





#### **OSNIVAČ I VLASNIK / FOUNDER & OWNER**

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

#### **IZDAVAČI / PUBLISHERS**

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

#### **GLAVNI UREDNIK / EDITOR IN CHIEF**

Prof dr Dragutin Arsić, Čuprija (SRB)

#### **IZVRŠNI UREDNIK / EXECUTIVE EDITOR**

Prim Dr Dragana Radovanović, Čuprija (SRB)

#### **POMOĆNICI UREDNIKA / DEPUTY EDITORS**

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

#### **UREDNIŠTVO / EDITORIAL BOARD**

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

#### **IZDAVAČKI SAVET / PUBLISHING COUNCIL**

Prof dr Mihailo Pantović, Kragujevac (SRB)  
Dr Goran Radovanović (SRB)  
Prof dr Snježana Pejičić, Banja Luka (RS)  
Steven Hall, Ph.D, Cheshire (GBR)

Dr Miroslav Stojanović, Čuprija (SRB)  
Marko Đurić, prof, Čuprija (SRB)  
Vladan Arsić, ecc, Jagodina (SRB)

#### **REDAKCIJA / EDITORIAL OFFICE STAFF**

Dr Ivica Jocić  
Mr sc. med. dr Vladan Vlajković  
dipl.eng.el. Zoran Živković  
Sanja Mihajlović  
Dr Andreja Todorović

#### **LEKTOR I KOREKTOR / SERBIAN LANGUAGE EDITING**

Prof. Zorica Marinković

#### **PREVODILAC / ENGLISH LANGUAGE EDITING**

Prof. Nevena Šimšić

#### **DIZAJN / DESIGN**

Radisav Stanković, Zedesino, Beograd (SRB)

#### **TEHNIČKA OBRADA / TECHNICAL PROCESSING**

Zoran Živković, Niš (SRB)

#### **ŠTAMPARIJA / PRESS**

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

Štampanje ovog broja časopisa pomogla je Lekarska komora Srbije – Regionalna lekarska komora za centralnu i zapadnu Srbiju

#### **GODIŠNJA PRETPLATA / YEARLY SUBSCRIPTION**

Izlazi polugodišnje / Issued semiannually  
Za pravna lica 4000,00 dinara  
Za fizička lica 2000,00 dinara  
Foreign Countries 50,00 Euros

#### **ADRESA UREDNIŠTVA / EDITORIAL OFFICE**

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

#### **TELEFON / PHONE**

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

#### **FAX**

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

#### **E-MAIL**

redakcija@ponsjournal.info

#### **SAJT / HOME PAGE**

www.ponsjournal.info

#### **INDEXED / ABSTRACTED**

SCIndeks, Index Copernicus

**ORIGINALNI RAD / ORIGINAL ARTICLE**

- Histochemijska karakterizacija epitelnih ovarijalnih tumora /  
Histochemical characterization of epithelial ovarian cancer  
*Zoran Milosavljević, Zlatibor Anđelković, Ivana Nikolić*.....3

**STRUČNI RAD / PROFESSIONAL ARTICLE**

- Namerni prekidi trudnoće u Topličkom okrugu kao javnozdravstveni problem /  
Induced abortion in Toplica district as a public health problem  
*Aleksandra Milenković, Dragan R. Milovanović, Jovana Arsić, Gordana Macanović, Dragutin Arsić*.....8

**PRIKAZ SLUČAJA / CASE REPORT**

- Akutni miokarditis ili akutni infarkt miokarda- kako razlikovati? Prikaz dva slučaja na Klinici za  
Kardiologiju, Kliničkog centra, Kragujevac /  
Acute myocarditis or acute myocardial infarction- how to differentiate? Report of two cases of Clinic of  
Cardiology, Clinical Center, Kragujevac  
*Jelena Nešić, Violeta Irić-Čupić, Srđan Milanov*.....14

- Marfanov sindrom u oftalmologiji / Marfan Syndrome in Ophthalmology  
*Mirjana A. Janićijević-Petrović, Katarina Janićijević, Andrijana Popović*.....21

**ISTORIJA MEDICINE / HISTORY OF MEDICINE**

- Neki od prirodnih izvora supstanci sa antitumorskim efektima /  
Some natural sources of substances with antitumor effects  
*Mihailo Z. Kipić, Olivera Z. Milovanović*.....25

**KOMENTARI / COMMENTS**

- Hipertenzija belog mantila / White coat hypertension  
*Marko Tanić, Andreja Todorović, Ivana Mitrović*.....32

**ПРИКАЗ КЊИГЕ / BOOK REVIEW**

- ХРОНИЧНА БОЛЕСТ БУБРЕГА У КЛИНИЧКОЈ ПРАКСИ  
*Светислав Костић*.....35

**IZVEŠTAJ SA SKUPA / CONFERENCE REPORT**

- Savremena stremljenja u glavoboljama  
*Srdjan Sretenović*.....36

**UPUTSTVO AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**

- Uputstvo autorima za pripremu rukopisa /  
Instructions for authors for the preparation of manuscripts.....37
-

# Histohemijska karakterizacija epitelnih ovarijalnih tumora

## Histochemical characterization of epithelial ovarian cancer

Zoran Milosavljević<sup>1</sup>, Zlatibor Anđelković<sup>2</sup>, Ivana Nikolić<sup>3</sup>

1 Fakultet medicinskih nauka Kragujevac, Institut za Histologiju i embriologiju Kragujevac  
2 Medicinski fakultet u Kosovskoj Mitrovici, Institut za Histologiju i embriologiju Kosovska Mitrovica  
3 Fakultet medicinskih nauka Kragujevac, Institut za Biohemiju

Zoran Milosavljevic<sup>1</sup>, Zlatibor Andjelkovic<sup>2</sup>, Ivana Nikolic<sup>3</sup>

1 Faculty of Medical Sciences Kragujevac, Department of Histology and Embryology, Kragujevac, Serbia  
2 Faculty of Medical Sciences Kosovska Mitrovica, Department of Histology and Embryology, Kragujevac, Serbia  
3 Faculty of Medical Sciences Kragujevac, Department of Biochemistry, Kragujevac, Serbia

PRIMLJEN 14.04.2014.  
PRIHVAĆEN 11.06.2014.

RECEIVED 14.04.2014.  
ACCEPTED 11.06.2014.

### SAŽETAK

**Cilj.** Cilj našeg istraživanja je bilo određivanje prognostičke važnosti izmene sekrecije mucina i ekspresije Ki-67 antigena i IgA u tkivu tumora jajnika.

**Metode.** Tumorsko tkivo jajnika 42 pacijentkinje je histološki obrađivano i bojeno uz pomoć mucinohistohemijskih i imunocitohemijskih metoda.

**Rezultati.** Na našem materijalu marker proliferacije ćelija se pokazao kao validan prognostički faktor stepena atipije tumorskih ćelija. Imunoglobulin A je verifikovan u značajnoj meri u epitelu i sekretu kod benignih formi, a znatno manje kod malignih formi ovarijalnih neoplazmi. Histohemijska analiza mucina pokazala je izmenu od neutralnih do kiselih kako stepen malignosti tumora raste. Istovremeno u poljima anaplazije mucini nedostaju.

**Zaključak.** Marker proliferacije Ki-67, IgA i izmena sekrecije mucina su validni prognostički faktori kod ovarijalnih neoplazmi.

**Cljučne reči:** Ki-67 antigen; imunoglobulin A; mucini; jajnik.

### ABSTRACT

**Objective.** Study was designed to reveal the prognostic significance of Ki-67, IgA and mucin secretion in ovarian neoplasms.

**Methods.** Samples of ovarian tumours of 42 female patients were routinely processed and stained with anti-Ki67 and anti-IgA antibodies as well as with histochemistry methods for mucin verification.

**Results.** In our study proliferation marker Ki-67 was proven to be a good prognostic tool of the degree of the cellular atypia. High immunoglobulin A expression was verified in the epithelium and along the luminal border of well differentiated tumors. Histochemical mucin analysis showed quantitative and qualitative changes in mucin secretion that correlates with the degree of tumor differentiation.

**Conclusion.** Ki-67, IgA and epithelial mucins are valid prognostic factors in ovarian neoplasms.

**Keywords:** Ki-67 antigen; immunoglobulin A; mucins; ovary.

### KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Milosavljević Zoran, Fakultet medicinskih nauka, Svetozara Markovica br.69, 34000 Kragujevac, Telefon/Fax 034306800, E-mail: zormil67@medf.kg.ac.rs

Milosavljević Zoran, Faculty of Medical Sciences, Svetozara Markovica No.69, 34000 Kragujevac, Serbia, Phone/Fax +38134306800, E-mail: zormil67@medf.kg.ac.rs

## UVOD

Incidenca tumora ovarijuma je poslednjih decenija u regionu Evrope u konstantnom porastu. Podatak da su maligni tumori ovog organa na sedmom mestu po učestalosti u svetu, a na četvrtom mestu po mortalitetu kod žena čine da ovaj organ u poslednje vreme sve više privlači pažnju istraživača.<sup>1</sup> Posebno je za nas važna činjenica da je Srbija na veoma visokom petom mestu u svetu po učestalosti ovog kancera. Kada je u pitanju zastupljenost prema patohistološkom tipu, epitelne ovarijalne neoplazme čine oko 65% svih tumora jajnika, dok njihovi maligni oblici čine blizu 90% kancera ovog organa.<sup>2</sup> Prema klasifikaciji Svetske Zdravstvene Organizacije grupu epitelnih tumora jajnika čini nekoliko histoloških podtipova među kojima su najzastupljeniji serozni i mucinozni različitog stepena malignosti, od benignih, preko borderline do malignih formi.<sup>3</sup> Izostanak simptomatologije u početnim stadijumima razvoja ovih tumora dovodi do toga da se dijagnoza bolesti postavlja relativno kasno, često tek kada se tumor nađe u uznapređovalom stadijumu, što posebnu važnost daje preciznom utvrđivanju patohistoloških prognostičkih faktora neoplazme.<sup>4,5</sup> Tu se pre svega misli na proliferativni potencijal tumora, izmenu sekrecije mucina i očuvanost transporta sekretornog imunoglobulina A. Proliferativna aktivnost neoplazmi je jedna od njihovih najvažnijih prognostičkih karakteristika. Danas je standard za procenu ove aktivnosti upotreba markera proliferacije poput Ki-67 koji, kada su u pitanju ovarijalni tumori prema Wang-u i sar. ima prednost nad ostalima.<sup>6,7</sup> Familija humanih mucina (MUC) se na osnovu ćelijske lokalizacije deli na transmembranske i sekretorne mucine. Obe vrste ovih visoko glikosilovanih proteina predstavljaju selektivnu molekularnu barijeru na površini epitela, a transmembranski i funkciju prenošenja signala, kako faktora rasta, tako i očuvanja integriteta epitela.<sup>1</sup> Autori sugerišu da izmene ekspresije mucina i njihovog stepena glikosilacije utiču na adheziju, diferencijaciju i transformaciju tumorskih ćelija, a u novije vreme se mucini istražuju kao potencijalni ciljevi antitumorske terapije.<sup>8,9</sup> Kada je u pitanju lokalna imunološka odbrana sluznica važnu ulogu ima sekretorni imunoglobulin A.<sup>10,11</sup> On se sastoji od sekretorne komponente, jednog J lanca i dva monomera IgA. Sekretorna komponenta je produkt normalnih i izmenjenih epitelih ćelija sluznice i žlezda i služi kao receptor za vezivanje serumskog IgA koji se nakon toga putem transportnih vezikula u ćeliji egzocitozom prebacuje u lumen i uzima učešće u imunološkoj odbrani. Autori uglavnom zastupaju mišljenje da je celularni, a ne humoralni imunitet važniji u odbrani organizma od neoplazmi, ali iako je možda uloga IgA prevashodno usmerena protiv izazivača zapaljenjskih procesa u sluznici, ne može se zanemariti značaj koju IgA ima u proceni očuvanosti polariteta epitelih ćelija.<sup>11,12</sup> Zbog svega navedenog, cilj našeg ispitivanja

je bio da se kod epitelih ovarijalnih tumora različitog stepena maligniteta utvrdi i kvantifikuje proliferativni potencijal, identifikuje moguća izmena sekrecije mucina i imunoglobulina A u cilju utvrđivanja prognostičkog značaja ovih parametara.

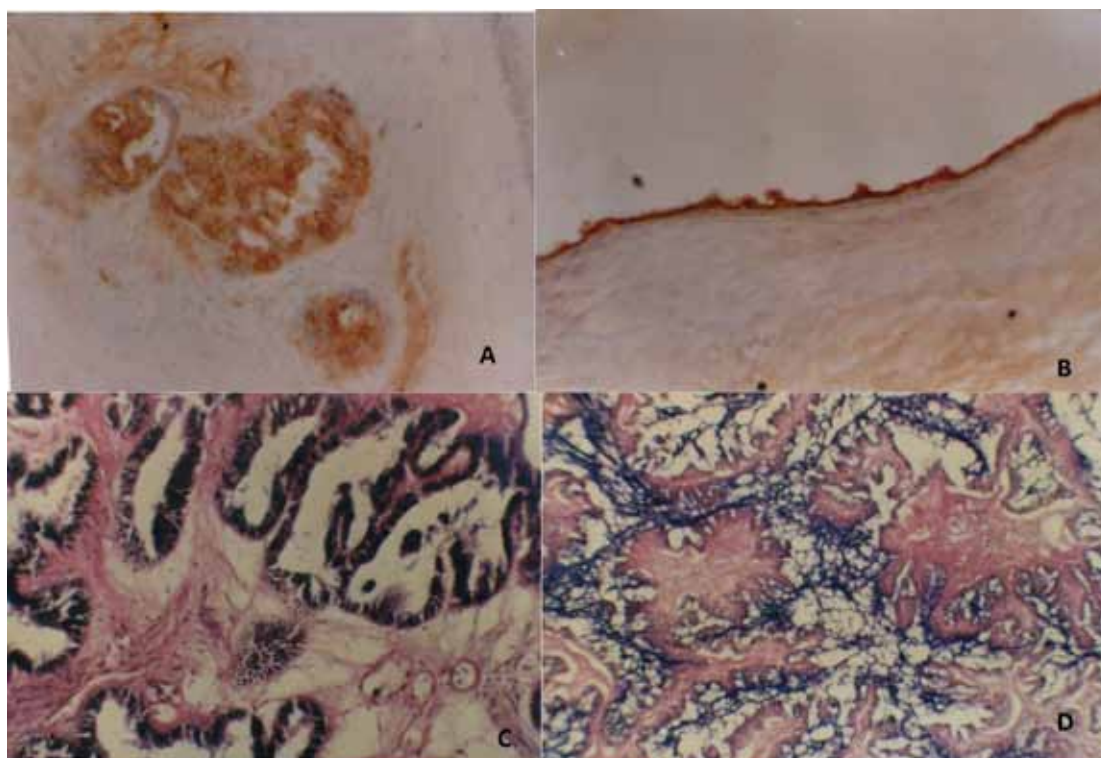
## MATERIJAL I METODE

U toku istraživanja korišćen je hirurški materijal dobijen nakon ovariektomije i/ili ovariektomije sa histerektomijom. Sve procedure su izvedene u skladu sa smernicama Etičkog Komiteta i dobre kliničke prakse. U ekperimentalnoj grupi ukupno je bilo 42 biopsijska uzorka dobijena od pacijentkinja starosti od 24-73 godine sa dijagnozom epitelnog tumora jajnika pri čemu je u grupi seroznih bilo 23, a u grupi mucinoznih tumora 19 uzoraka. Kao kontrola služilo je normalno tkivo jajnika udaljeno od promena. Svi uzorci su makroskopski pregledani i fiksirani u 10% rastvoru formaldehida u trajanju od 24 časa. Nakon rutinske obrade tkiva i kalupljenja u parafinske blokove pravljani su preseci debljine 4 mikrometara. Tkivni preseci su postavljeni na adherentne pločice i bojeni standardnom hematoksilin/eozin metodom u cilju verifikacije patohistoloških promena kao i imunocitohemijom (LSAB+/HRP) metodom sa anti-IgA (Abcam, USA, Ab75671, 1:400) i anti-Ki-67 (Abcam, USA, ab16667) antitelima koja je prethodno podrazumevala demaskiranje antigena, blokiranje peroksidazne aktivnosti i inkubaciju sa primarnim i sekundarnim antitelom. Histohemijska AB-PAS (pH=2,5) (Artisan, DAKO) metoda je korišćena za identifikaciju sekrecije epitelih mucina pri čemu alcijan blue (AB) boji kisele, a perjodna kiselina i šifov reagens (PAS) neutralne mucine. Nakon bojenja, preseci tkiva su slikani mikroskopom (Olympus BX51, Japan) koji je opremljen kamerom visoke rezolucije. Sve slike su analizirane specijalizovanim softverom za analizu slike (Image ProPlus 4.1, Media Cybernetics, USA) uz pomoć koga je bilo moguće izvršiti uporednu kvantitativnu analizu imunocitohemijskih i histohemijskih depozita u ispitivanom tkivu.

## REZULTATI

Ispitivanjem distribucije ispitivanih tumora u odnosu na starost utvrdili smo da je najveći procenat pacijentkinja (52%) bio u rasponu od 50 do 70 godina starosti. Mikromorfološkim ispitivanjem na našem materijalu je utvrđeno da se i serozne i mukozne žlezdolike forme javljaju u tri patološke varijante: benigne, borderine i maligne forme pri čemu su i kod seroznih i kod mucinoznih tumora najređe bordeline forme (6,4 i 8,8%). Seroznih benignih tumora je bilo 34,4%, a malignih 14,4%, dok u slučaju mucinoznih tumora zastupljenost benigne forme bila 27,2%, a maligne 8,8%.

Imunocitohemijsko ispitivanje tkiva jajnika je pokazalo da je aktivnost Ki-67 markera proliferacije prisutno u jedrima svih tumora. Prema očekivanju, najslabija aktivnost je verifikovana u normalnom tiku jajnika, nešto snažnija kod benignih tumora i to posebno kod njihovih mucinoznih formi, dok su snažni, difuzno raspoređeni, depoziti ovog antigena nađeni kod svih malignih neoplazmi jajnika (slika 1 A), a posebno u poljima značajne jedarne atipije. Imunoekspresija sekretornog imunoglobulina A ima sličnu izraženost kao i Ki-67 vezano za tip neoplazme jajnika s tim što celularna lokalizacija nije ista.



**Slika 1.** Imunocitohemijske analize na Ki-67 marker (A), imunoglobulin A (B), asekrecija mucina u loše diferentovanim poljima tumora (C) i hipersekrecija kiselih mucina kod malignih neoplazmi jajnika (D).

U normalnom pokrovnom epitelu jajnika imunoreaktivnost na IgA je veoma slabo izražena. Benigne žlezdolike forme mucinoznih tumora pokazuju snažnu aktivnost na ovaj molekul, dok sa porastom ćelijske atipije opada nivo njegovog pristustva u tkivu sve do potpunog odsustva u anaplastičnim poljima malignih tumora visokog histološkog gradusa i totalno poremećene tkivne organizacije. Imunoglobulin A je, kada je prisutan u neoplastičnom tkivu, dominantno lociran u apikalnom domenu epitelnih ćelija i intraluminalno, najviše po površini žlezdanih ćelija (slika 1 B).

Histohemijska detekcija mucina na našim uzorcima je pokazala da sa porastom tkivne atipije dolazi do sledećih promena: benigni mucinozni tumori pokazuju pojačanu sekreciju neutralnih mucina, dok njihove maligne forme pokazuju dominaciju kiselih mucina (slika 1 D). Karakteristično je kod loše diferentovanih neoplazmi ili veoma slaba sekrecija isključivo kiselih mucina ili pak potpuno odsustvo sekrecije bilo kojih mucina (slika 1 C) u delovima neoplazme sa anaplastičnim poljima.



