



YU ISSN 0350-2899

Hugo Simberg  
*Ranjeni andeo (Haavoittunut enkeli)*, 1903  
Ateneum, Helsinki

Glasilo zaječarske podružnice Srpskog lekarskog društva

Izlazi od 1976.

UREDNIŠTVO/ EDITORIAL

**GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK/  
EDITOR-IN-CHIEF & RESPONSIBLE EDITOR**

Prim Dr Sc med Dušan Bastać /MD, MSc, PhD/, Zaječar

**POMOĆNIK GLAVNOG I ODGOVORNOG UREDNIKA/  
ASSISTANT EDITOR**

Prim Dr sci med Biserka Tirmeštajn-Janković /MD, MSc, PhD/, Zaječar  
Dr med Zoran Jelenković /MD/, Zaječar

**ČLANOVI UREDNIŠTVA TMG**

Prim Mr Sc Dr med Bratimirka Jelenković /MD, MSc, PhD/, Zaječar  
Mr Sc Dr med Zoran Joksimović /MD, MSc, /, Bor  
Dr med Marija Ilić /MD/, Zaječar

**SEKRETARI UREDNIŠTVA/  
EDITORIAL SECRETARIES**

Dr med Anastasija Raščanin /MD/, Zaječar  
Dr med Ivana Arandelović /MD/, Zaječar

**TEHNIČKI UREDNIK/  
TECHNICAL EDITOR**

Petar Basić, Zaječar

**UREĐIVAČKI ODBOR/EDITORIAL BOARD**

Akademik prof. dr Dragan Micić /MD, PhD/, Beograd  
Prof. dr Nebojša Paunković /MD, MSc, PhD/, Zaječar,  
Prim dr Radoš Žikić (MD), Zaječar,  
Prof. dr Biljana Kocić /MD, PhD/, Niš  
Prof. dr. Goran Bjelaković /MD, PhD/, Niš  
Doc. dr Bojana Stamenković /assist. prof, MD, PhD/, Niš  
Prim dr sci. med. Petar Paunović /MD, PhD/, Rajac  
Prim Dr Sc med Dušan Bastać /MD, MSc, PhD/, Zaječar  
Prim Dr sci med Biserka Tirmeštajn-Janković /MD, MSc, PhD/, Zaječar  
Prim Mr Sc Dr med Bratimirka Jelenković /MD, MSc, PhD/, Zaječar  
Mr Sc Dr med Zoran Joksimović /MD, MSc, /, Bor  
Prim dr sci. med. Aleksandar Aleksić, /MD, MSc, PhD/, Zaječar  
Prim dr sci. med. Vladimir Mitov, /MD, MSc, PhD/, Zaječar  
Prim mr. sci. med. dr Predrag Marušić /MD, MSc/, Zaječar  
Prim mr. sci. med. dr Olica Radovanović /MD, MSc/, Zaječar  
Prim dr sci. med Željka Aleksić /MD, MSc, PhD/, Zaječar  
Dr Emil Vlajić /MD/, Zaječar  
Dr med Zoran Jelenković /MD/, Zaječar  
Dr med Marija Ilić /MD/, Zaječar  
Ada Vlajić, Belgrade, art historian

**LEKTORI/PROOFREADERS**

**Srpski jezik/Serbian language:**

Prof srpskog jezika Violeta Simić, philologist, Zaječar

**Engleski jezik/English language:**

Prof engleskog jezika Slobodanka Stanković Petrović, philologist Zaječar

**VLASNIK I IZDAVAČ/OWNER AND PUBLISHER**

Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar/  
Serbian Medical Society, Branch of Zaječar  
web adresa/web address: www.sldzajecar.org.rs

**ADRESA REDAKCIJE/EDITORIAL OFFICE**

Timočki medicinski glasnik  
Zdravstveni centar Zaječar  
Pedijatrijska služba  
Rasadnička bb, 19000 Zaječar

**ADRESA ELEKTRONSKE POŠTE/E-MAIL**

tmglasnik@gmail.com  
dusanbastac@gmail.com

**WEB ADRESA/WEB ADDRESS**

www.tmg.org.rs

Časopis izlazi četiri puta godišnje./The Journal is published four times per year.

**TEKUĆI TAČUN/ CURRENT ACCOUNT**

Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar 205-167929-22

**ŠTAMPA/PRINTED BY**

Spasa, Knjaževac

**TIRAŽ/CIRCULATION** 500 primeraka/500 copies

CIP - Каталогизација у публикацији  
Народна библиотека Србије, Београд



61

TIMOČKI medicinski glasnik /  
glavni i odgovorni urednik Prim Dr Sc med  
Dušan Bastać; - God. 1, br. 1 (1976)-  
- Zaječar : Srpsko lekarsko društvo,  
podružnica Zaječar, 1976- (Knjaževac :  
Spasa). - 30 cm

Dostupno i na: <http://www.tmg.org.rs>. -  
Tromesečno

ISSN 0350-2899 = Timočki medicinski glasnik  
COBISS.SR-ID 5508610

## SADRŽAJ

### ORIGINALNI RADOVI

*Dragana Bojinović-Rodić, Gordana Ljubojević, Mladen Pešta, Ana Kovačević-Gašić-Kajkut, Jelena Nikolić-Pucar, Dobrinka Živanić*

EFIKASNOST ALFA-LIPOINSKE KISELINE I FIZIKALNE TERAPIJE KOD PACIJENATA SA DIJABETESNOM POLINEUROPATIJOM..... 125

*Anastasija Raščanin, Ivana Arandjelović, Mila Bastać, Dušan Bastać*

UTICAJ METABOLIČKOG SINDROMA NA STRUKTURNE ANOMALIJE, SISTOLNU I DIJASTOLNU FUNKCIJU LEVE KOMORE ODREĐIVANU EHOKARDIOGRAFIJOM U BOLESNIKA SA ATRIJALNOM FIBRILACIJOM..... 132

*Vladimir Davidović, Bojan Miladinov, Branislava Davidović*

PRIMARNI KOLOREKTALNI KARCINOM U NAŠOJ KLINIČKOJ PRAKSI U PETOGODIŠNJEM PERIODU..... 139

*Danijela Ćirić, Bratimirka Jelenković, Dragana Mitrović, Olgica Stanjlović*

UPITNIK PROCENE RIZIKA ZA TIP 2 DIJABETESA U PRAKSI ..... 147

*Vladimir Stefanović, Ervin Taso, Nemanja Mirković*

ENERGIJSKA DISPERZIONA SPEKTROFOTOMETRIJSKA (EDX) ANALIZA METAL-KERAMIČKIH SPOJEVA KOBALT-HROM LEGURA U IZRADI FIKSNIH ZUBNIH NADOKNADA..... 155

*Aleksandra Klisić, Verica Stanišić, Milovan Jovanović, Nebojša Kavarić, Ana Ninić*

INDEKS TELESNE MASE I INSULINSKA REZISTENCIJA KAO NEZAVISNI PREDIKTORI HIPERTENZIJE KOD ŽENA U POSTMENOPAUIZU ..... 165

### PRIKAZ SLUČAJA

*Bojan Pavković, Marija Klačar,*

PRIMARNA POLIDIPSIJA..... 173

*Danijela Stanković, Zoran Jovanović, Siniša Čelojević, Tihomir Milovanović, Biljana Stošić*

NEOČEKIVANO OTEŽANA INTUBACIJA..... 178

### ISTORIJA MEDICINE

*Petar Paunović*

NEKI ASPEKTI ZDRAVSTVENE KULTURE VALAKONJA 80-IH GODINA XX VEKA ..... 186

UPUTSTVO SARADNICIMA..... 190

RECENZENTI TMG ..... 193

*Ada Vlajić*

PRIČA O SLICI..... 194

## CONTENTS

### ORIGINAL PAPERS

<i>Dragana Bojinović-Rodić, Gordana Ljubojević, Mladen Pešta, Ana Kovačević-Gašić-Kajkut, Jelena Nikolić-Pucar, Dobrinka Živanić</i> EFFICIENCY OF ALPHA-LIPOIC ACID AND PHYSICAL THERAPY IN PATIENTS WITH DIABETES POLYUROPATHY .....	125
<i>Anastasija Raščanin, Ivana Arandjelović, Mila Bastać, Dušan Bastać</i> THE EFFECT OF METABOLIC SYNDROME ON STRUCTURAL ANOMALIES, SYSTOLIC AND DIASTOLIC FUNCTION OF LEFT VENTRICLE DETERMINED USING ECHOCARDIOGRAPHY OF A PATIENT WITH ATRIAL FIBRILLATION .....	132
<i>Vladimir Davidović, Bojan Miladinov, Branislava Davidović</i> PRIMARY COLORECTAL CANCER IN OUR CLINICAL PRACTICE FOR A PERIOD OF FIVE YEARS .....	139
<i>Danijela Ćirić, Bratimirka Jelenković, Dragana Mitrović, Olgica Stanojlović</i> QUESTIONNAIRE - RISK ASSESSMENT FOR TYPE 2 DIABETES IN PRACTICE .....	147
<i>Vladimir Stefanović, Ervin Taso, Nemanja Mirković</i> ENERGY-DISPERSIVE X-RAY SPECTROPHOTOMETRY(EDX) ANALYSIS OF METAL-CERAMIC BONDS IN COBALT-CHROMIUM ALLOYS FOR THE FABRICATION OF FIX DENTAL RESTORATIONS .....	155
<i>Aleksandra Klisic, Verica Stanisic, Milovan Jovanovic, Nebojsa Kavacic, Ana Ninic</i> BODY MASS INDEX AND INSULIN RESISTANCE AS INDEPENDENT PREDICTORS OF HYPERTENSION IN POSTMENOPAUSAL WOMEN .....	165

### CASE REPORT

<i>Marija Klačar, Bojan Pavković</i> PRIMARY POLYDIPSIA .....	173
<i>Danijela Stanković, Zoran Jovanović, Siniša Čelojević, Tihomir Milovanović, Biljana Stošić</i> UNEXPECTEDLY DIFFICULT AIRWAY .....	178

### THE HISTORY OF MEDICINE

<i>Petar Paunović</i> SOME ASPECTS OF HEALTHCARE CULTURE OF VALAKONJE IN THE 1980S OF THE XX CENTURY .....	186
INSTRUCTION FOR CONTRIBUTORS.....	190
<i>Ada Vlajić</i> A STORY ABOUT THE PICTURE.....	194

UDK 616.833:616.379-008.64  
COBISS.SR-ID 254343692

SN 0350-2899. - Vol. 42, br. 3 (2017), str. 125-131.

## EFIKASNOST ALFA-LIPOINSKE KISELINE I FIZIKALNE TERAPIJE KOD PACIJENATA SA DIJABETESNOM POLINEUROPATIJOM

### EFFICIENCY OF ALPHA-LIPOIC ACID AND PHYSICAL THERAPY IN PATIENTS WITH DIABETES POLYUROPATHY

*Dragana Bojinović-Rodić, Gordana Ljubojević, Mladen Pešta, Ana Kovačević-Gašić-Kajkut, Jelena Nikolić-Pucar, Dobrinka Živanić*

ZAVOD ZA FIZIKALNU MEDICINU I REHABILITACIJU „DR MIROSLAV ZOTOVIĆ“ BANJA LUKA, REPUBLIKA SRPSKA, BOSNA I HERCEGOVINA, SLATINSKA 11

**SAŽETAK: Uvod:** Dijabetesna polineuropatija je najčešća mikrovaskularna komplikacija dijabetesa. Alfa-lipoinna kiselina (ALK) i fizikalna terapija se koriste u liječenju ovog progresivnog oboljenja. **Cilj rada** je bio ispitati efikasnost kombinovane primjene ALK i fizikalne terapije kod pacijenata sa dijabetesnom polineuropatijom i utvrditi da li dužina trajanja dijabetesa, dužina trajanja simptoma polineuropatije, nivo glikoregulacije, indeks tjelesne mase i izraženost simptoma polineuropatije prije terapije utiču na bolji terapijski odgovor. Istraživanje je obuhvatilo 95 pacijenta sa dijabetesnom polineuropatijom kojima je parenteralno aplikovana alfa-lipoinna kiselina u kombinaciji sa kineziterapijom, vakumkompresivnom terapijom, karbotretmanom i galvanskim kupkama. Za procjenu efikasnosti terapije korišteni su Ukupni skor simptoma neuropatije (Neuropathy Total Symptom Score- 4-TSS-4) i Toronto klinički sistem bodovanja (Toronto Clinical Scoring Sistem-Toronto CSS). Nakon primjenjenih terapijskih procedura, vrijednosti i TSS-4 i Toronto CSS su se statistički značajno smanjile ( $p < 0,01$ ). Dužina trajanja dijabetesa, dužina trajanja simptoma polineuropatije, nivo glikoregulacije i indeks tjelesne mase nisu statistički značajno korelirali sa stepenom smanjenja TSS-4 ( $p > 0,05$ ), dok je nađena statistički značajna negativna korelacija između vrijednosti TSS-4 prije terapije i stepena njegovog smanjenja ( $p < 0,05$ ). Kombinovana primjena alfa-lipoinne kiseline i fizikalne terapije je efikasna u smanjenju subjektivnih simptoma i znakova dijabetesne polineuropatije. Terapijski odgovor je bolji ukoliko su simptomi polineuropatije manje izraženi.

