ritmu muzike, odnosno da brži tempo može dovesti do poboljšanja pažnje, odnosno koncentracije, dok sporiji tempo smiruje i dovodi do opuštajućeg stanja, kada se mozak relaksira koristeći samo osnovni, bazalni metabolizam, čime se regeneriše.

Zbog svih ovih pozitivnih efekata na centralni nervni sistem, pokazalo se da je slušanje muzike korisno u rehabilitaciji bolesnika sa Alchajmerovom bolešću, a upotreba muzike za tretman psihijatrijskih oboljenja (depresija, manija, shizofrenija, seksualna disfunkcija) uveliko se koristi dugi niz godina [7–9].

Kod većine ovih bolesnika, prisutan je neki od faktora rizika za nastanak koronarne bolesti, kao što su hipertenzija, šećerna bolest, povišena vrednost lipida u krvi, starost, pušenje, gojaznost ili nasledna predispozicija za koronarnu bolest. Ovi faktori direktno utiču na pojavu degenerativnih promena krvnih sudova, nerava i nervnih završetaka. Pored toga, oni dovode i do anatomskih promena čula sluha, što dovodi do različitog kvaliteta prijema zvučnih nadražaja i njihovog subjektivnog doživljaja (npr. bolesnici sa dijabetes melitusom imaju smanjenu sposobnost registrovanja visokih tonova) [10]. Ukoliko želimo da primenimo muziku kao terapiju kardiovaskularnih oboljenja, prvo je potrebno odrediti vrstu muzike koju bolesnik optimalno čuje. Nakon toga je potrebno proceniti koja muzika najviše odgovara profilu bolesnika, kako bi dejstvom na centralni nervni sistem izazivala lučenje hormona (pre svega endorfina) sa pozitivnim efektom na srčanu aktivnost. Rezultat lučenja ovih hormona je snižavanje krvnog pritiska i usporavanje srčane frekvence [11].

Dosadašnje studije su pokazale izuzetan efekat terapije muzikom kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom (bolje preživljavanje, smanjena pojava novih koronarnih događaja, sniženje sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, smanjenje srčane frekvence i skora anksionosti, smanjenje pojave novih anginoznih tegoba i srčane insuficijencije, smanjenje pojave reinfarkta i ponovne hirurške revaskularizacije miokarda) [12, 13]. Pored toga, tokom ovih studija, primećeno je da se kao jedan od glavnih komorbiditeta kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom javlja starost bolesnika, koja predstavlja jedan od najznačajnijih faktora rizika za pojavu komplikacija i smanjenje uspešnosti lečenja, o čemu svedoče i mnoge prethodne studije drugih autora [14, 15]. Takođe, studije su pokazale da stariji bolesnici sa akutnim infarktom miokarda mnogo češće imaju dodatne faktore koji doprinose lošijoj prognozi, kao što su dijabetes melitus, hipertenzija, hronična bubrezna insuficijencija i prethodni infarkt miokarda, što u značajnoj meri može otežati oporavak ovih bolesnika i smanjiti njihovo preživljavanje [16].

Sumarno, cilj ovog rada jeste da ispita mogućnost i uspešnost primene muzike u lečenju starijih bolesnika u periodu nakon preležanog akutnog infarkta miokarda.

MATERIJAL I METODE

Određivanje žanra, tempa i tonaliteta muzike koja će se koristiti u terapiji

Da bi se muzika primenila u terapijske svrhe, neophodno je, pored žanra, odrediti tempo i tonalitet kompozicija koji odgovaraju svakom bolesniku [12, 13]. Žanr je određen reprodukcijom osam muzičkih fraza u trajanju od minimum 30 sekundi, koje pripadaju muzičkim žanrovima po definiciji Svetskog udruženja muzikologa [14] (klasična muzika, pop muzika, rok muzika, instrumentalna muzika, narodna muzika, lentskejp muzika, džez muzika i evergrin muzika), pri čemu se njihov efekat na organizam prati posmatranjem refleksa zenica (unutar tih 30 sekundi reprodukcije svakog muzičkog žanra pojedinačno) koje se šire (ako se posmatraju tokom dana, pri prirodnoj sobnoj svetlosti), odnosno sužavaju (ako se posmatraju u večernjim časovima, pri veštačkoj sobnoj svetlosti) prilikom slušanja muzike koja ima pozitivne terapijske efekte na organizam. Tokom trideset sekundi reprodukcije preko slušalica muzičke fraze onog žanra koji ima pozitivni terapijski efekat na konkretnog bolesnika, dolazi do oslobađanja „bolusa” endorfina što izaziva adekvatan odgovor zenice. Nakon toga su, na osnovu demografskih i kliničkih parametara bolesnika (prisustva prethodne angine pektorisa i faktora rizika za koronarnu bolest – hipertenzije, dijabetes melitusa, hiperlipidemije i pušenja), koji su dobijeni prethodnim kliničkim ispitivanjima, određeni tempo i tonalitet [17, 18]. Primer su bolesnici sa dijabetes melitusom, kod kojih najveći terapijski efekat ima muzika sa niskim tonovima, jer ovi bolesnici imaju manju sposobnosti percepcije visokih tonova usled oštećenja VIII kranijalnog živca [10]. Pored toga, kako su svi ispitanici imali hipertenziju, korišćena je prevashodno muzika sporijeg tempa, najčešće molskog tonaliteta, koja ovoj grupi bolesnika najviše odgovara.

Sumarno, svakom ispitaniku su registrovani i kontrolisani odgovori zenica nakon perioda slušanja muzike od minimum 30 sekundi (do 12 min) u ambulantnim uslovima, u uslovima dnevnog osvetljenja uz dopunu difuznim veštačkim osvetljenjem (300–600 lx), što implicira da se kontrolisalo širenje zenica.

Određivanje vremenskog trajanja terapije muzikom

Na osnovu prethodnih rezultata, određena je vrsta muzike koju bolesnik minimalno treba da sluša dva puta dnevno po 12 minuta, što je neophodno vreme da pozitivni efekat muzike deluje bar dvanaest časova. Pokazalo se da je 12 minuta slušanja dovoljno da se oslobodi adekvatna količina endorfina čiji je terapijski efekat minimum dvanaest časova [12, 13, 18, 19]. Do vremena slušanja muzike od 12 minuta došlo se nakon serijskog ispitivanja potrebne minutaže slušanja muzike. Dužina pravilno izabrane muzike, to jest njen pozitivan efekat, ispitivani su u početnim intervalima u odnosu na sate, a nakon toga u minutskim intervalima, sve do dobijanja minimalnog minutskog intervala (12 minuta) u kome muzika ima terapijski efekat, odnosno izaziva adekvatan, gore pomenuti, endokrini odgovor.

Primena muzike u lečenju bolesnika

U ovoj studiji, u periodu od sedam godina ispitivanja i praćenja, posmatrano je 250 starijih bolesnika od 70 godina (prosečna starost $75,8 \pm 4,1$ godina, muškaraca 80,4%) sa akutnim infarktom miokarda, koji su bili hospitalizovani u koronarnoj jedinici Urgentnog centra KCS. U studiju su uključeni bolesnici sa akutnim infarktom miokarda koji su imali 70 i više godina starosti. Bolesnici su podeljeni u dve grupe ispitanika: Grupa 1 – 125 bolesnika koji su pored uobičajene terapije imali i terapiju muzikom i Grupa 2 – 125 bolesnika koji su sačinjavali kontrolnu grupu i nisu imali terapiju muzikom. Bolesnici su randomizovani metodom uparivanja („matching method”), tako da nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na osnovne karakteristike (demografske

karakteristike, prethodna terapija) između posmatranih grupa bolesnika (Tabela 1). Svi posmatrani bolesnici lečeni su istim protokolom u intenzivnoj nezi, poluintenzivnoj nezi, kao i u periodu praćenja. Posmatrane su demografske i kliničke karakteristike bolesnika, kao i intrahospitalne komplikacije. Svim bolesnicima rađen je standardni elektrokardiogram (12 odvoda) dva puta u toku prva 24 sata, a zatim jednom dnevno od 2. do 8. dana, kao i bar još jednom od 8. dana do izlaska iz bolnice. Nivo kreatinin-kinaze i troponina I u serumu meren je najmanje jednom u toku dana svaki dan do izlaska iz bolnice. Tokom perioda praćenja posmatrane su vrednosti skora anksioznosti, krvnog pritiska, srčane frekvence, pojava novih koronarnih događaja (angine pektoris, srčane insuficijencije, reinfarkta miokarda, revaskularizacije miokarda, srčane smrti) i preživljavanje u toku perioda praćenja. Pojava novih koronarnih događaja utvrđivana je samo pregledom stručnih lica u ambulantim ili hospitalnim uslovima, a njihovo prisustvo prema preporukama Evropskog udruženja kardiologa [20, 21]. Skor anksioznosti meren je po izlasku iz bolnice, kao i na kontrolnim pregledima tokom perioda praćenja, standardnim protokolom Evropskog udruženja psihologa [22]. Vrednosti krvnog pritiska i srčane frekvence mereni su i notirani svakodnevno od strane samog bolesnika, unutra 60 minuta od završetka slušanja muzike, sa istim aparatima za merenje koji su bili kalibrisani. Pri kontrolnim ambulantnim pregledima, u definisanim intervalima tokom perioda praćenja, rađeni su 24-časovni Holter-monitorinzi krvnog pritiska.

Nakon randomizacije, bolesnici su praćeni sedam godina od uključivanja u studiju i to nakon 3, 6, 9 i 12 meseci od izlaska iz bolnice, a zatim na svakih 6 meseci. Muziku koja je bila izabrana prema već navedenim kriterijumima slušali su minimalno dva puta po 12 minuta dnevno. Terapija muzikom je primenjivana u kućnim uslovima. Bolesnicima je naloženo da propisanu muziku moraju slušati u odsustvu dodatnih spoljnih draži, odnosno zvukova koji bi bili jačeg intenziteta od muzike, kao i u odsustvu drugih stimulusa koji bi odvlačili pažnju bolesnika od reprodukovane muzike.

S obzirom na to da je nakon prosečno dva meseca slušanja propisane muzike, u periodu praćenja od sedam godina, dolazilo do navikavanja, odnosno prepoznavanja propisanih muzičkih kompozicija, bolesnicima su na svaka dva meseca propisivane nove muzičke kompozicije prema već utvrđenom protokolu određivanja adekvatne muzike za svakog bolesnika posebno, koje su oni slušali u kućnim uslovima.

Statistička analiza

Kontinuirane vrednosti posmatranih karakteristika prikazane su srednjom vrednošću i standardnom devijacijom, dok su diskretne vrednosti prikazivane u procentima. Značajnost razlika kontinuiranih parametara između posmatranih grupa analizirana je Studentovim t-testom, a diskontinuiranih pomoću X^2 -testa i Fischer-ovim testom. Dobijeni rezultati predstavljeni su tabelama i grafikonima.

Razlike u preživljavanju ili pojavi novih kliničkih karakteristika između posmatranih grupa u toku praćenja analizirane su pomoću Kaplan-Meier-ovih kriva preživljavanja, čija je značajnost razlike analizirana log-rank testom, pomoću računarskog programa SPSS-a. Rezultati su prikazani grafički pomoću Kaplan-Meier-ovih kriva.

Značajna razlika posmatranih karakteristika između posmatranih grupa konstatovana je za vrednost $p < 0,05$.

REZULTATI

Demografske i kliničke karakteristike bolesnika prikazane su u Tabeli 1. Nakon dve godine praćenja, bolesnici u Grupi 1 imali su statistički značajno ređu pojavu novih koronarnih događaja ($p = 0,0214$) (Grafikon 1), kao i bolje preživljavanje ($p = 0,0402$) (Grafikon 2).

kon 2). Bolesnici u Grupi 1 imali su sniženje skora anksioznosti, ali ova razlika nije bila statistički značajna (96,0% vs. 91,2%, $r=-0,20$; $p=0,11$). Takođe, u Grupi 1 registrovano je statistički značajno sniženje sistolnog krvnog pritiska ($p=0,0289$), dijastolnog krvnog pritiska ($p=0,0212$) i srčane frekvence ($p=0,0304$) (Tabela 2). Došlo je i do značajnog smanjenja pojave srčane slabosti ($p=0,0198$) (Grafikon 3), novih anginoznih tegoba ($p=0,0388$) (Grafikon 4), reinfarkta miokarda ($p=0,0294$) (Grafikon 5), hirurške revaskularizacije miokarda ($p=0,0422$) (Grafikon 6) i srčane smrti ($p=0,426$) (Grafikon 7).

DISKUSIJA

Višegodišnje studije dokazuju da slušanje muzike može značajno uticati na poboljšanje raspoloženja, redukovati anksioznost i psihičku napetost, što je od izuzetne važnosti prilikom tretmana kardiovaskularnih oboljenja kod kojih stres igra važnu ulogu u patogenezi i komplikacijama [23]. Ova činjenica dobija na značaju time što su bolesnici sa akutnim koronarnim sindromom izloženi dodatnom stresu jer su prinuđeni da određeno vreme borave u okruženju kakvo se sreće u jedinicama intenzivne nege, tj. koronarnim jedinicama. Postoje brojna istraživanja koja su pokazala pozitivan uticaj muzike na lečenje širokog spektra oboljenja, kao i studije koje su se bavile ispitivanjem uticaja pojedinih komponenti muzike (melodija, ritam, tempo, dinamika) na fiziološke parametre kao što su srčana frekvencija, krvni pritisak, respiratorna frekvencija, bazalni metabolizam, telesna temperatura [23–25]. Pokazano je takođe da postoji mogućnost sinhronizacije respiratorne i srčane frekvencije sa tempom muzike, kao i to da muzika može uticati na promenu telesne temperature [26, 27]. Uzimajući ovo u obzir, određeni istraživači su, ispitujući uticaj muzike na bolesnike u koronarnim jedinicama, uspeli da dokažu da slušanje muzike kod ovih bolesnika u značajnoj meri smanjuje anksioznost, srčanu frekvenciju i sistolni pritisak, što smo i mi u ovom radu pokazali [12, 28, 29].

Primenom muzike u lečenju bolesnika pokazala je odlične rezultate i u smanjivanju bola, psihičke napetosti i stresa čak i kod bolesnika sa malignomima, kao i učestalosti gastrointestinalnih komplikacija (mučnine i povraćanja) kod onih na hemioterapiji [30, 31]. Bolesnici koji su ispitivani u ovoj studiji imali su pored akutnog infarkta miokarda i faktor starosti od 70 i više godina, što je faktor koji je izuzetno značajan za pojavu komplikacija (kardiogeni šok, ruptura septuma, ruptura slobodnog zida) i lošiju prognozu [32]. Naime, poznato je da starija životna dob doprinosi nastajanju aterosklerotskih promena na koronarnim krvnim sudovima i time povećava rizik za nastajanje ishemijske bolesti srca [33]. U ovom istraživanju smo prvenstveno pokušali da dodatno utičemo na osnovni faktor za nastanak ovog oboljenja – povišen simpatički tonus, za koji smo prethodnim studijama dokazali da može biti redukovano primenom odgovarajuće muzike [12, 13].

S obzirom na činjenicu da je u ovom radu korišćena nova metoda uvedena u našim prethodnim istraživanjima [12] kojom se nadasve procenjuje koja je muzika najoptimalnija (žanr, tempo, tonalitet) za personalizovan tretman svakog bolesnika, praktično je nemoguće rezultate ove studije porediti sa studijama drugih autora jer do sada ništa slično nije rađeno. Naime, ovom studijom pokazano je da slušanje muzike u trajanju od dva puta po dvanaest minuta dnevno kod starijih bolesnika sa akutnim infarktomiokarda dovodi do značajnog poboljšavanja preživaljavanja, smanjene pojave novih koronarnih događaja, smanjenja sistolnog pritiska, dijastolnog pritiska i srčane frekvencije, smanjenja anksioznosti kao i smanjene učestalosti pojave srčane slabosti, reinfarkta miokarda, hirurške revaskularizacije miokarda i srčane smrti.

Pored toga, posmatrajući muziku i kompozitore čija su dela najčešće imala pozitivan efekat na bolesnike u ovoj studiji, posebno u domenu umetničke muzike, došlo se i do nekih zaključaka koji ukazuju na to da su mnogi kompozitori, stvarajući muziku, postajali uspešni muzikoterapeuti baš zbog toga što su i sami bolovali od istih bolesti na koje

njihova muzika često ima pozitivan terapijski efekat [23].

Zapravo, na starije bolesnike sa akutnim koronarnim sindromom izuzetan pozitivan terapijski efekat imala je muzika Johana Sebastijana Baha (1686–1750) iz poznijeg perioda njegovog delovanja, nemačkog kompozitora, orguljaša, čembaliste, predstavnika epohe baroka. S druge strane, starijim bolesnicima sa akutnim koronarnim sindromom nije odgovarala muzika Antonjina Dvoržaka (1841–1904), češkog kompozitora epohe romantizma, za koju se pokazalo da dodatno podiže krvni pritisak, pa bi se ona u nekim narednim istraživanjima mogla koristiti za podizanje krvnog pritiska kod bolesnika koji pate od niskog krvnog pritiska, od koga je patio i sam Dvoržak. Na kraju, potrebno je pomenuti i Mihaila Glinku (1804–1857), tvorca ruske nacionalne škole 19. veka, čija se muzika pokazala izuzetno uspešnom kod starijih bolesnika koji kao komorbiditet imaju i dijabetes melitus, jer je slušanje ove muzike dovodilo do smanjenja vrednosti šećera u krvi. Zanimljivo je da je Glinka takođe bolovao od dijabetesa.

ZAKLJUČAK

Zaključno, muzika u lečenju mnogih bolesti, pa i starijih bolesnika sa akutnim infarktom miokarda, može zauzeti značajno mesto, uz medikamentnu terapiju, snižavajući dodatno vrednosti krvnog pritiska, usporavajući srčanu frekvencu i sprečavajući pojavu novih koronarnih događaja. Ovakav pozitivan efekat muzike smanjuje opterećenje srčanog mišića, smanjujući simpatičku nervnu aktivnost, što je posebno značajno kod starijih bolesnika sa preležanim akutnim infarktom miokarda.

LITERATURA

1. Aldridge D. Music therapy research and practice in medicine: From out of the silence. London: Jessica Kingsley Publishers; 1996.
2. Dileo C. Music therapy and medicine. Silver Spring: American Music Therapy Association; 1999.
3. Aldridge D. Spirituality, healing and medicine. London: Jessica Kingsley Publishers; 2000.
4. Merleau-Ponty M. The visible and the invisible. Evanston: Northwestern University; 1968.
5. Wigram T, De Backer J. Clinical applications of music therapy in developmental disability, paediatrics and neurology. London: Jessica Kingsley Publishers; 1999.
6. Aldridge D. Music therapy in dementia care. London: Jessica Kingsley Publishers; 2000.
7. Aldridge D. Alzheimer's Disease: rhythm, timing and music as therapy. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 1994; 48(7): 275-281.
8. Glicksohn J, Cohen Y. Can music alleviate cognitive dysfunction in schizophrenia? *Psychopathology* 2000; 33(1): 43-47.
9. Aizenberg D, Schwartz B, Modai I. Musical hallucinations, acquired deafness, and depression. *Journal of Mental and Nervous Disorders* 1986; 174(5): 309-311.
10. Langenberg M, Frommer J, Tress W. A qualitative research approach to Analytical Music Therapy. *Musik therapeutische Umschau* 1992; 13: 258-298.
11. Guzzetta CE. Effects of relaxation and music therapy on patients in a coronary care unit with presumptive acute myocardial infarction. *Heart and Lung* 1989; 18(6): 609-616.
12. Mitrovic P, Stefanovic B, Vasiljevic Z. Long-term effects of music therapy on patients with acute myocardial infarction and previous revascularization; 7-year experience. *European Heart Journal* 2009; 30 (Suppl): P2126.
13. Mitrovic P, Stefanovic B, Vasiljevic Z. Prognosis of patients with acute myocardial infarction and previous revascularization on music therapy; 8-year experience. *Circulation* 2010; 122(2): 092.
14. Cook N. Computational and Comparative Musicology. In: Clarke E, Cook N. editors. *Empirical Musicology: Aims, Methods, Prospects*. Oxford University Press, Oxford; 2004 p. 103-126.
15. Fresco C, Avanzini F, Bosi S. Prognostic value of a history of hypertension in 11,483 patients with acute

- myocardial infarction treated with thrombolysis. GISSI-2 Investigators. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Journal of Hypertension* 1996; 14(6): 743–750.
16. Ali WM, Zubaid M, El-Menyar A. The prevalence and outcome of hypertension in patients with acute coronary syndrome in six Middle-Eastern countries. *Blood Pressure* 2011; 20(1): 20–26.
 17. D'Ascenzo F, Gonella A, Quadri G. Comparison of mortality rates in women versus men presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 2011; 107(5): 651–654.
 18. Mitrovic P, Stefanovic B, Vasiljevic Z. Long-term effects of music therapy on patients with hypertension and acute myocardial infarction after previous revascularization; 9-year experience. *European Heart Journal* 2011; 32 (Suppl): 883.
 19. Mitrovic P, Stefanovic B, Vasiljevic Z. The music therapy in patients with hypertension and myocardial infarction; 12-year experience. *European Heart Journal* 2012; 33 (Suppl): 25.
 20. Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2012; 33: 2569–2619.
 21. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* 2012; 33: 1787–1847.
 22. Vaccarino AL, Evans KR, Sills TL. Symptoms of anxiety in depression: assessment of item performance of the Hamilton Anxiety Rating Scale in patients with depression. *Depression & Anxiety* 2008; 25(12): 1006-1013.
 23. Cassem NH, Hackett TP. Psychiatric consultation in a coronary care unit. *Annals of Internal Medicine* 1971; 75: 9.
 24. Wigram T, Saperston B, West R. The art and science of music therapy: a handbook. Reading: Harwood Academic Publishers; 1995.
 25. Vincent S, Thompson J. The effects of music on the human blood pressure. *Lancet* 1929; 1: 534- 537.
 26. Bason B, Celler B. Control of the heart rate by external stimuli. *Nature* 1972; 4: 279-280.
 27. Haas F, Distenfeld S, Axen K. Effects of perceived musical rhythm on respiratory pattern. *Journal of Applied Physiology* 1986; 61(3): 1185-1191.
 28. Rider MS. The effects of music imagery and relaxation on adrenal corticosteroids and the re-entrainment of circadian rhythms. *Journal of Music Therapy* 1985; 22(1): 46-56.
 29. Bolwerk CA. Effects of relaxing music on state anxiety in myocardial infarction patients. *Critical Care Nursing Quarterly* 1990; 13(2): 63-72.
 30. Kerkvliet GJ. Music therapy may help control cancer pain news. *Journal of the National Cancer Institute* 1990; 82(5): 350-352.
 31. Frank JM. The effects of music therapy and guided visual imagery on chemotherapy induced nausea and vomiting. *Oncology Nursing Forum* 1985; 12(5): 47-52.
 32. Becker RC, Gore JM, Lambrew C. A composite view of cardiac rupture in the United States National Registry of Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 1996; 27(6): 1321–1326.
 33. Rakugi H, Yu H, Kamitani A. Links between hypertension and myocardial infarction. *American Heart Journal* 1996; 132(1): 213–221.

