



Medicinska istraživanja

Uređivački odbor - Editorial board

glavni i odgovorni urednik – editor-in-chief

Prof. dr Đorđe Radak, dopisni član SANU

sekretar – secretary

Prof. dr Zvezdana Kojić

Članovi – Members:

Akademik Miodrag Ostojić
Akademik Vladimir Kostić
Akademik Vladimir Bumbaširević
Akademik Dragan Micić
Akademik Predrag Peško
Akademik Nebojša Lalić
Prof. dr Lazar Davidović
Prof. dr Gordana Basta-Jovanović
Prof. dr Vesna Bošnjak-Petrović
Prof. dr Tanja Jovanović
Prof. dr Dragan Delić
Prof. dr Laslo Puškaš
Prof. dr Sandra Šipetić-Grujičić
Prof. dr Nada Dimković
Prof. dr Ivanka Marković
Prof. dr Vladimir Trajković
Prof. dr Vojislav Parezanović
Doc. dr Petar Otašević

Članovi odbora iz inostranstva:

Members of the board from foreign countries:

Евгении Иванович Чазов – Rusija, Russia
Николај Романович Палеев – Rusija, Russia
Basil D. Thanopoulos – Grčka, Greece
Nicholas Kastilambros – Grčka, Greece
Александар Аметов – Rusija, Russia
Manuel Serrano – Rios – Španija, Spain
Felipe F. Casanueva – Španija, Spain
Maria Angelica Milgino – Brazil, Brazil
Ralf Ferdinand Basting – Nemačka, Germany
Albert Hofman – Holandija, Nederland
Guido Macchiarelli – Italija, Italy

tehnički sekretar

Mr Viktorija Joksimović

SADRŽAJ

VITAMIN D AND BRONCHIAL ASTHMA	1
ULOGA VITAMINA D U BRONHIJALNOJ ASTMI	1
<i>Sanja Dimić Janjić, Branislava Milenković</i>	
THE RELATIONSHIP BETWEEN INSULIN RESISTANCE AND CARDIOVASCULAR SYSTEM DISORDERS	5
POVEZANOST INSULINSKE REZISTENCIJE I POREMEĆAJA KARDIOVASKULARNOG SISTEMA	5
<i>Danijela Vučević, Bojan Jorgačević, Tatjana Radosavljević, Đorđe Radak, Davor Kovačević</i>	
ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND DIABETES MELLITUS.....	16
AKUTNI INFARKT MIOKARDA I DIABETES MELLITUS	16
<i>Zoran Gluvić, Pejka Kovačević, Milan Obradović, Jovana Trebaljevac, Vladimir Samardžić, Milena Lačković, Isenović, Esma R.</i>	
THE RELEVANCE OF INTERNATIONAL ANATOMICAL TERMINOLOGY CLASSIFICATIONS TO THE CLASSIFICATION OF SERBIAN ANATOMICAL TERMINOLOGY.....	20
RELEVANTNOST MEĐUNARODNIH SISTEMATIZACIJA ANATOMSKE TERMINOLOGIJE ZA SISTEMATIZACIJU SRPSKE ANATOMSKE TERMINOLOGIJE	20
<i>Biljana Vukčević Lacković</i>	
“PERSONALITY OF THE FRONTAL LOBE“ IN PATIENTS WITH COMORBIDITY OF BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER AND ANTISOCIAL PERSONALITY DISORDER	28
„LIČNOST FRONTALNOG REŽNJA“ KOD PACIJENATA SA KOMORBIDITETOM BIPOLARNOG AFEKTIVNOG POREMEĆAJA I ANTISOCIJALNOG POREMEĆAJA LIČNOSTI.....	28
<i>Viktorija Popović, Milena Milanović, Aleksandar Damjanović</i>	
HYBRID PROCEDURES IN TREATMENT OF PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE	34
HIBRIDNE PROCEDURE U LEČENJU PERIFERNE ARTERIJSKE OKLUZIVNE BOLESTI	34
<i>Marko Matković, Vuk Joković, Nenad Ilijevski, Đorđe Radak</i>	
BENEFITS AND RISKS OF ENDOVASCULAR TREATMENT IN PATIENTS WITH PROXIMAL VERTEBRAL ARTERY STENOSIS.....	38
DOBITI I RIZICI ENDOVASKULARNOG TRETMANA PACIJENATA SA STENOZOM VERTEBRALNE ARTERIJE	38
<i>Srđan Babić, Mihajlo Nešković, Slobodan Tanasković, Dragan Sagić, Želimir Antić, Petar Popov, Dragana Unić Stojanović, Predrag Gajin, Predrag Matić, Đorđe Radak</i>	
ANALYSIS OF SURGICAL TREATMENT FOR WOMEN WITH BREAST CARCINOMA OF DIFFERENT DIAMETERS	44
ANALIZA HIRURŠKOG LIJEČENJA KARCINOMA DOJKE RALIČITOG DIJAMETRA KOD ŽENA	44
<i>Predrag Lazić, Darko Lukić, Duško Ivić, Nenad Babić, Spomenka Paurević</i>	
ANALYSIS OF THE ATTITUDES OF WOMEN FROM RURAL AND URBAN AREAS TO NON-TUMOR AND TUMOR BREAST CHANGES.....	49
ANALIZA ODNOSA ŽENA SEOSKE I URBANE SREDINE PREMA NETUMORSKIM I TUMORSKIM PROMJENAMA U DOJCI	49
<i>Predrag Lazić, Darko Lukić, Dusko Ivić, Nenad Babić, Spomenka Paurević</i>	
ANALYSIS OF THE IMPACT OF EDUCATIONAL LEVEL ON EARLY DIAGNOSIS OF BREAST CARCINOMA IN WOMEN	54
ANALIZA UTICAJA STEPENA OBRAZOVANJA NA PRAVOVREMENU DIJAGNOZU KARCINOMA DOJKE KOD ŽENA	54
<i>Predrag Lazić, Darko Lukić, Spomenka Paurević, Duško Ivić, Nenad Babić</i>	
FACTORS INFLUENCING THE PERCEPTION OF DRINKING WATER	59
FAKTORI KOJI UTIČU NA PERCEPCIJU VODE ZA PIĆE.....	59
<i>Nikolina Banjanin</i>	

VITAMIN D AND BRONCHIAL ASTHMA

ULOGA VITAMINA D U BRONHIJALNOJ ASTMI

Sanja Dimić Janjić¹, Branislava Milenković^{1,2}

Summary

Due to its immunomodulatory properties, vitamin D has a potentially growing role in chronic diseases: malignant, cardiovascular, autoimmune and chronic lung diseases. Asthma is chronic inflammatory disease of airways. Prevalence of asthma and prevalence of vitamin D insufficiency is constantly rising in past decades. According to the numerous study results we can hypothesize that vitamin D insufficiency can be important contributor to pathogenesis, stage, disease control and therapeutic response in asthma. Vitamin D has antimicrobial properties as well, because of its influence on cathelicidin, human peptide produced by neutrophils, macrophages, skin, respiratory and digestive tract cells with wide antimicrobial activity (Gram-positive and Gram-negative bacteria, some viruses and fungus) (18). Recent studies provide growing evidence in favor of vitamin D supplementation in asthma.

Keywords: vitamin D, asthma, atopy, inflammation, infection

Sažetak

Zbog imunomodulatornih svojstava Vitamin D je značajan za mnoge hronične bolesti i to: maligne bolesti, kardiovaskularne bolesti, autoimunske bolesti i hronične plućne bolesti. Astma je hronična inflamatorna bolest disajnih puteva čija je prevalencija, kao i prevalencija nedostatka vitamina D, u stalnom porastu poslednjih decenija. Rezultati brojnih studija upućuju na pretpostavku da nedostatak vitamina D može biti važan činiac u patogenezi, stepenu kontrole i težini bolesti, kao i terapijskom odgovoru. Takođe, vitamin D ima antimikrobna svojstva jer deluje na katelicidin, humani peptid koji proizvode neutrofili, makrofagi, ćelije kože, respiratornog i digestivnog trakta koji ima široku antimikrobnu aktivnost (Gram-pozitivne i Gram-negativne bakterije, izvesne viruse i gljivice). Aktualna ispitivanja sa sve većim brojem dokaza ukazuju na korist od njegove primene kod bolesnika sa astmom.

Ključne reči: vitamin D, astma, atopija, inflamacija, infekcija

UVOD

Vitamin D ili kalciferol je vitamin steroidne strukture čija se tradicionalna uloga temelji na homeostazi kalcijuma i fosfata i zdravlju muskuloskeletnog sistema. U novije vreme se sve više pažnje posvećuje imunomodulatornim svojstvima vitamina D koji ispoljava efekte na nekoliko vrsta ćelija imunskog sistema. Vitamin D je i važan regulator antimikrobnih peptida, a njegov deficit se povezuje sa nastankom respiratornih infekcija (18). Nedavno istraživanje ukazalo je da vitamin D ima ulogu u mnogim hroničnim bolestima, kao što su maligne bolesti, kardiovaskularne bolesti, autoimunske bolesti, ali i hronične plućne bolesti.

METABOLIZAM VITAMINA D

Dva najvažnija oblika vitamina D su vitamin D2 (ergokalciferol) i vitamin D3 (holekalciferol). Holekalciferol i ergokalciferol se mogu uneti u organizam ishranom i dijetetskim dodacima. Mali broj namirnica je bogat vitaminom D. Dermalna sinteza vitamina D, naročito holekarciferola, pod dejstvom sunčevih UVB zraka, je najznačajniji prirodni izvor ovog vitamina. Stoga i ne čudi njegov široko rasprostranjen naziv „Sunčev vitamin“.

Vitamin D koji se unese hranom ili sintetiše u koži, nije biološki aktivan. Na njegov metabolizam u koži utiče sadržaj melanina u koži, starost, izlaganje suncu, procenat

telesnih masti i upotreba krema za sunčanje. Apsorbuje se u tankom crevu, potom sistemskom cirkulacijom doprova do jetre. U jetri se odvija proces hidrosilacije holekalciferola (vitamin D3) u 25-hidroksiholekalciferol, a ergokalciferola (vitamin D2) u 25-hidroksiergokalciferol. U bubrezima dolazi do hidrosilacije 25 (OH) D u 1.25 dihidroksi vitamin D ili kalcitriol, biološki aktivnu formu vitamina D (22). Vitamin D i njegovi metaboliti, u plazmi se vezuju za multifunkcionalni protein nosilac vitamina D (“*vitamin D binding protein*“ – VDBP) kojim se transportuju do ciljnih tkiva. Receptor kalcitriola ili receptor vitamina D (VDR) je nuklearni receptor koji pripada familiji transkripcionih faktora.

Postoje različite tehnike za određivanje serumskog nivoa vitamina D, uz izvestan stepen varijacije rezultata. Stoga je važno obaviti standardizaciju tehnika radi ponovljivosti i uporedljivosti rezultata dobijenih u različitim istraživanjama. Vrednosti nivoa vitamina D od 20ng/ml (50 nmol/l) su potrebne za očuvanja koštanog i opšteg zdravlja, a poželjan referentni opseg je od 20 do 50 ng/ml.

Podaci dobijeni u NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) ukazali su da nešto manje od četvrtine ispitanih adolescenata i odraslih američke populacije ima dovoljne koncentracije vitamina D (14). Novijom analizom ovog istraživanja je pokazano da je

61% ispitanika starosti od 1-21 godine imalo deficit vitamina D (16).

PATOGENEZA BRONHIJALNE ASTME

Astma je hronična inflamatorna bolest disajnih puteva. Hronično inflamirani disajni putevi su hipereaktivni, dolazi do bronhoopstrukcije i limitiranog protoka vazduha kada su disajni putevi izloženi različitim faktorima rizika. Astma nastaje kompleksnom interakcijom genetskih i spoljašnjih uticaja, kao što je ekspozicija alergenima i infekcijama (20). U astmi dolazi do neadekvatnog imunskog odgovora sa dominacijom Th2 limfocita na uobičajne respiratorne alergene (15). Bronhijalnu astmu karakteriše bronhijalna hiperreaktivnost, a remodelovanje je udruženo sa izraženom bronhijalnom hipereaktivnošću (4). Remodelovanje disajnih puteva u astmi se povezuje sa steroidnom rezistencijom kod odraslih (10).

Bosse i kolege su *in vitro* ukazali da vitamin D povećava bioraspoloživost glukokortikoida u bronhijalnim glatkomišićnim ćelijama, sugerišući dalju potencijalnu ulogu vitamina D u prevenciji i lečenju astme. Ovi rezultati ukazuju da niži nivoi vitamina D mogu dovesti do proliferacije bronhijalnih glatkih mišića, oslobađanja citokina i sledstveno remodelovanja disajnih puteva (3).

VITAMIN D I IMUNSKI SISTEM

Vitamin D ima uticaj na urođeni i stečeni imunitet (1). Ispoljava efekte na nekoliko tipova ćelija imunskog sistema: dendritičke ćelije (zrelost i tolerabilnost) (7), B i T ćelije (smanjuje proliferaciju Th1 i Th2 ćelija, Th1 i Th17 produkciju citokina, pokazuje dozozavisni efekat na Th2 odgovor (pojačanje/inibicija), a kod regulatornih T ćelija indukuje sintezu Il-10 i TGF B (26).

Vitamin D ima uticaj na bronhijalne glatkomišićne ćelije koje su značajne u bronhoopstrukciji u astmi: inhibira sintezu i oslobađanje citokina, smanjuje inflamaciju, inhibira proliferaciju bronhijalnih glatko-mišićnih ćelija i remodelovanje, inhibira diferencijaciju, sazrevanje i aktivnost mastocita.

Genetičari su pretpostavili da se udruženost između polimorfizma gena za VDR i genetske predispozicije za astmu, zasniva na činjenici da je gen za VDR mapiran na hromozomu 12q, blizu regiona koji se obično vezuje za astmu (21).

VDBP je serumski protein čija su imunomodulatorna svojstva vezana za pluća, najpre ogledaju u aktivaciji magrofaga i neutrofilnoj hemotaksi. Varijacije njegovog gena su udružene sa bolestima disajnih puteva, što ukazuje na njegovu potencijalnu ulogu u patogenezi. Najveći

broj dokaza za varijacije ovog gena se vezuju za HOBP, ali i moguću ulogu u astmi i bronhiektazijama (9).

ANTIVIRUSNA SVOJSTVA VITAMINA D I BRONHIJALNA ASTMA

Kod dece sa virusnim infekcijama i vizingom u ranom detinjstvu, najznačajniji prediktori razvoja astme do 6. godine su infekcije izazvane rinovirusima. Virusne infekcije su među najčešćim uzročnicima egzacerbacije astme.

Studija preseka Sabbetta i saradnika u kojoj su merene koncentracije vitamina D kod 198 zdravih odraslih osoba ukazala je da su osobe koje su imale koncentraciju 25(OH)D > 38 ng/ml imale značajno manji rizik od akutnih virusnih respiratornih infekcija (23).

Ginde i saradnici su sekundarnom analizom studije NHANES (Third National Health and Nutrition Examination Survey) u populaciji SAD u periodu od 1988. do 1994. ispitali povezanost nivoa 25(OH)D i skorašnje infekcije gornjeg respiratornog trakta kod 18 883 učesnika starijih od 12 godina. Uočili su da su niži nivoi 25(OH)D nezavisno povezani sa skorašnjom infekcijom gornjeg respiratornog trakta, i da je ta povezanost bila izraženija kod osoba sa astmom i hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP) (13).

Vitamin D deluje na katelicidin, humani peptid koji produkuje neutrofili, makrofagi, ćelije kože, respiratornog i digestivnog trakta koji ima široku antimikrobnu aktivnost (Gram-pozitivne i Gram-negativne bakterije, izvesni virusi i gljivice). U studiji Liu i saradnika pokazano je da je katelicidin neophodan za vitaminom D indukovanu antimikrobnu aktivnost protiv infekcije *Mycobacterium tuberculosis* (18).

VITAMIN D U BRONHIJALNOJ ASTMI

Prevalencija astme, kao i nedostatak vitamina D, u stalnom su porastu poslednjih decenija (19). Zapažanja iz brojnih studija koja su se bavila povezanošću vitamina D i astme upućuju na pretpostavku da nedostatak vitamina D može biti važan činilac u patogenezi astme, stepenu kontrole i težine bolesti i terapijskom odgovoru.

Brem i saradnici su pratili vrednosti vitamina D u studiji sprovedenoj na 560 dece, starosti 6-14 godina obolelih od astme (287) i zdravih (273) u San Juan u Portoriku, nezavisno od rase, atopijske konstitucije i vremena provedenog na otvorenom. Deficit vitamina D je bio izražen i kod dece koja boluju od astme (44%) i kod zdrave dece (47%). Deficit vitamina D je bio u korelaciji sa većom verovatnoćom za postojanje teške egzacerbacije u prethodnoj godini, pacijenti sa deficitom vitamina D su

u većem broju imali udruženost sa atopijom i manjim odnosom FEV_1/FVC . Daljom podelom ispitanika prema atopijskoj konstituciji, povezanost između deficita vitamina D i teške egzacerbacije je bila veća kod neato-pičara. Izmereni deficit vitamina D je bio u pozitivnoj korelaciji sa jednom teškom egzacerbacijom astme kod dece Portorika, nezavisno od rasne pripadnosti, atopije i markera težine bolesti i stepena kontrole (6).

U studiji sprovedenoj 2009. godine u Kostariki, od 616 dece sa astmom starosti 6-14 godina, 28% je imalo sniže-nu vrednost vitamina D (<30 ng/ml). Regresiona anali-za je pokazala da porast vrednosti vitamina D smanjuje verovatnoću za hospitalizacijom zbog astme, upotrebu antiinflamatornih lekova i smanjenje markera alergijske inflamacije u prethodnoj godini (5).

Brem je u podstudiji CAMP (*Childhood Asthma Mana-gement Program*), u kojoj je učestvovalo 1024 dece Sever-ne Amerike, uočio da je insuficijencija vitamina D češća kod dece sa blagom do umerenom astmom i udružena sa većom verovatnoćom za pojavu teške egzacerbacije tokom četvorogodišnjeg perioda. Black i saradnici su analizom podataka NHANES studije u kojoj je učestvovalo 144.091 ispitanika starijih od 20 godina kojima su merene serumske vrednosti vitamina D i spirometrijski parametri plućne funkcije, utvrdili da postoji značaj-na korelacija između serumskih vrednosti vitamina D, FEV_1 i FVC.

Studija preseka Lija i saradnika sprovedena je u Pekingu i obuhvatila 435 odraslih pacijenata sa novodijagnosti-kovanim astmom, starijih od 18 godina. Utvrđena je visoka prevalencija deficita vitamina D kod kineskih pacijenata sa astmom, ali bez značajne korelacije nivoa vitamina D sa serumskim nivoom IgE, ali pozitivnom korelacijom sa parametrima plućne funkcije (FEV_1 , FEV_1/FVC) (17). Suthreland i saradnici su pokazali da su niže koncentracije vitamina D bile udružene sa smanjenom plućnom funkcijom, povećanom bronhijalnom hiperreaktivnošću, smanjenim odgovorom na korti-kosteroide. ovi rezultati ukazuju na mogući uticaj na-

doknade vitamina D na stepen težine astme i terapijski odgovor (25).

Camargo i saradnici su ispitivali uticaj povećanog uno-sa vitamina D tokom trudnoće na mogući manji rizik od ponavljanih epizoda vizinga kod 1194 dece mlađe od 3 godine. Dokazali su da se smanjuje rizik od ponavlja-nja epizoda vizinga u ranom detinjstvu, koliko majka unosi više vitamina D (8). Gale i saradnici su zaključili da unos vitamina D u koncentracijama koje prelaze 75 nmol/l u trudnoći, ne utiče na intelekt deteta, psiholo-ško zdravlje, kardiovaskularni sistem, ali da može pove-ćati rizik od atopijskih bolesti (12). Devereux i saradnici su zaključili da povećan unos vitamina D u trudnoći može da smanji rizik od pojave vizinga u ranom detinj-stvu (11).

ZAKLJUČAK

Iako je terapijska uloga vitamina D u rahitisu jasno do-kazana, naučni podaci o njegovoj ulozi u bronhijalnoj astmi su još uvek kontradiktorni. Farmakološka osnova primene ovog vitamina se zasniva na njegovoj imuno-modulatornoj ulozi u respiratornim infekcijama i zapa-ljenju u disajnim putevima. Aktuelna ispitivanja sa sve većim brojem dokaza o odnosu vitamina D i parameta-ra plućne funkcije, egzacerbacija astme, alergijskih po-remećaja i atopije, ukazuju na korist od njegove prime-ne. Pitanje koje se nameće je: da li eventualna prevencija deficita vitamina D ili adekvatna nadoknada mogu pre-okrenuti prirodni tok astme? Potrebna su dalja istraži-vanja u pravcu korišćenja vitamina D kao adjuvantne terapije kod bolesnika sa bronhijalnom astmom.

NAPOMENA

Rad je usmeno izložen na mini simpozijumu Vitamin D u plućnim i vanplućnim bolestima na 43. Simpozijumu Stremljenja i novine u medicine, Medicinski fakultet u Beogradu, 12.12.2014.

Literatura:

1. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *National Clinical Practice Endocrinology Metabolism* 2008;4(2):80-90.
2. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin d and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest* 2005;128(6):3792-8.
3. Bosse, Y., Maghni, K., and Hudson, T.J. Alpha, 25-dihydroxy-vitamin D3 stimulation of bronchial smooth muscle cells induces autocrine, contractility, and remodeling processes. *Physiol Genomics* 2007; 29: 161-168.
4. Boulet L.P., Turcotte H., Laviolette M., Naud F., Bernier M.C., Martel S., Chakir J. Airway hyperresponsiveness, inflammation, and subepithelial collagen deposition in recently diagnosed versus long-standing mild asthma. Influence of inhaled corticosteroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2000;162:1308-1313.
5. Brehm John M., Juan C. Celedón, Soto/Quiros ME et Al. Serum Vita-min D Levels and Markers of Severity of Childhood Asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med* May 1, 2009; 179(9): 765-771.
6. Brehm , J. M., Acosta-Pérez, E., Klei, L., Roeder, K., Barmada, M., Boutaoui, N., ... Celedón, J. C. (2012). Vitamin D Insufficiency and Severe Asthma Exacerbations in Puerto Rican Children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 186(2), 140-146. doi:10.1164/rccm.201203-0431OC.
7. Brennan A, Katz DR, Nunn JD, et al. Dendritic cells from human tissues express receptors for the immunoregulatory vitamin D3 metabolite, dihydroxycholecalciferol. *Immunology* 1987;61(4):457-61.
8. Camargo CA, Jr., Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007;85(3):788-95.
9. Chishimba, L., Thickett, D.R., Stockley, R.A. et al. The vitamin D axis in the lung: a key role for vitamin D-binding protein. *Thorax* 2010; 65: 456-462.
10. Clifford, R.L. and Knox, A.J. Vitamin D – a new treatment for airway remodeling in asthma?. *Br J Pharmacol* 2009; 158: 1426-1428.

11. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007;85(3):853–9.
12. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008;62(1):68–77.
13. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2009 Feb 23;169(4):384–90. doi: 10.1001/archinternmed.2008.560.
14. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA., Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988–2004. *Arch Intern Med* 2009;169(6):626–32.
15. Holgate S.T., Davies D.E., Powell R.M., Howarth P.H., Haitchi H.M., Holloway J.W. Local genetic and environmental factors in asthma disease pathogenesis: chronicity and persistence mechanisms. *Eur Respir J* 2007;29:793–803.
16. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001–2004. *Pediatrics* 2009;124:e362–e70.
17. Li F, Peng M, Jiang L, Sun Q, Zhang K, Lian F, Litonjua A.A., Gao J, Gao X. Vitamin D Deficiency Is Associated with Decreased Lung Function in Chinese Adults with Asthma. *Respiration* 2011;81:469–475 (DOI:10.1159/000322008).
18. Liu PT, Stenger S, Tang DH, Modlin RL. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J Immunol* 2007;179:2060–2063.
19. Litonjua AA, Weiss ST. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1031–5.
20. Nelson H.S. The importance of allergens in the development of asthma and the persistence of symptoms. *Dis. Mon.* 2001;47:5–15.
21. Raby BA, Lazarus R, Silverman EK, Lake S, Lange C, Wjst M, Weiss ST. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with childhood and adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 Nov 15;170(10):1057–65. Epub 2004 Jul 28.
22. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al., editors. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. 3, Overview of Vitamin D.
23. Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns LA, Landry ML. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One* 2010 Jun 14;5(6):e11088. doi: 10.1371/journal.pone.0011088.
24. Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, Hauk PJ, Goleva E, Leung DY. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:995–1000.
25. Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, Stevens AD, Leung DY. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:699–704.
26. Wittke A, Mahon BD, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem* 2003;89(5):922–32.

THE RELATIONSHIP BETWEEN INSULIN RESISTANCE AND CARDIOVASCULAR SYSTEM DISORDERS

POVEZANOST INSULINSKE REZISTENCIJE I POREMEĆAJA KARDIOVASKULARNOG SISTEMA

Danijela Vučević¹, Bojan Jorgačević¹, Tatjana Radosavljević¹, Đorđe Radak², Davor Kovačević¹

Summary

The metabolic syndrome is a cluster of more or less related metabolic and cardiovascular derangements including visceral obesity, insulin resistance, dislipidemia, hypertension and glucose intolerance. This syndrome is characterized by a primary cellular defect in insulin action due to disorders in insulin signal transduction (insulin is unable adequately to achieve its biological effects). Under these conditions, insulin resistance, in combination with hyperinsulinemia causes a numerous metabolic and cardiovascular disorders, that are leading cause of morbidity and mortality worldwide. From pathophysiological point of view, insulin resistance, as well as adipokines and fatty acids released from metabolically active visceral fat tissue, significantly contributes to development of many chronic diseases (diabetes mellitus /diabetes mellitus/ type 2, hypertension, accelerated atherosclerosis and its cardiovascular and cerebrovascular complications, nonalcoholic fatty liver disease, polycystic ovary syndrome and some malignant diseases / breast cancer, etc./). Having in mind increase of metabolic syndrome prevalence in future, it is necessary to take preventive actions to decrease risk factors (inappropriate diet rich in carbohydrates and saturated fat, obesity, smoking, sedentary lifestyle and physical inactivity). Except to lifestyle changes, usage of hypocaloric diet and increase level of physical activity, in patients with metabolic syndrome it is necessary to apply appropriate medical treatment of some components of the syndrome. Although a numerous studies related to this global medical problem are carrying out, scientists are still far from a complete understanding of the molecular basis of this problem.

Keywords: insulin resistance, cardiovascular derangements, obesity, atherosclerosis

Sažetak

Metabolički sindrom predstavlja udruženu pojavu intolerancije glukoze, arterijske hipertenzije, dislipidemije, centralnog (abdominalnog, visceralnog) tipa gojaznosti, kao i postojanje drugih metaboličkih poremećaja u čijoj se osnovi nalazi insulinska rezistencija. Ovaj sindrom prevashodno odlikuje primarni ćelijski defekt dejstva insulina, tj. insulin usled defekta u signalnoj transdukciji nije u mogućnosti da ostvari svoje biološke efekte. U takvim uslovima, insulinska rezistencija u kombinaciji sa posledičnom hiperinsulinemijom izaziva brojne metaboličke i kardiovaskularne poremećaje, koji imaju pandemijski karakter i predstavljaju vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u svetu. U patofiziološkom smislu, insulinska rezistencija, adipokini i masne kiseline koje oslobađa metabolički aktivno visceralno masno tkivo značajno doprinose nastanku i razvoju širokog spektra hroničnih nezaraznih bolesti, kao što su dijabetes melitus (diabetes mellitus) tip 2, hipertenzija, ubrzana ateroskleroza sa svojim kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim komplikacijama, nealkoholna masna bolest jetre, sindrom policističnih ovarijuma i pojedine maligne bolesti (karcinom dojke i dr.). Imajući u vidu tendenciju sve većeg porasta prevalencije metaboličkog sindroma u narednim dekadama, neophodno je preduzimanje preventivnih mera za suzbijanje faktora rizika na koje se može uticati (neodgovarajuća ishrana bogata ugljenim hidratima i zasićenim masnim kiselinama, gojaznost, pušenje, sedentarni način života i fizička neaktivnost). Osim promene stila života, primene hipokalorijske dijeta i povećanja fizičke aktivnosti, kod bolesnika sa metaboličkim sindromom neophodna je i primena odgovarajuće medikamentne terapije pojedinih komponenti sindroma. Stoga su neophodna dalja istraživanja molekularnih mehanizama ovog sindroma, kako bi se sprečio njegov nastanak, odnosno pronašao efikasniji terapijski pristup.

Gljučne reči: insulinska rezistencija, kardiovaskularni poremećaji, gojaznost, ateroskleroza

UVOD

Bolest nam ne dolazi iz vedra neba, već se razvija iz svakodnevnih malih grehova prema prirodi.

Hipokrat

Metabolički sindrom predstavlja udruženu pojavu intolerancije glukoze, arterijske hipertenzije, dislipidemije, centralnog (abdominalnog /visceralnog/) tipa gojaznosti, kao i postojanje drugih metaboličkih poremećaja u čijoj se osnovi nalazi insulinska rezistencija. Ovaj sin-

drom prevashodno odlikuje primarni ćelijski defekt dejstva insulina, tj. insulin usled neadekvatne signalne transdukcije nije u mogućnosti da ostvari svoju biološku ulogu. U takvim uslovima, insulinska rezistencija u kombinaciji sa posledičnom hiperinsulinemijom izaziva brojne metaboličke i kardiovaskularne poremećaje, koji imaju pandemijski karakter i predstavljaju vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u svetu (1).

Metabolički sindrom je klinički entitet koji značajno doprinosi nastanku i razvoju širokog spektra hroničnih nezaraznih bolesti, kao što su šećerna bolest (dijabetes

melitus (*diabetes mellitus*) tip 2 (ranije označen kao insulin-nezavisni dijabetes melitus), arterijska hipertenzija, ubrzana ateroskleroza sa svojim kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim komplikacijama, nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD, engl. *nonalcoholic fatty liver disease*), sindrom policističnih ovarijuma i pojedine maligne bolesti (karcinom dojke, i dr.) (2). Ovaj veoma čest skup patofizioloških poremećaja koji imaju metaboličko poreklo, označen još kao sindrom X i sindrom insulinske rezistencije, prisutan je kod približno svake četvrte odrasle osobe (3). On ujedno predstavlja faktor rizika za razvoj bolesti srca i krvnih sudova, pa se zbog toga naziva „smrtonosni kvartet“(4).

Postoji više različitih definicija metaboličkog sindroma. U kliničkoj praksi se najčešće koriste definicije koje su dali stručnjaci Međunarodnog udruženja za borbu protiv dijabetesa (IDF, engl. *International Diabetes Federation*), kao i eksperti Američkog udruženja za borbu protiv bolesti srca (AHA, engl. *American Heart Association*) i NHLBI (engl. *National Heart, Lung and Blood Institute*) (5). Shodno IDF konsenzusu, metabolički sindrom predstavlja prisustvo abdominalne gojaznosti koja je specifična za pojedine populacije (Tabela 1), zajedno sa najmanje još dva kriterijuma iz sledeće grupe (koncentracija triglicerida /TG/ u plazmi veća od 1.7 mmol/L ili medikamentno lečenje hipertrigliceridemije; nivo lipoproteina velike gustine /HDL, engl. *high density lipoprotein*/ u plazmi niži od 1.03 mmol/L kod muškaraca, odnosno ispod 1.3 mmol/L kod žena; arterijski krvni pritisak veći od 130/85 mmHg ili farmakološka terapija arterijske hipertenzije; glikemija našte iznad 5.6 mmol/L ili prethodno dijagnostikovani dijabetes melitus tip 2) (6).

Tabela 1. Kriterijumi IDF za visceralnu gojaznost u metaboličkom sindromu

Table 1. IDF criteria for visceral obesity in metabolic syndrome

Etnička pripadnost	Pol	Obim struka (cm)
Evropa	muški	≥ 94
	ženski	≥ 80
Južna Azija	muški	≥ 90
	ženski	≥ 80
Japan	muški	≥ 90
	ženski	≥ 80
Kina	muški	≥ 90
	ženski	≥ 80
Južna i Centralna Amerika	muški	≥ 90
	ženski	≥ 80
Subsaharska Afrika	muški	≥ 94
	ženski	≥ 80
Istočni Mediteran i Srednji Istok	muški	≥ 94
	ženski	≥ 80

Eksperti AHA i NHLBI prihvatili su IDF kriterijume za kliničku dijagnozu metaboličkog sindroma, pri čemu je prisustvo centralne gojaznosti verifikovano obimom struka većim od 102 cm kod muškaraca, odnosno većim od 88 cm kod žena (7). Uz to, za sagledavanje celokupne

slike metaboličkog sindroma, naročito kod dijabetičara i obolelih od kardiovaskularnih bolesti, IDF konsenzus naglašava potrebu dodatnog ispitivanja distribucije masnog tkiva, insulinske rezistencije, lipidnog statusa i vaskularne funkcije. Pored toga, neophodno je i određivanje hormonskog statusa (hipofizno-adrenalna osovina), medijatora zapaljenjskog procesa (C-reaktivni protein /CRP/, inflamacijski citokini, adiponektin, i dr.), kao i faktora koji učestvuju u koagulaciji (fibrinogen, i dr.) i fibrinolizi (6).

Metabolički sindrom je zasnovan na interakciji endogenih (genetskih) faktora i egzogenih faktora (gojaznost, fizička neaktivnost, unos hrane velike energetske gustine /hrana bogata ugljenim hidratima i mastima/, uzrast, pol, rasa, pozitivna porodična anamneza gojaznosti i/ili arterijske hipertenzije i/ili šećerne bolesti, otežano prilagođavanje stresnim situacijama, hronični stres, i dr.), koji dovode do nastanka insulinske rezistencije i povećanja količine visceralnog masnog tkiva (8).

INSULINSKA REZISTENCIJA I DISFUNKCIJA KARDIOVASKULARNOG SISTEMA

Metabolički sindrom je najviše odgovoran za razvoj kardiovaskularnih oboljenja u poslednjoj deceniji (9). Osobe sa metaboličkim sindromom imaju dva puta veći rizik za nastanak mortaliteta usled kardiovaskularnog oboljenja i tri puta veći rizik da obole od infarkta miokarda ili moždanog udara u odnosu na zdrave osobe. Uz to, ove osobe imaju i višestruko veći rizik da obole od dijabetesa tip 2 (5). Takođe, sve komponente metaboličkog sindroma su nezavisni uzročnici kardiovaskularnih događaja, kao što su moždani udar, kardiomiopatija, bolest koronarnih arterija, infarkt miokarda, srčana insuficijencija i iznenadna srčana smrt (10).

U okolnostima kada normalna koncentracija insulina proizvodi smanjeni biološki odgovor i nedovoljno preuzimanje glukoze, javlja se insulinska rezistencija. S tim u vezi, primarni defekt je vezan za receptorski sistem perifernih tkiva, uzrokujući povećanu sekreciju insulina. Shodno tome, nastaje hiperinsulinemija, koja nije efikasna zbog postojeće rezistencije na delovanje insulina. Vremenom hiperinsulinemija koja je imala za cilj da održi euglikemiju (naročito u postprandijalnom periodu) dovodi do postepenog iscrpljivanja insulinskih rezervi u pankreasu, sa posledničnim smanjenim stvaranjem insulina (11). Naime, konstantna hiperglikemija predstavlja metabolički stres za mitohondrije β ćelija pankreasa. U takvim uslovima povećava se produkcija slobodnih radikala, koji u prvo vreme dovode do oštećenja mitohondrija sa sledstvenim smanjenim stvaranjem adenozin trifosfata (ATP) i insulina, a kasnije dolazi do apoptoze β ćelija pankreasa i razvoja dijabetesa melitusa tip 2 (12).

Insulinska rezistencija, kako na receptorskom nivou (snižena tirozin autofosforilacija), tako i na postreceptorskom nivou (snižen transport glukoze, smanjeno stvaranje sekundarnih transmitera), bitno doprinosi nastanku poremećaja metabolizma lipida, gojaznosti i kardiovaskularnih oboljenja (1-6, 11-15). Ona može biti periferna (smanjenje insulinom posredovanog preuzimanja glukoze u skeletne mišiće i masno tkivo) i hepatična (onemogućenost insulina da smanji produkciju glukoze u jetri) (16).

Tabela 2. Uzroci insulinske rezistencije u gojaznosti

Table 2. Causes of insulin resistance in obesity

Genetski faktori
ob gen (leptin)
β_3 -adrenergijski receptori
Faktor tumorske nekroze-alfa (TNF- α)
Parametri u cirkulaciji
Povišena koncentracija slobodnih masnih kiselina
Povišen nivo insulina
Povišena vrednost glukoze
Povišen sadržaj polnih hormona
Morfološki pokazatelji
Snižena oksidacijska sposobnost mišićnih vlakana
Povećana masa visceralnog masnog tkiva
Smanjena gustina kapilara
Smanjen protok krvi u mišićima

Mehanizam kojim insulinska rezistencija dovodi do kardiovaskularnih oboljenja je kompleksan i svodi se na promenu intracelularnih signalnih puteva, što rezultuje povećanom produkcijom endotelina i stimulacijom transkripcije proinflamacijskih gena, sa posledičnom povećanom tendencijom ka koagulaciji (5). U stanjima visoke koncentracije insulina, usled homologije insulina sa insulinu sličnim faktorom rasta-1 (IGF-1, engl. *insulin-like growth factor-1*), u tkivima kardiovaskularnog sistema, kao i u drugim tkivima senzitivnim na insulin (skeletni mišići i masno tkivo), može da dođe do vezivanja insulina za receptor za IGF-1 (IGFR-1) i njegove stimulacije (17).

Gojaznost. Pretpostavlja se da insulinska rezistencija koja se javlja usled gojaznosti predstavlja prvi korak u razvoju kardiovaskularnih oboljenja. Uzroci insulinske rezistencije u gojaznosti nisu u potpunosti proučeni (Tabela 2).