**Ključne riječi:** dijabetesna polineuropatija, alfa-lipoinna kiselina, fizikalne procedure.

**Summary:** Diabetic polyneuropathy is the most common microvascular complication of diabetes. Alpha-lipoic acid and physical therapy are used in the treatment of this progressive disease. Aim of this study was to assess the efficacy of combined use of alpha-lipoic acid and physical therapy in patients with diabetic polyneuropathy and identify the factors which lead to a better therapeutic response. The study included 95 patients with diabetic polyneuropathy who were parenterally treated with alpha-lipoic acid in combination with the kinesiotherapy, vacuum compression therapy, carbon dioxide therapy and galvanic baths. The Neuropathy Total Symptom Score-4-TSS-4 and the Toronto Clinical Scoring System (Toronto CSS) were used to evaluate the effectiveness of the therapy. After the applied therapeutic procedures, the values of both TSS-4 and Toronto CSS statistically significantly decreased ( $p < 0.01$ ). The duration of diabetes, duration of symptoms of polyneuropathy, the level of glycemic control and body mass index were not significantly correlated with the degree of reduction in TSS-4 ( $p > 0.05$ ), while we found a statistically significant negative correlation between the value of TSS-4 before treatment and the degree of its reduction ( $p < 0.05$ ). The combined use of alpha-lipoic acid and physical therapy is effective in reducing subjective symptoms and signs of diabetic polyneuropathy. Therapeutic response is better if symptoms of neuropathy are less pronounced. Long-term studies of the efficacy of alpha-lipoic acid and physical therapy are needed, as well as the identification of factors that could affect better therapeutic response.

**Keywords:** diabetic polyneuropathy, alpha-lipoic acid, physical procedures

## UVOD

Dijabetesna neuropatija je (DN) je deskriptivni termin koji podrazumijeva subklinički ili klinički manifestan poremećaj funkcije i strukture perifernih nerava u dijabetesu u odsustvu drugih uzroka periferne neuropatije [1]. To je najčešća mikrovaskularna komplikacija dijabetesa koja je prisutna kod približno oko 50% pacijenata sa dijabetesom, koja dovodi do više hospitalizacija u odnosu na sve druge dijabetesne komplikacije i odgovorna je za 50-75% netraumatskih amputacija [1-3]. Procjene učestalosti dijabetesne neuropatije razlikuju se u velikoj mjeri, zbog razlike u vrsti pacijenata i korištenih dijagnostičkih metoda i kriterija [4]. Ukupna prevalenca DN u momentu dijagnostikovanja dijabetesa iznosi oko 10% i povećava se preko 50% pet i više godina nakon što je dijagnoza postavljena [5-7].

Najvažniji etiološki faktori koji su povezani sa pojavom DN su loša kontrola glikemije, dužina trajanja dijabetesa, životna dob, visceralna gojaznost, visina, hipertenzija, pušenje, hipoinsulinemija, dislipidemija, postojanje kardiovaskularnih bolesti, teške ketoacidoze i mikroalbuminurije [6,8].

DN može da se ispolji u više oblika, a najčešći i najvažniji je distalna, simetrična, sensorimotorna dijabetesna polineuropatija (DPN) i ona se često koristi kao sinonim za termin dijabetesna neuropatija [1]. Karakteriše se progresivnim poremećajem (gubitkom) senzibiliteta koji počinje distalno i širi se proksimalno u vidu čarapa i rukavica. Kada poremećaj senzibiliteta zahvati polovinu potkoljenica, onda počinje da se javlja i na gornjim ekstremitetima. U težim slučajevima je prisutna manje ili više izražena motorna slabost mišića. [9, 10]. Perforantne ulceracije su česte, naročito kod senzornih polineuropatija sa sporim razvojem [11]. Intenzitet subjektivnih tegoba najveći je u mirovanju, naročito noću. Sa progresijom bolesti remeti se san i odmor, umanjuje radna energija i narušava cjelokupan kvalitet života.

Iako su za liječenje DPN dostupni različiti lijekovi i nefarmakološki modaliteti koji ublažuju subjektivne tegobe, još uvijek ne postoji specifičan terapijski pristup koji bi usporio progresiju ovog stanja. Terapijski potencijal alfa-liponske kiseline (ALK) u tretmanu DPN primarno je povezan sa njenim antioksidantnim svojstvima, s obzirom na to da se smatra da je

upravo oksidacioni stres jedan od glavnih patofizioloških mehanizama nastanka ednotelijalne disfunkcije i oštećenja endotela krvnih sudova kod pacijenata sa dijabetesom [12, 13]. Fizikalna terapija u liječenju DPN posljednjih godina ima sve veći značaj, uglavnom zbog analgetskog i vazodilatatornog efekta.

Cilj rada je bio ispitati efikasnost kombinovane primjene ALK i fizikalne terapije kod pacijenata sa DPN i utvrditi da li dužina trajanja dijabetesa, dužina trajanja simptoma polineuropatije, nivo glikoregulacije, indeks tjelesne mase i izraženost simptoma polineuropatije prije terapije utiču na bolji terapijski odgovor.

## METODE RADA

Za izvođenje istraživanja dobijena je saglasnost Etičkog odbora Zavoda za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović“ u Banja Luci. U istraživanje je uključeno 95 pacijenata koji boluju od dijabetesa tip 1 ili 2, sa elektromioneurografski (EMNG) verifikovanom distalnom sensorimotornom DPN koji su liječeni u dnevnoj bolnici Odjeljenja IV Zavoda za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović“ u Banja Luci u periodu od septembra 2014. do marta 2015. godine. Svim pacijentima je parenteralno aplikovana ALK (600mg + 250ml 0,9% NaCl, intravenski) u trajanju od 14 dana. Pored ALK, terapijski protokol je obuhvatao kineziterapiju, vakumkompresivnu terapiju za donje ekstremitete, karbotretman i galvanske kupke. Kriterijumi za isključenje iz istraživanja su bili: miopatije, radikulopatije, neuropatije nedijabetesne etiologije, klinički manifestna periferna arterijska okluzivna bolest (tip II, III i IV po Fontenu- Dr Rene Fontaine), ulkusi na donjim ekstremitetima, aktivni malignitet, neliječena i loše regulisana arterijska hipertenzija (vrijednost sistolnog krvnog pritiska viša ili jednaka 140 mmHg i/ili dijastolnog viša ili jednaka 90mmHg), srčana insuficijencija (klasa II, III, IV prema New York Heart Associaton- NYHA klasifikaciji), insuficijencija jetre i bubrega, konzumiranje medikamenata za liječenje neuropatskog bola u prethodna 3 mjeseca (antidepresivi, gabapentin i/ili pregabalin).

Za procjenu efikasnosti terapije korišteni su Ukupni skor simptoma neuropatije (Neuropathy Total Symptom Score- 4-TSS-4) i Toronto klinički sistem bodovanja (Toronto Clinical Scoring Sistem -Toronto CSS). TSS-4 je skor koji se dobija ispitivanjem intenziteta (bez

simptoma, blago, umjereno, jako) i učestalosti (povremeno, često, stalno) 4 simptoma: bol, žarenje, mravinjanje i trnjenje. Ukupni skor može biti u rasponu od 0 (nema simptoma neuropatije) do 14,64 [14]. Toronto CSS je validan instrument za ocjenjivanje prisustva i težine DPN koji može da se koristi u praćenju DPN u kliničkim istraživanjima [15]. Konstruisan je da naglasi senzorne simptome i deficite koji su obično prisutni kod pacijenata sa DPN. Sastoji se iz 3 skora: skor simptoma, skor refleksa i senzornog test skora, čijim se sabiranjem dobija ukupni skor koji može biti u rasponu od 0 (nema neuropatije) do maksimum 19. Šest bodova se dobija iz skora simptoma, 8 iz refleksa donjih ekstremiteta i 5 iz senzornog ispitivanja. Skor simptoma se dobija sabiranjem odgovora vezanih za prisustvo ili odsustvo bola, ukočenosti, peckanja, slabosti i nestabilnosti u nogama i prisustvo ili odsustvo sličnih simptoma u gornjim ekstremitetima. Ispitivanje senzibiliteta se vrši na palcu stopala i ocjenjuje kao normalno ili nenormalno. Ispitivanje refleksa donjih ekstremiteta se ocjenjuje kao normalno, redukovano ili odsutno.

TSS-4 i Toronto CSS su rađeni inicijalno i po završetku terapije. Da bismo utvrdili klinički, a

#### REZULTATI

Istraživanje je obuhvatilo 95 pacijenata prosječne starosti 63,15 godina (opseg 34,00-81,00) koji boluju od dijabetesa tip 1 ili 2, u trajanju od 0,5 do 42,0 godine. Prosječni indeks tjelesne mase kod ispitanika je iznosio 27,07 (opseg 19,50-44,00), a vrijednost HbA1C 7,98 (opseg 5,10-14,72). Kliničke karakteristike pacijenata navedene su u tabeli 1.

ne samo statistički značajno smanjenje TSS-4, stepen smanjenja smo izražavali u procentima i računali prema sledećoj formuli  $\{[1-(TSS-4 \text{ poslije terapije} / TSS-4 \text{ prije terapije})] \times 100\}$ . Za klinički značajno smanjenje smatralo se smanjenje veće od 30%. Potom je rađena korelacija između stepena smanjenja TSS-4 i sledećih faktora: dužina trajanja dijabetesa, dužina trajanja simptoma DPN, vrijednosti HbA1C, indeksa tjelesne mase (body mass index-BMI) i vrijednosti TSS-4 prije uključenja u terapiju.

Za statističku obradu dobijenih podataka korišćen je programski paket „SPSS for Windows 21“. U sklopu deskriptivne statistike, numerička obilježja su prikazana putem mjera centralne tendencije (aritmetička sredina- $\bar{X}$ ) i mjera varijabiliteta (standardna devijacija-SD, opseg vrijednosti), a atributivna primjenom apsolutnih i relativnih brojeva frekvencija i procenata. Efikasnost terapijskog protokola procenjena je pomoću One Sample T-test-a, a korelacija između stepena smanjenja TSS-4 i ispitivanih faktora pomoću korelacione analize (Pearson-ov koeficijent korelacije). Statistički značajnim su se smatrale vrijednosti nivoa značajnosti  $p < 0,05$ .

Prosječan stepen smanjenja TSS-4 je iznosio  $46,39 \pm 27,33\%$ . Dužina trajanja dijabetesa, dužina trajanja simptoma DPN, vrijednost HbA1C i BMI nisu statistički značajno korelirali sa stepenom smanjenja TSS-4 ( $p > 0,05$ ), dok je nađena statistički značajna negativna korelacija između vrijednosti TSS-4 prije terapije i stepena smanjenja TSS-4 ( $p < 0,05$ ) (tabela 2).