Tabela 1. Demografske i kliničke karakteristike posmatranih grupa bolesnika

	Grupa 1 (N=125)	Grupa 2 (N=125)	p
Pol (žene)	24 (19,2%)	28 (22,4%)	0,5331
Diabetes mellitus	28 (22,4%)	33 (26,4%)	0,4616
Hiperlipidemia	53 (42,4%)	60 (48,0%)	0,3737
Hipertenzija	35 (28,0%)	33 (26,4%)	0,7762
Pušenje	26 (20,8%)	31 (24,8%)	0,4510
Hereditet	35 (28,0%)	33 (26,4%)	0,7762
Prethodna angina	50 (40,0%)	44 (35,2%)	0,4334
Prethodni IM*	34 (27,2%)	41 (32,8%)	0,3340
Prethodna SI**	16 (12,8%)	24 (19,2%)	0,1676
Medikamentna terapija			
Beta blokatori	81 (64,8%)	84 (67,2%)	0,6888
Digitalis	50 (40,0%)	43 (34,4%)	0,3597
Diuretici	23 (18,4%)	26 (20,8%)	0,6327
Nitrati	100 (80,0%)	95 (76,0%)	0,4452
Ca antagonisti	28 (22,4%)	38 (30,4%)	0,1514
ACE inhibitori	52 (41,6%)	58 (46,4%)	0,4446
Aspirin	60 (48,0%)	62 (49,6%)	0,8002
Antikoagulanti	15 (12,0%)	21 (16,8%)	0,2798
Intrahospitalne komplikacije			
VF***	9 (7,2%)	5 (4,0%)	0,2712
SI	6 (4,8%)	8 (6,4%)	0,5822
AV blok****	1 (0,8%)	5 (4,0%)	0,0984

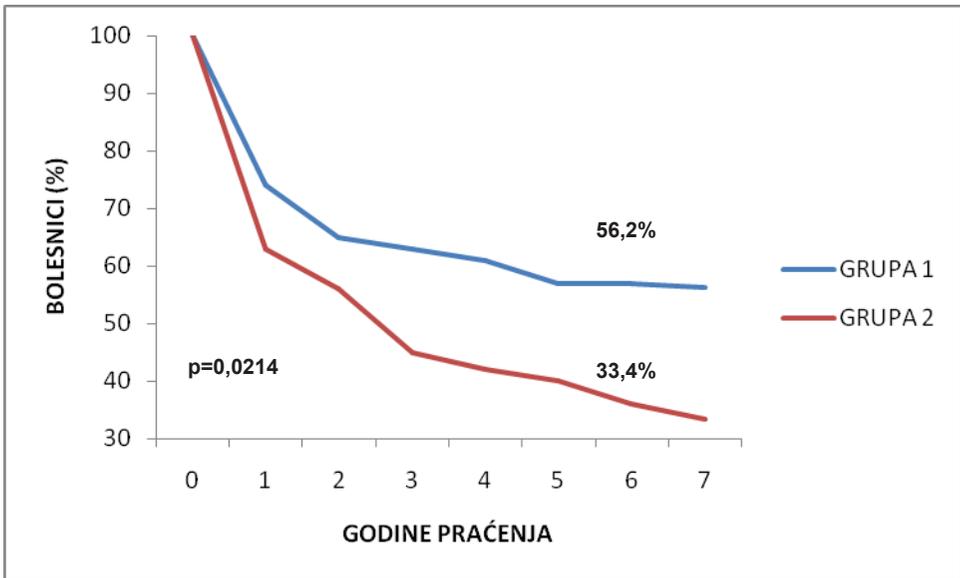
Legenda:

IM* – infarkt miokarda

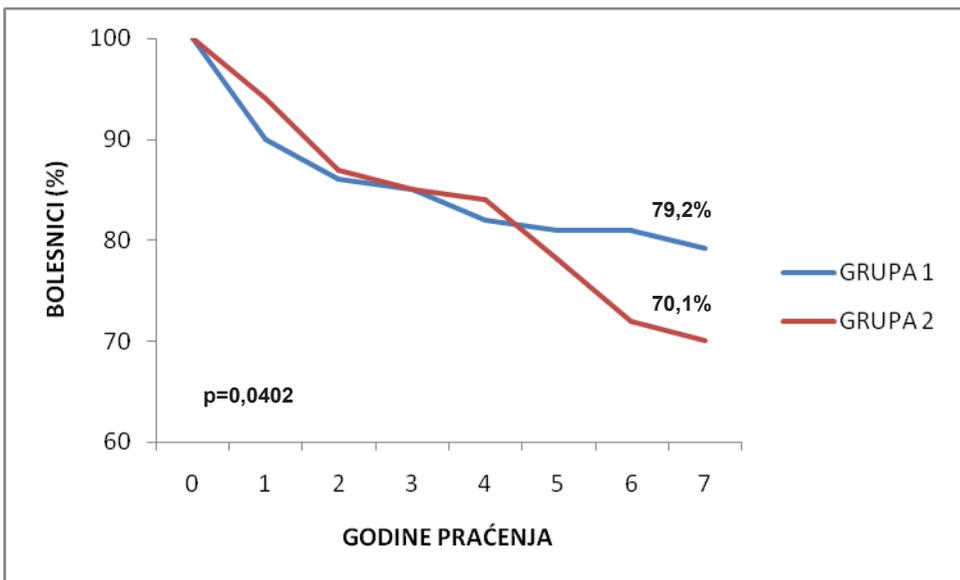
SI** – srčana slabost

VF*** – ventrikularna fibrilacija

AV blok**** – atrio-ventrikularni blok



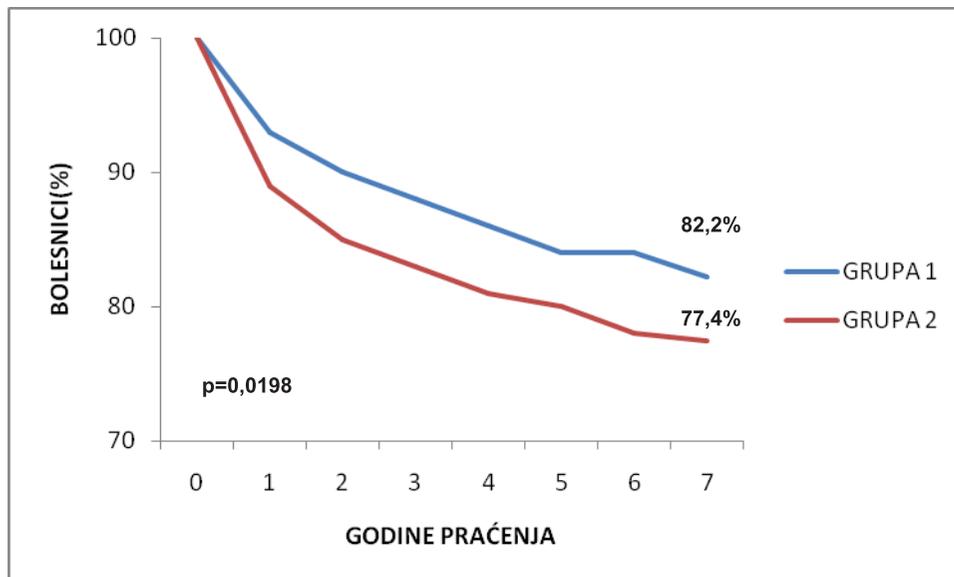
Grafikon 1. Kaplan-Meier-ova kriva u odnosu na preživljavanje bez novih koronarnih događaja



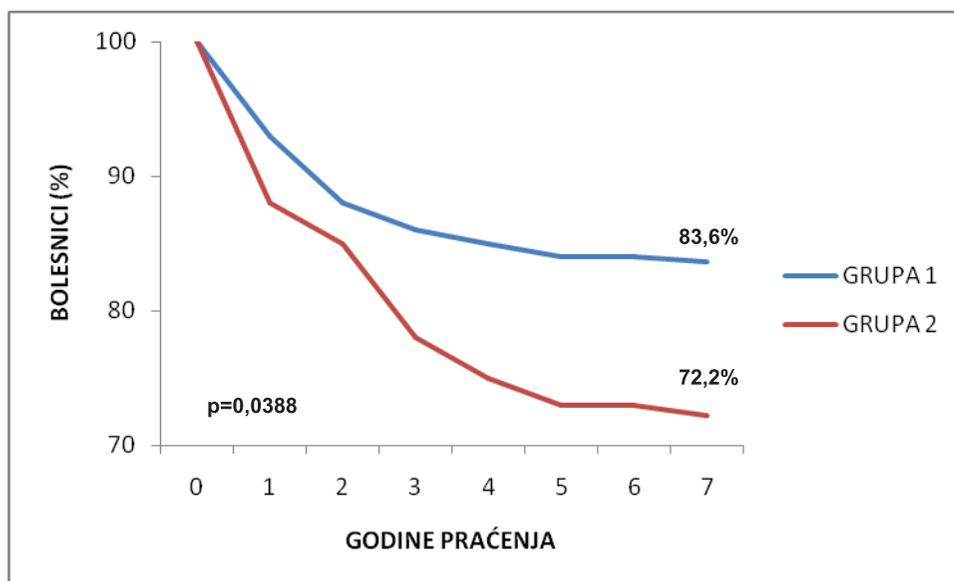
Grafikon 2. Kaplan-Meier-ova kriva u odnosu na preživljavanje

Tabela 2. Vrednosti krvnog pritiska i srčane frekvence u posmatranim grupama nakon perioda praćenja

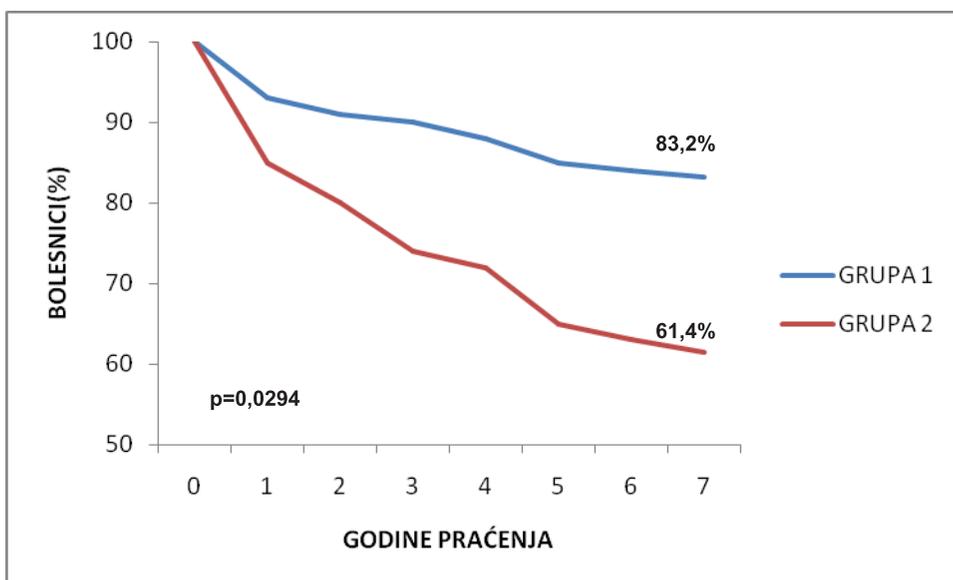
Godina praćenja	I			VII		
	Grupa 1	Grupa 2	p	Grupa 1	Grupa 2	p
Sistolni krvni pritisak (mmHg)	170±8	168±6	0,9902	126±7	148±5	0,0289
Dijastolni krvni pritisak (mmHg)	90±6	94±5	0,9128	79±6	88±6	0,0212
Srčana frekvencija (otkucaja/min)	98±8	96±6	0,9790	74±6	86±5	0,0304



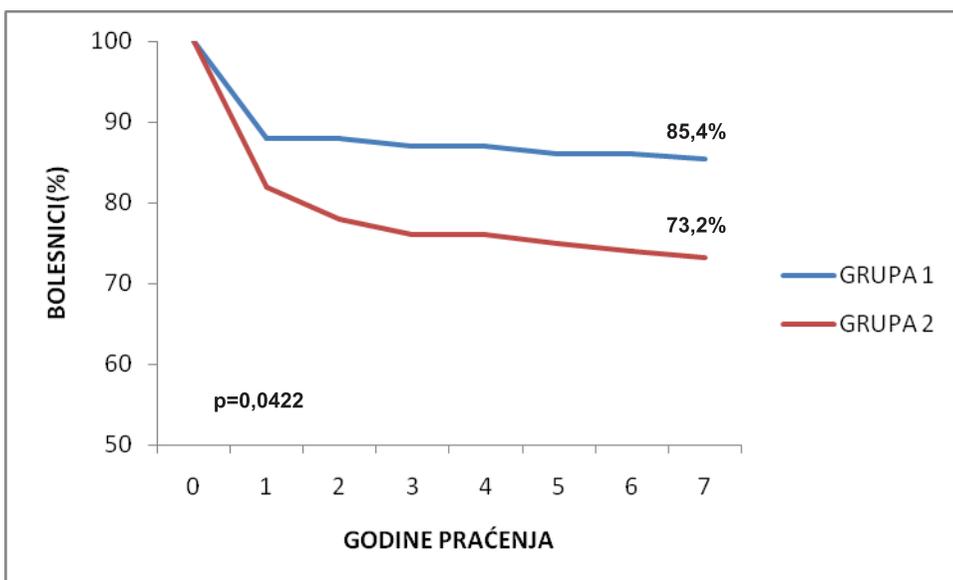
Grafikon 3. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja bez pojave srčane insuficijencije



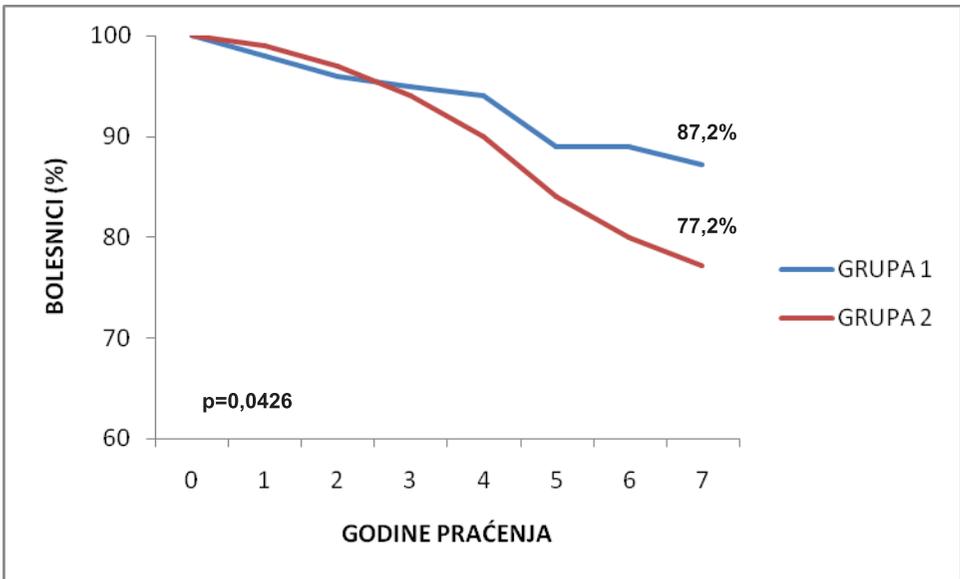
Grafikon 4. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja bez pojave novih anginoznih tegoba



Grafikon 5. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja bez pojave reinfarkta miokarda



Grafikon 6. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja bez revaskularizacije miokarda



Grafikon 7. Kaplan-Meier-ova kriva u odnosu na pojavu srčane smrti

EFFECTS OF LONG-TERM MUSIC THERAPY IN TREATMENT OF ELDERLY PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Authors: ŠUĆRO MADŽGALJ, Dragana Jakovljević, Vladimir Oparnica, Kenan Erović
Email: sucrovski@gmail.com
Mentor: Full Prof. Predrag Mitrović
Department of Cardiology
Faculty of Medicine, University of Belgrade

Introduction: The use of music in therapy has been present since ancient times. Recent studies have confirmed many positive effects of music therapy on patients with cardiovascular diseases.

Aim: To investigate the efficacy of music therapy in older patients after previous acute myocardial infarction (AMI).

Material and Methods: In a 7 year-long follow-up period, 250 patients > 70 years of age with AMI were analyzed. The patients were divided into two groups: Group 1 – 125 patients who received both the standard treatment and music therapy (12 minutes, twice a day), and Group 2 (control group) – 125 patients who received just the standard treatment. Music genre was determined by reproduction of eight different music phrases which represent different genres. Music genre with positive, therapeutic effect on the body caused pupillary dilatation (if tested during the daylight) or constriction of pupils (if tested in a dark environment). Tempo and tonality were determined based on different clinical parameters which had been obtained from previous clinical research.

Results: Music therapy in older patients with AMI significantly decreased the occurrence of new coronary events ($p = 0.0214$) and provided higher survival rate ($p = 0.0402$). Patients on music therapy had statistically significant reductions in systolic ($p = 0.0289$) and diastolic blood pressure ($p = 0.0212$), and heart rate ($p = 0.0304$). Also, they had a significant reduction in the incidence of heart failure ($p = 0.0198$), angina ($p = 0.0388$), reinfarction ($p = 0.0294$), coronary artery bypass surgery ($p = 0.0422$) and cardiac death ($p = 0.0426$).

Conclusion: The music therapy in older patients with AMI may have an important place, along with medical therapy, further lowering blood pressure, slowing heart rate and preventing the occurrence of new coronary events. This positive effect of music reduces the load of the myocardium, reducing the sympathetic nervous activity, which is particularly important for these patients' recovery.

Keywords: acute myocardial infarction; older patients; music therapy; prognosis

UTICAJ POLA NA INCIDENCU I KOMPLIKACIJE AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA BEZ ELEVACIJE ST SEGMENTA PRE I ZA VREME PANDEMIJE VIRUSA SARS-COV-2

Autor: VEDRANA GOLIĆ, Maja Glušić

e-mail: golicvedrana@gmail.com

Mentor: Doc. dr Aleksandra Ilić, asistent dr Filip Adić

Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Poznata je povezanost pola sa kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom.

Cilj: Utvrditi uticaj pola na incidencu i komplikacije akutnog infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI) i analizirati uticaj pandemije virusa SARS-CoV-2 na dobijene podatke.

Materijal i metode: Retrospektivna studija sprovedena je na Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine za period 1. 10. 2019. – 1. 10. 2020. Pacijenti su podeljeni u grupe u odnosu na pol i izvršeno je poređenje podataka u odnosu na period pre i tokom pandemije. U obzir su uzeti anamnestički podaci, ejeckiona frakcija leve komore, komplikacije i mortalitet pacijenata.

Rezultati: Studijom je obuhvaćeno 477 pacijenata, 65,8% muškog i 34,2% ženskog pola. Žene su bile u proseku starije od muškaraca, $71,52 \pm 10,12$ godina ($p < 0,0005$). Ejeckiona frakcija leve komore iznosila je u proseku $46,03 \pm 11,81$, bez značajnije razlike među polovima ($p = 0,204$). Smrtni ishod se javio u 9,4% slučajeva i bio je češći kod pacijenata ženskog pola, 14,1% ($p = 0,020$). U periodu pre pandemije primljeno je 260 pacijenata, 36,2% ženskog i 63,8% muškog pola. Smrtni ishod je registrovan u 9,6% slučajeva. Za vreme pandemije primljeno je 217 pacijenata, 31,8% ženskog i 68,2% muškog pola, bez značajnije razlike u odnosu na period pre pandemije ($p = 0,367$). Smrtni ishod je zabeležen u 9,2% slučajeva, takođe bez značajne razlike u odnosu na period pre pandemije ($p = 1,000$). Rezultati ejeckione frakcije leve komore nisu se razlikovali u periodu pre i za vreme pandemije ($p = 0,798$).

Zaključak: NSTEMI se češće javlja kod osoba muškog pola, dok su komplikacije češće kod ženskog pola. Nije utvrđena značajna razlika rezultata pre i za vreme pandemije virusa SARS-CoV-2.

Ključne reči: NSTEMI; pol; incidenca; komplikacije; COVID-19

UVOD

Bolesti srca i krvotoka već su decenijama unazad vodeći uzrok oboljevanja, radne nesposobnosti, izostajanja sa posla i prevremene smrtnosti (pre 65. godine života) u razvijenim zemljama i u zemljama u razvoju. Svake godine u svetu od kardiovaskularnih bolesti umre preko 17 miliona stanovnika, dok samo od akutnog infarkta miokarda oboli preko 6 miliona stanovnika, od čega se smrtni ishod javlja kod približno 25% slučajeva [1].