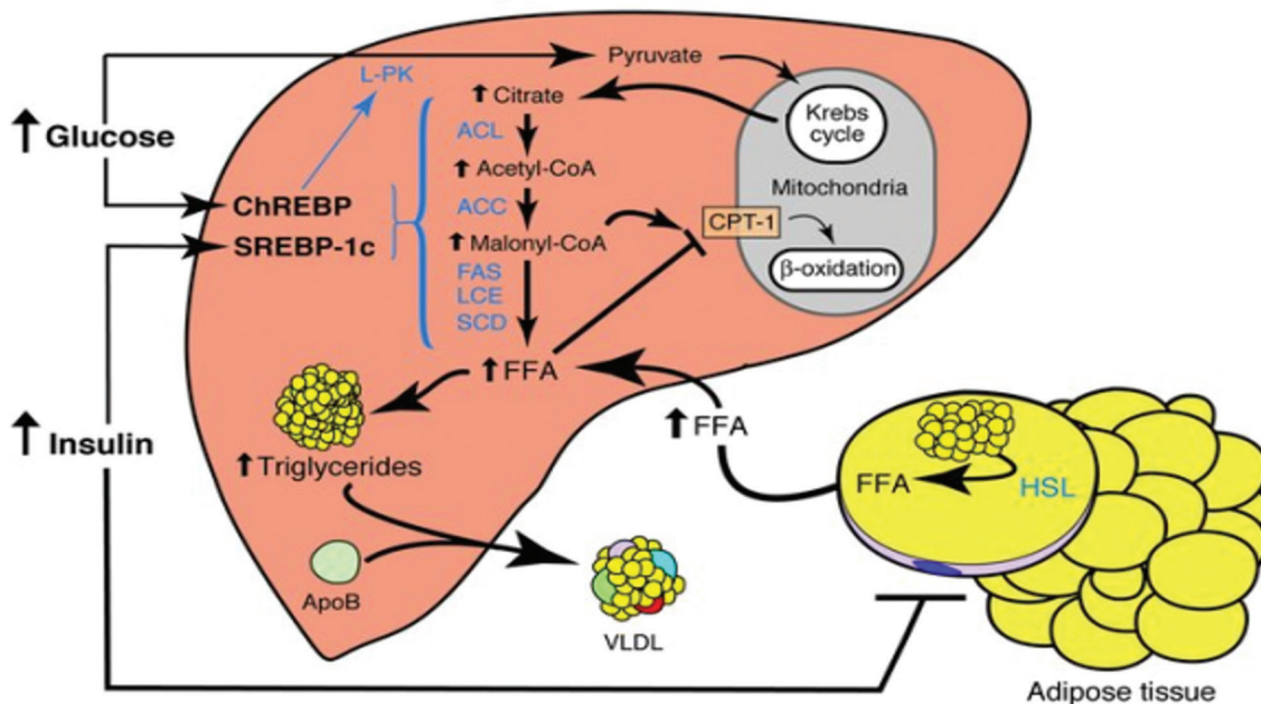
U tom pogledu su posebno važne slobodne masne kiseline (SMK), s obzirom da je njihova koncentracija povišena, a metabolizam izmenjen u osoba sa visceralnom gojaznošću (18). Naime, neželjeni efekti povećane infiltracije SMK u različite organe i tkiva su označeni terminom lipotoksičnost (19). Ovaj termin obuhvata ćelijsko oštećenje i smrt ćelija koji nastaju dejstvom SMK, njihovih metabolita i TG, iako se TG smatraju relativno inertnim u tom smislu. Mehanizmi toksičnosti masnih kiselina su raznovrsni, imajući u vidu da masne kiseline

moгу da daju veliki broj produkata koji se razlikuju po dužini lanca, mestu desaturacije, kao i *cis* i *trans* konfiguraciji dvostrukih veza (20). Tako, povećano oslobađanje SMK prati porast njihove oksidacije, što inhibirano deluje na oksidaciju glukoze. Zbog intenzivnije β -oksidacije dolazi do porasta acetyl-koenzim A (acetyl-CoA)/CoA odnosa, kao i odnosa između nikotinamid adenin dinukleotida u redukovanom (NADH) i oksidovanom (NAD⁺) obliku u mitohondrijama, što posledično dovodi do inaktivacije piruvat dehidrogenaze. Time je onemogućeno konvertovanje piruvata u acetyl-CoA, pa intracelularno nakupljanje citrata izaziva inhibiciju fosfofruktokinaze, koja ima ključnu ulogu u procesu glikolize. Shodno tome, akumulira se glukoza-6 fosfat, koji zatim inaktivira heksokinazu 2, dovodeći do smanjenog preuzimanja glukoze u ćelije skeletnih mišića (21). Pored toga, porast koncentracije masnih kiselina u mišićima dovodi do povećanja koncentracije metabolita masnih kiselina (diacylglicerol /DAG/, acil-CoA i ceramida), koji potom mogu da aktiviraju kaskadu serin/treonin kinaza, čime se fosforilišu ostaci serina i tirozina na IRS-1 i IRS-2 (IRS, supstrat za insulinski receptor /engl. *insulin receptor substrates*/). Time se smanjuje sposobnost IRS da aktivira fosfatidil-inozitol-3 kinazu (PI-3K), što dodatno redukuje transport glukoze u ćelije skeletnih mišića (22).

Prolongirano eksponiranje povećanoj količini SMK u gojaznih osoba ometa insulin da redukuje povećano stvaranje glukoze u jetri (Slika 1) (19).

Mehanizam koji stoji u osnovi akumulacije TG u jetri i razvoja hepatske insulinske rezistencije je sličan razvoju insulinske rezistencije u skeletnim mišićima. S tim u vezi, ustanovljeno je da porast intracelularne koncentracije DAG dovodi do aktivacije protein kinaze C (PKC), čime se smanjuje kinazna aktivnost insulinskog receptora. Sledstveno tome, dolazi do smanjene fosforilacije tirozinskih rezidua IRS-2, što dalje dovodi do redukcije PI3K aktivnosti, koja se nalazi u osnovi smanjenja aktivnosti glikogen sintaze pod uplivom insulina. Tim putem se smanjuje preuzimanje glukoze u jetri. Nasuprot tome, usled smanjenog supresivnog efekta insulina na stvaranje glukoze u jetri nastaje povećana hepatska produkcija glukoze, što sveukupno dovodi do porasta koncentracije glukoze u krvi (21).

NAFLD i nealkoholni steatohepatitis (NASH, engl. *non-alcoholic steatohepatitis*) predstavljaju dve najzastupljenije bolesti jetre povezane sa insulinskom rezistencijom (23-27). Mnogi činioci mogu da remete signalnu kaskadu insulina i time olakšavaju nastanak insulinske rezistencije i NAFLD (SMK, faktor tumorske nekroze-alfa /TNF- α /, nukleusni faktor- κ B /NF- κ B/, ceramidi, jun-N-terminalna kinaza-1 /JNK-1/, supresori citokin-ske signalizacije /SOCS/ i citohromni enzimski sistem CYP2E1) (24, 28). Pokazano je da u stanjima insulinske



Slika 1. Uticaj slobodnih masnih kiselina na metabolizam glukoze

Picture 1. Influence of free fatty acids on glucose metabolism

rezistencije hiperinsulinemija dovodi do ushodne regulacije transkripcijskog faktora za protein-1c koji vezuje sterol-regulacijski element (SREBP-1c, engl. *sterol regulatory element-binding protein*), koji ima ključnu ulogu u regulaciji gena uključenih u *de novo* lipogenezu (28). Hiperinsulinemija dovodi i do inhibicije β -oksidacije masnih kiselina, što dalje doprinosi akumulaciji masti u hepatocitima i nastanku NAFLD (Slika 1) (24).

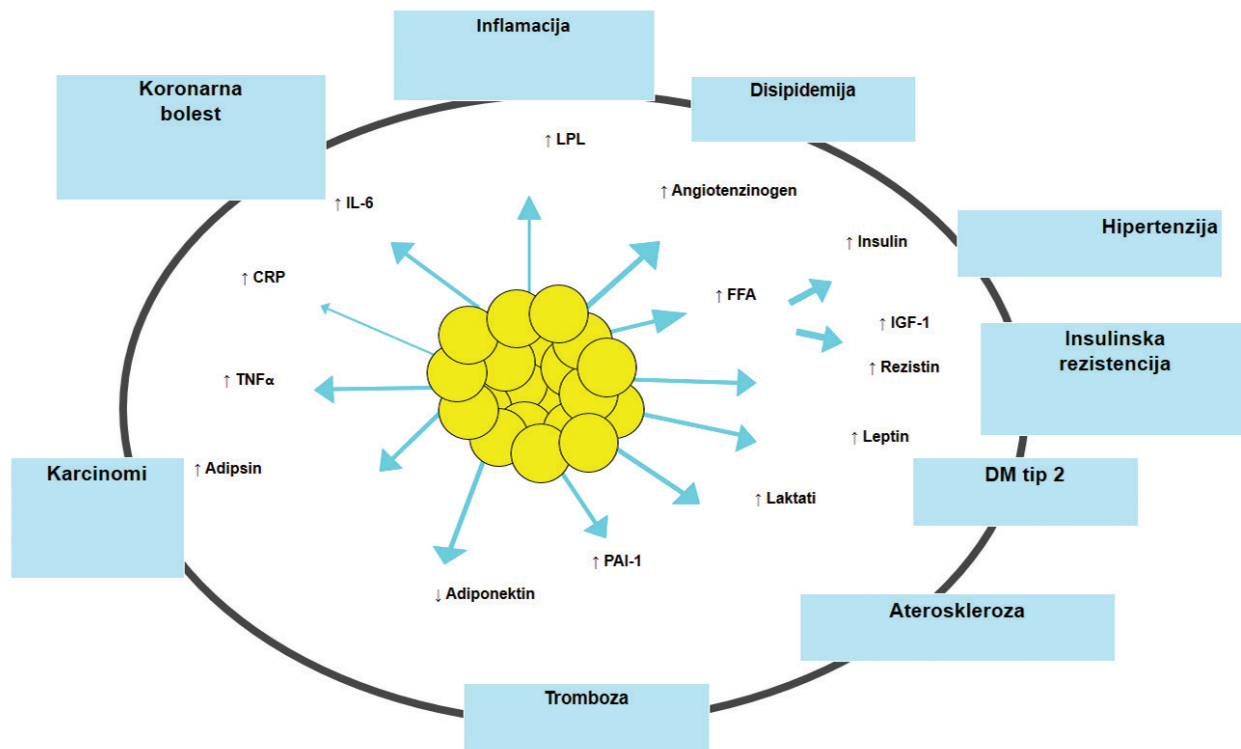
Insulinsku rezistenciju karakteriše onemogućenost insulina da suprimira lipolizu u masnom tkivu. Višak SMK, koji na ovaj način nastaje, transportuje se putem krvi uglavnom do skeletnih mišića i jetre. U jetri se, potom, vrši oksidacija jednog dela SMK, dok se preostali njihov sadržaj reesterifikuje u formi TG. U sledećem metaboličkom koraku, stvoreni TG u vidu lipoproteina vrlo male gustine (VLDL, engl. *very low density lipoprotein*) se sekretuju u cirkulaciju, pri čemu višak TG ostaje u hepatocitima doprinoseći nastanku steatoze (19). Nedavna istraživanja na ljudima i animalnim modelima ukazuju da se akumulacija TG u vidu masnih kapljica u hepatocitima odvija paralelno sa oštećenjem insulinskih signalnih puteva (24). Osim toga, smatra se da nakupljeni TG u jetri mogu da kompromituju hepatičku cirkulaciju kompresijom sinusoida usled nekroze hepatocita (21).

Poznato je da višak masnog tkiva olakšava razvoj insulinske rezistencije posredstvom preko 100 biološki aktivnih molekula koje sekretuju adipociti (adipokini / leptin, adiponektin, rezistin, hemerin, omentin, apelin, i dr., masne kiseline, citokini, holesterol, steroidni hormoni i prostaglandini) (Slika 2) (29).

Utvrđeno je, takođe, da različiti stimulusi dovode do prekomernog stvaranja adipokina u gojaznih osoba (povećanje telesne mase, hipoksija usled većeg rasta masnog tkiva u odnosu na angiogenezu, oksidacijski stres, i dr.), koji zatim olakšavaju inflamaciju krvnih sudova (17, 30). Kardiomiociti genetski gojaznih (*ob/ob*) miševa ispoljavaju insulinsku rezistenciju i poremećaje delovanja insulina (17).

Kod gojaznih osoba prekomerne naslage masnog tkiva mehanički vrše pritisak na krvne sudove, što uzrokuje otežan rad srca, dok se sa druge strane usled gojaznosti povećava i sama površina organizma, pa je potrebna i veća količina krvi za njegovu perfuziju. Da bi organizam sa prekomernim masnim naslagama zadovoljio svoje uvećane metaboličke potrebe, volumen krvi koja cirkuliše i minutni volumen srca se povećavaju. Povećanje minutnog volumena srca kod gojaznih osoba uglavnom potiče od količine krvi koja se ispumpava iz srca pri kontrakciji, iako je zbog povećane aktivnosti simpatičkog autonomnog nervnog sistema (SANS) povećan i puls srca. Kod takvih osoba, usled povećanog volumena krvi dolazi do dilatacije i povećane napregnutosti zida leve komore, što zatim dovodi do njene hipertrofije (31). Uz to, pokazano je i postojanje pozitivne korelacije između mase tela i srca. Masne ćelije se nagomilavaju između mišićnih vlakana ili dovode do degeneracije kardiomiocita, što za posledicu ima poremećaje sprovođenja ćelijskih signala u samom srcu (32).

Gojazne osobe (indeks telesne mase /BMI, engl. *body mass index* / $>30 \text{ kg/m}^2$) imaju dva do tri puta veći rizik od smrti u odnosu na osobe sa normalnom telesnom masom, dok



Slika 2. Biološki aktivni molekuli koje sekretuju adipociti

Picture 2. Adipocyte-derived biological active molecules

preterano gojazne osobe ($BMI > 35 \text{ kg/m}^2$) kraće žive za pet do dvadeset godina u odnosu na osobe sa normalnom telesnom masom istog pola i godina (5). Međutim, kod pacijenata sa višim BMI koji pate od hroničnih oboljenja (koronarne bolesti, i dr.) zabeležene su veće šanse za preživljavanje nego kod pacijenata sa normalnom težinom. Patogeneza ovog fenomena, koji je u medicini označen kao „paradoks gojaznosti“, je nepoznata. Po sadašnjim shvatanjima on se može objasniti dodatnim bolestima koje se javljaju kod pacijenata sa niskim BMI (33).

HIPERTENZIJA

Hipertenzija je tri do pet puta češća kod gojaznih osoba, u poređenju sa osobama koje imaju normalnu telesnu masu (5). Štaviše, ustanovljeno je da se rizik oboljevanja od hipertenzije linearno povećava sa porastom BMI, pri čemu je prevalenca hipertenzije dvostruko veća u abdominalnoj gojaznosti. Sa dobijanjem u težini tokom odraslog životnog doba krvni pritisak raste za 6.5 mm Hg za svakih 10% porasta telesne težine. Poznato je da nastanku hipertenzije doprinose hiperinsulinemija putem povećane apsorpcije jona natrijuma (Na^+) i vode, kao i aktivacija SANS i promene zida krvnog suda nastale dejstvom faktora rasta. Takođe, izmenjena aktivnost Na^+/K^+ -ATPaze doprinosi patogenezi hipertenzije kod gojaznih osoba (34). Naime, pokazano je da u gojaznih ljudi SMK inhibiraju Na^+/K^+ -ATPazu. U *in vitro* eksperimentima na izolovanim fragmentima membrane koje sadrže Na^+/K^+ -ATPazu je pokazano da akumulacija SMK iznad određenog praga dovodi do promena fluidnosti membrane, što rezultuje promenom konformacije

subjedinica Na^+/K^+ -ATPaze. Smatra se da bi ove konformacijske promene mogle sprečiti hidrolizu ATP, i na taj način smanjiti aktivnost enzima. Takođe, postoji mogućnost da se SMK direktno vezuju za hidrofobne regione Na^+/K^+ -ATPaze i na taj način menjaju njen afinitet za ligande, pre svega jone Na i K. S druge strane, SMK bi mogle da vezuju ove jone i na taj način ih sprečavaju da se vežu za Na^+/K^+ -ATPazu (35).

Poznato je da insulin, indukuje vazodilataciju u skeletnim mišićima kod ljudi, i to mehanizmom koji uključuje aktivaciju Na^+/K^+ -ATPaze lokalizovane na plazma membranama vaskularnih endotelnih i glatkih mišićnih ćelija (35). Takođe, insulin indukuje i značajno povećanje aktivnosti Na^+/K^+ -ATPaze u srcu (36). Pokazano je da je ta stimulacija povezana sa translokacijom subjedinica Na^+/K^+ -ATPaze, pre svega α_2 izoforme, i to signalnim putevima koji uključuju protein kinazu B (Akt) i ekstracelularnim signalima regulisane kinaze 1 i 2 (ERK1/2) (36). Osim toga, različita istraživanja pokazuju da vezivanje insulina za insulinski receptor pokreće niz signalnih kaskada, koje između ostalog uključuju i povećanje aktivnosti PKC, za koju se smatra da je uključena u stimulaciju Na^+/K^+ -ATPaze (37). Takođe, pokazano je da tretiranje vaskularnih glatkih mišićnih ćelija (VGMĆ) insulinom dovodi do povećanja nivoa prenosničke ribonukleinske kiseline (mRNK) za α_2 subjedinicu Na^+/K^+ -ATPaze (35).

KORONARNA BOLEST

AHA je gojaznost označila kao glavni faktor rizika za nastanak koronarne bolesti, imajući u vidu da je u više

od dve trećine pacijenata koji imaju koronarnu bolest ustanovljena povećana telesna masa ili gojaznost (34, 38). Pokazano je da je rizik oboljevanja od koronarne bolesti prisutan kada su vrednosti BMI >22 kg/m² za žene, a 23 kg/m² za muškarce. Takođe, abdominalna gojaznost pri svakom BMI povećava rizik oboljevanja od koronarne bolesti. Rizik za nastanak infarkta miokarda raste i sa dobijanjem u težini više od 5 kg posle dvadesete godine života (5). Osim toga, odnos TG/HDL je identifikovan kao pokazatelj insulinske rezistencije i metaboličkog sindroma, koji spadaju u nezavisne faktore rizika za nastanak koronarne bolesti (39). S tim u vezi, istraživanja su pokazala da je odnos TG/HDL veći od 4 mg/dL najmoćniji prediktor koronarne bolesti (40), kao i da vrednosti odnosa ovih lipidnih molekula koje su iznad 1.33 najbolje pokazuju prisustvo malih gustih lipoproteinskih čestica male gustine (LDL, engl. *low density lipoprotein*) (41). Naime, ustanovljeno je da su male guste LDL čestice izrazito aterogene, jer ih odlikuje naglašena moć penetracije u arterijski zid, smanjen afinitet za LDL receptore, produžen poluživot u plazmi i podložnost oksidacijskoj modifikaciji (42, 43). Osobe rezistentne na insulin imaju veliku koncentraciju dominantno malih gustih LDL čestica klase B, koje doprinose ranom oštećenju endotela i ubrzanju ateroskleroznog procesa (5). Takođe, dobro je poznato da je visok nivo TG, smanjen sadržaj HDL, kao i porast malih gustih LDL čestica povezan sa dijabetes melitusom tip 2 (44).

KARDIOMIOPATIJA

Gojaznim osobama pretili dvostruko veći rizik za nastanak srčane insuficijencije u poređenju sa osobama koje imaju normalan BMI (45). Poznato je da gojazne osobe imaju koncentričnu hipertrofiju leve komore zbog hipertenzije i hiperkoagulabilnosti krvi. U odsustvu hipertenzije nastaje dilatacija i ekscentrična hipertrofija leve komore zbog povećanog minutnog volumena, odnosno hroničnog opterećenja volumenom. Gojaznost je označena kao nezavisni faktor rizika za dijastolnu disfunkciju leve komore, jer koncentrična hipertrofija leve komore narušava njeno punjenje i izaziva dijastolno popuštanje srca. Gojaznost narušava i sistolnu funkciju srca zbog smanjenog skraćivanja mišićnih vlakana i smanjenja ejskione frakcije. Prema tome, gojaznost spada u glavne faktore rizika za razvoj kongestivne srčane insuficijencije (46). Osim toga, pacijenti sa uznapredovalom gojaznošću koji imaju srčanu insuficijenciju bez disfunkcije leve komore dijagnostikuju se kao pacijenti sa kardiomiopatijom povezanom sa gojaznošću (17). Skorašnje studije su pokazale da osim hipertenzije i koronarne bolesti, srčanu insuficijenciju može da izazove i hipertrofija leve komore povezana sa gojaznošću (38).

ARITMIJE

U gojaznih osoba su češće zastupljene ventrikularne ekstrasistole i fibrilacija pretkomora u poređenju sa normalno uhranjenim osobama, za šta su „okrivljene“ dijastolna srčana disfunkcija i hiperdinamska cirkulacija (46). Kod pacijenata sa poremećajem u radu srca često je prisutna i insulinska rezistencija, što takođe ukazuje na mogućnost da sistemska insulinska rezistencija i/ili specifičan poremećaj u signalnom putu insulina u miokardu, može da doprinese poremećajima u radu srca (17). Dokazi za ovu tvrdnju su dobijeni na osnovu eksperimenata na gojaznim pacovima sa insulinskom rezistencijom (47) i miševima sa specifičnom delecijom gena za receptor za insulin u srcu (48). Kod gojaznih pacova sa insulinskom rezistencijom pokazana je akumulacija lipida u srcu, disfunkcija kontraktilnosti leve komore i poremećena aktivacija signalnog puta receptora za insulin, PI3-K i protein kinazu B (PKB) (47).

TROMBOEMBOLIJSKA BOLEST

Duboka venska tromboza i plućna embolija češće se javljaju u gojaznih osoba, posebno u abdominalnoj gojaznosti (49). U patogenezi bolesti vena nogu učestvuju povećan intraabdominalni pritisak, smanjena fibrinoliza i povećana koncentracija medijatora zapaljenja (29, 50).

INSULINSKA REZISTENCIJA I ATEROSKLEROZA

Gojaznost kod adolescenata i odraslih osoba je povezana sa učestalom pojavom ranih ateroskleroznih lezija (17). Tako je, na primer, ateroskleroza koronarnih krvnih sudova ubrzana različitim mehanizmima koji su karakteristični za stanja gojaznosti (pojačan tonus SANS, naglašeno prisustvo SMK u cirkulaciji, povećan intravaskularni volumen i napregnutost vaskularnog zida, inflamacija i promene lipoproteina koje povećavaju aterogeni potencijal, i dr.) (38). Pored toga, poznato je da povećane količine insulina kod obolelih od metaboličkog sindroma, trudnica sa gestacijskim dijabetesom i dijabetičara (bolesnika sa dijabetesom tip 2, kao i onih sa tipom 1 ove bolesti, naročito sa manifestnom mikroalbuminurijom) deluju direktno na zid krvnog suda, dovodeći do nakupljanja lipida i bubrenja medije arterijskog zida. Istovremeno insulin uzrokuje proliferaciju vaskularnih glatkih mišićnih ćelija, pa na taj način deluje kao faktor rasta (44). Takođe, pokazano je da se vazodilatacijsko dejstvo insulina može potpuno blokirati primenom inhibitora azot monoksid sintaze (NOS), što sugerise da se vazodilatacijski efekat insulina dominantno ostvaruje preko azot monoksida (NO). Tako, u fiziološkim uslovima povećavanjem nivoa NO putem PI3 kinazne aktivacije, insulin ublažava inflamacijsku reakciju endotela, inhibirajući ekspresiju adhezivnih molekula i smanjujući aktivnost inflamacijskih

citokina, što se interpretira kao njegovo antiaterogeno delovanje. Međutim, u uslovima insulinske rezistencije stimulisan je *ras* mitogen aktivirani signalni put protein kinaze (MAP), tako da insulin ispoljava svoj aterogeni efekat (stimulacija ekstracelularne produkcije matriksa, ćelijski rast, mutacije u endotelu, i dr.). U takvim uslovima insulin stimuliše i produkciju inhibitora aktivatora plazminogena-1 (PAI-1) u VGMC, čime se inhibira fibrinoliza. Pokazano je, takođe, da kod osoba sa insulinskom rezistencijom postoji sinergizam između hiperinsulinemije i hiperlipidemije u odnosu na redukovanu elastičnost zida krvnog suda. Generalno posmatrano, progresija ateroskleroze kod osoba obolelih od metaboličkog sindroma i šećerne bolesti se objašnjava gubitkom insulinskih efekata koji se ostvaruju posredstvom PI3 kinaznog puta, pri čemu je očuvana stimulacija MAP kinaznog puta, koja dovodi do proliferacije VGMC, povećane produkcije endotelina-1 (ET-1), kolagena, faktora rasta i proinflamacijskih citokina (51).

ENDOTELNA DISFUNKCIJA

Endotelna disfunkcija, koja podrazumeva onemogućenost endotela da reguliše svoje osnovne funkcije (tonus krvnog suda, hemostazu, ćelijsku adheziju, balans elektrolita, i dr.), sa sadašnjeg aspekta sagledavanja dinamike aterogeneze se smatra ranim pokretačem ateroskleroznog procesa (52-57). U uslovima insulinske rezistencije prisutna su početna mikrovaskularna i makrovaskularna oštećenja kojima prethodi endotelna disfunkcija. U takvim uslovima u endotelu se zapaža poremećaj produkcije NO, koji je udružen sa poremećajem ravnoteže vaskularnih faktora, naročito odnosa između NO i ET-1. Tako, početno oštećenje endotela uzrokuje povećanu produkciju solubilnih vaskularnih ćelijskih adhezivnih molekula (sVCAM), intracelularnih adhezivnih molekula (ICAM), ET-1, E-selektina, P-selektina, trombomodulina, fon Vilebrandovog (*von Willebrand*) faktora, i dr., koju mnogi naučnici danas vide kao „markere endotelne aktivacije“ (51, 56, 57).

HIPERGLIKEMIJA

Hiperglikemija je okidač kaskadnih mehanizama koji dovode do oštećenja endotela krvnih sudova. Ona dovodi do promene funkcije oksidacijskih sistema stvarajući u vaskulaturi milje skon oksidaciji, čime se inhibira proliferacija endotelih ćelija, tj. ometa reparacija oštećenja endotela. Takođe, hiperglikemija povećava adhezivnost trombocita stimulišući sintezu tromboksana, a smanjujući sintezu prostaciklina (58). Osim toga, hiperglikemija povećava sintezu DAG, i na taj način intracelularno dovodi do aktivacije signalnog sistema PKC. Shodno tome, dolazi do povećane produkcije endotelih faktora rasta, kao što su vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF, engl. *vascular endothelial growth*

factor), epidermni faktor rasta (EGF, engl. *epidermal growth factor*) i transformišući faktor rasta beta (TGFB, engl. *transforming growth factor β*), koji potom dovode do migracije i proliferacije VGMC (56). Uz to, prekomerna ekspresija faktora rasta, koja nastaje pod uplivom hiperglikemije, doprinosi nastanku i razvoju novih krvnih sudova (neovaskularizacija /angiogeneza/) (30, 59). Važna posledica hiperglikemije je i povećana neenzimska glikacija belančevina (proces u kojem se glukoza hemijski veže za proteine bez uticaja enzima). Pokazano je da glikacija belančevina plazme ubrzava razvoj ateroskleroze u bolesnika sa insulinskom rezistencijom i dijabetesom. Kod ovih bolesnika stabilno glicirane belančevine plazme vežu se na odgovarajuće receptore na membranama endotelih ćelija i monocita, što zatim aktivira ove ćelije (56).

POREMEĆAJI LIPIDA I LIPOPROTEINA

Štetan efekat izmenjenog lipidnog i lipoproteinskog profila na endotelnu funkciju obolelih od metaboličkog sindroma i dijabetesa (hipertrigliceridemija, porast LDL i sniženje HDL) dokumentovan je nizom istraživanja, koja su pokazala da je vazodilatacija krvnog suda u negativnoj korelaciji sa povišenim nivoom TG i LDL čestica, odnosno sniženim nivoom HDL partikula (56, 58). Ustanovljeno je, takođe, da hipertrigliceridemija dovodi do porasta koncentracije selektina i adhezivnih molekula (VCAM-1 /vaskularni adhezivni ćelijski molekul-1/ i ICAM-1 /intercelularni adhezivni molekul-1/), kao i poremećaja permeabilnosti endotelih ćelija (55). Uz to, kao što je već ranije istaknuto, LDL čestice, postaju podložne oksidacijskoj modifikaciji, inhibirajući stvaranje NO. Istovremeno, oksidovane LDL čestice (oxLDL) aktivacijom citokina mogu da stimulišu proizvodnju solubilnih adhezivnih molekula (43, 53, 60). Takođe, ove čestice moduliraju prostaglandin I₂/tromboksan A₂ (PGI₂/TXA₂) odnos, uzrokujući protrombogeno stanje (61). Osim toga, u stanjima hiperglikemije nastaje glikacija LDL čestica, koja zatim olakšava vezivanje ovih čestica za receptore čistače na membranama makrofaga i VGMC, što doprinosi ubrzanoj aterogenezi. Takođe, povećana koncentracija citokina koje proizvode makrofagi i VGMC potom podstiče proliferaciju endotela kapilara i time razvoj mikroangiopatije (24, 56).

OKSIDACIJSKI STRES

Oksidacijski stres se definiše kao povećano stvaranje oksidanasa i/ili slabljenje antioksidacijskih zaštitnih mehanizama (62). U stanjima insulinske rezistencije reaktivne kiseoničke vrste (RKV) nastaju redukcijom molekuskog kiseonika ili redukcijom vode, formirajući pri tom superoksidne anjone i hidrosilne radikale (Tabela 3) (63).

Tabela 3. Reaktivne kiseoničke vrste

Table 3. Reactive oxygen species

Vrsta	Ime	Poreklo
$^3\text{O}_2$	Triplet kiseonika	Stabilni atmosferski oblik
$^1\text{O}_2$	Singlet kiseonika	$^3\text{O}_2$, peroksidacija
RH	Matični molekul	RH
R^*	Slobodni radikal	RH
ROO^*	Peroksi radikal	$\text{R}^* + \text{O}_2$, ROOH
$^*\text{O}_2\text{H}$	Hidroperoksi radikal	$^*\text{O}_2 + \text{H}^+$
$^*\text{O}_2^-$	Superoksid anjon radikal	$\text{O}_2 + \text{e}^-$
$^*\text{OH}$	Hidroksi radikal	H_2O_2 , H_2O
H_2O_2	Vodonik-peroksid	$^*\text{O}_2^-$, biološko nastajanje
RO^*	Alkoksi radikal	ROOH, ROOR
ROOH	Hidroperoksid	ROO, $^1\text{O}_2$
ROOR	Peroksid	Peroksidacija
$>\text{C}/\text{O}/\text{C}<$	Epoksid	Nezasićen ROO* ili ROO*
ArO^*	Peroksi i aroksi-radikali	Fenolski antioksidansi

Takođe, NO doprinosi povećanom stvaranju RKV i formiranju reaktivnih azotnih intermedijernih jedinjenja (Tabela 4) (64).

U uslovima hiperglikemije postoji pojačano pretvaranje glukoze u sorbitol uz smanjivanje količine redukovanog oblika nikotinamid adenin dinukleotid fosfata

Tabela 4. Biološki aktivni azotovi oksidi

Table 4. Biological active nitric oxides

Simbol	Oksidacijsko stanje	Ime	Dejstvo
NO^-	+1	Nitrosil anjon	Miorelaksacijsko
N_2O	+1	Azotsuboksid (oksidul)	Anestetičko
$\cdot\text{NO}$	+2	Azotmonoksid (azotoksid)	Vazodilacijsko
NO^+	+3	Nitrozil katjon (nitrozonijum)	Mutageno, RAV
NO_2^-	+3	Nitrit	Oksidans
N_2O_3	+3	Azottrioksid	Oksidans, RAV
NO_2	+4	Azotdioksid	Oksidans
N_2O_4	+4	Azottetroksid	RAV
ONOO^-	+5	Peroksinitrit	Oksidans, antimikrobno, RAV
NO_2^+	+5	Nitril katjon (nitronijum)	Oksidans, RAV
NO_3^-	+5	Nitrat	Završni proizvod oksidacije

RAV-Reaktivna azotna vrsta

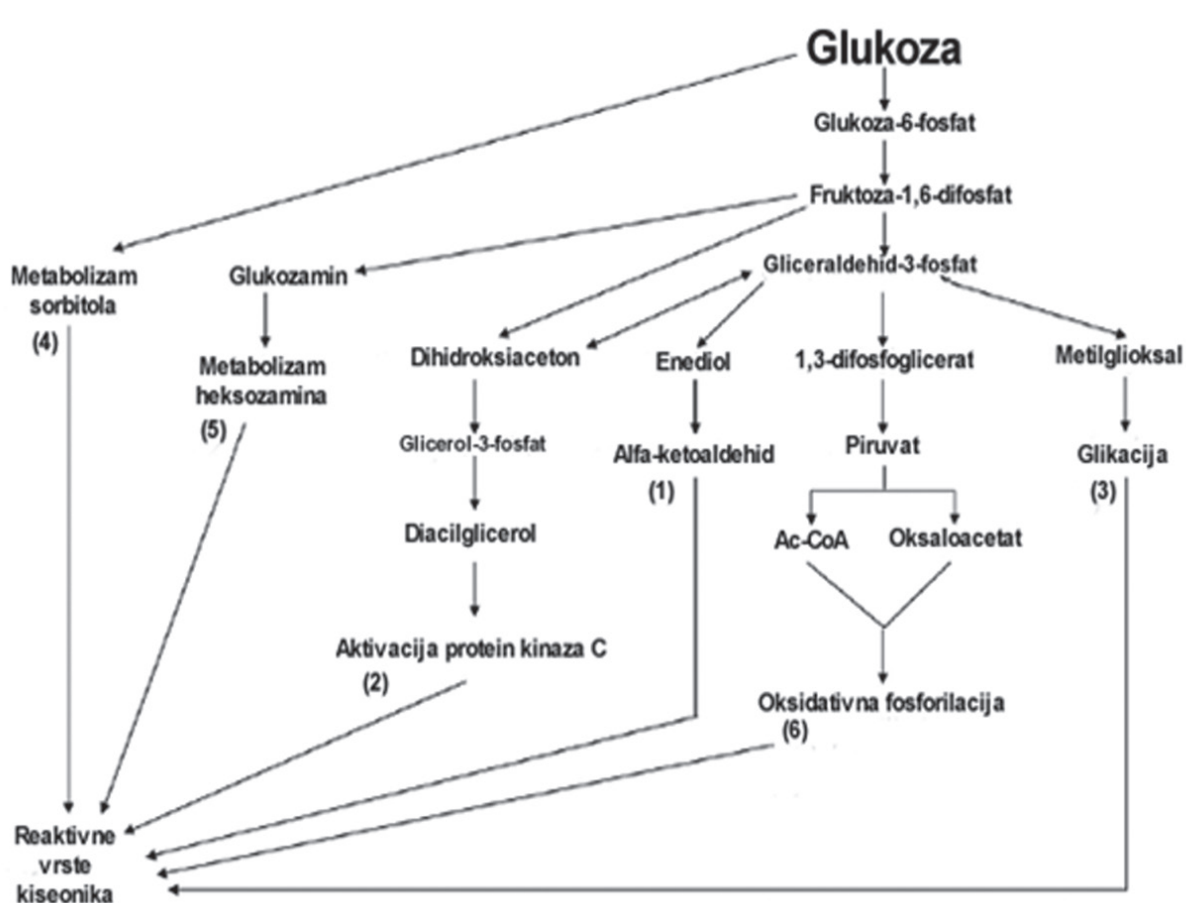
Osim toga, do olakšanog nastanka oksidacijskog stresa u bolesnika sa insulinskom rezistencijom dovode hiperglikemija, povišen unos SMK, kao i izlaganje ultravioletnom zračenju (19, 62). Štaviše, hiperglikemija predstavlja glavni faktor koji doprinosi nastanku oksidacijskog stresa u dijabetesu, jer je pokazano da stanje hiperglikemije utiče na stvaranje RKV i promenu oksidoredukcijske ravnoteže. Ove promene se događaju kroz nekoliko mehanizama (pojačan metabolizam glukoze preko poliolskog puta i povećanog stvaranja sorbitola, povećano intracelularno formiranje krajnjih produkata glikozilacije /AGE/, aktivacija PKC i povećana produkcija peroksidnih anjona u mitohondrijskom transportnom lancu elektrona) (62).

(NADPH), koji je ključni kofaktor za stvaranje najvažnijeg intraćelijskog antioksidansa, a to je redukovani glutation. Aktivacijom poliolskog puta, tj. nagomilavanjem sorbitola i njegove konverzije u fruktozu, kao i povećanjem odnosa NADH/NAD, može doći do aktivacije PKC i inhibicije enzima gliceraldehid 3-fosfat-dehidrogenaze (GAPDH) (Slika 3) (65).