Tabela 1. Kliničke karakteristike pacijenata  
Table 1. Clinical characteristics of patients

	Broj (%)	$\bar{X}\pm SD$
Godine		63,15±9,47
< 50 god.	8 (8,42%)	
50-69 god.	65 (68,42%)	
>70 god.	22 (23,16%)	
Pol		
Muški	61 (64,21%)	
Ženski	34 (35,79%)	
Tip dijabetesa		
Tip1	19 (20,00%)	
Tip2	76 (80,00%)	
Vrsta terapije		
Insulin	61 (64,21%)	
Oralna terapija	34 (35,79%)	
Trajanje dijabetesa (god.)		14,60±9,40
<5 godina	15 (15,79%)	
5-10 godina	26 (27,37%)	
10-20 godina	30 (31,58%)	
>20 godina	24 (25,26%)	
Trajanje simptoma DPN (god.)		5,87±3,92
HbA1C (%)		7,98±1,66
BMI (kg/cm <sup>2</sup> )		27,07±4,33
< 18,5		
18,5-24,99	34 (35,79%)	
25-29,99	40 (42,11%)	
>30	21 (22,10%)	

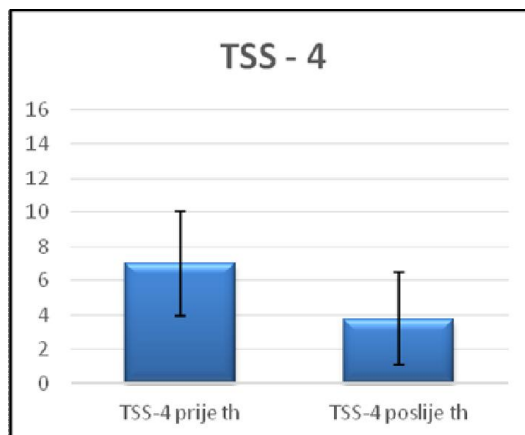
Tabela 2. Korelacije između stepena smanjenja TSS-4 i ispitivanih faktora  
Table 2. Correlations between the degree of reduction in TSS-4 and the investigated factors

Ispitivani faktori	r	p
Dužina trajanja DM	0,003	0,980
Dužina trajanja simptoma DPN	-0,091	0,432
HbA1C	-0,083	0,452
BMI	0,050	0,652
TSS-4 prije terapije	-0,216	0,037*

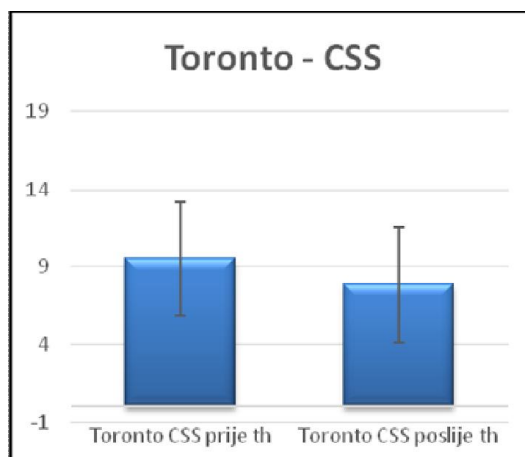
r-Pearson-ov koeficijent korelacije



Grafikon 1. Prosječna vrijednost TSS-4 prije i poslije terapije (th)  
Figure 1. The average value of TSS-4 before and after treatment



Grafikon 2. Prosječna vrijednost Toronto-CSS prije i poslije terapije (th)  
Figure 2. The average value of Toronto- CSS before and after treatment



#### DISKUSIJA

Rezultati navedenog istraživanja pokazuju da je kombinovana primjena ALK i fizikalne terapije efikasna u smanjenju subjektivnih simptoma i znakova (mjenjenih TSS-4 i Toronto CSS) kod pacijenata oboljelih od DPN. ALK je potentni antioksidans koji se koristi u liječenju simptomatske DPN u mnogim prospektivnim, placebo- kontrolisanim studijama [16-20].

U Sidnej studiji (SYDNEY 1 trial), parenteralna primjena ALK (600mg), tokom 3 sedmice, kod pacijenata sa simptomatskom DPN je bila povezana sa smanjenjem pozitivnih neuropatskih senzornih simptoma mjenjenih TSS i Skorom neuropatskih oštećenja (Neuropathy

Impairment Score-NIS), kao i sa poboljšanjem jedne komponente nervne provodljivosti (latence suralnog nerva) [16]. U Sidnej 2 studiji (SYDNEY 2 trial) je zaključeno da je optimalna doza ALK 600mg dnevno. Veće doze (1200 i 1800 mg) su bile povezane sa većom učestalošću neželjenih efekata (muka, povraćanje i vertigo), bez povećane efikasnosti [17]. Slični rezultati dobijeni su i u ALADIN I studiji u kojoj je statistički značajno smanjenje TSS bilo u grupi pacijenata koji su primali 600mg ALK u odnosu na placebo [18]. Naši rezultati pokazuju da tronedeljna parenteralna terapija sa ALK u dozi od 600mg zajedno sa fizikalnim procedurama

dovodi do statistički značajnog smanjenja TSS-4 i Toronto CSS.

Rezultati dugoročnije multicentrične randomizovane kontrolisane ALADIN III studije su pokazali da tronedeljna parenteralna primjena ALK, praćena šestomjesečnom oralnom terapijom, nema efekta na neuropatske simptome, mjerene TSS u odnosu na placebo, dok je za NIS nađena granična statistička značajnost nakon 7 mjeseci. [19] Navedeni terapijski protokol odgovara našem protokolu primjene ALK, mada u ovom istraživanju nismo prikazali rezultate nakon šestomjesečne oralne primjene ALK. U drugoj multicentričnoj randomizovanoj kontrolisanoj 4-godišnjoj studiji (NATHAN 1) je pokazano da je primjena ALK kod pacijenata sa blagom do umjerenom DPN povezana sa klinički značajnim poboljšanjem neuropatskog oštećenja i prevencijom progresije oštećenja, ali ne i sa komponentama nervne provodljivosti. [20]

U sistematskom pregledu i meta-analizi koja je obuhvatila 15 randomizovanih kontrolisanih studija zaključeno je da je liječenje sa ALK u dozi od 300-600 mg/dnevno, tokom 2-4 sedmice sigurno i da može značajno poboljšati i brzinu provodljivosti nerava i pozitivne neuropatske simptome. Međutim, dokazi ne mogu biti jaki, jer je većina studija uključenih u ovu meta-analizu imala slab metodološki kvalitet [21]. U sistematskom pregledu iz 2016. godine koji je uključio 27 randomizovanih kontrolisanih studija, sve studije su pokazale benefit ALK na simptome periferne dijabetesne neuropatije [8]. Za razliku od efikasnosti ALK, efikasnost modaliteta fizikalne terapije je nejasno definisana i manje istraživana u liječenju dijabetesne polineuropatije u kliničkim studijama. Najubjedljiviji dokazi postoje za primjenu kineziterapije koja povećava gustinu intraepidermalnih nervnih vlakana, kapacitet regeneracije i funkciju perifernih nerava, smanjuje bol i umor i poboljšava funkcionalni ishod neuropatije (uključujući ravnotežu, rizik od pada i parametre hoda) [22-25]. Od ostalih modaliteta fizikalne terapije, najčešće se primjenjuju transkutana električna nervna stimulacija (TENS), magnetoterapija i galvanske kupke [26-29], dok su vakumkompresivna terapija i karbo tretman manje primjenjivani i istraživani u liječenju dijabetesne polineuropatije [30-32].

U studiji koja je poredila efikasnost primjene kombinovanih fizikalnih procedura (stabilna

galvanizacija, impulsno elektromagnetno polje, transkutana električna nervna stimulacija-TENS i kineziterapija) u odnosu na liječenje alfa-liponskom kiselinom, nađeno je da obe metode liječenja poboljšavaju elektromioneurografske parametre (brzinu provodljivosti kroz n. peroneus i n. suralis) kod bolesnika sa dijabetesnom neuropatijom. [29] Varijabilnost protokola liječenja DPN i heterogenost primjenjivanih fizikalnih modaliteta je razlog zašto se rezultati mogu samo indirektno porediti u odnosu na druge i u odnosu na rezultate našeg istraživanja.

Naše istraživanje je, takodje, pokazalo da što su manje izraženi neuropatski simptomi, ishod liječenja je bolji, dok dužina trajanja dijabetesa, dužina trajanja simptoma DPN, nivo glikoregulacije i BMI ne utiču na bolji terapijski odgovor. O važnosti rane terapije, prije nastanka težih i ireverzibilnih promjena u nervima, izvještavali su i drugi autori [29]. U post-hoc analizi studije NATHAN 1, Zigler D i sar. su kao prediktivne faktore za prevenciju progresije neuropatije naveli stariju životnu dob, niži BMI, muški pol, normalan krvni pritisak, postojanje kardiovaskularnih bolesti (KVB), liječenje insulinom, duže trajanje dijabetesa i neuropatije, te veći stepen neuropatije [33]. Moguć razlog za izostanak korelacije navedenih faktora i stepena smanjenja TSS-4 u našem istraživanju je taj da prilikom uključivanja pacijenata u istraživanje nismo definisali ulazne kriterijume u pogledu navedenih faktora.

Najznačajnija ograničenja naše studije su nedostatak kontrolne grupe i kratko vrijeme praćenja pacijenata. Uticaj pojedinih fizikalnih procedura na stepen smanjenja praćenih skorova nismo ispitivali u ovoj studiji i zahtijeva dalja istraživanja.

#### ZAKLJUČAK

Kombinovana primjena alfa-liponske kiseline i fizikalne terapije je efikasna u smanjenju subjektivnih simptoma i znakova kod pacijenata sa DPN. Terapijski odgovor je bolji ukoliko su simptomi neuropatije manje izraženi, dok dužina trajanja dijabetesa, dužina trajanja simptoma DPN, nivo glikoregulacije i BMI ne utiču na bolji terapijski odgovor. Potrebna su dalja dugoročna istraživanja o efikasnosti alfa-liponske kiseline i fizikalne terapije na progresiju polineuropatije, kao i identifikacija prediktivnih faktora koji bi uticali na bolji ishod terapije.

LITERATURA:

- Gupta A, Gupta Y. Diabetic neuropathy: Part 1. *J Pak Med Assoc* 2014;64(6):714-8.
- Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther* 2008;120(1):1-34.
- Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, Kulkarni J, Boulton AJ. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care* 2011;34(10):2220-4.
- Kiani J, Moghimbeigi A, Azizkhani H, Kosarifard S. The prevalence and associated risk factors of peripheral diabetic neuropathy in Hamedan, Iran. *Arch Iran Med* 2013;16(1):17-9.
- Tabatabaei-Malazy, MR Mohajeri-Tehrani, SP Madani, R Heshmat, B Larijani. The Prevalence of Diabetic Peripheral Neuropathy and Related Factors. *Iran J Public Health* 2011; 40(3): 55-62.
- Qureshi MS, Iqbal M, Zahoor S, Ali J, Javed MU. Ambulatory screening of diabetic neuropathy and predictors of its severity in outpatient settings. *J Endocrinol Invest* 2017; 40(4):425-30.
- Cakici N, Fakkal TM, van Neck JW, Verhagen AP, Coert JH. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 2016;33(11):1466-76.
- Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, Shaw JE. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb Clin Neurol* 2014;126:3-22.
- Bagai K, Wilson JR, Khanna M, Song Y, Wang L, Fisher MA. Electrophysiological patterns of diabetic polyneuropathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2008;48(3-4):139-45.
- England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, et al. Distal symmetrical polyneuropathy: definition for clinical research. *Muscle Nerve* 2005; 31(1):113-23.
- Mygland A, Monstad P. Chronic polyneuropathies in Vest-Agder, Norway. *Eur J Neurol* 2001; 8(2):157-65.
- Rochette L, Ghibu S, Richard C, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. Direct and indirect antioxidant properties of L-lipoic acid and therapeutic potential. *Mol Nutr Food Res* 2013;57 (1): 114-25.
- Varkonyi T, Kempler P. Diabetic neuropathy: new strategies for treatment. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(2):99-108.
- Mendivil CO, Kattah W, Orduz A, Tique C, Cardenas JL, Patino JE. Neuropad for the detection of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complicat* 2016; 30(1):93-8.
- Bril V, Perkins BA. Validation of the Toronto Clinical Scoring System for Diabetic Polyneuropathy. *Diabetes Care* 2002;25(11):2048-52.
- Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, Hermann R, Kozlova N, Litchy WJ et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care* 2003;26(3):770-6.
- Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006;29(11):2365-70.
- Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meissner HP, Lobisch M, Schutte K et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 1995;38(12):1425-33.
- Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schutte K et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. *Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Diabetes Care* 1999;22(8):1296-301.
- Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, Boulton AJ, Vinik AI, Freeman R et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with  $\alpha$ -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care* 2011;34(9):2054-60.
- Han T, Bai J, Liu W, Hu Y. A systematic review and meta-analysis of  $\alpha$ -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol* 2012;167(4): 465-71.
- Kluding PM, Singleton JR, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ, Smith AG et al. Activity for Diabetic Polyneuropathy (ADAPT): Study Design and Protocol for a 2-Site Randomized Controlled Trial. *Phys Ther* 2017;97(1):20-31.
- Cooper MA, Kluding PM, Wright DE. Emerging Relationships between Exercise, Sensory Nerves, and Neuropathic Pain. *Front Neurosci* 2016;10:372.
- Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, Di Biase N, Candiello E, Leonetti F et al. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications*, 2006;20(4):216-23.
- Fisher MA, Langbein WE, Collins EG, Williams K, Corzine L. Physiological improvement with moderate exercise in type II diabetic neuropathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2007;47(1):23-8.
- Weintraub MI, Wolfe GI, Barohn RA, Cole SP, Parry GJ, Hayat G et al. Static magnetic field therapy for symptomatic diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84(5):736-46.
- Weintraub MI, Herrmann DN, Smith AG, Backonja MM, Cole SP. Pulsed electromagnetic fields to reduce diabetic neuropathic pain and stimulate neuronal repair: a randomized controlled trial. *Arch Phy Med Rehabil* 2009;90(7):1102-9.
- Najafi B, Crews RT, Wrobel JS. A novel plantar stimulation technology for improving protective sensation and postural control in patients with diabetic peripheral neuropathy: a double-blinded, randomized study. *Gerontology* 2013;59(5): 473-80.
- Grbović V, Jurišić-Skevin A, Djukić S, Stefanović S, Nurković J. Comparative analysis of the effects combined physical procedures and alpha-lipoic acid on the electroneurographic parameters of patients with distal sensorimotor diabetic polyneuropathy. *J Phys Ther Sci* 2016;28(2):432-7.
- Akbari A, Moodi H, Ghiasi F, Sagheb HM, Rashidi H. Effects of vacuum-compression therapy on healing of diabetic foot ulcers: randomized controlled trial. *J Rehabil Res Dev* 2007;44(5):631-6.
- Ubbink DT, van der Oord BM, Sobotka MR, Jacobs MJ. Effects of vacuum compression therapy on skin microcirculation in patients suffering from lower limb ischaemia. *Vasa* 2000;29(1):53-7.
- Finzgar M, Melik Z, Cankar K. Effect of transcutaneous application of gaseous carbon dioxide on cutaneous microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc* 2015;60(4):423-35.
- Ziegler D, Low PA, Freeman R, Tritschler H, Vinik AI. Predictors of improvement and progression of diabetic polyneuropathy following treatment with  $\alpha$ -lipoic acid for 4 years in the NATHAN 1 trial. *J Diabetes Complications* 2016;30(2):350-6.