Akutni infarkt miokarda predstavlja nekrozu kardiomiocita, koja nastaje kao posledica ishemijske miokarda. Kliničke prezentacije akutnog infarkta miokarda raznolike su i uključuju poremećaje ritma, srčanu insuficijenciju različitog stepena, šok i naglu smrt. Vodeći simptom pacijenata sa suspektim akutnim infarktomiokarda je naglo nastala nelagoda u grudima opisivana kao bol, pritisak, stezanje ili pečenje. Simptomi ekvivalentni bolu u grudima mogu biti dispneja, bol u epigastrijumu i bol u levoj ruci [1–3]. Smatra se da oko

35% pacijenata sa akutnim infarktom miokarda nema bol u grudima u vreme njegovog nastanka. Brojne studije su pokazale da su žene te koje češće imaju manifestacije koje ne uključuju bol, iako su pol koji je sveukupno manje pogođen infarktom [2, 3]. Poznato je da je veća učestalost infarkta među osobama muškog pola, dok se žene navode kao pol kod kojeg se češće registruju komplikacije nakon infarkta [4].

Postoji niz kriterijuma koji treba da budu ispunjeni da bi se postavila dijagnoza akutnog infarkta miokarda. Radi se određivanje vrednosti srčanih biomarkera, prvenstveno visokosenzitivnog srčanog troponina T ili I po algoritmu 0 h / 1 h ili 0 h / 2 h, što znači da se uzorci krvi za njihovo određivanje uzimaju odmah po pristizanju pacijenta sa suspektim infarktom miokarda (0 h) i ponovo za 1 h / 2 h. Pritom, najmanje jedna vrednost treba da bude iznad 99. percentila gornje referentne vrednosti. Pored toga, treba da bude ispunjen i najmanje jedan od sledećih kriterijuma: postojanje simptoma ishemije miokarda, novonastale ishemijske promene ili razvoj patoloških Q zubaca na EKG zapisu, tromb u koronarnim krvnim sudovima detektovan angiografijom ili imidžing dokazi (npr. transtorakalni ehokardiografski nalaz) o gubitku vijabilnog tkiva miokarda ili o novonastaloj ograničenoj abnormalnoj pokretljivosti miokarda u skladu sa ishemijskom etiologijom [2, 3].

Na osnovu elektrokardiografskih podataka, razlikujemo dve grupe pacijenata. Prvu grupu čine pacijenti sa akutnim bolom u grudima i perzistentnom (>20 min) elevacijom ST segmenta (STEMI) koja ukazuje na potpunu okluziju koronarnih krvnih sudova. Osnovna terapija u ovom slučaju je brza reperfuzija perkutanom koronarnom intervencijom (PCI) ili fibrinolitikima [1–3, 5].

Drugu grupu čine pacijenti sa akutno nastalim bolom u grudima, ali bez elevacije ST segmenta (NSTEMI) [1–3]. Elektrokardiografske promene mogu uključivati prolaznu elevaciju ST segmenta, perzistentnu ili prolaznu denivelaciju ST segmenta, inverziju T talasa, zaravnjen T talas, pseudonormalizaciju T talasa ili je EKG zapis uredan [2, 3].

Oko 50–70% svih akutnih infarkta miokarda manifestuje se kao NSTEMI i taj procenat je u porastu poslednjih decenija [2, 5]. Pritom, povećana upotreba rane angiografije (<72 h od prijema) i PCI kod ovih pacijenata dovela je do smanjenja smrtnosti sa 17,2% na 6,3% [2].

Perkutana koronarna intervencija (PCI) je dobro utvrđena invazivna terapijska procedura za pacijente sa akutnim infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta. Prema preporukama, izvodi se odmah (<2 h), a najkasnije unutar 24 h od postavljanja dijagnoze. Tom prilikom se uz ugradnju stenta postiže revaskularizacija zahvaćene koronarne arterije. Oko 5–10% pacijenata sa NSTEMI zahteva revaskularizaciju *bypass* hirurģijom [2, 3].

Nakon sprovedene PCI revaskularizacije pacijenti nastavljaju da koriste antitrombotsku terapiju koja podrazumeva antitrombocitne i antikoagulacione lekove. Prednost se daje novijoj antikoagulacionoj terapiji (NOAK) u odnosu na antagonist vitamina K. Okosnicu antitrombocitne terapije čini kombinacija aspirina sa inhibitorima P2Y₁₂ receptora tokom narednih 12 meseci, a u slučaju visokog rizika od krvarenja, inhibitori P2Y₁₂ receptora se isključuju nakon 3–6 meseci [2, 3].

Moguće komplikacije nakon akutnog infarkta miokarda podrazumevaju širok opseg stanja poput aritmija, srčane dekompenzacije, kardiogenog šoka, rupture srca, aneurizmi/pseudoaneurizmi (koje se prezentuju ventrikularnom diskinezijom ili regionalnim paradoskalnim kretanjem), postinfarktne ishemije ili Dreslerovog sindroma (autoimuni perikarditis). Pojava komplikacija u procesu lečenja pacijenata sa infarktom miokarda doprinosi njegovoj lošijoj prognozi [1].

Prognoza akutnog infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta zavisi prvenstveno od stepena ishemije, što je povezano sa vremenom koje protekne od pojave simptoma do reperfuzije [6]. Poslednjih godina, prognoza ovakvih pacijenata je značajno poboljšana unapređenjem dijagnostičkih i terapijskih opcija [4]. Takođe, nega pacijenata sa akutnim infarktom miokarda značajno poboljšava rezultate oporavka nakon procedura revasku-

larizacije sprovedenih u njihovoj terapiji [6].

Ova situacija se drastično promenila od početka pandemije virusa SARS-CoV-2, gde je u veoma kratkom vremenskom roku sve veći broj inficiranih ljudi zahtevao medicinsku intervenciju [6].

Prvi pacijenti sa COVID-19 zabeleženi su u Vuhanu (Kina) krajem 2019. godine [5–7]. Februara 2020, oblasti Lombardija i Veneto u Severnoj Italiji zabeležile su dramatičan porast slučajeva infekcije, te postale epicentri zaraze u Evropi [6, 7]. Prvi slučaj zaraze u Srbiji registrovan je 6. marta, a 15. marta Vlada Republike Srbije proglasila je vanredno stanje [8, 9].

Prevalenca COVID-19 ogromna je i trenutno je registrovan u 185 zemalja. Stopa smrtnosti varira 1–12%, a najčešće je 4–6% [5, 7, 8, 9]. Trenutna stopa smrtnosti u Srbiji je 2,1% i zavisi od broja zaraženih i obima testiranja na prisustvo virusa [8, 9].

Najveći broj zaraženih nema nikakve kliničke simptome ili ima samo blage simptome nalik gripu (oko 80% zaraženih). U ozbiljnijim slučajevima, manifestuje se kao infekcija donjih partija respiratornog trakta sa kliničkim znacima pneumonije [6–9].

Na osnovu naučnih izveštaja iz Kine sa početka 2020. godine, procenjuje se da infekcija COVID-19 može uzrokovati i direktno oštećenje različitih srčanih struktura, uključujući i pojavu aritmija (16,7%), akutnog koronarnog sindroma (7,2%) ili miokarditisa, što za posledicu ima porast nivoa visokosenzitivnog srčanog troponina I kod tih pacijenata [7–9]

CILJ RADA

Cilj rada bio je da:

1. Utvrdimo uticaj pola na incidencu akutnog infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta,
2. Utvrdimo uticaj pola na komplikacije akutnog infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta,
3. Uporedimo rezultate incidence i komplikacija akutnog infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta pre i za vreme pandemije virusa SARS-CoV-2.

Prilikom izrade rada postavili smo sledeće hipoteze:

- HIPOTEZA 1: Osobe muškog pola su podložnije nastanku akutnog infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta.
- HIPOTEZA 2: Osobe ženskog pola češće imaju komplikacije nakon akutnog infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta.
- HIPOTEZA 3: Veća je učestalost javljanja akutnog infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta kao i njegovih komplikacija u vreme pandemije SARS-CoV-2.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje retrospektivnog karaktera obavljeno je na Klinici za kardiologiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici. Obuhvaćeno je ukupno 477 pacijenata sa akutnim infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI), 163 pacijenata ženskog pola i 314 muškog pola, pri čemu je njihova prosečna starost iznosila $67,10 \pm 10,98$ godina.

Studija je obuhvatila period od 1. 10. 2019. do 1. 10. 2020. U sklopu posmatranog perioda, analizirani su podaci pre i za vreme pandemije virusom SARS-CoV-2. Period pre pandemije obuhvata vreme od 1. 10. 2019. do 14. 3. 2020. i tada je registrovano 260 pacijenata, 94 ženskog pola i 166 muškog pola, čija prosečna starost je iznosila $67,55 \pm 11,44$ godina. Vreme od 15. 3. 2020. do 1. 10. 2020. odgovara periodu pandemije i tada je

registrovano 217 pacijenata, 69 ženskog pola i 148 muškog pola, čija prosečna starost je bila $66,57 \pm 10,39$ godina.

Podaci o pacijentima u ovoj studiji dobijeni su iz informacionog sistema Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine. Za analizu su upotrebljeni sledeći podaci:

- Faktori rizika:
 - Indeks telesne mase (BMI),
 - Vrednosti arterijskog krvnog pritiska,
 - Pušenje,
 - Nivo šećera u krvi,
 - Nivo masnoće u krvi (Lipidni status).
- Ranije bolesti:
 - Hronično opstruktivno oboljenje pluća (HOBP),
 - Bubrežna insuficijencija,
 - Anemija,
 - Ranije kardiohirurške operacije,
 - Raniji cerebrovaskularni insulti,
 - Raniji infarkt miokarda.
- Ehokardiografski nalazi ejekcione frakcije leve komore
- Pozitivna porodična anamneza za kardiovaskularne bolesti.

Moguće komplikacije koje su pacijenti imali nakon akutnog infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI) definišemo kao mortalitet i major komplikacije za vreme trajanja hospitalizacije. Major komplikacije su:

- Aritmije
- Pseudoaneurizma/aneurizma
- Sistemske infekcije
- Nefropatija
- Tromboza stenta
- Akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta (STEMI)
- Akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI) / Nestabilna angina pectoris
- Krvarenje.

Podaci su analizirani i obrađeni metodama deskriptivne statistike u softver programu *Statistical Package for Social Science v.17 (SPSS 17)*. Od osnovnih deskriptivnih statističkih parametara, korišćene su: aritmetička sredina, standardna devijacija, frekvence i procenti, a dobijeni podaci su obrađeni Studentovim t-testom i χ^2 odnosno Fišerovim testom. Utvrđeni nivo statističke značajnosti dobijenih rezultata je manji od 0,05 ($p < 0,05$). Rezultati su prikazani tabelarno.

REZULTATI

Tokom posmatranog perioda istraživanjem je obuhvaćeno ukupno 477 pacijenata sa akutnim infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI), prosečne starosti 67.10 ± 10.98 godina.

Rezultati ejekcione frakcije leve komore bili su dostupni za 450 pacijenata i iznosili su prosečno $46,03 \pm 11,81$. Prosečan BMI (Indeks telesne mase) pacijenata je iznosio $27,62 \pm 4,42$.

Rezultati starosti, ejekcione frakcije leve komore i BMI predstavljeni su u Tabeli 1.

Tabela 1. Starost, ejejkciona frakcija leve komore i BMI pacijenata sa NSTEMI

	Broj	Minimum	Maksimum	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
Godine starosti	477	35	96	67.10	10.98
Ejekciona frakcija leve komore	450	15	65	46.03	11.81
Indeks telesne mase	477	15.6	43.0	27.62	4.42

Među pacijentima je bilo 163 (34,2%) osobe ženskog pola i 314 (65,8%) osoba muškog pola. Prosečna starost ženskih pacijenata iznosila je $71,52 \pm 10,12$, a muških pacijenata $64,82 \pm 10,71$ godina ($p < 0,0005$), dok nije utvrđena statistički značajna razlika za ejejkcionu frakciju leve komore i indeks telesne mase među polovima (Tabela 2).

Tabela 2. Starost, ejejkciona frakcija leve komore i BMI u odnosu na pol pacijenata sa NSTEMI

	Pol	Broj	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	P vrednost
Godine starosti	Muški	314	64.82	10.71	< 0.0005
	Ženski	163	71.52	10.12	
Ejekciona frakcija leve komore	Muški	299	46.53	11.61	0.204
	Ženski	151	45.03	12.17	
Indeks telesne mase	Muški	314	27.64	4.25	0.882
	Ženski	163	27.57	4.75	

U periodu pre pandemije registrovano je 260 (54,5%) pacijenata sa NSTEMI, dok je u vreme pandemije registrovano njih 217 (45,5%).

Analizirajući profil pacijenata sa dijagnozom NSTEMI zabeleženo je da je preko 50% pacijenata imalo hipertenziju kao faktor rizika, dok su od ranijih bolesti češće imali raniji infarkt miokarda (24,9%). Najčešća komplikacija nakon infarkta miokarda je smrtni ishod (9,4%), koji se javio u 9,2% slučajeva u vreme pandemije u odnosu na 9,6% pre pandemije.

U Tabeli 3 je prikazan broj pacijenata u odnosu na pojedinačne faktore rizika, ranije bolesti i komplikacije.

Tabela 3. Faktori rizika, ranije bolesti i komplikacije kod pacijenata sa NSTEMI

Varijabla	N (%)
Grupe	
Pre COVID	260 (54,5)
COVID	217 (45,5)
Pol	
Muškarci	314 (65,8)
Žene	163 (34,2)
Porodična anamneza	121 (25,4)

Hipertenzija	315 (66,0)
Pušenje	163 (34,2)
Hiperlipidemija	145 (30,4)
Dijabetes mellitus	136 (28,5)
Hronična opstruktivna bolest pluća	19 (4,0)
Bubrežna insuficijencija	21 (4,4)
Anemija	9 (1,9)
Ranija kardiohirurška operacija	35 (7,3)
Raniji cerebrovaskularni insult	16 (3,4)
Raniji infarkt miokarda	119 (24,9)
Aritmije	2 (0,4)
Pseudoaneurizma/aneurizma	1 (0,2)
Sistemska infekcija	0 (0)
Nefropatija	3 (0,6)
Tromboza stenta	1 (0,2)
STEMI	1 (0,2)
NSTEMI/NAP	2 (0,4)
Krvarenje	1 (0,2)
Smrtni ishod	45 (9,4)

Poredeći rezultate među polovima u odnosu na period pre i za vreme pandemije virusa SARS-CoV-2, nije pronađena statistički značajna razlika ($p=0,367$).

U pogledu faktora rizika, statistička značajnost pronađena je samo u grupi pušača, gde je procenat pušača među muškarcima iznosio 40,1%, a među ženama 22,7% ($p<0,0005$).

U pogledu ranijih bolesti, nije utvrđena statistički značajna razlika ni za jednu kategoriju u odnosu na pol.

Analizirajući komplikacije kod pacijenata sa NSTEMI, registrovan je značajno viši mortalitet u ženskoj (14,1%) u odnosu na mušku populaciju (7%) ($p= 0,020$), dok za druge komplikacije nije utvrđena statistička značajnost u odnosu na pol.

Tabela 4. Faktori rizika, ranije bolesti i komplikacije u odnosu na pol pacijenata sa NSTEMI

Varijabla	Pol		P vrednost
	Muškarci N (%)	Žene N (%)	
Grupe			
Pacijenti sa NSTEMI pre COVID	166 (52,9)	94 (57,7)	0,367
Pacijenti sa NSTEMI tokom COVID	148 (47,1)	69 (42,3)	
Porodična anamneza	86 (27,4)	35 (21,5)	0,194
Hipertenzija	203 (64,6)	112 (68,7)	0,432
Pušenje	126 (40,1)	37 (22,7)	< 0,0005

Hiperlipidemija	96 (30,6)	49 (30,1)	0,992
Dijabetes mellitus	83 (26,4)	53 (32,5)	0,198
Hronična opstruktivna bolest pluća	12 (3,8)	7 (4,3)	0,808
Bubrežna insuficijencija	12 (3,8)	9 (5,5)	0,481
Anemija	4 (1,3)	5 (3,1)	0,285
Ranija kardiohirurška operacija	19 (6,1)	16 (9,8)	0,190
Raniji cerebrovaskularni insult	10 (3,2)	6 (3,7)	0,792
Raniji infarkt miokarda	76 (24,2)	43 (26,4)	0,682
Aritmije	0 (0)	2 (1,2)	0,116
Pseudoaneurizma/aneurizma	1 (0,3)	0 (0)	1,000
Nefropatija	3 (1,0)	0 (0)	0,554
Tromboza stenata	0 (0)	1 (0,6)	0,342
STEMI	1 (0,3)	0 (0)	1,000
NSTEMI/NAP	1 (0,3)	1 (0,6)	1,000
Krvarenje	1 (0,3)	0 (0)	1,000
Smrtni ishod	22 (7,0)	23 (14,1)	0,020

DISKUSIJA

Studija je utvrdila da se akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI) češće javljao kod osoba muškog pola, sa većom učestalošću smrtnosti nakon infarkta kod osoba ženskog pola. Podaci o incidenci i komplikacijama nisu se značajno razlikovali pre i za vreme pandemije virusa SARS-CoV-2.

Analizirajući polnu strukturu pacijenata sa ovim oblikom infarkta, uočavamo veći procenat NSTEMI dijagnoza među pacijentima muškog pola (65,8%) u odnosu na pacijente ženskog pola (34,2%). Ovakve rezultate potvrđuju brojne novije studije rađene na ovu temu [4, 10, 11]. Tako je španska studija iz 2020. godine zabeležila 38,8% muških i 33,9% ženskih pacijenata sa dijagnozom NSTEMI [10]. Nemačka studija iz iste godine, na osnovu višegodišnjeg prikupljanja podataka iz ove oblasti, prijavila je porast broja slučajeva NSTEMI tokom poslednjih godina i naglasila je da je taj porast izraženiji kod osoba muškog pola. Moguće objašnjenje za ovakav porast incidence tokom poslednjih godina leži u poboljšanoj detekciji i onih oblika infarkta sa blažim manifestacijama, uvođenjem određivanja visokosenzitivnog srčanog troponina u rutinskoj dijagnostici infarkta, ali i podacima o starosti populacije i češćim komorbiditetima unutar populacije [4]. Tu je i studija iz SAD koja je tokom 2019. godine zabeležila 61% muškaraca i 38,8% žena sa dijagnozom NSTEMI u saveznoj državi Njujork [11].

Veća učestalost NSTEMI među muškom populacijom može se povezati sa većim rizikom od kardiovaskularnih bolesti kod muškaraca. Nemačka studija je zabeležila različitu raspodelu faktora rizika među polovima sa većom prevalencijom dislipidemije kod muškaraca, koja se navodi kao jedan od najznačajnijih faktora rizika za akutni infarkt miokarda [4]. Neke studije navode da je NSTEMI češći kod žena, verovatno zbog češćeg javljanja akutnog infarkta miokarda sa neopstruisanim koronarnim arterijama kod njih. Za žene se navodi i da imaju veću stopu pogrešnih dijagnoza ili više odloženih dijagnoza zbog atipičnih simptoma, a i često se manje podvrgavaju reperfuzionoju terapiji [10].

Na osnovu dobijenih rezultata, prihvatamo početno postavljenu hipotezu broj 1 i zaključujemo da su osobe muškog pola podložnije nastanku akutnog infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta.

Tokom bolničkog lečenja pacijenata sa akutnim infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta, komplikacije su se javile u 11,4% slučajeva. Stopa smrtnosti iznosila je 9,4% i veća je bila među osobama ženskog pola (14,1%). Značajno ređe, pacijenti su razvijali komplikacije poput nefropatije (0,6%), aritmija (0,4%), reinfarkta po tipu NSTEMI (0,4%), reinfarkta po tipu STEMI (0,2%), pseudoaneurizme/aneurizme (0,2%), krvarenja (0,2%) i tromboze stenta (0,2%), dok nije zabeležen nijedan slučaj sistemske infekcije.

Mnoge studije su analizirale uticaj pola na komplikacije i mortalitet usled akutnog infarkta miokarda bez osvrtnja na tip infarkta (STEMI/NSTEMI), uprkos postojanju značajnih razlika u njihovoj patofiziologiji, terapiji i prognozi [10]. Stoga, nažalost, nismo naišli na veći broj studija sa kojima bismo mogli porediti naše rezultate. Slična studija rađena u Kanadi 2020. godine, navela je da su žene imale viši stepen smrtnosti za vreme bolničkog lečenja u NSTEMI populaciji (4,7% žena u odnosu na 2,9% muškaraca), te da su one češće razvijale i znakove srčane insuficijencije nakon infarkta (23,2% žena naspram 15,7% muškaraca) [12]. Takođe, nemačka i španska studija iz iste godine potvrđuju veću smrtnost među pacijentima ženskog pola u NSTEMI populaciji. One navode da su žene sa ovom dijagnozom bile starije od muških pacijenta, što bi donekle moglo i objasniti veću smrtnost kod osoba ženskog pola [4, 10].

Ove studije naglašavaju i uticaj povećanja svesti stanovništva o značaju kardiovaskularnih bolesti (KVB) i pridržavanja terapijskih preporuka pacijenata sa potvrđenom dijagnozom KVB na smanjenje smrtnosti od NSTEMI u ženskoj populaciji, uprkos podacima o starosti te populacije. Stoga, treba raditi na podizanju svesti o uticaju polnih razlika pacijenata sa infarktom na njihov tok i prognozu i istovremeno raditi na smanjivanju smrtnosti nakon infarkta kod oba pola [10, 13].

Ovakvi rezultati su u skladu sa onima zabeleženim u našoj studiji, te možemo prihvatiti početno postavljenu hipotezu broj 2.