Sledeći mehanizam doprinosi hiperglikemije oksidacijskom stresu predstavlja formiranje krajnjih produkata glikozilacije (AGE). AGE nastaju kovalentnim vezivanjem aldehida i ketona redukovanih šećerom za slobodne aminogrupe proteina, formirajući Šifove (*Schiff*) baze, koje spontano prelaze u stabilnije ketoamine („*Amadori product*“). Ova jedinjenja mogu biti direkt-

Slika 3. Stvaranje reaktivnih kiseoničkih vrsta u hiperglikemiji

Picture 3. Production of reactive oxygen species in state of hyperglycemia



no pretvorena u AGE ili podleći autooksidaciji i formirati karbonilna intermedijerna jedinjenja (kao i sami molekuli glukoze), koja podležu kompleksnim hemijskim reakcijama stvarajući ireverzibilne AGE strukture (66). Utvrđeno je da AGE signalno pobuđuju ćelijske receptore za AGE (RAGE), koji su smešteni na površini ćelija. Ovi receptori su pored AGE zaduženi i za druge proinflamacijske molekule. RAGE se nalaze u velikom broju tkiva, a njihov broj i funkcija su naročito izraženi na mestima odvijanja ateroskleroznog procesa ili na mestima žarišta Alchajmerove bolesti u centralnom nervnom sistemu (CNS) (67). Jedna od najvažnijih posledica vezivanja RAGE-ligand kompleksa je produkcija intracelularnih RKV preko aktivacije sistema NADPH oksidaze. Produkovane RKV potom aktiviraju put *ras*/MAPK, što dovodi do aktivacije NF- κ B (66) sa posledičnim transkripcijskim aktiviranjem RAGE i mnogih drugih genski uslovljenih produkata povezanih sa aterosklerozom (68).

Hiperglikemija dovodi do direktne ili indirektno produkcije RKV preko aktivacije puta DAG-PKC (66). Familija PKC se sastoji od više različitih izoformi, od kojih je najveći deo aktiviran lipidnim „drugim glasnikom“ DAG. U uslovima hiperglikemije nastaje pojačano stvaranje dihidroksi-aceton-fosfata, koji se redukuje u glicerol-3 fosfat sa posledičnom pojačanom sintezom DAG. Aktivacija različitih PKC dovodi do niza promena u

prenošenju ćelijskih signala. Tako je PKC- α moćni aktivator NADPH oksidaze, što posledično uzrokuje stvaranje RKV. Aktivacija PKC smanjuje produkciju NO inhibicijom endotelne azot monoksid sintetaze (eNOS) i indukuje ekspresiju VEGF, dovodeći do povećanja permeabilnosti krvnih sudova (25).

Hiperglikemija takođe može da dovede do inaktivacije antioksidacijskih proteina, kao što su bakar/cink superoksid dismutaze (Cu/Zn SOD, i dr.), smanjujući na taj način njihove antioksidacijske sposobnosti (62). Pored toga, bolesnici sa metaboličkim sindromom imaju izmenjen mitohondrijski metabolizam, skladištenje lipida, kao i povišene nivoe cirkulišućih SMK, što sve favorizuje oksidacijsko-redukcijski disbalans i posledični razvoj oštećenja jetre, srca i krvnih sudova (70). Slično tome, nedavna eksperimentalna istraživanja metaboličkog sindroma su takođe potvrdila da su srce (71) i jetra oštećeni organi i izvori poremećene oksidacijsko-redukcijske ravnoteže (72-74).

ZAKLJUČAK

Uprkos neprekidnom ovladavanju biomedicinskim tehnikama, naučnici su još uvek daleko od potpunog razumevanja poremećaja molekulskih funkcija i njihovog značaja u patogenezi metaboličkog sindroma. Stoga su

potrebna dalja istraživanja molekularnih mehanizama ovog sindroma, kako bi se sprečio njegov nastanak, odnosno pronašao efikasniji terapijski pristup.

NAPOMENA

Rad je finansiran sredstvima iz projekta broj 175015 Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Literatura

- Gupta A, Gupta V. Metabolic syndrome: What are the risks for humans? *Bio Sci Trends* 2010;4(5):204-12.
- Capasso I, Esposito E, Pentimalli F, Montella M, Crispo A, Maurea N, et al. Homeostasis model assessment to detect insulin resistance and identify patients at high risk of breast cancer development: National Cancer Institute of Naples experience. *J Exp Clin Cancer Res* 2013;32:14.
- Lepšanović L, Lepšanović Lj. Povišen holesterol i ateroskleroza. Beograd, Velarta, 2009.
- Harris MF. The metabolic syndrome. *Aust Fam Physician* 2013;42(8):524-7.
- Mićić D, Stamenković-Pejković D, Polovina S. Metabolički sindrom, diabetes mellitus tip 2 i kardiovaskularni poremećaji. *Medicinski glasnik. Specijalna bolnica za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma. Zlatibor* 2010;(15)34:19-42.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005;(366)9491:1059-62.
- Grundey SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
- Amy ZF. Etiology of the metabolic syndrome. *Curr Cardiol Rev* 2007;3:232-9.
- The metabolic syndrome. <http://www.eufic.org/article/en/artid/metabolic-syndrome-epidemic>
- Ijuonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, et al. Childhood adiposity, adult adiposity and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2011;365:1876-85.
- Westley RL, May FE. A twenty-first century cancer epidemic caused by obesity: the involvement of insulin, diabetes and insulin-like growth factors. *Int J Endocrinol* 2013;2013: 632461. doi: 10.1155/2013/632461.
- Ma ZA, Zhao Z, Turk J. Mitochondrial dysfunction and beta-cell failure in type 2 diabetes mellitus. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: doi:703538.
- Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
- Kim-Dorner SJ, Deuster PA, Zeno SA, Remaley AT, Poth M. Should triglycerides and the triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio be used as surrogates for insulin resistance? *Metabolism* 2010;59(2):299-304.
- Young LH. Diet-induced obesity obstructs insulin signaling in the heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;298(2):306-7.
- Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology* 2012;142:711-25.
- Sudar E, Zafirović S, Obradović M, Soskić S, Jovanović A, Stokić E, i sar. Gojaznost, rezistencija na insulin i kardiovaskularna oboljenja. *Med Istraživ* 2012;46(2):54-9.
- Mićić DD, Pejkić D. Insulinska rezistencija i diabetes-etiotogeneza, kliničke i terapijske karakteristike. U: Đorđević PB, urednik. Bazični i praktični problemi dijabetologije i bolesti metabolizma – Inovacije znanja XI. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, 2005. 15-23.
- Leamy AK, Egnatchik RA, Young JD. Molecular mechanisms and the role of saturated fatty acids in the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Prog Lipid Res* 2013;52:165-74.
- olan CJ, Larter CZ. Lipotoxicity: why do saturated fatty acids cause and monounsaturated protect against it? *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:703-6.
- Lei OL, Eric LK, Rosalind AC. Acyl-CoA synthesis, lipid metabolism and lipotoxicity. *Biochim Biophys Acta* 2010;1801:246-51.
- Baron RB. Lipid disorders. In: McPhee SJ, Papadakis MA, eds. *Current medical diagnosis and treatment*. The McGraw-Hill Companies, New York, 2011. 1189-1200.
- Cerović I, Mladenović D, Ješić R, Naumović T, Branković M, Vučević D, et al. Alcoholic liver disease/nonalcoholic fatty liver disease index: distinguishing alcoholic from nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25(8):899-904.
- Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients* 2013;5:1544-60.
- Jornayvaz FR, Shulman GI. Diacylglycerol activation of protein kinase C ϵ and hepatic insulin resistance. *Cell Metabol* 2012;15:574-84.
- Chavez-Tapia NC, Rosso N, Tiribelli C. Effect of intracellular lipid accumulation in a new model of non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterology* 2012;12:20 <http://www.biomedcentral.com/1471-230x/12/20>
- Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology* 2012;142:711-25.
- Stanković MN, Mladenović DR, Đuričić I, Šobajić SS, Timić J, Jorgačević B, et al. Time-dependent changes and association between liver free fatty acids, serum lipid profile and histological features in mice model of nonalcoholic fatty liver disease. *Arch Med Res* 2014;45:116-24.
- Bonsignore MR, McNicholas WT, Montserrat JM, Eckel J. Adipose tissue in obesity and obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2012;39:746-67.
- Vučević D, Radak Đ, Milovanović I, Radosavljević T, Mladenović D. Patofiziološki mehanizmi angiogeneze u aterogenezi. *Med Pregl* 2013;66(7-8):297-306.
- Vasan RS. Cardiac function and obesity. *Heart* 2003;89(10):1127-9.
- Poirier P. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity committee of the Council of Nutrition, Physical Activity and Metabolism. *Circulation* 2006;113(6):898-918.
- Galal W. The obesity paradox in patients with peripheral arterial disease. *Chest* 2008;134(5):925-30.
- Barbosa JA. Cardiovascular dysfunction in obesity and new diagnostic imaging techniques: the role of noninvasive image methods. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:287-95.
- Jovanović A, Sudar E, Obradović M, Vujović P, Dacin Z, Ilić D, i sar. Regulacija srčane Na⁺/K⁺-ATPaze u stanjima gojaznosti, insulinske rezistencije i hipertenzije. *Med Istraživ* 2012;46(3):11-18.
- Koricnac G, Tepavcevic S, Zakula Z, Milosavljevic T, Stojiljkovic M, Isenovic ER. Interference between insulin and estradiol signaling pathways in the regulation of cardiac eNOS and Na(+)/K(+)-ATPase. *Eur J Pharmacol* 2011;655(1-3):23-30.
- Hatou S, Yamada M, Akune Y, Mochizuki H, Shiraiishi A, Joko T, et al. Role of insulin in regulation of Na⁺-/K⁺-dependent ATPase activity and pump function in corneal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(8):3935-42.
- Lopez-Jimenez F, Cortes-Bergoderi M. Update: systemic diseases and the cardiovascular system: obesity and the heart. *Rev Esp Cardiol* 2011;64(2):140-9.
- Cordero A, Andrés E, Ordoñez B. Usefulness of triglycerides-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio for predicting the first coronary event in men. *Am J Cardiol* 2009;104(10):1393-7.

40. Da Luz PL, Favarato D, Faria-Neto JR Jr, Lemos P, Chagas AC. High ratio of triglycerides to HDL-cholesterol predicts extensive coronary disease. *Clinics (Sao Paulo)* 2008;63(4):427-32.
41. Boizel R, Benhamou PY, Lardy B, Laporte F, Foulon T, Halimi S. Ratio of triglycerides to HDL cholesterol is an indicator of LDL particle size in patients with type 2 diabetes and normal HDL cholesterol levels. *Diabetes Care* 2000;23(11):1679-85.
42. Koba S, Hirano T, Ito Y. Significance of small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations in relation to the severity of coronary heart diseases. *Atherosclerosis* 2006;189(1):206-14.
43. Vučević D, Radosavljević T, Mladenović D, Šteković J, Gajin P, Milovanović I, i sar. Lipidni profil u serumu kunića sa eksperimentalnom aterosklerozom. *Med Čas* 2010;44(4):9-15.
44. Kadić I, Kosi L. Povezanost odnosa TG/HDL, insulinske rezistencije i pojave i intenziteta koronarne bolesti kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa i nedijabetičara. *Med Podmladak* 2012;63(1-2):78-82.
45. Krum H, Abraham WT. Heart failure. *Lancet* 2009;373(9667):941-55.
46. Rana JS, Nieuwdorp M, Jukema JW. Cardiovascular metabolic syndrome-an interplay of obesity, inflammation, diabetes and coronary heart disease. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:218-32.
47. Witteles RM, Fowler MB. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms and treatment options. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(2):93-102.
48. Boudina S. Contribution of impaired myocardial insulin signaling to mitochondrial dysfunction and oxidative stress in the heart. *Circulation* 2009;119(9):1272-83.
49. WHO. Obesity and overweight. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs131/en/index.html>
50. Vučević D, Radosavljević T, Đorđević D, Mladenović D, Vesković M. The relationship between atherosclerosis and pulmonary emphysema. *Med Pregl* 2014;67(7-8):231-8.
51. Hajduković Z, Špirić Ž. Efekti korekcije insulinske senzitivnosti na neke vaskularne parametre. U: Đorđević PB, urednik. Bazični i praktični problemi dijabetologije i bolesti metabolizma – Inovacije znanja XI. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, 2005. 31-9.
52. Vučević D, Radak Đ, Radosavljević T, Mladenović D, Milovanović I. Ateroskleroza u svetlu postojećih naučnih teorija. *Med Istraž* 2008;42(2):29-36.
53. Vučević D, Radak Đ, Radosavljević T, Mladenović D, Milovanović I. Fibrozni plak kao metabolički stadijum aterogeneze. *Med Istraž* 2009;43(1):35-47.
54. Sharma R, Rana A, Kumar C, Thakur S. Endothelium dysfunction, inflammation and cardiovascular disorder. *Webmed Central Pharmaceutical Sciences*. 2011;2(9):WMCOO2176.
55. Vučević D, Radak Đ, Radosavljević T, Mladenović D, Milovanović I. Zapaljenski proces u aterogenezi: nove činjenice o starom plamenu. *Med Pregl* 2012;65(9-10):388-95.
56. Frostegård J. Immune mechanisms in atherosclerosis, especially in diabetes type 2. *Front Endocrinol* 2013;4:162-72.
57. Iantorno M, Campia U, Di Daniele N, Nisticó S, Forleo GB, Cardillo C, et al. Obesity, inflammation and endothelial dysfunction. *J Biol Regul Homeost Agents* 2014;28(2):169-76.
58. Rapp JH, Owens CD, Johnson MD. Blood vessel and lymphatic disorders. In: Mc Phee SJ, Papadakis MA, eds. *Current Medical Diagnosis and Treatment*. New York: Mc Graw Hill Companies; 2011. p. 446-69.
59. Noe HT, Michel MJB. Initiation of angiogenesis in atherosclerosis: smooth muscle cells as mediators of the angiogenic response to atheroma formation. *Trends Cardiovasc Med* 2011;21:183-7.
60. Jackson KG, Poppitt SD, Minihane AM. Postprandial lipemia and cardiovascular disease risk: interrelationships between dietary, physiological and genetic determinants. *Atherosclerosis* 2012;220(1):22-33.
61. Qu A, Shah YM, Manna SK, Gonzalez FJ. Disruption of endothelial peroxisome proliferator-activated receptor γ accelerates diet-induced atherogenesis in LDL receptor-null mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:65-73.
62. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39:44-84.
63. Schinzari F, Tesaro M, Rovella V, Galli A, Mores N, Porzio O, et al. Generalized impairment of vasodilator reactivity during hyperinsulinemia in patients with obesity-related metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;299:E947-52.
64. Chen C, Jiang J, Lu JM, Chai H, Wang X, Lin PH, et al. Resistin decreases expression of endothelial nitric oxide synthase through oxidative stress in human coronary artery endothelial cells. *Am J Physiol* 2010;299:193-201.
65. Snel M, Jonker TJ, Schoones J, Lamb H, de Roos A, Pijl H, et al. Ectopic fat and insulin resistance: pathophysiology and effect of diet and lifestyle interventions. *Int J Endocrinol* 2012; doi:10.1155/2012/983814.
66. Basta G, Schmidt AM, De Caterina R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res* 2004;63:582-92.
67. Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med* 2012;18:363-74.
68. Murphy R, Carroll RW, Krebs JD. Pathogenesis of the metabolic syndrome: insights from monogenic disorders. *Mediators Inflamm* 2013; doi:10.1155/2013/290214.
69. Skalicky J, Muzakova V, Kandar R, Melovn M, Rousar T, Palicka V. Evaluation of oxidative stress and inflammation in obese adults with metabolic syndrome. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:499-505.
70. Grattagliano I, Palmieri V, Portincasa P, Moschetta A, Palascioano G. Oxidative stress risk factors associated with metabolic syndrome: a unifying hypothesis. *J Nutr Biochem* 2008;19:491-504.
71. Vučević D, Mladenović D, Ninković M, Aleksić V, Stanković MN, Stanković M, et al. The effects of caloric restriction against ethanol-induced oxidative and nitrosative cardiotoxicity and plasma lipids in rats. *Exp Biol Med (Maywood)* 2013;238:1396-1405.
72. Stanković M, Mladenović D, Ninković M, Vučević D, Tomašević T, Radosavljević T. Effects of caloric restriction on oxidative stress parameters. *Gen Physiol Biophys* 2013;32:277-83.
73. Mladenović D, Ninković M, Aleksić V, Šljivančanin T, Vučević D, Todorović V, et al. The effect of calorie restriction on acute ethanol-induced oxidative and nitrosative liver injury in rats. *Environ Toxicol Pharmacol* 2013;36(2):296-302.
74. Jorgačević B, Mladenović D, Ninković M, Prokić V, Stanković MN, Aleksić V, et al. Dynamics of oxidative/nitrosative stress in mice with methionine-choline-deficient diet-induced nonalcoholic fatty liver disease. *Hum Exp Toxicol* 2014;33(7):701-9.

ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND DIABETES MELLITUS

AKUTNI INFARKT MIOKARDA I DIABETES MELLITUS

Zoran Gluvić¹, Pejka Kovačević², Milan Obradović³, Jovana Trebaljevac³, Vladimir Samardžić¹, Milena Lačković¹, Isenović, Esma R.^{3,4,5}

Summary

Acute myocardial infarction (AMI) is a clinical form of coronary heart disease, which occurs after coronary arteries' occlusion and irreversible ischemia progression leads to myocardial necrosis. Morbidity and mortality caused by cardiovascular comorbidities, including AIM, are greater in patients with insulin - dependent diabetes than in non - diabetes patients of the same age. One of the reasons for a higher mortality rate from AMI in patients with diabetes may be heart failure. In addition, patients with diabetes and AMI have an increased risk for poor therapy outcomes of AMI compared with non - diabetes patients, and the main reasons are endothelial dysfunction, prothrombotic state, a greater possibility of restenosis, negative vascular remodelling, increased protein glycosylation, and vascular matrix deposition. In this review, we provide an overview of recent literature data and practical knowledge related to the AMI in diabetic patients.

Keywords: Acute myocardial infarction, Diabetes mellitus.

Sažetak

Akutni infarkt miokarda (AIM) je klinički oblik koronarne bolesti srca, koji nastaje pri okluziji koronarne arterije, a ireverzibilna ishemija progredira do nekroze miokarda. Morbiditet i mortalitet od kardiovaskularnih komorbiditeta, uključujući AIM, je kod obolelih od insulin-nezavisnog dijabetesa veći nego kod nedijabetičara iste životne dobi. Jedan od razloga za veći mortalitet od infarkta miokarda kod dijabetičara može biti i srčana insuficijencija. Bolesnici sa dijabetesom i AIM imaju povećan rizik od lošeg ishoda terapije AIM u odnosu na nedijabetičare, a osnovni razlozi su endotelna disfunkcija, protrombotično stanje, veća mogućnost restenoze, negativnog vaskularnog remodelovanja, povećane glikolizacije proteina i depozicije vaskularnog matriksa. U okviru ovog preglednog članka, dat je prikaz najnovijih literaturnih podataka i praktičnih saznanja o AIM kod dijabetičkih bolesnika.

Ključne reči: Akutni infarkt miokarda, Diabetes mellitus

AKUTNI INFARKT MIOKARDA

Akutni infarkt miokarda (AIM) je klinički oblik koronarne bolesti srca, koji nastaje pri okluziji koronarne arterije, pa ireverzibilna ishemija progredira do nekroze miokarda. AIM se karakteriše trajnim oštećenjem, kao i funkcionalnim i anatomskim gubitkom srčanog tkiva. Može imati veoma raznoliku kliničku sliku i elektrokardiografsku (EKG) prezentaciju, različite nivoe kardiospecifičnih enzima, kao i različitu prognozu (1).

UZROCI AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA

Uobičajena patološka podloga AIM je erozija, fisura ili ruptura aterosklerotskog koronarnog plaka, udružena sa agregacijom trombocita koja vodi subtotalnoj ili totalnoj trombotičnoj koronarnoj okluziji. Aktivirani trombociti oslobađaju brojne vazokonstriktore, koji dalje remete koronarni protok stimulacijom glatkih mišićnih ćelija. Ruptura plaka omogućava interakciju unutrašnje komponente plaka sa cirkulišućom krvlju, a od svih komponenti tkivni faktor ima najjači efekat

na potenciranje aktivacije trombocita (2). Studije sa intravaskularnim ultrazvukom su pokazale da takozvani vulnerabilni plakovi, sa rizikom od rupture kape, koji sužavaju lumen zahvaćenog krvnog suda <50% u dijametru, prethode i predviđaju buduće akutne koronarne događaje u njihovoj okolini (3). Glavne odlike vulnerabilnosti plaka su veličina i sastav ateromatozne srži, debljina fibrozne kape, kao i akutna inflamacija.

Predilekciono mesto za rupturu plaka jeste rubni region, gde je fibrozna kapa najtanja i infiltrisana makrofagima. Na prethodno rupturiranom ili intaktnom plaku, može se javiti iznenadna tromboza usled promena u funkciji trombocita u procesima koagulacije i/ili fibrinolize, što je važan mehanizam odgovoran za potpunu okluziju krvnog suda i pojavu infarkta (4). Zreli plakovi, naročito ako sadrže veću količinu fibroznog vezivnog tkiva, mogu kalcifikovati čak i u odsustvu komplikovanih lezija. Napredovanjem ateroskleroze, sve se više sužava lumen krvnog suda, remeti protok krvi i time raste rizik od daljeg oštećenja endotelnih ćelija. Suženje

lumena krvnog suda je praćeno i tkivnom hipoksijom, a zbog smanjene elastičnosti krvnih sudova povećava se krvni pritisak i time mogućnost rupture izmenjenog zida krvnog suda (5, 6). Podela plakova, koja ima klinički značaj, je na komplikovane (vulnerabilne-nestabilne) i nekomplikovane (stabilne). Komplikovani su oni kod kojih je egzulcerisana površina (ulceracija na mestima gde je došlo do odvajanja dela lipidnog plaka) ili postoji prizidna tromboza (hipoehogena struktura apozicionog plaka) ili hemoragija u plaku (7). Ovi komplikovani plakovi su nestabilni i imaju tendenciju odvajanja delova sa mogućnošću embolizacije distalnih arterija.

KLINIČKA SLIKA I TERAPIJA AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA

Akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom (STEMI, engl. ST Segment Elevation Myocardial Infarction) nastaje ukoliko je okluzija koronarne arterije potpuna i trajna, usled čega prekid u cirkulaciji u toku 12h uzrokuje kompletnu nekrozu tog segmenta miokarda. STEMI karakteriše crveni, uglavnom fibrinom bogat i mnogo stabilniji, okluzivni tromb. Pacijenti sa STEMI obično imaju kompletnu okluziju epikardne koronarne arterije. Primarni cilj u lečenju je rana reperfuziona terapija primenom fibrinolitika - farmakološka reperfuzija ili primarna perkutana koronarna intervencija (PCI, engl. Percutaneous Coronary Intervention) – mehanička reperfuzija. Inicijalna dijagnoza STEMI podrazumeva podatke o anginoznom bolu, perzistentnu elevaciju ST segmenta ili novi blok leve grane. Povišeni kardiospecifični enzimi potvrđuju dijagnozu, ali se terapija može započeti i bez podataka o povišenim kardiospecifičnim enzimima (8, 9).

Akutni infarkt miokarda bez ST elevacije (NSTEMI, engl. Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction) nastaje ukoliko je okluzija potpuna, ali kratkotrajna i prolazna. Nekroza najčešće nije velika, a NSTEMI je obično udružen sa belim, trombocitima bogatim tromбом, koji je samo parcijalno okluzivan. Mikrotrombi se mogu odvojiti i dovesti do nishodne embolizacije, uzrokujući miokardnu ishemiju i mikroinfarkte. Terapijska strategija kod NSTEMI uključuje antiangioznu, antiagregacionu i antikoagulantnu terapiju, dok je odluka o revaskularizaciji zasnovana na kliničkom stanju i stratifikaciji rizika. Invazivna strategija je indikovana kod pacijenata sa pozitivnim biomarkerima ili nestabilnom kliničkom slikom. Dva najvažnija faktora visokog rizika su depresija ST segmenta na aktuelnom EKG i povišen troponin (10). Fibrinoliza je kontraindикована u ovoj grupi pacijenata, čak može biti i štetna i nosi veći mortalitet, što je pokazano randomizovanim studijama (11).

Da li će se kod pacijenta razviti STEMI ili NSTEMI zavisi od trajanja umanjenog koronarnog protoka, kvaliteta prisutnih kolateralna do ugroženog miokarda kao i

od prirode formiranog tromba na mestu ruptуре plaka (9). Kada su miociti oštećeni, oštećene su njihove ćelijske membrane, pa intracelularni proteini izlaze iz ćelije i mogu biti detektovani u krvi. Srčani troponin je u ovom trenutku najbolji marker miokardnog oštećenja u stratifikaciji rizika pacijenata sa bolom u grudima. Drugi biomarkeri takođe mogu biti od koristi, poput kreatin kinaze (CK), CK miokardno-moždane frakcije (CK-MB), mioglobina. Takođe, rastu vrednosti markera inflamacije, kao što su C-reaktivni protein (CRP) i fibrinogen, čiji su nivoi utoliko viši ukoliko je nekroza veća. Održavanje visokih vrednosti i posle akutne faze nosi veliki rizik nepovoljnog ishoda, odnosno komplikacija i mortaliteta nakon hospitalizacije (12). EKG promene su drugi važan kriterijum za postavljanje dijagnoze STEMI. Na osnovu nalaza EKG-a moguće je odvojiti bolesnike STEMI od onih sa NSTEMI. Važni za dijagnozu AIM su i anamnestički podaci: prethodna istorija o koronarnoj bolesti, pol, godine života, postojanje faktora rizika, njihov broj, kao i porodična predispozicija. Primarni ciljevi lečenja bolesnika sa AIM su redukcija veličine miokardne nekroze, očuvanje funkcije leve komore, sprečavanje nastanka srčane insuficijencije i prevencija životno ugrožavajućih komplikacija poput ventrikularne tahikardije, ventrikularne fibrilacije, simptomatske bradikardije, plućnog edema, kardiogenog šoka i mehaničkih komplikacija AIM (9, 13).

DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus (DM) je metabolički poremećaj multiple etiologije koji karakteriše apsolutni ili relativni manjak insulina sa posledičnom hiperglikemijom i poremećajem metabolizma ugljenih hidrata, masti i proteina. Smatra se da preko 60% dijabetičara umire zbog kardiovaskularnih komplikacija, kao i da je 2-4 puta veća smrtnost od infarkta miokarda i moždanog udara (14). U DM postoji sadejstvo više nezavisnih faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija. Čitav niz činilaca ima direktan uticaj na pojavu DM. Tradicionalni faktori rizika, kao što su dislipidemije, hipertenzija i gojaznost, ne mogu u potpunosti da objasne ekscesivan rizik za vaskularna oboljenja, pa je utoliko važniji uticaj insulinske rezistencije, disfunkcije endotela, inflamacije ili mikroalbuminurije. Od značaja su, takođe, genetska predispozicija, kao i prisutnost štetnih životna navika (pušenje, fizička neaktivnost). Treba pomenuti i neke biohemijske faktore, koji su povišeni kod osoba sa DM, a koji doprinose akceleraciji ateroskleroze ili su reaktanti akutne faze (CRP i fibrinogen) (15).

AKUTNI INFARKT MIOKARDA I DIABETES MELLITUS

Obdukcione studije su pokazale da dijabetičari sa koronarnom bolešću imaju češće bolest dva ili tri krvna suda i manju incidencu jednosudovne koronarne bo-

lesti, u odnosu na nedijabetičare (16). Aterosklerotiske promene koronarnih arterija kod osoba sa DM su teže, difuzno rasprostranjene, često na malim krvnim sudovima, obično nepogodne za dilataciju (17). Uočeno je da osobe sa DM koje nisu pre imale AIM, imaju isti rizik od razvoja infarkta, kao i nedijabetičari, koji su preboleli AIM. Randomizovane studije su pokazale da dobra kontrola glikemije prevenira mikrovaskularne komplikacije, a smanjuje kardiovaskularni rizik kod dijabetičara (18). Važno je naglasiti dobru glikoregulaciju tokom AIM. U DIGAMI studiji (engl. Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction), osobe sa DM i AIM lečene intenziviranom insulinskom terapijom u periodu od tri meseca, imale su smanjenje ukupne jednogodišnje smrtnosti za oko 30% u odnosu na bolesnike koji su lečeni konvencionalnom insulinskom terapijom (19).

Morbiditet i mortalitet od KV komorbiditeta kod obolelih od insulinnezavisnog dijabetesa je 2-5 puta veći nego kod nedijabetičara iste životne dobi (20). Po GUSTO studiji, intrahospitalni mortalitet kod dijabetičara je bio 10,6%, odnosno nedijabetičara 6,2% (21), što se ne razlikuje značajno od ukupnog mortaliteta u ovoj studiji (4%). Smatra se da je višegodišnji dijabetes ekvivalent koronarnoj i cerebrovaskularnoj bolesti (20). Oko 75% obolelih od insulinnezavisnog dijabetesa umire od neke od makrovaskularnih komplikacija (koronarna, periferna ili cerebrovaskularna bolest). Kardiovaskularna bolest je odgovorna za smrt kod 75% obolelih od insulinnezavisnog, odnosno 35% kod insulinzavisnog dijabetesa (22). Jedan od razloga za veći mortalitet od infarkta miokarda kod dijabetičara nego kod nedijabetičara, može biti i srčana insuficijencija (9, 21, 23).

Koronarna bolest kod obolelih od dijabetesa se javlja u ranijem životnom dobu nego kod nedijabetičara, sklonija je komplikacijama i češćim nepovoljnim ishodima. Objašnjenje bi se moglo kriti u difuznosti promena ili kasnijem javljanju obolelih lekaru po nastanku akutnog koronarnog sindroma, obzirom na nespecifične vidove ispoljavanja bolesti ili je ona, čak, asimptomat-

ska („nema“). Uzrok ovoj pojavi je rani nastanak vegetativne neuropatije, kao mikrovaskularne komplikacije dijabetesa (20). Važno je napomenuti da je podatak o dijagnozi dijabetesa, najčešće i podatak o istovremenom početku tretmana dijabetesa. Često se dešava da, uprkos tome što ispitanici mnogo ranije znaju za postojanje povišenih vrednosti glikemija, ispitivanja u pravcu postojanja dijabetesa i njegovih komplikacija se tek kasnije sprovode (9).

ZAKLJUČAK

Terapijski cilj kod bolesnika sa DM i AIM je kao i kod ostalih pacijenata sa AIM- uspostaviti miokardnu perfuziju, očuvati i održati miokardnu funkciju, stabilizovati vulnerabilni plak, prevenirati rekurentne događaje kontrolom protrombotičke aktivnosti i usporiti progresiju aterosklerotiske lezije (24). Bolesnici sa DM i AIM imaju povećan rizik od lošeg ishoda perkutane koronarne intervencije u odnosu na nedijabetičare. Osnovni razlog za to jeste endotelna disfunkcija, protrombotično stanje, veća mogućnost restenoze, negativnog vaskularnog remodelovanja, povećane glikolizacije proteina i depozicije vaskularnog matriksa. Ovi mehanizmi su potencirani hiperglikemijom i hiperinsulinemijom. DM je klinički faktor rizika za nastanak rane in-stent tromboze, ozbiljne komplikacije sa visokom smrtnošću. Rezidualna trombocitna reaktivnost i sklonost agregaciji, koja zaostaje i pored sprovedene terapije oralnim trombocitnim inhibitorima, važan je faktor u nastanku rane in-stent tromboze (25). Buduće studije u smeru praćenja efekata AIM kod bolesnika sa dijabetesom su neophodne kako bi se dotančina razjasnili mehanizmi veze, koja postoji između AMI i dijabetesa.

ZAHVALNICA

Ovaj rad je jednim delom podržan projektom broj 173033 (E.R.I.) finansiranim od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja.

Literatura

- Vasiljević, ed. Akutni koronarni sindrom. ed. O. M., K. V., and B. B.2011, Zavod za udžbenike. 428-59.
- Krakow EF, Ginsberg JS, and C. MA., Arterial thromboembolism., in Hematology: Basic Principles and Practice. 5th ed., Hoffman R, et al., Editors. 2009, Elsevier Philadelphia. p. 2055-65.
- Mehta, R.H., et al., Achieving rapid reperfusion with primary percutaneous coronary intervention remains a challenge: insights from American Heart Association's Get With the Guidelines program. Am Heart J, 2008. 155(6): p. 1059-67.
- Konkle, Simon, and Schafer, Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis and cardiovascular disease, in Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine, B. RO., et al., Editors. 2008, Saunders Elsevier. p. 2049-78.
- NCEP, T.R.o., Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA, 2001. 285(19): p. 2486-97.
- Savić, Dislipidemija i ateroskleroza, in Evaluacija i tretman dislipidemije-vodič za kliničku praksu, Savić, Editor 2004, Punta: Nis. p. 9-63.
- Katouzian, A., et al., Challenges in atherosclerotic plaque characterization with intravascular ultrasound (IVUS): from data collection to classification. IEEE Trans Inf Technol Biomed, 2008. 12(3): p. 315-27.
- Van de Werf, F., et al., Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J, 2008. 29(23): p. 2909-45.
- Kovačević, P., Epidemiološke, kliničke i angiografske karakteristike STEMI/NSTEMI kod obolelih od dijabetesa tip 2 tretiranih oralnom terapijom - rad uže specijalizacije iz Kardiologije. KBC Bežanijska kosa, Klinika za internu medicinu, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2015.
- Bassand, J.P., et al., Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J, 2007. 28(13): p. 1598-660.

11. investigators, T.I., Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation*, 1994. 89(4): p. 1545-56.
12. Danesh, J., et al., C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2004. 350(14): p. 1387-97.
13. Ostojić, et al., Akutni koronarni sindromi, in Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje ishemijske bolesti srca. Beograd, R.s.k.z.i.i.v.d.k.p.M.z.R. Srbije, Editor 2012, AZUS. p. 24-36.
14. Creager, M.A., et al., Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation*, 2003. 108(12): p. 1527-32.
15. Fonseca, V.A., Risk factors for coronary heart disease in diabetes. *Ann Intern Med*, 2000. 133(2): p. 154-6.
16. Waller, B.F., et al., Status of the coronary arteries at necropsy in diabetes mellitus with onset after age 30 years. Analysis of 229 diabetic patients with and without clinical evidence of coronary heart disease and comparison to 183 control subjects. *Am J Med*, 1980. 69(4): p. 498-506.
17. Pajunen, P., et al., Angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with type 1 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2000. 86(10): p. 1080-5.
18. Protection, H., MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002. 360(9326): p. 7-22.
19. Malmberg, K., et al., Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol*, 1995. 26(1): p. 57-65.
20. Lalić, et al., Hronične komplikacije dijabetesa- specifičnosti dijagnostike i terapije, in Nacionalni vodič dobre kliničke prakse – Diabetes mellitus, M.z.R. Srbije, Editor 2013, AZUS: Beograd. p. 35-52.
21. investigators, t.G., An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med*, 1993. 329(10): p. 673-82.
22. Turner and Wass, *Oxford Handbook of Endocrinology and Diabetes*. Oxford University Press, 2009.
23. Turner, R.C., et al., Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ*, 1998. 316(7134): p. 823-8.
24. Wallentin, L., et al., Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease. *Lancet*, 2000. 356(9223): p. 9-16.
25. Cannon, C.P., et al., Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*, 2001. 344(25): p. 1879-87.

THE RELEVANCE OF INTERNATIONAL ANATOMICAL TERMINOLOGY CLASSIFICATIONS TO THE CLASSIFICATION OF SERBIAN ANATOMICAL TERMINOLOGY

RELEVANTNOST MEĐUNARODNIH SISTEMATIZACIJA ANATOMSKE TERMINOLOGIJE ZA SISTEMATIZACIJU SRPSKE ANATOMSKE TERMINOLOGIJE

¹Biljana Vukčević Lacković

Summary

The aim of this paper, defined in the context of an absence of a uniform and comprehensive Serbian anatomical nomenclature, is to highlight the factors in the classification of anatomical terminology, at the international and individual national levels, which may be relevant to the classification of Serbian anatomical terminology. For that purpose the paper reviews relevant literature describing the process, and analyzing the results, of classification at the international and different national levels, both in the narrower field of anatomy as well as in other areas of medicine and health care. The paper also points out important elements in the use of anatomical terminology in Serbian literature so far, as well as issues and dilemmas that are of crucial importance in this domain. The paper describes sources, patterns and methods that could serve as a basis for a uniform and comprehensive classification of anatomical terms in the Serbian language. The paper also proposes and describes a possible method of Serbian anatomical terminology classification.

Keywords: Serbian anatomical nomenclature, national classifications, international classification

Sažetak

Cilj rada, definisan u kontekstu nepostojanja jedinstvene i sveobuhvatne srpske anatomske nomenklature, jeste da ukaže na one faktore u sistematizaciji anatomske terminologije na međunarodnom i pojedinim nacionalnim nivoima koji mogu biti relevantni za sistematizaciju srpske anatomske terminologije. U tu svrhu dat je pregled relevantne literature u kojoj su opisani procesi nacionalnih i međunarodnih sistematizacija, kako u užoj oblasti anatomije tako i u drugim oblastima medicine i zdravstva, te analizirani njihovi rezultati. Rad takođe ukazuje na bitne elemente u dosadašnjoj upotrebi anatomske terminologije u srpskoj literaturi, kao i na pitanja i dileme, koje su u ovom domenu od presudnog značaja. U radu su opisani izvori, obrasci i metode koji bi mogli da posluže kao osnov za jedinstvenu i sveobuhvatnu sistematizaciju anatomske terminologije na srpskom jeziku. Takođe je predložen i opisan mogući metod sistematizacije srpske anatomske terminologije.

Ključne reči: srpska anatomska nomenklatura, nacionalne sistematizacije, međunarodna sistematizacija

Uvod

Poznavanje zakonitosti i praćenje odgovarajućih tendencija u jeziku medicine od značaja je kako za lingvistiku tako i za medicinu. Predmet ovog rada jeste praćenje razvoja anatomske terminologije na latinskom, engleskom i srpskom, ali i u drugim jezicima.

Kako još uvek ne postoji sistematizovana anatomska nomenklatura na srpskom jeziku, cilj rada jeste da, kroz analizu literature, pronađe one faktore u sistematizaciji anatomske terminologije na međunarodnom i nacionalnim nivoima koji mogu biti relevantni za sistematizaciju srpske anatomske terminologije, ali i da ukaže na bitne elemente u dosadašnjoj upotrebi anatomske terminologije u srpskoj literaturi, kao i na pitanja i dileme, koje su u ovom domenu od presudnog značaja. Rad teži i da istakne izvore, obrasce i metode koji bi mogli da posluže kao osnov za jedinstvenu i sveobuhvatnu sistematizaciju anatomske terminologije na srpskom jeziku.