## DISKUSIJA

Incidenca tumora jajnika, pogotovo malignih formi, je u našoj zemlji visoka što nas svrstava na nezavidno peto mesto u svetu prema podacima SZO.<sup>1,2</sup> Imajući u vidu činjenicu da neoplazme ovarijuma gotovo da ne daju ozbiljne simptome sve do uznapredovalog stadijuma, rana dijagnostika ovih bolesti je otežana, a samim i uspeh terapijskog pristupa nije na zadovoljavajućem nivou. Zbog ovih činjenica posebna važnost se pridaje pato-histološkim prognostičkim faktorima bolesti poput proliferativne aktivnosti tumorskih ćelija, očuvanosti polariteta i normalne funkcije ćelija. Mikromorfološko istraživanje na našem materijalu je pokazalo da zastupljenost pojedinih tipova i podtipova ovarijalnih tumora u značajnoj meri odgovara statističkim podacima iz literature. Slična konstatacije se može izreći kada je u pitanju imunocitohemijska detekcija KI-67, markera proliferacije, za koji autori sugerišu da daje validnije rezultate mitotske aktivnosti neoplastičnih ćelija ovarijuma nego neki slični markeri poput PCNA.<sup>6</sup> Naši rezultati govore da ekspresija ovog markera verno korelira sa mikromorfološkim nalazima jer su znatni depoziti Ki-67 verifikovani baš u lošije diferentovanim tumorima, a posebno u poljima visoke ćelijske atipije. Imunoglobulin A, tj. njegova sekretorna forma se normalno nalazi kako u sekretu mukoza i tako i u epitelnim hiperplastičnim i tumorskim ćelijama drugih delova genitalnog sistema žene.<sup>13</sup> On učestvuje u imunološkoj odbrani sluznica delujući uglavnom antibakterijski i delom antiviralno.<sup>11</sup> Kada je u pitanju pokrovni epitel jajnika, malo je literaturnih podataka koji govore o značajnosti IgA u antitumorskoj zaštiti. Brojni radovi sugerišu da je celularni, a ne humoralni imuni odgovor značajniji u antitumorskoj zaštiti i osporavaju ulogu IgA u tom procesu, ali se on na našem materijalu pokazao kao odličan marker očuvanosti polariteta i transportne funkcije epitelnih ćelija.<sup>12,14</sup> Benigne i dobro diferentovane maligne forme neoplazmi jajnika su u našoj studiji pokazale značajne depozite IgA, a poznato je da upravo one imaju dobru prognozu. Da li postoji značajnija uloga sekretorne varijante ovog imunoglobulina i u antitumorskoj zaštiti ostaje da se utvrdi u nekoj sledećoj studiji, ali pojedini autori sugerišu da je IgA efikasan u zaustavljanju rasta tumora kod miševa.<sup>15</sup> Rezultati histohemijskog ispitivanja na eksperimentalnom materijalu su pokazali da, poput sekternog IgA i mucini doživljavaju slične promene. Naime, od visoke sekrecije, posebno neutralnih mucina, kod benignih formi, do izmene tipa mucina u kisele pa čak i do asekcije bilo kojih mucina u poljima snažne atipije, nalazi upućuju na prognostičku važnost histohemijskih nalaza. Ovu tezu potvrđuje i veliko interesovanje istraživača za mucine zadnjih godina, pogotovo kada se došlo do zaključka da mucini imaju brojne važne uloge u sklopu signalnih puteva (MUC1), kontroli preživljavanja ćelija (MUC4), kao i onkogenezi (MUC13 i MUC16).<sup>8-10</sup> U poslednje vreme

napor istraživača ide u pravcu korišćenja transmembranskih mucina kao ciljne grupe za antitumorsku terapiju što samo potvrđuje našu sugestiju da su kvalitativne i kvantitativne izmene mucina kod ovarijalnih neoplazmi od visokog prognostičkog značaja.<sup>16,17</sup>



## REFERENCE

1. [http://www.wcrf.org/cancer\\_statistics/data\\_specific\\_cancers/ovarian\\_cancer\\_statistics.php](http://www.wcrf.org/cancer_statistics/data_specific_cancers/ovarian_cancer_statistics.php)
2. <http://www.ocrf.org/news/2014-ovarian-cancer-statistics>
3. Chen VW, Ruiz B, Killeen JL, Coté TR, Wu XC, Correa CN. Pathology and classification of ovarian tumors. *Cancer*. 2003 May 15; 97(10 Suppl): 2631-42
4. Lataifeh I, Marsden DE, Robertson G, Gebiski V, Hacker NF. Presenting symptoms of epithelial ovarian cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2005; 45: 211-4.
5. Deligdisch L, Pénault-Llorca F, Schlosshauer P, Altchek A, Peiretti M, Nezhat F. Stage I ovarian carcinoma: different clinical pathologic patterns. *Fertil Steril*. 2007; 88: 906-10.
6. Wang S, Ma XY, Xia Y, Zhang LH. Expressions of Ki67, PCNA and mitotic index in ovarian epithelial tumors. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2010; 41: 575-80.
7. Aune G1, Stunes AK, Tingulstad S, Salvesen O, Syversen U, Torp SH. The proliferation markers Ki-67/MIB-1, phosphohistone H3, and survivin may contribute in the identification of aggressive ovarian carcinomas. *Int J Clin Exp Pathol*. 2011; 4: 444-53
8. Kufe DW. Mucins in cancer: function, prognosis and therapy. *Nat Rev Cancer*. 2009; 9: 874-85
9. Kaur S, Momi N, Chakraborty S, Wagner DG, Horn AJ, Lele SM, Theodorescu D, Batra SK. Altered Expression of Transmembrane Mucins, MUC1 and MUC4, in Bladder Cancer: Pathological Implications in Diagnosis. *PLoS One*. 2014; 9(3): e92742
10. Günther C, Neumann H, Vieth M. Esophageal epithelial resistance. *Dig Dis*. 2014; 32: 6-10
11. Mantis NJ, Rol N, Corthésy B. Secretory IgA's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut. *Mucosal Immunol*. 2011; 4: 603-11
12. Catros-Quemener V1, Bouet F, Genetet N. Anti-tumor immunity and cellular cancer therapies. *Med Sci (Paris)*. 2003; 19: 43-53.
13. Kondi-Paphitis A1, Carvounis H, Kairi E, Frangou M, Papayanopoulou A, Deligeorgi H. Expression of a local immune defense system in the female genital tract. An immunohistochemical study. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1999; 20: 141-3.
14. Ankri C, Shamalov K, Horovitz-Fried M, Mauer S, Cohen CJ. Human T cells engineered to express a programmed death 1/28 costimulatory retargeting molecule display enhanced antitumor activity. *J Immunol*. 2013; 191: 4121-9
15. Boross P, Lohse S, Nederend M, Jansen JH, van Tetering G, Dechant M, Peipp M, Royle L, Liew LP, Boon L, van Rooijen N, Bleeker WK, Parren PW, van de Winkel JG, Valerius T, Leusen JH. IgA EGFR antibodies mediate tumour killing in vivo. *EMBO Mol Med*. 2013; 5: 1213-26.
16. Noya V, Bay S, Festari MF, García EP, Rodriguez E, Chiale C, Ganneau C, Baleux F, Astrada S, Bollati-Fogolin M, Osinaga E, Freire T. Mucin-like peptides from *Echinococcus granulosus* induce antitumor activity. *Int J Oncol*. 2013; 43: 775-84
17. Gaidzik N, Kaiser A, Kowalczyk D, Westerlind U, Gerlitzki B, Sinn HP, Schmitt E, Kunz H. Synthetic antitumor vaccines containing MUC1 glycopeptides with two immunodominant domains-induction of a strong immune response against breast tumor tissues. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2011; 50: 9977-81

# Namerni prekidi trudnoće u Topličkom okrugu kao javnozdravstveni problem

## Induced abortion in Toplica district as a public health problem

Aleksandra Milenković<sup>1</sup>, Dragan R. Milovanović<sup>2</sup>, Jovana Arsić<sup>3</sup>, Gordana Macanović<sup>3</sup>, Dragutin Arsić<sup>4</sup>

1. Opšta bolnica "dr Aleksa Savić", Prokuplje  
2. Klinički centar "Kragujevac", Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac  
3. Internacionalni univerzitet, Brčko Distrikt, Bosna i Hercegovina  
4. Zavod za javno zdravlje "Pomoravlje", Čuprija

PRIMLJEN 20.05.2014.

PRIHVAĆEN 16.06.2014.

### SAŽETAK

**Cilj.** Cilj rada je da utvrdi učestalost namernog abortusa tokom petogodišnjeg perioda u Topličkom okrugu, osnovne sociodemografske determinante žena i analizira metode kontracepcije.

**Metode.** Podaci o učestalosti abortusa su prikupljeni iz dokumentacije Opšte bolnice Prokuplje za period 2009-2013. godine, a ostali parametri za period 2012-2013. godine. Nivo znanja o zaštiti tokom seksualnog odnosa prikupljen je anketiranjem slučajnog uzorka od 50 ispitanica starosne dobi 20-50 godina.

**Rezultati.** Fluktuacija broja namernih prekida trudnoće (174, 191, 154, 163, 148) nije statistički značajna ( $p=0.135$ ). U dobi 20-29 godina se vrši najveći broj namernih pobačaja. Nema razlike u broju namernih prekida u subpopulacijama žena prema uzrastu između dva ispitivana perioda ( $p=0.871$ ). Najveći broj prekida su imale udete žene a veći broj se učini u gradu nego na selu. Od ukupnog broja žena sa namernim abortusom najviše je bilo sa 2 prethodna porođaja (46%). Od ukupnog broja namernih pobačaja kod 28,6% žena je bio prvi. Prekidi trudnoće su vršeni od 6-10 nedelje, a najčešće u 8. nedelji gestacije. Varijacije u učestalosti nisu bile statistički značajne između dve ispitivane godine ( $p=0.500$ ). Zaštitu tokom seksualnog odnosa koristi 36%, ne koristi 48%, ponekad koristi 16% ispitanica. Od ispitanica koje redovno ili povremeno koriste kontraceptivna sredstva njih 20% koristi oralne kontraceptive, 16% upotrebljava kondom, dok manji broj koristi kombinovane ili druge, tradicionalne metode.

**Zaključak.** Učestalost namernog pobačaja kod ispitivane populacije žena je znatna, ne pokazuje značajne fluktuacije u broju i socio-demografskim činiocima, a korišćenje savremenih metoda kontracepcije je nedovoljno.

**Ključne reči:** abortus, namerni; kontracepcija; javno zdravlje.

Aleksandra Milenković<sup>1</sup>, Dragan R. Milovanović<sup>2</sup>, Jovana Arsić<sup>3</sup>, Gordana Macanović<sup>3</sup>, Dragutin Arsić<sup>4</sup>

1. General Hospital „Dr Aleksa Savić“, Prokuplje, Serbia  
2. Clinical Center "Kragujevac", Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia  
3. Internacional University, Brcko District, Bosnia and Herzegovina  
4. Department of Public Health "Pomoravlje", Čuprija, Serbia

RECEIVED 20.05.2014.

ACCEPTED 16.06.2014.

### ABSTRACT

**Objective.** The aim of study was to determine frequency of induced abortion during a five-year period in Toplica count, basic socio-demographic determinants of a woman and analyze methods of contraception.

**Methods.** Data abortion incidence has been collected from documents of General Hospital Prokuplje, 2009-2013. year and other parameters for 2012-2013. Level of knowledge about protection during sex was collected by surveying a random sample of 50 women aged 20-50 years.

**Results.** Fluctuations in number of induced abortions (174, 191, 154, 163, 148) were not significant ( $p=0.135$ ). The highest number of induced abortions was at age 20-29 years. There was no difference within subpopulations of women by age between two studied periods ( $p=0.871$ ). Married women had more abortion as well as women at city than in countryside. Women with 2 previous births were prevailing (46%) as well as women in which the induced abortions were the first one (28.6%). Abortions were performed at 6-10 weeks, usually in the 8th week of gestation, in both years ( $p=0.500$ ). Protection during sexual intercourse used 36% of women, did not use 48% ones and sometimes used 16% women. Of respondents who regularly or occasionally use contraception 20% of them used oral contraceptives, 16% used a condom, while a smaller number are used combination or other traditional methods.

**Conclusion.** Incidence of induced abortions in study population of women is high, there were no significant fluctuations in incidence as well as in women's socio-demographic factors, and use of modern contraceptive methods is unsatisfactory.

**Key word:** abortion, induced; contraception; public health.

### KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Aleksandra Milenković, Odeljenje ginekologije, Opšta bolnica "Dr Aleksa Savić", Pasjačka 2, 18400 Prokuplje, Tel. 027324000, E-mail: njanja04@hotmail.com

Aleksandra Milenkovic, Department of Gynecology, General Hospital "Dr Aleksa Savić", Pasjacka 2, 18400 Prokuplje, Serbia, Phone +38127324000, E-mail: njanja04@hotmail.com

## UVOD

Reproduktivno zdravlje prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije predstavlja "stanje potpunog fizičkog, mentalnog i socijalnog blagostanja u svemu što se odnosi na reproduktivni sistem, a ne samo odsustvo bolesti i nesposobnosti".<sup>1</sup> Drugim rečima reproduktivno zdravlje predstavlja usklađenost i normalno odvijanje fizičkih, mentalnih i socijalnih procesa koji se odnose na reproduktivni sistem i njegove funkcije. Sastavni deo reproduktivnog zdravlja je i racionalno korišćenje adekvatnih, efikasnih i dovoljno bezbednih metoda kontracepcije. Svaka kontraceptivna metoda ili sredstvo treba da ispuni nekoliko uslova: da bude efikasna, da ne remeti normalan seksualni odnos, da je neškodljiva, jeftina i pristupačna i da je jednostavna za upotrebu.<sup>2,3</sup> Vrste kontraceptivnih metoda su brojne i obuhvataju čitav spektar mehaničkih (dijafragma, kondom, intrauterina sredstva), farmakoloških (estrogeni, gestageni i abortificijensi) i hirurških metoda (sterilizacija, prekid trudnoće), koje se često međusobno kombinuju i, u različitoj meri, dopunjuju sa tradicionalnim i nedovoljno efikasnim strategijama (npr. metod plodnih dana, prekinuti polni odnos).

Namerni (željeni) prekid trudnoće (abortus artificialis) predstavlja jedan od poslednjih izbora u sledu racionalnih metoda kontracepcije i najčešće predstavlja posledicu nekorišćenja ili nepravilnog korišćenja drugih, pogodnijih, efikasnijih i bezbednijih kontraceptivnih strategija. Široka primena namernog pobačaja, u osnovi, predstavlja negativni demografski faktor.<sup>4</sup> Njegovi nepovoljni efekti se ne ogledaju samo u neposrednom učinku na smanjenje stope radjanja već i na kasnije sekvele po reproduktivno zdravlje žene, koje ugrožavaju ukupni reproduktivni kapacitet zajednice i javno zdravlje u celini.<sup>5</sup> Zdravstvene komplikacije namernog prekida trudnoće su brojne i na njih utiču mnogi faktori: zdravstveno stanje i starost žene, trajanje trudnoće, hirurška tehnika i anestezija. Procenat rizika i mogućih komplikacija kod abortusa u prvom tromesečju je vrlo mala a što je trudnoća starija i mogućnost komplikacija koje se mogu javiti nakon abortusa su veći. Najčešće komplikacije abortusa su: infekcije, dugotrajno krvarenje, oštećenje organa, tromboembolija i anesteziološke komplikacije.<sup>6</sup>

Domaća istraživanja u oblasti socio-demografskih činilaca i metoda planiranja porodice nisu previše brojna.<sup>7-9</sup> S obzirom da u primarnoj prevenciji reproduktivnog zdravlja posebno mesto zauzima zdravstveno-vaspitni rad sa mladima mnoge studijama su sprovedene na populaciji mladih odn. adolescenata uključujući analizu obrasca seksualnog ponašanja, primenu kontraceptiva i stavove o planiranju porodice.<sup>10-12</sup> Zato je cilj rada

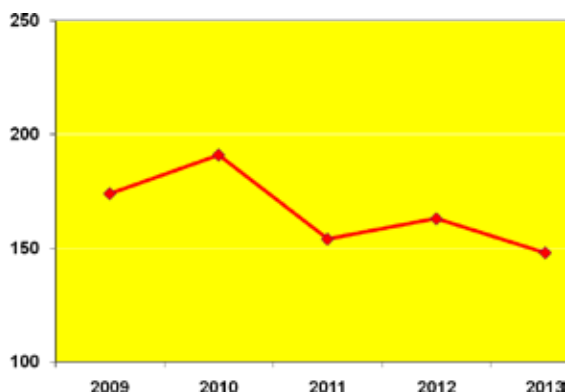
bio da ustanovi učestalost namernog abortusa tokom petogodišnjeg perioda u Topličkom okrugu u populaciji odraslih osoba, da utvrdi osnovne sociodemografske determinante žena koje su imale namerni pobačaj i da analizira neke činioce koji se odnose na reproduktivno zdravlje, uključujući metode kontracepcije kod žena u toj sredini.

## ISPITANICI I METOD

Istraživanje je sprovedeno u Topličkom okrugu i uključilo je tri seta prikupljenih podataka. Podaci u istraživanju o namernom abortusu su preuzeti iz evidencije Opšte bolnice "dr Aleksa Savić" u Prokuplju i analizirani prema metodi sekularnog trenda ranije korištenoj u analizama reproduktivnih činilaca.<sup>13,14</sup> Pri tome, podaci o učestalosti abortusa su činili prvi set podataka prikupljenih za period 2009-2013. godine a ostali parametri za period 2012-2013. godine. Treći set podataka je bio usmeren na analizu nivoa znanja o zaštiti tokom seksualnog odnosa, a prikupljen je anketiranjem slučajnog uzorka od 50 ispitanica iz populacije žena sa teritorije Prokuplja u generativnom periodu uzrasta 20 - 50 godina. Izbor socio-demografskih i drugih varijabli od interesa je sačinjen na osnovu iskustava prethodnih istraživanja u ovoj oblasti.<sup>15</sup> U istraživanju kao instrument istraživanja korišćen je sociodemografski i anketni upitnik, a anketiranje je izvršeno u aprilu 2014. godine, na teritoriji više mesta u Topličkom okrugu. Statističke metode su uključivale deskriptivne podatke i testiranje hipoteze metodom  $\chi^2$  testa, za  $p < 0.05$ .<sup>16</sup>

## REZULTATI

Ukupan broj namernih prekida trudnoće tokom 2009. godine, iznosio je 174, u 2010. godini se povećava i iznosio je 191, koliko je žena imalo namerni pobačaj za prekid neželjene trudnoće. U 2011. godini se smanjuje broj namernih prekida trudnoće i iznosi 154, dok se u 2012. opet povećava i iznosi 163. U 2013. godini taj broj se smanjuje i iznosi 148 (slika 1). Fluktuacije broja namernih prekida trudnoće u ispitivanom petogodišnjem periodu nisu statistički značajne ( $\chi^2=7.0$ ,  $df=4$ ,  $p=0.135$ ).



Slika 1. Broj namernih pobačaja u Topličkom okrugu, 2009-2013.god.

Podaci Opšte bolnice "dr Aleksa Savić" u Prokuplju, za period 2012-2013.

Osnovni demografski podaci o studijskoj populaciji za period 2012-2013 su prikazani u tabeli 1. Starosno doba od 20-29 godina je prema rezultatima, starosno doba u kome se vrši najveći broj namernih pobačaja sa sve većim povećanjem starosne granice broj namernih pobačaja se smanjuje. U celini, nije bilo razlike u broju namernih prekida trudnoće u subpopulacijama žena prema životnom dobu, između dva ispitivana perioda ( $\chi^2=0.7$ ,  $df=3$ ,  $p=0.871$ ). Najveći broj prekida trudnoće su imale udate žene i nije bilo razlike u broju namernih prekida trudnoće u subpopulacijama udatih i neudatih žena, između dva ispitivana perioda ( $\chi^2=0.01$ ,  $df=1$ ,  $p=0.916$ ). Prema mestu stanovanja rezultati pokazuju da se veći broj namernih pobačaja učini u gradu, međutim, fluktuacije između dva perioda nisu dostigle statističku značajnost ( $\chi^2=0.2$ ,  $df=1$ ,  $p=0.650$ ).

Tabela 1. Demografske karakteristike žena koje su imale namerni pobačaj

Varijabla	2012.		2013.	
	N	%	N	%
Životna dob (godine)				
<20	4	2,4%	6	4,1%
20 - 29	86	53,1%	79	53,4%
30 -39	59	36,2%	51	34,4%
40 - 49	14	8,5%	12	8,1%
Bračno stanje				
Udata	156	95,7%	142	95,9%
Neudata	7	4,3%	6	4,1%
Mesto stanovanja				
Grad	95	58,3%	90	60,8%
Selo	68	41,7%	58	39,2%
Ukupno	163	100%	148	100%

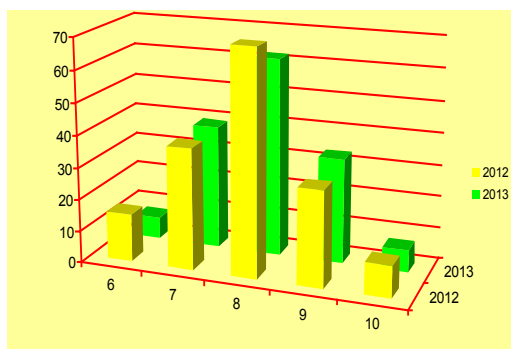
Od ukupnog broja žena koje su imale namerne abortuse u 2012. njih 4 nikad nisu rađale (2,4%), 36 je imalo jedan porođaj (22,2%) , 67 je imalo 2 porođaja (41,2%), 3 porođaja je imalo 37 žena (22,7%), njih 11 je imalo 4

porođaja (6,7%), 4 žene su imale 5 porođaja (2,4%), jedna je imala 6 porođaja (0,6%), dve žene su imale 7 porođaja (1,2%), posle 8 porođaja nije bilo nijednog abortusa, posle 9 porođaja je bilo 1 abortusa (0,6%), posle 10 porođaja nije bilo nijednog abortusa. Od ukupnog broja žena koje su imale namerne abortuse u 2013. godini broj žena koje nisu rađale, a imale su namerne abortuse je 6 (4,1%), njih 12 je imalo 1 porođaj (8,1%), 2 porođaja je imalo 74 žena (50%), 3 porođaja je imalo 38 žena (25,7%), 4 porođaja je imalo 7 žena (4,6%), 5 porođaja je imalo 6 žena (4,1%), 6 porođaja je imala 1 žena (0,7%), sa sedam prethodnih porođaja su bile 2 žene (1,3%), posle 8 porođaja nije bilo ni jednog abortusa, sa 9 porođaja je bila 1 žena (0,7%) i sa 10 porođaja je takođe bila 1 žena (0,7%). Varijacije u učestalosti nisu bile statistički značajne između dve ispitivane godine ( $\chi^2=18.1$ ,  $df=11$ ,  $p=0.077$ ).

Od ukupnog broja pobačaja u 2012. godini (163), 41 žena nije imala prethodne abortuse (25,2%), njih 37 je već imalo 1 abortus (22,7), 36 žena je imalo dva prethodna namerna pobačaja (22,1%), 27 žena je imalo 3 prethodna pobačaja (16,6%), 4 prethodna pobačaja su imale 2 žene (1,3%), 5 prethodnih pobačaja je imalo 5 žena (3,1%), 6 žena je imalo 6 prethodnih pobačaja (3,6), njih 6 je imalo 7 prethodnih pobačaja (3,6%), 8 prethodnih pobačaja je imala 1 žena (1,6%), sa 9 prethodnih pobačaja nije bilo ni jedne žene, dok je jedna žena imala 10 prethodnih pobačaja (0,6%) i sa 11 prethodnih pobačaja je takođe bila 1 žena (0,6%).