Poredeći rezultate iz perioda pre pandemije sa onima u vreme pandemije, nije primećeno značajnije smanjenje incidence akutnog infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta, kao ni porast komplikacija za vreme bolničkog lečenja ovih pacijenata. U odnosu na vreme pre pandemije, broj prijema sa radnom dijagnozom NSTEMI smanjio se za 9% u vreme pandemije. Komplikacije su se javile u 11,6% slučajeva u odnosu na 12% tokom prvobitnog perioda, a stopa smrtnosti iznosila je 9,2% u odnosu na 9,6% pre pandemije. Nisu uočene značajnije razlike rezultata u odnosu na pol pacijenata. Suprotno našim rezultatima, kardiološki centri širom sveta su zabeležili dramatičan pad broja pacijenata uz porast morbiditeta i mortaliteta nakon infarkta [5–8, 13–18]. U Kini, koja je bila prva zemlja pogođena epidemijom, registrovan je pad prijema pacijenata sa NSTEMI za oko 21% u odnosu na vreme pre epidemije. Takođe, zabeležen je i porast komplikacija sa 11,7% tokom 2019. godine na 18,3% tokom 2020, te porast smrtnosti sa 0,7% 2019. na 3,5% 2020. [5]. Italija, kao jedno od najvećih žarišta pandemije na prostoru Evrope, zabeležila je dramatičan pad NSTEMI prijema od 65,4%. Stopa smrtnosti je iznosila 3,3% u odnosu na 1,7% tokom prethodne godine, dok su komplikacije registrovane u 10,7% slučajeva u odnosu na 5,1% 2019. godine [15, 16]. Kao i naša studija, ni ove studije nisu primetile značajnije razlike rezultata u odnosu na pol pacijenata [5, 15, 16].

Navedene poredbene studije navode više mogućih razloga za dobijanje takvih rezultata. Najpre, propisi vlada (ostanak kod kuće, socijalna distanca, karantin...) mogu zaista voditi stvarnom smanjenju broja NSTEMI slučajeva usled smanjenja stresa radom od kuće, smanjenja fizičkog napora, manjim izlaganjem zagađenju i drugim faktorima koji mogu doprineti nastanku akutnog infarkta miokarda. Takođe, neizostavan je i uticaj faktora povezanih sa samim pacijentima, ali i sa zdravstvenim sistemom. Od početka pandemije, zdravstveni sistem širom planete suočava se sa preusmeravanjem pažnje i resursa na borbu sa epidemijom. Podaci pokazuju da se preporuke za lečenje nisu mogle poštovati u potpunosti u uslovima pandemije (ograničeni smeštajni kapaciteti, ograničene količine

medicinske opreme i dr.) te da su pacijenti kraće zadržavani na bolničkom lečenju nego uobičajeno. Takođe, veći je procenat i nelečenih pacijenata, što prirodno rezultuje povećanjem komplikacija i mortaliteta unutar ove populacije. Primećeno je da mnogi pacijenti sa blagim simptomima ili simptomima ekvivalentnim anginoznom napadu radije ostaju kod kuće ili tek kasnije zatraže lekarsku pomoć zbog straha od dobijanja infekcije u bolnicama zatrpanim COVID-19 pacijentima [6, 7, 11, 13–15].

Mogući uzrok ovakvog odstupanja rezultata u odnosu na poredbene studije je znatno duži period za vreme pandemije koji je obuhvatila naša studija. Poredbene studije su rađene za period marta i aprila, kad je u većini zemalja bilo proglašeno vanredno stanje. Verujemo da su se pacijenti nakon ukidanja vanrednog stanja više obraćali medicinskoj službi u slučaju pojave tegoba, što je doprinelo dobijanju ovakvih rezultata. U prilog tome govori i studija rađena u Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine za period od 16. marta do 6. maja, kada je u Srbiji bilo na snazi vanredno stanje. Studija je zabeležila značajan pad prijema sa NSTEMI dijagnozom od 55,4%, verovatno zbog gore navedenih razloga, dok je broj smrtnih ishoda porastao sa 9,7% tokom 2019. na 10,7% tokom perioda vanrednog stanja, što ne predstavlja statistički značajnu razliku ($p=0,44$) [8].

Stoga, treba staviti akcenat na potrebu brzog javljanja hitnoj medicinskoj službi u slučaju pojave bola u grudima. Bolnice treba da nastave sa korišćenjem COVID-19 protokola, a zdravstveni radnici treba da budu svesni činjenice da je akutni infarkt miokarda još uvek vodeći uzrok smrti širom sveta uprkos trenutnoj epidemiološkoj situaciji. To svakako ne umanjuje značaj mera opreza od infekcije, te svakog pacijenta sa infarktom treba smatrati pozitivnim na COVID-19 dok se ne dobije negativan rezultat testa. Nazofaringealni bris treba uzeti svakom pacijentu prilikom prijema, a zdravstvene radnike treba opremiti adekvatnom zaštitnom opremom protiv COVID-19 [6].

U skladu sa dobijenim rezultatima, možemo odbaciti početno postavljenu hipotezu broj 3, te zaključujemo da u toku pandemije virusa SARS-CoV-2 nije došlo do značajnijeg porasta prijema niti komplikacija nakon akutnog infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta.

ZAKLJUČAK

- Akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta češće se javlja kod osoba muškog pola.
- Komplikacije nakon infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta, poput aritmija, srčanog zastoja, pseudoaneurizmi, sistemskih infekcija, nefropatija, tromboze stenta i krvarenja retke su.
- Najčešća komplikacija nakon infarkta jeste smrtni ishod i javlja se u oko 10% slučajeva.
- Smrtni ishod je češći kod osoba ženskog pola.
- Nije uočena značajna razlika rezultata pre i za vreme pandemije virusa SARS-CoV-2.

LITERATURA

1. Jameson L, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. Twentieth Edition. New York: McGraw-Hill; 2018.
2. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Bartelemy O, Bauersachs J, Bhatt DL et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2020;00:1-79.
3. Cayla G, Silvain J, Collet J-P, Montalescot G. Updates and current recommendations for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: What it means for clinical practice. *The American Journal of Cardiology* 2015;115(5):10-22.
4. Neumann JT, Goßling A, Sörensen NA, Blankenberg S, Magnussen C, Westermann D. Sex-specific

- outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Journal of Clinical Medicine* 2020;9(7):2124.
5. Liu S, Song C, Yin D, Yang W, Zhao Y, Yang W, Qiao SH, Dou K, Xu B. Impact of public health emergency response to COVID-19 on management and outcome for NSTEMI patients in Beijing: A single-center historic control. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2020;97(4):1–9.
 6. Wanha W, Wybraniec M, Kaplon-Cieslicka A, Kupczynska K, Dobrowolski P et al. Myocardial infarction in the shadow of COVID-19. *Cardiology Journal* 2020;27(5):478–480.
 7. Kiblböeck D, Kellermair J, Siostrzonek P, Steinwender C. Regional differences in hospital admissions for ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarctions during the Coronavirus disease-19 (COVID-19) pandemic in Austria. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2020;132(13):362–364.
 8. Petrović M, Milovačev A, Kovačević M, Miljković T, Ilić A, Stojšić-Milosavljević A, Golubović M. Impact of COVID-19 outbreak on hospital admissions and outcome of acute coronary syndromes in a single high-volume centre in southeastern Europe. *Netherlands Heart Journal* 2021;29(4):230–236.
 9. Tešić M, Stojković S. Coronavirus and cardiovascular complications. *Srce i krvni sudovi* 2020;39(2):45–46.
 10. Rodriguez-Padial L, Fernandez-Perez C, Bernal J, Anguita M, Sambola A, Fernandez-Ortiz A, Elola F. Differences in in-hospital mortality after STEMI versus NSTEMI by sex. Eleven-year trend in the Spanish National Health Service. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 2020.
 11. Braithe N, Rehman W, Alom M, Skovira V, Breiteh N, Rehman I, Yarkoni A, Kahsou H, Rehman A. Decrease in acute coronary syndrome presentations during the COVID-19 pandemic in upstate New York. *American Heart Journal* 2020;226:147–151.
 12. Ezekowitz J, Savu A, Welsh R, McAlister F, Goodman S, Kaul P. Is there a sex gap in surviving an acute coronary syndrome or subsequent development of heart failure?. *Circulation* 2020;142(23):2231–2239.
 13. Gitt AK, Karcher AK, Zahn R, Zeymer U. Collateral damage of COVID-19-lockdown in Germany: decline of NSTEMI-ACS admissions. *Clinical Research in Cardiology* 2020;109(12):1585–1587.
 14. Metzler B, Siostrzonek P, Binder RK, Bauer A, Reinstadler SJ. Decline of acute coronary syndrome admissions in Austria since the outbreak of COVID-19: the pandemic response causes cardiac collateral damage. *European Heart Journal* 2020;41(19):1852–1853.
 15. De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, Calabro M, Curcio A et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *European Heart Journal* 2020;41(22):2083–2088.
 16. De Filippo O, D'Ascenzo F, Angelini F, Bocchino PP, Conrotto F, Saglietto A. Reduced rate of hospital admissions for ACS during Covid-19 outbreak in Northern Italy. *New England Journal of Medicine* 2020;383(1):88–89.
 17. Solomon MD, McNulty EJ, Rana JS, Leong TK, Lee C. The Covid-19 pandemic and the incidence of acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine* 2020;383(7):691–693.
 18. Mafham MM, Spata E, Goldacre R, Gair D, Curnow P, Bray M, Hollings S et al. COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndromes in England. *The Lancet* 2020;396(10248):381–89.

IMPACT OF SEX ON INCIDENCE AND COMPLICATIONS OF NON-ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION BEFORE AND DURING SARS-CoV-2 VIRUS PANDEMIC

Authors: VEDRANA GOLIĆ, Maja Gluščić

Email: golicvedrana@gmail.com

Mentors: Assist. Prof. Aleksandra Ilić, TA Filip Ađić

Institute for Cardiovascular Diseases of Vojvodina,
Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: We have long known about the association of sex with cardiovascular morbidity and mortality.

Aim: To determine the impact of sex on the incidence and complications of non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) before and during the SARS-CoV-2 virus pandemic.

Material and Methods: A retrospective study was conducted at the Institute for Cardiovascular Diseases of Vojvodina for the period from October 1st, 2019 to October 1st, 2020. Patients were divided into groups according to gender and the data were compared with respect to the period before and during the SARS-CoV-2 virus pandemic. We used anamnestic data and echocardiographic findings of the left ventricular ejection fraction, complications and patient mortality.

Results: The study included 477 patients, 65.8% males and 34.2% females. Women were older than men, 71.52 ± 10.12 years old ($p < 0.0005$). Left ventricular ejection fraction was 46.03 ± 11.81 , without significant difference among genders ($p = 0.204$). Mortality occurred in 9.4% of cases and the mortality rate was higher in females, 14.1% ($p = 0.020$). Before the SARS-CoV-2 pandemic, 260 patients were admitted, 36.2% females and 63.8% males. Mortality occurred in 9.6% of the cases. During the SARS-CoV-2 pandemic, 217 patients were admitted, 31.8% females and 68.2% males, without a significant difference in comparison to the period before the pandemic ($p = 0.367$). Mortality occurred in 9.2% of the cases, also without a significant difference in comparison to the period before the pandemic ($p = 1.000$). Echocardiographic findings of the left ventricular ejection fraction did not differ in the period before and during the pandemic ($p = 0.798$).

Conclusion: NSTEMI is more common among males, while complications are more common among females. There is no significant difference in the results found before and during the SARS-CoV-2 virus pandemic.

Keywords: NSTEMI; sex; incidence; complications; COVID-19

UTICAJ KRATKOROČNIH VARIJACIJA KRVNOG PRITISKA NA DIJASTOLNU FUNKCIJU LEVE KOMORE KOD PACIJENATA SA ARTERIJSKOM HIPERTENZIJOM

Autor: ZORICA DELIĆ, Stefan Janičić

e-mail: deliczorica97@gmail.com

Mentor: Asis. dr Aleksandra Vulin

Katedra za internu medicinu

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: 24 h varijabilnost krvnog pritiska (KP) u vezi je sa supkliničkim oštećenjem ciljnih organa, povišenim rizikom od neželjenih kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih i renalnih događaja.

Cilj: Utvrditi povezanost kratkoročnih varijacija KP i dijastolne disfunkcije (DDF) leve komore kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom.

Materijal i metode: Sprovedena je retrospektivna analiza podataka iz bolničkog informacionog sistema Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine. U istraživanje su bili uključeni asimptomatski pacijenti sa arterijskom hipertenzijom i očuvanom istisnom frakcijom leve komore, lečeni ambulantno tokom 2020. godine. Indeksi kratkoročnih varijacija KP su određeni analizom 24 h ambulatornog monitoringa KP. Parametri DDF leve komore određeni su transtoraknom ehokardiografijom.

Rezultati: U studiju je uključeno 54 pacijenta, prosečne starosti $64,44 \pm 10,84$ godina, 29 (53,7%) je bilo muškog pola. Očuvanu dijastolnu funkciju je imalo 29 (53,7%) pacijenata, DDF prvog stepena 18 (33,3%), drugog stepena 5 (9,3%) i trećeg stepena 2 (3,7%). Postoji statistički značajna razlika 24 h dijastolnog KP, prosečne realne varijabilnosti (AVR) 24 h sistolnog KP, AVR dnevnog dijastolnog KP po stepenima DDF ($p < 0,05$). Prediktor volumena leve pretkomore u sistoli indeksiran po površini tela ($LAVs/BSA > 34 \text{ ml/m}^2$) bio je AVR dnevnog sistolnog KP ($OR=1,23$; 95% CI (0,98 – 1,53); $p=0,08$). Prediktor odnosa brzine punjenja leve pretkomore i brzine mitralnog anulusa ($E/e' > 14$ koeficijent varijacije (CV) 24 h dijastolnog KP ($OR=1,23$; 95% CI (1,01 – 1,56); $p=0,02$). Prediktor maksimalne brzine mlaza trikuspidne regurgitacije ($TR V_{max} > 2,8 \text{ m/s}$) je CV 24 h dijastolnog KP ($OR=1,20$; 95% CI (1,005 – 1,434); $p=0,044$). Jedini prediktor postojanja DDF je CV 24 h dijastolnog KP ($OR=1,18$; 95% CI (1,011 – 1,392); $p=0,036$).

Zaključak: U ispitivanoj grupi pacijenata sa arterijskom hipertenzijom postoji povezanost pojedinih kratkoročnih varijacija KP i DDF leve komore, što može govoriti u prilog tome da je varijabilnost KP važna za nastanak oštećenja srca kao ciljnog organa kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom.

Ključne reči: Hipertenzija; varijacija; dijastolna disfunkcija

UVOD

Hipertenzija je jedan od glavnih faktora rizika za gotovo sve kardiovaskularne bolesti stečene tokom života, cerebralni moždani udar i bubrežnu insuficijenciju [1].

Dokazano je da je 24 h ambulatorni monitoring krvnog pritiska (ABPM) bolji prediktor oštećenja organa posredovanih hipertenzijom, fatalnih i nefatalnih kardiovaskularnih događaja od merenja krvnog pritiska u lekarskoj ordinaciji [2, 3]. Jedna od glavnih prednosti ABPM-a u odnosu na ordinacijsko merenje krvnog pritiska je njegova sposobnost

da prati promene koje se javljaju tokom 24 h u svakodnevnim životnim uslovima, omogućavajući tako procenu ukupne varijabilnosti krvnog pritiska [4].

Mnoge studije su pokazale da kod hipertenzivnih pacijenata pojava kardiovaskularnih komplikacija nije povezana samo stepenom srednjeg arterijskog krvnog pritiska, već i sa varijabilnošću datog krvnog pritiska [5]. Povećana varijabilnost krvnog pritiska je povezana sa višestrukim oštećenjem ciljnih organa, kao što su hipertrofija leve komore i arterijska krutost, a prediktor je smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti u opštoj populaciji kao i kod hipertenzivnih pacijenata [6–10].

Pokazano je da postoji povezanost noćne hipertenzije sa poremećenom funkcijom leve pretkomore, mehanikom leve i desne komore, većom masom leve komore, a noćni krvni pritisak je snažniji prediktor kardiovaskularnog i cerebrovaskularnog morbiditeta i mortaliteta od dnevnog ili 24 h prosečnog krvnog pritiska [11–17]. Osobe sa nedovoljnim padom krvnog pritiska tokom noći imaju poremećenu dijastolnu funkciju leve komore, dilatiranu levu pretkomoru i luk aorte pre nego što dođe do razvoja hipertrofije leve komore [18].

Asimptomatska dijastolna disfunkcija leve komore česta je kod hipertenzivnih pacijenata i jedan je od glavnih uzroka srčane insuficijencije, što rezultira značajnim morbiditetom i mortalitetom [19]. Pokazano je da je jutarnji porast krvnog pritiska povezan sa dijastolnom disfunkcijom leve komore kod pacijenata sa maskiranom hipertenzijom [20]. Postoje oprečni podaci u vezi sa povezanošću varijabilnosti krvnog pritiska i DDF leve komore [7, 21].

Cilj naše studije jeste da utvrdi povezanost kratkoročnih varijacija krvnog pritiska i dijastolne disfunkcije leve komore kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom.

MATERIJAL I METODE

Sprovedena je retrospektivna studija u koju su uključeni pacijenti lečeni ambulantno u Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine (IKVBV) u Sremskoj Kamenici tokom 2020. godine. Podaci su dobijeni iz bolničkog informacionog sistema IKVBV. Kriterijum za uključenje u studiju bila je arterijska hipertenzija dijagnostikovana i lečena unazad godinu dana od uključivanja u studiju, pri čemu vrednosti krvnog pritiska u kancelariji lekara nisu prelazile prvi stadijum hipertenzije [22]. U studiju nisu bili uključeni pacijenti sa dijabetes melitusom, pacijenti sa simptomatskom dijastolnom disfunkcijom, oni sa sniženom istisnom frakcijom leve komore i pacijenti na dijalizi. Kod svakog pacijenta, registrovani su starost, pol i urađeni su transtoraksna ehokardiografija i 24 h ambulatorni monitoring krvnog pritiska.

Analizom parametara 24 h ABPM-a određeni su indeksi kratkoročnih varijacija krvnog pritiska i to standardna devijacija (SD) 24 h sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, koeficijent varijacije (CV) ((standardna devijacija/prosečna vrednost krvnog pritiska) x 100)) 24 h sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, i prosečna realna varijabilnost (AVR) dvadesetčetvoročasovnog, dnevnog i noćnog sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska [23].

Transtoraksnom ehokardiografijom određeni su parametri dijastolne funkcije leve komore: volumen leve pretkomore u sistoli indeksiran po površini tela (LAVs/BSA), maksimalna brzina protoka krvi u ranoj fazi komorskog punjenja (E talas), maksimalna brzina protoka krvi u kasnoj fazi komorskog punjenja tokom atrijalne kontrakcije (A talas), odnos E/A, brzina mitralnog anulusa na septum ($e's$), i lateralnom zidu ($e'l$), odnos ($E/e'_{av} = E/(e's + e'l)/2$)), maksimalna brzina mlaza trikuspidne regurgitacije (TRVmax (m/s)) i ejekciona frakcija (EF) leve komore. Dijastolna funkcija leve komore određena je prema važećim preporukama američkog ehokardiografskog udruženja i evropske asocijacije za kardiovaskularni imidžing [24].

Statistička analiza

U radu su od metoda deskriptivne statistike našle primenu mere centralne tendencije i to aritmetička sredina; mere varijabiliteta i to standardna devijacija; kao i relativni brojevi. Od metoda analitičke statistike, u radu su korišćene metode identifikacije empirijskih raspodela, metode za procenu značajnosti razlike i to u zavisnosti od tipa raspodele podataka, jednofaktorska analiza varijanse za parametarske i neparametarske podatke (Kruskal-Volisov test), kao i metode za procenu značajnosti povezanosti univarijantne i multivarijantne logističke regresije.

REZULTATI

U studiju su uključena 54 pacijenta, prosečne starosne dobi $64,44 \pm 10,84$ godina, od kojih je 29 (53,7%) bilo muškog pola. Prosečne vrednosti 24 h, dnevnog i noćnog sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska prikazane su u Tabeli 1.

Tabela 1. Prosečne vrednosti 24 h, dnevnog i noćnog sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska

	Minimum	Maksimum	Srednja vrednost	Standardna devijacija
24 h sistolni TA* (mmHg)	104,00	158,00	124,61	12,74
24 h dijastolni TA* (mmHg)	53,00	92,00	69,35	8,50
Dnevni sistolni TA* (mmHg)	105,00	159,00	128,20	13,08
Dnevni dijastolni TA* (mmHg)	55,00	95,00	73,03	9,58
Noćni sistolni TA* (mmHg)	94,00	152,00	116,90	13,33
Noćni dijastolni TA* (mmHg)	46,00	89,00	62,79	9,01

*TA – krvni pritisak

Očuvanu dijastolnu funkciju imalo je 29 (53,7%) pacijenata, dijastolnu disfunkciju prvog stepena 18 (33,3%), dijastolnu disfunkciju drugog stepena 5 (9,3%) i dijastolnu disfunkciju trećeg stepena 2 (3,7%). Prosečna vrednost istisne frakcije leve komore je iznosila $61,63 \pm 3,30\%$.

Prosečne vrednosti 24 h, dnevnog i noćnog sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u odnosu na dijastolnu funkciju leve komore prikazane su u Tabeli 2. Nema statistički značajne razlike ispitivanih varijabli krvnog pritiska u odnosu na dijastolnu funkciju leve komore.

Tabela 2. Prosečne vrednosti 24 h, dnevnog i noćnog sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u odnosu na dijastolnu funkciju leve komore

	Dijastolna funkcija								p
	Očuvana dijastolna funkcija		Prvi stepen DDF*		Drugi stepen DDF*		Treći stepen DDF*		
	Srednja vrednost	Standardna devijacija	Srednja vrednost	Standardna devijacija	Srednja vrednost	Standardna devijacija	Srednja vrednost	Standardna devijacija	
24 h TAs** (mmHg)	124,28	10,41	123,78	14,13	132,60	19,33	117,00	15,56	0,438
24 h TAd*** (mmHg)	70,62	8,72	67,78	5,95	72,00	13,36	58,50	4,95	0,171
Dnevni TAs** (mmHg)	128,07	10,71	127,22	14,29	135,20	21,30	121,50	14,85	0,572
Dnevni TAd*** (mmHg)	74,00	9,55	71,61	7,72	76,80	15,19	62,50	4,95	0,280
Noćni TAs** (mmHg)	116,48	12,20	117,11	15,70	122,60	9,53	107,00	18,38	0,574
Noćni TAd*** (mmHg)	63,79	8,12	61,94	8,85	65,00	13,36	50,50	6,36	0,210

DDF* – dijastolna disfunkcija

TAs** – sistolni krvni pritisak

TAd*** – dijastolni krvni pritisak

Prosečne vrednosti ispitivanih varijabli kratkoročnih varijacija krvnog pritiska u odnosu na dijastolnu funkciju leve komore prikazane su u Tabeli 3.