ISTORIJA RAZVOJA ANATOMSKE TERMINOLOGIJE

Anatomska terminologija je prošla dug put u svom razvoju. Kod Galena i Pergamona mogu se naći samo pojedini kolokvijalni anatomske termini preuzeti iz grčkog jezika tog doba. Vesalius, u ranom 16. veku, koristi sistem brojeva. U kasnom 16. veku počinje uvođenje novih anatomske terminologije. U anatomske terminologije 17. veka dominiraju latinski termini, da bi u 18. i 19. veku udžbenici počeli da se pišu i na modernim jezicima. Za sve to vreme različiti autori koriste različite termine za iste strukture. Krajem 19. veka uveden je red u anatomsku terminologiju objavljivanjem sistematizacije: *Nomina Anatomica*, kojom je oko 50.000 različitih termina (latinskih, grčkih i drugih), do tada u upotrebi, svedeno na 5,528 međunarodno priznatih, univerzalnih termina. Ovaj sistem, usvojen na osnovu dogovora anatomske terminologije iz različitih zemalja, predstavljao je standard za međunarodnu anatomsku terminologiju sve do druge polovine 20. veka, za koje vreme je *Nomina Anatomica* imala brojne revizije i izdanja. Godine 1998. uspostavljen je novi važeći međunarodni standard humane anatomske terminologije, *Terminologia Anatomica*, od nekih 7.500

termina koji su dati i indeksirani paralelno i na latinском i na engleskom jeziku. Grejeva anatomija (2005) direktno priznaje ovaj novi standard. (5, 6, 14, 17)

UPOTREBA ANATOMSKE TERMINOLOGIJE U SAVREMENOJ SRPSKOJ ANATOMSKOJ LITERaturi

Zaključci istraživanja: *Kontrastivna analiza latinskih termina za označavanje organa i strukturnih delova ljudskog tela u anatomskoj literaturi na engleskom i srpskom jeziku* (Vukčević Lacković, 2011) sprovedenog kroz kontrastivnu analizu različitih izvora (anatomski udžbenici i atlas; naučni radovi iz oblasti anatomije) na engleskom i srpskom jeziku nedvosmisleno ukazuju na odsustvo sistematičnosti i uniformnosti u upotrebi termina za označavanje anatomskih struktura u srpskoj anatomskoj literaturi.

Istraživanje je pokazalo da se neretko dešava da se u istom tekstu za neku strukturu odnosno pojam koristi nekoliko različitih termina. U paralelnoj upotrebi su izvorni latinski i srpski termini, ali i transkribovani latinski termini, kao i termini koji su kombinacija srpskog i transkribovanog, često izmenjenog, latinskog termina.

Praktične posledice ovakvog stanja mogu se sagledati na više nivoa.

Na prvom nivou su studenti koji se na samom početku svojeg medicinskog obrazovanja susreću sa pojmovima koji „menjaju“ ime od izvora do izvora, a nekada i unutar jednog izvora. Oni time nailaze na višestruki problem. Ne samo da je novih pojmova mnogo, što je samo po sebi izazov, nego je naziva za te pojmove nekoliko puta više. Uz to, na mnogim medicinskim fakultetima latinski više nije obavezni deo nastavnog programa, pa studenti često ne umeju da rastumače značenje reči, što bi im olakšalo razumevanje i učenje pojma. Od značaja je i dokumentovana tendencija da se srpski termini potiskuju a da na njihovo mesto dolaze transkribovani latinski ili kombinovani latinsko- srpski termini (16). Time se dodatno slabi značenjska veza između termina i samog pojma.

Vukčević Lacković (2011) daje primere upotrebe dva i više termina za isti pojam i u naučnim radovima. Može se zaključiti da ovakvo stanje donosi probleme i na još jednom nivou a to je domen prevođenja naučnih radova na engleski i druge jezike na kojima se ovakva literatura mahom objavljuje.

Najzad, značajno je i pitanje razlike u upotrebi anatomskih termina između anatoma i kliničara sa kojim se susreću autori i u srpskom ali i u drugim jezicima (10).

DOMAĆI IZVORI I PITANJA OD ZNAČAJA ZA SISTEMATIZACIJU SRPSKE ANATOMSKE TERMINOLOGIJE

Dokumentovano odsustvo sistematičnosti u upotrebi anatomске terminologije ukazuje na neophodnost uvođenja sistematizovane srpske anatomске nomenklature. Pri tom je značajno sagledati dosadašnje tendencije u upotrebi anatomskih termina u srpskom jeziku (neke od ovih tendencija ukratko su izložene u prethodnom odeljku) kako bi se na osnovu toga mogli doneti zaključci o osnovnim principima sistematizacije. U suprotnom, nametnuti obrazac sistematizacije, koji ne uzima u obzir tendencije u praktičnoj upotrebi, verovatno nikada ne bi zaživeo u praksi.

Takođe je uputno sagledati i iskustva u međunarodnoj, ali i drugim nacionalnim sistematizacijama, i uočiti po čemu je upotreba anatomskih termina u srpskom slična a po čemu se razlikuje od ovih jezika.

Važno je i pitanje formata srpske sistematizacije. Dok međunarodna latinsko-engleska sistematizacija *Terminologia anatomica* ima tri kolone, gde je u prvoj dat jedinstveni identifikacioni broj, a potom su za svaki pojam data dva termina- izvorni latinski i engleski (mahom sa latinskim korenom), postavlja se pitanje: Da li je u srpskom moguće i poželjno izostaviti i najčešći naziv, odnosno izbeći uvođenje četvrte kolone, u kojoj bi se navodio naziv koji je najrasprostranjeniji u praktičnoj upotrebi? Primera radi, ako i kliničari i anatomske, pa čak i laici u današnje vreme najčešće koriste reč *prostata* a ne *kestenjača*, može li unos za ovu žlezdu da sadrži samo izvorni srpski i izvorni latinski termin a ne i transkribovani latinski koji se svakako najčešće koristi i u literaturi i u kliničkoj praksi?

Izvori za sistematizovanu nomenklaturu mogu se naći u postojećim anatomskim udžbenicima i atlasima na srpskom jeziku kao i radovima iz oblasti anatomije objavljenim na srpskom jeziku. Valjalo bi uzeti u obzir i starije udžbenike na srpskom koji sadrže neke domaće, u današnje vreme uglavnom potisnute termine, kao što su: *kestenjača*, *žbica*, *golenjača*, *lišnjača*, umesto kojih se sve češće koriste transkribovani latinski termini. Ne bi trebalo zanemariti ni usmeni diskurs koji se najlakše može zabeležiti na predavanjima anatomije na medicinskim fakultetima ali i na skupovima anatoma, pogotovu kada se donose odluke oko spornih termina. Najzad, upotreba anatomskih termina u kliničkoj praksi može se sagledati analizom pisanih dijagnoza, lekarskih izveštaja ali i naučnih radova čiji su autori kliničari.

Jedan od izvora koji može poslužiti kao polazni okvir u sistematizaciji srpske anatomске terminologije jeste: *Vodič kroz anatomsku terminologiju* (Pejković, B., & Jensenšek M., 2013). U formi rečnika, (abecednim redom) dato je etimološko tumačenje svih latinskih anatomskih termina navedenih u važećoj međunarodnoj anatom-

skoj nomenklaturi. Prevod je dat samo za glavne termine, koji predstavljaju osnovne unose u vodiču, dok su ostali, pojedinačni, termini iz te grupe pobrojani samo na latinskom. Upravo ti, pojedinačni termini, predstavljaju predmet buduće sistematizacije.

Sve ove aspekte i izvore valjalo bi uzeti u obzir prilikom usvajanja obrasca sistematizacije anatomske terminologije kako bi ovaj dugo odlagani posao bio postavljen na prave naučne i empirijske osnove. Istovremeno se nameće potreba da se on obavi na delotvoran i efikasan način. Stoga je neophodno dalje istraživanje kako bi se postigao konsenzus oko konkretnog metoda sistematizacije koji bi sa jedne strane uzeo u obzir sve bitne aspekte, a sa druge omogućio da se ona obavi u jednom razumnom vremenskom roku.

Iskustva međunarodne i nacionalnih sistematizacija anatomske terminologije svakako su dragoceni putokaz u tom smislu.

MEĐUNARODNA SISTEMATIZACIJA ANATOMSKE TERMINOLOGIJE

Svakako najznačajniji izvor jeste *Terminologia anatomica* (1998), sistematizovana celokupna anatomska terminologija na latinskom i engleskom jeziku koja je nastala kao zajednički rad Federativne komisije o anatomske terminologiji (*Federative Committee on Anatomical Terminology-FCAT*) i Međunarodne federacije udruženja anatoma (*International Federation of Associations of Anatomists-IFAA*). *Terminologia anatomica* predstavlja važeći, međunarodno priznat standard anatomske terminologije.

U prvom delu knjige termini su tabelarno prikazani po vrstama struktura i regijama, a unutar ovih celina poređani su po abecednom redu. Kako se u samoj knjizi navodi: „redosled termina prirodno prati anatomiju, od sistema do sistema“. Tabele imaju tri kolone u kojima su dati: jedinstveni identifikacioni broj za svaku strukturu, latinski naziv i engleski naziv. Na početku su sistematizovani opšti a potom i konkretni anatomske termini. Preporuka autora je da se samo latinski spisak termina koristi kao osnov za sistematizaciju anatomske terminologije u drugim jezicima.

U drugom delu knjige dat je istorijat razvoja anatomske terminologije ali je i dat detaljan opis procesa nastanka nove sistematizacije, iz kojeg se vidi da usvajanje nove, modernije međunarodne anatomske terminologije nije teklo ni lako ni brzo. Komisija se sastojala od predstavnika više zemalja sa svih pet kontinenata a njihov rad dat je na uvid i komentare udruženjima anatoma širom sveta. Do konačne nomenklature došlo se, dakle, dugotrajnim radom i širokim konsenzusom. Sve navedene činjenice relevantne su za proces sistematizacije srpske anatomske terminologije.

U trećem delu knjige dati su svi pojmovi indeksirani po abecednom redu zajedno sa identifikacionim brojevima.

Najzad, u okviru samog izdanja priložena je i dopisnica sa tabelom adresirana na izdavača, kojom autori pozivaju sve zainteresovane da pošalju svoje konstruktivne komentare. Ukoliko neko poželi da predloži neku dopunu ili izmenu nomenklaturi to može učiniti popunjavanjem tabele, u kojoj se navodi predložena promena i dokumentuje i dokazuje potreba za njom. Ovim se jasno pokazuje otvorenost za izmene u važećoj sistematizaciji, što je od velikog značaja u današnje vreme stalnih naučnih otkrića. I u uvodu ovog izdanja navodi se da se rad na sistematizaciji nastavlja i širi na oblasti histologije, embriologije, citologije, antropologije i stomatologije. Ovakav, otvoren, obrazac sistematizacije važna je smernica i za uspostavljanje srpske anatomske nomenklature kako bi ona u dužem vremenskom periodu ispunjavala svoju svrhu.

Koliko je uspešno sprovedena sistematizacija i u kojoj meri je nova nomenklatura zaživela u anatomske literaturi na engleskom jeziku svedoče i rezultati istraživanja Vukčević Lacković (2011) koji su pokazali da anatomska literatura na engleskom jeziku nakon 1998. godine pokazuje visok stepen sistematičnosti u upotrebi termina, i to ne samo u udžbenicima i atlasima, već i u naučnim radovima, što je od posebnog značaja. Svakako se može zaključiti da je ovo uređeno stanje posledica ne samo uvođenja najnovije nomenklature 1998. već i *Nominae anatomicae* još krajem devetnaestog veka, odnosno da je plod dugogodišnjeg razvoja.

Jasno je, međutim, da primena novog standarda svakako ima i svojih izazova. Kako je od njegovog uvođenja prošlo sedamnaest godina, moguće je sagledati u kojoj meri je on uspešno nasledio i unapredio prethodni standard. Jedan od članaka koji se bavi ovim pitanjem jeste rad: *Ten years after the latest revision International Anatomical Terminology* (Kachlík, D., Bozdechová, I., Cech, P., Musil, V., Báca. V., 2008) u kojem se analiziraju novi termini uvedeni u nomenklaturu kao i lingvističke promene u terminologiji. Istovremeno se sagledavaju i greške u primeni latinskih anatomske termina u različitim medicinskim specijalnostima. U radu se konstatuje da novi standard prilično sporo nalazi svoj put u stručnim medicinskim krugovima uprkos njegovim očiglednim prednostima.

Poteškoće i pitanja koje pokreće ovaj članak ukazuju i na moguće probleme u primeni buduće srpske anatomske nomenklature, pre svega u kliničkej praksi, te se neki od njih mogu predvideti i preduprediti.

NACIONALNE SISTEMATIZACIJE

Razvoj jezika medicine u okviru različitih svetskih jezika doživljava ekspanziju u 18. i 19. veku. Iako se on

odvijao različito u različitim zemljama, mogu se uočiti određene zajedničke zakonitosti i karakteristike. Tako, većina jezika svoju medicinsku terminologiju bazira na latinskom, te stoga postoje velike sličnosti među nacionalnim medicinskim terminologijama, uz izvesne osobenosti (17) koje je neophodno imati u vidu kod bilo koje sistematizacije medicinskog jezika.

Vulf (Wulf, H. R., 2004) navodi da, uprkos očiglednim sličnostima, sistematske razlike ipak postoje. Na primer, dok germanski jezici mahom direktno preuzimaju latinske termine zajedno sa njihovim izvornim završecima, romanski jezici uglavnom teže da naturalizuju uvezene reči i da ih prilagode svojim jezičkim normama. Navodi se i sklonost slovenskih jezika da se termini prevode. Ipak, kako i sam autor kaže, ovo su samo tendencije sa brojnim izuzecima.

Poznavanje tendencija različitih jezika, a pre svega srpskog, kada je u pitanju preuzimanje reči u okviru medicinske odnosno anatomske terminologije iz tuđih jezika, neophodno je da bi se ustanovio primenljiv obrazac sistematizacije anatomske nomenklature. Valja se stoga osvrnuti ne samo na uticaj latinskog već i engleskog, koji je sve značajniji.

Uz to, iskustva u drugim jezicima, odnosno analiza načina na koji su drugi narodi sistematizovali svoju medicinsku odnosno anatomsku terminologiju izuzetno je dragocena, i to iz različitih aspekata: istorijskog, jezičkog, organizacionog, i dr.

Ovde je kao primer uspešne sistematizacije opisan slučaj Poljske.

POLJSKA ANATOMSKA TERMINOLOGIJA I NJEN RAZVOJ

Razvoj poljske anatomske terminologije detaljno je prikazan u radu: *Terminologia anatomica in the past and the future from perspective of 110th anniversary of Polish anatomical terminology* (Gielecki, J., Żurada, A., & N. Osman., 2008).

Poljska anatomska terminologija (PAT) predstavlja prvu nacionalnu sistematizovanu anatomsku nomenklaturu u svetu. Usvojena je krajem 19. veka, svega tri godine nakon što je uvedena *Nomina anatomica*.

Autori ističu da je: „PAT predstavljala sintezu prve priznate međunarodne anatomske nomenklature na latinskom i izvornih ekvivalenata u poljskom čime je formirana baza teorijske i kliničke medicine u Poljskoj“.

Ovaj aspekt je od ključnog značaja. Anatomska terminologija svakako je važan deo baze cele medicinske terminologije a samim tim i medicinske nauke. Suštinsko razumevanje ovog koncepta i njegova primena na način

koji se sreće u primeru poljske sistematizacije (adekvatna integracija latinskih i izvornih ekvivalenata) izuzetno je važna.

Razvoj i pojava poljskih anatomske termina analiziraju se i kroz odnos sa latinskom terminologijom ali i kroz njihovu postepenu sistematizaciju, pre svega kroz udžbenike i rečnike. Ovo je značajan aspekt i za srpsku nomenklaturu za koju, kao što je već ranije predloženo u ovom radu, važnu osnovu predstavljaju kako moderni tako i raniji udžbenici, rečnici, radovi i druga anatomska literatura na srpskom jeziku.

Od posebnog značaja za Poljsku terminologiju bilo je to što su anatomske termini u najvećoj meri već sistematizovani u rečniku fiziologije i anatomije Majera i Skobela iz 1938. godine. Oni su, naime, bili među prvim autorima u svetu koji su izvršili poređenje ranijih termina a potom, na osnovu kriterijuma koje su definisali, odabrali one koje su smatrali najprimerenijim i u semantičkom i u gramatičkom smislu. Na ovom mestu zanimljivo je navesti da je jedan od tih kriterijuma bio da se moraju koristiti izvorne poljske reči a ne kovati nove, odnosno u nedostatku odgovarajućeg poljskog termina pribegavalo se prevođenju postojećeg termina sa latinskog ili drugog jezika na poljski.

Ovakav kriterijum može biti dobra smernica za modernu srpsku nomenklaturu ako se uzme u obzir da, iako donekle zaboravljeni, srpski termini uglavnom postoje te ne treba olako i automatski pribegavati transkripciji ili pozajmljivanju ukoliko za tim ne postoji realna potreba. Našim anatomima i lingvistima koji se bave ovim pitanjem način na koji je izvršena poljska sistematizacija i kriterijumi koji su pri tome korišćeni sasvim sigurno mogu poslužiti kao model, iako je vremenska distanca značajna.

Ako se uzme u obzir da je navedeni rečnik nastao gotovo 50 godina pre nego što je izašla *Nomina anatomica*, ne samo da ne čudi činjenica da je bilo potrebno svega tri godine da izađe poljska nomenklatura usklađena sa međunarodnim standardom, nego je jasno da su Poljaci zapravo bili jedni od preteča prve moderne i priznate svetske anatomske nomenklature. Štaviše navodi se da su prilikom izrade *Nomina-e anatomica-e* primenjivani vrlo slični kriterijumi kakve su definisali Majer i Skobel.

Sama PAT nastala je u najvećoj meri kao plod rada jednog čoveka, poljskog ginekologa Stanislava Dominika Krisinskog, čiji su rad, nakon iznenadne smrti, sakupile njegove kolege i objavile u tri dela. Rad Krisinskog pretrpeo je dosta kritika i osporavanja a pronađene su i brojne greške u njegovoj nomenklaturi. Uprkos tome, ovo je bio prvi pokušaj sistematizacije celokupne poljske anatomske terminologije po ugledu na međunarodni standard, što je poduhvat od velikog značaja i obima.

Sledeći bitan korak bilo je objavljivanje prvog poljskog medicinskog rečnika 1905. godine, nakon čega je, u 20. veku, osnovano prvo Društvo anatoma u Poljskoj koje je zatim imenovalo komisije koje su se nadalje bavile revizijom anatomske nomenklature. Poslednja revizija objavljena je 1997. godine. U međuvremenu, kroz različita izdanja, kao što je interaktivni rečnik, poljska anatomska terminologija nastavlja da se razvija i da se prilagođava zahtevima novog doba informaciono-komunikacionih tehnologija.

I u ovom aspektu, iskustvo Poljske može biti vredna smernica srpskim anatomima i lingvistima koji se bave ovim pitanjem.

REZULTATI UVOĐENJA ANATOMSKE NOMENKLATURE I MOGUĆI IZAZOVI- PRIMER ČEŠKE

Za buduću srpsku anatomsku nomenklaturu, osim najuspešnijih primera, značajno je iskustvo i onih koji imaju poteškoća u sistematizovanju anatomske terminologije ili u njenoj primeni. Ovakva iskustva mogu ukazati na potencijalne prepreke, ali i načine za njihovo prevazilaženje. U tom smislu dat je osvrt na situaciju u Češkoj.

Kašlik i saradnici (*Kachlik et al.*, 2009) navode kako je osnovni problem primene sistematizovane anatomske terminologije u Češkoj taj što, za razliku od anatoma, kliničari u velikoj meri i dalje koriste zastarele nazive za anatomske strukture ili čak uvode sopstvene termine. Autori stoga, postavljaju pitanje: Da li je problem u kliničarima ili u neadekvatnoj nomenklaturi?

S obzirom da se već sada u srpskom može uočiti razlika u upotrebi anatomske terminologije između kliničara i anatoma, za očekivati je da će se, ukoliko se u toku sistematizacije ove razlike ne pomire, još više pooštriti nakon usvajanja srpske anatomske nomenklature, čime će ona biti u velikoj opasnosti da ostane „mrtvo slovo na papiru“. Stoga je iskustvo Češke uputno detaljnije analizirati i razmotriti.

Kašlik i saradnici (2009) navode da su prvi koraci ka prevazilaženju navedenog problema na međunarodnom nivou mogu sagledati kroz donošenje dva dokumenta o konsenzusu između anatoma i kliničara u okviru kojih je revidirana nomenklatura vena donjeg ekstremiteta. Ovi dokumenti nastali su 2001. i 2004. godine a odobreni su od strane Međunarodnog udruženja flebologa, Federativne komisije o anatomske terminologiji i Međunarodne federacije udruženja anatoma. (3, 4, 10)

Nadalje, Kašlik i saradnici (2009) analiziraju razvoj određenih termina u nastojanju da ustanove uzrok nastalom problemu kako bi skrenuli pažnju stručne javnosti na najčešće greške i nepravilnosti prisutne u češkim medicinskim naučnim radovima i drugoj medicinskoj

literaturi. Upravo ovakav postupak može biti od značaja za srpske anatore, kliničare i lingviste kada se budu bavili ovim aspektom srpske anatomske nomenklature.

U zaključku svog rada autori ističu prednosti nove prečišćene nomenklature i pozivaju na njenu sveobuhvatniju i dosledniju primenu.

OSTALA ISTRAŽIVANJA I SISTEMATIZACIJE RELEVANTNE ZA RAZLIČITE ASPEKTE UVOĐENJA SRPSKE ANATOMSKE NOMENKLATURE

Gotovo je nemoguće posmatrati anatomske terminologiju izolovano od ostale medicinske terminologije. U tom kontekstu, na ovom mestu su istaknuti bitni aspekti iz nekoliko radova i članaka, od kojih neki izlaze izvan uskih okvira anatomske nomenklature, a značajni su za širi kontekst sistematizacije medicinske terminologije. Problemi kojima se bave dotiču oblast u kojoj se susreću anatomija i klinička praksa.

Prvi je rad: *Common usage of cardiologic anatomical terminology: critical analysis and a trilingual discussion proposal* (*Lins Werneck, A., & Batigália, F.*, 2009) u kojem je istaknut značaj tzv. anatomske-kliničke terminologije, poznavanja anatomije i anatomske nomenklature u medicini, kao i značaj prečišćavanja medicinske terminologije u cilju anatomske medicinske komunikacije na visoko-stručnom nivou. Takođe je analiziran problem nepostojanja odgovarajućih rečnika koji na ovom nivou mogu dati zadovoljavajuća pojašnjenja.

U radu se stoga predlaže izrada višejezičnog rečnika anatomske medicinske termina koji su u opštoj upotrebi u domenu kardiologije i njenih užih specijalnosti. Ovakvim rečnikom bi se zadovoljile potrebe lekara, studenata medicine, ostalih stručnjaka i prevodilaca u ovom domenu i doprinelo smanjenju nejasnoća, nedoslednosti, nedostataka i preklapanja u oblasti anatomske kardiološke terminologije, te omogućila standardizacija ovih izraza. U tu svrhu odabrano je 508 najčešće korišćenih termina u priznatim kardiološkim časopisima za anatomske-kardiološki korpus.

Ovaj rad može dati određene smernice kada je u pitanju ostvarivanje jedinstvene terminologije koja bi važila kako u anatomiji tako i među kliničarima, i to u svim oblastima, a ne samo kardiologiji. Pre svega se u radu mogu prepoznati neki od problema koji se mogu očekivati u kliničkoj praksi nakon sistematizacije srpske anatomske terminologije, što je svakako od koristi.

Članak: *Healthcare Terminologies and Classification: Essential Keys to Interoperability* (*American Health Information Management Association (AHIMA)*, 2007) ukazuje na potrebu da se reformišu i restrukturiraju klasifikacioni sistemi zdravstvene terminologije, u ovom

slučaju u okviru zdravstvenog sistema u SAD kako bi išli u korak sa vremenom i novim naučnim i tehnološkim dostignućima i otkrićima.

U članku je prikazano trenutno stanje, gde postoji više važećih nomenklatura ali ne postoji regulativa koja bi ih usaglasila, objedinila i koordinisala. Neki od problema koji se navode su: zastarele terminologije, nedostatak nacionalnih standarda i sl. Navedeni su i do sada preduzeti i predloženi koraci za prevazilaženje ovog stanja, ali i uslovi neophodni da se ti koraci sprovedu.

Jedan od koraka je i *SNOMED CT*, sistematski organizovana i kompjuterski dostupna baza medicinskih termina koja uključuje, šifre, termine, sinonime i definicije koji se koriste u kliničkoj dokumentaciji. *SNOMED CT* se smatra najdetaljnijom multilingvalnom kliničkom bazom terminologije na svetu, a od 2003. dostupna je širom SAD putem Ujedinjenog medicinskog jezičkog sistema. U međuvremenu je prerasla u međunarodnu organizaciju kako bi se međusobno usaglasile i povezale različite nacionalne sistematizacije zdravstvene terminologije.

Iako kratak, ovaj članak iznosi vrlo konkretna pitanja i probleme u domenu sistematizacije medicinske terminologije kao i smernice za njihovo razrešavanje. Svakako da su neka od ovih iskustava i pitanja relevantna za brojne praktične i organizacione aspekte uvođenja sistematizovane srpske anatomske nomenklature. Postojanje dostupne i uređene baze podataka medicinske, i konkretno anatomske terminologije bio bi možda prvi pravi korak ka prečišćavanju i sistematizovanju anatomske ali i šire medicinske nomenklature u nas.

Kudašev (*Kudashev, I., 2012*) se dotiče jednog takođe značajnog pitanja. U radu su opisani problemi sa kojima se autor suočio prilikom ontologizacije dve međunarodne klasifikacije (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision-ICD-10; Terminologia Anatomica*) za potrebe naučnih projekata, koji za cilj imaju kreiranje novih aplikacija za obradu prirodnih jezika (*NLP*).

Autor je izvršio analizu obe klasifikacije sa terminološke tačke gledišta, te izneo predloge kojim bi se unapredila višestruka primenljivost i poboljšala upotrebna vrednost njihovih narednih izdanja. Prilikom analize razmotreni su uslovi koje termini moraju da ispune kako bi se mogli obraditi u okviru ontologizacije i digitalizacije.

Imajući u vidu da bi sistematizovana anatomska nomenklatura na srpskom jeziku takođe morala da bude obrađena u skladu sa zahtevima komunikaciono-informacionih tehnologija, nije zgoreg da se i ova pitanja razmotre prilikom pristupanja ovom poslu, kako se ne bi ponavljale manjkavosti odnosno poteškoće već uočene kod ontologizacije i digitalizacije međunarodne klasifikacije.

U poglavlju: *Medical terminologies and classification systems* (*Thomas- Brogan, T., 2009*) date su detaljne informacije u domenu klasifikacije različitih medicinskih nomenklatura, diferencijacije jedinstvenih klasifikacionih sistema, upotrebe i okvira *IC-9-CM* kodnog sistema (kodni sistem Međunarodne klasifikacije bolesti) i primene konvencija i principa ovog kodnog sistema.

U poglavlju je detaljno obrazložen i način sistematizacije i standardizacije u navedenim kodnim sistemima i nomenklaturama, te razjašnjen princip za njihovo tumačenje i primenu a pobrojani su i tabelarno prikazani različiti kodni sistemi i nomenklature.

Iz navedenog je jasno da ovaj rad može poslužiti kao polazna tačka u analizi i utvrđivanju relevantnosti različitih nomenklatura i kodnih sistema u sistematizaciji srpske anatomske terminologije. Oni su ovde, na jednom mestu, sažeto pobrojani i opisani.

DELFI METOD KAO MOGUĆE REŠENJE ZA PRISTUP IZRADI SRPSKE ANATOMSKE NOMENKLATURE

Imajući u vidu da prilikom pristupanja sistematizaciji srpske anatomske terminologije treba uzeti u obzir brojne faktore, već obrazložene u ovom radu, najveći izazov jeste pronaći onaj metod koji će sve te aspekte pomiriti kako bi ovaj ozbiljan poduhvat bio uspešno obavljen.

Ono što je možda ključna reč u ovom problemu jeste: *pomiriti*. Pomiriti teoriju i praksu, anatomiju i kliniku, starije i novije izraze, latinski, srpski i engleski. Dakle, neophodno je da sva ova lica problema poprime zajedničko obličje, što je moguće samo putem konsenzusa i odabira pravog metoda za njegovo postizanje.

Na ovom mestu opisan je tzv. Delfi metod za postizanje konsenzusa koji je već u širokoj primeni u vrlo različitim oblastima nauke i društva, a izložen je i primer njegove uspešne primene upravo u oblasti sistematizacije medicinske terminologije.

Delfi metod koristi se za postizanje konsenzusa kod veoma složenih pitanja gde su uobičajeni načini za iznalaženje jedinstvenog rešenja teško primenljivi ili neuspešni zbog kompleksnosti ili multidisciplinarnosti datog pitanja, iz praktičnih ili operativnih razloga, zbog teškoća u prevazilaženju oštrih razlika među grupacijama i pojedinima, i sl. (2, 7)

Delfi proces uključuje nekoliko (najčešće četiri) runde kroz koje se, putem upitnika, prikupljaju podaci od panela odabranih subjekata. Kada su stručna pitanja posredi, članovi moraju biti stručnjaci u toj oblasti. Ponavljanje rundi postoji da bi se postigao konsenzus oko svih pitanja, pre svega onih spornih. Naime, nakon svake runde, istraživač koji prikuplja upitnike obrađuje

ih i daje povratnu informaciju pojedinačnim subjektima o tome dokle se za svako od pitanja stiglo i kakav je stav grupe po tim pitanjima, uz obrazloženja i argumente koji su dati. Na taj način se broj pitanja iz runde u rundu smanjuje, jer se, po pravilu stavovi postepeno približavaju. Ukoliko se predviđa da će doći do razmišljanja stavova kod različitih subjekata (npr. u slučaju anatomske terminologije, između anatora i kliničara) prednost ove tehnike je i u tome što je anonimna pa stoga omogućava da svaki subjekt objektivno sagleda stavove ostalih članova grupe. (7)

Prednost Delfi metode, u konkretnom slučaju anatomske nomenklature, ogleda se i u tome što je istraživaču koji priprema upitnike moguće da inkorporira više aspekata i izvora u pitanja koja se tiču izbora najprimerenijih naziva za one anatomske strukture, a takvih je značajan broj, za koje se u praksi koristi više različitih termina.

Najzad, Delfi tehnika omogućava svakome da, u predviđenom vremenskom roku za popunjavanje upitnika, ovaj posao obavi onda kada njemu ili njoj to najviše odgovara. Imajući u vidu da ljudi od struke imaju dosta obaveza koje je između različitih članova teško uskladiti, ovo zaista ima svoje prednosti.

Uz to, Delfi ne isključuje mogućnost da se kombinuje sa sastancima članova panela, gde se pojedina pitanja mogu dalje raspraviti između rundi, ali i učvrstiti konsenzus i zaokružiti onaj deo procesa koji je završen.

Ovakav pristup, kojim se ujedinjuju dve tehnike, omogućava da proces sve vreme teče, a može imati i motivacioni karakter jer omogućava članovima panela da steknu uvid u napredak procesa, ali i da održe njegovu dinamiku.

Upravo na ovakav način postignut je konsenzus u sistematizaciji jednog segmenta medicinske terminologije u Holandiji. U radu: *Multidisciplinary consensus on the terminology and classification of complaints of the arm, neck and/or shoulder* (Huisstede, B. M. A., Miedema, H. S., Verhagen, A. P., Koes, B. W., & Verhaar, J. A. N., 2007) detaljno je opisan ovaj proces.

U pitanju je postupak putem kojeg je izvršena sistematizacija terminologije i klasifikacija oboljenja ruke, vrata i ramenog pojasa sa ciljem da se u stručnim krugovima u Holandiji ostvari jedinstvo u upotrebi terminologije za označavanje mišićno-skeletnih poremećaja gornjeg ekstremiteta.

U cilju ostvarivanja konsenzusa primenjen je Delfi metod, a učesnici u ovom procesu bili su medicinski stručnjaci za oblast gornjeg ekstremiteta koji su delegirani od strane stručnih udruženja iz različitih sfera koje su uključene u ovo pitanje. Na početku je održana multidisciplinarna konferencija nakon koje su obavljene tri Delfi runde koje su se sastojale od upitnika, analize i povratnog izveštaja.

Nakon Delfi rundi ostvaren je konsenzus, te su oboljenja odnosno poremećaji gornjeg ekstremiteta klasifikovani i terminološki sistematizovani u okviru tzv. CANS modela.

Relevantnost ovog primera, u svakom njegovom aspektu, za sistematizaciju anatomske terminologije u nas je više nego očigledna.

Detaljna analiza svih tehnika i aspekata Delfi metode, brojni primeri njene primene kao i napomene o aspektima o kojima posebno treba voditi računa kako se ne bi pretvorili u nedostatke, dostupni su u literaturi. Svakako je preporučljivo proučiti izvore na tu temu kako bi primena ove metode bila adekvatna.

ZAKLJUČAK

Ovaj rad teži da nanovo istakne značaj anatomske terminologije u srpskom medicinskom jeziku a samim tim i neophodnost njene sistematizacije. U tu svrhu navedeni su različiti aspekti ovog pitanja, a pre svega značaj međunarodnog iskustva u ovoj oblasti kroz opisane primere.

Cilj autora je da rad posluži kao polazna tačka za dalja istraživanja koja će dovesti do sistematičnog uređivanja anatomske nomenklature zasnovanog na modelu koji je naučno i empirijski gledano najprimereniji. Kao takav, on bi imao najviše izgleda da iznedri srpsku anatomsku terminologiju koja će zaista zaživeti u nauci ali i kliničkoj praksi.

Iako se u tom smislu kasni u odnosu na međunarodnu nomenklaturu, kompjuterska tehnologija, koja u mnogome ubrzava i olakšava proces, ali i činjenica da se različita međunarodna iskustva mogu iskoristiti za unapređenje postupka, mogu u velikoj meri pomoći da se ovo kašnjenje prevaziđe ali i da, kada bude uspostavljena, srpska anatomska nomenklatura bude najbliža „savršenom“ modelu.

Literatura

1. American Health Information Management Association (AHIMA), American Medical Informatics Association (AMIA). (2007). Health-care Terminologies and Classification: Essential Keys to Interoperability. Retrieved from: <http://www.ncvhs.hhs.gov/>
2. British Council. The Delphi Technique. Retrieved from: http://www.britishcouncil.org/eltons-delphi_technique.pdf
3. Caggiati, A., Bergan, J., Gloviczki, P., Eklof, B., Allegro, C., Partsch, H. (2005). International Interdisciplinary Consensus Committee on Venous Anatomical Terminology: Nomenclature of the veins of the lower limb: extensions, refinements, and clinical application. *J Vasc Surg.* 41, 719-24.
4. Caggiati, A., Bergan, J., Gloviczki, P., Jantet, G., Wendell-Smith, C. P., Partsch, H. (2002). Nomenclature of the veins of the lower limbs: An

- international interdisciplinary consensus statement. *J Vasc Surg.*, 36, 416-22.
5. Federative Committee on Anatomical Terminology. (1998). *Terminologia anatomica: International anatomical terminology*. Stuttgart- New York: Thieme.
 6. Gielecki, J., Żurada, A., & N. Osman. (2008). Terminologia anatomica in the past and the future from perspective of 110th anniversary of Polish anatomical terminology. *Folia Morphol.*, 67 (2), 87-97.
 7. Hsu, C., Sandford, B. A. (2007). The Delphi Technique: Making Sense of Consensus. *Practical Assessment, Research and Evaluation*, 12 (10). <http://pareonline.net/pdf/v12n10.pdf>.
 8. Huisstede, B. M. A., Miedema, H. S., Verhagen, A. P., Koes, B. W., & Verhaar, J. A. N. (May, 2007). Multidisciplinary consensus on the terminology and classification of complaints of the arm, neck and/or shoulder. *Occupational and Environmental Medicine*, 64 (5), 313-319.
 9. Kachlík, D., Bozdechová, I., Cech, P., Musil, V., Báca. V. (2008). Ten years after the latest revision International Anatomical Terminology. *Cas Lek Cesk.*, 147(5):287-94.
 10. Kachlik D., Bozdechova, I., Cech, P., Musil, V., & Baca, V. (2009). Mistakes in the usage of anatomical terminology in clinical practice. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.*, 153(2), 157-162.
 11. Kudashev, I. (2012). International medical classifications from the terminological point of view (Cases: International Classification of Diseases and Terminologia Anatomica). *VAKKI Publications, 1*, pp. 118-129.
 12. Lins Werneck, A., & Batigália, F. (July/Sept. 2009). Common usage of cardiologic anatomical terminology: critical analysis and a trilingual discussion proposal. São José do Rio Preto: *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 24 (3).
 13. Pejković, B., & Jesenšek M. (2013). *Vodič kroz anatomske terminologije*. Maribor, Slovenija: Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta.
 14. Sakai, T. (2007). Historical evolution of anatomical terminology from ancient to modern. *Anatomical Science International*, 82 (2), 65-81.
 15. Thomas- Brogan, T. (2009). Chapter 5: *Medical terminologies and classification systems*. In Thomas- Brogan, T. *Health Information Technology Basics: A Concise Guide to Principles and Practice* (103-115), Jones & Bartlett Publishers, LLC
 16. Vukčević, B. (jul-avg 2011). Kontrastivna analiza latinskih termina za označavanje humanih organa i strukturnih delova tela u anatomske literaturi na engleskom i srpskom jeziku. *Srpski arhiv celokupnog lekarstva*, 139(7-8), 555-559.
 17. Wulf, H. R. (Apr. 2004). The language of medicine. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 97(4): 187-188.