U 2013. godini od ukupnog broja namernih pobačaja (148), njih 48 je imalo prvi namerni pobačaj (32,4%), 39 žena je imalo već jedan namerni pobačaj (26,3%), dva prethodna pobačaja je imalo 24 žena (16,2%), 3 je imalo 15 žena (10,1%), 4 je imalo 10 žena (6,7%), 5 prethodnih pobačaja su imale 4 žene (2,7), 6 prethodnih pobačaja su imale 3 žene (2,1%), 7 prethodnih pobačaja su imale 2 žene (1,4), sa 8 prethodnih pobačaja nije bilo ni jedne žene, 2 žene su imale 9 prethodnih pobačaja (1,4%) i jedna žena je imala 10 prethodnih pobačaja (0,7%). Varijacije u učestalosti nisu bile statistički značajne između dve ispitivane godine ( $\chi^2=3.4$ ,  $df=4$ ,  $p=0.500$ ).

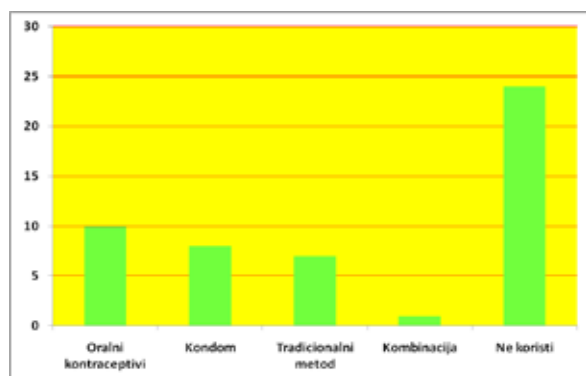
Prekidi trudnoće su vršeni od 6-10 nedelje, a najčešće u 8. nedelji gestacije (slika 2) . U dve godine, nije bilo razlike u učestalosti pobačaja u određenoj starosti trudnoće ( $\chi^2=3.4$ ,  $df=4$ ,  $p=0.500$ ).



Slika 2. Učestalost namernog pobačaja prema starosti trudnoće  
Rezultati istraživanja prema podacima iz ankete u 2014. godini

Tri ispitanice su bile mlađe od 20 godina (6%), 17 ispitanica imalo je od 20-29 godina (34%), 25 ispitanica imalo je od 30-39 godina (50%) i 5 ispitanica imalo je 40-49 godina (10%). Veći deo ispitanica je iz grada i to njih 38 (76%) a 12 je sa seoskog područja (34%). Ukupno 42 ispitanice su bile udane (74%) a njih 8 je bilo neudato (26%). Veći deo populacije ispitanica ima srednje obrazovanje i to 32 žene (64%), njih 8 (16%) ima visoko obrazovanje, dok neke imaju neko drugo obrazovanje, njih 10 (20%). Što se tiče korišćenja zaštite tokom seksualnog odnosa, koristi je 18 ispitanica (36%), 24 ne koristi zaštitu tokom seksualnog odnosa (48%) dok ponekad koristi zaštitu 8 (16%) ispitanica.

Od ispitanica koje redovno ili povremeno koriste kontraceptivna sredstva njih 10 (20%) koristi oralne kontraceptive, kod 8 (16%) osnovna kontraceptivna metoda je upotreba kondoma dok manji broj koristi kombinovane ili druge, tradicionalne metode (metod plodnih dana, prekinuti snošaj) (slika 3). Urgentnu kontracepciju koristi 23 anketiranih osoba (46%), dok je ne koristi 27 osoba (54%). Pet osoba iz ankete je odgovorilo da je imalo namerne abortuse kao posledicu nekorišćenja kontracepcije tokom seksualnog odnosa (10%), dok njih 45 (90%) nije imalo namerne abortuse zbog nekorišćenja kontracepcije tokom seksualnog odnosa.



Slika 3. Korišćenje kontraceptivnih metoda u grupi anketiranih žena

## DISKUSIJA

Reproduktivno zdravlje je jedan od osnovnih ciljeva svakog savremenog društva. Njegove osnove se nalaze u kontinuiranoj edukaciji kako zdravstvenih profesionalaca, tako i stanovništva, posebno adolescenata u pogledu zdravih seksualnih navika, pravilnog korišćenja kontracepcije, kao i značaja adekvatnog planiranja porodice.<sup>17</sup> Svako društvo je dužno da neprestano pruža inicijativu za navedene aktivnosti i obezbedi adekvatne uslove. S tim u vezi, u mnogim zemljama činioci reproduktivnog zdravlja, a posebno epidemiološko praćenje fertiliteta, upotrebe efikasnih i bezbednih metoda kontracepcije i abortusa predstavljaju značajne aktivnosti nacionalnih zdravstvenih i obrazovnih sistema.<sup>13,18</sup>

Višedecenijski problem reproduktivnog zdravlja stanovništva Topličkog okruga je rasprostranjenost konzervativne i neefikasne kontrole rađanja u kojoj dominira oslanjanje na nedovoljno efikasne metode kontracepcije. Rezultati ovog istraživanja su ukazali da je broj namernih pobačaja relativno konstantan uz male varijacije tokom petogodišnjeg perioda. Tipična osoba ženskog pola koja je imala namerni abortus je bila udana, u trećoj deceniji života, iz urbane sredine, sa prethodna dva porodjaja, bez prethodnih pobačaja a pobačaj je učinjen najčešće u osmoj nedelji gestacije. Ovakva distribucija demografskih karakteristika je relativno konstantna tokom ispitivanog perioda, bez statistički značajnih razlika u učestalosti ovih varijabli. Sociodemografske razlike su zabeležene u nekim drugim istraživanjima ali u ovoj studiji nisu bile značajne tokom ispitivanog perioda.<sup>19</sup> Ovakvi rezultati sugerišu da je namerni prekid trudnoće osnovni metod planiranja porodice u Topličkom okrugu, što je potpuno u suprotnosti sa savremenim stavovima ne samo u medicini već i u demografskoj nauci.<sup>2,4</sup>

Ovako zabrinjavajući rezultati su dopunjeni i analizom na uzorku anketiranih žena. Samo trećina njih koristi redovno kontraceptivna sredstva, a često nedovoljno proverene odnosno efikasne metode. Veliki broj abortusa ukazuje na visok stepen nerealizovane plodnosti, odnosno na manji broj živorođene dece u odnosu na biološke mogućnosti žena i na demografske potrebe područja. Iako se, gotovo u potpunosti, abortusi obavljaju u zdravstvenim ustanovama, uz stručnu pomoć medicinskog osoblja, oni još uvek nose sa sobom potencijalni rizik neposrednih, ranih i kasnih komplikacija i steriliteta. Zbog različitih, a značajnih negativnih posledica, telesnih, mentalnih, ekonomskih i demografskih, namerni pobačaj je problem ne samo individue i njenog neposrednog okruženja već i šire zajednice.<sup>5,20</sup>



Prodor i primena savremenih metoda kontracepcije i danas nailazi na niz prepreka: nedovoljna obaveštenost o mogućnostima moderne zaštite od neplanirane, neželjene trudnoće, sociokulturološke prilike (opšte i zdravstvene), organizacione teškoće (savetovališta za mlade, savetovališta za kontracepciju, savetovališta za neočekivanu trudnoću) i neželjena dejstva kontraceptiva.<sup>21-23</sup> Sveukupna društvena i ekonomska situacija u velikoj meri utiče na stvaranje uslova za abortus, umesto za primenu savremene kontracepcije. Manjkavost programske aktivnosti u školama za rad sa decom i omladinom na zaštiti i unapređenju reproduktivnog zdravlja, iz oblasti humanih odnosa među polovima, planiranja porodice i nedovoljna zastupljenost programskih sadržaja iz oblasti reproduktivnog zdravlja, rizičnog seksualnog ponašanja, biološke reprodukcije i demografije u medijima za masovno informisanje građana, takođe doprinose da se ova pojava širi.

Uzimajući u obzir metodološka ograničenja prezentovane studije može da se pretpostavi da je stvarna situacija u ovoj oblasti u Topličkom okrugu još nepovoljnija od prezentovane. Naime, znatan broj namernih pobačaja se ne evidentira, prijavljuje i izveštava na propisani način tako da je nedostupan za istraživanja sa sličnom metodologijom. Dodatni činioci su i različite vrste metodološke pristrasnosti u opservacionim studijama kao što je selekcija ispitanica, problemi sa sećanjem, nedovoljna validnost instrumenata procene i drugo. Zato ne iznenadjuju saznanja i iz drugih sredina da su istraživanja uticaja abortusa na različite aspekte javnog zdravlja skopčana sa mnogim teškoćama.<sup>24</sup>

U zaključku, učestalost namernog pobačaja kod ispitanive populacije žena u Topličkom okrugu je znatna, i ne pokazuje značajne fluktuacije u broju i socio-demografskim činiocima, a korišćenje savremenih metoda kontracepcije je nedovoljno. Prezentovani rezultati mogu da budu od značaja za planiranje daljih, detaljnijih istraživanja u kojima bi se identifikovale najoptimalnije strategije intervencija u zdravstvenom sistemu i izvan njega u cilju poboljšanja reproduktivnog zdravlja žena ovog područja.

## LITERATURA

1. Sadana R. Definition and measurement of reproductive health. *Bull World Health Organ.* 2002; 80: 407-9.
2. Zurawin RK, Ayensu-Coker L. Innovations in contraception: a review. *Clin Obstet Gynecol.* 2007; 50: 425-39.
3. Veljković M, Popović J, Pantić D. Hitna kontracepcija. *Acta medica Medianae* 2007; 46: 41-4.
4. Stojšin S. Uticaj namernog prekida trudnoće na prirodno kretanje stanovništva. *Zbornik Matice srpske za društvene nauke* 2010; 131: 397-403.
5. Todorović M, Radovanović O. Abortus - značajan problem javnog zdravlja i determinanta biološke reprodukcije. *Zbornik Matice srpske za društvene nauke* 2006; 121: 207-16
6. Dempsey A. Serious infection associated with induced abortion in the United States. *Clin Obstet Gynecol* 2012; 55: 888-92.
7. Rašević M, Sedlecki K. Ginekolozi i abortusno pitanje u Srbiji. *Stanovništvo* 2007; 45: 33-45.
8. Radulović O, Šagrić Č, Tasić A, Marković R, Bogdanović M. Planiranje porodice kod žena različite starosne dobi. *Acta medica Medianae* 2006; 45: 13-9.
9. Antić Lj, Đikanović B, Vuković D. Planiranje porodice kod žena u gradskim i seoskim područjima Srbije. *Srp Arh Celok Lek* 2013; 141: 11-2.
10. Stanojević S, Veljković M, Radulović O. Procena seksualnog ponašanja i ugroženosti reproduktivnog zdravlja adolescenata. *Acta medica Medianae* 2009; 48: 20-4.
11. Antić Lj, Radovanović D, Antić D, Šuman T. Stavovi mladih o planiranju porodice. *PONS Med Č* 2011; 8: 57-61.
12. Mitić-Savić Ž, Trailović M, Mitić D. Poznavanje i primena metoda kontracepcije među adolescentima u Domu učenika srednjih škola u Zaječaru. *Timočki medicinski glasnik* 2012; 37: 139-44.
13. Hamilton BE, Ventura SJ. Fertility and abortion rates in the United States, 1960-2002. *Int J Androl* 2006; 29: 34-45.
14. Pakarinen M, Raitanen J, Kaaja R, Luoto R. Secular trend in the menopausal age in Finland 1997-2007 and correlation with socioeconomic, reproductive and lifestyle factors. *Maturitas* 2010; 66: 417-22.
15. Stojšin S. Uticaj socio-demografskih faktora na korišćenje kontracepcije. *Godišnjak Filozofskog fakulteta* 2011; 36: 299-308.
16. Jevtović I. Medicinska statistika. Kragujevac: Medicinski fakultet, 2008
17. Rašević M. Od abortusa ka kontracepciji - uloga obrazovnog sistema. *Godišnjak za sociologiju* 2011; 7: 41-9.
18. Paunović D. Iskustva Finske u pronatalitetnoj politici. *Zbornik Matice srpske za društvene nauke* 2010; 131: 55-65
19. Antić Lj, Vuković D, Antić D, Radovanović D, Kaluđerović V. Socio-demografske razlike kod korisnica prirodnih metoda kontracepcije u Srbiji. *Timočki medicinski glasnik* 2012; 37: 205-13.
20. Stotland NL. Psychiatric aspects of induced abortion. *J Nerv Ment Dis* 2011; 199: 568-70.
21. Bjelica A, Trninić-Pjević A. Pregled identifikovanih faktora koji utiču na upotrebu kontracepcije. *Med Pregl* 2008; 61: 3-4.
22. Djukić S, Andjelković N, Djurdjević P, Sretenović S, Necin Jovanović Ž, Djukić A, Arsenijević N. Antifosfolipidni sindrom: kliničko stanje koje se nedovoljno često prepoznaje. *Med Čas* 2008; 1: 48-56.
23. Berisavac M, Sparić R, Argirović R. Kontracepcija - savremeni trendovi i kontroverzna mišljenja. *Srp Arh Celok Lek* 2009; 137: 5-6.
24. Menezes G, Aquino EM. Research on abortion in Brazil: gaps and challenges for the public health field. *Cad Saude Publica* 2009; 25(Suppl 2): S193-204. (in Portuguese)



# Akutni miokarditis ili akutni infarkt miokarda- kako razlikovati? Prikaz dva slučaja na Klinici za Kardiologiju, Kliničkog centra, Kragujevac

## Acute myocarditis or acute myocardial infarction- how to differentiate? Report of two cases of Clinic of Cardiology, Clinical Center, Kragujevac

Jelena Nešić<sup>1</sup>, Violeta Irić-Ćupić<sup>2</sup>, Srđan Milanov<sup>3</sup>

1. Klinika za internu medicinu, Klinički centar "Kragujevac", Kragujevac  
2. Klinika za kardiologiju, Klinički centar "Kragujevac", Kragujevac  
3. Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac

Jelena Nesić<sup>1</sup>, Violeta Irić-Cupić<sup>2</sup>, Srdjan Milanov<sup>3</sup>

1. Clinic of Internal Medicine, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia  
2. Clinic of Cardiology, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia  
3. Faculty of Medical Sciences Kragujevac, Kragujevac, Serbia

PRIMLJEN 27.12.2013.  
PRIHVAĆEN 16.06.2014.

RECEIVED 27.12.2013.  
ACCEPTED 16.06.2014.

### SAŽETAK

Miokarditis je zapaljensko oboljenje srčanog mišića koje se vrlo često u literaturi, zbog veoma raznovrsne kliničke prezentacije, označava i kao "bolest sa deset lica". Poseban problem i dileme u postavljanju dijagnoze može predstavljati pojava simptoma i znakova koji ukazuju na prisustvo koronarne bolesti odnosno akutnog koronarnog sindroma, naročito kada se javi kod mladih pacijenata. Ovaj rad predstavlja prikaz dva klinička slučaja, miokarditisa i mioperikarditisa izazvanih Coxsackie B virusom kod mladih pacijenata i imitiranjem akutnog koronarnog sindroma.

Ključne reči: miokarditis; infekcija Coxsackie virusom; akutni koronarni sindrom.

### ABSTRACT

Myocarditis is inflammatory disease of the myocardium which is often described in the literature as a "ten faces disease" due to a different clinical presentation. Special problem and dilemmas in making diagnosis are symptoms and signs which indicate on coronary heart disease or acute coronary syndrome, especially when it is found in younger patients. With this article we present two cases, one with myocarditis and second with myopericarditis caused by Coxsackie B virus in younger patients, which mimic acute coronary syndrome.

Key words: myocarditis; Coxsackievirus infections; acute coronary syndrome.

### KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Jelena Nešić, Klinika za Internu medicinu, Klinički centar "Kragujevac", Kragujevac, Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac, Tel: 0638215130, E-mail: jelenanesic1981@gmail.com

Jelena Nesić, Clinic of Internal Medicine, Clinical Centre of Kragujevac, Serbia, Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac, Serbia, Phone: 0638215130, E-mail: jelenanesic1981@gmail.com

## UVOD

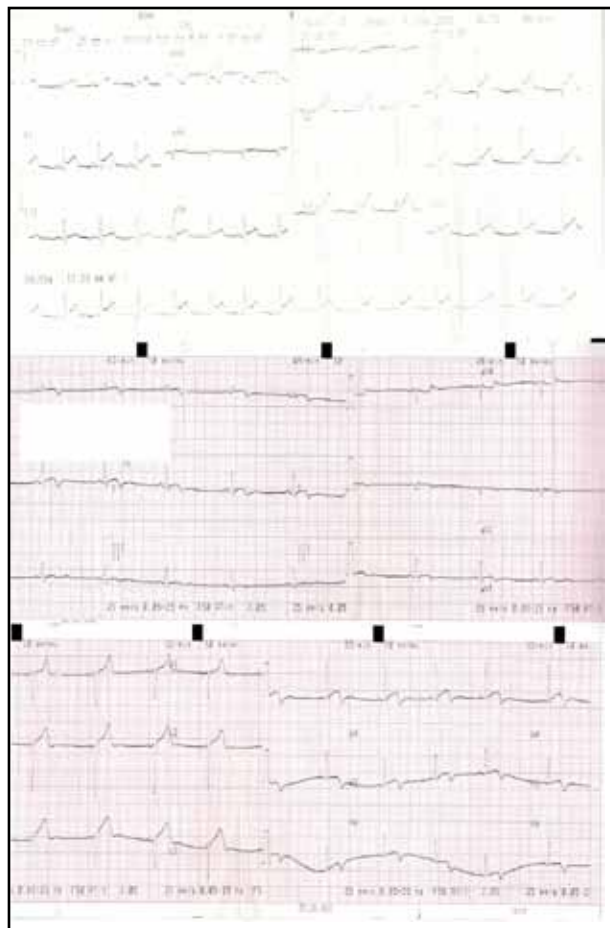
Miokarditis je zapaljensko oboljenje srčanog mišića koje se vrlo često u literaturi, zbog veoma raznovrsne kliničke prezentacije, označava i kao "bolest sa deset lica". Učestalost miokarditisa nije u potpunosti poznata zbog nedovoljnog broja sprovedenih kliničkih studija kojima bi se utvrdila tačna incidenca, kao i zbog velikog broja infektivnih i neinfektivnih uzroka koji mogu dovesti do razvoja bolesti i njenog različitog kliničkog ispoljavanja. Miokarditis može biti asimptomatski, kada najčešće ostaje nedijagnostikovano ili se posledice otkriju znatno kasnije, ili se može pogrešno dijagnostikovati kao neko drugo srčano oboljenje koje "imitira". Poseban problem i dileme u postavljanju dijagnoze može predstavljati pojava simptoma i znakova koji ukazuju na prisustvo koronarne bolesti odnosno akutnog koronarnog sindroma, naročito kada se javi kod mlađih pacijenata. Ovaj rad predstavlja prikaz dva klinička slučaja miokarditisa kod mlađih pacijenata sa različitim kliničkim ispoljavanjem i imitiranjem akutnog koronarnog sindroma.

**Slučaj 1.** Pacijent muškog pola, starosti 19 godina, hospitalizovan je na Klinici za Kardiologiju, Kliničkog Centra Kragujevac zbog nagle pojave bola u vidu stezanja iza grudne kosti na dan prijema. Bol je trajao nekoliko časova, nije se širio i nije bio praćen drugim simptomima. U ličnoj i porodičnoj anamnezi ne navodi oboljenja kardiovaskularnog sistema i nema kardiovaskularne faktore rizika. Nekoliko dana unazad pacijent je imao jezu, drhtavicu i povišenu temperaturu (do 39.5°C) ali se nije javljao lekaru. Na samom prijemu pacijent je bio afebrilan, bleđ, uz normalan fizikalni nalaz. Auskultacijom srca i pluća dobijen normalan nalaz uz ritmičnu srčanu radnju, jasne tonove, bez šumova i normalan disajni šum nad plućima. Krvni pritisak u trenutku prijema normalan (120/75 mmHg). U okviru inicijalnog pregleda, zbog prisutnog bola u grudima, pacijentu je urađen EKG na kome su uočene promene u vidu elevacije ST-segmenta u D2, D3 i aVF odvodima, bifazan T talas u D2 i negativan T talas u D3 i aVF odvodima, srčana frekvencija povišena na 90 otkucaja u minuti.