UDK 616.12-008.313-085  
COBISS.SR-ID 254344972

SN 0350-2899. - Vol. 42, br. 3 (2017), str. 132-138.

## UTICAJ METABOLIČKOG SINDROMA NA STRUKTURNE ANOMALIJE, SISTOLNU I DIJASTOLNU FUNKCIJU LEVE KOMORE ODREĐIVANU EHOKARDIOGRAFIJOM U BOLESNIKA SA ATRIJALNOM FIBRILACIJOM

### THE EFFECT OF METABOLIC SYNDROME ON STRUCTURAL ANOMALIES, SYSTOLIC AND DIASTOLIC FUNCTION OF LEFT VENTRICLE DETERMINED USING ECHOCARDIOGRAPHY OF A PATIENT WITH ATRIAL FIBRILLATION

Anastasija Raščanin (1), Ivana Arandjelović (2), Mila Bastać (1), Dušan Bastać (1)

(1) INTERNISTIČKA ORDINACIJA "DR BASTAĆ", KOSANČIĆEV VENAC BR.16, ZAJEČAR,  
(2) ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR

**Sažetak:** Uvod: Atrijalna fibrilacija(AF) je najčešća pretkomorska aritmija i ima rastući trend širom sveta. Promena načina života, prestanak abususa alkoholnih pića, pušenja, fizičke neaktivnosti i psihološkog stresa umanjuje rizik od nastanka AF kod onih koji su za nju genetski predisponirani. Posebno se insistira na KV rizik faktorima prvenstveno gojaznosti, metabolički sindrom (ili pravilnije kardiometabolički), hipertenzija, dijabetes melitus, dislipidemija, opstruktivna apnea u snu. Metabolički sindrom (MSy) je rizik faktor za moždani udar I tromboembolizam. Cilj: Odrediti učestalost MSy u bolesnika sa AF koji imaju sistolnu i/ili dijasolnu disfunkciju i strukturne anomalije leve komore. Utvrditi koji ehokardiografski parametri karakterišu MSy u odnosu na bolesnike sa AF bez metaboličkog sindroma (NMSy). Materijal i metodi rada: Ovom retrospektivnom studijom su obuhvaćena 102 bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom koji se leče i redovno kontrolišu u Internističkoj ordinaciji "Dr Bastać" u Zaječaru. Sistolna funkcija leve komore je predstavljena ejectionom frakcijom leve komore (EF), a dijasolna odnosom Dopler brzine ranog dijasolnog punjenja leve komore - E i srednje brzine tkivnog doplera mitralnog anulusa (e'-e prim) - odnos E/e' (E/Eprim). Strukturne anomalije koje su bile u fokusu jesu masa leve komore indeksirana na telesnu površinu (LVMI) i dijametar leve pretkomore (LA). Rezultati: U ispitivanoj grupi sa AF, MSy je bio prisutan u 53/102 bolesnika (52%), a odsutan (NMSy) u 49/102 (48%). U podgrupi MSy polna struktura je bila: muškarci 42% a žene 58%, dok je kod NMSy obrnuto. Srednja vrednost ( $\bar{x}$ ) Ejectione frakcije leve komore(EF) je skoro identična u obe podrupe: MSy i NMSy ( $\bar{x}=55,7\pm 13,3\%$  versus  $55,2\pm 12,1\%$ ), NS,  $p=0,859$ . U individualnoj distribuciji u podgrupi MSy 7/53(13%) ima sniženu EF ( $\bar{x}=32\pm 5,0\%$ ) u odnosu na 4/49(8%) kod NMSy, ali bez statistički značajne razlike ( $X^2=0.601$ ). Normalan E/e' odnos utvrđen je u 16/53 osoba podgrupe MSy ili 30%, sa srednjom vrednošću  $7,3\pm 1,0$ , granični u 22 (42%) sa srednjom vrednošću  $10,8\pm 1,5$  i povišen u 15(28%) sa srednjom vrednošću  $18,5\pm 5,2$ . U NMSy E/e' ima sličnu distribuciju 25% ima normalnu vrednost E/e', graničnu 47% a povišen u 28% (nesignifikantna razlika - NS,  $p=0,800$ ). Stratifikacijom po polu žene sa MSy imaju patološki odnos E/e' u 81% a muškarci u 64%, ali nema statistički značajne razlike ( $Xi^2=0.505$ ). Međutim, žene sa MSy imaju statistički značajno težu dijasolnu disfunkciju kako u individualnoj distribuciji, tako i srednjim vrednostima, respektivno: 10/31 (33%)vs 5/22 (23%),  $19,7\pm 5,8$  versus  $16,3\pm 3,2$  nego muškarci (t test,  $p=0,04$ ). Indeks mase miokarda leve komore (LVMI) bio je u muškaraca sa MSy povišen u 16 (73%) sa  $\bar{x}=139\pm 23g/m^2$  a kod žena u 25(80%) sa  $\bar{x}=127\pm 38g/m^2$ , ali bez statistički značajne razlike ( $X^2=0.356$ ). Dijametar leve pretkomore je bio povišen u 95% muškaraca i 97% žena sa MetSy, ali bez statističke razlike u odnosu na NMSy, kako u srednjim vrednostima tako i u individualnoj disitribuciji. Zaključak: Metabolički sindrom (MSy) je prisutan u više od polovine bolesnika sa AF uz dominaciju ženskog pola. Sistolna funkcija se nije značajno razlikovala u AF kod prisustva MSy i bez njega (NMSy). Patološke vrednosti E/e' odnosa se ne razlikuju u bolesnika sa AF u odnosu na MSy i NMSy (70 vs 75%). Međutim, žene sa MSy imaju statistički značajno težu dijasolnu disfunkciju nego muškarci (t test,  $p=0,04$ ).

Adresa autora: Anastasija Raščanin, Internistička ordinacija "Dr Bastać", Kosančićev venac br.16, ZAJEČAR  
E-mail: anastasija\_rascanin@hotmail.com  
Rad primljen: 26.10.2017. Elektronska verzija objavljena: 15.01. 2018.

Hipertrofija leve komore u 73-80% slučajeva i dilatacija leve pretkomore 95-97% su redovni pratilac metaboličkog sindroma.

**Ključne reči:** Atrijalna fibrilacija, Metabolički sindrom, Ejekciona frakcija leve komore, Dijastolna funkcija leve komore, indeks mase miokarda leve komore

**Summary:** Introduction: Atrial fibrillation (AF) is the most common atrial arrhythmia and has a growing trend worldwide. Change in lifestyle, cessation of alcohol abuse, smoking, physical inactivity and psychological stress reduces the risk of AF occurrence in people with genetic predisposition. We insist on CV risk, primarily obesity, metabolic syndrome (or cardiometabolic), hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, obstructive sleep apnea. Metabolic syndrome (MSy) is a risk factor for stroke and thromboembolism. Aim of study: To determine the frequency of MSy in patients with AF who have systolic and/or diastolic dysfunction and structural anomalies of the left ventricle in a group of observed respondents. Determine which echocardiographic parameters characterize MSy in comparison to patients with AF without metabolic syndrome (NMSy). Material and methodology: This retrospective study includes a total of 102 patients with atrial fibrillation who are being treated and are regularly being checked in Internist Clinic "Dr Bastac" in Zaječar. Systolic function of left ventricle is presented with ejection fraction of left ventricle (EF) and diastolic function is presented with ratio of Doppler velocity of early diastolic filling of left ventricle-E and average velocity of tissue Doppler of mitral annulus (E prim) – ratio E/e'. Structural anomalies which were in focus are a mass of left ventricle indexed on body surface (LVMI) and diameter of left atrium (LA). Results: In the target group with AF, MSy was present with 53/102 patients (50%) and absent (NMSy) with 49/102 (48%). In the MSy subgroup, gender structure was: men 40% and women 58% and vice versa with NMSy subgroup. Average value of ejection fraction of left ventricle is almost identical in both subgroups: MSy and NMSy ( $55,7 \pm 13,3\%$  versus  $55,2 \pm 12,1\%$ ), NS,  $p=0,859$ . With individual distribution of MSy subgroup 7/53 (13%) have lower EF ( $32 \pm 5,0\%$ ) relative to 4/49 (8%) with NMSy but without statistically significant difference ( $X^2=0,601$ ). Normal E/e' ratio is determined in 16/53 patients in MSy subgroup or 30%, with average value of  $7,3 \pm 1,0$ , borderline in 22 (42%) with average value of  $10,8 \pm 1,5$  and increased in 15 (28%) with average value of  $18,5 \pm 5,2$ . In NMSy subgroup E/e' has similar distribution: 25% have normal E/e' value, 47% have borderline value and 28% have increased value (insignificant difference,  $p=0,800$ ). If we observe gender stratification, 81% of women and 64% of men with MSy have pathological E/e' ratio, but there is no statistically relevant difference ( $Xi^2=0,505$ ). However, women with MSy have, statistically, more severe diastolic dysfunction both in individual distribution, and in average values, respectively: 10/31(33%) vs 5/22(23%),  $19,7 \pm 5,8$  versus  $16,3 \pm 3,2$  than men (t test,  $p=0,04$ ). LVMI in men with MSy was increased in 16 (73%) with  $X_{mean}=139 \pm 23g/m^2$ , and in women in 25 (80%) with  $X_{mean}=127 \pm 38g/m^2$  but without statistically significant difference ( $X^2=0,356$ ). Diameter of left atrium was increased in 95% men and 97% women with MetSy but without statistical difference relative to NMSy, both with average values and individual distribution. Conclusion: Metabolic syndrome (MSy) is present in more than half of patients with atrial fibrillation (AF), and patients are mostly women. Systolic function was not significantly different in AF with MSy presence and without it (NMSy). Pathological values of E/ e' ratio are no different in patients with atrial fibrillation than with MSy and NMSy (70 vs 75%). However, women with MSY have statistically much severe diastolic dysfunction than men (T-test,  $p=0,04$ ). Hypertrophy of left ventricle in 73-80% cases and dilatation of left atrium 95-97% regularly accompany metabolic syndrome.

**Keywords:** Atrial fibrillation, metabolic syndrome, ejection fraction of left ventricle, diastolic function of left ventricle, index of myocardial mass of left ventricle.