“PERSONALITY OF THE FRONTAL LOBE“ IN PATIENTS WITH COMORBIDITY OF BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER AND ANTISOCIAL PERSONALITY DISORDER

„LIČNOST FRONTALNOG REŽNJA“ KOD PACIJENATA SA KOMORBIDITETOM BIPOLARNOG AFEKTIVNOG POREMEĆAJA I ANTISOCIJALNOG POREMEĆAJA LIČNOSTI

Viktorija Popović¹, Milena Milanović², Aleksandar Damjanović^{1,3}

Summary

Patients with comorbidity of antisocial personality disorder and bipolar affective disorder represent a specific category due to permeation of clinically frequent and most serious mood disorder and a personality disorder of a particularly destructive type such as antisocial personality disorder.

Previous studies of comorbidity of bipolar affective disorder and antisocial personality disorder showed relatively high prevalence rates of bipolar affective disorder in patients with antisocial personality disorder.

In patients with bipolar affective disorder with the presence of antisocial personality disorder it is expected that there is a deterioration of the primary symptoms of the disease, particularly in manic phases, which is the reason of investigation of these phenomena, and why it is essential.

Professional community has been familiar with the impact of neuroanatomic and neurophysiological factors on bipolar affective disorder as well as with antisocial personality disorder for more than two centuries. The most common neuroanatomic studies of patients with bipolar affective disorder and antisocial personality disorder are related to injuries and defects of the frontal cortex in general, whereas neurophysiological tests indicate deficits in brain hemispheres, a low level of excitation of the central and peripheral nervous system, abnormal EEG findings and reduced skin conductivity. Experts have paid special attention to similarities between the so-called „frontal lobe personality“ and patients with comorbidity of these disorders.

Analysing some of the basic characteristics of patients with „frontal lobishness“ and comparing some research results of neuroanatomic and neurophysiological characteristics of patients with comorbid bipolar disorder and antisocial personality disorder, we try to distance ourselves from the trend that the etiological basis of these disorders is far away from the neurophysiological basis.

Keywords: antisocial personality disorder, bipolar affective disorder, comorbidity, „frontal lobishness“

Sažetak

Pacijenti sa komorbiditetom antisocijalnog poremećaja ličnosti i bipolarnog afektivnog poremećaja predstavljaju specifičnu kategoriju usled prožimanja klinički čestog i najozbiljnijeg poremećaja raspoloženja i posebno destruktivnog poremećaja ličnosti kakav je antisocijalni poremećaj ličnosti.

Dosadašnja istraživanja komorbiditeta bipolarnog afektivnog poremećaja i antisocijalnog poremećaja ličnosti ukazuju na relativno visoke stope prevalencije bipolarnog afektivnog poremećaja kod osoba sa antisocijalnim poremećajem ličnosti.

Kod obolelih od bipolarnog afektivnog poremećaja sa prisustvom antisocijalnog poremećaja ličnosti očekivano je da dolazi do pogoršanja simptoma primarnog oboljenja, izuzetno u maničnim fazama, zbog čega je istraživanje ovih fenomena od esencijalne važnosti.

Uticaj neuroanatomskih i neurofizioloških činilaca na bipolarni afektivni poremećaj kao i na antisocijalni poremećaj ličnosti poznat je stručnoj javnosti više od dva veka. Najčešća istraživanja neuroanatomskih karakteristika pacijenata sa bipolarnim afektivnim poremećajem i antisocijalnim poremećajem ličnosti se odnose na povrede i uopšte manjkavosti frontalnog korteksa, dok neurofiziološka ispitivanja ukazuju na deficite moždanih hemisfera, nizak nivo pobuđivanja centralnog i perifernog nervnog sistema, abnormalne nalaze na EEG-u, smanjenu kožnu provodljivost. Posebnu pažnju stručne javnosti pobuđuju sličnosti tzv. „ličnosti frontalnog režnja“ i pacijenata sa komorbiditetom ovih poremećaja.

Analizom osnovnih neuroloških karakteristika pacijenata sa „ličnošću frontalnog režnja“, i poređenjem sa rezultatima istraživanja nekih neuroanatomskih i neurofizioloških karakteristika pacijenata sa komorbiditetom bipolarnog afektivnog poremećaja i antisocijalnog poremećaja ličnosti pokušali smo da se distanciramo od trenda da se etiološka osnova ovih poremećaja udaljava od neurofiziološke baze

Ključne reči: antisocijalni poremećaj ličnosti, bipolarni afektivni poremećaj, komorbiditet, „ličnost frontalnog režnja“

INTRODUCTION

Antisocial personality disorder is a renamed and more expanded diagnostic concept of the former concept of psychopathy, which is the first personality disorder recognized in psychiatry. In 1801, Parisian psychiatrist Pinel first observed a mental disorder characterized by impulsiveness and (self) destructiveness with a clear

understanding of reality in a group of their patients. Describing the case as „madness without delirium“ (“Manie sans delire“) (1), he indicates that „madness“ does not always involve a loss of touch with reality and inability of understanding one’s actions, in spite of certain brain dysfunctions.

Looking at the history of different views of antisocial personality disorder, primarily concerning its etiology, it always implied a personality characterized by impulsiveness, aggressiveness, egocentricity, lack of empathy, low tolerance to frustration, lack of emotions, lack of control, manipulative character, irresponsibility, a constant need of stimulation, early developmental problems, antisocial behavior. On the other hand, it is a person who is aware of their actions, who has preserved the test of reality and has no intelligence deficit. Because of these specific features of patients with antisocial personality disorder (which is rarely the only and exclusive diagnosis), they represent an exceptional phenomenon, a real challenge for studying, particularly their neurophysiological characteristics, and neuroanatomical and neurophysiological basis of the disorder in general, as it can be objectively determined.

Bipolar disorder belongs to the group of mood disorders, characterized by alternating mood swings - states of increased activity and higher energy potential (mania) and phases of grief and decreased activity (depression).

Mood disorders are often simultaneously present with personality disorders. Some studies indicate a relatively high prevalence rate of bipolar affective disorder in people with antisocial personality disorder (2,3). Some of these studies compared characteristics of people with antisocial personality disorder who were also diagnosed with bipolar affective disorder, and among them there were problems in cognitive functioning, as well as the presence of suicidal thoughts compared to the group that was not diagnosed with bipolar affective disorder (4).

It is very important to mention that there were injuries of the prefrontal cortex observed in a significant number of patients together with comorbidity of these disorders (5) and that it is often „personality of frontal lobe“ equivalent to the behavioral and cognitive manifestations of such joint disorders.

THE FRONTAL LOBES

The frontal lobes cover a large zone of the cerebral cortex, which is approximately or even more than $\frac{1}{3}$ of the brain surface. This complex anatomical structure is extremely rich and associated with other regions of the brain (brain structures) such as sensory, motor and limbic structures, so in certain situations, frontal pathology can lead to severe behavioral disorders and personality disorders.

The frontal lobe is divided into three surfaces: lateral, medial and inferior. There are four functional regions of the frontal lobes: motor, premotor, prefrontal and limbic. Prefrontal part can be mapped in three regions: dorsolateral, medial and orbitofrontal. Different functional characteristics of these zones are essential for consid-

eration of cognitive, behavioral and affective status of patients who have injuries of the prefrontal region. It has been discovered that lesions of medial parts cause significant changes in behavior and mood (pseudodepression/pseudomania) and that the region of orbitofrontal lesions lead to personality disorders and extreme changes at behavioral level (pseudopsychopathy) (6, 7, 8, 9).

INJURES OF THE PREFRONTAL CORTEX

One of the first scientific descriptions of the consequences that an injury of the prefrontal cortex has on behavior and mood disorder was given by Harlow in 1868, in the famous case of Phineas Gage (10). The study of this case is known as the „Case of Boston iron bar“ or „American crowbar case“ and it entered the annals of studying this brain injury region and the changes that occur in personality and behavior following such lesions. Phineas Gage was an American worker who was badly injured by a large iron bar that pierced his skull with an extraordinary strength and was found several tens of meters behind him. The reconstruction determined that, passing through the head, the bar destroyed the left prefrontal cortex and partly the right one. Gage survived this violation and except losing his left eye, he had no other neurological or sensory impairment. Harlow did not notice damage to the patient’s intellect either. However Gage’s behavior was different – he was irritable, aggressive, rude, and this was followed by lying, mood swings, inability to retain his job, irresponsibility and callousness towards others. Such a behavior disorder fits the guidelines that are now provided for antisocial personality disorder and bipolar affective disorder. This case will be confirmed in numerous studies in future, which will determine the order of behavior disorders and mood swings such as Gage’s injuries caused by frontal brain structures.

Recent studies of this phenomenon suggest a strong influence of different neurophysiological processes, pointing at possible interaction of neurophysiological factors and learning. The most common research of neurophysiological factors of bipolar affective disorder and antisocial personality disorder is related to the study using electroencephalography (EEG), galvanic response, any possible deficit in cerebral hemispheres, as well as the level of excitation of the central and peripheral nervous system. Neuroanatomical studies are oriented mainly to attempts to connect the symptomatology of these violations and the general shortcomings of the frontal cortex.

FRONTAL LOBISHNESS – PERSONALITY OF THE FRONTAL LOBE

The term „frontal lobishness“ is hard to translate into Serbian. In the Serbian language it is more frequent to

Author: John M. Harlow (1868). Public domain.



Figure 1. Phineas Gage injury

use the term „personality of the frontal lobe“ (*ličnost frontalnog režnja*).

The concept of „personality of the frontal lobe“ simultaneously relies on several things - an easy recognition of the phenomenon, problematic prediction of symptom development, numerous similarities with personality disorders (especially antisocial personality disorder) and mood disorders. Radical changes in personality and behavior with generally preserved intellectual and sensory - motor functions are the basic characteristics of the „personality of the frontal lobe“. A set of specific characteristics of patients with frontal damage that define these patients include moria, Witzelsucht, infantilism, indecency, irresponsibility, grandiosity, impetuosity, aggressiveness, affective instability (the whole range from depression to mania), emotional emptiness, stubbornness, self-centeredness (11).

Comorbidity of antisocial personality disorder and bipolar affective disorder often gives the clinical picture, which in most cases coincides with the „personality of the frontal lobe“. Numerous studies have confirmed that damage to the frontal lobes leads to the „frontal pathology“, which is characterized by extreme changes in personality and behavior (12,13). After orbitofrontal leucotomy some authors describe patients with hyperactivity and extraversion (14).

Behavioral syndrome due to the injury of the frontal lobes is manifested predominantly by changes in the sphere of social functioning (12). Complex aspects of social functioning of patients with lesions of the frontal lobes are manifested by aggressive and impulsive behavior, irritability, disregarding social norms, substance abuse. Total loss of inhibition is accompanied by strong affective changes, such as the state of extreme energy and excitement that alternates with phases of withdrawal and sadness, as well as paradoxical conditions that some authors describe as apathic irritability (15).

Research results including subjects who suffered from various violations of frontal brain regions, as well as persons with confirmed presence of a tumor or its removal, gave an idea to some authors to divide personality changes these patients suffered from in two groups: pseudodepressive syndrome characterized by apathy, slowness in all fields, lowered instincts, low emotionality, and pseudopsychopathy syndrome marked by impulsivity, selfishness, indifference to the needs and the wellbeing of others, elevated mood and irritability (16). The authors make a difference between these syndromes and real disorders such as depression/mania or psychopathy. For us, both are interesting, especially because of compatibility with affective bipolar disorder or antisocial personality disorder. Pseudopsychopathy syndrome corresponds with provisions of antisocial personality disorder, which the abovementioned experts claim to have the same external manifestations as psychopathy (aggressiveness, impulsiveness, irritability, hedonism, Machiavellism, lack of empathy and no concern for others whatsoever), and are quite difficult to distinguish (16,17). But the core of antisocial personality disorder, which is represented by treachery and premeditation, definitely does not exist in pseudopsychopathy, which is one of the few differences between these phenomena. In pseudopsychopathy syndrome it is observed that changes occur due to damage to the orbitofrontal region. Pseudodepressive/pseudomanic syndrome characterized by apathy, low instincts, loss of initiative, which alternates with euphoria and exhilaration is stated groundless. This syndrome occurs due to damage to the anterior convexity and medial parts of the frontal lobes.

Esslinger and Damasio have similar starting points (18), presenting the case of a patient called EVR, aged thirty-five and operated for brain tumor of the frontal region, who experienced drastic changes in his personality and behavior after the removal of the tumor (including the removal of parts of the frontal lobes). EVR shows inability to learn from experience (from mistakes and penalties), he is incapable of keeping a job, he constantly changes marital and sexual partners, he has unreasonable management of money and property that has lead him to bankruptcy and he manifests the development of a series of socially unacceptable qualities that EVR did not have earlier, before the surgery.

Based on this behavior the authors recognize the symptoms identical to sociopathic personality disorder (the equivalent of today’s anti-social personality disorder) from the then current DSM - III classification (19), and this situation is called „acquired sociopathy“ because it is reported in adulthood, following a brain damage. In later works, Damasio (6) highlights the distinction between „acquired“ and „developmental“ sociopathy, considering the former possibility of socially acceptable behavior as the main feature of „acquired sociopathy“, which has never existed in „developmental sociopathy“. It also represents the basic difference between these two categories of „sociopaths“, as most of the troubles „acquired“ sociopaths have are due to damage inflicted to their behavior, unlike „developmental sociopaths“ whose troubles are provoked by rules concerning others, but almost never themselves.

NEUROPHYSIOLOGICAL PROCESSES IN PATIENTS WITH COMORBIDITY OF BIPOLAR DISORDER AND ANTISOCIAL PERSONALITY DISORDER

The most common studies of neurophysiological processes in patients with comorbid bipolar disorder and antisocial personality disorder were conducted with the help of EEG and usually resulted in abnormal findings, noticing the incidents of brain activity or unusually slow brain waves (20). Among the first studies testing the EEG on a person with antisocial personality disorder with a possible presence of mood disorders, there was a research conducted during World War II. Pioneers of these studies, Hill and Watterson, had a sample of 104 patients from a psychiatric institution who they divided into two groups: aggressive psychopaths (impulsive, aggressive, compulsive and antisocial) and inadequate psychopaths (passive, depressed, self-centered and perverse) (21). According to this study, abnormal electroencephalographic findings were found in 60% of respondents from the group of aggressive psychopaths, and 32% from the group of inadequate psychopaths. EEG abnormality was mainly manifested in the form of slower brain activity, which has been confirmed by other authors in subsequent studies, such as those conducted by Ehrlich and Keogh, who found even 88% of abnormal electroencephalogram in the psychopaths they reviewed (22).

The connection between slowed brain activity with delayed cortical maturation in individuals who exhibit psychopathic symptoms associated with striking affective fluctuations, particularly aggressive, impulsive and antisocial behavior, is associated with a tendency towards stagnating antisocial behavior as people get older. This attitude leads to the conclusion that the cortex of these patients is slower, resulting in later maturation of the brain of members of normal adult population. It is interesting to note that abnormal EEG findings (usually

different oscillation) in normal population are found in 15% of cases (23) or in 5 - 20% of cases (24), depending on the author.

Many facts about the neurophysiological bases of bipolar affective disorder and antisocial personality disorder were found in studies of the problems concerning functioning of these patients’ brain hemispheres (25). These studies were mainly directed towards determining certain abnormalities in the left hemisphere, in the majority of cases. Simply put, the left hemisphere is responsible for verbal communication and language, as well as for analyzing the received information, while the right hemisphere covers non - verbal functions and is particularly important for understanding, complex understanding and processing of the information which is received. These studies have attempted to link verbal communication of people who suffer from antisocial personality disorder with the environment and the inconsistency of what they say and what they do. This incompatibility of speech and things they do and their failure to recognize the meaning of spoken words are probably best described in Cleckley’s work and is known as „semantic dementia“ (26).

The presence of left - handedness in patients with comorbidity of bipolar disorder and antisocial personality disorder and attempts to make a connection between this population and more frequent use of their left arm, has been confirmed by the fact that a number of people with antisocial disorder is left-handed (which is proved to be more common than left - handedness presence in mass population) (27). However, there are proofs for the opposite as well; for example, right - handed people with antisocial personality disorder are far more aggressive than left – handed people from the same category, especially when it comes to offenses (28). Interestingly, the data from some studies show that left-handedness is almost non-existent in patients with bipolar affective disorder and that the comorbidity of these disorders and left-handedness is minimal (29). Scientists have attempted to identify neurological abnormalities in these patients in research of defective reflexes and generally unwanted movements, such as tics and tremors. Sessions-Hodge in his research notes that 78% of offenders who were diagnosed with antisocial personality disorder with the presence of affective disorder have a tremor of fingers and abnormal reflexes, as opposed to only 8% of cases in the control group (30).

Probably the most common test of neurophysiological characteristics of patients with comorbidity of these disorders is related to the connection of vigilance with the level of stimulation that the brain will receive from the environment. The need for stimulation is individual, but this category is attributed to hypo autonomic nervous system, which is directly linked with poorer learning from experience, the inability to predict consequences

that will often produce aggressive behavior, as well as the continuous search for stimulation. Because of these symptoms, it is certain that this is a population with a strong need for stimulation, at all costs, which disrupts all other functions, putting them in a situation to cause stimulation and exercise risky or prohibited acts. Neurophysiological aspects have often been studied by establishing the absence of anxiety in these people in shocking and stressful situations. The results show that people with antisocial personality disorder feel less tension before a stressful situation, whereas during stress and shortly after stress they feel greater anxiety, but they far more quickly return to their normal physiological functioning, compared to the mass population. Lindner is one of the pioneers of these studies in patients with bipolar affective disorder and psychopathic offenders (31). Experiments of this type are usually carried out by giving electric shocks to respondents in both groups. Recent studies of this type have supported these pioneers' findings (32).

In the domain of psychophysiology there were conducted numerous studies that were routed in the study of links between anxiety and physiological deficiencies in persons with antisocial personality disorder associated with bipolar disorder. In order to study galvanic reactions (skin conductance) with emotional excitation of psychopaths with skin irritation, Hare and Quinn (33) concluded that skin conductivity is much lower in this population compared to normal population. It was confirmed by testing galvanic reactions that psychopaths had a lower level of tension in stressful situations and that owing to this adaptation to stress they tolerated such a situation much better than mass population, as well as that they recovered more quickly and more successfully from stressful situations, which lead to the

conclusion that psychopaths in the learning process are not primarily motivated by tension and fear, and therefore have difficulties to learn from their mistakes and continue to be problematic and antisocial (34).

With a multitude of studies that dealt with nerve structures which may be responsible for aggressive and impulsive behavior in patients with comorbid bipolar disorder and antisocial personality disorder, there are also studies that consider changes in the level of the hormone testosterone in men or concentration of estrogen and prolactin growth in women (35, 36) as well as other chemical substances in blood, usually glucose level (37).

CONCLUSION

Numerous studies in the field of establishing neurophysiological and neuroanatomical characteristics of persons with comorbidity of bipolar disorder and antisocial personality disorder provide evidence of a strong biological basis for this joint disorder. These findings encourage new tests and suggest further work to identify their origin, not only from the aspect of psychiatric practice, but also as an actual problem today that is increasingly characterized by aggressive and impulsive outbursts of modern man without clearly discernible pathology.

Exceptional similarity between „frontal lobe personality“ and the symptoms manifested by patients with comorbid bipolar disorder and antisocial personality disorder points at the unbreakable link between these phenomena, with special emphasis on some common neuroanatomical and neurophysiological bases.

References

1. Millon T, Simonsen E, Birket-Smith M. Historical Conceptions of Psychopathy in the United States and Europe. In: Millon T, Simonsen E, Birket-Smith M., Davis RD.(Eds.) *Psychopathy – Antisocial, Criminal and Violent Behavior*. New York – London:The Guilford Press. 2003; 3-32.
2. Latalova K, Prasko J, Kamaradova D. et al. Comorbidity bipolar disorder and personality disorders, *Neuroendocrinology Letters*, 2013; 34: 1-8.
3. Swann AC, Lijffijt M, Lane SD, Kjome KL, Steinberg JL, Moeller FG. Criminal conviction, impulsivity, and course of illness in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2011; 13:173–181.
4. Swann AC, Lijffijt SD, Lane SD, Steinberg JL, Moeller FG. Interactions between bipolar disorder and antisocial personality disorder in trait impulsivity and severity of illness. *Acta Psychiat Scand*. 2010; 121(6): 453-461.
5. Brower MC, Price BH. Neuropsychiatry of frontal lobe dysfunction in violent and criminal behaviour: A critical review. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2001; 71(6):720-726.
6. Damasio AR. A neural basis for sociopathy. *Archives of General Psychiatry*. 2000; 57:128-129.
7. Finger EC, Marsh AA, Mitchell DG. et al. Abnormal ventromedial prefrontal cortex function in children with psychopathic traits during reversal learning. *Archives of General Psychiatry*. 2008; 65(5):586-594.
8. Sarkar S, Clark BS, Deely Q. Differences between psychopathy and other personality disorders: Evidence from neuroimaging. *Advances in Psychiatric Treatment*. 2011; 17(3):191-100.
9. Hawkins KA, Trobst KK. Frontal lobe dysfunction and aggression: Conceptual issues and research findings. *Aggression and Violent Behavior*. 2000; 5(2):147-157.
10. Harlow JM. Recovery from the passage of an iron bar through the head. *History of Psychiatry*. 1993 (1869); 4(14):274-281.
11. Mesulam MM. Frontal Cortex and Behavior. *Annals of Neurology*. 2004; 19(4): 320-325.
12. Damasio AR, Tranel D, Damasio HC. Individuals with sociopathic behavior caused by frontal damage fail to respond autonomally to social stimuli. *Behavior Brain Research*. 1990; 41:81-94.
13. Strezer P, Stadler C, Poustka F, Kleinschmidt A. A structural neural deficit in adolescents with conduct disorder and its association with lack of empathy. *Neuroimage*. 2007; 37(1):335-342.
14. Robison AR, Taghva A, Liu CY, Apuzzo LJ. Surgery of the mind, mood and conscious state: An idea in evolution. *World Neurosurgery*. 2013; 80(3-4):2-26.
15. Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA. Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in Cognitive Science*. 2004; 8(4): 170-177.
16. Blumer D, Benson DF. Personality changes with frontal and temporal lobe lesions. In: Benson D. F., Blumer D. (Eds.). *Psychiatric aspects of Neurologic Disease*. New York: Grune and Stratton. 1975; 151 – 169.
17. Hoffer ZS, Allen SL, Mathews M. Treatment of psychiatric symptoms associated with frontal lobe tumor through surgical resection. *The American Journal of Psychiatry*. 2007; 164(6): 877-882.

18. Eslinger PJ, Damasio AR. Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: Patient EVR. *Neurology*. 1985; 35: 1731 – 1741.
19. American Psychiatric Association, Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd. Ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association. 1980.
20. Tiihonen J, Rossi R, Laakso MP et al. Brain anatomy of persistent violent offenders: More rather than less. *Psychiatry Research*. 2008; 163(3): 201-212
21. Hill D, Watterson D. Electroencephalographic Studies of the Psychopathic Personality. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 1942; 5:47-64.
22. Ehrlich SK, Keogh RP. The Psychopathic in a Mental Institution. *Archives of Neurology and Psychiatry*. 1956; 76: 286-295.
23. Gibbs EL, Lennox WG. Classification of Epileptic Patients and Control Subjects. *Archives of Neurology and Psychiatry*. 1963; 50-111.
24. Meloy JR. *The psychopathic Mind: Origins, Dynamics and Treatment*. Lanham: Rowan & Littlefield. 2002; 20-38.
25. Hiatt KD, Newman JP. Behavioral evidence of prolonged interhemispheric transfer time among psychopathic offenders. *Neuropsychology*. 2007; 21(3):313-318.
26. Cleckey H. *Mask of Sanity*, Fifth edition: private printing for non-profit educational use. 1988. Available at <http://www.cassiopaea.org/cass/sanity1.PdF>.
27. Wardell D, Yeudall LT. A multidimensional approach to criminal disorders: The assessment of impulsivity and its relation to crime. *Advances in Behaviour Research and Therapy*. 1980; 2(4): 159-177.
28. Andrew J. Are left handers less violent? *Journal of Youth and Adolescence*. 1980; 9:1-9.
29. Oliviera-Souza R, Hare RD, Bramati IE. et al. Psychopathy as a disorder of moral brain: Fronto-temporo-limbic grey matter reductions demonstrated by voxel-based morphometry. *NeuroImage*. 2008; 40(3):1202-1213.
30. Sessions-Hodge R. The impulsive psychopath: A clinical and electrophysiological study. *Journal of Mental Science*. 1945; October.
31. Lindner R. Experimental Studies in Constitutional Psychopathic Inferiority. Part II. *Journal of Criminal Psychopathology*. 1943; 4: 484 -500.
32. Kiehl KA, Smith AM, Hare RD et al. Limbic abnormalities in affective processing by criminal psychopaths as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Biological Psychiatry*. 2001; 50(9): 677-684.
33. Hare RD, Quinn M. Psychopathy and autonomic conditioning. *Journal of Abnormal Psychology*. 1971; 77:223-235.
34. Fairchild G, Van Goozen SH, Stollery SJ, Goodyer IM. Fear conditioning and affective modulation of the startle reflex in male adolescents with early-onset or adolescence-onset conduct disorder and healthy control subjects. *Biological Psychiatry*. 2008; 63(3):279-285.
35. Yildirim BO, Derksen JLL. A review on the relationship between testosterone and life-course persistent antisocial behavior. *Psychiatry Research*. 2012; 200(2-3): 984-1010.
36. Ramirez JM. Hormones and aggression in childhood and adolescence. *Aggression and Violent Behaviour*. 2003; 8(6): 621-644.
37. Cetin M, Cilden S, Basoglu S et al. Neuroendocrinergic and biochemical indicators of aggressive behaviour and violence. *European Neuropsychopharmacology*. 1998; 8(2): 313.

HYBRID PROCEDURES IN TREATMENT OF PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE

HIBRIDNE PROCEDURE U LEČENJU PERIFERNE ARTERIJSKE OKLUZIVNE BOLESTI

Marko Matković¹, Vuk Joković², Nenad Ilijevski^{3,4}, Đorđe Radak^{3,4}

Summary

Peripheral arterial disease is common in the developed world, affecting approximately 14% to 20% of the adult population. The determination of the best method of revascularization or treatment of symptomatic peripheral arterial disease (PAD) is based upon the balance between risk of a specific intervention and the degree and durability of the improvement that can be expected from this intervention. Hybrid revascularization combines open surgery with endovascular procedures to treat multilevel vascular disease. The use of hybrid procedures permits vascular reconstruction that is less invasive than traditional surgical repair. The optimal strategy for revascularization will continue to evolve, but surgery continues to play a significant role in managing patients with PAD.

Keywords: peripheral arterial occlusive disease, treatment of symptomatic peripheral arterial disease, hybrid procedures

Sažetak

Periferna arterijska okluzivna bolest je česta u razvijenom svetu, njome je pogođeno otprilike 14 do 20% odrasle populacije. Odluka o izboru najboljeg načina za revaskularizaciju i lečenje pacijenata sa simptomatskom perifernom arterijskom bolešću bazira se na balansu između rizika koji nosi specifična intervencija i stepenu i trajnosti poboljšanja koji se očekuje od primenjene procedure. Hibridne procedure kombinuju otvorenu hirurgiju sa endovaskularnim tehnikama u lečenju vaskularne bolesti na više nivoa. Upotreba hibridnih procedura dopušta rekonstrukciju krvnih sudova koje je manje invazivno od tradicionalnog hirurškog lečenja. Optimalna strategija za revaskularizaciju će nastaviti da se menja, ali hirurgija nastavlja da i dalje igra značajnu ulogu u tretmanu pacijenata sa perifernom arterijskom bolešću.

Ključne reči: periferna arterijska okluzivna bolest, tretman simptomatske periferne arterijske bolesti, hibridne procedure

Uvod

Periferna arterijska okluzivna bolest je česta u razvijenom svetu. Njome je pogođeno otprilike 14 do 20% odrasle populacije. Hronična ishemija donjih ekstremiteta uključuje dva entiteta: intermitentnu klaudikaciju, i mnogo teži oblik, kritičnu ishemiju donjih ekstremiteta. Incidenca hronične ishemije donjih ekstremiteta raste sa porastom broja starije populacije. Pacijenti kod kojih je postavljena dijagnoza periferne arterijske bolesti imaju veću verovatnoću da će biti podvrgnuti amputaciji donjih ekstremiteta, i što je još značajnije oni su pod povećanim rizikom da će oboleti ili umreti od srčanih i cerebrovaskularnih ishemijskih bolesti u odnosu na bolesnike koji ne boluju od periferne arterijske bolesti.

Odluka o izboru najboljeg načina za revaskularizaciju i lečenje pacijenata sa simptomatskom perifernom arterijskom bolešću bazira se na balansu između rizika koji nosi specifična intervencija i stepenu i trajnosti poboljšanja koji se očekuje od primenjene procedure. Definisavanje lokacije i morfologije same bolesti je neophodno pre primene bilo kakve revaskularizacione procedure da bi se odredio najprikladniji metod intervencije. Uopšteno uzev, ishod same revaskularizacione procedure

zavisi od proširenosti same bolesti u pogođenom arterijskom stablu (*inflow*, *outflow* i veličina i dužina obolelog segmenta), od eventualnih sistemskih bolesti (komorbidna stanja koja imaju uticaj na očekivanu dužinu života i uticaj na prohodnost samog grafta) i od vrste primenjene procedure.

Revaskularizacija kod pacijenata sa perifernom arterijskom bolešću može biti postignuta na nekoliko načina:

1. endovaskularne tehnike koje se koriste u lečenju periferne arterijske bolesti su balon dilatacija sa ili bez plasiranja stenta, plasiranje stent graftova, endovaskularno uklanjanje aterosklerotskih plakova.
2. hirurške opcije uključuju bajpas procedure bilo autogenim ili sintetskim graftovima i endarterektomije.
3. revaskularizacija ovih bolesnika može se postići i primenom kombinovanih procedura koje uključuju primenu endovaskularnih i otvoreno-hirurških metoda.

KOMBINOVANA ENDOVASKULARNA I HIRURŠKA REVASKULARIZACIJA

Primena kombinovanih procedura u lečenju periferne arterijske bolesti datira od 70'ih godina prošlog veka sa kombinovanjem ilijačne angioplastike i femoro-femoralnog bajpasa (1). Prema trenutnim podacima hibridne procedure učestvuju sa 5 do 21% u ukupnom broju vaskularnih rekonstrukcija (2).

Hibridne procedure kombinuju otvorenu hirurgiju sa endovaskularnim tehnikama u lečenju vaskularne bolesti na više nivoa. Kod hibridnih procedura endovaskularna komponenta može se upotrebiti za rešavanje bilo *inflow* (3-5), *outflow* (5), kombinaciju *inflow* i *outflow* segmenta (6), kao i za reviziju bajpas grafta (6). Endovaskularni i otvoreni deo kombinovane procedure može biti primenjen simultano ili sekvencijalno. Hibridne procedure omogućavaju da pacijenti, za koje se smatra da su pod povišenim rizikom za tradicionalnu kompletnu hiruršku rekonstrukciju, budu podvrgnuti trajnoj revaskularizaciji manje ekstenzivnom procedurom, koja kraće traje i koja smanjuje rizik od perioperativnih komplikacija (7-9). Za pacijente sa kritičnom ishemijom donjeg ekstremiteta procenat spasavanja uda nakon primene hibridne revaskularizacije kreće se od 80 do 100% (3, 10, 11).

INDIKACIJE ZA KOMBINOVANE PROCEDURE

1. Hronična ishemija ekstremiteta

Periferna arterijska okluzivna bolest donjih ekstremiteta se klinički prezentuje kao intermitentna klaudikacija ili kritična ishemija. Kritična ishemija ekstremiteta je manifestacija periferne arterijske okluzivne bolesti, koja se ispoljava kod bolesnika u vidu ishemijskog bola u miru i pojave ulkusa ili gangrene na stopalu ili bilo kom delu donjeg ekstremiteta. Kritična ishemija nastaje najčešće kao posledica arterijske okluzivne bolesti koja zahvata više nivoa arterijskog stabla (12). Oslobođanje pacijenata od bola i postizanje zarastanja ulkusa ili lečenje gangrene često zahteva potpunu revaskularizaciju svih pogđenih nivoa arterijskog stabla bilo otvorenom hirurģijom, endovaskularnim procedurama ili njihovom kombinacijom, što u krajnjem ishodu treba da dovede do obnove cirkulacije u pedalnim krvnim sudovima.

Revaskularizacija samo jednog segmenta arterijskog stabla je često nedovoljna i retko dovodi do zarastanja ishemijskih promena na donjim ekstremitetima (13). Prednost endovaskularnim procedurama treba dati kod starijih visokorizičnih pacijenata čija je očekivana dužina života manja od dve godina (14). Osim kod pacijenata koji mogu imati korist od obe vrste intervencija, bilo endovaskularnih, bilo otvoreno-hirurģskih u tretmanu kritične ishemije, postoji značajna grupa pacijenata kod kojih bi samostalna primena bilo endovaskularnih, bilo

otvoreno-hirurģskih metoda bila tehnički neizvodljiva ili njihovom primenom ne bi došlo do očekivanih rezultata. U praksi se često javljaju situacije kada je teško izvesti endovaskularnu proceduru zbog kalcifikacija i stenozе dovodnih (*inflow*) arterija (obično AFC i/ili ilijačne arterije), čak i pri primeni cross over strategije. Više autora su objavili da je incidenca restenozа nakon ilijačne angioplastike u kombinaciji sa infraingvinalnom rekonstrukcijom niska kod odabranih grupa bolesnika (3, 5).

Najčešće kombinovane procedure u tretmanu hronične ishemije jesu ilijačna angioplastika sa infraingvinalnom rekonstrukcijom (endarterektomija zajedničke femoralne arterije (AFC) ili infraingvinalni bypass), infraingvinalna rekonstrukcija (natkoleno bypass) sa infrapoplitealnom angioplastikom ili kombinacija angioplastike površne butne arterije (AFS) sa popliteo-kruralnim/pedalnim bypass-om. Lečenje hronične ishemije donjih ekstremiteta kombinovanim procedurama povezano je sa visokim procentom tehničkog uspeha, dobrom primarnom i sekundarnom prohodnošću arterije i grafta, visokim procentom spasavanja ekstremiteta i isplativošću procedure koja kombinuje prednosti obe tehnike. Najveća studija koja podupire ove tvrdnje objavljena je 1997. god od strane Madera, i ona je uključivala primenu balon angioplastike na 336 vaskularnih segmenata kao deo 239 procedura revaskularizacije donjih udova kod 200 pacijenata (15).

2. Akutna ishemija ekstremiteta

Akutna ishemija ekstremiteta je akutno nastalo stanje koje neposredno ugrožava ekstremitet, a može biti uzrokovano embolizacijom, arterijskom trombozom, ili akutnom okluzijom grafta. Rizik za gubitak ekstremiteta kreće se od 5 do 30%, a mortalitet od 11 do 18% (16). Osnovne terapijske opcije u adekvatnim slučajevima mogu biti: endovaskularne procedure (tromboliza/aspiracija), hirurģska revaskularizacija (tromboembolizacija), ili konzervativni tretman (heparinizacija, vazodilatatori).

Hibridne procedure mogu biti opcija kod pacijenata kod kojih kontrolna angiografija nakon hirurģske tromboembolizacije otkrije lezije *inflow* ili *outflow* segmenta. Angiografija može otkriti stenozu, okluziju, disekciju, aneurizmu *inflow/outflow* segmenta, ili prisustvo rezidualne tromboze pa ova stanja mogu biti tretirana endovaskularnom procedurom, uključujući balon angioplastiku, plasiranje stenta ili tromboaspiraciju (tip I hibridni postupak) (17). U slučajevima kada je hirurģska tromboembolizacija nedovoljna i kada tromb i dalje perzistira, kombinacija hirurģskih procedura sa trombolizom pre ili posle hirurģije (tip II hibridni postupak), ili kombinacija endovaskularnih tehnika sa lokalnom trombolizom (tip III hibridni postupak) može pružiti zadovoljavajuće rezultate (17). Intraoperativna fibrinolitika terapija je nedavno preporučena kao važna alternativna mehaničkoj tromboembolizaciji u uklanjanju rezidualnih tromba.

3. Okluzija vaskularnog grafta

Okluzija grafta u okviru mesec dana nakon vaskularne rekonstrukcije (rana okluzija) je najčešće posledica tehničke greške ili pogrešne (preambiciozne) procene o mogućnosti revaskularizacije, i rana revizija je neophodna. Okluzija koja je nastala u periodu između jednog meseca i 18 meseci od vaskularne operacije je obično uzrokovana neointimalnom hiperplazijom koja se javlja u distalnoj anastomozi. Zatvaranje grafta nakon 18 meseci od vaskularne rekonstrukcije (kasna okluzija) je uglavnom posledica ateroskleroze koja zahvata dovodne i odvodne delove arterijskog stabla (18).

Rekanalizacija okludiranog grafta može se postići hirurškom trombektomijom sa ili bez revidiranja anastomoze, perkutanom trombolizom sa ili bez angioplastike, ili zamenom starog novim bajpasom. Hirurška trombektomija može brzo očistiti graft ali bez rešavanja osnovnog uzroka koji je doveo do okluzije može imati samo privremeni efekat (19, 20). Hirurška trombektomija protetskih graftova sa intraoperativnom angioplastikom je alternativni metod hirurškim i endovaskularnim metodama koje se primenjuju samostalno. Kod primene ove metode koja je minimalno invazivna, i koja se može sprovesti u lokalnoj anesteziji rizik, od primene trombolitičke terapije se eliminiše, postiže se brzo uklanjanje ugruška iz proteze, tretira se moguća stenoza angioplastikom i mogu se korigovati dovodni i odvodni segmenti vaskularnog stabla, ako je to potrebno (21).