**Slika 1.** EKG pacijenta sa miokarditisom na prijemu (elevacija ST-segmenta u D2, D3 i aVF odvodima, bifazan T talas u D2 i negativan T talas u D3 i aVF odvodima)

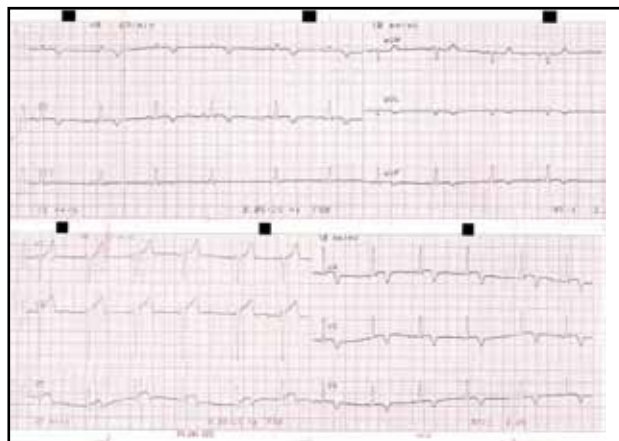
**Slučaj 2.** Pacijent muškog pola, starosti 18 godina, javio se na Kliniku za Kardiologiju, Kliničkog Centra Kragujevac zbog bola u sredogrudju koji se javio u večernjim časovima prethodnog dana i trajao nekoliko sati. Bol se nije širio i nije bio praćen drugim tegobama. Nekoliko dana unazad pre prijema pacijent navodi da je imao povišenu temperaturu. Negira hronične bolesti, bolesti od hereditarnog značaja i nema kardiovaskularne faktore rizika. Na prijemu pacijent je febrilan (temperatura izmerena aksilarno 39°C), tokom fizikalnog pregleda bolna osetljivost na duboku palpaciju u predelu epigastrijuma, ostali nalazi bez osobenosti. Auskultacijom srca i pluća dobijen normalan nalaz uz ritmičnu srčanu radnju, jasne tonove, bez šumova i normalan disajni šum nad plućima. Krvni pritisak u trenutku prijema normalan (125/65 mmHg). EKG na prijemu pokazuje ishemijske promene: elevacija ST-segmenta u D1, D2, D3, aVL, aVF, V2-V6 odvodima, depresija ST-segmenta u aVR i V1 odvodu, uz povećanu srčanu frekvenciju od 85 otkucaja u minuti.



**Slika 2.** EKG pacijenta sa mioperikarditisom na prijemu A - elevacija ST-segmenta u D1, D2, D3, aVL, aVF, V2-V6 odvodima, depresija ST-segmenta u aVR i V1 odvodu; B - na otpustu - spuštanje ST-segmenta ka izoelektričnoj liniji uz negativizaciju T talasa

U laboratorijskim analizama otkriveni izrazito povišeni zapaljenski markeri (CRP 158, fibrinogen 7.36, sedimentacija eritrocita 36/h, leukociti 18.7 sa predominacijom limfocita) i značajno povećanje vrednosti srčanih biomarkera (CK 1901, CKMB 150.1 i troponin 10.3). Obzirom da je pacijent hospitalizovan sa navedenim tegobama nekoliko dana nakon prvog slučaja u obzir je odmah uzeta dijagnoza miokarditisa, u terapiju su uključeni antibiotici, antipiretici, NSAIL, vitaminska terapija, gastroprotektivni lekovi i nastavljeno je sa dodatnim analizama.

Na rendgenografiji grudnog koša nisu otkrivene promene na plućima, srce poprima oblik boce karakterističan za prisustvo perikardnog izliva zbog čega je postavljena sumnja na perikarditis i indikovana ehokardiografija za potvrdu dijagnoze. Ehokardiografski nalaz dobijen na dan hospitalizacije prikazao je prisustvo umerenog perikardnog izliva, sa blještavim, cirkumferentno raslojenim perikardom dominantno iza bazalnog i medijalnog segmenta zadnjeg i donjeg zida do 8 mm. Sistolna i dijasolna funkcija očuvana, bez regionalnih i globalnih ispada u kontraktilnosti, uz ejectionu frakciju 62% po Simpsonu. Postavljena je dijagnoza eksudativnog mioperikarditisa i u terapiju su uvedeni beta blokatori, diuretici, antiagregaciona terapija zbog izraženih ishemijskih promena na EKG-u i anksiolitici zbog uznemirenosti pacijenta. Trećeg dana hospitalizacije pacijentu je urađena koronarografija na kojoj nisu otkrivene značajne angiografske lezije krvnih sudova što je definitivno isključilo mogućnost prisustva ishemije miokarda. Istog dana stigli su i rezultati virusoloških analiza koji su potvrdili dijagnozu mioperikarditisa. Kao i kod prvog pacijenta otkrivena su antitela na Coxsackie B virus. Ostali markeri akutne virusne infekcije bili su negativni (HCV, HIV, HSV IgM, CMV IgM, EBV IgM) uz prisustvo pozitivnih IgG antitela na CMV i EBV što je ukazalo na neku raniju infekciju. Kontrolna ehokardiografija urađena šestog dana hospitalizacije pokazala je da dolazi do povlačenja promena uz smanjenje perikardnog izliva i raslojavanje perikarda mestimično, do 5mm u dijasoli. Pacijent je nakon 10 dana hemodinamski i respiratorno stabilan otpušten na kućno lečenje uz nastavak propisane terapije. EKG na otpustu pokazuje spuštavanje elevacije ST-segmenta ka izolektričnoj liniji i negativizaciju T talasa V1-V4 odvodima. Na kontrolnom pregledu, nekoliko dana nakon otpusta, na EKG-u se vidi inverzija T talasa.



Slika 3. Kontrolni EKG pacijenta sa mioperikarditisom gde se vidi negativizacija T talasa

## DISKUSIJA

Prema definiciji koju su 1995.godine usvojile Svetska Zdravstvena Organizacija i Međunarodno Udruženje i Fondacija Kardiologa, miokarditis je definisan kao zapaljensko oboljenje srčanog mišića izazvano različitim infektivnim i neinfektivnim uzročnicima, dijagnostikovano na osnovu utvrđenih histoloških, imunoloških i imunohistohemijskih kriterijuma.<sup>1</sup> Zbog velikog broja etioloških faktora koji mogu dovesti do razvoja miokarditisa i heterogenosti u kliničkom ispoljavanju ove bolesti vrlo često je postavljanje tačne dijagnoze teško obzirom da ne postoje standardizovani dijagnostički kriterijumi.<sup>2</sup>

Patološki kriterijumi za dijagnozu miokarditisa po Dallas-u, objavljeni 1986.godine, bili su prvi pokušaj u formiranju standardizovanih dijagnostičkih vodiča za histopatološku klasifikaciju miokarditisa.<sup>2</sup> Ovi kriterijumi zahtevaju prisustvo zapaljenskog ćelijskog infiltrata sa ili bez udružene nekroze miocita otkrivene konvencionalnim bojenjem uzoraka srčanog tkiva. Različitost u interpretaciji rezultata, nedostatak prognostičke vrednosti i niska senzitivnost, delimično zbog grešaka pri uzorkovanju, predstavljaju ograničenja ove klasifikacije, zbog čega se akutni miokarditis vrlo često primarno dijagnostikuje kao neishemijska dilatativna kardiomiopatija kod pacijenata kod kojih su simptomi prisutni nekoliko nedelja do nekoliko meseci.<sup>3</sup>

Aktivni miokarditis karakteriše se prisustvom zapaljenskog ćelijskog infiltrata sa dokazima o prisustvu nekroze miocita, dok se kod graničnog miokarditisa javlja zapaljenski ćelijski infiltrat bez dokaza o prisutnom oštećenju miocita. Zapaljenski infiltrat može biti limfocitni, eozinofilni ili granulomatozni, na osnovu količine zapaljenskog infiltrata stepen zapaljenja može biti blag,

umeren ili težak, a na osnovu rasprostranjenosti infiltrata u miokardu zapaljenje se deli na fokalno, konfluentno ili difuzno.<sup>2</sup>

Zbog pomenutih ograničenja Dallas-ove klasifikacije grupa autora na čelu sa Lieberman-om predložila je opširniju kliničko-patološku klasifikaciju u koju su uključene različite kliničke karakteristike bolesti. Ova klasifikacija deli miokarditis na fulminantni, subakutni, hronični aktivni i hronični perzistentni oblik, i danas se najčešće koristi pri postavljanju dijagnoze miokarditisa iako kategorije opisane klasifikacijom proširuju definiciju miokarditisa van usko definisanih Dallas kriterijuma.<sup>2</sup>

Zbog izražene heterogenosti u kliničkom ispoljavanju i nekorišćenja endomiokardne biopsije rutinski nemoguće je odrediti preciznu incidencu miokarditisa. Skoriji rezultati prospektivnih obdukcionijskih studija otkrili su da je učestalost miokarditisa kao uzroka iznenadne srčane smrti kod mlađih odraslih osoba od 8.6-12%. Utvrđeno je i da je miokarditis uzrok nastanka dilatativne kardiomiopatije kod 9% pacijenata u velikim prospektivnim studijama. U većini studija koje su pratile pacijente sa akutnim miokarditisom zabeležena je veća učestalost kod pacijenata muškog pola, što se može smatrati posledicom protektivnog dejstva prirodnih hormonskih varijacija tokom imunskog odgovora kod žena.<sup>2,3</sup>

Miokarditis može biti izazvan brojnim infektivnim i neinfektivnim uzročnicima, ali kao najčešći uzročnik bolesti se navode virusi, naročito iz grupe enterovirusa. Seroepidemiološke i molekularne studije povezuju Coxsackie virus B sa pojavom miokarditisa još od 1950ih godina. Dostupni podaci pokazuju da se miokarditis često javlja kada postoje epidemije virusnih infekcija, naročito respiratornih i gastrointestinalnih, i da je najčešća pojava u zimskom periodu. Prethodno opisani pacijenti hospitalizovani su u januaru na našoj klinici, sa razmakom od 10 dana između prijema što može potvrditi ovu činjenicu. Kod oba pacijenta je dokazano prisustvo antitela na Coxsackie virus koji je najčešći uzročnik miokarditisa. Sojevi enterovirusa, kao što su Coxsackie virus B3 i B4, su dominantni virusi koji se kod pacijenata sa miokarditisom otkrivaju serološki ili direktnim molekularnim tehnikama kao što je reakcija lančane polimeraze (PCR) ili in situ hibridizacija.<sup>4</sup>

Na osnovu rezultata eksperimentalnih istraživanja enterovirusnog miokarditisa na modelu miševa postavljena je pretpostavka da mehanizam oštećenja miocita i nastanak miokarditisa prolazi kroz 3 faze.<sup>1</sup> Sva tri mehanizma oštećenja miokarda intereaguju u istom domaćinu a predominacija određenog patogenetskog mehanizma varira

zavisno od odbrambenih snaga organizma i specifičnog infektivnog agensa.<sup>2</sup>

U prvoj fazi dolazi do ulaska virusa u miocite posredstvom specifičnih receptora. Coxsackie virusi grupe B i neki adenovirusi koriste zajedničke transmembranske receptore (receptori za coxsackie i adenoviruse (CAR)) za unošenje virusnog genoma u miocite.<sup>1</sup> Koreceptor koji ima ulogu u ulasku serotipova Coxsackie virusa B grupe je faktor koji ubrzava raspadanje receptora i pretpostavlja se da od načina vezivanja virusa za ovaj koreceptor zavisi i sama virulencija virusa, na koju mogu uticati i različite promene u virusnom genomu ili faktori od strane domaćina. Od virulencije virusa, količine replikovanog virusnog genoma, jačine imunskog odgovora i zahvaćenosti srčanih struktura zavisi na koji će se način bolest klinički manifestovati i da li će doći do razvoja dilatativne kardiomiopatije.<sup>3</sup>

Nakon pronalaza ulaznog mesta na organizmu domaćina, kroz gastrointestinalni trakt u slučaju enterovirusa i respiratorni trakt u slučaju enterovirusa i adenovirusa, virus se smešta u imunskim ćelijama limfoidnih organa, trenutno izbegava imunski klirens i sekundarno se transportuje do drugih ciljnih tkiva kao što su srce i pankreas („fenomen Trojanskog konja“). Normalo, imunski sistem bi trebao da smanji aktivnost i uđe u stadijum mirovanja kada se postigne kontrola proliferacije virusa, međutim, ako se aktivnost imunskog sistema domaćina nastavi uprkos eliminaciji virusa, može nastati autoimunska reakcija koja inicira drugu fazu bolesti.<sup>4</sup>

Nakon ulaska virusa i akutnog oštećenja miocita usled replikacije virusa koja dovodi do nekroze miocita, dolazi do ekspresije intracelularnih antigena (npr. srčanog miozina) i aktivacije imunskog sistema domaćina. Akutna faza miokarditisa traje samo nekoliko dana, nakon čega počinje druga faza koja se karakteriše autoimunskim reakcijama. Ova subakutna faza koja može trajati od nekoliko nedelja do nekoliko meseci karakteriše se aktivacijom virus-specifičnih T limfocita koji mogu napasti organe domaćina usled molekularne mimikrije.<sup>1</sup> Ova faza karakteriše se zapaljenskom ćelijskom infiltracijom uključujući NK ćelije i makrofage sa kasnijom ekspresijom proinflamatornih citokina, naročito interleukina-1, interleukina-2, TNF, i interferona-gama. TNF aktivira endotelne ćelije, privlači dodatne zapaljenske ćelije, uzrokuje dalju produkciju citokina i ima direktna negativna inotropna dejstva. Citokini takođe aktiviraju NO-sintazu u kardiomiocitima. Uloga NO u nastanku i progresiji miokarditisa je složena: NO može da inhibira replikaciju virusnog genoma delujući na specifične virusne proteaze i pomoću peroxinitratnih jedinjenja koja imaju snažno



antivirusno dejstvo<sup>2</sup> Aktivacija citokina (faktor nekroze tumora alfa, interleukin 1 i 6) i antitela na virusne i srčane proteine mogu pogoršati oštećenje miokarda i dovesti do poremećaja kontraktilne funkcije.

Miokarditis se klinički može manifestovati od subkliničke bolesti preko stanja sa novonastalim pretkorskim ili komorskim aritmijama, kompletnim srčanim blokom, simptomima i znacima srčane insuficijencije, sindromom sličnim akutnom infarktu miokarda do iznenadne srčane smrti. Simptomi su različiti, najčešće nespecifični i mogu obuhvatiti povišenu temperaturu, groznicu, mijalgije, umor, smanjeno podnošenje napora, palpitacije, prekordijalni bol u grudima i sinkopu. Bol u grudima kod pacijenata sa akutnim miokarditisom može nastati kao posledica udruženog perikarditisa ili ponekada može nastati usled spazma koronarnih arterija. Jedan od najčešćih razloga zbog koga se pacijenti sa miokarditisom jave lekaru jesu poremećaji ritma i palpitacije, međutim, ovo nije bio slučaj sa našim pacijentima koji su se javili zbog iznenadnog bola u grudima koji je trajao nekoliko sati. Kod ovih pacijenata nije došlo do razvoja poremećaja ritma ni tokom hospitalizacije. Oba pacijenta prijavila su groznicu i povišenu temperaturu, pri čemu je jedan od pacijenata imao povišenu temperaturu i na samom prijemu što je ukazalo na prisustvo infekcije.

Pacijenti se mogu javiti u prodromalnom stadijumu virusne infekcije sa groznicom, mijalgijama, respiratornim simptomima ili gastroenteritisom koji su praćeni pojavom hemodinamskog kolapsa. Incidenca prijavljenog prodromalnog stadijuma virusne infekcije je različita i varira u opsegu od 10-80% pacijenata sa dokazanim miokarditisom. Klinički znaci variraju od asimptomatskih promena na EKG-u do znakova ishemijske miokarda i kardiogenog šoka. Tranzitorne EKG promene koje ukazuju na zahvaćenost miokarda često su prisutne tokom virusnih epidemija pri čemu najveći procenat pacijenata ostaje asimptomatski.<sup>2,3,5</sup>

Pacijent koji u urgentni centar dođe sa iznenadnim bolom u grudima, elevacijom ST-segmenta na EKG-u i povišenim vrednostima srčanih biomarkera treba da upozori svakog lekara na mogućnost postojanja akutnog infarkta miokarda. Obzirom da se akutni perikarditis, miokarditis i mioperikarditis mogu manifestovati na isti način i pošto ne postoje precizni kriterijum za dijagnozu perikarditisa i miokarditisa, često je izazov razlikovati ova oboljenja od akutnog infarkta miokarda. Rano prepoznavanje akutnog infarkta miokarda je značajno zbog blagovremene primene reperfuzionih protokola. Zbog toga sistematski pristup u diferenciranju perikarditisa i miokarditisa od infarkta miokarda može pomoći kliničarima da

započnu sa adekvatnom terapijom bez odlaganja.<sup>6</sup>

Akutni perikarditis nastaje kada dođe do zapaljenja dvoslojne perikardne kese. U većini slučajeva uzrok perikarditisa je idiopatski i pretpostavlja se da nastaje zbog virusne infekcije jer kod većine pacijenata postoji u anamnezi podatak o nedavnoj ili trenutnoj virusnoj infekciji. Perikardni izliv nastao zbog perikarditisa je najčešće manji i retko dovodi do srčane tamponade. Akutni miokarditis nastaje kao posledica fokalne ili difuzne infekcije miokarda. Mioperikarditis nastaje kada se zapaljenje širi sa miokarda na perikard i često se ovo stanje teško razlikuje od izolovanog miokarditisa ili perikarditisa korišćenjem rutinskih testova u urgentnim centrima.<sup>6</sup> Različito kliničko ispoljavanje bolesti uočeno je i kod naših pacijenata od kojih je jedan imao izolovan miokarditis dok se kod drugog pacijenta bolest ispoljila u vidu mioperikarditisa sa umerenim perikardnim izlivom. Iako su se pacijenti javili sa vrlo sličnom simptomatologijom uočena je razlika u stepenu zapaljenja na osnovu laboratorijskih analiza koje su potvrdile da je zapaljenski proces izraženiji kod pacijenta sa mioperikarditisom.

Senzitivnost EKG-a za dijagnozu miokarditisa je mala. EKG nalazi variraju od nespecifičnih ST i T promena do promena ST koje oslikavaju ishemijsku. U akutnom miokarditisu na EKG-u može biti prisutna sinusna tahikardija sa nespecifičnim promenama ST-segmenta i T talasa. Kod nekih pacijenata promene na EKG-u mogu ukazati na akutni infarkt ili ishemijsku miokarda i mogu uključiti elevaciju ST-segmenta, depresiju ST-segmenta i patološke Q zupce. Perikarditis je često udružen sa miokarditisom i često su na EKG-u prisutne promene karakteristične za perikarditis. ECG promene koje ukazuju na akutnu ishemijsku miokarda mogu uključiti ST elevaciju u 2 susedna odvoda (54%), inverziju T talasa (27%), široku depresiju ST-segmenta (18%), i patološki Q zubac (18-27%).<sup>2,3</sup>

Perikarditis i mioperikarditis imaju karakterističan nalaz na EKG-u koji prolazi kroz 4 stadijuma. Prvi stadijum se najčešće uočava u urgentnom centru pošto može biti prisutan i do 2 nedelje i ne mora napredovati ka daljim stadijumima ako se na vreme započne sa lečenjem. Ovaj stadijum obuhvata elevaciju ST-segmenta u više odvoda (mereno od TP segmenta do J tačke) i depresiju PR segmenta. Minimalna ST depresija može se videti u aVR odvodu (desna ruka) ili V1-6 sa recipročnom ST depresijom u drugim odvodima koja ukazuje na ishemijsku. Oblik ST-segmenta je uvek konkavan u perikarditisu, dok horizontalan ili konveksan ST segment prikazuje najčešće ishemijsku. Jedan od kriterijuma za razlikovanje perikarditisa i akutnog koronarnog sindroma je upravo oblik ST-segmenta, kao i odsustvo karakteristične „slike u ogledalu“ koja se javlja

kod akutnog infarkta miokarda a izostaje kod perikarditisa. Stadijumi 2, 3, i 4 EKG promena obuhvataju normalizaciju ST-segmenta i ravnanje T talasa, inverziju T talasa i normalizaciju T talasa.<sup>6</sup> Kod pacijenta sa mioperikarditisom zapažen je razvoj promena na EKG-u kroz stadijume pri čemu je do normalizacije promena došlo tek nakon otpusta, što je uočeno na EKG nalazu tokom jednog od kontrolnih pregleda.

Nespecifični serumski markeri zapaljenja uključujući leukocite i C-reaktivni protein mogu biti povišeni u akutnom miokarditisu, ali normalne vrednosti ne isključuju mogućnost akutnog zapaljenskog procesa u miokardu. Kada uporedimo naša dva pacijenta vidimo da su biomarketi zapaljenja bili povišeni kod oba pacijenta pri čemu je zapaljenski sindrom bio izraženiji kod pacijenta sa mioperikarditisom što ukazuje na stepen zahvaćenosti srčanog tkiva zapaljenskim procesom. Srčani biomarkeri (troponini i kreatin-kinaza) nisu dovoljno specifični ali mogu pomoći u potvrdi dijagnoze miokarditisa. Kod pacijenata sa akutnim miokarditisom serumske koncentracije troponina I i T su povišene češće u odnosu na miokardnu formu kreatin-kinaze (CKMB), i imaju značajnu prognostičku vrednost kada su povišene.<sup>1</sup>

Troponin I ima visoku specifičnost (89%) ali ograničenu senzitivnost (34%) u postavljanju dijagnoze miokarditisa. Klinički i eksperimentalni podaci pokazali su da su povišene vrednosti srčanog troponina I češće od povišenih vrednosti kreatin-kinaze MB kod pacijenata sa akutnim miokarditisom.<sup>3</sup>

Kod svake sumnje na prisustvo miokarditisa treba izmeriti serumske vrednosti srčanih biomarkera. U nekim istraživanjima je pokazano da kreatin-kinaza ili njena izoforma CK-MB nisu korisne za neinvazivnu procenu zbog niske prediktivne vrednosti za miokarditis. Lauer i sar. dokazali su u svom istraživanju da samo 28 od 80 pacijenata (35%) sa sumnjom na miokarditis ima povišene vrednosti troponina. Korišćenjem vrednosti troponina T u serumu sa graničnom vrednošću od 0.1 ng/mL, pokazali su da je senzitivnost za dokazivanje miokarditisa 53%, specifičnost 94%, pozitivna prediktivna vrednost 93%, i negativna prediktivna vrednost 56%.<sup>2</sup>

Kod naših pacijenata srčani biomarkeri bili su povišeni iznad graničnih vrednosti. Svi biomarkeri (CK, CK-MB i troponin) bili su značajno povišeni pri čemu su značajno veće vrednosti izmerene kod pacijenta koji je imao mioperikarditis što se može pripisati proširenosti zapaljenskog procesa koji je zahvatio veći deo srčanog tkiva, odnosno i miokard i perikard. Kao što je već pomenuto, od količine virusa i njegove virulence zavisi stepen zapaljenja i ste-

pen oštećenosti miocita pa se može smatrati da izrazito povišene vrednosti troponina u drugom slučaju koreliraju sa znatno većim stepenom oštećenja tkiva.