#### UVOD

Atrijalna fibrilacija (AF) je najčešća pretkomorska aritmija na svetu. I pored velikog interesovanja i istraživanja na ovu temu, podaci koje imamo ne razjašnjavaju u dovoljnoj meri etiologiju i patogenezu ove aritmije [1]. Atrijalna fibrilacija je povezana sa pet puta većim rizikom od moždanog udara u poređenju sa sinusnim ritmom [2]. Tromboembolijske

komplikacije najčešće nastaju zbog formiranja tromba u levoj pretkomori, odnosno njenoj aurikuli, čak i nakon kratkog trajanja atrijalne fibrilacije (oko 24 h i manje čak samo 6 minuta). U poređenju sa muškarcima, žene svih starosnih grupa imaju povišen rizik od moždanog udara u AF [3]. Moždani udar koji se javlja kod osoba sa AF i metaboličkim sindromom je mnogo ozbiljniji, češće dovodi do smrtnog ishoda i

dovodi do veće nesposobnosti nego moždani udar druge etiologije [2]. Oko polovine pacijenata sa AF umire zbog neke od bolesti srca kao što su srčana insuficijencija i infarkt miokarda, često naprasno. Jedna trećina umire od drugih bolesti koje nisu povezane sa kardiovaskularnim sistemom kao što su maligniteti i respiratorne bolesti a ostatak pacijenta sa atrijalnom fibrilacijom umire od moždanog udara ili krvarenja [4]. U poslednjih nekoliko decenija, postoje dokazi koji ukazuju da AF ima značajnu povezanost sa metaboličkim sindromom [5]. Metabolički sindrom (sindrom insulinske rezistencije, kardiometabolički sindrom) važan je faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa tipa 2. Čini ga više poremećaja metabolizma koji obuhvataju insulinsku rezistenciju, hipertenziju, dislipidemiju, centralnu gojaznost i disfunkciju endotela krvnih sudova. Tačan uzrok nastanka MS nije poznat i može da bude multifaktorijalan. Insulinska rezistencija je centralni poremećaj u metaboličkom sindromu [6]. Međunarodno udruženje za dijabetes dalo je definiciju i kriterijume koji moraju da budu ispunjeni da bi postojao metabolički sindrom. Metabolički sindrom se definiše kao prisustvo centralne gojaznosti i još dva faktora od ukupno četiri a to su: nizak nivo HDL holesterola, povišeni trigliceridi, arterijska hipertenzija i hiperglikemija ili ranije dijagnostikovani dijabetes [7].

#### *Materijal i metode*

Ovom retrospektivnom studijom obuhvaćena su 102 bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom (AF) oba pola, koji su se lečili i redovno kontrolisali u Internističkoj ordinaciji „Dr Bastać“ u Zaječaru. Pacijenti su prvo podeljeni u dve grupe, na one koji imaju centralnu gojaznost i na one koji je nemaju. Zatim smo kod onih koji imaju centralnu gojaznost tražili ostale faktore koji karakterišu metabolički sindrom prema kriterijumima koje je dala Međunarodna federacija za dijabetes (IDF). Centralna gojaznost se definiše kao obim struka  $\geq 95$  cm za muškarce i  $\geq 80$  cm za žene. Obim struka je meren fleksibilnim metrom i to na sredini linije koja spaja spinu illiacu anterior superior i rebarni luk. Hipertrigliceridemija je postojala ukoliko su trigliceridi bili veći od 1,7 mmol/l a nizak nivo HDL holesterola ukoliko je HDL holesterol bio manji od 1.0 mmol/l za muškarce i 1.3 mmol/l za žene. Arterijska hipertenzija (prehipertenzija) je definisana kao

sistolni pritisak veći ili jednak od 130 i/ili dijastolni pritisak veći ili jednak od 85 mmHg. Krvni pritisak je meren aneroid manometrom pri dolasku pacijenta u ordinaciju i još jednom nakon odmora u trajanju od 10 minuta. Hiperglikemija je postojala ukoliko je glikemija našte u dva navrata veća od 5.5 mmol/l i/ili prethodno dijagnostikovani dijabetes tip 2 (OGTT, HbA1c). Ehokardiografsko ispitivanje je vršeno na aparatima Toshiba Xario CV i Ge Vivid 7 dimension. Sistolna funkcija je predstavljena ejekcionom frakcijom leve komore (EF). Ejekciona frakcija ima sledeće referentne vrednosti: EF je normalna ukoliko je veća od 50%, granična od 40-49 % i snižena ukoliko je manja od 40 %. Dijastolna funkcija je najbolje reprezentovana odnosom transmitralne E brzine dobijene Pulsnim Dopplerom i srednje vrednosti brzina e' mitralnog anulusa (septalnog i lateralnog) na Tkivnom dopleru (Tissue Doppler imaging -TDI). Taj odnos E/e' je normalan kada je  $< 8$ , graničan 8-14 i povišen  $> 14$ . Takođe je praćena i masa leve komore dobijena kombinovanim merenjem M-mod/B mod formulom po Teicholzu indeksirana na telesnu površinu. Referentne vrednosti za hipertrofiju leve komore jesu :  $> 95$  g/m<sup>2</sup> za ženski pol,  $> 115$  g/m<sup>2</sup> za muški pol. Dijametar leve pretkomore je dobijen kombinovanim direktnim merenjem M-mod/B mod sa normalnim vrednostima  $< 38$  mm za ženski pol i  $< 40$  mm za muški pol.

#### REZULTATI

Glavne kliničke i biohemijske karakteristike ispitivanih grupa date su u tabeli 1.

U ispitivanoj grupi sa atrijalnom fibrilacijom, metabolički sindrom je bio prisutan kod 53/102 (52%) pacijenta a odsutan kod 49/102 (48%) (grafikon 1).

U podgrupi sa MS žene su činile 58%, dok je u podgrupi bez metaboličkog sindroma situacija bila obrnuta. Srednja vrednost ejekcione frakcije (EF) je bila gotovo identična u obe podgrupe ( $\bar{x}=55,7 \pm 13,3\%$  versus  $55,2 \pm 12,1\%$ ), razlika nije statistički značajna ( $p=0,859$ ). U individualnoj distribuciji u podgrupi sa MS 7/53 (13%) ima sniženu EF ( $32 \pm 5,0\%$ ) u odnosu na 4/49 (8%) u podgrupi bez MS ali bez statistički značajne razlike ( $X^2=0.601$ ).

Normalan E/e' odnos utvrđen je u 16/53 osoba podgrupe MSy ili 30%, sa srednjom

vrednošću  $7,3 \pm 1,0$ , granični u 22 (42%) sa srednjom vrednošću  $10,8 \pm 1,5$  i povišen u 15 (28%) sa srednjom vrednošću  $18,5 \pm 5,2$ . U NMSy E/e' ima sličnu distribuciju: 25% ima normalnu vrednost E/e', graničnu 47%, a povišenu 28% (nesignifikantna razlika,  $p=0,800$ ) (grafikon 2).

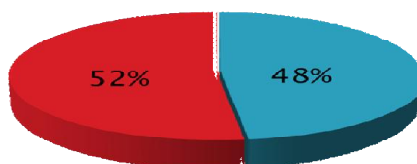
Stratifikacijom po polu, žene sa MSy imaju patološki odnos E/e' u 81% a muškarci u

64%, ali bez statistički značajne razlike ( $\chi^2=0,505$ ). Medjutim, žene sa MSy imaju statistički značajno težu dijastolnu disfunkciju kako u individualnoj distribuciji, tako i srednjim vrednostima, respektivno:  $10/31$  (33%) vs  $5/22$  (23%) odnosno E/e'-  $19,7 \pm 5,8$  versus  $16,3 \pm 3,2$  nego muškarci (t test,  $p=0,04$ ) (grafikon 3).

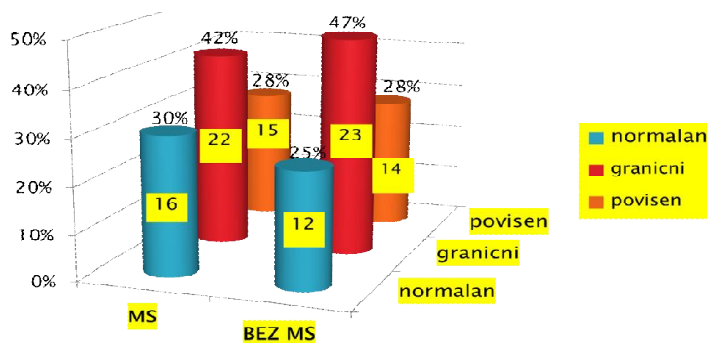
Tabela 1. Glavne karakteristike ispitivane grupe  
Table 1. Main characteristics of target group.

Ukupan broj pts. sa AF N=102	Pacijenti koji imaju MSy N=53/102	Pacijenti koji nemaju MSy N=49/102	Statsistička značajnost
Pol (Muškarci/žene, %)	Muškarci: 22/53 (42%)	Muškarci: 27/49(55%)	P<0,05
	Žene: 31/53 (58%)	Žene: 22/49 (45%)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm SD$ )	$31 \pm 5.1$	$29.9 \pm 5$	NS
Glikemija (mmol/L, $\bar{x} \pm SD$ )	$8.1 \pm 11.3$	$5.6 \pm 1.3$	P<0,01
Trigliceridi (mmol/L, $\bar{x} \pm SD$ )	$4.0 \pm 14.5$	$1.3 \pm 0.5$	P<0,01
Pritisak (mmHg, $\bar{x} \pm SD$ ) (sistolni/dijastolni)	$149 \pm 15.7$	$143 \pm 18.8$	NS
	$87 \pm 9.3$	$85 \pm 13$	NS

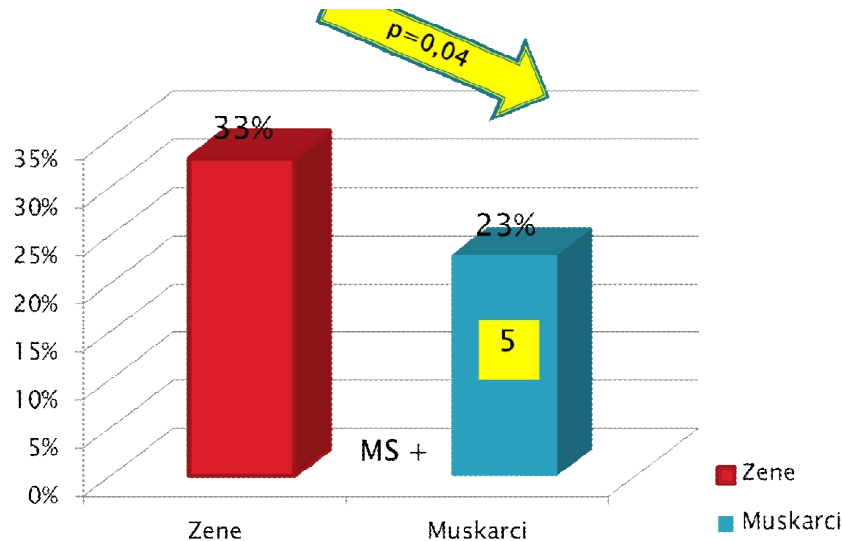
Grafikon 1. Distribucija metaboličkog sindroma u grupi sa atrijalnom fibrilacijom  
Chart 1. Distribution of metabolic syndrome in a group with atrial fibrillation



Grafikon 2. E/e' odnos u podgrupi sa MS i u podgrupi bez MS  
Chart 2. E/e' ratio in a subgroup with MS and in a subgroup without MS



Grafikon 3. Odnos E/e' u grupi sa metaboličkim sindromom u odnosu na pol  
 Chart 3. E/e' ratio in a group with metabolic syndrome relative to gender



Indeks mase miokarda leve komore (LVMI) bio je u muškaraca sa MSy povišen u 16 (73%) sa  $\bar{x}=139\pm 23\text{g/m}^2$  a kod žena u 25 (80%) sa  $\bar{x}=127\pm 38\text{g/m}^2$  ali bez statistički značajne razlike ( $X^2=0.356$ ). Dijametar leve pretkomore je bio povišen u 95% muškaraca i 97% žena sa metaboličkim Sindromom, ali bez statističke razlike u odnosu na NMSy, kako u srednjim vrednostima tako i u individualnoj dsitribuciji.