Kao što je napred navedeno endovaskularni i otvoreni deo kombinovane procedure može biti sproveden simultano ili sekvencijalno. Pre pojave modernih endovaskularnih operacionih sala, kombinovane procedure su često sprovedene sekvencijalno zato što su snimanja u namenskim angiografskim salama superiorna u odnosu na snimanja u klasičnim operacionim salama, a okruženje u angiografskim salama je bilo neadekvatno za otvorene postupke. Sada savremene bolnice imaju namenske sale za kombinovane procedure. Kombinovane procedure mogu biti sprovedene u tri različita tipa operacionih sala i okruženja. Prvi tip sale je interventno radiološka sala koja je u potpunosti opremljena za endovaskularne procedure, uključujući adekvatne alate za obradu slike i široku paletu endovaskularnih instrumenata i materijala. Međutim, ovaj tip sale nije idealna za otvorenu hirurgiju. Druga opcija uključuje klasičnu operacionu salu koja je idealna za otvorenu revaskularizaciju, ali je obično opremljena samo mobilnim rendgen C lukom. Ovi nedostaci mogu biti umanjani primenom savremenih tehnoloških rešenja. Moderni C luk već poseduje sposobnost digitalne subtrakcione angiografije sa visokom rezolucijom što omogućava mapiranje puteva, backup podataka itd. Sterilnost, osvetljenje i rukovanje operacionim stolom su prednosti operacione sale. Iako kvalitet slike nikada neće biti isti kao u klasičnim angiogramima, ipak u većini slučajeva je bolje da se hibridna procedura obavi u ovako opremljenoj operacionoj sali.

Treće, i idealno rešenje je posebna hibridna operaciona sala koja kombinuje prednosti predhodne dve, ali po znatno višoj ceni.

Sam postupak hibridne procedure skoro uvek zahteva pristup jednoj ili obema femoralnim bifrukacijama. Femoralna bifrukacija je takođe najčešće mesto za proksimalnu/distalnu anastomozu, kao i mesto gde se obično započinje tromboembolektomija. Izuzetak predstavlja angioplastika površne butne arterije (AFS) i poplitealne arterije (AP), koja se koristi u kombinaciji sa popliteo-kruralnim bajpasom. Pristupna tačka za retrogradnu angioplastiku je poplitealna arterija, gde će proksimalna anastomoza biti postavljena kasnije (22). Većina vaskularnih centara prvo sprovodi angioplastiku, a nakon toga mesto punkcije arterije se koristi za kreiranje anastomoze ili endarterektomiju (23, 24, 25). Suprotan pristup se takođe primenjuje kada procedura započinje otvorenom hirurgijom (26). Vodič se uvodi na mestu proksimalne anastomoze grafta, a procedura se kompletira angioplastikom (27). Prednost ovakvog pristupa je što dozvoljava mogućnost provere prohodnosti rekonstrukcije bez dodatne punkcije. Nedostatak predstavlja to što tokom angioplastike dolazi do privremenog prekida cirkulacije pa postoji mogućnost tromboze grafta. To se eliminiše adekvatnom heparinizacijom.

Prednosti simultano sprovedenih kombinovanih procedure su sledeće: nema odlaganja u kompletnoj revaskularizaciji ishemičnog ekstremiteta, otvorena hirurgija može odmah popraviti slab endovaskularni rezultat i obrnuto, postpunkcione komplikacije koje nastaju prilikom angioplastike su eliminisane, potencijalne infektivne komplikacije koje mogu nastati prilikom primene zasebnih procedure su svedene na minimum, usklađivanje terapije između dve procedure nije obavezno, dužina hospitalizacije je kraća, zbog moguće rutinske primene angiografije na kraju intervencije hirurzi imaju bolju kontrolu i verifikaciju postignutih rezultata.

ZAKLJUČAK

Hirurška revaskularizacija predstavlja osnovu terapije za odabrane pacijente sa teškom ishemičnom ekstremiteta. Napredak u proceni medicinskih rizika, preoperativna priprema i postoperativna terapija su doprineli napretku u hirurškom lečenju. Upotreba hibridnih procedure dopušta rekonstrukciju krvnih sudova koje je manje invazivno od tradicionalnog hirurškog lečenja kao i onih koji nikada nisu dostupni hirurškom lečenju. Optimalna strategija za revaskularizaciju će nastaviti da se menja, ali hirurgija nastavlja da i dalje igra značajnu ulogu u tretmanu pacijenata sa perifernom arterijskom bolešću.

Literatura

1. Porter JM, Eidemiller LR, Dotter CT et al: Combined arterial dilatation and femorofemoral bypass for limb salvage. *Surg Gynecol obstet* 1973;137:409–412
2. Ebaugh JL, Gagnon D, Owens CD et al: Comparison of costs of staged versus simultaneous lower extremity arterial hybrid procedures. *Am J Surg* 2008;196:634–640
3. Miyahara T, Miyata T, Shigematsu H, Shigematsu K, Okamoto H, Nakazawa T, Nagawa H. Long-term results of combined iliac endovascular intervention and infrainguinal surgical revascularization for treatment of multilevel arterial occlusive disease. *Int Angiol.* 2005;24:340–348.
4. Schneider PA, Caps MT, Ogawa DY, Hayman ES. Intraoperative superficial femoral artery balloon angioplasty and popliteal to distal bypass graft: an option for combined open and endovascular treatment of diabetic gangrene. *J Vasc Surg.* 2001;33:955–962.
5. Cotroneo AR, Iezzi R, Marano G, Fonio P, Nessi F, Gandini G. Hybrid therapy in patients with complex peripheral multifocal steno-obstructive vascular disease: two-year results. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007;30: 355–361.
6. Dougherty MJ, Young LP, Calligaro KD. One hundred twenty-five concomitant endovascular and open procedures for lower extremity arterial disease. *J Vasc Surg.* 2003;37:316–322.
7. Dosluoglu HH, O'Brien-Irr MS, Lukan J, Harris LM, Dryjski ML, Cherr GS. Does preferential use of endovascular interventions by vascular surgeons improve limb salvage, control of symptoms, and survival of patients with critical limb ischemia? *Am J Surg.* 2006;192:572–576.
8. Melliere D, Cron J, Allaire E, Desgranges P, Becquemin JP. Indications and benefits of simultaneous endoluminal balloon angioplasty and open surgery during elective lower limb revascularization. *Cardiovasc Surg.* 1999;7:242–246.
9. Clement C, Costa-Foru B, Vernon P, Nicaise H. Transluminal angioplasty performed by the surgeon in lower limb arterial occlusive disease: one hundred fifty cases. *Ann Vasc Surg.* 1990;4:519–527.
10. Dosluoglu HH, Lall P, Cherr GS, Harris LM, Dryjski ML. Role of simple and complex hybrid revascularization procedures for symptomatic lower extremity occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2010;51:1425–1435.e1.
11. Lantis J, Jensen M, Benvenisty A, Mendes D, Gendics C, Todd G. Outcomes of combined superficial femoral endovascular revascularization and popliteal to distal bypass for patients with tissue loss. *Ann Vasc Surg.* 2008;22:366–371.
12. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA et al: Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33 Suppl 1:S1–75.
13. Siskin G, Darling RC 3rd, Stainken B et al: Combined use of iliac artery angioplasty and infrainguinal revascularization for treatment of multilevel atherosclerotic disease. *Ann Vasc Surg* 1999;13:45–51.
14. Arvela E, Venermo M, Soderstrom M et al: Infrainguinal percutaneous transluminal angioplasty or bypass surgery in patients aged 80 years and older with critical leg ischaemia. *Br J Surg* 2011;98:518–526
15. Madera FA, Orecchia PM, Razzino RA et al: Balloon angioplasty by vascular surgeons. *Am J Surg* 1997;174:152–156.
16. Tawes RL Jr., Harris EJ, Brown WH et al: Arterial thromboembolism. A 20-year perspective. *Arch Surg* 1985;120:595–599.
17. de Donato G, Setacci F, Sirignano P et al: Hybrid procedures for acute limb ischemia. *J Cardiovasc Surg* 2010;51:845–853.
18. Belkin M: Secondary bypass after infrainguinal bypass graft failure. *Semin Vasc Surg* 2009;22:234–239.
19. Weaver FA, Comerota AJ, Youngblood M et al: Surgical revascularization versus thrombolysis for nonembolic lower extremity native artery occlusions: results of a prospective randomized trial. The STILE Investigators. Surgery versus Thrombolysis for Ischemia of the lower Extremity. *J Vasc Surg* 1996; 24:513–521; discussion 521–513.
20. Bull PG, Gutierrez E, Mendel H et al: Thrombolysis combined with angioplasty for failed femorodistal arterial grafts. *Acta Chir Belg* 1993;93:276–283.
21. Costanza MJ, Neschis DG, Queral LA et al: Surgical thrombectomy and transluminal balloon angioplasty for failed aboveknee femoropopliteal polytetrafluoroethylene bypass grafts. *Ann Vasc Surg* 2004;18:186–192.
22. Schneider PA: Balloon angioplasty and stent placement during operative vascular reconstruction for lower extremity ischemia. *Ann Vasc Surg* 1996;10:589–598.
23. Schrijver AM, Moll FL, De Vries JP: Hybrid procedures for peripheral obstructive disease. *J Cardiovasc Surg* 2010;51:833–843.
24. Schneider PA: Iliac angioplasty and stenting in association with infrainguinal bypasses: timing and techniques. *Semin Vasc Surg* 2003;16:291–299.
25. Slovut DP, Sullivan TM: Combined endovascular and open revascularization. *Ann Vasc Surg* 2009;23:414–424.
26. Aho P, Venermo M: Hybrid procedures as a novel technique in the treatment of critical limb ischemia. *Scand J Surg* 2012; 101:107–113.
27. Balaz P, Rokosny S, Koznar B et al: Combined infrainguinal reconstruction and infrapopliteal intraluminal angioplasty for limb salvage in critical limb ischemia. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9:191–194.

BENEFITS AND RISKS OF ENDOVASCULAR TREATMENT IN PATIENTS WITH PROXIMAL VERTEBRAL ARTERY STENOSIS

DOBITI I RIZICI ENDOVASKULARNOG TRETMANA PACIJENATA SA STENOZOM VERTEBRALNE ARTERIJE

Srđan Babić¹, Mihajlo Nešković¹, Slobodan Tanasković¹, Dragan Sagić^{1,2}, Želimir Antonić¹, Petar Popov^{1,2}, Dragana Unić Stojanović^{1,2}, Predrag Gajin^{1,2}, Predrag Matic^{1,2}, Đorđe Radak^{1,2,3}

Summary

Extracranial vertebral artery stenosis is an important cause of posterior circulation ischemic stroke. There are several therapeutic approaches in patients with vertebral artery (VA) stenosis, including medical, endovascular and surgical treatment. This review should summarize the literature concerning endovascular treatment (EVT) of extracranial VA stenosis.

By scanning reference lists of other review articles and by searching electronic database MEDLINE by using major MESH term „vertebrobasilar insufficiency/therapy“ from January 2010 to April 2015, studies that included patients of any race, age and sex with symptomatic or asymptomatic atherosclerotic stenotic VA disease were identified. Periprocedural transitory ischemic attack (TIA) and stroke, and death within 30 days of the treatment were our primary interest and symptom resolution was secondary outcome measure.

We found 12 retrospective studies with prospectively collected data and one additional comparative study of VA angioplasty/stenting and medical treatment was found. Percutaneous luminal angioplasty or stenting alone, or their combinations were performed in 693 patients (726 lesions). Periprocedural TIA or stroke occurred in 14 out of 693 patients (2.0%) and 30 days mortality in 1 (0.15%). A wide range of restenosis rates (3-58%) was reported.

The literature shows that EVT of extracranial VA stenosis is safe and efficient. The vast majority of patients remain symptom free after the procedure, despite the restenosis rate.

Sažetak

Ekstrakranijalna stenoza vertebralnih arterija je značajan uzrok ishemijskog moždanog udara u predelu zadnjeg sliva. Postoji više izbora mogućnosti lečenja, uključujući medikamentni, endovaskularni i hirurški pristup.

Analizirana je literatura o endovaskularnom lečenju ekstrakranijalne stenoze vertebralnih arterija sa akcentom na indikacijama i preproceduralnim simptomima. Uvidom u radove i pretragom elektronske baze podataka MEDLINE koristeći MESH izraz „vertebrobasilar insufficiency/therapy“ u periodu od januara 2010 do aprila 2015 godine, identifikovane su studije sa stenozom vertebralnih arterija.

Pronađeno je 12 studija sa prospektivno sakupljenim podacima i jedna komparativna studija koja poredi endovaskularni i medikamentni tretman. Nije bilo studija koje poredi endovaskularni sa hirurškim pristupom. Endovaskularni tretman je urađen u 693 pacijenata (726 lezija). Periproceduralni TIA ili moždani udar javio se u 14 od 693 pacijenata (2,0%), sa 30-to dnevnim mortalitetom od 0.15%. Prijavljeni su različiti podaci o učestalosti restenoze (3-58%).

Literatura je pokazala da je endovaskularni tretman ekstrakranijalne stenoze vertebralnih arterija bezbedna i efikasna procedura. Veći deo pacijenata nije imao ponavljanje simptome posle lečenja, nezavisno od učestalosti restenoze.

INTRODUCTION

Approximately one quarter of all ischemic strokes affect the brain tissue supplied by posterior cerebral circulation (1, 2) and extracranial vertebral artery (VA) stenosis is the cause in almost 20% of patients (3 - 6). Contrary to precisely defined indications for carotid or subclavian artery (7) steno-occlusive lesion, indications for VA disease are still vague. Ambiguous symptoms can be easily misjudged and attributed to carotid and subclavian artery disease, as well as to otogenic, cardiac or postural hypotensive disorders. Also, there is a degree of difficulty in diagnosing this condition and ac-

ording to the current guidelines insufficient data leads to level C of evidence for VA stenosis diagnosis (8).

There are several therapeutic approaches in patients with VA stenosis, including a medical, endovascular and surgical treatment. Firstly, stroke prevention therapy, consisting of antiplatelet agents and statins is prescribed to patients with VA stenosis, with an exception of cases with posterior circulation transient ischemic attack (TIA) (9, 10). However, if this best medical therapy fails to bring about any improvement of symptoms

after 2-3 months, the stenotic VA lesion should be treated (11, 12). There are a number of surgical techniques used to treat VA disease (13) all of which are technically demanding, due to the unique anatomy of vertebral arteries. On the other hand, endovascular interventions have been proven relatively safe and efficient, although variable restenosis rates have been reported, both with bare - metal and drug - eluted stents (12, 14-16).

The main limiting factor for clarifying indications for every treatment approach is an insufficient number of controlled prospective, randomized studies with a larger study group cohort. Also, published papers mostly report results of symptomatic high - degree extracranial VA stenosis, with a limitation in the asymptomatic patients study (14, 17). This review should summarize the literature on the treatment of extracranial VA stenosis with a focus on indications and symptom resolution after intervention (11, 12, 14-24).

METHODS

We pre-specified the objectives and methods of this systematic review. Our main points of interest were studies reporting the endovascular treatment (EVT) of extracranial VA stenosis. Retrospective and prospective case series were considered, as well as comparative trials of endovascular treatment versus the best medical therapy or open surgery. Every case series report needed to have

a minimum of 25 patients, of any race, age and sex with symptomatic or asymptomatic VA atherosclerotic disease. We recorded ischemic attacks, both short - lasting ones (TIA) and permanent ones (stroke), as well as fatal outcomes as a result of any cause 30 days after the treatment as primary outcome measures. Our secondary interest points were the symptoms of VA stenosis and reoccurrence of the previously persistent symptoms.

Studies were identified by scanning reference lists of other review articles and by searching electronic database MEDLINE using PubMed provider from January 2010 to April 2015. For searching through PubMed we used the major MESH term „vertebrobasilar insufficiency/therapy“. We included only English language full - text access articles. We excluded the articles which provided insufficient data about our outcome measures. Eligibility assessment was performed in an unblinded standardized manner.

Firstly, we developed a data extraction sheet with the following parameters: demographic data, presenting symptoms, type of intervention (PTA or stenting, or both) and outcome (periprocedural TIA and stroke, 30-day mortality, follow-up length, recurrent vertebrobasilar circulation symptoms and restenosis rate). Having created data sheet, we performed a subgroup analysis.

Table 1. Demographic data

	Patients N	Arteries N	Mean age (years)	Male/female	Contralateral VA disease N	Anterior circulation disease N
Chen 2011[15]	47	49	60	32/15	30	8
Edgell 2013[18]	148	149	66	108/38	116	/
Jenkins 2001[16]	32	38	67	22/10	/	24
Li 2014[20]	32	32	66	28/4	18	6
Lin 2006[19]	80	90	72	64/16	26	50
Parkhutik 2010[17]	28	29	64	21/7	9	17
Radak 2014[11]	73	73	61	33/40	39	9
Taylor 2009[14]	72	77	62	55/17	47	/
Vajda 2009[21]	48	52	68	36/12	24	/
Werner 2010[12]	28	28	66	17/11	5	17
Weber 2005[22]	36	38	61	27/9	34	/
Zhou 2010[23]	61	63	64	45/16	37	/
Coward 2007[24]	8	8	63	5/3	/	/

Table 2. Indications and type of procedure

	Indications for treatment	Type of procedure
Chen 2011 [15]	Symptomatic VA stenosis >70% refractory to MT	Direct stenting (DES)
Edgell 2013 [18]	Symptomatic VA stenosis	Direct stenting
Jenkins 2001 [16]	Symptomatic VA stenosis >70% refractory to MT	Direct stenting
Li 2014[20]	Symptomatic VA stenosis >70% refractory to MT with 2 risk factors for atherosclerosis	Direct stenting
Lin 2006 [19]	Symptomatic VA stenosis >75% or VA stenosis >50% with contralateral occlusion refractory to MT	Direct stenting
Parkhutik 2010 [17]	Symptomatic VA stenosis >50 % or asymptomatic VA stenosis >50% with carotid artery stenosis	PTA with stenting
Radak 2014 [11]	Symptomatic VA stenosis >70%	PTA, PTA with stenting, direct stenting
Taylor 2009 [14]	Symptomatic or asymptomatic VA stenosis with contralateral of carotid artery significant stenosis	Direct stenting
Vajda 2009 [21]	Not defined	Direct stenting (DES)
Werner 2010 [12]	Symptomatic VA stenosis >50% refractory to MT	Direct stenting (DES)
Weber 2005 [22]	Symptomatic VA stenosis >70% refractory to MT	Direct stenting
Zhou 2010 [23]	Symptomatic VA stenosis >50%	Direct stenting
Coward 2007[24]	Symptomatic VA stenosis >50%	PTA, Stenting

Abbreviation: VA, vertebral artery; MT, medical therapy; DES drug-eluting stent.

RESULTS

The results of our search included 13 studies: 12 retrospective studies and one additional comparative study of VA angioplasty/stenting and medical treatment were found. There were no studies comparing the outcomes of open surgery and EVT.

EVT of the VA was performed in 693 patients (726 lesions). The mean number of patients in the chosen articles was 53. The majority of patients were men (n=493, 72%), and the population age was from 60 to 72 years. Contralateral VA disorders (stenosis, hypoplasia or missing) were found in 385 out of 653 patients (59%). Significant lesions of the anterior circulation of the brain were recorded in 7 studies and were present in 131 out of 320 patients, for a prevalence of 41%. Four articles provided status information of the concomitant ipsilateral subclavian artery stenosis which was found in 32 (5%) patients. However, in several articles this condition was an exclusion criterion. (Table 1).

Indications for the treatment were diverse throughout the studies. The most solid criterion was a high - grade (50-75%) symptomatic vertebral artery stenosis which was refractory to best medical treatment for several months.[12, 23, 24] In 8 studies NASCET criteria were used for measuring the vessel stenosis. The disease was presented with persisting symptoms of posterior circulation insufficiency or with previous ischemic events

on the same territory. Symptoms such as vertigo, visual and speech disturbances, gait disorders, syncope, drop attacks, heminumbness, hemiparesis and headaches were specified in 7 articles, in which part of them were classified as TIA or stroke. (Table 4). Some of the groups posed indication for treating asymptomatic patients with high - grade vertebral artery stenosis with concomitant stenosis of other supraaortic branches.

Stenting of the ostial portion (V1 segment) of the VA was the most common procedure in every study, being either primary stenting or combined with pre- and post - dilation. The most common types of stent used were balloon - expanding and self - expanding bare - metal stents, although antiproliferative drug - eluting stents were used in only 3 studies. PTA alone in the treatment of VA was used sporadically. (Table 2).

All the articles reported administering pre - procedural dual - antiplatelet therapy (aspirin in 100-325 mg/day with clopidogrel 75 mg daily or ticlopidine 250 mg twice a day), as well as its continuance for at least several months. Periprocedural TIA or stroke occurred in 14 out of 693 patients (2.0%), including those on the anterior circulation territory. Only one patient died within 30 days of the intervention and the death was related to a preceding major stroke, which makes the 30-day mortality rate of 0.15%. No data were found related to the periprocedural TIA or stroke.

Table 3. Outcome measures

	Periprocedural TIA/Stroke (n)	30 day mortality (n)	Median follow-up (months)	Patients followed-up (n)	Restenosis rate (%)	Recurrent symptoms (n)	Re-intervention rate (n,%)	Late mortality (n)
Chen 2011 [15]	0	0	28.3	38	4.2	2	0	2
Edgell 2013 [18]	1	0	7	58	15.5	5	/	0
Jenkins 2001 [16]	1	0	11	32	/	1	1	/
Li 2014[20]	0	0	12.5	32	3.1	0	0	0
Lin 2006 [19]	3	0	38	79	28	1	1 (1.3%)	1
Parkhutik 2010 [17]	1	0	32	28	5.3	1	1	0
Radak 2014 [11]	1	0	44.3	69	10.3	4	4	7
Taylor 2009 [14]	3	1	9	66	58	9	23 (35%)	2
Vajda 2009 [21]	0	0	8	48	13.00	0	/	0
Werner 2010 [12]	0	0	16	28	21.10	6	0	0
Weber 2005 [22]	1	0	11	26	46.00	1	5	0
Zhou 2010 [23]	1	0	13	61	31.00	3	5 (7.9%)	0
Coward 2007[24]	2	0	54	8	43	2	1 (13%)	2

Follow-up data reported in all 13 articles were with a variable, between 7 and 54 months. Five articles reported a follow-up of <12 months (336 patients), another five 12-36 months (196 patients), and the last three articles provided a follow-up of >36 months (161 patients). (Table 3).

Recurrent symptoms of vertebrobasilar insufficiency were noted in 35 patients (5%). A wide range of restenosis rates (3-58%) was reported. Most authors defined restenosis as a presence of recurrent stenosis >50% in the previously treated segment of the vertebral artery.

Table 4. Symptoms of VA lesion

	Dizziness (Vertigo) (%)	Hemib- numbness (%)	Hemipa- resis (%)	Visual dis- turbances (%)	Gait distur- bances (%)	Previ- ous PC stroke (%)	Recur- rent syncope (%)	Drop attack (%)	Speech distur- bances (%)	Headache (%)
Chen 2011	80	40.0	63	27	23.0	17	0	0	0	0
Edgell 2010	7.43	0	0	0	0	94.5	0	0	0	0
Jenkins 2001	65.7	0	0	32.4	7.6	8.6	11.4	4.8	0	0
Li 2014	31.2	0	0	6.2	18.8	43.8	0	0	0	0
Lin 2006	70	0	0	4.0	11.0	20	25.0	18.0	0	0
Parhutik 2010	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Radak 2014	49.4	0	0	13.7	1.4%	16.3	12.3	0	4.1	2.8
Taylor 2009	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Vajda 2010	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Werner 2010	71.4	0	0	7.2	0	0	21.4	0	0	0
Weber 2005	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Zhou 2011	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Coward 2007	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	43.75	n/a	n/a	n/a	n/a

However, there was a significant discrepancy throughout the articles in defining it.

DISCUSSION

Atherosclerotic stenosis of vertebral arteries is the main cause of ischemic posterior circulation stroke and as such it can have debilitating consequences (1,2,4). Aside from the embolising potential, it can generate symptoms which are often attributed to other organ diseases. Vague natural history and some degree of difficulty in imaging the vertebral artery makes it largely undiagnosed and consequentially underestimated (10). There are no definite indications for the treatment of VA stenosis to this day (8).

The initial medical therapy for stroke prevention includes antiplatelet drugs and statins in high doses. Along with the reduction of established atherosclerosis risk factors it can contribute to the improvement of symptoms (9, 10). The more invasive treatment is applied if patients are refractory to best medical therapy for several months. Surgical procedures include endarterectomy, autologous venous or arterial bypassing and transposition of VA to carotid arteries (25, 27). However, these reconstructions were followed with high rates of periprocedural complications (cranial neuropathies, lymphocele, wound infections and periprocedural TIAs and strokes). On the other hand, the latest papers report significantly less postoperative cerebrovascular events (27). It's become clear that VA surgery should be done in specialized centres with considerable experience in this field, due to the complexity of each procedure. Endovascular treatment emerged as a promising solution for VA stenosis and there are a growing number of papers supporting this approach (11, 18, 20, 21).

One of disadvantages in the best therapeutic option is the lack of comparative studies in the literature. The only prospective randomized study we included in the review, which compared best medical therapy with PTA and primary stenting, reported four TIAs and two strokes, but none of them on the territory of posterior circulation during the follow-up period in either treatment arms. However these results shouldn't be taken for granted due to the small number of patients (8 in each treatment arm) (24).

By summarizing the data from the case series we included in our review we showed that the endovascular approach is safe and efficient in treating VA stenosis. Combined periprocedural TIA/stroke rate after EVT of VA stenotic lesion is 2.0% and 30-day mortality is 0.15%.

The use of distal protection devices is still controversial, mostly because of the small vessel diameter (28-30). Also, the use of embolism protection devices is difficult

in cases with high - grade stenosis and respect of small diameter of vertebral artery. Something similar is recommended by Wehman et al. (30) - the use of an embolism protection device for larger VA (diameter > 3.5 mm), in patients that have a favourable angle of the VA orifice and for the treatment of ulcerated lesions.

Restenosis rates are variable through the studies and they range from 3.1-46 %. Poor angiographic follow-up, different definitions of restenosis as well as the dissemblance in endovascular procedures make comparing restenosis rates very hard. Some authors used coronary drug - eluting stents (DES) in their procedures to inhibit the process of neointimal hyperplasia (12, 15, 21). It seems that the use of these stents can contribute to a decline in restenosis rates. Also, most of the restenosis were asymptomatic, and only 35 out of 693 patients (5%) had recurrent symptoms during the follow-up period.

The main limitation of our review is the lack of data and uniform settings in studies included. Also, there were considerable differences in patient selection, endovascular procedure protocols and definitions of some outcome measures.

However, as it could be seen from this review, a low complication rate after EVT, including neurological mortality, promotes this procedure as the primary therapeutic option in patients with symptomatic VA stenosis. Also, symptom resolution after an intervention enables good life quality and prevention of posterior circulation stroke.

In this review we focused on EVT of the VA stenosis. Following presented data from the surgical studies (25-27), and the complication rate, surgical treatment may be the only viable option in the patients with failed endovascular treatment who have lesions or anatomy unfavourable to EVT.

CONCLUSION

The literature shows that endovascular treatment of vertebral artery stenosis is a safe and efficient procedure. The vast majority of patients remain symptom - free after the procedure. However, following presented data and results from this review, it should be kept in mind for some future guidelines that clear indications for VA stenotic lesion should be made.

References

- Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991;337(8756):1521-6.
- Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*. 1988;19(9):1083-92.
- Caplan LR, Amarenco P, Rosengart A, Lafranchise EF, Teal PA, Belkin M, et al. Embolism from vertebral artery origin occlusive disease. *Neurology*. 1992;42(8):1505-12.
- George B, Laurian C. Vertebro-basilar ischaemia. Its relation to stenosis and occlusion of the vertebral artery. *Acta Neurochir (Wien)*. 1982;62(3-4):287-95.
- Koroshetz WJ, Ropper AH. Artery-to-artery embolism causing stroke in the posterior circulation. *Neurology*. 1987;37(2):292-5.
- Pessin MS, Daneault N, Kwan ES, Eisengart MA, Caplan LR. Local embolism from vertebral artery occlusion. *Stroke*. 1988;19(1):112-5.
- Babic S, Sagic D, Radak D, Antonic Z, Otasevic P, Kovacevic V, et al. Initial and long-term results of endovascular therapy for chronic total occlusion of the subclavian artery. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35(2):255-62.
- Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary. *Stroke*. 2011;42(8):e420-63.
- O'Regan C, Wu P, Arora P, Perri D, Mills EJ. Statin therapy in stroke prevention: a meta-analysis involving 121,000 patients. *Am J Med*. 2008;121(1):24-33.
- Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*. 1994;308(6921):81-106.
- Radak D, Babic S, Sagic D, Tanaskovic S, Kovacevic V, Otasevic P, et al. Endovascular treatment of symptomatic high-grade vertebral artery stenosis. *J Vasc Surg*. 2014;60(1):92-7.
- Werner M, Braunlich S, Ulrich M, Bausback Y, Schuster J, Lukhaup A, et al. Drug-eluting stents for the treatment of vertebral artery origin stenosis. *J Endovasc Ther*. 2010;17(2):232-40.
- Berguer R, Morasch MD, Kline RA. A review of 100 consecutive reconstructions of the distal vertebral artery for embolic and hemodynamic disease. *J Vasc Surg*. 1998;27(5):852-9.
- Taylor RA, Siddiq F, Memon MZ, Qureshi AI, Vazquez G, Hayakawa M, et al. Vertebral artery ostial stent placement for atherosclerotic stenosis in 72 consecutive patients: clinical outcomes and follow-up results. *Neuroradiology*. 2009;51(8):531-9.
- Chen X, Huang Q, Hong B, Zhang Y, Xu Y, Liu J. Drug-eluting stent for the treatment of symptomatic vertebral origin stenosis: Long-term results. *J Clin Neurosci*. 2011;18(1):47-51.
- Jenkins JS, White CJ, Ramee SR, Collins TJ, Chilakamarri VK, McKinley KL, et al. Vertebral artery stenting. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2001;54(1):1-5.
- Parkhutik V, Lago A, Tembl JI, Aparici F, Vazquez V, Mainar E. Angioplasty and stenting of symptomatic and asymptomatic vertebral artery stenosis: to treat or not to treat. *Eur J Neurol*. 2010;17(2):267-72.
- Edgell RC, Zaidat OO, Gupta R, Abou-Chebl A, Linfante I, Xavier A, et al. Multicenter study of safety in stenting for symptomatic vertebral artery origin stenosis: results from the Society of Vascular and Interventional Neurology Research Consortium. *J Neuroimaging*. 2013;23(2):170-4.
- Lin YH, Liu YC, Tseng WY, Juang JM, Hung CS, Lin JW, et al. The impact of lesion length on angiographic restenosis after vertebral artery origin stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;32(4):379-85.
- Li Z, Zhang Y, Hong B, Deng B, Xu Y, Zhao W, et al. Stenting of symptomatic vertebral artery ostium stenosis with self-expanding stents. *J Clin Neurosci*. 2014;21(2):274-7.
- Vajda Z, Miloslavski E, Guthe T, Fischer S, Albes G, Heuschmid A, et al. Treatment of stenoses of vertebral artery origin using short drug-eluting coronary stents: improved follow-up results. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(9):1653-6.
- Weber W, Mayer TE, Henkes H, Kis B, Hamann GF, Holtmannspoetter M, et al. Efficacy of stent angioplasty for symptomatic stenoses of the proximal vertebral artery. *Eur J Radiol*. 2005;56(2):240-7.
- Zhou Z, Yin Q, Xu G, Yue X, Zhang R, Zhu W, et al. Influence of vessel size and tortuosity on in-stent restenosis after stent implantation in the vertebral artery ostium. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011;34(3):481-7.
- Coward LJ, McCabe DJ, Ederle J, Featherstone RL, Clifton A, Brown MM, et al. Long-term outcome after angioplasty and stenting for symptomatic vertebral artery stenosis compared with medical treatment in the Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial. *Stroke*. 2007;38(5):1526-30.
- Borhani Haghighi A, Edgell RC, Cruz-Flores S, Zaidat OO. Vertebral artery origin stenosis and its treatment. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011;20(4):369-76.
- Berguer R, Flynn LM, Kline RA, Caplan L. Surgical reconstruction of the extracranial vertebral artery: management and outcome. *J Vasc Surg*. 31:9-18, 2000
- Rangel-Castilla L, Kalani MY, Cronk K, Zabramski JM, Russin JJ, Spetzler RF. Vertebral artery transposition for revascularization of the posterior circulation: a critical assessment of temporary and permanent complications and outcomes. *J Neurosurg*. 122:671-667, 2015
- Mintz EP, Gruberg L, Kouperberg E, Beyar R. Vertebral artery stenting using distal emboli protection and transcranial Doppler. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2004;61:12-5.
- Qureshi AI, Kirmani JF, Harris-Lane P, Divani AA, Ahmed S, Ebrihimi A et al. Vertebral artery origin stent placement with distal protection: technical and clinical results. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1140-1145
- Wehman JC, Hanel RA, Guidot CA, Guterman LR, Hopkins LN. Atherosclerotic occlusive extracranial vertebral artery disease: indications for intervention, endovascular techniques, short-term and long-term results. *J Interv Cardiol* 2004; 17: 219-232

ANALYSIS OF SURGICAL TREATMENT FOR WOMEN WITH BREAST CARCINOMA OF DIFFERENT DIAMETERS

ANALIZA HIRURŠKOG LIJEČENJA KARCINOMA DOJKE RALIČITOG DIJAMETRA KOD ŽENA

Predrag Lazić¹, Darko Lukić², Duško Ivić³, Nenad Babić², Spomenka Paurević⁴

Summary

The prospective study, lasted from January 2010 to January 2015, covered the respondents treated for breast carcinoma. The respondents were divided into 2 groups. First group, group A (59 respondents), included the respondents where the tumour was found in diameter to 2 cm and were operated by breast-sparing surgery. Second group, group B (88 respondents), was consisted of respondents where the tumour was discovered in diameter over 2 cm and which breast amputated as part of a radical cancer surgery by Madden technique.

The aim of this study is to analyse the effects of surgical treatment of breast carcinoma with different diameter and influence of tumour diameter on treatment outcome.

The parameters for comparison of results were the number of relapses, the time elapsed from surgery to recurrence and treatment outcome.

There were no significant differences between the two groups regarding the motives for attending breast examination. The incidence of carcinoma in the left or right breast also showed no statistical difference.

It was found that the most common breast cancer is in women age between 50 and 70. It has been shown that breast carcinoma with diameter over 2 cm was significantly more frequent in women age of 71 to 80.

Recurrent disease was registered in 3 cases in respondents from group A. Recurrence in group B was not registered.

Lethal outcome was observed in group B in 4 cases, and in group A in 1 case, which proved to be statistically different.

Keywords: breast, tumours, diameter

Sažetak

Prospektivnom studijom, koja je trajala od januara 2010.godine do januara 2015. godine, obuhvaćene su pacijentkinja lečene od karcinoma dojke. Pacijentkinje su podjeljene u 2 grupe. Prvu, grupu A (68 pacijentkinja), činile su pacijentkinje kojima je otkriven tumor dijametra do 2 cm i koje su operisane poštednom metodom. Drugu, grupu B (88 pacijentkinja), činile su pacijentkinje kojima je otkriven tumor dijametra preko 2 cm i kojim je dojka amputirana u okviru radikalne operacije karcinoma procedurom po Madenu.

Cilj rada je analiza efekata hirurškog lečenja karcinoma dojke različitog dijametra i uticaja dijametra tumora na ishod lečenja.

Parametri za poređenje rezultata bili su broj recidiva, vreme proteklo od operacije do recidiva i ishod. U pogledu motiva za dolazak na pregled dojki nije bilo statistički značajne razlike među ispitivanim grupama. Incidenca karcinoma u levoj ili desnoj dojci takođe nije pokazala statističku razliku.

Utvrđeno je da je karcinom dojke najčešći kod žena u dobi između 50-70 godina starosti. Pokazalo se da je karcinom dojke kod pacijentkinja u dobi 71-80 godina starosti znatno češće bio promera preko 2 cm. Recidiv obolenja registrovan je u 3 slučaja kod pacijentkinja grupe A. Recidiv u grupi B nije registrovan. Letalni ishod je zabeležen u grupi B u 4 slučaja a u grupi A u 1 slučaju što se pokazalo statistiki različitim.

Ključne reči: dojka, tumori, dijametar

INTRODUCTION

Breast carcinoma is the first on the list of malignancy in women. According to current estimates, in countries that have a central register of malignancy, 20-25% of tumors are breast tumors, while the lethal outcome after contracting the disease is 15-20% (1).

Such high percentages can be even higher. The disease outcome can be improved only if the elements, pointing to timely diagnosis have been learnt, as well as predisposing and risk factors.

All predisposing risk factors have known nowadays are questionable and consensus on many of them does not exist. In fact, there is a mathematical fact that many women who were diagnosed with breast carcinoma, over 70% of them no history of risk factors for breast cancer (2,3).

The largest number of breast carcinoma occurs in the structures of lobular units of terminal ducts, which are peripheral tumor localizations. The most common location of breast malignancy is in the upper outer quadrant (40%), then in the central zone (30%), upper inner

quadrant (15%), the lower outer quadrant (10%) and the lower inner quadrant (5%).

According to the cascade theory, when breast carcinoma is in the stage of „in situ“, or it is a minimum cancer without lymphatic metastases, it is characterized as a local disease. When metastatic tumors are proved, breast cancer is treated as systemic disease.

According to experimental data, the average time of doubling the volume of breast malignancy is 100 days. It results to pass about 6-7 years until the tumor reaches a volume when palpable. Sometimes, in the case of some tumors, this period is much longer (3).