Terapija miokarditisa je uglavnom simptomatska i usmerena na lečenje pojedinih komplikacija. Restrikcija fizičke aktivnosti smanjuje srčani rad i miokardno oštećenje a pospešuje ozdravljenje pa je mirovanje neophodno u akutnoj fazi. Oksigenoterapija je potrebna hipoksičnim bolesnicima, kao i onima sa malim minutnim volumenom. Ukoliko dođe do pojave simptoma i znakova kongestivne srčane insuficijencije primenjuju se ACE inhibitori, beta-blokatori i diuretici. Pored toga, beta-blokatori se mogu koristiti i u prevenciji nastanka dilatativne kardiomiopatije u blažim oblicima miokarditisa, pri čemu se daje prednost primeni karvedilola kao jedinog leka čiji su pozitivni efekti dokazani u studijama. Na modelu miševa dokazano je da karvedilol zahvaljujući supresiji citokina i antioksidativnom svojstvu ima kardioprotektivno dejstvo i sprečava progresiju autoimunskog miokarditisa. Beta-blokatori mogu pomoći kod ovih pacijenata i u stabilizaciji vrednosti srčane frekvence koja može biti povišena zbog hipertermije i redukciju ventrikularnih i supraventrikularnih aritmija. Diuretici se koriste za eliminaciju viška tečnosti, i dokazano je na eksperimentalnom modelu da torasemid može smanjiti progresiju miokarditisa u dilatativnu kardiomiopatiju smanjenjem fibroze, veličine miocita i količine transformišućeg faktora rasta beta-1, kolagena III i aldosteron sintaze. Značajno je izbegavati upotrebu kortikosteroida u akutnoj fazi miokarditisa zbog toga što pospešuju replikaciju virusa, nekrozu mišićnih vlakana i pogoršanje toka bolesti. NSAID koriste se kao nespecifični antizapaljenski lekovi u terapiji. Na eksperimentalnom modelu akutnog virusnog miokarditisa dokazano je da ovi lekovi povećavaju zapaljenje i stopu mortaliteta tako da je njihova upotreba, u najnižim potrebnim dozama rezervisana za pacijente sa mioperikarditisom koji imaju normalnu funkciju leve komore i izražen bol u grudima.<sup>1</sup>

Iz prikazanih slučajeva može se videti da smo se tokom lečenja naših pacijenata pridržavali nezvaničnih preporuka za lečenje miokarditisa i mioperikarditisa. Obzirom da su pacijenti nakon nekoliko dana lečenja stabilizovani i da nije bilo nikakvih sekvela možemo potvrditi efikasnost opisane terapije kod pacijenata sa umerenim stadijumom bolesti.

Kada postoji dilema u postavljanju dijagnoze i razlikovanju miokarditisa i akutnog koronarnog sindroma od pomoći mogu biti činjenice do kojih je došla grupa autora koji su ispitivali 20 pacijenata sa miokarditisom koji imitira akutni infarkt miokarda. Pacijenti sa miokarditisom

su a) mlađe životne dobi i sa niskim kardiovaskularnim rizikom; b) prisutna je atipična evolucija EKG promena, sa postepenom normalizacijom ST-segmenta i bez razvoja Q zupca; c) atipičan je obrazac oslobađanja biomarkera, sa povišenim vrednostima na prijemu čak i ako je prošlo manje od pojave bola u grudima; d) normalan nalaz na koronarografiji.<sup>7</sup>

**LITERATURA:**

1. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on Myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59: 779-92.
2. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: Current trends in diagnosis and treatment. *Circulation.* 2006; 113: 876-890.
3. Cooper LT. Myocarditis. *NEJM.* 2009; 360: 1526-38.
4. Liu PP, Mason JW. Advances in understanding myocarditis. *Circulation.* 2001; 104: 1076-1082.
5. Chrysohoou C, Tsiamis L, Brili S, Barbestas J, Stefanidis C. Acute myocarditis from Coxsackie infection, mimicking subendocardial ischemia. *Hellenic J Cardiol.* 2009; 50: 147-150.
6. Sharif N, Dehghani P. Acute pericarditis, myocarditis and worse. *Can Fam Physician.* 2013; 59: 39-41.
7. Costantini M, Oreto G, Albanese A, et al. Presumptive myocarditis with ST-Elevation myocardial infarction presentation in young males as a new syndrome. Clinical significance and long-term follow-up. *Cardiovasc Ultrasound.* 2011; 9:1.



# Marfanov sindrom u oftalmologiji

## Marfan Syndrome in Ophthalmology

Mirjana A. Janičijević-Petrović<sup>1</sup>, Katarina Janičijević<sup>2</sup>, Andrijana Popović<sup>2</sup>

1. Clinic of ophthalmology, Clinical Centre Kragujevac in Kragujevac, Serbia  
2. Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Serbia

PRIMLJEN 11.12.2013.  
PRIHVACEN 16.06.2014.

Mirjana A. Janicijevic-Petrovic<sup>1</sup>, Katarina Janicijevic<sup>2</sup>, Andrijana Popovic<sup>2</sup>

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

RECEIVED 11.12.2013.  
ACCEPTED 16.06.2014.

### SAŽETAK

Autori prikazuju slučaj 59-godišnje pacijentkinje sa obostranom zadnjom luksacijom sočiva u staklasto telo, klinički kontrolisanim glaukomom i adherentnim leucomom rožnjača sa vaskularizacijom, a sa klinički dijagnostikovanim Marfanovim sindromom. Pacijentkinja je klinički kompletno obrađena u smislu očnih i sistemskih ispitivanja, kao i verifikacije genetske mutacije na fibrilin1-genu (FBN1). Pacijentkinji je postavljena dijagnoza Marfanovog sindroma na osnovu kliničke i genetske analize heterozigotne mutacije FBN1 gena, uz kliničke znake od strane očiju. Pacijentkinji je predlagana pars-plana vitrektomija sa lensektomijom, ili antiglaukomna operacija sa ugradnjom Ahmedove valvule u cilju kontrole sekundarnog glaukoma, ali krajnja odluka o terapiji je isključila hiruske module od strane referentnog tima experata. Kod naše pacijentkinje sekundarni glaukom je bio pod kliničkim, terapijskom kontrolnom.

**Ključne reči:** Marfanov sindrom; dislokacija sočiva; dijagnoza; terapija

### ABSTRACT

Authors report the case of a 59-year old woman with bilateral posterior lens luxation in vitreous, medically controlled glaucoma and corneal adherent leucoma with vascularization in whom Marfan syndrome was diagnosed. The patient underwent complete clinical eye and systemic examinations and blood samples were drawn for mutational screening of fibrillin1 gene (FBN1). The patient was diagnosed with Marfan syndrome on clinical basis do to genetic testing revealed a new heterozygous mutation in the FBN1 gene and described with ocular signs. The patient required pars plane vitrectomy with lensectomy, or Ahmed valve implantation in vitreous to control glaucoma secondary, but the finally treatment was without surgical modules from recommendation of referent expert team. In our patient glaucoma secondary was under therapy control.

**Keywords:** Marfan syndrome; lens subluxation; genetics; diagnosis; therapeutics.

### KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Mirjana A. Janičijević-Petrović, Oftamološka klinika, Klinički centar Kragujevac, Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac, tel: 034369828, e-mail: mira.andreja@yahoo.com

Mirjana A. Janicijevic-Petrovic, Clinic of ophthalmology, Clinical Centre of Kragujevac, Serbia, Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac, Serbia, tel:+38134369828, E-mail: mira.andreja@yahoo.com

## INTRODUCTION

The incidence of the Syndrome is 6 - 10 per 100,000 of population by year.

Marfan syndrome is the autosomal dominant connective tissue disorder characterized by ocular anomalies, skeletal, cardiovascular and other clinical problems. The cause is mutation in the gene for fibrillin1, due to the lack of elastic connective fibers and fiber mikrofibrilae lack the necessary strength. Luxation lentis is the most common ocular manifestation in 70 - 80 % of cases, but bilateral posterior dislocation is the rare feature. Syndrome is a connective tissue disorder with mitral valve prolapsed, aortic dilatation and dissection.

Ocular changes are myopia, glaucoma, and ectopic lens, flattening the cornea, cataract, iris and ciliary muscle hypoplasia, retinal detachment, with subsequent loss of vision. More than half of patients have dislocation of one or both lenses. Retinal detachment is one of the most severe complications, which can lead to blindness. Of affected, most individuals are heterozygous carriers of pathological genes.

Genetic cause of mutation of FBN1 encoding fibrillin synthesis and the locus of the gene located on long arm of 15th chromosome (15q21.1). The glycoprotein fibrillin is the main component of ligaments suspensors eye as elastin in the aorta and the second binder<sup>1</sup>.

In some patients, the disease can be very mild, while others severe and progressive.

Diagnosis is based on clinical examination, ophthalmologic examination, X-ray, ultrasound, CT, NMR and the genetic testing.

The treatment is symptomatic, use of local and systemic medicaments and if necessary, surgical therapy.

## METHODS

A 59-year old female was directed in Clinic of Ophthalmology in Kragujevac with decreased visual acuity of both eyes; with posterior luxation lentis of the both eyes. Anamnesis' dates indicated that our patient is diagnosed with Marfan syndrome for many years. Best corrected visual acuity (with +9.00 Dsph) of the right eye was 0.02, and of the left eye 0.001 (by Snellen test).

Intraocular pressures of the both eye were irregular, 22 mm Hg of the right eye and 23 mm Hg of the left eye, with anti-glaucomatous therapy. Having in mind that use of mi-

otic treatment can cause rotation of the lens-iris diaphragm anteriorly and may also contribute to the formation of such adhesions, we didn't use topical miotics. Secondary glaucoma was under clinical control with optimal topical therapy.

Slit examination of both eyes showed discrete corneal adherent leucoma with superficial vascularization and iris atrophy, figure 1. Careful slit-lamp examination of anterior segment should be conducted in patient with posterior dislocated lenses.



Figure 1. Ultrasound of luxation lens with ablation retina of the left eye

Indirect clinical ophthalmoscope of the both eyes showed posterior sub capsular opacities and exudation of vitreous. Fundus examination showed attenuated retinal vessels, macular atrophy with occasional pigment accumulation as clumps.

The both visual field were constricted. Ultrasound showed bilateral spontaneous complete posterior lens dislocation without ablation retina of the right eye, and with ablation retina of the left eye, figure 2.

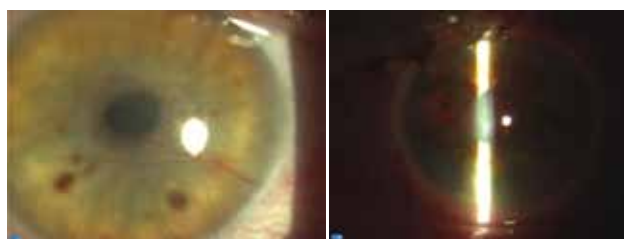


Figure 2. Leucoma corneae - vascularisata and subatrophia - iridis in Marfan syndrome

Complete blood, immunological and necessary clinical examinations were performed. Our patient has long limbs, chest deformity, hip deformity, flat feet and increased joint mobility. Characteristic of the patient's eyeball recessed, recessed lower jaw, elongated head and thick teeth. She also presented cardiovascular disorders such as aortic dilatation, dilatation of the pulmonary artery and thoracic aorta. Skin changes occur in form of stretch marks on the shoulders. One of her soon died from aortic dilatation rupture, and other son has the same clinical manifestations as his mother.

## DISCUSSION

Marfan syndrome is condition which affects ocular, musculoskeletal and cardiovascular system, in its bases is connective tissue disorder caused by mutations in fibrillin1 which is the major constituent of extracellular micro-fibrils. Many studies have established that syndrome is part of group of developmental disorders with complex effects on morphogenesis, homeostasis and organ functions<sup>1</sup>.

Many of other authors have described genotype-phenotype relationship of cohort in consecutive patients with isolated ectopic lentis secondary to ADAMTSL4 and FBN1 mutations. Their patients underwent detailed ocular, cardiovascular, skeletal examination and their ophthalmic features, including corneal problems, poor visual acuity, and direction of lens displacement, some of which we examined in our patient<sup>2</sup>.

The condition can cause the aggressive secondary glaucoma that requires surgical treatment with lensectomy, vitrectomy, and drainage device implantation in order to avoid its devastating progression into glaucomatous optic atrophy<sup>3</sup>. But in our opinion surgical treatment may represent high risk for our patient, due to her existing condition and secondary glaucoma which was under control.

Circulating TGF $\beta$ 1 is not diagnostic and therapeutic marker for Japanese patients with Marfan syndrome, although findings don't eliminate the possible association of TGF $\beta$  with the pathogenesis of Marfan syndrome, what we have not been able to confirm nor exclude, due to technical limits in genetic examinations<sup>4</sup>.

The Marfan syndrome shows symptoms in ophthalmology assessment are refractive errors and ectopic lentis. Pregnancy is time of increased cardiovascular and other risk for women with Marfan syndrome, particularly if aortic root exceeds 4 cm in the beginning of pregnancy. The diagnosis and management of Marfan syndrome requires multidisciplinary team approach, in view of its multisystem effects and phenotypic variability, which was our guideline in management of this condition in our patient<sup>5</sup>.

Pars plane lensectomy - vitrectomy and anterior chamber intraocular lens implantation appears to be an excellent technique for the management of ectopic lentis associated with Syndrome. A bimanual, closed-system endue-surgical technique avoids many of complications previously associated with surgery for ectopic lentis<sup>6</sup>. After performing an examination on our patient, vitreoretinal-surgical team, from Belgrade, gave opinion not to perform any surgery, due to high risk for our patient caused by a connective tissue disorder.

Marfan syndrome is result from mutation of the FBN1 gene on human chromosome 15. It is still difficult to use modern genetic testing for diagnosis because Marfan Syndrome can be caused by many different mutations in FBN1, a large gene with 65 coding segments, while mutations in other genes can cause overlapping phenotypes<sup>7</sup>.

Although historically Marfan syndrome has been considered as condition caused by the deficiency of structural extracellular matrix protein, fibrillin1, the study of Marfan mouse models and Marfan-related conditions has shifted our current understanding to pathogenic model that involves dis-regulation of the cytokine-transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) signaling. The recent insights into pathogenesis of syndrome and related disorders have offered prime example of translational medicine with immediate bridge between molecular findings and therapeutic options, and we set high hopes in these future, from gene to therapy<sup>8</sup>.

Other authors have examined the development, composition, and structural organization of ciliary zonal of the mouse. The large glycoprotein enriched in force-bearing tissues, fibrillin1, is prominent constituent of the mouse zonal (characterized by lens dislocation). The development and arrangement of the murine ciliary zonal are similar to those of humans, and consequently the mouse eye may be the useful model in which to study ocular complications of Marfan syndrome, which can be subject of our future researches<sup>9</sup>.

Retinal detachment in Marfan syndrome is complete in 75% of the eyes. More than half, 56% had a retinal break in temporal half of the retina, and 83% had at least a break in temporal half of the retina, which coincides with our the data. Currently available vitreous retinal surgical techniques result in successful reattachment of the retina in approximately 86% of the eyes, whose surgical experience we don't have for now, because our patient already had reattachment surgery which resulted in repeated ablation, but the clinical characteristics are the same<sup>10</sup>.

## CONCLUSION

The patient was diagnosed with Marfan syndrome on clinical basis do to genetic testing revealed a new heterozygous mutation in the FBN1 gene and described with ocular signs. In our patient glaucoma secondary was under topical therapy control.

The patient required pars plane vitrectomy with lensectomy or Ahmed valve implantation in the vitreous cavity to establish long-term control in her glaucoma, but the finally treatment was without surgical modules from recommendation of referent expert team.

**REFERENCES**

1. Ramirez F, Dietz HC. Marfan syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Curr Opin Genet Dev* 2007; 17(3):252-8.
2. Chandra A, Aragon-Martin JA, Hughes K, et al. A genotype-phenotype comparison of ADAMTSL4 and FBN1 in isolated ectopic lentis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(8):4889-96.
3. Milla E, Leszczynska A, Rey A, Navarro M, Larena C. Novel FBN1 mutation causes Marfan syndrome with bilateral ectopia lentis and refractory glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2012; 22(4):667-9.
4. Ogawa N, Imai Y, Nishimura H, et al. Circulating transforming growth factor  $\beta$ -1 level in Japanese patients with Marfan syndrome. *Int Heart J* 2013; 54(1):23-6.
5. Dean JC. Marfan syndrome: clinical diagnoses and management. *Eur J Hum Genet* 2007; 15(7):724-33.
6. Koenig SB, Mieler WF. Management of ectopia lentis in a family with Marfan syndrome. *Arch Ophthalmol* 1996; 114(9):1058-61.
7. Summers KM, West JA, Hattam A, Stark D, McGill JJ, West MJ. Recent developments in the diagnosis of Marfan syndrome and related disorders. *Med J Aust* 2012; 197(9):494-7.
8. Bolar N, Van Laer L, Loeys BL. Marfan syndrome: from gene to therapy. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24(4):498-504.
9. Shi Y, Tu Y, De Maria A, Mecham RP, Bassnett S. Development, composition and structural arrangements of the ciliary zonule of the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sc* 2013; 54(4):2504-15.
10. Sharma T, Gopal L, Shanmugam MP, et al. Retinal detachment in Marfan syndrome: clinical characteristics and surgical outcome. *Retina* 2002; 22(4):423-8.

# Neki od prirodnih izvora supstanci sa antitumorskim efektima

## Some natural sources of substances with antitumor effects

Mihailo Z. Kipić<sup>1</sup>, Olivera Z. Milovanović<sup>1</sup>

Mihailo Z. Kipic<sup>1</sup>, Olivera Z. Milovanovic<sup>1</sup>

1. Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevcu, Srbija

1. Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

PRIMLJEN 03.05.2014.

PRIHVACEN 02.07.2014.

RECEIVED 03.05.2014.

ACCEPTED 02.07.2014.

### SAŽETAK

Podaci o upotrebi prirodnih supstanci u terapiji tumora datiraju od davnina o čemu govore zapisi iz Rusije, Indije, Kine i Japana. Prirodne supstance koje pokazuju antitumorske efekte se koriste u vidu osnovne ili pomoćne terapije. Antitumorske supstance izolovane iz biljaka koje su našle kliničku primenu su npr. *Vinca rosea* (vinka alkaloidi), *Camptotheca acuminata* (kamptotecin), *Podophyllum peltatum* (epipodofilotoksini), *Taxus brevifolia* (paklitaksel, docetaksel). Druge biljke sadrže velike hemijske grupe aktivnih principa, među kojima su detaljnije istražene pojedinačne supstance koje su pokazale antitumorsko dejstvo npr. flavopirodol, homoharingtonin, beta lapačon, kombretastatin i dr. Antitumorski efekat imaju i supstance izolovane iz drugih prirodnih izvora (gljive, mikroorganizmi). Neke gljive sadrže supstance koje imaju antitumorsko dejstvo, a među njima su i jesive vrste (*Agaricus bisporus*, *Agaricus blazei*, *Pleurotus ostreatus*, *Lentinus edodes*, *Grifola frondosa* i dr.). U ovom radu naveden je ograničen broj primera prirodnih izvora supstanci sa antitumorskim efektima, ali je broj onih koji nalaze put do kliničke primene, kao i onih koji su u aktuelnom procesu istraživanja sve veći usled porasta pojave različitih malignih oboljenja.

Ključne reči: biološki proizvodi; biljke, medicinske; antitumorski lekovi.

### ABSTRACT

There has been an evidence of use of natural substances against tumors since ancient times as confirming records originate from Russia, India, China and Japan. Natural substances with antitumor effects could be used as basic or adjuvant therapy. There are antitumor substances which have found way in clinical use e.g. *Vinca rosea* (vinca alkaloids), *Camptotheca acuminata* (camptothecin), *peltatum* (epipodophyllotoxins), *Taxus brevifolia* (paclitaxel, docetaxel). There are other plants containing large groups of chemically active principles, among which some substances have been studied more thoroughly for antitumor activity as are flavopirodol, homoharringtonin, beta lapachon, flavopiridol, homoharringtonine, beta lapachone, combretastatin etc. Some species of fungi and microorganisms represent also the source of antitumor substances. Among some mushrooms which contain antitumor substances are also some edible species (*Agaricus bisporus*, *Agaricus blazei*, *Pleurotus ostreatus*, *Lentinus edodes*, *Grifola frondosa* i dr.). In this work we presented a limited number of natural sources of antitumor substances, but the number of those in clinical practice as well as of those which are being currently studied are constantly growing, as a consequence of increasing presence of different malign diseases.

Key words: biological products; plants, medicinal; antineoplastic agents.

#### KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Olivera Z. Milovanović, Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, tel:034306800 lok.225, e-mail: olivera.milovanovic@fondmt.rs

Olivera Z. Milovanović, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia, Phone: +38134306800 ext.225., e-mail: olivera.milovanovic@fondmt.rs



Tumor je bolest o kojoj postoje svedočanstva iz vremena koje se danas smatra davnom prošlošću - u egipatskim papi-rusima iz 3730. god. pre nove ere postoje zapisi o zloćudnim tumorima. Primenjivana terapija tumora u različitim delovima sveta je bila hirurška i često uz upotrebu lekovitih biljaka, o čemu postoje stari zapisi u Rusiji, Indiji, Kini, Japanu.<sup>1,2</sup> Jedan broj supstanci korišćenih u savremenoj terapiji tumora potiču iz prirodnih izvora (kopnene ili morske biljke, mikroorganizmi i životinje). Najpoznatiji klasični primeri antitumorske terapije poreklom iz prirodnih izvora su vinkristin, irinotekan, etopozid i paklitaksel, a razvijene su i novije generacije (taksani, antraciklini). Osim lekovitih biljaka, prirodni izvori antitumorskih supstanci su mikroorganizmi (aktinomycin D, bleomicin, doksorubicin), morske životinje - prva antitumorska supstanca izolovana iz organizma morske životinje je bio citarabin i gljive, od kojih su mnoge i jestive. Neke od ovih supstanci poreklom iz prirodnih izvora su deo savremene terapije, a neke su u različitim fazama ispitivanja. Autori su želeli da izlože kraći pregled aktuelnih podataka o supstancama prirodnog porekla sa antitumorskim delovanjem.

#### *Biljni izvori prirodnih antitumorskih supstanci*

Smatra se da je za tumor Hipokrat prvi upotrebio grčku reč karkinos, ali je istorija oboljevanja od tumora beležena i pre toga. Staro-kineska medicina je tumore klasifikovala kao „proste“, „zlataste“, „postojane“, a indijska medicina je tumore odstranjivala hirurški u 15. veku pre nove ere. U starim ruskim letopisima iz 1287. god. opisani su slučajevi tumora donje usne i želuca, a termini „kankrin“ i „kanser“ su korišćeni u periodu od 13.-15. veka kada su se pojavili u ruskim rečnicima stranih izraza označavajući „rak“ vodenu životinju i bolest. Termin „rak“ za zloćudne tumore se u Rusiji utvrdio krajem 17. veka, što se može smatrati poreklom i identičnog termina u našem jeziku.<sup>2</sup> Saznanja o tumorima i antitumorskoj terapiji su bila spora i uslovljena razvojem patološke anatomije, koja je napredovala tokom 18. veka, zbog čega se smatra da se onkologija formirala u 19. veku. Nasuprot tome u toku poslednjih 50 godina nova saznanja su se pojavljivala brzo, a razvoj komunikacije omogućio je akumulaciju relevantnih podataka.

Lekovite biljke su korišćene u lečenju tumora u različitim delovima sveta. U starim japanskim zapisima se spominje upotreba zelenog čaja protiv tumora dojke, što je danas i potvrđeno - epigalokatehin-3-galat (ECGC) kao najvažniji antioksidant zelenog čaja usporava rast raka dojke na životinjskom modelu.<sup>1</sup> Antitumorsko delovanje šafrana (*Crocus sativus*) i njegovog izolovanog sastojka krocina je utvrđeno i na životinjama i na kulturama ćelija. Šafran je začinska biljka, ali se u tradicionalnoj medicini koristi pro-

tiv povraćanja, astme, bronhitisa, kardiovaskularnih bolesti i kancera. Smatra se da osim antitumorskog delovanja ima antioksidantno, hipolipemijsko, antikonvulzivno delovanje. Posebno je proučavan mehanizam antitumorskog delovanja na kanceru pluća.<sup>3-5</sup> Tradicionalna upotreba nekih smola *Commiphora* vrsta (*Commiphora wightii*, sin. *C. mukul*) je bila najčešća u kombinacijama biljaka koje koristi Ajurvedska medicina. Savremena istraživanja su potvrdila opravdanost ove upotrebe. *Commiphora* vrste (*Commiphora mukul*, *Commiphora myrrha* itd.) imaju antitumorsko delovanje.<sup>6-8</sup>

Antitumorsko delovanje je utvrđeno za određene supstance izolovane iz lekovitih biljaka. Vinka alkaloidi potiču iz biljke *Vinca rosea* sin. *Catharanthus roseus*, a prvi izolovani alkaloidi su bili vinkristin, vinblastin i vindesin. Kasnije su se pojavili vinka alkaloidi druge generacije. Prvi od njih je bio vinorelbin, koji je nastao modifikovanjem strukture vinblastina, a njegov sintetski derivat je vinflunin koji se danas koristi za tumore urinarnog trakta.<sup>1,9,10</sup> Klinički se upotrebljavaju vinblastin, vinorelbin, vinkristin i vindesin. Vinka alkaloidi su standardna hemioterapijska sredstva, a druga grupa po stepenu upotrebe hemioterapijskih lekova. Klasični vinka alkaloidi se primenjuju za hematološke i limfatične neoplazme (vinkristin) ili za tumore dojke ili testisa (vinblastin). Noviji oblici vinka alkaloida se koriste protiv čvrstih tumora pluća, dojke i ovarijuma, a neželjena dejstva su mijelosupresija i neurotokičnost. Vinorelbin se koristi protiv čvrstih tumora pluća i dojki, ima manju neurološku toksičnost, a neželjeno dejstvo je granulocitopenija. Vinflunin se koristi za urinarne tumore, tumore dojke i pluća, a neželjeni efekti su mijelosupresija i opstipacija. Vinka alkaloidi se primenjuju kratkom intravenoznom injekcijom jednom nedeljno (1-15 min.), a vrlo retko u obliku infuzije. Vinorelbin je jedni oralni oblik koji se takođe primenjuje jedanput nedeljno.<sup>9,10</sup>

Kamptotecin je izolovan 1966. god iz biljke *Camptotheca acuminata* koja raste u Kini. Ekstrakt ove biljke je pokazao delovanje protiv leukemije i čvrstih tumora. Zbog velike toksičnosti kamptotecina bilo je potrebno skoro 30 godina rada na prevazilaženju ovog nedostatka. Formulacije koje imaju terapijsku primenu u praksi su dva semisintetska analoga kamptotecina - irinotekan za terapiju kolorektalnog i topotekan za terapiju ovarijalnog i plućnog kancera. U toku su ispitivanja drugih derivata - lurtotekan, egzatekan mezilat, gimatekan, zbog prednosti da nisu substrati za P-gp (P-glikoprotein) i BCRP (Breast Cancer Resistance Protein).

Epipodofilotoksini su dobijeni iz korena *Podophyllum pelatum* i uvedeni su u antitumorsku terapiju. Tokom 50'-tih i 60'-ih godina ispitivano je oko 600 derivata, da bi danas u terapiji bila prihvaćena dva oblika - etopozid i tenipozid. Etopozid se upotrebljava protiv ovarijalnog, kancera pluća

i testisa, horiokarcinoma, limfoma i akutne mijeloidne leukemije. Tenipozid je odobren za tumore u CNS-u, maligni limfom i kancer bešike. Etopozid pokazuje kao neželjeno dejstvo mijelosupresiju, a toksičnost ograničava veličinu doze zbog pojave leukopenije, dok je trombocitopenija izražena u manjem stepenu. Neželjena dejstva u digestivnom traktu su u većem procentu bila prisutna kod pacijenata koji su koristili oralni oblik etopozida u odnosu na infuzioni, a pojava alopecije je reverzibilna.<sup>1</sup>

Paklitaksel je prvobitno dobijen ekstrakcijom iz vrste *Taxus brevifolia*, a danas se dobija semisintetski od 10-deacetilbakatina III iz vrste *Taxus baccata*. Docetaksel se takođe dobija iz 10-deacetilbakatina III. Da bi se smanjila pojava rezistencije tumorskih ćelija na taksane, kao i poboljšala podnošljivost noviji oblici se ispituju u kombinaciji sa različitim supstancama (albumin, emulzije, nanočestice, lipozomi, prekurzori), a za neka srodna jedinjenja je utvrđeno da deluju na tumorske ćelije rezistentne na paklitaksel (abraxsan, ST-2103). Paklitaksel i docetaksel su hidrofobni. Sadrže taksansko jezgro i dve grupe koje su odgovorne za njihovu biološku aktivnost - estarsku grupu na položaju S13 i četvoročlani prsten u položaju S-<sup>4,5</sup>. Zbog slabe rastvorljivosti, u terapiji se aplikuju uz dva različita polioxietilovana surfaktanta, koji su nažalost uzrok neželjenog dejstva (periferna neuropatija, hiperosetljivost, a zabeleženo je i da menjaju farmakokinetički profil taksana). U upotrebi su za čvrste tumore (ovarijuma, dojki, pluća, glave, vrata, ezofagusa, bešike, testisa) i za hematološke neoplazme. Koriste se kao pojedinačni sastojci ili u kombinaciji sa drugim hemioterapijskim sredstvima. Neželjena dejstva su pojava neutropenije, mukozitisa, neuropatije, hiperosetljivosti. Docetaksel ima manju neurotoksičnost od paklitaksela.

Molekulski mehanizmi delovanja biljnih antitumorskih supstanci

Antitumorske supstance prirodnog porekla imaju različite molekulske mehanizme delovanja. Epigalokatehin (ECGC) inhibira preživljavanje tumorske ćelije na više načina – suprimira ekspresiju androgen receptora, a na apoptozu utiče aktivacijom kaspaze. ECGC takođe inhibira telomerazu i smanjuje produkciju NO. Svi polifenoli utiču na mitogen-aktivirajuće protein kinaze i protein kinaze C, smanjuju ili povećavaju odnose protein/mRNA uključujući onkogene i tumor- supresirajuće gene. Polifenoli sprečavaju metastaze delovanjem na urokinazu i matriks metaloproteinaze, smanjuju angiogenezu snižavajući vaskularni endotelni faktor rasta. Najskorija istraživanja su pokazala da ECGC smanjuje aktivnost dihidrofolat reduktaze, čime utiče na sintezu proteina.<sup>1</sup>

Šafran (*Crocus sativus*) dovodi do morfološke promene i apoptoze kulture ćelija humanog alvelarnog tumora (bazalnih epitelijalnih ćelija), aktivacijom kaspaza-zavisnog mehanizma.<sup>3-5</sup>

Gugulsteron je glavni aktivni sastojak smole biljke *Commiphora wightii* (sin. *C. mukul*) za koji je utvrđeno da suprimira nastanak i rast tumora. Ima steroidnu strukturu kojom može da se veže za farnezoidni X receptor i modulira ekspresiju proteina koji učestvuju u apoptozu, angiogenezi i metastatskim procesima, utičući tako na proliferaciju tumorskih ćelija i njihovo preživljavanje. Gugulsteron utiče na ekspresiju gena regulacijom različitih transkripcijskih faktora (NF-kapaB, STAT-3 i C/EBP alfa) i drugih receptora steroidne strukture (androgeni i glukokortikoidni receptori).<sup>6-8</sup>

Mehanizam delovanja *Commiphora myrrha* vrste je privukao pažnju istraživača zbog osobine da deluje ne samo na tumorske ćelije, već posebno na one na koje drugi antitumorski lekovi nisu delovali. Smatra se da ova biljna vrsta sadrži supstance koje inaktiviraju protein koji hiperprodukuje posebno tumorske ćelije dojke i prostate (Bcl-2). Iako je delotvornost sastojaka ove vrste manja od drugih antitumorskih sastojaka izolovanih iz biljka (vinkristin, paklitaksel i dr.) njihova posebna prednost je u tome što deluju na tumorske ćelije ne oštećujući zdrave, što je retka osobina ovakvih supstanci.<sup>9</sup>

Klasični vinka alkaloidi (vinblastin) prekidaju mitotske procese, tako što se vezuju za beta tubulin i sprečavaju njegovu polimerizaciju sa alfa tubulinom u mikrotubule. Noviji vinka alkaloidi (vinorelbin i vinflunin) imaju drugačiji mehanizam delovanja od vinblastina i koji nije razjašnjen. Poznato je da delovanje novijih generacija vinka alkaloida nije isključivo vezano za mikrotubule, s obzirom da se oni slabije vezuju za beta tubulin od vinblastina. Pojava multiple rezistencije je primećena, a vezana je za prekomernu ekspresiju p-glikoproteina (P-gp) i MRP proteina (Multidrug Resistance Protein), usled čega se smanjuje intracelularna akumulacija vinka alkaloida u tumorskoj ćeliji i smanjuje citotoksičnost.

Irinotekan i topotekan deluju kao inhibitori topoizomerase I. Koriste se za terapiju hematoloških i čvrstih neoplazmi. Kamptotecinski derivati imaju petočlanu strukturu koja sadrži hiralni centar u poslednjem laktoskom prstenu. Za citotoksičnu aktivnost je odgovorna hidroksilna grupa na hiralnom centru, a laktoski prsten obezbeđuje specifično delovanje na topoizomerasu I. Topoizomerase I i II smanjuju torzioni napon dvostruko uvijenog lanca DNK i nakon odvijanja lanca olakšavaju replikaciju, rekombinaciju i transkripciju DNK. Topoizomerasa I se vezuje kovalent-



nom vezom za dvostruko uvijeni lanac DNK reverzibilnom transesterifikacijom gradeći kompleks topoizomeraza I-DNK, koji se lako može raskinuti. Topotekan i irinotekan uzrokuju oštećenje tumorske DNK stabilizacijom kovalentne veze u kompleksu topoizomeraza I-DNK.

Epipodofilotoksini etopozid i tenipozid primnjeni u terapijskim dozama, za razliku od kamptotecina, ne deluju preko mikrotubula, već je cilj njihovog delovanja topoizmeraza II. Topoizmeraza II, kao nuklearni enzim menja terciarnu strukturu DNK i uzrokuje reverzibilno odvrtnje i prekidanje lanca DNK, što etopozid i tenipozid ometaju formirajući kompleks sa topoizmerazom II i DNK. Sprečavajući ponovno spajanje DNK lanca na mestu prekida, prisustvom epipodofilotoksina DNK lanac se trajno prekida i uzrokuje ćelijsku smrt. Tumorske ćelije razvijaju rezistenciju na ove supstance – oba epipodofilotoksina su substrati za membransku pumpu P-gp, a u rezistentnim ćelijama uočava se i ekspresija gena *mdr-1* koji dekodira P-gp. Da bi se prevazišao problem rezistencije, klinički su ispitivane kombinacije etopozida i substrata za P-gp, koji nije citotoksičan. Od drugih vidova rezistencije su uočeni mutacije (*r53*) ili smanjena ekspresija topoizomeraze II.

Taksani deluju citotoksično stabilišući mikrotubule (suprotno od vinka alkaloida koji ih destabilišu). Pošto oni promovišu spajanje mikrotubula i sprečavaju time njihovu depolimerizaciju, na ovaj način utiču na veliki broj normalnih ćelijskih funkcija koje zavise od ravnoteže između tubulina i mikrotubula. I paklitaksel i docetaksel se vezuju za subjedinicu 3 tubulina, ali na različitom mestu od mesta vezivanja gnaozin trifosfata, kolhicina, vinblastina i podofilotoksina. Docetaksel ima skoro 2 puta veći afinitet za mesto vezivanja od paklitaksela i izaziva polimerizaciju tubulina pri nižoj kritičnoj koncentraciji tubulina. Ova dva taksana utiču različito na ćelijski ciklus – paklitaksel inhibira G2-M fazu, dok je docetaksel najjači citotoksični efekat u S fazi. Taksani deluju i drugim mehanizmima koji ne uključuju mikrotubule – izazivaju apoptozu pojačanom fosforilacijom Bcl-2, smanjuju ekspresiju alfa tumor nekroze faktora (TNF- $\alpha$ ) i pojačavaju oslobađanje TNF- $\alpha$ . Nažalost javlja se rezistencija tumorskih ćelija na taksane, ali mehanizam nije potpuno razjašnjen zbog čega se smatra da više faktora utiču na pojavu rezistencije: prekomerna ekspresija membranske pumpe P-gp proteina, mutacije alfa i beta tubulina, poremećena ekspresija MAP proteina (Microtubule-Associated Protein) i dr. Ukrštena rezistencija između paklitaksela i docetaksela nije klinički uočena.<sup>11</sup>

#### Druge biljne antitumorske supstance

Istraživani su flavopirodoli, homoharingtonin, beta lapačoni, kombretastatin.

Flavopirodoli – sintetski flavoni, derivati rohitukina izolovanog iz herbe *Amoora rohituka* i *Dysoxylum binectariferum*. Ispitivan je u fazama I i II, za hematološke i čvrste tumore. Neželjeno dejstvo je dijareja. Ispitivana je i kombinacija flavopirodola sa paklitakselom ili cisplatinom za ovarijalni i periotenealni kancer. Pozitivan klinički efekat flavopirodola i cisplatina je uočen na ćelijama rezistentnim na cisplatin.<sup>1,12</sup>

Homoharingtonin je alkaloid izolovan iz vrste *Phalotaxus harringtonia*, a istražuje se delovanje u leukemiji.<sup>13</sup>

Beta lapačoni su izolovani iz južno-američkog lapačono drveta *Tabebuia avellanedae*, a predloženi mehanizam je inhibicija topoizomeraze I.<sup>14,15</sup>

Kombretastatin je izolovan iz vrste *Combretum caffreum* i smatra se da inhibira tumorsku vaskularizaciju.<sup>16,17</sup>

Neke biljne supstance su ispitivane u kom stepenu usporavaju karcinogenezu (kurkumin, rezveratrol). Antitumorsko delovanje kurkumina izolovanog iz *Curcuma longa* je detaljno proučavano i na kulturama ćelija i na životinjskim modelima, zbog čega su predloženi i unapređeni modeli sa nanočesticama kao nosačima za biljnu komponentu.<sup>18</sup> Kurkumin ima dobar toksikološki profil – bezbednim unosom smatraju se količine do 8000 miligrama na dan, zbog čega je u fazi II ispitivanja. Rezveratrol deluje na sve tri faze karcinogeneze (inicijacija, promocija i progresija) i ispitivan je in vivo i in vitro, i njegovi prekurzori i derivati. Polidatin se smatra prirodnim prekurzorom rezveratrola koji deluje na kolorektalni kancer.<sup>19,20</sup>

Ekstrakt korena vrste *Astragalus membranaceus* decenijama je korišćen u tradicionalnoj Kineskoj medicini kao efikasni tretman prehlada, dijareja, stanja umora, anoreksije i srčanih oboljenja, ali je proučavan i kao potencijalno antitumorsko sredstvo. Ukupni saponini izolovani iz vrste *Astragalus membranaceus* su pokazali inhibiciju rasta ćelijske linije kancera želuca, smanjujući invazivnost kancera i indukujući apoptozu.<sup>21</sup> Efikasnost ekstrakta *Astragalus membranaceus* kao pomoćne terapije u terapiji kancera je utvrđena i meta analizom kliničkih studija sprovedenih na pacijentima obolelim od karcinoma pluća. Primenjen uz radioterapiju, zabeležen je porast terapijske efikasnosti i smanjenje toksičnih efekata.<sup>22</sup> Formononetin, jedan od izoflavona izolovan iz vrste *Astragalus membranaceus* je ispitivan za terapiju cervikalnog karcinoma, jer je utvrđena dozno-zavisna indukcija apoptoze kancerogenih HeLa ćelijskih linija cerviksa.<sup>23</sup>

### Druge prirodne antitumorske supstance

Biološki aktivni polisaharidi izolovani iz kvasaca, gljiva ili mikroorganizama su pokazali antitumorsko dejstvo.

Kordicepin, nuklozdni derivat izolovan iz vrste *Cordyceps* pokazao je imunomodulatorno i antitumorsko delovanje.<sup>24,25</sup> Ekstrakt vrste *Cordyceps militaris* na modelu tumora kod miševa pojačava odgovor T ćelija, a na drugom modelu je pokazao da uzrokuje dozno zavisnu stimulaciju produkcije NO i aktivaciju transkripcijskog faktora NF- $\kappa$ B, zbog čega je predložen kao pomoćni tretman u terapiji kancera.