Tabela 3. Prosečne vrednosti ispitivanih varijabli kratkoročnih varijacija krvnog pritiska u odnosu na dijastolnu funkciju leve komore

	Dijastolna funkcija								p
	Očuvana dijastolna funkcija		Prvi stepen DDF*		Drugi stepen DDF*		Treći stepen DDF*		
	Srednja vrednost	Standardna devijacija	Srednja vrednost	Standardna devijacija	Srednja vrednost	Standardna devijacija	Srednja vrednost	Standardna devijacija	
SD 24 h TAs**	13,59	3,94	13,72	3,56	15,80	4,60	18,50	3,54	0,297
SD 24 h TAd***	9,69	2,32	11,00	3,60	12,60	3,65	10,50	2,12	0,227
CV 24 h TAs**	10,99	3,28	11,30	3,54	11,81	2,53	16,16	5,17	0,345
CV 24 h TAd***	13,75	2,82	16,22	4,92	17,67	4,12	18,17	5,16	0,043
AVR 24 h TAs**	12,48	3,60	12,59	3,54	14,33	2,68	17,84	2,00	0,035
AVR 24 h TAd***	8,59	2,07	9,15	2,23	9,50	3,36	8,67	3,17	0,974
AVR dnevnog TAs**	8,01	2,47	8,78	3,24	10,03	2,01	11,29	1,76	0,083
AVR noćnog TAs**	4,46	2,19	4,05	1,30	3,65	0,63	6,54	0,23	0,168
AVR dnevnog TAd***	5,54	1,66	6,08	2,26	7,56	2,86	4,66	1,48	0,048
AVR noćnog TAd***	3,14	1,18	3,16	0,91	2,93	0,50	4,01	1,70	0,799

DDF* – dijastolna disfunkcija

TAs** – sistolni krvni pritisak

TAd*** – dijastolni krvni pritisak

Pacijenti sa trećim stepenom dijastolne disfunkcije imaju statistički značajno veće vrednosti CV za 24 h dijastolni krvni pritisak u odnosu na pacijente sa očuvanom dijastolnom funkcijom ($p=0,041$) i one sa drugim stepenom dijastolne disfunkcije ($p=0,039$).

Pacijenti sa trećim stepenom dijastolne disfunkcije imaju statistički značajno veće vrednosti AVR za 24 h sistolni krvni pritisak u odnosu na pacijente sa očuvanom dijastolnom funkcijom ($p=0,041$) i one sa prvim stepenom dijastolne disfunkcije ($p=0,049$).

Pacijenti sa drugim stepenom dijastolne disfunkcije imaju statistički značajno veće vrednosti AVR za dnevni dijastolni sistolni krvni pritisak u odnosu na pacijente sa očuvanom dijastolnom funkcijom ($p=0,041$).

Od svih ispitivanih varijabli kratkoročnih varijacija krvnog pritiska, jedini prediktor LAVs/BSA > 34ml/m², bio je AVR dnevnog sistolnog krvnog pritiska (odnos šansi (OR) 1,23 95% interval poverenja (IP)(0,98 – 1,53); $p=0,08$).

Od svih ispitivanih varijabli kratkoročnih varijacija krvnog pritiska, prediktori $E/e' > 14$ su bili CV 24 h dijastolnog krvnog pritiska (OR 1,23 95% IP (1,01 – 1,56); $p=0,02$), AVR 24 h sistolnog krvnog pritiska (OR 1,30 95% IP (1,06 – 1,84); $p=0,034$), AVR dnevnog dijastolnog krvnog pritiska (OR 1,45 95% IP (1,00 – 2,37); $p=0,048$). Nezavisni prediktor $E/e' > 14$ je CV 24 h dijastolnog krvnog pritiska (OR 1,23 95% IP (1,01 – 1,56); $p=0,02$).

Od svih ispitivanih varijabli kratkoročnih varijacija krvnog pritiska, prediktori TR Vmax > 2.8m/s su bili SD 24 h dijastolnog krvnog pritiska (OR 1,25 95% IP (1,00 – 1,57); $p=0,05$), CV 24 h dijastolnog krvnog pritiska (OR 1,20 95% IP (1,05 – 1,43); $p=0,04$), AVR dnevnog dijastolnog krvnog pritiska (OR 1,43 95% IP (1,01 – 2,03); $p=0,04$). Nezavisni prediktor TR Vmax > 2.8m/s je CV 24 h dijastolnog krvnog pritiska (OR 1,20 95% IP (1,005 – 1,434); $p=0,044$).

Od svih ispitivanih varijabli kratkoročnih varijacija krvnog pritiska, jedini prediktor postojanja dijastolne disfunkcije bio je CV 24 h dijastolnog krvnog pritiska (OR 1,18 95% IP (1,011 – 1,392); $p=0,036$).

DISKUSIJA

Sumiranjem podataka do kojih smo došli u ovom istraživanju, očuvanu dijastolnu funkciju imalo je 53,7% pacijenata, dijastolnu disfunkciju prvog stepena 33,3%, drugog stepena 9,3% i trećeg stepena 3,7%; postoji statistički značajna razlika CV 24 h dijastolnog, AVR 24 h sistolnog i AVR dnevnog dijastolnog krvnog pritiska po stepenima dijastolne disfunkcije, a jedini prediktor postojanja dijastolne disfunkcije je CV 24 h dijastolnog krvnog pritiska.

Krvni pritisak je kontinuirana varijabla, koja se karakteriše izrazitim fiziološkim oscilacijama i značajnom promenljivošću koja proističe iz složene interakcije između hemodinamskih faktora, neuronskih refleksa, kao i hormonalnih, bihevioralnih i faktora životne sredine. Varijabilnost krvnog pritiska je složen fenomen koji se može svrstati u različite tipove: vrlo kratkoročne, kratkoročne, srednjoročne, dugoročne (<5 godina) i vrlo dugoročne (> 5 godina) [25].

Kratkoročna varijacija krvnog pritiska odnosi se na varijacije krvnog pritiska koje se javljaju u roku od 24 h. Može se meriti ambulantnim praćenjem krvnog pritiska pomoću različitih promenljivih poput 24 h dnevne i noćne SD i CV krvnog pritiska. Uzimajući u obzir da SD odražava rasipanje oko srednje vrednosti, a ne uzima u obzir redosled merenja krvnog pritiska, uvedena je AVR, koja predstavlja zbir razlika između svaka dva uzastopna merenja krvnog pritiska. Dakle, na ovu meru utiče redosled pojedinačnih merenja krvnog pritiska, a manje je zavisna od učestalosti uzorkovanja ambulantnog merenja u odnosu na SD [26].

Arterijska hipertenzija dovodi do hipertenzivne kardiomiopatije, hipertrofije, dilatacije i konačno insuficijencije levog srca. Kada je srčani mišić rigidan, on onemogućava dovoljno dijastolno punjenje srca, čime se smanjuju i sistolni i minutni volumen, nastaje dijastolna insuficijencija srca. Zid leve komore koncentrično zadebljava, a zbog promena na koronarnim krvnim sudovima, može doći i do koronarne insuficijencije i infarkta miokarda [27].

Upoređivanjem ehokardiografskih parametara pacijenata sa simptomatskom dijastolnom srčanom insuficijencijom sa očuvanom ejectionom frakcijom i pacijenata sa hipertenzijom, ali bez kliničke srčane insuficijencije, saznaje se da kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom postoji veća rigidnost leve komore, ali i veća krutost arterija u poređenju sa osobama sa hipertenzijom [28].

Ventrikularno-arterijska rigidnost amplifikuje skok krvnog pritiska izazvanog vežbanjem ili mentalnim stresom, što pogoršava dijastolnu funkciju leve komore tako što povećava utrošak srčane energije. Potom dolazi do pogoršanja efekta sistemskog opterećenja na dijastolnu funkciju leve komore i povećanja metaboličkih zahteva miokarda, kao i pritiska dijastolnog punjenja koji uzrokuje simptome otkazivanja srca, što dugoročno kompromituje rezerve miokarda [29].

Zabeleženo je da varijabilnost sistolnog krvnog pritiska tokom dana predviđa kardiovaskularni ishod [30]. Pored toga, dnevna varijabilnost sistolnog krvnog pritiska bila je povezana sa masom leve komore, dijastolnom funkcijom leve komore i arterijskom krutosti čak i kod pacijenata čiji je krvni pritisak bio dobro kontrolisan, što bi moglo nagovestiti da se varijabilnost krvnog pritiska može pripisati oštećenju krvnih sudova i miokarda. Shin i sar. su dokazali da je povećana varijabilnost krvnog pritiska povezana sa masom i disfunkcijom leve komore kao i krutošću arterija [7].

Wittke i sar. su pokazali da varijabilnost krvnog pritiska nije bila povezana sa indeksom mase leve komore kod pacijenata sa nekontrolisanim krvnim pritiskom. Ostala kratkoročna merenja varijabilnosti krvnog pritiska, kao što su SD i CV, bili su manje precizni za procenu veličine varijabilnosti, za razliku od rezultata naše studije. Masa leve komore i dijastolna disfunkcija su bile prognostički pokazatelj rizika od smrtnosti kod pacijenata sa simptomatskom ili asimptomatskom srčanom insuficijencijom [21].

Krvni pritisak se obično smanjuje za oko 10–20% tokom spavanja kod normotenzivnih pacijenata, što se naziva *dipping*. Kod hipertenzivnih bolesnika, vrednosti noćnog pada krvnog pritiska mogu značajno varirati, što je posebno važno za kontrolu noćnog krvnog pritiska. Često je slučaj da on bliže predstavlja stvarni krvni pritisak pacijenta, jer je pod manjim uticajem presorskih fizičkih, emocionalnih i faktora okoline koji se javljaju tokom dana [31].

Velika varijabilnost krvnog pritiska može prouzrokovati cerebralnu hipoperfuziju, a može biti marker pratećeg komorbiditeta i loše prognoze. Povećana varijabilnost može nastati usled aterosklerotskih lezija u velikoj arteriji, oštećenja medularnog vazomotor-nog centra, kardiovaskularne autonomne disfunkcije, poremećene funkcije barorefleksa, prekomerne simpatičke aktivacije i lošeg pridržavanja antihipertenzivnog lečenja krvnog pritiska [32].

Eksperimentalna ispitivanja sugerišu da velike oscilacije krvnog pritiska mogu zauz-vrat favorizovati vaskularni remodeling i ateroskleroza aktivacijom niza patogenetskih mehanizama kao što su prooksidativni procesi i povećana ekspresija adhezivnih molekula na nivo endotela [33].

Nalazi nekoliko opservacionih studija pokazuju da postoji povezanost velike standardne devijacije sa oštećenjem ciljnih organa i lošom prognozom. Druga australijska nacionalna studija krvnog pritiska je pokazala da je 24 h standardna devijacija sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska značajno povezana sa povećanim smrtnim kardiovaskularnim ishodom [32].

Prosečna realna varijabilnost sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska bila je nezavisni prediktor smrtnosti od svih uzroka i kardiovaskularnih događaja nakon prilagođavanja za nivoe krvnog pritiska od 24 h. Međutim, prema nalazu Cox regresione analize, pro-sečna realna varijabilnost dodala je samo 1% u predviđanju neželjenog kardiovaskularnog događaja [34].

Neinvazivna procena dijastolne funkcije kao surogata pritiska punjenja leve komore, ehokardiografijom, smatra se ključnim korakom u kliničkoj proceni pacijenata sa stan-jima koja predisponiraju srčanoj slabosti. Pojavi insuficijencije prethodi faza klinički asimptomatske bolesti. Asimptomatska dijastolna disfunkcija leve komore definisana je prisustvom dijastolnih abnormalnosti i normalnom ejakcionom frakcijom u odsustvu simptoma srčane insuficijencije [35].

S obzirom na ograničeni terapijski potencijal za poboljšanje uznapredovale srčane insuficijencije, mere koje bi sprečavale veliku varijabilnost krvnog pritiska bi možda mogle da spreče nastanak dijastolne disfunkcije leve komore kao ranog stadijuma hipertenzivne bolesti srca.

ZAKLJUČAK

U ispitivanoj grupi pacijenata sa arterijskom hipertenzijom postoji povezanost pojedinih kratkoročnih varijacija krvnog pritiska i DDF leve komore, što može govoriti u prilog tome da je varijabilnost krvnog pritiska važna za nastanak oštećenja srca kao ciljnog organa kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom.

LITERATURA

1. Kjeldsen SE. Hypertension and cardiovascular risk: General aspects. *Pharmacol Res.* 2018;129:95–9.
2. Fan H., Onakpoya IJ., Heneghan CJ. 24-h ambulatory blood pressure versus clinic blood pressure as predictors of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Journal of Hypertension* 2020;38:11,2084–94.
3. Banegas JR., Ruilope LM., de la Sierra A., Vinyoles E., Gorostidi M., de la Cruz JJ., Ruiz-Hurtado G., et al.

- Relationship between clinic and ambulatory blood–pressure measurements and mortality. *N Engl J Med*. 2018;378:1509–20.
4. Parati G., Ochoa JE., Lombardi C., Bilo G. Assessment and management of blood–pressure variability. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(3):143–55.
 5. Barnett MP., Bangalore S. Cardiovascular Risk Factors: It’s Time to Focus on Variability! *J Lipid Atheroscler*. 2020; 9(2): 255–67.
 6. Leoncini G., Viazi F., Storace G., Deferrari G., Pontremoli R. Blood pressure variability and multiple organ damage in primary hypertension. *J Hum Hypertens*. 2013;27(11):663–70.
 7. Shin SH., Jang JH., Baek YS., Kwon SW., Park SD., Woo SI., Kim DH., Kwan J. Relation of blood pressure variability to left ventricular function and arterial stiffness in hypertensive patients. *Singapore Med J*. 2019;60(8):427–31.
 8. Pierdomenico SD., Di Nicola M., Esposito AL., Di Mascio R., Ballone E., Lapenna D., Cuccurullo F. Prognostic value of different indices of blood pressure variability in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2009; 22:842–47.
 9. Parati G., Ochoa JE., Bilo G. Blood pressure variability, cardiovascular risk, and risk for renal disease progression. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14(5):421–31.
 10. Wang J., Shi X., Ma C., Zheng H., Xiao J., Bian H., et al. Visit–to–visit blood pressure variability is a risk factor for all–cause mortality and cardiovascular disease: a systematic review and meta–analysis. *J Hypertens*. 2017;35:10–17.
 11. Tadic M., Cuspidi C., Pencic-Popovic B., Celic V., Mancina G. The influence of night–time hypertension on left ventricular mechanics. *Int J Cardiol*. 2017;243:443–448.
 12. Tadic M., Cuspidi C., Celic V., Pencic-Popovic B., Mancina G. Nocturnal hypertension and right heart remodeling. *J Hypertens*. 2018;36(1):136–42.
 13. Koroboki E., Manios E., Michas F., et al. The impact of nocturnal hypertension and nondipping status on left ventricular mass: a cohort study. *Blood Press Monit*. 2015;20(3):121–26.
 14. Fan HQ., Li Y., Thijs L., Hansen TW., Boggia J., Kikuya M., Björklund–Bodegård K., et al. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J Hypertens*. 2010;28(10):2036–45.
 15. Yang WY., Melgarejo JD., Thijs L., Zhang ZY., Boggia J., Wei FF., Hansen TW., et al; International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Association of Office and Ambulatory Blood Pressure With Mortality and Cardiovascular Outcomes. *JAMA*. 2019;322(5):409–20.
 16. Salles GF., Reboldi G., Fagard RH., Cardoso CR., Pierdomenico SD., Verdecchia P., Eguchi K., et al; ABC–H Investigators. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC–H) Meta–Analysis. *Hypertension*. 2016;67(4):693–700.
 17. Gavriilaki M., Anyfanti P., Nikolaidou B., Lazaridis A., Gavriilaki E., Douma S., Gkaliagkousi E. Nighttime dipping status and risk of cardiovascular events in patients with untreated hypertension: A systematic review and meta–analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(11):1951–59.
 18. Hoshida S., Ishikawa J., Eguchi K., Ojima T., Shimada K., Kario K. Masked nocturnal hypertension and target organ damage in hypertensives with well–controlled self–measured home blood pressure. *Hypertens Res* 2007;30:143–9.
 19. Ladeiras–Lopes R., Araújo M., Sampaio F., Leite–Moreira A., Fontes–Carvalho R. The impact of diastolic dysfunction as a predictor of cardiovascular events: A systematic review and meta–analysis. *Rev Port Cardiol*. 2019;38(11):789–804.
 20. Yilmaz S., Nar G., Til A., Kaftan A. Morning blood pressure surge and diastolic dysfunction in patients with masked hypertension. *Blood Pressure Monit*. 2020;25:121–5.
 21. Wittke EI., Fuchs SC., Moreira LB., Foppa M., Fuchs FD., Gus M. Blood pressure variability in controlled and uncontrolled blood pressure and its association with left ventricular hypertrophy and diastolic function. *J Hum Hypertens*. 2016;30(8):483–7.
 22. Williams B., Mancina G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement DL., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension [published correction appears in *J Hypertens*. 2018;36(10):1953–2041.

23. Mena L., Pintos S., Queipo NV, Aizpurua JA., Maestre G., Sulbaran T. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens.* 2005;23:505–11.
24. Nagueh SE, Smiseth OA., Appleton CP., Byrd BF 3rd., Dokainish H., Edvardsen T., Flachskampf FA., et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29:277–314.
25. Rosei EA., Chiarini G., Rizzoni D. How important is blood pressure variability?. *Eur Heart J Suppl.* 2020;22(Suppl E):E1–E6.
26. El Mokadem M., Boshra H., Abd El Hady Y., Kasla A., Gouda A. Correlation between blood pressure variability and subclinical target organ damage in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 2020;34(9):641–47.
27. Stošić Z., Borota R. *Osnovi kliničke patofiziologije.* Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad; 2016.
28. Correa de Sa DD., Hodge DO., Slusser JP., Redfield MM., Simari RD., Burnett JC., Chen HH. Progression of preclinical diastolic dysfunction to the development of symptoms. *Heart.* 2010;96(7):528–32.
29. Ikonomidis I., Aboyans V., Blacher J., et al. The role of ventricular–arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases., European Association of Cardiovascular Imaging, and Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(4):402–24.
30. Scuteri A., Tesaro M., Gugliani L., Lauro D., Fini M., Di Daniele N. Aortic stiffness and hypotension episodes are associated with impaired cognitive function in older subjects with subjective complaints of memory loss. *Int J Cardiol.* 2013;169:371–77.
31. Chadachan VM., Ye MT., Tay JC., Subramaniam K., Setia S. Understanding short–term blood–pressure–variability phenotypes: from concept to clinical practice. *Int J GenMed.* 2018;11:241–54.
32. Chowdhury EK., Wing LMH., Jennings GLR., Beilin LJ., Reid CM. ANBP2 Management Committee. Visit–to–visit (long–term) and ambulatory (short–term) blood pressure variability to predict mortality in an elderly hypertensive population. *J Hypertens.* 2018;36:1059–67.
33. Leoncini G., Viazzi F., Storace G., Deferrari G., Pontremoli R. *J Hum Hypertens.* Blood pressure variability and multiple organ damage in primary hypertension. 2013;27(11):663–70.
34. Hansen TW., Thijs L., Li Y., Boggia J., Kikuya M., Björklund–Bodegård K., Richart T., et al. Prognostic value of reading–to–reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension.* 2010;55:1049–57.
35. Gaborieau V., Delarche N., Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self–measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens.* 2008;26:1919–27.

INFLUENCE OF SHORT-TERM BLOOD PRESSURE VARIABILITY ON LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Authors: ZORICA DELIĆ, Stefan Janičić
Email: deliczorica97@gmail.com
Mentor: TA Aleksandra Vulin
Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: The 24h blood pressure (BP) variability is associated with subclinical target organ damage, increased risk of adverse cardiovascular, cerebrovascular and renal events, and mortality.

Aim: To determine the association of short-term variability in BP and left ventricular diastolic dysfunction in patients with arterial hypertension.

Material and Methods: A retrospective analysis of data from the hospital information system of the Institute for Cardiovascular Diseases Sremska Kamenica was conducted. The study included asymptomatic patients with arterial hypertension and preserved left ventricular ejection fraction, treated on an outpatient basis during 2020. Indices of short-term BP variability were determined by an analysis of 24h ambulatory blood pressure monitoring. Left ventricular diastolic dysfunction parameters were determined by echocardiography.

Results: The study included 54 patients, mean age 64.44 ± 10.84 years, 29 (53.7%) were male. 29 (53.7%) patients had preserved diastolic function, I stage diastolic dysfunction 18 (33.3%), II stage 5 (9.3%) and III stage 2 (3.7%). There is a statistically significant difference between the coefficient of variation (CV) 24h diastolic BP, average real variability (AVR) 24h systolic BP, AVR daily diastolic BP by diastolic dysfunction stage ($p < 0.05$). The predictor of the left atrial volume to body surface area (LAVs/BSA) $> 34\text{ml/m}^2$ was AVR of the daily systolic BP (OR = 1.23; 95% CI (0.98–1.53); $p = 0.08$). Predictor of the ratio between early mitral inflow velocity and mitral annular early diastolic velocity (E/e') > 14 was CV 24h diastolic BP (OR = 1.23; 95% CI (1.01–1.56); $p = 0.02$). The predictor of maximal tricuspid regurgitation velocity (TR Vmax) $> 2.8\text{m/s}$ was CV 24h diastolic BP (OR = 1.20; 95% CI (1.005–1.434); $p = 0.044$). The only predictor of diastolic dysfunction was CV 24h diastolic BP (OR = 1.18; 95% CI (1.011–1.392); $p = 0.036$).