Local tumor progression involves penetration along the connective septum and breast ducts. The tumor spreads through the lymphatic vessels, then infiltrates the blood vessel walls, penetrating into the lumen of the same and infiltrates the fatty tissue of the breast.

Infiltration of the deep lymphatic of dermis causes edema of the skin, which, when expressed, it looks like orange peel. When the tumor is fixed to the skin, it is manifested as a local erythema with subsequent ulceration.

Regional metastases affect the axillary lymphatics (when the primary tumour localized in the upper outer quadrant) and along the inner a. Mamaria (when the primary tumours localized in the area of inner quadrants and central zone) (3).

The incidence of lymphadenopathy in axilla is about in 70% of cases and is directly related to the size of tumour in the breast. The degree of involvement of axillary lymphatic by levels is of huge importance. Manifested lymphadenopathy in the clavicle zone usually implies distant metastases.

Visceral metastases are the result of hematogenous dissemination. The incidence of visceral metastases in the liver is about 59%, 44% in skeleton, pleura 36%, skin 35%, and adrenal glands 31%. Lobular breast carcinoma can give metastases with completely atypical localizations. The fact, that visceral metastases can be found even at the primary tumour with small dimensions, indicates on thankless prognosis when we talk about breast cancer (4,5).

AIM OF THE STUDY

The aim is to analyse the effects of surgical treatment of breast carcinoma with different diameter and influence of the tumour diameter to the outcome of treatment.

MATERIAL AND METHODS

The prospective study, lasted from January 2010 to January 2015, covered the respondents treated for breast carcinoma. The respondents were divided into 2 groups. First group, group A (59 respondents), included the respondents where the tumour was found in diameter to 2 cm and were operated by breast-sparing surgery. Second group, group B (88 respondents), was consisted of respondents where the tumour was discovered in diameter over 2 cm and which breast amputated as part of a radical carcinoma surgery by Madden technique.

The observed parameters were the motive of the respondents for visiting doctor for examination and age of respondents (Table 1, Table 2 and Table 3). Parameters for the comparison of results were disease recurrence, time from treatment to recurrence and possible lethal outcome.

Table 1. Distribution of respondents by age

Age	Group A	Group B
30-40	7 (10,2%)	5 (5,7%)
41-50	9(13,3%)	11(12,5 %)
51-60	19(27,9%)	26(29,5 %)
61-70	23(33,8%)	25(28,5 %)
71-80	6(8,9%)	19(21,5 %)
81-90	4(5,9%)	2 (2,3 %)
Total	68(100 %)	88(100 %)

Table 2. Respondents motive for examination

Motive for examination	Group A	Group B
Regular control	1 (1,5%)	0(0 %)
Palpable mass reminds tumour	58 (85,3%)	78(90,9 %)
Pain in the breast	8 (11,7%)	8(9,1 %)
The discharge from the nipple	1 (1,5%)	2(2,2 %)
Total	68(100 %)	88(100 %)

Table 3. Distribution of respondents to the side of the tumour

Side	Group A	Group B
Left breast	38(55,8 %)	41(%)
Right breast	29(42,7 %)	46(%)
Both breasts	1(1,5 %)	1(%)
Total	68(%)	88(%)

RESULTS

The research results are shown in Table 4, Table 5, Table 6 and Graph 1. The parameters for comparison were: recurrence, time elapsed from surgery to recurrence and lethal outcome.

Table 4. Recurrence

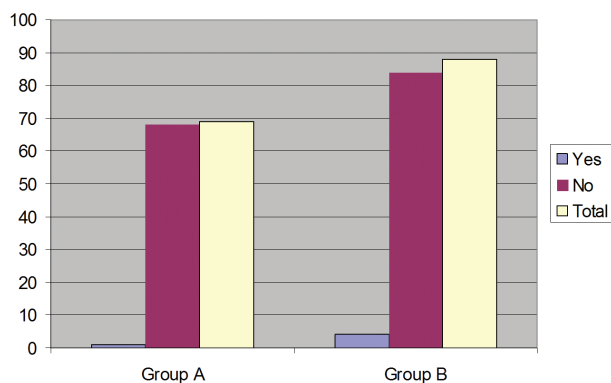
Recurrence	Group A	Group B
Yes	3(4,5 %)	-
No	65(95,5 %)	-
Total	68 (100%)	88(100%)

Table 5. Time elapsed from surgery to recurrence

Months	Group A	Group B
	30	-
	26	-
	24	-
Average	26,6	-

Table 6. Lethal outcome

Lethal outcome	Group A	Group B
Yes	1(1,5 %)	4(%)
No	67(98,5 %)	84(%)
Total	68 (100%)	88(100%)



Graph 1. Lethal outcome

Statistical analysis between the groups A and B are as follows:

- In terms of the characteristics of the age of the respondents – group with age of 71 to 80, there is a statistically significant difference ($p < 0.01$, reliability 99%), $Z = 2.46324$
- In terms of the characteristics of recurrence, there was a statistically significant difference ($p < 0.01$, reliability 99%), $Z = 2.057532$
- In terms of the characteristics of lethal outcome there is a statistically significant difference ($p < 0.01$, reliability 99%), $Z = 2.647848$

DISCUSSION

The analysis included 156 women who are suffering from breast carcinoma. The youngest respondent is 36 and the oldest 85. Our research has shown that breast carcinoma most common in the age of 51-70 which is a 59,6%. This data is consistent with data from the available literature.

Most women with breast cancer (75-80%) make an appointment for the examination after they notice palpable tumour. Characteristic findings breast carcinoma is generally described as a palpable tumour of rigid consistency, mainly fixed in the breast and usually unclear boundaries (4).

Most of respondents, during our analysis, came for examination because of palpable mass reminds tumour of breast.

In addition to the above, there is also characteristic the unilateral retraction of the nipple or skin that is mainly due to catching and spreading along the Cooper's ligaments and rarely because of direct invasion of the tumour. For about 50% of cases, when breast cancer was diagnosed, it is accompanied by regional lymphadenopathy (5).

At our respondents in group A there was 25 (36,7%) peripheral lymphadenopathy, and in Group B 39 (44,3%).

Breast carcinoma for a long time does not give any special characteristic clinical features and it is not palpable for a long years. When it is palpable looks like rigid node, limited mobility, often irregular. There is no any dynamic volume changes related to menstrual cycle. Main problems are pain in about 15% manifested as burning sensation and annealing in the region of the areola and nipple and/or secretion from the nipple occurs in about 8-17% of cases. One of the symptoms in the clinical feature is retraction of nipple or pulled in. Lymphadenopathy in the area of axilla is common in the clinical feature (4,5).

At 8 respondents in group A, except palpable mass reminds tumour, there was a discrete pain in the breast, while in group B also 8 respondents reported pain in the breast and in 2 respondents was recorded a retraction and discharge from the breast.

The incidence of tumours in the left or right breast (or both) is very similar in both the observed group of respondents.

The earlier diagnosis of the disease (in the early stages, in the zero or initial clinical stage of disease) and all modern radiotherapy and neoadjuvant chemotherapy in the past few decades, allow sparing approach to breast carcinoma surgery. This includes locally optimal radical excision of tumour to the healthy part, and taking care of aesthetic appearance of the breast after tumour excision. Functional dissection of armpits has to be also performed, with additional postoperative radiation therapy. Additional chemotherapy should be given after PH tumour results and lymphatics and after the determination of hormone receptors (6).

Breast-sparing surgery can be performed in situations of nonpalpable tumour findings in zero phase, or in the stage of T0, Tis, N0, M0, then the first stage T1, a, b, c, N0, M0, as well as in stage of T1, N1, M0.

Breast-sparing surgery (quadrant resection), with axillary dissection of homolateral axilla, is indicated in case of ductal carcinoma of the diameter up to 2.5 cm, localized in the outer quadrant with no palpable axillary lymph nodes (T up to 25mm, No) (3,7).

Therefore, sparing surgery can be performed at the stage of disease with small T2 tumours, which is less than 30 mm, of course, only when there are no solid metastases in lymph nodes (7).

Quadrantectomy with axillary dissection is contraindicated in case of histologically proven lobular carcinoma, given that it has a tendency to multicentric development. The carcinoma localization in the medial or central quadrant of the breast prejudice modified radical mastectomy (Madden, Patey), while Quadrantectomy with axillary dissection in that case is not indicated (7).

Our respondents in group A had breast carcinoma with diameter up to 2 cm and they were operated by breast-sparing surgery with very good aesthetic appearance of operated breast.

Tumours with 3cm in diameter can be performed 3-4 cycles of chemotherapy to try to reduce tumour to 50% of size. A good therapeutic response and the said tumour reduction to 50%, the patient is placed in a zone of operability sparing technique.

Exceptionally, sparing surgery may be considered at the tumour is larger than 3 cm if it is placed in extremely large breasts. Of course, this operation can be also performed at the explicit request of the patient when not permitted radical mastectomy (8).

Finally, sparing surgery is not indicated for tumours larger than T2. The contraindication for such tumours implies regardless of preoperative lymph nodes status.

Sparing surgery is not also indicated in the case of recurrence after breast-sparing surgery as well as in the case of multifocal tumours (8).

Nowadays worldwide, there is a tendency to decrease radicalism of surgical procedures of the breast carcinoma and more frequent use of less radical, modified radical mastectomy (Patey, Madden, Handley, Auchincloss).

Trend of avoid radical mastectomy was primarily the result of new information on the mechanism of the malignancy development in the breast. A large number of surgeons address the issue of those reasonable operating

procedures designed to reduce radicalism and at the same time can achieve the optimal therapeutic effect as well as with the radical mastectomy, following Halsted (3).

Our respondents of group B were operated by Madden surgical technique (9). In the context of this procedure it was done a complete amputation of the breast and dissection of armpit to the level of the second floor of axilla. Radical dissection of all armpits floors does not provide a global or a local benefit, so that two-thirds of axillary dissection, as a compromise of radicalism, is probably more optimal. In this case, dissection should be done from the lateral edge of m. Pectoralis minor, and neurovascular plexus (a. and v. axillaris, plexus brachialis) is preserved and the risk of postoperative edema of upper limb is reduced to a minimum. This level radicalism, at axilla dissection, can be observed as a functional dissection. We have been sparing the small pectoral muscle and all pectoral muscle innervation with this kind of surgery.

After breast cancer surgery, in a number of patients is coming to the recurrence of disease. Women had be underwent partial resection of the breast, tumorectomy with wide excision (quadrantectomy, segmentectomy), with additional radiation therapy, recurrence rate is about 10-15% in the postoperative period of 10 years (10,11).

Relapse can occur in the operational zone of the scar, on the chest or in the axillary region. Relapse is usually clinically manifested as ulceration node, with or without local infiltration of the skin and subcutaneous tissue. It is assumed that this type of recurrence occurs due to insufficiently radical excision of the primary tumour or histologically positive lymph node, then due to intraoperative implantation of malignant cells or cause cutting of lymphatic and scattering of embolism of malignant cells.

Postoperative radiotherapy can neutralize malignant cells in treated area, scattered during surgical manipulation and sterilize the tissue on resection lines, which can reduce the recurrence to 28-30% (12,13).

Recurrent of tumours in our subjects in group A was registered in 3 cases which required optimal radical reoperation. In respondents from group B there was no local recurrence of the tumour.

The highest percentage of relapses occurs in the first two years after the initial surgical treatment, although it can occur even after several years. Numerous reports indicate that the frequency of relapses in direct correlation with the size of the primary tumour, as well as the number of affected and histologically positive axillary lymph nodes (14).

In our respondents from group A, time elapsed from surgery to recurrence accounted for 24, 26 and 30 months, average 26,6 months, which is about same with data from literature.

We should careful and periodically follow up the operated patients for early detection of recurrence. Each suspected mass reminds tumour and infiltrate in the operated area should be excised and histologically verified (3).

A possibility of cure of each patient largely depends on the extent and stage of disease, despite the better possibilities of treatment. Breast carcinoma is diagnosed at an early stage, for many women, when it can be completely cured. However, in 24-30% of women with a nodule-negative disease and in 50-60% of the nodule positive disease relapse will be developed. In 6-10% of cases, metastatic disease will be diagnosed initially, at the time of diagnosis (14).

After primary treatment relapse occurs in 10-30% of patients in stage I, (over 10 years follow-up) and 40-50% in stage II. In about 85% of cases, relapse occurs within five years of diagnosis (15).

Mortality from breast carcinoma is still a large even in developed countries and it is about 40/100000 of women (15,16).

There was one case lethal outcome in order to breast cancer in our respondents in group A during the period of this study. In group B, there were 4 women with lethal outcome, which showed statistically significantly different.

CONCLUSION

There were no significant differences between the two groups regarding the motives for attending breast examination. The incidence of carcinoma in the left or right breast also showed no statistical difference.

It was found that the most common breast carcinoma is in women age between 50 and 70. It has been shown that breast carcinoma with diameter over 2 cm was significantly more frequent in women age of 71 to 80 (group B). Recurrent disease was registered in 3 cases in respondents from group A. Recurrence in group B was not registered. Lethal outcome was observed in group B in 4 cases, and in group A in 1 case, which proved to be statistically different.

References

1. Esther M, John I, Amanda I, Phipps I, et al. Medical radiation exposure and breast cancer risk: Findings from the Breast Cancer Family registry. *Int J Cancer*, 2007;(121):386-394
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics 2010. *Ca Cancer J Clin*. 2010;60(5):277-300
3. Lukic D, Lazic P. Hirurgija tumora dojke, Medicinski fakultet Banja Luka, 2013.
4. Watson M. Assessment of suspected cancer. *InnoAiT*, 2008;1(2):94-107.
5. Lacroix M. Significance, detection and markers of disseminated breast cancer cells. *Endocrine related Cancer*, 2006;3(4):1033-67
6. Elias D, Baton O, Sideris L, Matsuhisa T, Pocard M, Lasser P. Local recurrences after intraoperative radiofrequency ablation of liver metastases: a comparative study with anatomic and wedge resections. *Ann Surg Oneal*, 2004;11(5):500-5
7. Giordano S.H. Update on Locally Advanced Breast Cancer. *Oncologist*, 2003;8:521-530
8. Hortobagyi G N. The Curability of Breast Cancer: Present and Future. *Eur J Cancer*, 2003; 1:24-34
9. Radan Džodić, Hirurgija raka dojke, Dosije, Beograd 2005.
10. Elias D, Baton O, Sideris L, Matsuhisa T, Pocard M, Lasser P. Local recurrences after intraoperative radiofrequency ablation of liver metastases: a comparative study with anatomic and wedge resections. *Ann Surg Oneal*, 2004;11(5):500-5
11. Wolff AC, Davidson NE. Preoperative Therapy in Breast Cancer: Lessons from the Treatment of Locally Advanced Disease. *Oncologist*, 2002;7:239-245
12. Husain ZA, Mahmood U, Hanlon A, et al. Accelerated partial breast irradiation via brachytherapy: a patterns of care analysis with aSTrO consensus statement groupings. *Brachytherapy*. 2011; 10(6):479-85
13. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, et al. Targeted Intraoperative radiotherapy Versus Whole Breast radiotherapy for Breast Cancer (TarGIT-a trial): an international, prospective, randomised, noninferiority Phase 3 trial. *Lancet*, 2010; 376:91-102
14. Hendrick RE. Radiation doses and cancer risks from breast imaging studies. *Radiology*, 2010;257(1):246-53
15. Thomssen C. Perspectives on Breast cancer Management: Tailoring Treatment to the Individual Patient. *Breast care*, 2008;3:21-21
16. Untch M, Rezai M, Loibl S et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2 positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol*, 2010; 28(12):2024-31

ANALYSIS OF THE ATTITUDES OF WOMEN FROM RURAL AND URBAN AREAS TO NON-TUMOR AND TUMOR BREAST CHANGES

ANALIZA ODNOSA ŽENA SEOSKE I URBANE SREDINE PREMA NETUMORSKIM I TUMORSKIM PROMJENAMA U DOJCI

Predrag Lazić¹, Darko Lukić², Dusko Ivić³, Nenad Babić², Spomenka Paurević⁴

Summary

The prospective study, which ran from January 2011 to January 2015, included the respondents who were treated from various non-tumor breast changes and breast tumors. The respondents were divided into 2 groups. First one, group A (280 respondents), consisted of the respondents who are residing in the rural area. Second one, group B (343 respondents), consisted of the respondents who have residence in urban area.

The aim is to analyze the attitude to non-tumor diseases and breast tumors by women of rural and urban environment.

The observed parameters are the reasons for coming to the breast examination: palpable formation in the breast, regular examination, breast pain, breast swelling and other changes. Parameters to compare the results were time intervals from the detection of palpable formations to examination.

There was no statistically significant difference in inflammatory diseases of the breast, except in the case of breast abscess formation which is more common in the group A. A statistically significant difference among the groups was not found in the incidence of benign and / or malignant tumors of the breast, neither.

It turned out that immediately after tumor detection by palpation, 4 patients in group A went to examination the next day.

Patients in group B went 3 times more often to examination after a few days of the initial palpation of the tumor than patients in group A. There are much more women in group A who after only one year from the moment of palpable formation came to examination.

The number of women, who have come to examination after a few months and / or years, is almost identical.

Patients in group A have less responsible attitude towards non-tumor diseases and breast tumors, so it is possible for this group to be in higher degree of risk of late diagnosis of malignant tumors.

Keywords: breast, inflammatory diseases, tumors.

Sažetak

Prospektivnom studijom, koja je trajala od januara 2011. godine do januara 2015. godine, obuhvaćene su pacijentkinje koje su liječene od različitih netumorskih promjena dojke i tumora dojke. Pacijentkinje su podijeljene u 2 grupe. Prvu, grupu A (280 pacijentkinja), činile su pacijentkinje koje su nastanjene u seoskoj sredini. Drugu, grupu B (343 pacijentkinje), činile su pacijentkinje koje su nastanjene u gradskoj sredini.

Cilj rada je analiza odnosa prema netumorskim oboljenjima i tumorima dojke od strane žena seoske i urbane sredine.

Posmatrani parametri su razlozi dolaska na pregled dojki: palpabilna formacija u dojci, redovan pregled, bol u dojci, otok dojke i druge promjene. Parametri za poređenje rezultata bili su vremenski intervali od otkrivanja palpabilne formacije do dolaska na pregled.

Nije pronađena statistički značajna razlika u pogledu upalnih oboljenja dojke osim u slučaju apscesa dojki koji je češći u grupi A. Statistički značajna razlika među ispitivanim grupama nije pronađena ni u pogledu incidence benignih i/ili malignih tumora dojke.

Pokazalo se da su odmah po otkrivanju tumora palpacijom, na pregled sutradan otišle samo 4 pacijentkinje grupe A. Pacijentkinje grupe B su 3 puta češće od pacijentkinja grupe A na pregled otišle nakon nekoliko dana od inicijalne palpacije tumora.

U grupi A je znatno više pacijentkinja koje su se tek nakon jedne godine od momenta palpatorne formacije pojavile na pregledu. Broj pacijentkinja koje su se na pregled javile nakon nekoliko mjeseci i/ili godina, je približno identičan.

Odnos prema netumorskim oboljenjima i tumorima dojki pacijentkinja grupe A je više ležeran (manje odgovoran), pa je za tu grupu moguć viši stepen rizika od kasne dijagnoze malignih tumora.

Glavne reči: dojka, upalna oboljenja, tumori.

INTRODUCTION

Inflammatory breast diseases are important from the standpoint of the global picture of the breast pathology and possible developments in the breast that are important from a differential diagnostic aspect. Any changes

in the breast are not tumors, especially malignant, but that does not mean that all the changes within the clinical image should not be very skillfully and seriously analyzed. Good breast tumor treatment strategy has to

take into account any possible non-tumor changes in the breast, and their repercussions on the course of the treatment of cancer.

Benign changes in the breast are more common than malignant and they represent about 65- 70% of cases of breast surgery. Of all the benign dysplasia, in about 50% of the cases it is fibrocystic disease of the breast, and in 15% of cases those are fibroadenomas, lipomas, intraductal papillomas, and other benign tumors and non-tumor and tumor like formations. About 35% of breast tumors are cancers (1).

The importance of early diagnosis of breast cancer is invaluable. Because the breast can easily and conveniently be viewed by palpation, ultrasound, mammography etc. it is logical to assume that the early diagnosis will in time and education become dominant. However, despite the progress in learning about breast cancer it often happens that the diagnosis is delayed.

Improvements in diagnostic methods, additional efforts in the clinical, mammographic and cytological verification of small, as well as non-palpable lesions in the breast, contribute to the implementation of non-radical, limited surgery.

Accordingly, the UICC (Union for International Cancer Control) receives and inaugurates an attitude that breast cancers classified as T1, T2, No, N1, Mo, can be treated by quadrantectomy with axillary dissection and the use of postoperative radiation therapy (2,3,4).

Reports of some experts showed that non-radical surgical approach with the conservation of a large part of the breast, psychologically and emotionally provides better patient status and better quality of life (5,6,7).

Today, most experts treat breast cancer with small diameter and low histological grade with wide tumorectomy with axillary dissection combined with postoperative radiation therapy and chemotherapy.

THE AIM

The aim is to analyze the attitude to non-tumor diseases and breast tumors by women of rural and urban environment.

MATERIAL AND METHODS

The prospective study, which ran from January 2011 to January 2015, included the respondents who are treated for different non-tumor breast changes and breast tumors. The respondents were divided into 2 groups. First group, the group A (280 respondents), was made

up of respondents who are residing in the rural area. Second one, the group B (343 respondents), consisted of respondents who have residence in urban area. The observed parameters are the reasons for coming to the breast examination: palpable formation in the breast, regular examination, breast pain, breast swelling and other changes (Table 1). Parameters for the comparison of results were relevant findings and time intervals from the detection of palpable formations to examination.

Table 1. Reasons for visiting a doctor

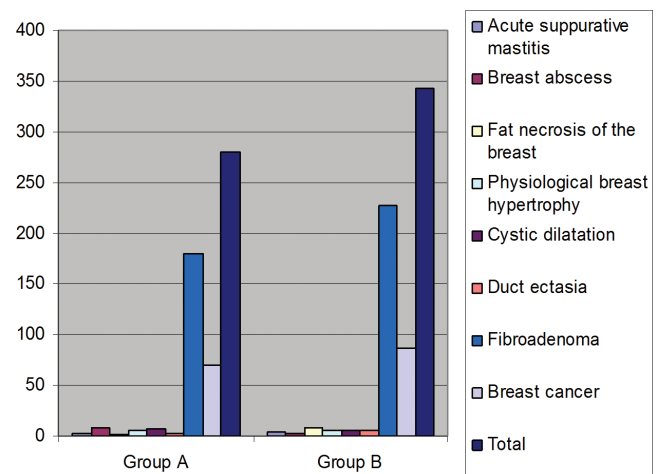
Reasons for visiting a doctor	Group A	Group B
Palpable breast formation	261 (93,2 %)	323(94,1 %)
Breast pain	12(4,3 %)	9(2,6 %)
Breast swelling	2(0,7 %)	3(0,9 %)
Nipple secretion	3(1,1 %)	4(1,2 %)
Other changes	2(0,7%)	4(1,2 %)
Total	280(100 %)	343(100 %)

RESULTS

The research results are presented in Table 2, Graph 1 and Table 3 with Graph 2. The parameters for the comparison of the results were relevant findings and time intervals from the detection of palpable formations to the examination.

Table 2. Relevant findings

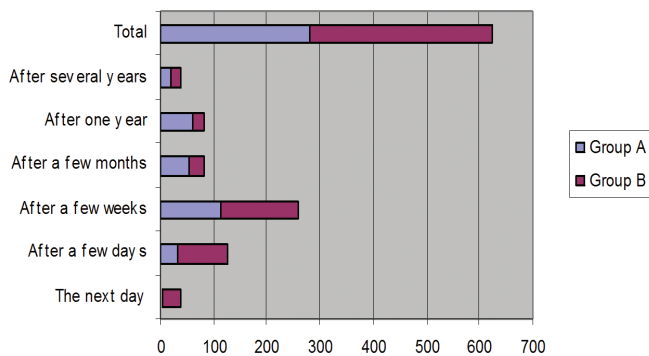
Relevant findings	Group A	Group B
Acute suppurative mastitis	3 (1,1 %)	4(1,2 %)
Breast abscess	9(3,2 %)	3(0,8 %)
Fat necrosis of the breast	2(0,7 %)	8(2,3 %)
Physiological breast hypertrophy	6(2,2 %)	5(1,5 %)
Cystic dilatation	7(2,5%)	5(1,5 %)
Duct ectasia	3(1,1 %)	5(1,5 %)
Fibroadenoma	180(64,2 %)	227(66,2 %)
Breast cancer	70(25 %)	86(25 %)
Total	280(%)	343(%)



Graph 1. Relevant findings

Table 3. Time intervals from the detection of palpable formation to the examination

Time intervals from the detection of palpable formation to the examination	Group A	Group B
The next day	4(1,4%)	33(9,6%)
After a few days	31(11,1%)	95(27,7%)
After a few weeks	112(40%)	145(42,3%)
After a few months	53(18,9%)	30(8,8%)
After one year	61(21,8%)	20(5,8%)
After several years	19(6,8%)	20(5,8%)
Total	280(%)	343(%)

**Graph 2.** Time intervals from the detection of palpable formation to the examination

Statistical analysis between the observed groups A and B shows:

- in terms of characteristics, *relevant findings – an abscess of the breast*, there is a statistically significant difference ($p < 0.01$, 99% confidence), $Z = 2.533281$
- in terms of features, *the relevant determination – fat necrosis of the breast*, there is a statistically significant difference ($p < 0.01$, 99% confidence), $Z = 2.143195$
- in terms of features, *time intervals from the detection of palpable formations to examination – the very next day*, there is a statistically significant difference ($p < 0.01$, 99% confidence), $Z = 2.938023$
- in terms of features, *time intervals from the detection of palpable formations to examination – after a few days*, there is a statistically significant difference ($p < 0.01$, 99% confidence), $Z = 2.342107$
- in terms of features, *time intervals from the detection of palpable formations to examination – after one year*, there is a statistically significant difference ($p < 0.01$, 99% confidence), $Z = 2.075328$

DISCUSSION

The analysis included 623 women who were treated for non-tumor and tumor breast diseases. The youngest respondent was 18 years old and the oldest was 85. The non-tumor and inflammatory breast changes were dominant in the population of women under 36. At the same time, it was shown that breast cancer is most common in the age group of 51-70. These data are consistent with the data from the literature.

Acute suppurative mastitis is rare inflammatory breast disease (in about 1% of cases), usually during the first three months after birth. The most common causes of acute mastitis are *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus*. In addition to these bacteria mastitis is caused by pneumococcus and pseudomonas (8). Our research showed almost identical number of patients with acute mastitis, in the global percentage that is consistent with the data from the literature.

Breast abscess occurs as a result of untreated or inadequately treated acute mastitis, then as a result of haematogenous dissemination of bacteria from a remote suppurative principal seat of the disease and as a consequence of squamous metaplasia of milk ducts in the nipple. If it becomes chronic, suppurative episodes and sanation alternate, with fibrous scarring and many fistula (8,9).

Patients in group A had 3 times more breast abscesses than patients in group B. Possible reasons for this are attempts to treat the acute mastitis using alternative medicine that patients in group A used. Fat necrosis of the breast is the focal aseptic inflammation. In over 50% of cases the fat necrosis is the consequence of accidents and physical trauma in traffic, sports, workplace, etc. After fat necrosis, limited fibrosis or collagen capsule occurs, which restricts the affected zone which may cause sedimentation and calcification that can look like tumor. Cutaneous retraction and tumefaction are found by palpation (8).

Patients in group B had necrosis of fat tissue more often, which proved to be statistically significant. All of these respondents reported some of breast injuries.

Women in reproductive period often have nodular texture in their breast. That is a distinctive sign of proliferative changes associated with a variation of the normal menstrual cycle in hormonal level.

Spectrum of lobular proliferation and its accompanying nodulation ranges from barely noticeable fullness to a clear nodular mass, which indicates „the presence of pathological process“. Almost 50% of women who visit a clinician, with complaints that indicate breast, have only accentuated the degree of „physiological nodulation“ (1). The physiological hypertrophy of the breasts of our respondents is found in approximately the same number in both groups.

Cystic dilatation of the ductus usually is a relatively oscillating tumor, which by puncture and aspiration gives a liquid content and dries after that procedure. It is believed that the cysts in the breast are the result of progesterone effect or estrogen stimulation of the primary tissue. Cysts can be increased by obstructing the channel due to scar duct ectasia, or intraductal hyperplasia (1).

The term „fibrocystic disease“ is frequently and commonly used and refers to this condition, as well. Unfortunately, the term is also used as a synonym for covering the whole spectra of histologically different states. Some experts suggest the abandonment of the term due to the lack of clinical and pathological specificity (1). Fibrocystic breast disease among our respondents is found in approximately the same number in both groups.

Duct ectasia is a progressive dilatation of the ductal system of the breast. A tumor like formation like this can be found in subareolar region. The change is also known as the periductal mastitis, mastitis plasmacellularis and comedo mastitis.

Retro/para-areolar irregular tumefaction or oval tumor, which is very sensitive and painful on palpation, dominates in clinical picture. Often (in 30-40% of cases) there is a retraction of nipples that spontaneously or on the pressure release the secretion in about 20% of cases. The mass that is secreted is as thick as a paste, yellowish or serous and ichorous. There may be axillary lymphadenopathy (8,10).

Among our respondents duct ectasia is more often found in group B, but without statistically significant differences.

Fibroadenoma is a benign tumor which is characterized by proliferation of the epithelium and connective tissue. Fibroadenomas may be single or multiple. They can grow extremely quickly and achieve large scale (10-15 cm) when called giant fibroadenoma. Larger proportions are particularly reached in the younger age girls, especially when it comes to estrogen exacerbation.

Morphologically, fibroadenomas are initially found as discrete, and then clearly encapsulated nodes. On palpation they are clearly palpable, firm, elastic, freely moving, round, diameter of 1- 4cm. When excised, they are found as hard tissue, gray-white color, impregnated with tiny pinkish fiber in the form of very discrete partitions (1).

Fibroadenomas are proliferations of a stromal tissue, generally are associated with excessive stimulation of estrogen due to anovulatory menstrual cycle. Glandular elements are compressed by stromal proliferation (1). Among our respondents fibroadenomas are more often found in Group B but without statistically significant differences.

Most women with breast carcinoma (75-80%) come to examination for indicated palpable tumor. Characteristic findings of breast cancer are generally described as a palpable tumor of rigid consistency, mainly fixed in the breast with usually unclear boundaries (11).

According to experimental data, the average time of doubling the volume of breast malignancy is 100 days. So it follows that about 6-7 years pass until tumor reaches the volume when it is palpable. Often, in the case of some tumors, this period is much longer. The earliest possible detection of breast tumor is the only way to cure and do the non-radical breast surgery (12,13,14,15).

In our respondents breast carcinoma was detected in 156 cases. In 68 (43,5%) cases carcinoma is detected in diameter of up to 2 cm. Our research has shown that participants in group A had a longer interval from the detection of palpable formation in the breast, until the examination. Immediately after discovering the tumor, only 3 patients in group A came to examination. At the same time, after a few days of the initial palpation of the tumor patients in group B went to examination 3 times more often than women in group A. There are significantly more women in group B who only after one year from the moment of palpable formation came to examination.

Number of patients in group A and group B, who came to examination after a few months and / or years is about the same.

CONCLUSION

No statistically significant difference was found in inflammatory diseases of the breast, except in the case of breast abscess formation which is more common in the group A.

A statistically significant difference among the groups about the incidence of benign and / or malignant tumors of the breast was not found, neither. It turned out that immediately after tumor detection by palpation, only 4 patients in group A went to examination the next day.

After a few days of the initial palpation of the tumor, patients in group B went to examination 3 times more often than women in group A. There are significantly more women in group A who only after one year from the moment palpable formation came to examination.

The number of women, who have come to examination after a few months and / or years, is almost identical.

Patients in group A have less responsible attitude towards non-tumor diseases and breast tumors, so it is possible for this group to be in a higher degree of risk of late diagnosis of malignant tumors.

References

1. Lukic D, Lazic P. Hirurgija tumora dojke, Medicinski fakultet Banja Luka, 2013.
2. Giordano S.H. Update on Locally Advanced Breast Cancer. *Oncologist*, 2003;8:521-530
3. Wolff AC, Davidson NE. Preoperative Therapy in Breast Cancer: Lessons from the Treatment of Locally Advanced Disease. *Oncologist*, 2002;7:239-245
4. Kuerer HM. et al. Surgery for Inoperable Breast Cancer. *Am J Surg*, 2002;183:160-161
5. Harcourt DM, Rumsey NJ. et al. The psychological effect of mastectomy with or without breast reconstruction: a prospective, multicenter study. *Plast reconstr Surg*, 2003; 111(3):1060-8
6. Jameson K, Wellish B, Pasnau R. Psychosocial aspects of mastectomy. *Am J Psychiatry*, 1978;135: 432
7. Rowland JH, Desmond KA, Meyerowitz B. Role of breast reconstructive surgery in physical and emotional outcomes among breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst*, 2006;92(17):1422-1429
8. Jonson C. Benign breast disease. *Nurse Pract Forum*, 1999; 10(3)137-144
9. Muttarak M. Abscessus in the non lactating breast. *Australas Radiol*, 1996. 40(3)223-225
10. Golinger RC, et al. Mastitis and mammary duct disease, *Arch. Surg*. 1982; 117:1027-1029
11. Watson M. Assessment of suspected cancer. *InnoAIT*, 2008;1(2):94-107.
12. Burstein HJ, Harris JR, Morrow M. Malignant tumors of the breast. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2011;1401-22
13. Wang XS, Armstrong ME, Cairns BJ Key TJ, Travis RC, *Occupational medicine*, Oxford, England, 2011;61(2):78-89
14. Nelson HD, Smith ME, Griffin JC, Fu R. Use of medications to reduce risk for primary breast cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*, 2013;158(8):604-14
15. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet*, 2013;381:1827-34

¹General Hospital, Doboj, Republic of Srpska

²Health Insurance Fund RS, Banja Luka, Republic of Srpska

³General Hospital, Prijedor, Republic of Srpska

⁴Public Health Institution Health Care Center, Teslić, Republic of Srpska

ANALYSIS OF THE IMPACT OF EDUCATIONAL LEVEL ON EARLY DIAGNOSIS OF BREAST CARCINOMA IN WOMEN

ANALIZA UTICAJA STEPENA OBRAZOVANJA NA PRAVOVREMENU DIJAGNOZU KARCINOMA DOJKE KOD ŽENA

Predrag Lazić¹, Darko Lukić², Spomenka Paurević³, Duško Ivić⁴, Nenad Babić²

Summary

The prospective study, which ran from January 2010 to January 2015, included the respondents treated for breast carcinoma. The respondents were divided into 3 groups. The first, the A group (63 respondents), consists of women with (not) completed elementary school. The second, group B (60 respondents), consists of women who have secondary education, while the third, group C (33 respondents) make women with college or university degrees.

The aim is to analyze the impact of the level of education on early diagnosis of breast carcinoma in women.

The observed parameters are the age of respondents and the primary risk factors. Parameters for the comparison of the results were: the attitude of the respondents to breast tumors, history of the breast self-examination, breast ultrasound examinations, data on mammography, as well as information on the diameter of the tumor at the moment of the discovery.

There was no statistical difference in attitude of respondents about breast tumors when it comes to fear and / or phobia of breast carcinoma. It is almost identical to the number of respondents who have no opinion on breast tumors.

Concerning the attitude of respondents that there is no risk of breast carcinoma, if nobody in the family previously had breast carcinoma, then in terms of the attitude that they do not want „their breasts to be explored“, as well as the attitude that „any breast examination does not help much“, a statistical difference between the studied groups was found.

It was found that breast self-examination is performed by most of the respondents, but that patients in group C do it more often. It has been shown that ultrasound and mammography are more often performed by patients in group C and this characteristic makes a significant statistical difference.

In Group C, the tumor was detected in diameter to 2 cm which proved statistically different. One of the reasons for early detection of tumors (diameter to 2 cm) in group C may be better enlightenment or a higher level of education of this group.

Keywords: breast, cancer, diagnosis

Sažetak

Prospektivnom studijom, koja je trajala od januara 2010.godine do januara 2015. godine, obuhvaćene su pacijentkinje liječene od karcinoma dojke. Pacijentkinje su podijeljene u 3 grupe. Prvu, grupu A (63 pacijentkinje), čine pacijentkinje sa (ne)završenom osnovnom školom. Drugu, grupu B (60 pacijentkinja), čine pacijentkinje koje imaju srednje obrazovanje dok treću, grupu C (33 pacijentkinje) čine pacijentkinje sa višom ili visokom stručnom spremom.

Cilj rada je analiza uticaja stepena obrazovanja na pravovremenu dijagnozu karcinoma dojke kod žene.

Posmatrani parametri su satrost pacijentkinja i primarni faktori rizika. Parametri za poređenje rezultata bili su: stav pacijentkinja o tumorima dojke, anamnestički podaci o samopregledu dojki, pregledima dojki ultrazvukom, podaci o mamografskim pregledima, kao i podaci o dijametru tumora u trenutku otkrivanja.

Nije utvrđena statistička razlika u pogledu stava pacijentkinja o tumorima dojke kada je u pitanju strah i/ili fobija od karcinoma dojke. Gotovo je identičan broj pacijentkinja koje nemaju nikakav stav o tumorima dojke.

U pogledu stava pacijentkinja da nema opasnosti od karcinoma dojki, ako niko u porodici prethodno nije imao tumor dojke, zatim u pogledu stava da se ne želi «istraživati po dojkama», kao i u oportunom stavu da «bilo kakvi pregledi dojki ne pomažu puno» pronađena je statistička razlika među ispitivanim grupama.

Utvrđeno je da samopregled dojki izvodi većina pacijentkinja, ali da to redovno češće rade pacijentkinje grupe C. Pokazalo se da ultrazvučni i mamografski pregled dojki češće izvode pacijentkinje grupe C i po ovom obilježju postoji značajna statistička razlika.