Posebno su proučavani polisaharidi beta glukani, koji se mogu izolovati iz različitih vrsta gljiva imaju antitumorsko delovanje. Nejestiva gljiva *Ganoderma lucidum* je tradicionalno korišćena protiv različitih oboljenja, uključujući i kancer, ali i jestive gljive sadrže antitumorska jedinjenja - *Agaricus bisporus*, *Agaricus blazei*, *Pleurotus ostreatus*, *Lentinus edodes*, *Grifola frondosa* i dr.<sup>26</sup>

Jedan u vodi rastvoran polisaharadid izolovan iz gljiva maitake (*Grifola frondosa*) pokazao je imunomodulatorno delovanje. Stimulaciju sekrecije citokina smatra se da ostvaruje vezivanjem za dektin-1 (dendritic cell-associated C-type lectin-1). Proučavan je i njegov uticaj na angiogenezu. U in vitro testu ovaj polisaharad inhibirao je proliferaciju endotelijalnih ćelija, zbog čega se dozno-zavisni odgovor u inhibiciji angiogeneze smatra mehanizmom antitumorskog delovanja. Oralno ili intraperitonealno aplikovan izolovani polisaharid iz maitake gljiva je smanjio rast tumora na mišjem modelu tumora.<sup>27-29</sup>

Druga vrsta jestivih gljiva, poznata kao šitake (*Lentinus edodes*) takođe poseduje antitumorsko dejstvo. Izolovan je polisaharid koji se sastoji od glukoze, galaktoze, manoze i ksiloze koji je u in vivo testu usporio rast tumorskih ćelija.<sup>30</sup> Kao efekat pomoćnog post-operativnog tretmana pacijenata obolelih od kancera dojke, a koji su simultano dobijali hormonsku terapiju i ekstrakt šitake gljiva zabeležen je poboljšan rezultat na skali za kvalitet života i nivo citokina.<sup>31</sup> Iz šitake gljiva je u prečišćenom obliku dobijen lentinan -osnova  $\beta$ -(1, 3)-glukana koji sadrži  $\beta$ -(1, 6) bočne grane. Odobren je za pomoćnu terapiju gastričnog kancera u Japanu. Hemioterapija i imunoterapija primenjena uz lentinan produžila je život pacijentima sa uznapredovalim oblikom gastričnog kancera u poređenju sa pacijentima koji nisu dobijali lentinan. Pokazan je i citotoksični sinergizam lentinana sa monoklonskim antitelima u toku terapije trastuzumabom.<sup>32</sup>

Polisaharid tipa  $\beta$ -glukana izolovan iz jestive gljive Agar-

icus blazei Murill, koja spada u zdrave hranljive namirnice, deluje imunostimulatorno i smatra se da sprečava nastanak hroničnih patoloških procesa uključujući i kancer. Hemo-protektivna aktivnost  $\beta$ -glukana se objašnjava modulacijom genske ekspresije, a utvrđena je na ćelijskim linijama sa osteosarkomom, gde je zabeležena indukcija apoptoze uz minimalne toksične efekte.<sup>33,34</sup> In vivo studija sprovedena na miševima obolelim od leukemije pokazala je da primena ekstrakta *Agaricus blazei* Murill uzrokuje dozno-zavisno pojačanu aktivnost prirodnih ćelija ubica i fagocitozu, a ekstrakt ove gljive utiče na određene citokine (rast nivoa interleukina (IL)-1 $\beta$ , IL-6 i interferona- $\gamma$  a redukcija nivoa IL-4).<sup>35</sup>

Polisaharidni kompleks izolovan iz opni gljivica kvasca je još '50tih godina prošlog veka nazvan zimozan. Sastoji se od glukana i manana. Dobija se u obliku praška koji se ne rastvara u vodi, a sastav i biološki kvalitet zavise u velikoj meri od tehnologije dobijanja. U prvim eksperimentima uočena je sposobnost zimozana da uzokuje dvofaznu promenu otpornosti organizma. Na životinjskom modelu zimozan je uzrokovao prvo kratkotrajnu fazu snižene otpornosti, a zatim se uspostavila trajna povišena rezistentnost. Utvrđeno je da zimozan sprečava rast indukovanog ili transpliranog tumora, a primenjivan simultano sa citotoksičnim supstancama štiti limfocite od toksičnog dejstva hemioterapije. Klinički je ispitivan '70tih godina u Ukrajini u toku hemioterapije i radioterapije na pacijentkinjama obolelim o tumora reproduktivnih organa gde je zabeležena smanjena pojava leukopenije.<sup>2</sup> Savremena istraživanja zimozana na implantiranom tumoru životinja takođe potvrđuju efekat usporavanja tumorskog rasta pri simultanom tretmanu zimozanom i radioterapijom.<sup>36</sup> Mišljenja o mogućnosti široke upotrebe u antitumorskoj terapiji zimozanom su podeljena, zbog čega je trenutno na raspolaganju u obliku suspenzije za intramuskularnu primenu kao stimulator hematopoeze, za prevenciju leukopenije u toku hemioterapije i radioterapije.

Područje istraživanja o antitumorskom dejstvu prirodnih supstanci je široko i bogato je podacima. Autori smatraju da se nisu približili iscrpnom pregledu podataka o aktuelnim vrstama biljaka koje su istraživane u terapiji karcinoma kao i ostalih prirodnih izvora antitumorskih supstanci (*Viscum album*, *Innotus obliquus* i dr.),<sup>37,38</sup> već da su ovim izlaganjem ukazali na bogatstvo prirodnog materijala i nekih iskorišćenih mogućnosti u antitumorskoj terapiji koje on pruža.

## LITERATURA

1. Nobili S, Lippi D, Witort E, et al. Natural compounds for cancer treatment and prevention. *Pharmacol Res* 2009; 59: 365-78.
2. Balickij KP, Voroncova AL. *Lekovite biljke i rak*. Nauka, Beograd 1994.
3. Samarghandian S, Borji A, Farahmand SK, Afshari R, Davoodi S. Crocus sativus L. (saffron) stigma aqueous extract induces apoptosis in alveolar human lung cancer cells through caspase-dependent pathways activation. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 417928.
4. Bolhassani A, Khavari A, Bathaie SZ. Saffron and natural carotenoids: Biochemical activities and anti-tumor effects. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1845: 20-30.
5. Bathaie SZ, Miri H, Mohagheghi MA, Mokhtari-Dizaji M, Shahbazfar AA, Hasanzadeh H. Saffron Aqueous Extract Inhibits the Chemically-induced Gastric Cancer Progression in the Wistar Albino Rat. *Iran J Basic Med Sci* 2013; 16: 27-38.
6. Xiao D, Zeng Y, Prakash L, Badmaev V, Majeed M, Singh SV. Reactive oxygen species-dependent apoptosis by guggulipid extract of Ayurvedic medicine plant *Commiphora mukul* in human prostate cancer cells is regulated by c-Jun N-terminal kinase. *Mol Pharmacol* 2011; 79: 499-507.
7. Mothana RA, Lindequist U, Gruenert R, Bednarski PJ. Studies of the in vitro anticancer, antimicrobial and antioxidant potentials of selected Yemeni medicinal plants from the island Soqatra. *BMC Complement Altern Med* 2009; 9: 7.
8. Shishodia S, Harikumar KB, Dass S, Ramawat KG, Aggarwal BB. The guggul for chronic diseases: ancient medicine, modern targets. *Anticancer Res* 2008; 28: 3647-64.
9. Schutz FA, Bellmunt J, Rosenberg JE, Choueiri TK. Vinflunine: Drug safety evaluation of this novel synthetic vinca alkaloid. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10: 645-53.
10. Moudi M, Go R, Yien CY, Nazre M. Vinca Alkaloids. *Int J Prev Med* 2013; 4: 1231-1235.
11. Kinghorn D, Farnsworth N, Soejarto D, Cordell G, Pezzuto J, Udeani G. Novel strategies for the discovery of plant-derived anticancer agents. *Pure Appl Chem* 1999; 71: 1611-18.
12. Bible KC, Peethambaram PP, Oberg AL, et al. A phase 2 trial of flavopiridol (Alvocidib) and cisplatin in platinum-resistant ovarian and primary peritoneal carcinoma: MC0261. *Gynecol Oncol* 2012; 127: 55-62.
13. Huang BT, Zeng QC, Zhao WH, Tan Y. Homoharringtonine contributes to imatinib sensitivity by blocking the EphB4/RhoA pathway in chronic myeloid leukemia cell lines. *Med Oncol* 2014; 31: 836.
14. Kim IS, Kim Y, Kwak TH, Yoo HH. Effects of  $\beta$ -lapachone, a new anticancer candidate, on cytochrome P450-mediated drug metabolism. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 72: 699-702.
15. Blanco E, Bey EA, Khemtong C, et al. Beta-lapachone micellar nanotherapeutics for non-small cell lung cancer therapy. *Cancer Res* 2010; 70: 3896-904.
16. Greene LM, Wang S, O'Boyle NM, et al. Combretazet-3 a novel synthetic cis-stable combretastatin A-4-azetidinone hybrid with enhanced stability and therapeutic efficacy in colon cancer. *Oncol Rep* 2013; 29: 2451-8.
17. Zaninetti R, Cortese SV, Aprile S, et al. A concise synthesis of pyrazole analogues of combretastatin A1 as potent anti-tubulin agents. *ChemMedChem* 2013; 8: 633-43.
18. Bisht S, Feldmann G, Soni S, et al. Polymeric nanoparticle-encapsulated curcumin ("nanocurcumin"): A novel strategy for human cancer therapy. *J Nanobio* 2007; 5:1-18.
19. De Maria S, Scognamiglio I, Lombardi A, et al. Polydatin, a natural precursor of resveratrol, induces cell cycle arrest and differentiation of human colorectal Caco-2 cell. *J Transl Med* 2013; 11: 264.
20. Qiao H, Chen X, Xu L, et al. Antitumor effects of naturally occurring oligomeric resveratrol derivatives. *FASEB J* 2013; 27(11): 4561-71.
21. Wang T, Xuan X, Li M, et al. Astragalus saponins affect proliferation, invasion and apoptosis of gastric cancer BGC-823 cells. *Diagn Pathol* 2013; 8:179.
22. He H, Zhou X, Wang Q, Zhao Y. Does the Cause of Astragalus-Containing Chinese Herbal Prescriptions and Radiotherapy Benefit to Non-Small-Cell Lung Cancer Treatment: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 426207.

23. Jin YM, Xu TM, Zhao YH, Wang YC, Cui MH. In vitro and in vivo anti-cancer activity of formononetin on human cervical cancer cell line HeLa. *Tumour Biol.* 2014; 35: 2279-84
24. Shin S, Kwon J, Lee S, et al. Immunostimulatory Effects of *Cordyceps militaris* on Macrophages through the Enhanced Production of Cytokines via the Activation of NF- $\kappa$ B. *Immune Netw* 2010; 10: 55-63.
25. Jeong MH, Lee CM, Lee SW, et al. Cordycepin-enriched *Cordyceps militaris* induces immunomodulation and tumor growth delay in mouse-derived breast cancer. *Oncol Rep* 2013; 30: 1996-2002.
26. Xu T, Beelman RB, Lambert JD. The cancer preventive effects of edible mushrooms. *Anticancer Agents Med Chem* 2012; 12: 1255-63.
27. Wang Y, Shen X, Liao W, et al. A heteropolysaccharide, L-fuco-D-manno-1,6- $\alpha$ -D-galactan extracted from *Grifola frondosa* and antiangiogenic activity of its sulfated derivative. *Carbohydr Polym* 2014; 101: 631-41.
28. Wang Y, Fang J, Ni X, et al. Inducement of cytokine release by GFPBW2, a novel polysaccharide from fruit bodies of *Grifola frondosa*, through dectin-1 in macrophages. *J Agric Food Chem* 2013; 61: 11400-9.
29. Masuda Y, Inoue H, Ohta H, Miyake A, Konishi M, Nanba H. Oral administration of soluble  $\beta$ -glucans extracted from *Grifola frondosa* induces systemic antitumor immune response and decreases immunosuppression in tumor-bearing mice. *Int J Cancer* 2013; 133: 108-19.
30. Wu H, Tao N, Liu X, et al. Polysaccharide from *Lentinus edodes* inhibits the immunosuppressive function of myeloid-derived suppressor cells. *PLoS One* 2012; 7: e51751.
31. Suzuki N, Takimoto Y, Suzuki R, et al. Efficacy of oral administration of *Lentinula edodes* mycelia extract for breast cancer patients undergoing postoperative hormone therapy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 3469-72.
32. Ina K, Kataoka T, Ando T. The use of lentinan for treating gastric cancer. *Anticancer Agents Med Chem* 2013; 13: 681-8.
33. da Silva AF, Sartori D, Macedo FC Jr, Ribeiro LR, Fungaro MH, Mantovani MS. Effects of  $\beta$ -glucan extracted from *Agaricus blazei* on the expression of ERCC5, CASP9, and CYP1A1 genes and metabolic profile in HepG2 cells. *Hum Exp Toxicol* 2013; 32: 647-54.
34. Wu B, Cui J, Zhang C, Li Z. A polysaccharide from *Agaricus blazei* inhibits proliferation and promotes apoptosis of osteosarcoma cells. *Int J Biol Macromol* 2012; 50: 1116-20.
35. Lin JG, Fan MJ, Tang NY, et al. An extract of *Agaricus blazei* Murill administered orally promotes immune responses in murine leukemia BALB/c mice in vivo. *Integr Cancer Ther* 2012; 11: 29-36.
36. Mariani CL, Rajon D, Bova FJ, Streit WJ. Nonspecific immunotherapy with intratumoral lipopolysaccharide and zymosan A but not GM-CSF leads to an effective anti-tumor response in subcutaneous RG-2 gliomas. *J Neurooncol* 2007; 85: 231-40.
37. Stan RL, Hangan AC, Dican L, et al. Comparative study concerning mistletoe viscotoxins antitumor activity. *Acta Biol Hung* 2013; 64: 279-88.
38. Chen Y, Gu X, Huang SQ, Li J, Wang X, Tang J. Optimization of ultrasonic/microwave assisted extraction (UMAE) of polysaccharides from *Inonotus obliquus* and evaluation of its anti-tumor activities. *Int J Biol Macromol* 2010; 46: 429-35.

# Hipertenzija belog mantila

## White coat hypertension

Marko Tanić<sup>1</sup>, Andreja Todorović<sup>1</sup>, Ivana Mitrović<sup>2</sup>

1. Opšta bolnica, Čuprija

2. Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, Niš

PRIMLJEN 19.03.2014.

PRIHVAĆEN 16.06.2014.

Marko Tanic<sup>1</sup>, Andreja Todorovic<sup>1</sup>, Ivana Mitrovic<sup>2</sup>

1. General Hospital, Cuprija, Serbia

2. Medical Faculty, University Nis, Nis, Serbia

RECEIVED 19.03.2014.

ACCEPTED 16.06.2014.

### ABSTRAKT

Hipertenzija belog mantila (HBM) (engl. „White Coat Hypertension-WCH“) podrazumeva tranzitorni porast krvnog pritiska, kako u dece tako i odraslih, koji se manifestuje samo u prisustvu lekara. Bolest predominantno postoji kod dece, dok je kod odraslih znatno ređa. Smatra se da čak 20% dece sa hipertenzijom ima HBM. HBM je nedovoljno poznate etiologije. Etiološki su bitni nasleđe, psihogeni stres, tip ličnosti. Bolest je obično blagog kliničkog toka. Bolest ima tendenciju da evoluiru u ustaljenju hipertenziju. Komplikacije bolesti mogu biti u vidu oštećenja ciljanih organa, akutnog koronarnog sindroma i akutnog cerebrovaskularog insulta. Dijagnoza se postavlja 24/h monitoringom krvnog pritiska u ambulantnim uslovima. Terapija lekovima obično nije potrebna jer se umesto toga savetuje praćenje u dužem periodu radi blagovremene dijagnoze trajne arterijske hipertenzije koja treba aktivno da se leči.

Ključne reči: hipertenzija belog mantila; stresni poremećaj; metabolički sindrom.

### ABSTRACT

„White coat“ hypertension is a transitory increase of the blood pressure in children and adults that is manifested in the presence of the medical doctor. The disorder is predominantly manifested in children whereas in adults appears to be significantly rare. It is considered that 20% of hypertension cases in children have white coat hypertension. The exact cause of white coat hypertension has remained established. Possible etiological factors are the following: heredity, psychological stress, type of a personality. The disorder is of usually mild clinical manifestations. The disorder has a tendency to evolve into sustained hypertension. The complications of the disorder can be presented as “target organ damage”. Gold standard for diagnosis is 24/h ambulatory blood pressure monitoring. Drug therapy is usually unnecessary because, instead, the monitoring is advised over a longer period for timely diagnosis of persistent hypertension, which should be actively treated.

Key words: white coat hypertension; stress, psychological; metabolic syndrome X.

### KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Tanić Marko, Dragoša Ilića br.42, 35230 Čuprija, Tel: 062474 884 email: drtanic@hotmail.com

Tanic Marko, Dragosa Ilica No.42, 35230 Cuprija, Serbia, Phone: +381 062 474 884, email: drtanic@hotmail.com



Hipertenzija belog mantila (HBM) je stanje koje definiše povišenje arterijskog krvnog pritiska (HTA) iznad 140/90 mm Hg, merenog u bolničkim uslovima. Prevalenca ovog poremećaja u dece kreće se u opsegu od 10-20% svih slučajeva hipertenzije. Kod pacijenata sa HBM pronađene su više vrednosti HTA u ambulantnim uslovima od onih u kućnom okruženju. Iz toga proističe da se povišene vrednosti HTA javljaju samo u bolničkim uslovima, dok u kućnom ambijentu deca i odrasli nemaju visok krvni pritisak.<sup>1</sup>

Mnogi pacijenti pokazuju izvestan stepen anksioznosti kada ulaze u lekarsku ordinaciju, što rezultira jednom vrstom odbrambene reakcije, tako da se iz tih razloga javljaju vrednosti krvnog pritiska iznad normalnih kod ovih pacijenata. Ova pojava se u savremenoj literaturi definiše kao "White coat effect" (WCE), koji treba diferencirati od HBM, jer predstavlja odvojeni entitet. U prilog ovome govore podaci, dobijeni putem studija sekvencijalnog dizajna, koji ukazuju na to da se WCE javlja pri prvoj poseti lekaru. Tada se merenjem krvnog pritiska mogu naći povišene vrednosti. Ukoliko se situacija nadalje ne ponavlja, reč je o „White Coat Effect”-u (WCE).<sup>1</sup> Zanimljivo je da se pri trećoj poseti lekaru, pored povišenih vrednosti HTA, mogu očekivati i vrednosti koje ukazuju na pad HTA u vrednosti od 15/7 mm Hg za sistolnu i dijastolnu komponentu TA. Najtačnije podatke o vrednosti krvnog pritiska očekujemo tek pri merenju TA za vreme šeste posete lekaru. Ukoliko se hipertenzije prolongira posle šeste posete lekaru, reč je o HBM.<sup>2</sup> Savremena medicina smatra da je upotreba 24-ro časovnog ambulatornog praćenja krvnog pritiska krucijalna kao dijagnostički postupak kod dece i ljudi kod kojih postoji sumnja na HBM. Zapravo, ona je zlatni standard u dijagnozi ovog poremećaja jer omogućava kontinuirano praćenje vrednosti TA, što nama daje bolji uvid u kretanje vrednosti krvnog pritiska tokom 24 sata.

Aktivnošku kore velikog mozga i limbičkog sistema dolazi do stvaranja hormonskih stimulusa koji deluju na hipotalamus. Hipotalamus tada deluje tako što aktivira koru nadbubrega koja luči adrenalin. Kada se oslobodio adrenalin, telo biva izloženo njegovom dejstvu. Ono se ogleda u „Fight-or-Flight response”.<sup>3</sup> Jedna od posledica je stimulacija kardiovaskularnog sistema. Dodatno, HBM je problem prevashodno dečjeg doba, tako da se roditeljima i detetovoj okolini mora predočiti činjenica da deca koja boluju od HBM imaju nešto niže kognitivne sposobnosti, slabiju memoriju, usporeniji proces mišljenja. Takođe, ova deca su često anksioznija, nemirna, i mogu delovati nezaiteresovano u školi i kući. Varijabilnost srčane frekvence se često nalazi kao pratilac kardioloških i nekardioloških poremećaja, ali se može smatrati prediktorom kasnije trajne hipertenzije.<sup>3</sup>

Oko 85 % pacijenata sa HBM postoje neki aspekti metaboličkog sindroma. Istraživanja su pokazala da dislipidemija postoji u većem procentu kod pacijenata sa HBM, nego u hipertoničara ili normotoničara (oko 40%). Stoga se smatra da su HBM i dislipidemija dva rana znaka metaboličkog sindroma.<sup>4</sup> Metabolički sindrom se karakteriše blagim inflamatornim procesom, koji može da počne još u detinjstvu. Nađeno je da prekomerna težina pogoduje pojavi hroničnog inflamatornog procesa na krvnim sudovima, što dovodi do njihovih mikrolezije. One su ciljno mesto za akumulaciju adipoznih komponenti, ali vrlo često su i dobra podloga za fibrozni proces. Inače, metabolički sindrom obuhvata spektar poremećaja kao što su: arterijska hipertenzija, intoleranciju glukoze ili hiperglikemiju, hipertrigliceridemiju, dislipidemiju, prekomernu TT telesnu težinu i druge manifestacije. U kombinaciji sa drugim kardiovaskularnim faktorima rizika da dovedu do pojave ireverzibilnih procesa poputa dijabetes melitusa tip 2, koronarne bolesti, periferne arterijske okluzije i cerebrovaskularnog insulta.<sup>5</sup> Metabolički sindrom stvara uslove za čitav niz promena u fiziološkim procesima kao što su oštećenje endotelne funkcije, koagulacionih mehanizama i drugo.<sup>6</sup>

Mnogi pacijenti sa HBM u daljoj evoluciji bolesti razvijaju ustaljenu hipertenziju. U jednoj studiji kod 1412 pacijenata čak 16,1% su imali HBM već na prvom ispitivanju. U narednih 10 godina, zabeležen je porast od čak 42,6 % pacijenata sa HBM koji su razvili ustaljenu HTA.<sup>7</sup> U poslednje vreme mnogo se polemizalo o tome da li izolovana HBM povećava rizik za pojavu kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih komplikacija a mišljenja su podeljena. Pojedine patohistološke studije na koronarnim arterijama su pokazala morfološku izmenjenost (aterosklerotične promene) pre svega tunicae intimae, kod osoba sa HBM.<sup>8</sup> Skorašnje studije su pokazale da je reverzna HBM važan prediktor u razvoju hipertrofije leve komore.<sup>9</sup> Bolesnici sa drugim stadijumom arterijske hipertenzije imaju značajno češću pojavu cerebrovaskularnih događaja nego osobe sa nižim krvnim pritiskom a veruje se da bi osnov naglog poremećaja cerebralne cirkulacije mogao biti posledica dejstva pulsog talasa, koji se prenosi duž arterijskih krvnih sudova.<sup>10</sup>

Postoji saglasje da HBM ne treba lečiti medikamentima, bar u početnoj fazi. Potrebno je da se poremećaj prati tokom vremena i da se lekovi uvode samo koliko se javi ustaljena hipertenzija, ili ukoliko dođe do pojave kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih komplikacija.<sup>11</sup> Ukoliko se jave znaci koji upućuju na napredovanje ka esencijalnoj hipertenziji, terapija je individualna, shodno preporukama za lečenje hipertenzije, uopšte. Neke studije sugerišu da je primena inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima i blokatora kalcijumovih kanala mogla da budu dobar prvi izbor kod većine ovih bolesnika.