#### DISKUSIJA

Metabolički sindrom i atrijalna fibrilacija su povezani sa KVS morbiditetom i mortalitetom [1]. Uprkos uticaju na mortalitet i morbiditet, naše razumevanje etiologije i patofiziologije ovih bolesti je još uvek inkompletan [5]. Unazad nekoliko godina postoje dokazi da AF ima signifikantnu korelaciju sa metaboličkim sindromom (MSy). U našoj grupi od 102 ispitanika više od polovine 53 (52%) pacijenata ima metabolički sindrom. Izgleda da je AF značajnije povezana sa nekim specifičnim komponentama metaboličkog sindroma u odnosu na druge, posebno gojaznošću i hipertenzijom [5]. Veliki je značaj da se odredi precizna veza između ova dva entiteta, pogotovu zbog činjenice da su faktori rizika koji čine MS

uglavnom korektabilni. Studije koje su sprovedene i koje su upoređivale žene sa AF i muškarce sa AF pokazale su da su žene u znatno većem riziku od moždanog udara, KVS smrti i srčane isuficijencije [3].

Postoje specifičnosti u analizi dijastolne funkcije putem ehokardiografije u atrijalnoj fibrilaciji, zbog velike varijabilnosti u trajanju ciklusa i velikoj varijaciji dijastolnih brzina, te odsustvu atrijalne kontrakcije (A talasa), prema najnovijim zajedničkim Evropskim i Američkim preporukama za evaluaciju dijastolne funkcije [8]. Dokazano je da dijastolna disfunkcija, kao posledica metaboličkog sindroma, uzrokuje dilataciju leve pretkomore koja može da dovede do atrijalne fibrilacije [9]. Dijastolna funkcija je najbolje reprezentovana u AF odnosom transmitralne E brzine dobijene Pulsnim Dopplerom i srednje vrednosti brzina e' mitralnog anulusa (septalnog i lateralnog) na Tkivnom dopleru- e' kada se mere tri ciklusa srednje dužine, pa su uzimane srednje E vrednost i srednje vrednosti e' septalnog i lateralnog mitralnog anulusa.

U diskusiji o rezultatima treba naglasiti da i u razvijenim, kao i zemljama u razvoju prema starosti podešena incidenca i prevalenca AF je niža u žena, dok je rizik od smrti nešto viši



u žena nego u muškaraca sa AF [10]. Žene sa AF imaju dodatni rizik za moždani udar, posebno u starijoj dobi [11,12] čak i kada su antikoagulisane sa varfarinom [13, 14]. U našim rezultatima žene sa MSy imaju statistički značajno težu dijastolnu funkciju nego muškarci, kako u individualnoj distribuciji, tako i srednjim vrednostima, respektivno: 10/31(33%) vs 5/22 (23%),  $19,7 \pm 5,8$  versus  $16,3 \pm 3,2$  nego muškarci (t test,  $p=0,04$ ).

Metabolički sindrom se sastoji se od grupe aterosklerotskih rizik faktora a mnogi od njih su umešani u genezu AF. U prospektivnoj opservacionoj kohorti sa 28449 osoba, od toga 4544 sa MSy, ispitivan je rizik od razvoja AF de novo tokom 4,5 godine [15]. Kod njih se AF de novo razvila u 265 osoba (105 žena). Među komponentama metaboličkog sindroma gojaznost (HR 1.64), povišen TA (HR, 1.69), HDL holesterol (HR, 1.52) i insulinska rezistencija (HR, 1.44) su pokazale povišen rizik za razvoj AF. MSy je udružen sa povišenim rizikom od AF i važan je u patogenezi AF prvenstveno preko razvoja dijastolne disfunkcije leve komore i hipertrofije miokarda [17]. U našoj studiji 70% ispitanika sa MSy ima dijastolnu disfunkciju srednjeg i težeg stepena (granični i povišen odnos E/e') dok u onih bez MSy u 75%, koja je uzrokovana drugim rizik faktorima.

Hipertrofija leve komore prezentovana je Indeksom mase miokarda leve komore (LVMI) koji je bio u muškaraca sa MSy povišen u 16 (73%) sa  $X_{sr}=139 \pm 23 \text{g/m}^2$  a kod žena u 25 (80%) sa  $X_{sr}=127 \pm 38 \text{g/m}^2$ , ali bez statistički značajne razlike ( $X^2=0.356$ ) u odnosu na NMSy. Apridonize T. i saradnici su našli prevalencu hipertrofije LV u metaboličkom sindromu u 81%

versus 58% kod NMSy(16). U našoj zemlji postoji samo jedan rad o udruženosti dijastolne disfunkcije i metaboličkog sindroma, ali su isključeni pacijenti sa atrijalnom fibrilacijom [18]

Dijametar leve pretkomore je bio povišen u 95% muškaraca i 97% žena sa MSy, ali bez statističke razlike u odnosu na NMSy, kako u srednjim vrednostima tako i u individualnoj disitribuciji, što se objašnjava hetergenim rizik faktorima i uzrocima AF (genetski faktori, gojaznost i hipertenzija bez metaboličkog sindroma, ateroskleroza, itd.). Medjutim u nekoagulisanih AF pacijenata transezofagealanom ehokardiografijom su Chen i saradnici [19] našli kod dilatacije leve pretkomore i aurikule, tromb što je je statistički značajno povezano sa metaboličkim sindromom. MSy je od pomoći u identifikaciji rizičnih za razvoj tromba leve pretkomore i aurikule u pacijenata sa niskim CHA2DS2-VASc skorom AF.

#### ZAKLJUČAK

Metabolički sindrom (MSy) je prisutan u više od polovine bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom (AF) sa dominacijom ženskog pola. Sistolna funkcija se nije značajno razlikovala u AF kod prisustva MSy i bez njega (NMSy). Patološke vrednosti E/e' odnosa se ne razlikuju u bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom u odnosu na MSy i NMSy (70 vs 75%). Medjutim, žene sa MSy imaju statistički značajno težu dijastolnu disfunkciju nego muškarci (t test,  $p=0,04$ ). Hipertrofija leve komore u 73-80% slučajeva i dilatacija leve pretkomore 95-97% su redovni pratilac metaboličkog sindroma.

#### LITERATURA

- Menezes AR, Lavie CJ, DiNicolantonio JJ, O'Keefe J, Morin DP et al. Atrial fibrillation in the 21st century: a current understanding of risk factors and primary prevention strategies. *Mayo Clin Proc* 2013; 88(4): 394-409.
- Potpara TS, Lip GY. Oral anticoagulant therapy in atrial fibrillation patients at high stroke and bleeding risk. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015; 58(2): 177-94.
- Potpara T, Polovina M. Savremeni pristup atrijalnoj fibrilaciji. In: Ostojić M, Kanjuh V, Beleslin B, editors. *Kardiologija*. Beograd: Zavod za udžbenike; 2011. p 839-849.
- Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, García-Pinilla JM. Causes of death in atrial fibrillation: Challenges and opportunities. *Trends Cardiovasc Med.* 2017; 27(7): 494-503.
- Menezes AR, Lavie CJ, Dinicolantonio JJ, O'Keefe J, Morin DP et al. Cardiometabolic risk factors and atrial fibrillation. *Rev Cardiovasc Med.* 2013; 14(2-4): 73-81.
- Marija M.Trišović. Prediktivna vrednost metaboličkog sindroma u proceni toka i ishoda trudnoće [disertacija]. Univerzitet u Beogradu;2015.
- Fauci AS, Braunwald E, Kasper D, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harisonov priručnik medicine*. 17.izdanje. Beograd; Data status; 2016.
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016; 17(12): 1321-1360.
- Jons C, Joergensen RM, Hassager C, Gang UJ, Dixen U, Hansen TF et al. Diastolic dysfunction predicts new-onset atrial fibrillation and cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction and depressed left ventricular systolic function: a CARISMA substudy. *Eur J Echocardiogr* 2010; 7: 602-7.

10. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37(38): 2893-2962.
11. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, Poci D. Gender-related differences in risk of cardiovascular morbidity and all-cause mortality in patients hospitalized with incident atrial fibrillation without concomitant diseases: A nationwide cohort study of 9519 patients. *Int J Cardiol* 2014; 177: 91-99.
12. Fang MC, Singer DE, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, Go AS. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2005; 112: 1687-1691.
13. Pancholy SB, Sharma PS, Pancholy DS, Patel TM, Callans DJ, Marchlinski FE. Meta-analysis of gender differences in residual stroke risk and major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants. *Am J Cardiol* 2014; 113: 485-490.
14. Potpara TS, Marinkovic JM, Polovina MM, Stankovic GR, Seferovic PM, Ostojic MC, Lip GY. Gender-related differences in presentation, treatment and long-term outcome in patients with first-diagnosed atrial fibrillation and structurally normal heart: the Belgrade atrial fibrillation study. *Int J Cardiol* 2012; 161: 39-44.
15. Watanabe H, Tanabe N, Toru Watanabe, Darbar D, Roden DM, Sasaki S, et al. Metabolic Syndrome and Risk of Development of Atrial Fibrillation: The Niigata Preventive Medicine Study. *Circulation* 2008;117(10): 1255-1260.
16. Apridonidze T et al. Relation of components of the metabolic syndrome to the left ventricular geometry in hispanic and non-hispanic black adults. *Am J Cardiovasc Dis* 2011; 1: 84-91.
17. Petter K, Nyström, Axel C. Carlsson, Karin Leander, Ulf de Faire, Mai-Lis Hellenius, Bruna Gigante. Obesity, Metabolic Syndrome and Risk of Atrial Fibrillation: A Swedish, Prospective Cohort Study. *PLoS One* 2015; 10(5): 1271-11.
18. Penjašković D, Sakač D, Dejanović J, Zec R et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with metabolic syndrome. *Med Pregl* 2012; 65(1-2): 18-22.
19. Chen YY, Liu Q, Liu L, Shu XR, Su ZZ, Zhang HF et al. Effect of Metabolic Syndrome on Risk Stratification for Left Atrial or Left Atrial Appendage Thrombus Formation in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Chinese medical Journal* 2016; 129: 2395-2402.

UDK 616.345-006.6-089  
COBISS.SR-ID 254345996

SN 0350-2899. - Vol. 42, br. 3 (2017), str. 139-146.