Conclusion: In the examined group of patients with arterial hypertension, there is an association between certain short-term BP variability and left ventricular diastolic dysfunction, which may suggest that BP variability is important for the heart as a target organ damage.

Keywords: hypertension; ariation; diastolic dysfunction

SAŽECI

ELEKTROKARDIOGRAFSKE KARAKTERISTIKE AKTIVNIH SPORTISTA

Autor: ALEKSANDAR DOŠLJAK, Slađan Trajković, Danijel Jovanović, Filip Kostić, Emir Bilalović

e-mail: dosljak17alex@outlook.com

Mentor: doc.dr Ivan Radić

Institut za patološku fiziologiju

Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini sa privremenim sjedištem u Kosovskoj Mitrovici

Uvod: Kontinuirana fizička aktivnost i bavljenje sportom, izaziva adaptivne promjene na svim organskim sistemima čovjeka, a najizraženije promjene su na kardiovaskularnom sistemu.

Cilj: Utvrditi elektrokardiografske promjene kod aktivnih sportista, njihovu učestalost i vrstu.

Materijal i metode: Istraživanjem je obuhvaćeno 32 sportista, od kojih su analizirani EKG nalazi u miru. Svi sportisti su muškog pola, uzrasta 18 do 30 godina. Najviše je sportista koji se bave fudbalom, njih 12 (37,5%), slijede rukomet 6 (19%), košarka 5 (16%), karate 4 (12,5%), odbojka 2 (6%), profesionalni fudbalski sudija 1 (3%), boks 1 (3%) i kik boks 1 (3%).

Rezultati: Kod 11 (34,4%) sportista EKG nalaz je potpuno uredan, dok je kod 21 (65,6%) sportista EKG nalaz pokazao promjene. Najveći broj promjena čine visoki T talasi 13 (41%). Rana repolarizacija se javlja kod 12 (37,5%), a sinusna bradikardija kod 9 (28,1%). Izolovani QRS kompleks kriterijumi za hipertrofiju lijeve komore zabilježeni su kod njih 6 (19%). Inkompletan blok desne grane Hisovog snopa javlja se kod 5 (16%). Promjene tipa AV bloka I, inverzije T talasa, depresije ST segmenta, preekscitacionih sindroma i produženog QT intervala, nisu zabilježene.

Zaključak: Prikupljanjem, analizom i interpretacijom nalaza, utvrdili smo da se kod većine aktivnih sportista 21 (65,6%), javljaju elektrokardiografske promjene. Elektrokardiografske promjene utvrđene ovim istraživanjem su normalni adaptivni odgovor na zadate fizičke aktivnosti. Svakako, sve promjene kod aktivnih sportista treba pomno pratiti, zbog mogućih srčanih događaja na sportskim terenima.

Cljučne riječi: EKG; aktivni sportisti; sport; sportsko srce.

ELECTROCARDIOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF ACTIVE ATHLETES

Authors: ALEKSANDAR DOŠLJAK, Slađan Trajković, Danijel Jovanović, Filip Kostić, Emir Bilalović

Email: dosljak17alex@outlook.com

Mentor: Assist. Prof. Ivan Radić

Institute of Pathological Physiology

Faculty of Medicine, University of Pristina

Introduction: Continuous physical activity and playing sports cause adaptive changes in all human organ systems and the most pronounced changes are in the cardiovascular system.

Aim: To determine electrocardiographic changes in active athletes, their frequency and type.

Material and Methods: The study included 32 athletes, whose ECG findings were analyzed at rest. All athletes were male, aged 18 to 30. Most athletes were involved in football – 12 of them (37.5%), followed by handball 6 (19%), basketball 5 (16%), karate 4 (12.5%), volleyball 2 (6%), professional football referee 1 (3%), boxing 1 (3%) and kickboxing (3%).

Results: In 11 (34.4%) athletes the ECG finding was completely normal, while in 21 (65.6%) athletes the ECG finding showed changes. The largest number of changes was high T-wave – 13 (41%). Early repolarization occurred in 12 (37.5%) and sinus bradycardia in 9 (28.1%) athletes. Isolated QRS complex criteria for left ventricular hypertrophy were observed in 6 (19%) athletes. An incomplete right bundle branch block (RBBB) occurred in 5 (16%) athletes. Changes in AV block type I, T-wave inversion, ST segment depression, preexcitation syndromes and prolonged QT interval were not observed.

Conclusion: By collecting, analyzing and interpreting the findings, we found that in most active athletes – 21 (65.6%), electrocardiographic changes occurred. The electrocardiographic changes identified in this study are a normal adaptive response to given physical activities. All changes in active athletes should be certainly closely monitored, due to possible cardiac events on sports fields.

Keywords: ECG; active athletes; sport; sports heart

PRIMJENA BIOWAIVER KONCEPTA NA TABLETE METFORMIN HIDROHLORIDA SA TRENUTNIM OSLOBAĐANJEM DOSTUPNE U BOSNI I HERCEGOVINI

Autor: ANA KLIŠANIN, Biljana Gatarić
e-mail: ana.klisanin@student.med.unibl.org
Mentor: doc. dr Nataša Bubić Pajić
Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju,
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Uvod: Metformin je bigvanidinski oralni antihiperglikemik, a koristi se kao prva linija liječenja šećerne bolesti tipa 2. Zbog visoke rastvorljivosti i niske permeabilnosti, metformin pripada klasi III biofarmaceutskog sistema klasifikacije (BCS). Smjernice o bioekvivalenciji sugerišu da se proširenje biowaiver koncepta na lijekove klase III može odobriti prema kriterijumu za vrlo brzo in vitro rastvaranje.

Cilj: Cilj ovog istraživanja bio je da se procijeni sličnost brzine rastvaranja film tableta metformin-hidrohlorida sa trenutnim oslobađanjem (1000 mg), uključujući referentni proizvod (R) i tri generička proizvoda dostupna na tržištu Bosne i Hercegovine (tablete A, B i C). Primjenjene su smjernice biowaiver-a zasnovane na BCS-u kao i propisi sadržani u monografiji metformin-hidrohlorid tableta u USP-u.

Materijali i metode: Ispitivanje brzine rastvaranja metformina iz tableta je izvršeno prema propisu USP42-NF37 (1000 ml, 75 obr/min) te korišćenjem kriterijuma BCS (900 ml tri različita medijuma: pH 1,2, pH 4,5 i pH 6,8; 50 obr/min). Profili brzine rastvaranja ljekovite supstance su poređeni na osnovu izračunavanja faktora sličnosti (f_2).

Rezultati: Ispitivanje brzine rastvaranja metformina iz tableta pokazalo je da ni generički preparati ni referentni lijek nisu ispunili kriterijume za vrlo brzo rastvaranje. Brzo rastvaranje metformina iz ispitivanih proizvoda postignuto je u medijumu pH 6,8. Proizvod C je bio jedini generički preparat sa profilima rastvaranja sličnim ($f_2 > 50$) referentnim tabletama. Sličnost profila rastvaranja metformina iz tableta A i B pronađena je pri nižim pH vrijednostima.

Zaključak: Rezultati ovog radasugerišu da ispitivane tablete nisu ispunile kriterijume biowaiver-a za vrlo brzo rastvaranje (potrebno je da se rastvori 75% ljekovite supstance u 15 minuta). S obzirom na to da su generički proizvodi A i B pokazali razlike u in vitro oslobađanju lijeka u poređenju sa referentnim lijekom, potrebno je sprovesti odgovarajuće in vivo studije bioekvivalencije kako bi se potvrdila njihova međusobna zamjenjivost.

Gljučne riječi: metformin; dissolution test; tablete; generički lijekovi, BCS, biowaiver.

APPLICATION OF *BIOWAIVER* CONCEPT ON IMMEDIATE RELEASE METFORMIN HYDROCHLORIDE TABLETS MARKETED IN BOSNIA AND HERZEGOVINA

Autor: ANA KLIŠANIN, Biljana Gatarić

e-mail: ana.klisanin@student.med.unibl.org

Mentor: Assist. Prof. Nataša Bubić Pajić

Department for Pharmaceutical Technology and Cosmetology

Faculty of Medicine, University of Banja Luka

Introduction: Metformin as an oral biguanide antidiabetic drug is used as the first line therapy of diabetes mellitus type 2. According to its high solubility and low permeability, metformin belongs to class III of the Biopharmaceutical Classification System (BCS). The current bioequivalence guidance suggests that biowaiver extension for BCS class III drugs can be granted according to a very rapid in vitro release.

Aim: The aim of this study was to evaluate the similarity of dissolution properties of commercially available film coated immediate-release metformin hydrochloride tablets (1000 mg) including one reference product (R) and three generic products obtained from the market of Bosnia and Herzegovina (tablets A, B and C). For that purpose, BCS-based biowaiver guidance and metformin hydrochloride tablet monograph in the USP were applied.

Materials and methods: The in vitro dissolution test was performed according to the USP42-NF37 (1000 ml, 75 rpm) and BCS-based criteria in 900 ml of three different media (pH 1.2, pH 4.5, and pH 6.8; 50 rpm). Dissolution profiles were compared by calculating similarity factors (f_2).

Results: Dissolution studies revealed that neither the generics nor the reference tablets fulfilled the criteria for very rapid dissolution. Rapid dissolution for all the tested products was accomplished in the medium with pH 6.8. Product C was the only generic product with dissolution profiles similar ($f_2 > 50$) to the reference tablets. In contrast, similarity of dissolution profiles of A and B product was found at lower pH values.

Conclusion: The results of this work suggested that the tested tablets did not fulfill the criteria for very rapid dissolution for the BCS-based biowaiver. Given that generic products A and B showed significant differences in the in vitro drug release with the reference, appropriate in vivo bioequivalence studies should be performed in order to confirm their mutual interchangeability.

Key words: metformin; dissolution test, tablets; generic drugs; BCS, biowaiver.

SAMOPOUZDANJE I ZAVISNOST OD INSTAGRAMA KOD STUDENATA MEDICINE

Autori: EMA ŠABOTIĆ, Ivana Nikolić

Email: emmasabotic@gmail.com

Mentor: Docent dr Jelena Jović

Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici

Uvod: Samopouzdanje je osećaj sopstvene vrednosti koji je merljiv i zavisi od dva činioca: samodopadanja i samokompetencije. Istraživanja pokazuju da je nisko samopouzdanje jedan od važnijih činilaca negativno povezanih sa zavisnošću od društvenih mreža. Sa druge strane Instagram je društvena mreža sa najvećim adiktivnim potencijalom.

Cilj: Cilj našeg istraživanja bila je analiza veze između samopouzdanja i zavisnosti od Instagrama.

Materijal i metode: U istraživanju je učestvovalo 331 student Medicinskog fakulteta u Prištini - Kosovska Mitrovica (61,9% ženskog pola; prosek godina $20,99 \pm 2,35$). Korišćeni su sledeći upitnici: opšti upitnik kojim su dobijeni osnovni sociodemografski podaci (pol, uzrast, ekonomski status, prosečna ocena); Skala Samopouzdanja, koja se sastoji iz dve podskale: samodopadnja i samokompetentnosti. Obe podskale imaju pitanja sa pozitivnim i negativnim stavkama; Skala zavisnosti od Instagrama (SZI). Na osnovu vrednosti dobijenih na ovoj skali, ispitanici su svrstani u dve grupe (imaju ili nemaju zavisnost od Instagrama); Odgovarajućim statističkim metodama analizirane su razlike između ove dve grupe u pogledu skorova na Skali Samopouzdanja.

Rezultati: Prosečan skor na SZI bio je $28,61 \pm 9,75$. Kriterijume za zavisnost od Instagrama ispunilo je 23,6 % ispitanika. Statistički značajna razlika između formiranih grupa bila je samo na pitanjima sa podskale samodopadanja. Bitno je pomenuti da su ispitanici koji su zavisni od Instagrama imali više skorove na negativnim stavkama (npr. „Imam tendenciju da unižavam sebe“). Dok je druga grupa imala više skorove na pozitivnim stavkama (npr. „Skoro uvek sam sposoban/na da postignem ono što želim“).

Zaključak: Analizom skorova na svim pitanjima i pojedinačnim podskalama možemo pretpostaviti da je niže samopouzdanja povezano sa većim rizikom od razvoja zavisnosti od Instagrama.

Ključne reči: Instagram, Zavisnost od Instagrama, Samopouzdanje

SELF-CONFIDENCE AND INSTAGRAM ADDICTION IN MEDICINE STUDENTS

Authors: EMA ŠABOTIĆ, Ivana Nikolić

Email: emmasabotic@gmail.com

Mentor: Assist. Prof. Jelena Jović

Faculty of Medicine, University of Pristina (Kosovska Mitrovica)

Introduction: Self-confidence is a sense of self-worth that is measurable and depends on two factors: self-satisfaction and self-competence. Research shows that low self-esteem is one of the important factors negatively associated with a dependence on social networks. On the other hand, Instagram is a social network with the greatest addictive potential.

Aim: The aim of our research was to analyze the relationship between self-esteem and Instagram addiction.

Material and Methods: 331 students of the Faculty of Medicine in Pristina – Kosovska Mitrovica participated in the research (61.9% female; mean age 20.99 ± 2.35). The following questionnaires were used: general questionnaire which provided basic socio-demographic data (gender, age, economic status, average grade); self-confidence scale consisting of two subscales: self-liking and self-competence, both of which have questions with positive and negative items; and Instagram Addiction Scale (IAS). Based on the values obtained on this scale, respondents were classified into two groups (have or do not have an Instagram addiction). Appropriate statistical methods were used to analyze the differences between these two groups in terms of scores on the Self-Confidence Scale.

Results: The average score on IAS was 28.61 ± 9.75 . 23.6% of respondents met the criteria for dependence on Instagram. The statistically significant difference between the formed groups was only in the questions from the self-liking subscale. It is important to mention that Instagram-addicted respondents had higher scores on negative items (e.g., “I tend to humiliate myself”). While the other group had more scores on positive items (eg “I am almost always able to achieve what I want”).

Conclusion: By analyzing the scores on all questions and individual subscales, we can assume that lower self-esteem is associated with a higher risk of developing Instagram addiction.

Keywords: Instagram; Instagram addiction; self-confidence

OSCILACIJE FAZA ESTRUSNOG CIKLUSA KOD ŽENKI MIŠEVA SOJA NMRI TOKOM INDUKCIJE HRONIČNOG STRESA

Autor: JELENA RISTIĆ

Mejl: jelenarstc7@gmail.com

Mentori: prof. dr Dušan Lalošević^{1,2}, asist. dr med. Pavle Banović^{2,3}

¹Katedra za histologiju i embriologiju, Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu

²Pasterov zavod Novi Sad

³Katedra za mikrobiologiju sa parazitologijom i imunologijom, Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu

Uvod: Stres je skup reakcija organizma koje nastaju usled dejstva faktora spoljašnje sredine. Da bi se održala homeostaza i zaštitio organizam, uključuju se brojni adaptacioni mehanizmi. Stresori koji deluju trenutno ili kratkoročno izazivaju akutni stres koji ima protektivni efekat. Kada stresor deluje duže, a organizam ne uspeva da odgovori na izazov, javlja se hronični stres koji vodi u patološko stanje. Hronični stres je, kao etiološki faktor, doveden u vezu sa poremećajima menstrualnog ciklusa žena.

Cilj rada: Cilj je ispitati dejstvo hroničnog imobilizacionog stresa na estrusni ciklus kod ženki miševa NMRI soja.

Materijal i metode: Dvanaest mišica nasumično je podeljeno u kontrolnu i eksperimentalnu grupu. Eksperimentalnoj grupi je indukovao stres, ubacivanjem životinja u imobilizacione komore, 2 sata dnevno u periodu od 14 dana. Svakodnevno je svim životinjama uziman vaginalni ispirak. Analiza preparata vaginalnog ispirka je obuhvatala određivanje faza estrusnog ciklusa. Za analizu efekta stresa statistički je ispitana učestalost smenjivanja estrusnih faza u eksperimentalnoj grupi naspram kontrolne.

Rezultati: Kod ženki miševa je uočen estrusni ciklus koji se sastoji iz četiri faze: proestrusa, estrusa, metestrusa i diestrusa. U adaptacionom period je zapažen prolongirani diestrus, dominantno prisutan u obe grupe. Kod stresiranih jedinki je uočen izlazak iz diestrusa i pojava drugih estrusnih faza, za razliku od kontrolnih kod kojih je diestrus bio znatno učestaliji. Zapažene su neregularnosti u trajanju i smenjivanju faza kod jedinki eksperimentalne grupe, gde se učestalost odstupanja od diestrusa pokazala kao statistički značajna ($p < 0,01$).

Zaključak: Indukovanje imobilizacionog stresa dovodi do izlaska životinja iz diestrusa i velikih varijacija u trajanju i smenjivanju faza estrusnog ciklusa ženki miševa soja NMRI. S obzirom na to da je hormonski mehanizam regulacije estrusnog ciklusa kod ženki miševa soja NMRI sličan mehanizmu regulacije menstrualnog ciklusa kod žena, mogu poslužiti kao dobar model za proučavanje reproduktivnih poremećaja kod žena.

Cljučne reči: stres; estrusni ciklus; miš; soj NMRI

OSCILLATION OF ESTROUS CYCLE PHASES IN NMRI FEMALE MICE DURING CHRONIC STRESS INDUCTION

Author: JELENA RISTIĆ

Email: jelenarstc7@gmail.com

Mentors: Full Prof. Dušan Lalošević^{1,2}, TA Pavle Banović^{2,3}

¹ Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, University of Novi Sad

² Pasteur Institute Novi Sad

³ Department of Microbiology with Parasitology and Immunology, Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: Stress represents a set of reactions in the body activated by external factors. In order to maintain homeostasis and protect the body, numerous mechanisms for adaptation to stress evolved. Stressors that act in short-term periods cause acute stress reactions with generally positive effects on the body. When the stressor persists, and the body fails to respond to the challenge, chronic stress develops, leading to pathological conditions such as women's menstrual cycle disorders.

Aim: To examine the impact of chronic restraint stress on the estrous cycle in NMRI female mice.

Material and Methods: A total of 12 female NMRI mice were separated in the control (n = 6) and experimental (n = 6) group. The induction of stress was performed for the experimental group by using restrain chambers 2 hours daily for 14 days. Vaginal lavages were taken from all mice each day for estrous cycle stage determination. For analysis of the chronic stress effect, the frequency of estrus stage alteration observed in the experimental group compared to the control group was examined.

Results: The estrous cycle was observed and divided into proestrus, estrus, metestrus and diestrus. During the adaptation period, prolonged diestrus was dominantly present in both groups. When the stress was induced, the absence of the diestrus stage and oscillations of the other stages were observed in the experimental group animals, in contrast to the control group, where the diestrus stage was frequently observed. The frequency of the diestrus stage deviation in stressed animals was shown to be statistically significant ($p < 0.01$) when compared to the control group.

Conclusion: The induction of chronic restraint stress in female NMRI mice leads to an alteration of the estrous cycle. Considering the fact that NMRI female mice share a similar hormonal regulation of the estrous cycle with women's menstrual cycle, they could present a solid model for studying women's reproductive disorders.

Keywords: stress; estrous cycle; mouse; NMRI

UPOREDNA ANALIZA PRIMARNE STABILNOSTI IMPLANTATA RAZLIČITOG MAKRODIZAJNA

Autor: KRISTINA CVETNIĆ, Miljana Stašević

e-mail: kristinacvetnic123@gmail.com

Mentor: sar. u nastavi dr Aleksandar Đorđević

Odsek za stomatologiju, Medicinski fakultet univerziteta u Prištini- Kosovska Mitrovica

Uvod: Primarna stabilnost implantata predstavlja preduslov i jedan od faktora procene postizanja uspešne oseointegracije. Više faktora mogu uticati na primarnu stabilnost, od kojih su tri najznačajnija: makrodizajn implantata, hirurška tehnika ugradnje i kvalitet koštanog tkiva.

Cilj: Cilj istraživanja bio je odrediti uticaj različitog makrodizajna na primarnu stabilnost implantata i procenu primarne stabilnosti u odnosu na dubinu ležišta implantata u kosti.

Materijali i metode: Istraživanje je sprovedeno u in vitro uslovima. Kao zamena za ljudske kosti u istraživanju su korišćena svinjska rebra kortikalnog sloja debljine 2mm, cilindrični neurezujući implantati marke Straumann dimenzija 3,3x10mm i Nobel Biocare 3,5x10mm zatim, samourezujući implantati marke Bredent dimenzija 3,5x10mm i Zimmer 3,5x11,5mm. Primarna stabilnost implantata merena je metodom rezonantne frekvencije, Osstel mentor aparatom a za statičku obradu podataka primenjen je Hi kvadrat test.

Rezultati: Prosečna vrednost primarne stabilnosti nakon tri merenja na dubini od 5mm kod neurezujućih Straumann implantata bile su 31 ISQ a Nobel Biocare 30 ISQ. Kod samourezujućih Bredent implantata vrednosti su bile 42 ISQ, dok je kod Zimmer implantata 41 ISQ. Na dubini od 10mm izmerene su sledeće prosečne vrednosti primarne stabilnosti : Straumann 70 ISQ, Nobel Biocare 70 ISQ, Zimmer 71 ISQ i Bredent 72 ISQ. Hi kvadrat testom ($p < 0,05$) utvrđeno je da postoji međusobno statistički značajna razlika u vrednostima primarne stabilnosti kod različitog dizajna implantata.

Zaključak: Dizajn implantata ima suštinsku ulogu u postizanju adekvatne primarne stabilnosti. U ovom istraživanju su izmerene statistički značajne veće vrednosti primarne stabilnosti kod samourezujućih u odnosu na neurezujuće implantate na dubini od 5mm.

Ključne reči: primarna stabilnost, rezonantna frekvencija, implantati, makrodizajn

COMPARATIVE ANALYSIS OF PRIMARY STABILITY OF DIFFERENT IMPLANT MACRODESIGNS

Authors: KRISTINA CVETNIĆ, Miljanja Stašević

Email: kristinacvetnic123@gmail.com

Mentor: TA Aleksandar Đorđević

Department of Dentistry

Faculty of Medicine, University of Pristina (Kosovska Mitrovica)

Introduction: Primary implant stability is a prerequisite for successful osseointegration of dental implants. Different factors may contribute to initial implant stability, such as implant macrodesign, surgical technique and bone quality.