**LITERATURA**

1. Verdecchia P, Staessen JA, White WB, Imai Y, O'Brien ET. Properly defining white coat hypertension. *Eur Heart J* 2002; 23: 106-9.

2. Debbie C, Townsend R. How significant is white coat hypertension? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010; 12: 625-6.

3. Lantelme P, Milon H, Gharib C, Gayet C, Fortrat JO. White coat effect and reactivity to stress: cardiovascular and autonomic nervous system responses. *Hypertension* 1998; 31: 1021-9.

4. Helvacı MR, Kaya H, Gundogdu M. White coat hypertension may be an initial sign of the metabolic syndrome. *Acta Med Indones* 2012; 44: 222-7.

5. Pierdomenico SD, Bucci A, Lapenna D, et al. Circulating homocysteine levels in sustained and white coat hypertension. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 165-70.

6. Giansante C, Fiotti N. Insights into human hypertension: the role of endothelial dysfunction. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 725-6.

7. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 2007; 49: 40-7.

8. Palatini P, Mormino P, Santonastaso M, Mos L, Dal Follo M, Zanata G, Pessina AC. Target-organ damage in stage I hypertensive subjects with white coat and sustained hypertension: results from the HARVEST study. *Hypertension* 1998; 31: 57-63.

9. Tomiyama M, Horio T, Kamide K, et al. Reverse white-coat effect as an independent risk for left ventricular concentric hypertrophy in patients with treated essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 212-9.

10. Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M, et al. Prediction of ischaemic and haemorrhagic stroke by self-measured blood pressure at home: the Ohasama study. *Blood Press Monit* 2004; 9: 315-20.

11. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114(2 Suppl 4th Report): 555-76.



# ХРОНИЧНА БОЛЕСТ БУБРЕГА У КЛИНИЧКОЈ ПРАКСИ

Дејан С. Петровић

Крагујевац : Факултет медицинских наука, 2014: 608 стр.

ИСБН 978-86-7760-098-3

УДК 616.61-036.1(075.8)

Хронична болест бубрега је велики здравствени проблем у неразвијеним и развијеним земљама света. У последњој деценији региструје се значајан пораст оболелих од хроничне болести бубрега. У свету болује око 50 милиона људи од прогресивне хроничне болести бубрега, а један милион људи се лечи методама за замену функције бубрега. Хронична болест бубрега је прогресивна, а са опадањем функције бубрега јављају се бројне компликације, укључујући и кардиоваскуларне. Непрекидни пораст броја болесника са хроничним болестима бубрега, њихов асимптоматски ток и касно откривање, као и висок ризик од кардиоваскуларних болести и смрти захтева превенцију, рано откривање и правилно лечење ових болести. Рано откривање болесника који имају висок ризик од развоја и прогресије хроничне болести бубрега, правовремена примена одговарајућег лечења и адекватно праћење болесника у значајној мери могу спречити прогресију хроничне болести бубрега, смањити стопу смртности, дужину и трошкове лечења ових болесника. Књига под називом „Хронична болест бубрега у клиничкој пракси“ на јасан, разумљив, свеобухватан, систематизован и

квалитетан начин обрађује клиничка стања повезана са хроничним болестима бубрега и пружа значајан допринос раном дијагностиковању, квалитетнијем лечењу и бољем исходу болесника који болују од хроничне болести бубрега. Табеле и схеме, коришћене у рукопису, на јасан и прегледан начин доприносе бољем разумевању овог клиничког синдрома. Књига садржи око 1000 референци, највећим делом из часпоса са СЦИ листе, укључујући и бројне аутоцитате што све додатно обезбеђује валидност и висок научни квалитет текста. Књига, уџбеничког карактера, представља значајан допринос домаћој медицинској литератури из области нефрологије и интерне медицине. Уџбеник је укључио готово сва клиничка стања која доводе до развоја и прогресије хроничне болести бубрега, као и основне принципе савременог лечења. Књига „Хронична болест бубрега у клиничкој пракси“ аутора и уредника Доц. др Дејана Петровића је корисно штиво широком кругу читалаца а посебна њена корист је за студенте постдипломске наставе у областима нефрологије и интерне медицине за које представља и незоставну уџбеничку литературу.

Проф. др Светислав Костић

Клиника за нефрологију, Клинички центар Ниш

Медицински факултет Универзитета у Нишу

## Savremena stremljenja u glavoboljama

30. maja 2014 je u Beogradu je u organizaciji Internacionalne asocijacije za glavobolje (International Headache Society-IHS) i njenog programa «IHS Visiting Professors» i Centra za lečenje glavobolja i migrene «Migrena centar», organizovan skup pod nazivom «Savremena stremljenja u glavoboljama». Svoje učešće u organizaciji su uzeli i «Nacionalno udruženje za glavobolje Srbije», kao i «Migrena asocijacija Srbije». Gostujući profesor IHS-a je bila Prof Dr Cristina Tassorelli iz Italije, sa Mondini instituta, Univerziteta u Paviji. Prof Dr Tassorelli je jedna od eminentnih i uvaženih lekara i naučnika iz oblasti glavobolja, koja se osim kliničkih uspešno bavi i eksperimentalnim naučnim istraživanjima. Pored gostujućeg profesora, na ovom skupu je učestvovalo još deset eminentnih predavača neurologa iz Srbije, iz različitih centara za glavobolje smeštenih u različitim institucija: Kliničko bolničkom centru «Zvezdara», Kliničkom centru Srbije, Kliničkom centru Vojvodine i Institutu za mentalno zdravlje u Beogradu. Auditorijum su činili specijalisti neurologije, posebno zainteresovani za glavobolje, a skup je imao ukupno 56 učesnika.

Pozdravnu reč je uzeo lokalni organizator ovoga skupa dr Srdjan Sretenović, direktor i osnivač Centra za lečenje glavobolja i migrene «Migrena Centar» KBC «Zvezdara» iz Beograda, koji je upoznao auditorijum sa misijom IHS-a i projektom «IHS gostujući profesor», kao i sa gostujućim profesorom Dr Tassorelli. Nakon toga su održana brojna predavanja i prikazi slučajeva koji su imali nadasve edukativni i praktični sadržaj.

Prvo predavanje je održala Prof dr Cristina Tassorelli, sa temom «glavobolje prekomerne upotrebe analgetika», detaljno obradivši etio-patogenezu, kao i savremene specifične terapijske procedure, što je izazvalo posebnu pažnju auditorijuma, obzirom na kompleksnost ovakve forme hroničnih glavobolja. Nakon toga Prof dr Jasna Zidverc je otvorila temu retkih primarnih glavobolja provociranih fizičkim naporom: kašljem, vežbanjem, seksom i glavoboljama udarom groma, dopunjujući svoje interesantno predavanje prikazom serije svojih pacijenata iz prakse.

Interesantno predavanje je održala i Prof dr Svetlana Simić, obardivši posebno klinički i terapijski «osetljivo» područje glavobolja kod žena, sa posebnim osvrtom na specifičnost terapijske procedure glavobolja u toku trudnoće. Nadalje, Prof dr Aleksandar Kopitović je u svom interesantnom predavanju upoznao auditorijum o pretpostavljenom mehanizmu efekata akupunkture u lečenju glavobolja, a Dr Aleksandra Radojčić obradila «Raederov» paratrigeminalni sindrom-stari eponim u novoj klasifikaciji glavobolja. Dr Srdjan Ljubisavljević je u svom predavanju o sekundarnim glavoboljama iz svoje prakse izdvojio interesantan slučaj glavobolje kod pacijenta sa segmentnim cerebralnim vazospazmom. U svom drugom interesantnom predavanju Prof dr Cristina Tassorelli je na osnovu rezultata brojnih multicentar studija, kao i na osnovu iskustava iz kliničke prakse pokazala koliki je značaj upotrebe dnevnika glavobolja u kreiranju adekvatne terapijske procedure, naročito kod pacijenata sa hroničnim formama glavobolja. U poslednjem predavanju u plenarnom delu skupa, Dr Srdjan Sretenović je upoznao auditorijum o potrebama i strategiji organizacije zdravstvene službe u oblasti glavobolja na nacionalnom nivou, kao i na organizacionu strukturu savremenih centara za glavobolje, prikazujući strukturu centra u kome radi. Nakon pauze za ručak, uvažene kolege Dr Aleksandar Stanić, Dr Mirjana Jovanović, Dr Ana Podgorac, Dr Aleksandra Mitrović i Dr Nikola Veselinović su prikazali seriju slučajeva interesantnih formi primarnih i sekundarnih glavobolja, sa brojnim dijagnostičkim i terapijskim dilemama, što je bilo praćeno aktivnim učešćem slušalaca, što se dalje nastavilo i u segmentu diskusije.

Celodnevni skup je završen u dobroj atmosferi, a učešće International Headache Society sa svojim gostujućim eminentnim profesorom prihvaćeno je kako kod slušalaca, tako i kod lokalnih neurologa orijentisanih na oblast glavobolja, kao izvanredan način da se globalizuje i standardizuje kvalitetna edukacija u ovom segmentu neurologije.

Dr Srdjan Sretenović

# Uputstvo autorima za pripremu rukopisa

## Instructions for authors for the preparation of manuscripts

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

Dostavljanje rukopisa i dalji postupak. Rukopisi se dostavljaju u papirnoj (tri primerka) i elektronskoj formi (CD, DVD) na adresu uredništva: ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVLJE "POMORAVLJE" ČUPRIJA, 35230 ČUPRIJA, MIODRAGA NOVAKOVIĆA 78 sa naznakom "ZA PONS MEDICINSKI ČASOPIS". Rukopisi se podnose u elektronskoj formi putem ASEESTANT (SouthEast European Journals Production Assistant) pristupom na link <http://aseestant.ceon.rs/index.php/pomc/user> a samo izuzetno na e-mail adresu casopisa: [redakcija@ponsjournal.info](mailto:redakcija@ponsjournal.info). Uz rad priložiti izjavu s potpisima svih autora da članak nije objavljivan, kao i da nije u toku razmatranje za njegovo objavljivanje. U slučaju aplikacije elektronskim putem izjavu sa potpisima skenirati u pdf ili jpg formatu i poslati zajedno sa rukopisom. Objavljeni radovi se ne honorarišu a podnet materijal se ne vraća autorima. Autorska prava intelektualne svojine publikovanih sadržaja se prenose na izdavača, pri čemu autori zadržavaju pravo nekomercijalnog korišćenja na fer način u naučno-stručne svrhe i to: edukacije, istraživanja, kritike i pregleda.

Kategorizacija rukopisa. Prema preporukama UNESCO-a, a shodno JUS/ISO propisima i Zakonu o standardizaciji, kategorizacija članaka koje se objavljuju u časopisima je sledeća: a) originalni naučni rad (sadrži rezultate izvornih istraživanja, informacije u radu moraju biti obrađene i izložene tako da se eksperimenti mogu ponoviti, a analize i zaključci, na kojima se rezultati zasnivaju, proveriti), b) predhodno sopštenje (sadrži naučne rezultate čiji karakter zahteva hitno objavljivanje, ali ne mora da omogućiti proveru i ponavljanje iznesenih rezultata), c) pregledni članak (predstavlja celovit pregled nekog problema na osnovu već publikovanog materijala koji je u pregledu sakupljen, analiziran i komentarisani), d) stručni članak (predstavlja koristan prilog iz područja struke čija problematika nije vezana za izvorna istraživanja i primarno odnosi na proveru ili reprodukciju u svetlu poznatih istraživanja radi širenja znanja i prilagođavanja izvornih istraživanja potrebama nauke i prakse). Kategorizaciju podnetih rukopisa vrši glavni i odgovorni urednik.

Tehnička priprema. Rukopis se priprema na računaru u MS Office Word-u ili ekvivalentnom tekstualnom editoru. Format stranice je A4, sa svim marginama 2.5 cm. Koristiti font Times New Roman, veličina 12 ("points"), sa izborom tastature srpska latinica ili engleski ("keyboard language"), dvostruki pored ("double space"),

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

Submission of manuscripts and further action. The manuscripts are submitted in paper form (three copies) and in electronic form (CD, DVD) at the editorial office address: INSTITUTE OF PUBLIC HEALTH "POMORAVLJE" CUPRIJA, 35230 CUPRIJA, 78 MIODRAGA NOVAKOVICA STREET, with a note "FOR PONS MEDICAL JOURNAL". Manuscripts are submitted electronically through the ASEESTANT (SouthEast European Journals Production Assistant) system approaching it by the link <http://aseestant.ceon.rs/index.php/pomc/user> and only exceptionally by e-mail address of the journal: [redakcija@ponsjournal.info](mailto:redakcija@ponsjournal.info). With the article, you are due to contribute a statement with signatures of all the authors that the article was not published and that it is not being considered to be published elsewhere. In case of the electronic application, you are to scan the statement with the signatures in pdf or jpg format and send it along with the manuscript. Published papers are not a subject of paying and the submitted material is not returned to the authors. Intellectual Property Copyright of published contents is transferred to the publishers, whereby authors retain the rights of non-commercial fair use for scientific and technical purposes: education, research, criticism and review.

Categorization of the manuscript. According to the recommendations of UNESCO, and in accordance with JUS/ISO regulations and laws on standardization, categorization of articles published in journals is the following: a) the original scientific paper (includes results of original research, information in the papers must be elaborated and exposed so that the experiments can be repeated, and the analyses and conclusions, on which the results are based, can be checked), b) preliminary reports (includes scientific results whose character requires urgent publication, but does not have to allow checking and repeating of certain results), c) review article (represents a complete review of a certain problem on the basis of already published material that is collected, analyzed and commented in the review), d) professional article (represents a useful contribution from the field of the profession whose problem is not related to the original research and is primarily related to the review or play in the light of known research in order to spread knowledge and adaptation of original research needed by science and practice). The categorization of submitted manuscripts is done by the editor in chief.

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

obostrano ravnanje ("justify"), pasus 1.27 cm uvučen ("tabs"). U čitavom rukopisu koristiti jednobrazan stil, za razdvajanje i isticanje sadržaja koristiti se samo velika slova i/ili numeraciju bez korišćenja stilova kao što su "Bold", "Underline", "Italic". Pridržavati se pravila kucanja, iza znaka interpunkcije ostaviti jedno prazno mesto, a za veće praznine koristiti tabulator. U tabelama koristiti samo mrežu („grid“) bez upotrebe isprekidanih, punih ili duplih linija. Slike (fotografije i grafikoni) se pripremaju u odgovarajućem aplikativnom softveru (npr. MS Office Excell ili Adobe Photoshop), u crno-belom varijanti („grayscale“), u rezoluciji 300 dpi i konvertuju u format jpg, tiff ili bmp.

Struktura rukopisa. Podneti rukopis treba da bude pripremljen i strukturisan prema uputstvima Međunarodnog komiteta urednika medicinskih časopisa ("Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals") a prema poslednjoj verziji uputstva objavljenoj na internet stranici [www.icmje.org](http://www.icmje.org). Opšta struktura originalnog rukopisa sastoji se i sledećih delova: naslovna stranica, sažetak, uvod, metod, rezultati, diskusija, izjava o konfliktu interesa sa ili bez izjave zahvalnosti, literatura, tabele, slike, legende za slike i spisak skraćenica. Struktura ostalih radova prilagodjava se vrsti sadržaja. Maksimalni ukupni obim rukopisa orijentaciono treba da bude sledeći: originalni rad 12-15 strana, pregledni članak 15-20 strana, stručni članak 10-12 strana, rad iz istorije medicine 8-10 strana, predhodno saopštenje 6-8 strana, izveštaj i novosti 2-4 strane, prikaz knjige i pismo uredniku 1-2 strane.

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

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

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

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

**METOD.** U delu ispitani i metod/materijal i metod opisati opšti dizajn istraživanja, mesto i vreme istraživanja, studijsku populaciju/uzorak, načine objektivizacije praćenih ishoda i tehničke informacije, etičke aspekte i statističku analizu.

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

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

**LITERATURA.** Vrsta i broj referenci se prilagođavaju tipu

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

The structure of the manuscript. Submitted manuscript should be prepared and structured according to the guidelines of the International Committee of Medical Journal editors ("Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals") according to the latest version of the instructions published on the website [www.icmje.org](http://www.icmje.org). The general structure of the original manuscripts consists of the following components: title page, abstract, introduction, method, results, discussion, statements about the conflict of interest with or without a statement of acknowledgement, bibliography, tables, figures, figure legends and a list of abbreviations. The structure of the other papers is tailored to the type of content. The maximum total volume of manuscripts should be approximately as follows: the original work of 12-15 pages, review article 15-20 pages, professional papers 10-12 pages, the work history of medicine from 8-10 pages, previous statements 6-8 pages, reports and news 2-4 pages, book reviews and letters to the editor 1-2 pages.

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

**ABSTRACT.** Abstract should be structured (objective, method, results and conclusion), contains up to 250 words and at least 5 keywords according to the MESH headings. For the manuscripts written in Serbian language title page and abstract should be submitted also in English.

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

**METHOD.** In subjects and methods / materials and methods describe the general design of the research, place and time of the research, study population / sample, ways of objectively tracked outcomes and technical information, ethical aspects and statistical analysis.

**RESULTS.** Structure the results according to the logical course of the research. Indicate the most important characteristics of the study population or sample, submit accurate and detailed information with the measures of the central tendency (arithmetic mean, mode, median) and variability (standard deviation, standard error, confidence interval), according to their type and nature. In the results do not repeat information already presented in the attachments (tables and figures).

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

**REFERENCES.** The type and number of references are adapted to the type and structure of the manuscript. Generally, you should



i strukturi rukopisa. Uopšte uzev, treba da se koristi najmanji mogući broj citata a prednost u navodjenju treba da imaju radovi publikovani u celini, po mogućstvu u što renomiranijim časopisima sa recenzijom. Knjige, monografije i sadržaje publikovane na internetu koristiti izuzetno. Ukoliko nije neophodno izbegavati navodjenje radova u štampi („in press“), radova publikovanih u sažetoj formi („abstracts“), nepublikovane rezultate („unpublished observations“), informacije ličnih kontakata („personal communication“). U tekstu, literatura se citira arapskim bojevima u superskriptu, iza znaka interpunkcije, prema redosledu pojavljivanja. U spisku literature reference se označavaju odgovarajućim brojevima i sortiraju u rastućem redosledu. Navodi se do šest autora a ukoliko ih je više onda se navode prva tri uz dodatak „et al.“ ili „i ost.“. Reference se navode na srpskom ili engleskom jeziku, a u ostalim slučajevima (sem citata na grčkom i latinskom) naslovi se prevode na engleski, sa naznakom izvornog jezika u uglastoj zagradi. Nazive časopisa navoditi u skraćenoj formi prema MEDLINE bazi podataka. Literaturu navoditi na osnovu sledećih primera:

o Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139-51.

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

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

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

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

Reprint. Autori besplatno dobijaju po 10 primeraka reprinted publikovanog rada. U ostalim slučajevima, autori i druga zainteresovana lica treba da kontaktiraju izdavača putem adrese uredništva.

Napomena. Uredjivanje naučno-stručnih sadržaja časopisa je potpuno nezavisno. Odgovornost za tačnost prezentovanih informacija i originalnost autorskih sadržaja u sopstvenim radovima snose sami autori. Sva autorska prava publikovanih sadržaja preuzima vlasnik časopisa. Uz citiranje izvora, dozvoljeno je nekomercijalno korišćenje publikovanih sadržaja na fer način u naučno-stručne svrhe i to: edukacije, istraživanja, kritike i pregleda. Vlasnik, izdavači i saradnici PONS Medicinskog časopisa odriču svaku odgovornost za bilo kakvu štetu koja može da nastane korišćenjem bilo koje informacije publikovane u časopisu.

use the smallest possible number of citations and give priority to works published in extenso, preferably in the most ranked, reviewed journals. Books, monographs and Internet-published contents use in exceptional cases. If it is not necessary, avoid specifying the works in press, papers published in very concisely ("abstracts"), unpublished results (unpublished observations), personal contact information ("personal communication"). In the text, literature is cited in Arab numerals in superscript, after punctuation marks, in order of appearance. In the bibliography list, the references are marked with appropriate numbers and sorted in ascending order. Cite up to six authors and if there are more of them the first three are placed with the addition of "et al." or "I ost.". References are listed in Serbian or English, and in other cases (except for quotations in Greek and Latin) titles are translated into English, indicating the original language in square brackets. Cite names of journals in the shortened form according to the MEDLINE database. References lead to the following examples:

o Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139-51.

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

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

For other types of references, consult recent issue of PONS Medical Journal or the relevant recommendations of the National Library of Medicine (NLM).

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

Reprint. Authors receive 10 free reprints copies of the published work. In other cases, authors and other interested parties should contact the publisher via the editorial office.

**Additional Notes.** Editorial management of the professional and scientific journal content is completely independent. Responsibility for the accuracy of the presented information and original copyright content in their own works bear the authors themselves. All copyrights of the published contents are taken over by the owner of the journal. With the citation of sources, non-commercial fair use for scientific and technical purposes is allowed: education, research, criticism and review. The owner, publishers and associates of PONS Medical Journal disclaim any responsibility for any damage that may occur using any information published in the journal.



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

ISSN 1820-2411  
COBISS.SR/ID 115713804

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

Tiraž 200 primeraka

---





MEDICINSKI ČASOPIS  
**PONS**  
MEDICAL JOURNAL

[WWW.PONSJOURNAL.INFO](http://WWW.PONSJOURNAL.INFO)