## PRIMARNI KOLOREKTALNI KARCINOM U NAŠOJ KLINIČKOJ PRAKSI U PETOGODIŠNJEM PERIODU

### PRIMARY COLORECTAL CANCER IN OUR CLINICAL PRACTICE FOR A PERIOD OF FIVE YEARS

*Vladimir Davidović, Bojan Miladinov, Branislava Davidović*

OPŠTA BOLNICA KIKINDA, ĐURE JAKŠIĆA 110

**Sažetak:** UVOD: Kolorektalni karcinom (KRK) je najčešći maligni tumor digestivnog trakta. Od KRK godišnje u svetu oboli oko 1,2 miliona ljudi, što čini 9,8% svih obolelih od malignih bolesti. U Srbiji godišnje oboli oko 4000 osoba (od toga u Vojvodini oko 800), i to nešto više od polovine čini karcinom kolona, a nešto manje od polovine karcinom rektuma. CILJ: Prikazati distribuciju KRK prema polu, godinama starosti, anatomskim segmentima, TNM stadijumu, primenjene operativne tehnike, odrediti stopu ranog postoperativnog mortaliteta i prosečan broj dana hospitalizacije. PACIJENTI I METODE: Retrospektivna analitička studija. Uključeni su pacijenti koji su elektivno ili urgentno operisani zbog primarnog KRK na Odeljenju hirurgije Opšte bolnice u Kikindi, u periodu od 01.01.2012.-31.12.2016. godine. Za statističku analizu podataka korišćen je  $\chi^2$ -test. REZULTATI: Operisano je 196 pacijenata, 114 muškaraca i 82 žene ( $\chi^2=5,22$ ;  $p<0,05$ ), prosečne starosti  $67,45\pm 10,41$  godina (32-91). Mladih od 60 godina je bilo 40 (20,41%), a 156 (79,59%) starijih od 60 godina ( $\chi^2=68,65$ ;  $p<0,001$ ). KRK je najveću distribuciju imao u starosnoj grupi 60-79 godina (131 vs 65,  $\chi^2=22,22$ ;  $p<0,001$ ). Prosečan broj dana hospitalizacije po pacijentu iznosio je  $18,75\pm 11,05$  (2-89). 153 (78,06%) pacijenata je operisano elektivno, a 43 (21,94%) urgentno ( $\chi^2=61,74$ ;  $p<0,001$ ). Kod 132 (67,35%) pacijenata KRK je bio lokalizovan u rektumu i sigmoidnom kolonu, a kod 64 (32,65%) pacijenata u preostalim segmentima debelog creva ( $\chi^2=23,59$ ;  $p<0,001$ ). Urađeno je 37 (18,88%) desnih i 30 (15,31%) levih hemikolektomija, 18 (9,18%) subtotalnih i 4 (2,04%) totalnih kolektomija, 15 (7,65%) prednje-visokih i 45 (22,96%) prednje-niskih resekcija rektuma, 21 (10,71%) Miles-ovih procedura, 18 (9,18%) Hartmann-ovih procedura, 7 (3,57%) prizidnih "loop" kolostomija i 1 (0,51%) terminalna ileostomija. Kod 54 (27,55%) pacijenata je KRK bio u ranom (T1 i T2) stadijumu, a kod 142 (72,45%) u uznapređovalom (T3 i T4) stadijumu ( $\chi^2=39,26$ ;  $p<0,001$ ). Kod 172 (87,76%) pacijenata je dijagnostikovao adenokarcinom, kod 21 (10,71%) mucinozni adenokarcinom, kod 2 (1,02%) neuroendokrini tumor (carcinoid) i kod 1 (0,51%) karcinom ćelija pečatnog prstena. Metastaze u limfnim nodusima je imalo 110 (56,12%), a nije imalo 86 (43,88%) pacijenata ( $\chi^2=2,94$ ;  $p>0,05$ ). U perikoličnom masnom tkivu prosečno je pronađeno i histopatološki pregledano  $13,42\pm 3,4$  (6-24) limfnih čvorova. Makroskopski vidljive metastaze u trenutku operacije je imalo 42 (21,43%), a nije imalo 154 (78,57%) pacijenata ( $\chi^2=64,0$ ;  $p<0,001$ ). Stopa ranog postoperativnog mortaliteta za elektivno operisane pacijente je iznosila 9,15% (14/153) i 37,21% (16/43) za urgentno operisane pacijente ( $\chi^2=20,4$ ;  $p<0,001$ ). Ukupna stopa ranog postoperativnog mortaliteta iznosila je 15,31% (30/196). ZAKLJUČAK: KRK se 1,4 puta češće javlja kod muškaraca. Najzastupljeniji je u populaciji od 60-79 godina, mada je oko 20% obolelih mlađe od 60 godina. Iako se u lečenju KRK najčešće primenjuje elektivna hirurgija, oko 1/5 pacijenata se operiše urgentnom hirurgijom. Najčešća lokalizacija KRK je u rektumu (40%) i sigmoidnom kolonu (25%). U hirurškom lečenju se koriste dokazane operativne tehnike koje podrazumevaju resekciju tumora uz kreiranje crevnih anastomoza i/ili stoma, a u slučaju inoperabilnosti tumora neophodno je izvesti derivacione stome. Hirurško lečenje KRK zahteva relativno dugu hospitalizaciju (prosečno 2-3 nedelje). KRK se najčešće operiše u T3 stadijumu, sa prisutnim metastazama u limfnim čvorovima u više od 50% slučajeva. Po ovom istraživanju Dukes C stadijum je bio najviše zastupljen. Oko 20% pacijenata u trenutku operacije ima udaljene metastaze. Hirurgiju KRK prati visoka stopa ranog postoperativnog mortaliteta (oko 15%), i ona je statistički značajno veća kod pacijenata operisanih urgentnom hirurgijom.

**Ključne reči:** primarni kolorektalni karcinom; operativno lečenje; TNM stadijum

Adresa autora: Vladimir Davidović, Odeljenje za opštu i vaskularnu hirurgiju, Opšta bolnica Kikinda  
E-mail: davidovicvladimir@yahoo.com  
Rad primljen: 25.08.2017. Elektronska verzija objavljena: 15.01. 2018.  
www.tmg.org.rs

**Summary:** INTRODUCTION: Colorectal cancer (CRC) is the most common malignancy of the digestive tract. Annually in the world about 1.2 million people are affected from CRC, accounting for 9.8% of all patients with malignant diseases. In Serbia, annually are affected about 4,000 people (near 800 patients are from Vojvodina), slightly more than half is colon cancer and slightly less than half is rectal cancer. OBJECTIVE: To show the distribution of CRC by gender, age, the anatomical segments of the colon and TNM stage; to show the used surgical techniques and to determine the rate of early postoperative mortality and average number of days of hospitalization. PATIENTS AND METHODS: In a retrospective analytical study were included the patients who had elective or emergency surgery for primary CRC at the surgical ward of General Hospital Kikinda from January 1st 2012 to December 31st 2016. For statistical analysis we used  $\chi^2$ -test. RESULTS: Operation was performed in 196 patients, 114 men and 82 women ( $\chi^2 = 5.22$ ;  $p < 0.05$ ), mean age  $67.45 \pm 10.41$  years (32-91). 40 (20.41%) patients were under the age of 60 years, and 156 (79.59%) were over the age of 60 years ( $\chi^2 = 68.65$ ;  $p < 0.001$ ). CRC had the highest distribution in population of 60-79 years (131 vs 65,  $\chi^2 = 22.22$ ;  $p < 0.001$ ). Average number of days of hospitalization per patient was  $18.75 \pm 11.05$  (2-89). 153 (78.06%) patients were elective operated while 43 (21.94%) patients were emergency operated ( $\chi^2 = 61.74$ ;  $p < 0.001$ ). CRC was localized in the rectum and sigmoid colon in 132 (67.35%) patients, while in 64 (32.65%) patients it was in the remaining segments of the colon ( $\chi^2 = 23.59$ ;  $p < 0.001$ ). It was done 37 (18.88%) of the right and 30 (15.31%) of the left hemicolectomy, 18 (9.18%) of the subtotal and 4 (2.04%) of the total colectomy, 15 (7.65%) of the high-anterior and 45 (22.96%) of the low-anterior resection of the rectum, 21 (10.71%) Miles's procedure, 18 (9.18%) Hartmann's procedure, 7 (3.57%) "loop" colostomy and 1 (0.51%) the terminal ileostomy. CRC was in the early stage (T1,T2) in 54 (27.55%) patients, and in an advanced stage (T3,T4) in 142 (72.45%) patients ( $\chi^2 = 39.26$ ;  $p < 0.001$ ). Adenocarcinoma was diagnosed in 172 (87.76%) patients, mucinous adenocarcinoma in 21 (10.71%) patients, neuroendocrine tumor (carcinoid) in 2 (1.02%) patients and the signet ring cell carcinoma in 1 (0.51%) patient. 110 (56.12%) patients had metastases in the lymph nodes, while 86 (43.88%) patients didn't have metastases ( $\chi^2 = 2.94$ ;  $p > 0.05$ ). On average,  $13.42 \pm 3.4$  (6-24) of the lymph nodes in adipose tissue of colon or rectum were found and histopathologically examined. Macroscopically visible metastasis of remote organs were found in 42 (21.43%) patients at the time of operation, while in 154 (78.57%) patients were not found ( $\chi^2 = 64.0$ ;  $p < 0.001$ ). The rate of early postoperative mortality was 9.15% (14/153) for elective operated patients and 37.21% (16/43) for emergency operated patients ( $\chi^2 = 20.4$ ;  $p < 0.001$ ). The overall rate of early postoperative mortality was 15.31% (30/196). CONCLUSION: CRC occurs more in males for 1.4 times than in females. CRC is most common in the population of 60-79 years, although about 20% of patients are younger than 60 years. Although the most commonly used treatment of CRC is elective surgery, about 1/5 of patients undergo emergency surgery. The most common localization of CRC is in the rectum (40%) and sigmoid colon (25%). The proved operational techniques are using in surgical treatment of CRC that include resection of the tumor with the creation of intestinal anastomoses and/or stoma, while in the case of inoperability of the tumor is necessary to create the derivation stoma. Surgical treatment of CRC requires a relatively long hospitalization (average 2-3 weeks). CRCs are usually operated in the stage T3, with metastasis to the lymph nodes in more than 50% of the cases. Dukes C stage is the most frequent in this study. About 20% of patients have remote metastases at the time of surgery. Surgery of CRCs has a high rate of early postoperative mortality (about 15%), and it was significantly higher in patients emergency operated.

**Key words:** primary colorectal cancer; surgical treatment; TNM stage

#### UVOD

Kolorektalni karcinom (KRK) je najčešći maligni tumor digestivnog trakta [1]. Procenjuje se da godišnje u svetu od KRK oboli oko 1,2 miliona ljudi (oko 664.000 muškaraca i oko 571.000 žena), što čini 9,8% svih obolelih od malignih bolesti [2,3]. Prema standardizovanim stopama incidencije, KRK (17,3/100.000) je treći vodeći uzrok oboljevanja u svetu, odmah iza

karcinoma pluća (23/100.000) i karcinoma dojke (20,1/100.000). U Srbiji, prema podacima Globocan-a, standardizovana stopa incidencije za KRK za muškarce iznosi 33,6/100.000 i 20,9/100.000 za žene, što prosečno predstavlja 27/100.000 [3]. Poslednjih nekoliko godina, u Srbiji godišnje oboli oko 4000 osoba (od toga u Vojvodini oko 800), i to nešto više od polovine čini karcinom kolona, a nešto manje od polovine

karcinom rektuma [4]. U Srbiji je prisutan porast broja obolelih od KRK, što je slično drugim zemljama Istočne Evrope [5]. Po incidenciji oboljevanja od KRK, Srbija se nalazi na 22 mestu, a po mortalitetu na 6 mestu u Evropi što predstavlja poražavajući podatak [3]. Dok je u svetu petogodišnje preživljavanje od ovog oboljenja oko 50%, u Srbiji je tek oko 30%, pre svega zbog kasnog dijagnostikovanja bolesti i zakasnelog započinjanja lečenja [4]. Osnovni vid lečenja KRK je hirurški. Cilj ovog lečenja je da se odstrani primarni tumor sa lokoregionalnim limfnim čvorovima. Manje opsežne operacije indikovane su kod postojanja opsežnijih ili mnogobrojnih jetrenih metastaza, koje bolest čine suštinski inkurabilnom, a u cilju poboljšanja kvaliteta života. Za prognozu i određivanje postoperativnog lečenja neophodno je izvršiti stratifikaciju tumora prema stepenu uznapredovalosti, pri čemu se najčešće koristi TNM klasifikacija [4].

#### CILJ

Prikazati distribuciju KRK prema polu, godinama starosti, anatomskim segmentima debelog creva, TNM stadijumu, primenjene operativne tehnike, odrediti stopu ranog postoperativnog mortaliteta i prosečan broj dana hospitalizacije.

#### PACIJENTI I METODE

Retrospektivnom analizom obuhvaćeni su podaci dobijeni iz hirurških operativnih protokola, istorija bolesti i bolničkog informacionog sistema Heliant, za pacijente koji su elektivno ili urgentno operativno lečeni na Odeljenju za opštu hirurgiju Opšte bolnice u Kikindi zbog primarnog KRK, u periodu od 01. januara 2012. godine do 31. decembra 2016. godine. Za statističku analizu podataka korišćen je Pirsonov  $\chi^2$  – test. Dobijeni rezultati prikazani su pomoću tabela i grafikona i izraženi su numerički.

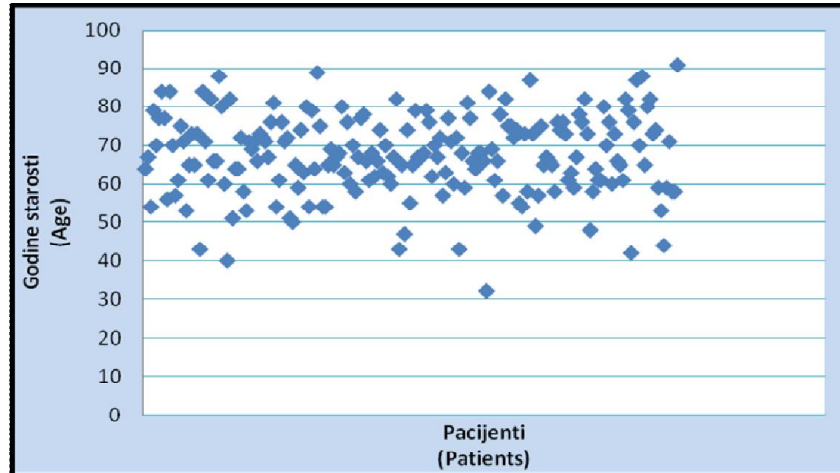
#### REZULTATI

Istraživanje je pokazalo da je tokom petogodišnjeg perioda na Odeljenju hirurgije Opšte bolnice u Kikindi, elektivno ili urgentno operativno lečeno 196 pacijenata zbog primarnog KRK (tabela 1), prosečne starosti  $67,45 \pm 10,41$  godina (32-91). Na grafikonu 1 prikazane su godine starosti svih pacijenata. Pacijenata mlađih od 60 godina je bilo 40 (20,41%), a 156 (79,59%) pacijenata je bilo starijih od 60 godina ( $\chi^2=68,65$ ;  $p<0,001$ ). KRK je najveću distribuciju imao u starosnoj grupi 60-79 godina (131 vs 65,  $\chi^2=22,22$ ;  $p<0,001$ ). Distribucija pacijenata operisanih zbog primarnog KRK prema godinama starosti, prikazana je na grafikonu 2.