Aim: The aim of this study was to determine the effect of different macrodesigns on the primary stability of implants and evaluate the primary stability in regards to the depth of the implant in the bone.

Material and Methods: Research was conducted in vitro. As a replacement for human bones, pork ribs (cortical thickness 2 mm), non-self-tapping Straumann implants (3.3 x 10 mm) and Nobel Biocare (3.5 x 10 mm), self-tapping Bredent implants (3.5 x 10 mm), and Zimmer (3.5 x 11.5 mm) were used. The primary stability of the implant was measured by the resonant frequency method with an Osstel mentor device, and a Chi-square test was used for statistical analysis.

Results: Average values of primary stability after three measurements at a depth of 5 mm were 31 ISQ for the non-self-tapping Straumann implants and 30 ISQ for Nobel Biocare. In self-tapping Bredent implants ISQ values were 42 ISQ and in Zimmer 41 ISQ. When the contact with the bone was 10 mm deep, the following average values of primary stability were measured: Straumann 70 ISQ, Nobel Biocare 70 ISQ, Zimmer 71 ISQ and Bredent 72 ISQ. The Chi-square test ($p < 0.05$) showed that there is a statistically significant difference in the values of primary stability in implants with different designs.

Conclusion: Implant design plays an essential role in achieving adequate primary stability. In this study, statistically significant higher values of primary stability were measured in self-incision implants compared to non-incision implants at a depth of 5 mm.

Keywords: primary stability; resonance frequency; implants; macrodesign

KLINIČKE KARAKTERISTIKE HOSPITALIZOVANIH PACIJENATA OBOLELIH OD COVID-19

Autori: MARIJA RAKONJAC, Andrija Lazović

Email: rakonjacmarija25@gmail.com

Mentor: Doc. dr Jelena Aritonović Pribaković, Doc.dr Aleksandra Ilić

Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici

Uvod: COVID-19 je akutni respiratorni sindrom uzrokovan SARS-CoV-2 virusom. Prenosi se uglavnom kapljičnim putem. Klinička slika varira od asimptomatske do veoma teške.

Cilj: Cilj ovog istraživanja je utvrđivanje kliničkih karakteristika pacijenata obolelih od COVID-19 i učestalost razvoja pneumonije u odnosu na starost, pol i prisustvo komorbiditeta.

Materijal i metode: Sprovedena je retrospektivna studija na pacijente sa COVID-19 koji su bili hospitalizovani u KBC Priština- Gračanica u periodu od početka pandemije do novembra 2020 godine. Analizirali smo simptome bolesti kao i razvoj pneumonije u odnosu na starost, pol i prisustvo komorbiditeta (Hipertensio arterialis, HOBP, Diabetes mellitus). Za analizu primarnih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode i metode za testiranje statističkih hipoteza. Za testiranje hipoteze o razlici učestalosti korišćen je χ^2 i Mann Whitney test. Kriterijum za statističku značajnost je bio $p < 0,05$.

Rezultati: Istraživanje je sprovedeno kod 427 pacijenata od kojih je 96,3% imalo pneumoniju. Pacijenti sa pneumonijom su bili statistički značajno starije životne dobi. Najčešći simptomi su bili kašalj (74,9%) i malaksalost (73,8%) dok su ostali simptomi bili niže učestalosti. Pacijenti koji su imali anosmiju su bili statistički značajno mlađi, dok su pacijenti sa gastrointestinalnim tegobama bili statistički značajno starije životne dobi. Pneumonija je bila statistički značajno veća kod pacijenata muškog pola ($p=0.003$) dok nije pokazala statističku značajnost u odnosu na prisustvo komorbiditeta.

Zaključak: Najčešći uzrok hospitalizacije pacijenata obolelih od COVID-19 bila je pneumonija koja je značajno učestalija kod osoba muškog pola i starije životne dobi, ali ne i kod pacijenata sa komorbiditetima.

Ključnereci: covid 19; pneumonija; pol; starost.

CLINICAL CHARACTERISTICS OF HOSPITALIZED PATIENTS WITH COVID-19

Authors: MARIJA RAKONJAC, Andrija Lazović

Email: rakonjacmarija25@gmail.com

Mentors: Assist. Prof. Jelena Artonović Pribaković, Assist. Prof. Aleksandra Ilić

Faculty of Medicine, University of Pristina (Kosovska Mitrovica)

Introduction: COVID-19 is an acute respiratory syndrome caused by the SARS-CoV-2 virus. It is transmitted mainly by droplets. The clinical picture varies from asymptomatic to severe.

Aim: This study aimed to determine the clinical characteristics of patients with COVID-19 and the frequency of pneumonia in relation to age, sex, and the presence of comorbidities.

Material and Methods: A retrospective study of patients with COVID-19 who were hospitalized in KBC Pristina-Gracanica in the period from the beginning of the pandemic to November 2020 was conducted. We analyzed the symptoms of the disease as well as the development of pneumonia in relation to age, sex, and the presence of comorbidities. Descriptive statistical methods and methods for testing statistical hypotheses were used for the analysis of the primary data. The χ^2 and Mann Whitney tests were used to test the frequency difference hypothesis. The criterion for statistical significance was $p < 0.05$.

Results: The study was conducted on 427 patients, 96.3% of whom had pneumonia. Patients with pneumonia were statistically significantly older. The most common symptoms were cough (74.9%) and malaise (73.8%), while other symptoms were of lower frequency. Patients who had anosmia were statistically significantly younger, while patients with gastrointestinal problems were statistically significantly older. Pneumonia was statistically significantly higher in the male patients ($p = 0.003$) until it showed statistical significance in relation to the presence of comorbidities.

Conclusion: The most common cause of hospitalization in patients with COVID-19 was pneumonia, which was significantly more common in males and the elderly, but not in patients with comorbidities.

Keywords: COVID 19; pneumonia; gender; age

ASISTIRANA CAPD KAO KOMPLEMENTARAN MODALITET LEČENJA SAMOSTALNO IZVOĐENOJ CAPD

Autor: SOFIJA PETROVIĆ

E-mail: sofka.petrovic1@gmail.com

Mentor: asist. dr sc. med. Jelena Tošić Dragović

KBC Zvezdara, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Peritoneumska dijaliza (PD) je najstariji metod lečenja terminalnog stadijuma hronične bubrežne slabosti koji je ravnopravan sa hemodijalizom i transplantacijom. Od ukupnog broja svih dijaliziranih bolesnika mali procenat se leči PD. Asistirana kontinuirana ambulatorna peritoneumska dijaliza (assCAPD) predstavlja kontinuiranu ambulatornu peritoneumsku dijalizu (CAPD) uz asistenciju člana porodice ili medicinskog osoblja. Najčešće komplikacije asistirane CAPD i samostalno izvođene CAPD su peritonitisi i infekcije izlaznog mesta katetera za peritoneumsku dijalizu.

Cilj rada: Cilj ove studije je bio da se uporede učestalosti komplikacija vezanih za metodu između grupe bolesnika lečenih asistiranom CAPD i grupe koja je samostalno izvodila CAPD.

Materijali i metode: Studija je obuhvatila 42 bolesnika koji su lečeni peritoneumskom dijalizom na Kliničkom odeljenju za nefrologiju u Kliničko-bolničkom centru "Zvezdara". Njih 15 je lečeno asistiranom, a 27 je samostalno izvodilo CAPD. Grupe pacijenata na asistiranoj CAPD i onih koji su samostano izvodili CAPD su poređeni po polu, starosti, telesnoj masi, uzroku hronične bubrežne insuficijencije, učestalosti peritonitisa, infekcija izlaznog mesta i prisustvu dijabetesa, PTH, rezidualnoj diurezi te nivou hemoglobina i albumina.

Rezultati: Populacija pacijenata na assCAPD je znatno starija ($68,93 \pm 10,64$ godine) od populacije pacijenata koji su samostalno izvodili CAPD ($59,35 \pm 13,03$ godine), $p=0,02$. Infekcije izlaznog mesta su češće u grupi assCAPD, $p=0,032$. Ove dve grupe međusobno se nisu značajno razlikovale u odnosu na dužinu trajanja dijalize, učestalosti dijabetes melitusa, polu, učestalosti peritonitisa, te smrtnom ishodu. Najčešći uzrok bubrežne insuficijencije u obe grupe je hipertenzija.

Zaključak: Iako su infekcije izlaznog mesta bile učestalije u grupi assCAPD ovaj modalitet lečenja može preporučiti kao siguran i odgovarajući u lečenju terminalne bubrežne slabosti kod starijih bolesnika koji nisu u stanju da samostalno izvođe PD jer su se članovi porodice pokazali kao vrlo pouzdani u izvođenju assCAPD.

Ključne reči: kontinuirana ambulatorna peritoneumska dijaliza, asistirana kontinuirana ambulatorna peritoneumska dijaliza, komplikacije

ASSISTED CAPD AS COMPLEMENTARY TREATMENT MODALITY COMPARED TO SELF-PERFORMED CAPD

Author: SOFIJA PETROVIĆ

Email: sofka.petrovic1@gmail.com

Mentor: TA Jelena Tošić Dragović

KC Zvezdara

Faculty of Medicine, University of Belgrade

Introduction: Peritoneal dialysis is a method of treating chronic renal failure, which is complementary to hemodialysis and transplantation. Globally, among all dialysis patients, a minor percent is treated with PD. Assisted continuous peritoneal dialysis (assCAPD) is a home based modality of PD in which a patient is assisted by medical staff or family members when performing CAPD. Most common complications of assisted CAPD as well as CAPD are peritonitis and exit-site infections.

Aim: The aim of this study was to compare the frequency of complications between a group of patients on the assCAPD and regular CAPD method.

Material and Methods: This study included 42 patients who were treated in the Clinical Department of Nephrology of KC Zvezdara. 15 patients were treated with assCAPD and 27 performed CAPD on their own. The data about gender, patients' age, weight, cause of CRF, frequency of peritonitis, exit-site infections, diabetes, PTH, diuresis, hemoglobin and albumin rate were compared between the two groups.

Results: The group of patients on assCAPD were older ($68,93 \pm 10,64$ years) than the population who performed CAPD on their own ($59,35 \pm 13,03$ years), $p = 0,02$. Exit-site infections were more frequent in the assCAPD group, $p = 0,032$. There were no differences in the duration of dialysis, gender, frequency of peritonitis and the death outcome between the assCAPD group of patients and those who performed CAPD on their own. The most frequent cause of CRF was hypertension in both groups.

Conclusion: Although exit-site infections were more frequent in the assCAPD group of patients, family members proved to be very reliable in performing assCAPD, therefore this CRF treatment is a safe and suitable home based treatment with an older population who is not capable of performing self-treatment.

Keywords: continuous peritoneal dialysis; assisted continuous peritoneal dialysis; complications

BOLESTI ŠTITASTE ŽLEZDE KOD BOLESNIKA OBOLELIH OD TIPA 2 ŠEĆERNE BOLESTI

Autor: STEFAN JANIČIĆ, Zorica Delić

e-mail: stefan.janicic@gmail.com

Mentor: Prof. dr Tijana Ičin

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Vojvodine, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

Uvod: Oboljenja štitaste žlezde i tip 2 šećerne bolesti su najčešća stanja u endokrinologiji. Njihova međusobna udruženost može imati ogroman uticaj na dijagnostiku, terapiju i eventualne komplikacije.

Cilj: Cilj naše studije je bio da ispitamo učestalost i analiziramo oboljenja štitaste žlezde kod pacijenata obolelih od tipa 2 šećerne bolesti, kao i da ispitamo uticaj bubrežne slabosti na nivo hormona štitaste žlezde i tireostimulišućeg hormona (TSH).

Materijal i metode: Ispitivanje je retrospektivno obuhvatilo 100 bolesnika, oba pola, sa tipom 2 šećerne bolesti, lečenih i praćenih na Odeljenju dnevne bolnice Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Vojvodine. Demografski i laboratorijsko-klinički podaci obuhvaćeni istraživanjem dobijeni su iz istorija bolesti, a potom su statistički obrađeni. Dobijeni rezultati su poređeni sa podacima dostupnim u naučnoj literaturi.

Rezultati: 31% ispitanika uključenih u istraživanje je imalo dijagnostikovano oboljenje štitaste žlezde, 61% obolelih su ženskog a 39% muškog pola. Najčešća grupa oboljenja su poremećaji funkcije štitaste žlezde (hipotireoza, supklinička hipotireoza i hipertireoza) prisutni kod 24% ispitanika a najređa nodusna bolest štitaste žlezde koja je bila prisutna kod 3% osoba uključenih u studiju. Uočen je trend rasta TSH-a i tiroksina sa padom jačine glomerularne filtracije ali bez statističke značajnosti ($p>0,05$).

Zaključak: Oboljenja štitaste žlezde su češća kod obolelih od tipa 2 šećerne bolesti nego u opštoj populaciji, a najčešće se javljaju funkcionalni poremećaji. Za procenu uticaja, jedne od najvažnijih komplikacija tipa 2 šećerne bolesti, oštećenja bubrežne funkcije na oboljenja štitaste žlezde, potrebna su dodatna istraživanja.

Ključne riječi: Štitasta žlezda; tip 2 šećerne bolesti; glomerularna filtracija

DISEASES OF THYROID GLAND IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Authors: STEFAN JANIČIĆ, Zorica Delić

Email: stefan.janicic@gmail.com

Mentor: Assoc. Prof. Tijana Ičin

Clinic for Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Clinical Center of Vojvodina

Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: Thyroid diseases and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are the most common conditions in endocrinology. Their mutual association can have a huge impact on diagnosis, therapy and possible complications.

Aim: The aim of our study was to examine the incidence and to analyze thyroid diseases in patients with T2DM, as well as to examine the effect of renal failure on the level of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone (TSH).

Material and Methods: The study retrospectively included 100 patients of both sexes who had T2DM, treated and monitored in the Department of the Day Hospital of the Clinic for Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases in the Clinical Center of Vojvodina. The demographic and laboratory-clinical data included in the research were obtained from medical histories, and then statistically processed. The obtained results were compared with the data available in the scientific literature.

Results: 31% of the examinees included in the research had been diagnosed with a thyroid disease, 61% of the patients were female and 39% male. The most common group of diseases are thyroid dysfunctions (hypothyroidism, subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism) present in 24% of the subjects and the rarest one is nodular disease present in 3% of the subjects in the study. A growth trend of TSH and thyroxine was observed with a decrease in the glomerular filtration rate but without statistical significance ($p > 0.05$).

Conclusion: Thyroid diseases are more common in patients with T2DM than in the general population, functional disorders occur most often. Additional research is needed to assess the impact of impaired renal function, as one of the most important complications of T2DM, on thyroid diseases.

Keywords: thyroid gland; type 2 diabetes; glomerular filtration

SAMOMIKROEMULGUJUĆI SISTEMI KAO POTENCIJALNI NOSAČI ZA METFORMIN-HIDROHLORID

Autor: TIJANA ČEKIĆ, Zorana Tomić, Anđelka Račić

e-mail: zorana.tomic@student.med.unibl.org

Mentor: doc. dr Nataša Bubić Pajić

Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju,
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Uvod: Samomikroemulgujući sistemi za isporuku lijekova (SMEDDSs) su izotropne smješe lipida (<20%), hidrofilnih surfaktanata (20-50%) i korastvarača (20-50%) koje obrazuju finu ulje/voda emulziju pri uvođenju u vodenu fazu u uslovima blagog mućkanja, što je prisutno prilikom miješanja sa digestivnom tečnošću usljed crijevne peristaltike.

Cilj: Glavni cilj studije je da se razviju SMEDDSs kao potencijalni nosači za oralnu isporuku metformin hidrohlorida, slabo permeabilnog antidijabetika.

Materijali i metode: Tri SMEDDSs formulacije (F4G, F5G, F5P) su pripremljene koristeći CapryolTM 90 (lipidna komponenta), Polisorbat 80 (surfaktant), Transcutol (kosurfaktant), propilenglikol ili glicerol (hidrofilni korastvrači). SMEDDSs su se procjenjivali na osnovu mjerenja transparentije, separacije faza i disperzibilnosti u vodenim medijumima. Dobijeni SMEDDSs sa rastvorenim metformin-hidrohloridom (60 mg) su podvrgnuti in vitro testu oslobađanja aktivne supstance te je izvršeno njihovo poređenje sa tvrdim želatinskim kapsulama napunjenim čistom supstancom (60mg).

Rezultati: Za sve ispitane fomulacije transparentija je bila preko 99%. Svaki uzorak je bio homogen bez znakova odvajanja faza. Disperzibilnost u vodenom mediju (0,1M HCl i PBS pH 6,8) je bila zadovoljavajuća za formulacije F4G i F5P sa transparentijom preko 85%, veličinom kapi između 92,25 nm i 139,7 nm i PDI vrijednostima manjim od 0,3. Na osnovu izračunatih faktora sličnosti, profili brzine rastvaranja metformina bili su različiti iz svih ispitivanih uzoraka ($f_2 < 50$). Najveća količina metformina je rastvorena iz formulacije F4G, dok je niža količina metofrmina, rastvorenog iz uzoraka F5G i F5P, ukazala na to da niži odnos surfaktant/kosurfaktant pospješuje oslobađanje lijeka, dok vrsta korastvarača nije imala značajnu ulogu.

Zaključak: Naše istraživanje ukazuje na potencijalnu primjenu SMEDDSs kao sistema za oralnu isporuku metformina. Da bi se ovo potvrdilo potrebna su dalja istraživanja.

Ključne riječi: metformin; SMEDDS.

SEMISOLID SELF-MICROEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEMS (SMEDDSS) AS POTENTIAL CARRIERS FOR METFORMIN HYDROCHLORIDE

Authors: TIJANA ČEKIĆ, Zorana Tomić, Anelka Račić

Email: zorana.tomic@student.med.unibl.org

Mentor: Assist. Prof. Nataša Bubić Pajić

Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology

Faculty of Medicine, University of Banja Luka

Introduction: Semisolid self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDSSs) are isotropic mixtures of lipids (<20%), hydrophilic surfactants (20–50%) and cosolvents (20–50%), which form a fine o/w emulsion when introduced in the aqueous phase and under mild agitation such as digestive fluids and motility.

Aim: The main objective of this study was to develop SMEDDSSs as potential carriers for oral delivery of metformin hydrochloride, a poorly permeable antidiabetic drug.

Materials and Methods: Three SMEDDSSs (F5P, F4G, F5G) were prepared by mixing Capryol™ 90 (lipid), Polysorbate 80 (surfactant), Transcutol® P (cosurfactant), propylene glycol or glycerol (hydrophilic cosolvent). SMEDDSSs were evaluated for their percentage transmittance, phase separation study and dispersibility in aqueous media. Empty hard gelatin capsules were filled with either the developed SMEDDSSs loaded with metformin hydrochloride or pure drug (60 mg), equivalent to 60 mg of metformin, and subjected to an in vitro dissolution test described in USP42-NF37.

Results: The prepared samples were uniform, clear and homogeneous systems with transmittance $\geq 99\%$ and with no signs of phase separation. Dispersibility in aqueous media (0.1M HCL and PBS pH 6.8) was satisfying for all F4G and F5P formulations (transmittance $\geq 85\%$), droplet size between 92.25 nm 139.7 nm and with PDI values lower than 0.3. Based on the calculated similarity factors, in vitro dissolution profiles of the tested samples were found not to be similar ($f_2 < 50$). The highest amount of metformin was dissolved from the F4G formulation, while a lower drug dissolution from the F5P and F5G samples released suggested that a lower surfactant/cosurfactant ratio enhanced drug dissolution. On the contrary, the cosolvent type seemed to have an insignificant role.

Conclusion: Our research illustrated the potential use of SMEDDSSs for oral administration of metformin. To confirm this, appropriate further studies are needed.

Keywords: metformin; SMEDDSS

UTICAJ POLA I KRANIOMANDIBULARNIH DISFUNKCIJA NA VREDNOSTI MAKSIMALNE ZAGRIŽAJNE SILE

Autor: MILJANA STAŠEVIĆ, Kristina Cvetnić

Email: miljana.stasevic@gmail.com

Mentor: saradnik u nastavi, dr Aleksandar Đorđević

Odsek za stomatologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini-Kosovska Mitrovica

Uvod: Glavni pokazatelj funkcionalnog potencijala orofacijalnog sistema je maksimalna zagrižajna sila (MZS). Parametri koji definišu MZS su vrednosti maksimalnog zagrižajnog pritiska (MZP) i okluzalne kontaktne površine (OKP).

Cilj: Cilj istraživanja bio je ispitati uticaj pola na OKP i izvršiti uporednu analizu vrednosti okluzalne kontaktne površine kod zdravih i pacijenata sa bruksizmom.

Materijali i metode: Istraživanjem je obuhvaćeno 77 ispitanika. Eksperimentalnu grupu činio je 41 pacijent, dok je u kontrolnoj grupi bilo 36 ispitanika. Za registraciju okluzalne kontaktne površine korišćeni su jednoslojni filmovi Fuji Prescale tipa MS i HS. OKP je merena analizom površine kontakta registrovanih na filmovima upotrebom fotošopa (Adobe Photoshop7.0). Dobi-jene posebne vrednosti OKP između kontrolne i eksperimentalne grupe statistički su upoređene upotrebom analize kovarijanse (ANCOVA) i studentovim T testom.

Rezultati: Analizom okluzalne kontaktne površine utvrđeno je da njena prosečna vrednost kod ispitanika kontrolne grupe iznosi 19.44 ± 5.39 mm², a da u ispitanika eksperimentalne grupe ona iznosi 14.76 ± 5.73 mm². ANCOVA testom utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u vrednostima OKP između ispitanika kontrolne i eksperimentalne grupe ($p < 0,0005$). Prosečna vrednost okluzalne kontaktne površine u ispitanika muškog pola kontrolne grupe iznosi $22,70 \pm 4,12$ mm², dok je kod ženskih ispitanika kontrolne grupe bila $17,59 \pm 5,21$ mm². Prosečna vrednost okluzalne kontaktne površine u ispitanika muškog pola eksperimentalne grupe iznosi $18,64 \pm 4,70$ mm², dok je kod ispitanika ženskog pola izmerena vrednost $12,23 \pm 4,49$ mm². Primenom T-testa utvrđena je statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima OKP između ispitanika posmatranih grupa ($p < 0,0005$).