U grupi C tumor je dominantno otkriven pri dijametru do 2 cm što se pokazalo statistički različitim. Kao jedan od razloga za raniju detekciju tumora (dijametra do 2 cm) u grupi C može biti bolja prosvjećenost odnosno, viši stepen obrazovanja ove grupe.

Ključne reči: dojka, tumori, dijagnoza

INTRODUCTION

Breast carcinoma is the most common malignant tumor of the female population. The incidence of breast cancer in our country is increasing as well as in other parts of Europe. In EU countries, the number of newly discovered patients with this tumor is around 140,000 annually, which is about a quarter of all types of malignant tumors.

Breast carcinoma is still the most common cause of mortality in women. According to EU data, in their territory, that number is about 60,000 a year (1).

Breast tumors are responsible for great anxiety and trouble of the majority of women who have experienced this appearance on their breasts. Benign breast tumors can look like the signs and the symptoms of breast carcinoma. Awareness of women on a possible breast tumor is focused on the symptoms of pain and painful sensitivity due to the change that is physically located as „a nodule or a lump in the breast,“ which is the most common description by the woman who are concerned (1).

It is often enough to touch any breast change, to cause concern or even panic in girls or women in any age. This anxiety was stimulated by the general publicity focusing on the high incidence of breast carcinoma in women. At a time when breast tumors are more common but also enlightenment regarding breast carcinoma better, the need of further education and learning does not stop. Probably every average woman is afraid when she comes to breast examinations. Fortunately, each palpable formation in the breast is not a tumor, and every tumor is not malignant.

Prevention of breast cancer has not been possible, but the early detection of tumors is possible. In the broad spectrum of women with different education and occupation it may be possible to single out a group that is often a victim of breast cancer and vice versa.

THE AIM

The aim is to analyze the impact of the educational level of women to early diagnosis of breast carcinoma.

MATERIAL AND METHODS

The prospective study, which ran from January 2010 to January 2015, covered the respondents treated for breast carcinoma. The subjects were divided into 3 groups. The first, the A group (63 respondents), consists of women with (not)completed elementary school. Second, group B (60 respondents), consists of women who have secondary education, while the third, group C (33 respondents) make women with college or university degrees.

The observed parameters are the age of respondents and the primary risk factors (Table 1 and Table 2). Parameters for the comparison of the results were: the attitude of the respondents to breast tumors, history of the breast self-examination, breast ultrasound examinations, data on mammography, as well as information on the diameter of the tumor at the moment of discovery.

Table 1. Respondents age

Age of the respondents	Group A	Group B	Group C
30-40	2(3,2 %)	7(11,6 %)	3(9,1%)
41-50	5(7,9 %)	9(15%)	6(18,1%)
51-60	15(23,8 %)	18(30%)	12(36,3%)
61-70	23(36,6 %)	15(25%)	10(30,3%)
71-80	15(23,8 %)	9(15%)	1(3,1%)
81-90	3(4,7 %)	2(3,4%)	1(3,1%)
Total	63 (100%)	60(100%)	33(100%)

Table 2. Primary risk factors

Primary risk factors	Group A	Group B	Group C
Family and genetic risk factors			
Yes	3(4,7%)	4(6,6%)	2(6,1%)
No	60(95,3%)	56(93,4%)	31(93,9%)
Previous breast cancer			
Yes	0(0%)	0(0%)	0(0%)
No	63(100%)	60(100%)	33(100%)
Sexual maturity and pregnancy (early menarche, late menopause)			
Yes	11(17,5%)	5(8,4 %)	4(12,1%)
No	52(82,5%)	55(91,6%)	29(87,9%)
Mastopathy			
Yes	3(4,7%)	4(6,6%)	1(3,1%)
No	60(95,3%)	56(93,4%)	32(96,9%)
Total	63(100%)	60(100%)	33(100%)

THE RESULTS

The research results are shown in Table 3, Table 4 and Table 5 with Graph 1. The parameters for comparison were: history of the breast self-examination of respondents, breast ultrasound examinations, data on mammography and tumor diameters which were discovered in women.

Table 3. Attitude to breast tumors

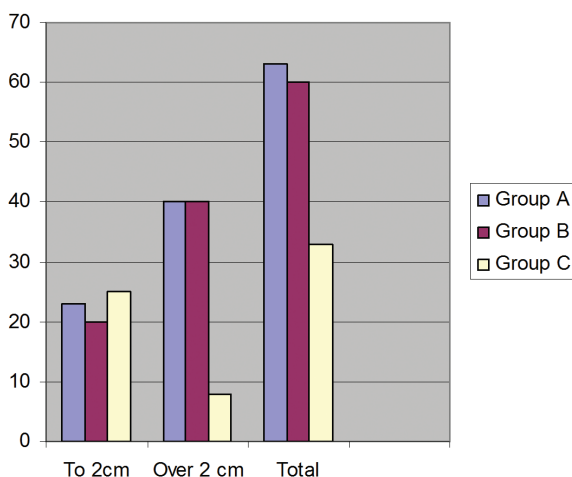
Attitude to breast tumors	Group A	Group B	Group C
No attitude to breast tumors	3 (4,7 %)	1(1,6 %)	2(6,1 %)
Breast cancer phobia	15(23,9 %)	10(16,6 %)	18(54,5 %)
Not afraid of breast tumors	5(7,9 %)	4(2,4 %)	3(9,1 %)
Nobody in the family had breast tumor, so there is no reason to be concerned	22(34,9 %)	13(21,6 %)	5(15,1 %)
Does not want to investigate the breasts	15(23,9 %)	22(36,6 %)	3(9,1 %)
Any examination of the breasts does not help much	3(4,7 %)	10(16,6 %)	2(6,1 %)
Total	63(100%)	60(100%)	33(100%)

Table 4. Previous breast examinations

Breast self-examination	Group A	Group B	Group C
No	15(23,8 %)	12(20,1 %)	3(9,1 %)
Occasionally	33(52,4 %)	31(51,6%)	2(6,1 %)
Regularly	15(23,8 %)	17(28,3 %)	28(84,8 %)
Ultrasound breast examination	Group A	Group B	Group C
No	54(85,7 %)	44(73,3 %)	10(30,3 %)
Occasionally	6 (9,6 %)	11(18,3 %)	13(39,4 %)
Regularly	3(4,7%)	5(8,4 %)	10(30,3 %)
Mammography	Group A	Group B	Group C
No	51(80,9 %)	40(66,6 %)	13(39,4 %)
Occasionally	11(17,5 %)	14(23,3 %)	6(18,2 %)
Regularly	1(1,6 %)	6(10,1 %)	14(42,4 %)
Total	63(100 %)	60(100 %)	33(100%)

Table 5. Tumor diameter

Tumor diameter	Group A	Group B	Group C
To 2cm	23(36,5 %)	20(33,4 %)	25(75,7 %)
Over 2 cm	40(63,5 %)	40(66,6 %)	8(24,3 %)
Total	63(100 %)	60(100%)	33(100%)



Graph 1. Tumor diameter

Statistical analysis between the groups A, B and C shows:

- Between groups A and C in terms of features, *personal attitude – no one in the family had breast cancer*, so there is no reason to worry there is a statistically significant difference ($p < 0.01$, 99% confidence), $Z = 2.16324$
- Between groups B and C in terms of features, *personal attitude – does not want to investigate the breast*, there is a statistically significant difference ($p < 0.01$, 99% confidence), $Z = 2.32131$
- Between groups B and C in terms of features, *personal attitude – any breast examination does not help much*, there is a statistically significant difference ($p < 0.01$, 99% confidence), $Z = 2.71153$
- Between groups B and C in terms of features *breast self-examination-occasionally*, there is a statistically significant difference ($p < 0.01$, 99% confidence), $Z = 2.053962$
- Between groups A and C in terms of features *ultrasound examination of breast-regularly*, there is a statistically significant difference ($p < 0.01$, 99% confidence), $Z = 2.97401$
- Between groups A and C in terms of features *mammography – regularly* there is a statistically significant difference ($p < 0.01$, 99% confidence), $Z = 2.634423$
- Between groups B and C (A and C) in terms of features *tumor diameter over 2 cm*-there is a statistically significant difference ($p < 0.01$, 99% confidence), $Z = 2.076343$

DISCUSSION

The analysis included 156 women who have been treated for breast carcinoma. The youngest respondent was 36 years old and the oldest was 85. Our research has shown that breast cancer is the most common in the age group of 51-70 years of age which is 59,6 %.

A small number of respondents, a total of 6 (3,8%) has no personal attitude to breast tumors. The number of women who have no fear of breast carcinoma is 12 (7,6%), while almost three times as many women have a breast carcinoma phobia, 43 (27,5%).

Analysis of the personal attitude of respondents about breast tumors showed that in group A dominates opinion that a woman is safe of breast tumor if no one in the family had previously had breast cancer. By this feature, there is a statistical difference between groups A and C. Compared to group C patients in group A and B did not want to „explore their breasts“ regularly so there is a statistical difference in this case, too. Patients in group B were significantly different from patients in groups A and C in the attitude that „any breast examination does not help a lot“ when it comes to breast tumors.

Most of the women who were diagnosed with breast carcinoma (over 70%), have no history of risk factors for the breast cancer (2,3). Breast carcinoma does not give any specially characteristic clinical picture and is not palpable for years.

Most of our respondents had no primary risk factors for breast carcinoma such as family and genetic factors, previous breast cancer, early menarche and late menopause. According to these parameters there was no statistically significant difference among the analyzed groups.

Mass education on breast self-examination is mostly important in young women. When educated, this population will certainly have lower percentage of self-examination refusal, for fear of finding some changes. In this manner, a young female population acquires „base feeling“ for the touch of the breast and perceives the difference in the breast structure relative to the menstrual cycle and later compared to the eventual initial palpable breast formation, regardless of their nature.

Recommended breast self-examination for women in reproductive period is once a month (from 5th to 10th day of the menstrual cycle) and should be accepted as a full „ritual“ of inspection and self-palpation of the breasts.

Most women with breast carcinoma (75-80%) came to examination for indicated palpable tumor. Characteristic findings of breast cancer is generally described as a palpable tumor of rigid consistency, mainly fixed in the breast and usually unclear boundaries (4).

Most of our respondents came to the breast examination because of palpable tumefaction, which is consistent with the literature data.

Our respondents from Group A generally did the breast self-examination but only 15 of them did it regularly. Regular self-examination was most frequently performed by patients in group C. Respondents who do not perform breast self-examination or do it just occasionally dominate in groups A and B. By this characteristic, there is a significant statistical difference among the tested groups. By this feature, there was no particular difference between groups A and B.

Ultrasound examination of the breast does not involve any harmful effect on tissues that are the subject of the review. It can be repeated frequently, as much as necessary and in any age of the patient. The examination is non-invasive, fast and not expensive. At the same time the anatomically correct and possibly pathologically changed structures in the breast are examined. Generally, breast ultrasound examinations may be screening and diagnostic (5).

Ultrasound examination of the breast preceded mammography, with the advantage to be performed in young

girls and women. As it implies the absence of radiation of the breast tissue, breast ultrasound is practically the leading diagnostic method in the early detection of breast cancer.

On the contrary, in the primary screening in women older than 40 years, the ultrasound is not the method of choice. It is mammography. Finally, in patients with exceptionally emphasised fibroglandular component of glandular tissue, where mammography is limited as a method of screening, ultrasound has a great significance in the area of secondary screening, ie. in the detection of change which due to the superposition of the surrounding glandular tissue, are not possible to spot mammographically (6,7).

The basic indications for breast ultrasound are suspicious tumefactions in the breast but also basic and periodical inspections of girls and women younger than 30, then the standard checks for pregnant women and new mothers. Then, location of the small movable palpable formations before the surgical extirpation and during interventional radiology, the differentiation of cystic from solid tumefactions, postoperative control after the surgery of cancer in one breast and at removing cancerophobia in women who are hypochondriacal (8).

The main objective of the ultrasound breast examination is the earliest possible detection of suspicious changes in the breast tissue. In the hands of an experienced and skilled radiology specialist, the ultrasound will provide many exact responses in the differentiation of malignant changes in the breast, compared to the benign tumors and non-tumor formations (9).

Our respondents from Group A mostly did not do the ultrasound breast examination. Only 3 respondents performed breast ultrasound regularly and 6 occasionally. Patients in group B performed periodic and regular breast ultrasound examinations more often compared to group A, but two times less compared to group C. Regular breast ultrasound examinations were most regularly performed by patients in group C. By this characteristic, there was a significant statistical difference between groups A and C.

Mammography is a radiological, non-invasive breast examination technique which uses X-ray machine (mammograph machine). This device consists of a specially shaped pipe which emits x-rays of low energy (between 20 – 30 KV) with simultaneously high intensity of radiation (200-400 mas), and high contrast. It produces high-resolution films, which enables the creation of image of internal structure of the breast tissue (10,11,12).

Mammography is more considered as the method of detection than the diagnostic method. That is, mammography is not specific enough in breast cancer diagnosis.

Mammography is a diagnostic version focused on the subclinical and clinical changes in the breast but in the wider diagnostic process. Mammography can not by itself rule out the possibility that a lesion is malignant, and it cannot always detect the present changes (13,14).

Our respondents from groups A and B mostly didn't have the mammogram. Only 1 respondent from group A regularly had the mammogram and 11 occasionally. Only 6 patients in group B had the mammogram regularly. On regular breast examinations by mammography usually went patients in group C with no statistically significant difference when compared to group B because $P > 0.1$.

Patients in group C, with tumors up to 2 cm in diameter, came to examination more often and were thus more likely to be in the group of those who had non-radical operation and a better prognosis. More frequent detection of tumors up to 2 cm in the group C can be explained by higher level of education of this group.

CONCLUSION

There was no statistical difference in attitude of respondents about breast tumors when it comes to fear and / or phobia of breast cancer. It is almost identical to the number of respondents who have no opinion on breast tumors.

Concerning the attitude of respondents that there is no risk of breast carcinoma, if nobody in the family previously had breast carcinoma, then in terms of the attitude that they do not want to „explore their breasts,“ as well as the attitude that „any breast examination does not help much“, a statistical difference between the studied groups was found.

It was found that breast self-examination is performed by most of the respondents, but patients in group C performed it more often. It has been shown that the ultrasound and mammography are more often performed by patients in group C and by this feature there is a significant statistical difference.

In Group C, the tumor was detected in diameter to 2 cm which proved statistically different. One of the reasons for early detection of tumors (diameter to 2 cm) in group C may be better enlightenment or a higher level of education of this group.

References

1. Lukic D, Lazic P. Hirurgija tumora dojke, Medicinski fakultet Banja Luka, 2013.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics 2010. *Ca Cancer j Clin.* 2010;60(5):277-300
3. Russo J, Russo I. Susceptibility of the mammary gland to carcinogenesis. II Pregnancy interruption as a risk factor in tumor incidence. *Am J Pathol.* 1980;100 (2):505-506
4. Watson M. Assessment of suspected cancer. *InnoAiT.* 2008;1(2):94-107
5. Helbich TH, Watzek W, Fuchsjager WH. Stereotactic and ultrasound guided breast biopsy. *Eur radiol.* 2004;14:383-393
6. Mesurole B, Helou T, El-Khoury M, Edwardes M, Sutton EJ, Kao E. Tissue harmonic imaging, frequency compound imaging and conventional imaging: use and benefit in breast sonography. *j Ultrasound Med.* 2007;(26):1041-1051
7. Berg Wa, Campassi CI, Ioffe OB. Cystic lesions of the breast: sonographic pathologic correlation. *Radiology.* 2003; 227:183-191
8. Schueller G, Schueller Weidekamm C, Helbich TH. Accuracy of ultrasoundguided, large-core needle breast biopsy. *Eur radiol.* 2008;18:1761-1773
9. Schueller G, Schueller WC, Helbich TH. Accuracy of ultrasound guided, largecore needle breast biopsy. *Eur radiol.* 2008;18:1761-1773
10. Karsa LV. Mammography screening-what is going in Europe. *EBCC 7. EJC supplements.* 2010;8(3):189-190
11. Guideline QA, Snow V, Sherif K, Aronson M, Weiss KB, Owens DK. Screening mammography for women 40 to 49 years of age: a clinical practice guideline from the american College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2007;146(7):511-5
12. Biesheuvel C, Weigel S, Heindel W. Mammography Screening: Evidence, History and Current Practice in Germany and Other European Countries.. *Breast care Basel, Switzerland.* 2011;6(2):104-109
13. Tonelli M, Gorber SC, Joffres M, Dickinson J, Singh H, et al. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk womwn aged 40-74 years *CMAJ : Canadian Medical Association Journal.* 2011;183(17):1991-2001
14. Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(1):121-56

FACTORS INFLUENCING THE PERCEPTION OF DRINKING WATER

FAKTORI KOJI UTIČU NA PERCEPCIJU VODE ZA PIĆE

Nikolina Banjanin¹

Summary

Drinking water represents one of the basic needs of the human body, and it is necessary for its normal functioning. Many factors have impact on perception of drinking water quality and safety. But, opinions about their individual importance are conflicting.

Level of customers' education has impact on perception of drinking water safety. Fear of potential health risk and consumers' origin affect the selection of the type of drinking water. Certainly, demographic characteristics such as gender and age are important. Very significant role in the perception of drinking water quality and safety have its organoleptic properties. The presence of chemicals in drinking water and information obtained by family and friends are also important. On perception of drinking water properties nutritional status and the level of family income have significant impact.

Scientific investigations and their results have outstanding significance in determination of standards of safety and quality of drinking water. But, opinions and attitudes of consumers should be taken into account, as well as factors they consider and observe as important.

Keywords: drinking water, organoleptic properties, safety, demographic characteristics

Sažetak

Voda za piće predstavlja jednu od osnovnih potreba ljudskog organizma i neophodna je za njegovo normalno funkcionisanje. Na percepciju kvaliteta i bezbednosti vode za piće utiču mnogobrojni faktori. Međutim, mišljenja su oprečna kada je u pitanju njihov pojedinačni značaj.

Stepen obrazovanja potrošača ima uticaj na percepciju bezbednosti vode za piće. Na odabir vrste vode za piće utiče i strah od potencijalnog zdravstvenog rizika, kao i poreklo potrošača. Svakako su važne i demografske karakteristike kao što su uzrast i pol. Izuzetno značajnu ulogu u percepciji kvaliteta i bezbednosti vode za piće zauzimaju njena organoleptička svojstva. Prisustvo hemikalija u vodi za piće i informacije dobijene od porodice i prijatelja takođe su bitne. Na percepciju osobina vode za piće značajno utiču i stepen uhranjenosti ispitanika i nivo primanja u porodici.

Naučna istraživanja i njihovi rezultati imaju izuzetan značaj u određivanju standarda bezbednosti i kvaliteta vode za piće. Međutim, važno je sagledati i mišljenja i stavove potrošača, kao i faktore koje oni smatraju i opažaju bitnim.

ključne reči: voda za piće, organoleptička svojstva, bezbednost, demografske karakteristike

Uvod

Voda za piće predstavlja jednu od osnovnih potreba ljudskog organizma i neophodna je za njegovo normalno funkcionisanje. Prema zakonu o bezbednosti hrane voda za piće je voda u originalnoj ambalaži i voda za javno snabdevanje stanovništva (1). Prema pravilniku o higijenskoj ispravnosti vode za piće higijenski ispravnu vodu za piće predstavlja voda koja odgovara u pogledu: mikrobioloških osobina, prisustva hemijskih supstancija, ostataka koagulacionih i flokulacionih sredstava, ostataka dezinfekcionih sredstava i sporednih proizvoda dezinfekcije, fizičkih, fizičko-hemijskih i hemijskih osobina i radioloških osobina (2). Svetska zdravstvena organizacija uvek daje prednost mikrobiološkoj ispravnosti vode i smatra da efikasna dezinfekcija nikada ne sme da bude kompromitovana (3). Na percepciju kvaliteta i bezbednosti vode za piće utiču mnogobrojni faktori. Međutim, mišljenja su oprečna kada je u pitanju pojedinačni značaj tih faktora. Takođe, među potrošačima postoji neujednačen stav da li treba koristiti flaširanu vodu ili vodovodsku vodu za piće. Prema Pravilniku o higijenskoj ispravnosti vode za piće flaširana prirodna voda za piće jeste voda iz vanrednih prirodnih fizičko-hemijskih, mikrobioloških

i radioloških osobina, koja se iz higijenski kaptiranog izvora obezbeđenog sanitarno-zaštitnim zonama, neposredno na izvoru puni u sterilnu ambalažu bez prethodnog prečišćavanja i dezinfekcije, izuzev dezinfekcije radijacijama (2). Svetska zdravstvena organizacija navodi da je upotreba flaširane vode u porastu u mnogim zemljama. Takođe, smatra da je snabdevanje flaširanom vodom odgovarajuće u izvesnim situacijama kao što je ozbiljna kontaminacija sistema za snabdevanje vodom za piće kao i snabdevanje flaširanom vodom domaćinstava sa malom decom ukoliko su vodovodi kontaminirani visokim nivoom nitrata u cilju sprečavanja methemoglobinemije (4). Rezultati studija koje su ispitivale značaj pojedinih faktora u percepciji bezbednosti i kvaliteta i bezbednosti vode za piće su heterogeni verovatno zbog njihovih različitih dizajna kao i mnogih drugih faktora.

STAVOVI I MIŠLJENJA POTROŠAČA O VODI ZA PIĆE

Stepen obrazovanja potrošača ima uticaj na percepciju bezbednosti vode za piće. Studija u Kaliforniji pokaza-

la je da 68% odraslih ispitanika prvenstveno pije vodovodsku vodu i da 29 % ispitanika smatra da je flaširana voda bezbednija od vodovodske. Pri tome, obrazovaniji su manje od niže obrazovanih mišljenja da je flaširana voda bezbednija (5). Percepcija bezbednosti vode za piće je od izuzetnog značaja za potrošače. Tako, u Sjedinjenim Američkim Državama ispitanici koji nemaju poverenje u bezbednost vode za piće kod kuće 4,8 puta više kao primarni izvor vode za piće biraju flaširanu vodu (6). Na odabir vrste vode za piće utiče i strah od potencijalnog zdravstvenog rizika, kao i poreklo potrošača. Naime, pokazano je da roditelji Latinoamerikanci ređe piju vodovodsku vodu i ređe je daju svojoj deci u odnosu na roditelje koji nisu Latinoamerikanci jer imaju strah od bolesti (7). U različitim zemljama i geografskim područjima potrošači imaju različitu dostupnost vodovodske vode. Prema rezultatima studije u jugozapadnoj Etiopiji samo 18,1% ispitanika koristi vodovodsku vodu (8).

Između ostalih demografskih karakteristika uzrast i pol imaju značajno mesto. Naime, prema istraživanju upotreba vodovodske vode bila je češća kod dece školskog uzrasta nego kod dece uzrasta od 1 do 2 godine. Takođe, kada je reč o polu, pokazano je da devojke ređe koriste vodovodsku vodu (9). Izuzetno značajno mesto u percepciji kvaliteta i bezbednosti vode za piće zauzimaju njena organoleptička svojstva. Bitnu ulogu igra i pritisak vodovodske vode.

Rezultati istraživanja u Alabami ukazuju da je 20% ispitanika prijavilo da postoji problem sa ukusom, mirisom i bojom vode, pri čemu je najviše primedbi bilo na njen ukus. Nizak pritisak vode iskusilo je 35,3% ispitanika (10). U studiji sprovedenoj u Portugaliji i Ujedinjenom Kraljevstvu pritiskom vode zadovoljniji su bili ispitanici u Portugaliji u odnosu na ispitanike u Ujedinjenom Kraljevstvu (11). Takođe, i ispitanici u Šangaju najviše su bili nezadovoljni ukusom vodovodske vode- 26, 5% ispitanika, potom mirisom 9,5 % i bojom 7,5% ispitanika (12). Veliki značaj ukusu kao organoleptičkom svojstvu dali su i ispitanici prosečnog uzrasta 19 godina u Masačusetsu i Luizijani, navodeći da im je najvažniji faktor pri odabiru napitaka upravo ukus (13). U Južnoj Africi na opažanje vode kao bezbedne više utiču njen ukus i miris nego socio-ekonomske i demografske karakteristike (14).

Studija sprovedena u Ujedinjenom Kraljevstvu i Portugaliji pokazala je da ispitanici obe zemlje smatraju da je vodovodska voda dobrog kvaliteta. Međutim, postoji diskrepanca u mišljenjima kada su u pitanju pojedine osobine vode. Naime, zadovoljstvo bojom vode bilo je veće je u Ujedinjenom Kraljevstvu, i stanovnike Ujedinjenog Kraljevstva mnogo više brinu hemikalije o kojima su i informisani. Takođe, negativne informacije dobijene od porodice i prijatelja učestalije su u Ujedinjenom Kraljevstvu nego u Portugaliji (11). Iz navedenog se može zaključiti da značajno mesto u percepciji kvaliteta vode za piće zauzimaju i prisustvo hemikalija u vodi za piće kao i infomacije dobijene od porodice i prijatelja. Takođe, na percepciju bezbednosti vode za piće utiču i stepen uhranjenosti i nivo primanja u porodici. Naime, mladi koji su gojazni i koji su iz porodica sa nižim primanjima češće su mišljenja da je vodovodska voda nebezbedna. U 56, 7 % opažanje bezbednosti vodovodske vode bilo je u saglasnosti sa opažanjima roditelja (15).

ZAKLJUČAK

Na percepciju bezbednosti i kvaliteta vode za piće utiču mnogobrojni faktori kao što su stepen obrazovanja potrošača, strah od potencijalnog zdravstvenog rizika, poreklo potrošača, različita geografska područja, uzrast, pol, organoleptička svojstva vode za piće, pritisak vodovodske vode, informacije dobijene od porodice i prijatelja. Naučna istraživanja obezbeđuju validne podatke i njihovi rezultati imaju izuzetan značaj u određivanju standarda bezbednosti i kvaliteta vode za piće. Međutim, važno je sagledati i želje, mišljenja i stavove potrošača, kao i faktore koje oni smatraju i opažaju bitnim. Poverenje potrošača je svakako bitno, te ih kontinuirano treba edukovati o faktorima koji određuju bezbednost i kvalitet vode za piće.

ZAHVALNICA

Autor se zahvaljuje Doc. dr Katarini Paunović na inspiraciji i podršci u pisanju ovog rada.

Literatura

1. Zakon o bezbednosti hrane. Sl.glasnik RS br. 41/09.
2. Pravilnik o higijenskoj ispravnosti vode za piće. Sl. list SRJ, br.42/98 i 44/99.
3. WHO. Disinfectants and disinfectant by-products. Environmental Health Criteria 216. Geneva, WHO, 2000.
4. WHO. Regional Office for Europe. European Environmental Agency. Water and Health in Europe: a joint report from the European Environmental Agency and the WHO Regional Office for Europe. WHO Regional publications, European series, No 93. WHO, 2002.
5. van Erp B, Webber WL, Stoddard P, Shah R, Martin L, Broderick B, Induni M. Demographic factors associated with perceptions about water safety and tap water consumption among adults in Santa Clara County, California, 2011. *Prev Chronic Dis* 2014; 11: E98.
6. Hu Z, Morton LW, Mahler RL. Bottled water: United States consumers and their perceptions of water quality. *Int J Environ Res Public Health* 2011; 8(2): 565-78.
7. Hobson WL, Knochel ML, Byington CL, Young PC, Hoff CJ, Buchi KF. Bottled, filtered, and tap water use in Latino and non-Latino children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161 (5): 457-61.
8. Yasin M, Ketema T, Bacha K. Physico-chemical and bacteriological quality of drinking water of different sources, Jimma Zone, Southwest Ethiopia. *BMC Res Notes* 2015; 8 (1):541.
9. Patel AI, Shapiro DJ, Wang YC, Cabana MD. Sociodemographic characteristics and beverage intake of children who drink tap water. *Am J Prev Med* 2013; 45 (1):75-82.

10. Wedgworth JC, Brown J, Johnson P, Olson JB, Elliott M, Forehand R, Stauber CE. Associations between perceptions of drinking water service and measured drinking water quality in rural Alabama. *Int J Environ Res Public Health* 2014; 11 (7):7376-92.
11. Doria Mde F, Pidgeon N, Hunter PR. Perceptions of drinking water quality and risk and its effect on behaviour: a cross-national study. *Sci Total Environ* 2009; 407(21): 5455-64.
12. Chen H, Zhang Y, Ma L, Liu F, Zheng W, Shen Q, Zhang H, Wei X, Tian D, He G, Qu W. Change of water consumption and its potential influential factors in Shanghai: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2012; 12:450.
13. Block JP, Gillman MW, Linakis SK, Goldman RE. „If it tastes good, I'm drinking it „: qualitative study of beverage consumption among college students. *J Adolesc Health* 2013; 52 (6): 702-6.
14. Wright JA, Yang H, Rivett U, Gundry SW. Public perception of drinking water safety in South Africa 2002-2009: a repeated cross-sectional study. *BMC Public Health* 2012; 12:556.
15. Onufrak SJ, Park S, Sharkey JR, Merlo C, Dean WR, Sherry B. Perceptions of tap water and school water fountains and association with intake of plain water and sugar-sweetened beverages. *J Sch Health* 2014; 84 (3): 195-204.
- 16.

INDEKS AUTORA

Aleksandar Damjanović 28
Biljana Vukčević Lacković 20
Bojan Jorgačević 5
Branislava Milenković 1
Danijela Vučević 5
Darko Lukić 44, 49, 54
Davor Kovačević 5
Đorđe Radak 5, 34, 38
Dragan Sagić 38
Dragana Unić Stojanović 38
Dusko Ivić 44, 49, 54
Esmā R. Isenović 16
Jovana Trebaljevac 16
Marko Matković 34
Mihajlo Nešković 38
Milan Obradović 16
Milena Lačković 16
Milena Milanović 28
Nenad Babić 44, 49
Nenad Ilijevski 34
Nikolina Banjanin 59
Pejka Kovačević 16
Petar Popov 38
Predrag Gajin 38
Predrag Lazić 44, 49, 54
Predrag Matić 38
Sanja Dimić Janjić 1
Slobodan Tanasković 38
Spomenka Paurević 44, 49, 54
Srđan Babić 38
Tatjana Radosavljević 5
Viktorija Popović 28
Vladimir Samardžić 16
Vuk Joković 34
Želimir Antonić 38
Zoran Gluvić 16

UPUTSTVO NAŠIM SARADNICIMA

“Medicinska istraživanja” je naučni Časopis Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Izlazi kao sveska tri puta godišnje. U sveskama se štampaju originalni radovi i opšti pregledi, po pozivu Redakcije i originalni radovi koji su prethodno referisani na redovnim godišnjim simpozijumima Medicinskog fakulteta „Stremljenja i novine u medicini“ u okviru „DANA ŠKOLE“, a koje odabere Uređivački odbor.

Budući da prvenstveno odražavaju naučnu aktivnost članova Medicinskog fakulteta i širokog kruga njihovih saradnika i drugih naučnih saradnika i drugih naučnih radnika „Medicinska istraživanja“ štampa eksperimentalne radove fundamentalnih naučnih disciplina medicine i biologije, kao i radove kliničke i preventivne medicine.

Za recenziranje radova Uređivački odbor angažuje kompetentne recenzente (koji su anonimni). Časopis ima svoj Izdavački savet i odgovoran je Veću za naučno-istraživački rad Medicinskog fakulteta u Beogradu.

Uređivački odbor prima samo one radove koji do sada nisu objavljeni i zadržava pravo određivanja redosleda njihovog štampanja. Redosled kojim se radovi objavljuju ne odražava naučnu vrednost rada.

Rad treba da bude uredno pisan u nekom od tekst procesora (Word for Windows, Word Perfect for Windows i sl.). Margine treba da budu 2 cm (gornja i donja) odnosno 2,5 (leva i desna), dok je format papira A4. Prored između redova treba da bude uobičajen (single-spaced). Predaje se original rada, koji ne treba da pređe 10 stranica (odnosno 36000 slovnih mesta).

Rad mora da bude stilski doteran i pisan ili na engleskom ili na srpskom književnom jeziku, u duhu pravopisa i uz upotrebu pravilnih medicinskih termina. Treba izbegavati upotrebu stranih reči i skraćenica. Imena pisana u tekstu rada moraju biti pisana izvorno.

Uvodni deo treba da sadrži ukratko izložene samo najvažnije istorijske podatke. Iz rada treba izostaviti opšte poznate činjenice, izneti samo one podatke koji su od bitnog značaja, a najveći deo rada treba posvetiti ličnim zapažanjima i zaključcima.

Rad treba da ima sažetak (summary) na engleskom jeziku, ako je pisan na srpskom jeziku. Sažetak treba

da sadrži naslov, cilj rada (1-2 rečenice), bitne elemente metodologije, koncizno iznete rezultate sa detaljima iz kojih proizilazi zaključak.

Radovi pisani na engleskom jeziku treba da imaju sažetak na srpskom jeziku.

U vrhu rada treba ispisati tačan naziv ustanove, zatim naslov rada, a ispod njega puno ime i prezime autora i saradnika (bez akademskih i drugih zvanja).

Tekst rada (posebno citate i imena autora) treba povezati sa literaturom odgovarajućim brojevima (10, (10), ¹⁰, [10]). Na posebnom listu na kraju rada treba ispisati literaturu na izvornom jeziku po abecednom redu.

Podaci o knjigama i monografijama treba da sadrže: prezime i početno slovo imena autora, naziv knjige, izdanje, izdavača, mesto izdavanja i godinu izdavanja.

Ukoliko nije korišćen originalni izvor, u literaturi se navodi izvorno delo.

U podatke o radovima iz časopisa i zbornika treba uneti prezime i početno slovo imena autora, skraćen (internacionalni) naziv časopisa, godinu, godište ili volumen - broj sveske i stranu (od - do).

Treba nastojati da se što više podataka prikaže shemama, krivuljama i tabelama. Slike, ako je moguće, treba da budu „skenirane“ (scanned) i piložene na disketi u nekom od poznatih formata (bmp, jpg, gif i sl.) ili na sjajnom papiru i treba da su jasne i pogodne za izradu klišeja, a tabele da su pregledne. Broj im treba svesti na neophodnu meru. Na njihovoj poleđini treba ispisati prezime i ime autora, naslov rada i njihov redni broj. U tekstu rada treba označiti mesto slike, crteža i tabele (bez ostavljanja praznog prostora), a na posebnom listu treba ispisati i tekstove koji dolaze iznad ili ispod njih, na srpskom i na engleskom jeziku.

Rad treba dostaviti odštampan na papiru i snimljen na disketi.

Uz svaki rad ili dopis treba dostaviti tačnu adresu autora (kućna i ustanove sa brojem telefona) i e-mail adresu.

Rukopisi se ne vraćaju.

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK
Prof. dr Đorđe Radak

INSTRUCTIONS FOR OUR CONTRIBUTORS

Medical Investigations ("Medicinska istraživanja") is the scientific journal of the School of Medicine, University of Belgrade. The journal is published in volumes (numbers) three times a year. The volumes contain original articles and general surveys submitted upon the demand of the Editorial staff, as well as the original articles selected by the Editorial board that have previously appeared at regular annual symposiums of the School of Medicine, „Aims and Innovations in Medicine“, organized for Day of the School.

Due to the fact that Medical Investigations mainly reflect scientific activity of the members of the School of Medicine and of a great number of their associates and other scientists the journal publishes articles on experimental work in fundamental scientific disciplines of medicine and biology, as well as the articles pertaining to clinical and preventive medicine.

Since all articles have to be reviewed, the Editorial Board engages competent reviewers who have to remain anonymous. The journal has its Publishing Council obliged to answer for its work to the Council for Scientific Research Activity of the School of Medicine, University of Belgrade.

The Editorial Board will only accept the articles that have not been published previously and retain the right to determine when they will be published. The order in which they are published has no reference as to the scientific value of the article.

The article should not have more than 10 pages (about 36 000 characters). It should be neatly typed in one of the text processors (Word for Windows, Word Perfect for Windows, or similar). Margins should be 2 cm (upper and lower), 2.5 (left and right) on paper size A4. Please use single-spacing when typing.

The article has to be written in the accepted style either in Standard English or Standard Serbian and correct medical terms should be used. Authors should avoid the use of foreign words and abbreviations. Names mentioned in the text have to be written in original.

Introductory part should contain only the most important historical data. The article should not contain the well-known facts; only those data, which are of the essential importance, and the main part of the article, should be devoted to personal observations and conclusions.

The article should have a summary in English, if written in Serbian. The summary should contain the title, the aim of the article (1 or 2 sentences) and basic elements of methodology, concisely presented results with details from which the conclusion is drawn.

Articles written in English should have a summary in Serbian.

On the top of the first page there should be the name of the institution, than the title of the article, under the title the author's full name and surname, as well as the names of the associates, if any (without academic or other titles).

The text of the article (especially citations and names of authors) should be connected to the references by corresponding superscript numerals (10, (10), ¹⁰, [10]).

On a separate page, at the end of the article please write references in original language and in the alphabetical order.

The data on books and monographs should contain: surname and initial letter of the author's name, the title of the book, edition, editor, the place and year of publishing.

If an original source has not been used then in reference the original work should be cited.

Data on articles from journals and collections should have: surname, and the initial letter of the author's name, abbreviated (international) title of the journal, year, volume number, issue number and page (from -to).

The authors should try to show more data on graphs, curves (done in black ink) and tables (typed). Photos (on glossy paper and drawings on drawing paper) should be clear and suitable for the cliches to be made and the tables easy to scan. Their number should be reasonable. On the back of photos there should be written surname and name of the author, the title of the article and their ordinal numeral. The space for the photo, drawing or table should be marked in the text (however do not leave empty spaces), and on a separate page there should be given texts that precede or follow the original text, in Serbian and in English.

Please send the article both printed on paper and on a diskette.

Each article or letter should have exact address of the author (home and institution address with telephone numbers), as well as the e-mail address.

The manuscripts will not be returned.

EDITOR-IN-CHIEF
Prof.dr Đorđe Radak