Zaključak: Istraživanjem je utvrđeno da pol utiče na vrednosti okluzalne kontaktne površine. Takođe, ukupne vrednosti okluzalne kontaktne površine manje su kod pacijenata sa bruksizmom u odnosu na zdrave osobe.

Ključne reči: Okluzalna kontaktna površina, bruksizam, pol

INFLUENCE OF GENDER AND CRANIOMANDIBULAR DYSFUNCTIONS ON VALUES OF MAXIMUM BITE AREA

Authors: MILJANA STAŠEVIĆ, Kristina Cvetnić
Email: miljana.stasevic@gmail.com
Mentor: TA Aleksandar Đorđević
Department of Dentistry
Medical Faculty, University of Pristina (Kosovska Mitrovica)

Introduction: The main indicator of the functional potential of the orofacial system is maximum biting force (MBF). The parameters that define MBF are the values of maximum bite pressure (MBP) and occlusal contact area (OCA).

Aim: The aim of research was to examine the influence of gender on OCA and to perform a comparative analysis of the values of OCA in healthy patients and patients with bruxism.

Material and Methods: The study included 77 subjects. The experimental group consisted of 41 patients, while the control group consisted of 36 subjects. Fuji Prescale single-layer MS and HS films were used to register the occlusal contact areas. OCA was measured by analyzing the area of contacts registered on films using Photoshop (Adobe Photoshop7.0). The obtained OCA cut-off values between the two groups were statistically compared using the covariance analysis (ANCOVA) and the Student's T-test.

Results: The analysis of OCA showed that its average value in the control group was 19.44 ± 5.39 mm², and 4.76 ± 5.73 mm² in the experimental group. The ANCOVA test found that there was a statistically significant difference in OCA values between the subjects of the control and experimental groups ($p < 0.0005$). The average value of OCA in male subjects of the control group was 22.70 ± 4.12 mm², while in female subjects it was 17.59 ± 5.21 mm². The average value of OCA in male subjects of the experimental group is 18.64 ± 4.70 mm², while in female subjects it is 12.23 ± 4.49 . Using T-test, a statistically significant difference in the average values of OCA was found among the examinees of the observed groups ($p < 0.0005$).

Conclusion: Research has shown that gender affects the values of occlusal OCA. The total values of the occlusal contact area were reduced in patients with bruxism compared to the healthy individuals.

Keywords: occlusal contact area; bruxism, gender

DEFICIT VITAMINA D I METABOLIČKI POREMEĆAJI

Autori: BORKO PAVLOVIĆ, Srna Šapić, Mila Zogović

e-mail: borkokm1234@gmail.com

Mentor: Prof. dr Sonja Smiljić

Institut za fiziologiju

Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici

Uvod: Vitamin D predstavlja pluripotentan plejotropni hormon sa mnogobrojnim efektima na zdravlje ljudi.

Cilj: Cilj istraživanja je bio da se ispita značaj deficita vitamina D na diabetes mellitus, dislipidemije i poremećaja funkcije štitaste žlezde.

Materijal i metode: Istraživanjem je obuhvaćeno 116 ispitanika, starosti od 29 do 65 godina (46,4±8,9). Ispitanicima su uzeti socioepidemiološki podaci (pol, starost, zanimanje, porodični status, navika pušenja cigareta). Ispitanike smo na osnovu nivoa vitamina D, podelili u 3 grupe: grupa sa normalnim nivoom, insuficijencijom i deficitom vitamina. Ispitanicima su zatim odrađeni biohemijski parametri: glukoza, ukupni holsterol, HDL-holesterol, LDL-holesterol, trigliceridi, tireostimulišući hormon, trijodtironin i tiroksin.

Rezultati: Prosečna vrednost vitamina D iznosi 20,5 (4,0-43,0) ng/ml. Najučestaliji su bili ispitanici sa vrednostima vitamina ispod 20 ng/ml, više od trećine ispitanika je imalo vrednosti između 20 i 30 ng/ml, a svaki peti ispitanik je imao vrednosti iznad 30 ng/ml. Diabetes mellitus je statistički značajno učestaliji u grupi ispitanika sa vrednostima od 20 do 30 ng/ml u odnosu na ostale grupe (hi-kvadrat=6,059, p=0,048).

Vrednosti ukupnog holesterola se razlikuju između ispitanika koji imaju vrednosti vitamina <20 i 20-30 (p=0,013), dok između ispitanika u grupama gde je vitamin <20 i >30 nema značajne razlike (p=0,809) kao ni između 20-30 i >30 (p=0,171). Vrednosti LDL-holesterola se statistički značajno razlikuju prema grupama (F=3,645, p=0,030). Vrednosti LDL-holesterola se razlikuju između ispitanika koji imaju vrednosti <20 i 20-30 (p=0,023), dok između ispitanika u grupama sa <20 i >30 nema značajne razlike (p=0,718) kao ni između 20-30 i >30 (p=0,305). Vrednost tireostimulišućeg hormona je bila značajno veća kod ispitanika sa deficitom vitamina. Hašimoto-tireoiditis je učestaliji kod ispitanika sa deficitom vitamina (p=0,040).

Zaključak: Pacijenti sa deficitom vitamina D češće boluju od hipotireoidizma, takođe je nađena i veća učestalost oboljevanja od diabetes mellitusa kod pacijenata sa insuficijencijom vitamina D.

Ključne reči: Vitamin D; diabetes mellitus; lipoproteini; tiroidea.

VITAMIN D DEFICIENCY AND METABOLIC DISORDERS

Authors: BORKO PAVLOVIĆ, Srna Šapić, Mila Zogović

Email: borkokm1234@gmail.com

Mentor: Full Prof. Sonja Smiljić

Institute of Physiology

Faculty of Medicine, University of Pristina (Kosovska Mitrovica)

Introduction: Vitamin D is a pluripotent pleiotropic hormone with numerous effects on human health.

Aim: The aim of the study was to examine the significance of vitamin D deficiency in diabetes mellitus, dyslipidemia and thyroid dysfunction.

Material and Methods: The study included 116 subjects, aged 29 to 65 years (46.4 ± 8.9). Socio-epidemiological data were taken from the subjects (gender, age, occupation, family status, cigarette smoking habit). Based on vitamin D levels, subjects were grouped into three groups: groups with normal levels, insufficiency and vitamin deficiency. Biochemical indicators were then analyzed: glucose, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides, thyroid-stimulating hormone, triiodothyronine and thyroxine.

Results: The average value of vitamin D is 20.5 (4.0-43.0) ng/ml. The most common were subjects with vitamin values below 20 ng/ml, more than a third of the subjects had values between 20 and 30 ng/ml, and every fifth subject had values above 30 ng/ml. Diabetes mellitus was statistically significantly more frequent in the group of subjects with values from 20 to 30 ng/ml compared to the other groups (chi-square = 6.059, $p = 0.048$).

Values of LDL-cholesterol differ statistically significantly among the groups ($F = 3.645$, $p = 0.030$). LDL-cholesterol values differ between the subjects with values <20 and 20–30 ($p = 0.023$), while there is no significant difference neither between the subjects in the groups <20 and> 30 ($p = 0.718$), nor between the 20–30 and >30 groups ($p = 0.305$). The value of thyroid-stimulating hormone was significantly higher in subjects with vitamin deficiency. Hashimoto thyroiditis is more common in subjects with vitamin deficiency ($p = 0.040$).

Conclusion: Patients with vitamin D deficiency are more likely to suffer from hypothyroidism, and a higher incidence of diabetes mellitus has also been found in patients with vitamin D deficiency.

Keywords: vitamin D; diabetes mellitus; lipoproteins; thyroid

RJEŠAVANJE SUBTOTALNE KREZUBOSTI DVOSTRUKIM KRUNAMA- PRIKAZ SLUČAJA

Autori: NIKOLINA POPADIĆ, Jelena Badnjar, Nemanja Mitrović

Mentor: Doc.dr Mihael Stanojević

Katedra za stomatološku protetiku

Medicinski fakultet Foča Univerziteta u Istočnom Sarajevu

Uvod : Subtotalna ili maksimalna krezubost je stanje kada je u vilici preostao veoma mali broj zuba. Postoji veći broj terapijskih metoda za zbrinjavanje subtotalne krezubosti, a jedan od njih je izrada kompleksnih parcijalnih proteza retiniranih dvostrukim kruna. Dvostruke krune predstavljaju sistem veznih elementa parcijalne proteze čija je uloga u retenciji, stabilizaciji i vođenju mobilne nadoknade u osnovni položaj.

Cilj: ovaj rad prikazuje rješavanje subtotalne krezubosti sistemom dvostrukih kruna.

Materijal i metode: Pacijent starosne dobi 63 godine se javio u Specijalistički centar za stomatologiju Medicinskog fakulteta Foča zbog nezadovoljstva stanjem u usnoj duplji. Kliničkim pregledom uočeno da je u gornjoj vilici prisutan desni očnjak (13), a u donjoj zubi u frontalnoj regiji (33-43). Nakon pregleda i analize rengen snimka izrađen je plan terapije. Protetska rehabilitacija je podrazumjevala izradu skeletirane proteze uz korištenje sistema teleskop kruna prema predviđenoj proceduri.

Rezultati: Sanacija krezubosti kod pacijenta

Zaključak: protetsku rehabilitaciju pacijenta sa subtotalnom krezubošću u gornjoj vilici je moguće ostvariti izradom skeletirane proteze sa teleskop krunama.

Ključne riječi: dvostuke krune, skeletirana proteza, subtotalna krezubost.

SOLVING SUBTOTAL TOOTHLESSNESS WITH DOUBLE CROWNS – CASE REPORT

Authors: NIKOLINA POPADIĆ, Jelena Badnjar, Nemanja Mitrović

Email: popadicnikolina60@gmail.com

Mentor: Assist. Prof. Mihael Stanojević

Department of Dental Prosthetics

Faculty of Medicine Foca, University of East Sarajevo

Introduction: Subtotal or maximal toothlessness is a condition where very few teeth remain in the jaw. There are a number of therapeutic methods for the care of subtotal toothlessness, and one of them is the production of complex partial dentures retained with double crowns. Double crowns represent a system of connecting elements of a partial prosthesis whose role is in retention, stabilization and guiding the mobile compensation to the basic position.

Aim: This paper presents a solution of subtotal toothlessness by a double-crown system.

Material and Methods: A 63-year-old patient came to the Specialist Center for Dentistry of the Faculty of Medicine Foca due to dissatisfaction with the condition in the oral cavity. Clinical examination revealed that the right canine (13) was present in the upper jaw, and several teeth in the frontal region (33-43) in the lower jaw. After an examination and an X-ray analysis, a treatment plan was made. Prosthetic rehabilitation involved making a skeletal prosthesis using the crown telescope system according to the prescribed procedure.

Results: Rehabilitation of dentition in a patient.

Conclusion: Prosthetic rehabilitation of a patient with subtotal dentition in the upper jaw can be achieved by making a skeletal prosthesis with telescopic crowns.

Keywords: double crowns; skeletal prosthesis; subtotal toothlessness

GLIKOREGULACIJA I NIVO KALIJUMA SU GLAVNI FAKTORI KOJI UTIČU NA PROGRESIJU MUSKULOSKELETNIH POREMEĆAJA DIJABETESA

Autor: MILENA MLADENović

e-mail: milenamladenovic223@gmail.com

Mentor: prof. Dr Aleksandar Jovanović

Klinički centar Kosovska Mitrovica, Medicinski fakultet Univerzitet Priština - Kosovska Mitrovica

Uvod: Dijabetes je snažno povezan sa brojnim mišićno-koštanim poremećajima, koji se mogu smatrati kao drugom grupom dijabetičkih komplikacija.

Cilj rada: Cilj istraživanja je bio da ispita povezanost tipa dijabetesa, trajanje, kvalitet metaboličke kontrole, primenjene terapije i elektrolite seruma sa prevalencijom i obimom muskuloskeletnih poremećaja, kao i radiografske i elektromiografske promene (EMG).

Materijal i metode: Retrospektivna klinička studija, obuhvatila je 80 pacijenata sa dijabetesom tipa 1 i 2 hospitalizovanih u Kliničkom centru Kosovska Mitrovica, u februaru 2020. Više od polovine, obolelih od dijabetesa, je imalo muskuloskeletne poremećaje (MSD). Poremećaji perifernih živaca dijagnostifikovani su EMG-om. Statistička metodologija uključuje T- testiranje, X test, Spirmanovu višestruku korelaciju i redovnu logističku regresiju. Studija je odobrena od strane Etičke komisije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Prištinu / Kosovska Mitrovica.

Rezultati: Incidenca i težina MSD-a bili su značajno povezani sa starošću pacijenata, trajanjem dijabetesa, kvalitetom metaboličke kontrole, serumskim kalijumom, radiografskim nalazima i nalazima na EMG-a. Međutim, u regresijskoj analizi samo su starenje, srednji nivo glukoze u krvi i kalijum u serumu, povezani sa značajnim rizikom za razvoj MSD-a.

Zaključak: Napredna starost, metabolička kontrola i hipokalijemija glavne su odrednice prevalencije i opsega mišićno-koštanih poremećaja kod osoba obolelih od dijabetesa. Uz strogu kontrolu glikemije, potrebno je uložiti dodatne napore da se izbegne smanjenje kalijuma povezano sa dijabetičkom ketoacidozom i da se održi optimalna homeostaza kalijuma kod pacijenata sa dijabetesom koji primaju insulin, diuretike ili pate od gastrointestinalnih poremećaja.

Ključne reči: dijabetes, mišićno-koštani poremećaji, komplikacije dijabetesa, kontrola glikemije, starenje, kalijum

GLUCOREGULATION AND SERUM POTASSIUM ARE MAJOR DETERMINANTS OF SEVERITY OF MUSCULOSKELETAL DISORDERS IN DIABETES

Author: MILENA MLADENOVIC

Email: milenamladenovic223@gmail.com

Mentor: Full Prof. Aleksandar Jovanovic

Clinical Center Kosovska Mitrovica

Faculty of Medical Sciences, University of Pristina (Kosovska Mitrovica)

Introduction: Diabetes is strongly associated with numerous musculoskeletal disorders and may be considered as another group of diabetic complications.

Aim: We explored the association of diabetes type, duration, quality of metabolic control, applied therapy and serum electrolytes with prevalence and extent of musculoskeletal disorders as well as radiographic and electromyographic changes (EMG).

Material and Methods: The retrospective clinical study included 80 patients with type 1 and 2 diabetes hospitalized in the Clinical Center Kosovska Mitrovica in February 2020. More than half of the diabetes patients had musculoskeletal disorder (MSD). Peripheral nerve disorders were diagnosed by EMG. Statistical methodology involved T/testing, X test, Spearman's multiple correlation and ordinal logistic regression. The study was approved by the Ethical Committee, Faculty of Medicine, University of Pristina/K.Mitrovica.

Results: The incidence and severity of MSD were significantly related to patients' age, duration of diabetes, quality of metabolic control, serum potassium, radiographic and EMG findings. However, in the regression analysis, only aging, mean blood glucose levels and serum potassium were associated with the significant risk for the development of MSD.

Conclusion: Advanced age, metabolic control and hypokalemia are the main determinants of both the prevalence and extent of musculoskeletal disorders in diabetes patients. Along with the strict glycemic control, an additional effort should be made to avoid potassium depletion associated with diabetic ketoacidosis and to maintain optimal potassium homeostasis in diabetic patients receiving insulin, diuretics or suffer gastrointestinal motility disorders.

Keywords: diabetes; musculoskeletal disorders; diabetic complications; glycemic control; aging, potassium

KLINIČKI ASPEKT HOSPITALIZOVANIH PACIJENATA INFICIRANIH VIRUSOM COVID-19

Autor: MILICA MARKAGIĆ, Isidora Mitrović, Adelina Rašiti

e-mail: micamarkagic@gmail.com, isidoramitrovic9622@gmail.com, ade.rasiti@gmail.com

Mentor: Doc. dr Ivan Radić

Katedra za patološku fiziologiju; Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini – Kosovska Mitrovica

Uvod: SARS CoV-2 virus je uzrok pandemije COVID-19. Manifestuje se respiratornim simptomima, nepredvidivom kliničkom slikom, tokom i ishodom, a može životno ugroziti pacijenta, što ovu temu stavlja u centar svetskog interesovanja.

Cilj rada: Analizirati učestalost infekcije SARS CoV-2 kod osoba različitog pola i životne starosti, komorbiditeta i faktora rizika. Ispitivane su varijacije u simptomima i težini kliničke slike, laboratorijskim parametrima, radiografskim nalazima, terapiji, vakcinaciji i ishodu lečenja.

Materijal i metode: Istraživanje je dizajnirano kao retrospektivna, deskriptivna studija. Ispitivani su pacijenti koji su hospitalizovani na infektivnom odeljenju ZC KM u periodu od maja do oktobra 2021. godine a koji su imali pozitivan rezultat PCR testa na infekciju SARS Cov-2. Obuhvaćeno je 62 pacijenata, različitog pola i životne dobi. Podaci o kliničkoj slici, upotrebnoj terapiji i posledičnom ishodu, kao i radiografije, prikupljeni su iz istorija bolesti i statistički obradjeni.

Rezultati: Prosečna starost ispitanika iznosila je 65 godina, sa predominacijom muškog pola, pretežno nepušača. Najčešći simptomi bili su umor, malaksalost, povišena telesna temperatura, kašalj i bolovi u mišićima i zglobovima, a od pratećih komorbiditeta hipertenzija, šećerna bolest i gojaznost. Visoki inflamatorni parametri bili su prisutni kod gotovo svih pacijenata. 93% ispitanika imalo je radiografski verifikovanu bronhopneumoniju, od toga 70% bilateralnu. Nevakcinisanih je bilo 68% a kod vakcinisanih (32%) Vakcinisani pacijenti najčešće su inficirani u periodu kraćem od 6 meseci nakon primanja druge doze vakcine.

Zaključak: Istraživanje je pokazalo da su gojazni, imunokompromitovani, pacijenti sa HOBP i dispnejom češće imali smrtni ishod, dok su hipertenzivni pacijenti imali i težu kliničku sliku. Visoke vrednosti CRP-a i niske vrednosti serumskog gvoždja povezane su sa težom kliničkom slikom i letalnim ishodom. Nije bilo statističke značajnosti u pogledu korelacije terapije i radiografskog nalaza sa tezinom kliničke slike i ishodom. Nevakcinisanih ispitanika je bilo više u odnosu na vakcinisane, koji su najčešće primili vakcinu kompanije Sinopharm.

Ključne reči: COVID-19; SARS Cov-2; infekcija; pandemija;

CLINICAL ASPECT OF HOSPITALIZED PATIENTS INFECTED WITH COVID-19

Authors: MILICA MARKAGIĆ, Isidora Mitrović, Adelina Rašiti

Email: micamarkagic@gmail.com

Mentor: Full. Prof. Ivan Radić

Department of Pathophysiology

Faculty of Medicine, University of Pristina (Kosovska Mitrovica)

Introduction: The SARS CoV-2 virus is the cause of the COVID-19 pandemic. It is manifested by respiratory symptoms, an unpredictable clinical aspect, course and outcome, and life-threatening for the patient, which puts this topic in the center of attention worldwide.

Aim: To analyze the frequency of SARS CoV-2 infection in people of different sex, age, and comorbidities. Variations in symptoms and clinical aspects, laboratory parameters, radiographic findings, therapy, vaccination, and treatment outcomes were examined.

Material and Methods: The research is a retrospective, descriptive study. 62 patients who were hospitalized in the Department of Infectious Diseases of ZC KM and had a positive PCR test result in the period from May to October 2021 were examined. Data on the clinical picture, therapy, consequent outcome, as well as radiography, were collected from medical histories and statistically processed.

Results: The average age of the respondents was 65 years, with a predominance of males, mostly non-smokers. The most common symptoms were fatigue, malaise, fever, cough, muscle and joint pain, and the accompanying comorbidities were hypertension, diabetes and obesity. High inflammatory parameters were present in almost all patients. 93% of respondents had radiographically verified bronchopneumonia, of which 70% were bilateral. 68% were unvaccinated and 32% were vaccinated. Vaccinated patients were most often infected within less than 6 months after receiving the second dose of the vaccine.

Conclusion: The cases of obese, immunocompromised patients with COPD and dyspnea were more likely to be fatal, while hypertensive patients also had a more severe clinical picture. High values of CRP and low values of serum iron are associated with a more severe clinical picture and lethal outcome. There was no statistical significance in the correlation between therapy and radiographic findings on the one hand and clinical picture severity and outcome on the other. There were more unvaccinated respondents compared to the vaccinated ones, who most often received the Sinopharm vaccine.

Keywords: COVID-19; SARS Cov-2; infection; pandemic

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна и универзитетска библиотека
Републике Српске, Бања Лука

61(082)

НАУЧНО-стручни скуп Студенти у сусрет науци - StES (14 ; Бања
Лука ; 2021)

Medicinske i zdravstvene nauke : zbornik radova / 14. Naučno-
stručni skup Studenti u susret nauci - StES 2021, Banja Luka 2021. =
Medical and Health Sciences : proceedings / 14th scientific conference
Students encountering science - StES 2021 ; [urednici Jelena Zrnić,
Anđela Arar, Sanja Batinica]. - [Banja Luka] : Univerzitet u Banjoj Luci :
Studentski parlament Univerziteta u Banjoj Luci, 2021 (Banja Luka :
Mikro print). - 264 стр. : илустр. ; 30 см. - (Medicinske i zdravstvene
nauke, ISSN 2637-1952, ISSN 2637-191X)

Тираж 80. - Библиографија уз сваки рад. - Abstracts.

ISBN 978-99976-49-16-4

COBISS.RS-ID 134635009