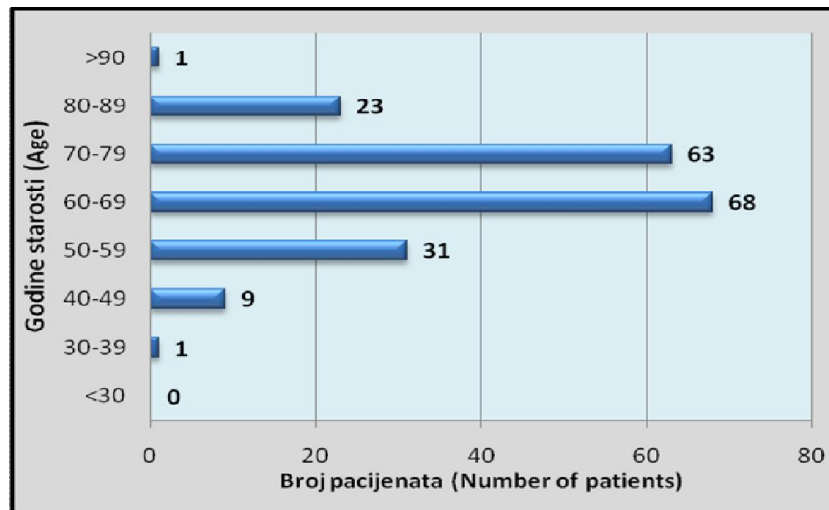
Tabela 1. Broj operisanih pacijenata od primarnog KRK po godinama  
Table 1. Number of treated patients from primary CRC per year

Godina (Year)	2012.	2013.	2014.	2015.	2016.	$\Sigma$
Broj pacijenata (Number of patients)	43 (21,94%)	40 (20,41%)	32 (16,32%)	40 (20,41%)	41 (20,92%)	196 (100%)

Grafikon 1. Godine starosti pacijenata  
Chart 1. The age of patients

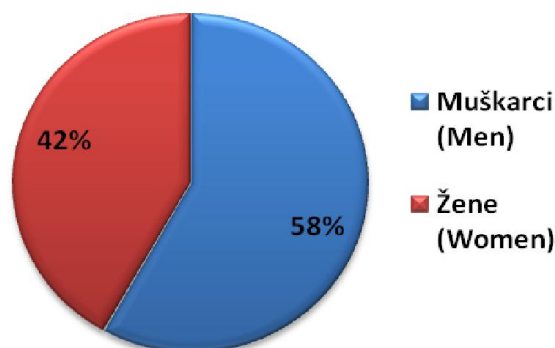


Grafikon 2. Starosna distribucija pacijenata  
Chart 2. The distribution of patients by age



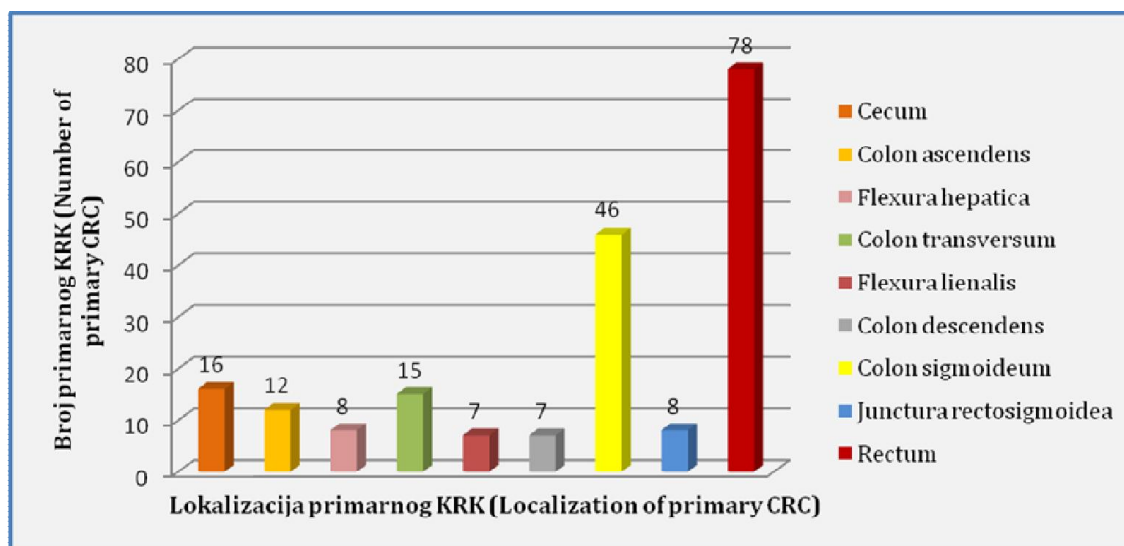
114 (58,16%) pacijenata je bilo muškog pola, a 82 (41,84%) pacijenata ženskog pola ( $\chi^2=5,22$ ;  $p<0,05$ ). KRK je 1,39 puta češće bio zastupljen u muškoj populaciji (grafikon 3).

Grafikon 3. Distribucija pacijenata prema polu  
Chart 3. Gender distribution



Prosečan broj dana hospitalizacije po pacijentu iznosio je  $18,75 \pm 11,05$  (2-89).

Grafikon 4. Distribucija primarnog KRK u zavisnosti od anatomskog segmenta debelog creva  
Chart 4. The distribution of the primary CRC depending on the anatomical segments of the colon



Od ukupnog broja operisanih pacijenata zbog primarnog KRK, njih 153 (78,06%) su operisani elektivno, dok su 43 (21,94%) pacijenata operisani urgentno, najčešće u stanjima ileusa, a ređe zbog tumorske perforacija creva i posledičnog peritonitisa ili

krvarenja uzrokovanih tumorom (153 vs 43;  $\chi^2=61,74$ ;  $p<0,001$ ). Distribucija primarnog KRK po određenim anatomskim segmentima prikazana je na grafikonu 4. Najčešća lokalizacija KRK je bila u predelu rektuma i sigmoidnog kolona (132 pacijenata; 67,35%), dok je kod 64

(32,65%) pacijenata karcinom bio lokalizovan u preostalim segmentima debelog creva sa približno sličnom distribucijom: u descendntnom kolonu kod 7 (3,57%) pacijenata, u lijenalnoj fleksuri kod 7 (3,57%) pacijenata, u transversalnom kolonu kod 15 (7,65%) pacijenata, u hepatalnoj fleksuri kod 8 (4,08%) pacijenata, u ascendentnom kolonu kod 12 (6,12%) pacijenata i u cekumu kod 16 (8,16%) pacijenata (132 vs 64,  $\chi^2=23,59$ ;  $p<0,001$ ).

Tipovi operacija primenjenih u hirurškom lečenju primarnog KRK, kao i njihov procentualni odnos prikazani su na tabeli 2. Kod 188 (95,92%) pacijenata je urađena resekcija primarnog tumora, dok je kod 8 (4,08%) pacijenata zbog uznapredovalosti i inoperabilnosti primarnog tumora izvedena derivaciona stoma (7 prizidnih tj. „loop“ kolostomija i 1 terminalna ileostomija).

Kada je u pitanju histopatološki tip primarnog KRK, kod 172 (87,76%) pacijenata je dijagnostikovao adenokarcinom, kod 21 (10,71%) pacijenta mucinozni adenokarcinom, kod 2 (1,02%) pacijenta je dijagnostikovao neuroendokrini tumor (carcinoid), dok je kod 1 (0,51%) pacijenta dijagnostikovao karcinom ćelija pečatnog prstena (signet ring cell carcinoma). Na grafikonu 5 dat je prikaz usklađenog patološkog i kliničkog TNM stadijuma KRK kod operisanih pacijenata koji

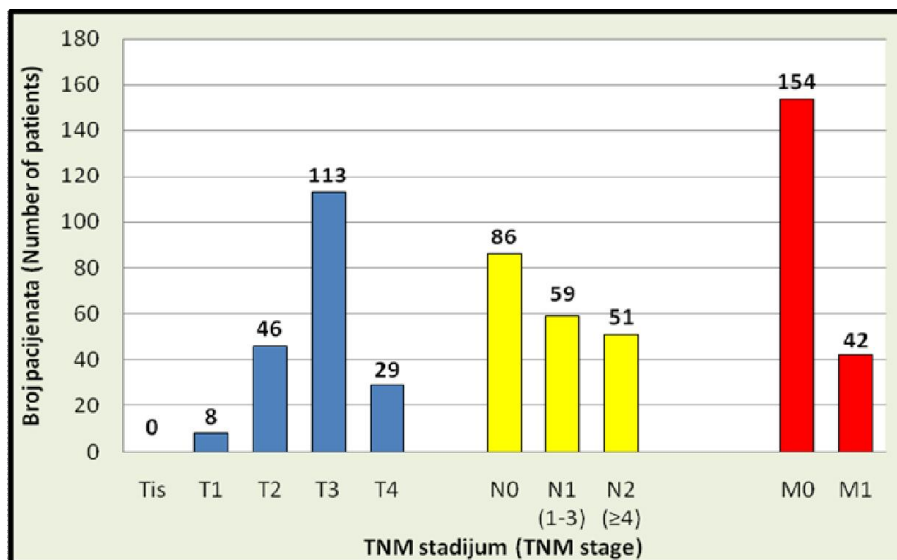
predstavlja jedan od najvažnijih faktora za prognozu bolesti. Kod 54 (27,55%) pacijenata je KRK bio u ranom (T1 i T2) stadijumu, dok je kod 142 (72,45%) pacijenata bio u uznapredovalom (T3 i T4) stadijumu (54 vs 142,  $\chi^2=39,26$ ;  $p<0,001$ ). Kod 86 (43,88%) pacijenata histopatološki nisu pronađene metastaze u limfnim nodusima masnog tkiva mezokolona odnosno mezorektuma, dok su kod 110 (56,12%) pacijenata histopatološki pronađene metastaze u limfnim nodusima (86 vs 110,  $\chi^2=2,94$ ;  $p>0,05$ ). U perikoličnom masnom tkivu prosečno je pronađeno i histopatološki pregledano  $13,42\pm 3,4$  (6-24) limfnih čvorova. Kod 154 (78,57%) pacijenata nije bilo prisutnih makroskopski vidljivih metastaza u trenutku operacije, dok su kod 42 (21,43%) pacijenata bile prisutne metastaze u trenutku operacije (154 vs 42,  $\chi^2=64,0$ ;  $p<0,001$ ). Od ukupnog broja operisanih, 30 pacijenata je preminulo u ranom postoperativnom periodu (tokom iste hospitalizacije) usled komplikacija. Od ukupnog broja preminulih pacijenta, njih 14 (46,67%) je operisano elektivnom hirurģijom, dok je njih 16 (53,33%) operisano urgentnom hirurģijom. Stopa mortaliteta u ranom postoperativnom periodu za pacijente operisane elektivnom hirurģijom je iznosila 9,15% (14/153), dok je stopa mortaliteta za pacijente operisane urgentnom hirurģijom iznosila 37,21% (16/43) ( $\chi^2=20,4$ ;  $p<0,001$ ). Ukupna stopa mortaliteta od primarnog KRK u ranom postoperativnom periodu iznosila je 15,31% (30/196).

Tabela 2. Operativne tehnike primenjene u lečenju primarnog KRK  
Table 2. Operating techniques applied in the treatment of primary CRC

TIP OPERACIJE (TYPE OF OPERATION)	BROJ OPERACIJA (NUMBER OF OPERATIONS)
Hemicolectomia l. dex. et anastomosis ileotransversalis	37 (18,88%)
Hemicolectomia l. sin. et anastomosis transversosigmoidalis	30 (15,31%)
Colectomia subtotalis et anastomosis ileosigmoidalis	18 (9,18%)
Colectomia totalis et anastomosis ileorectalis	4 (2,04%)
Resectio recti anterior superior et anastomosis colorectalis	15 (7,65%)
Resectio recti anterior inferior et anastomosis colorectalis (s. coloanalis) cum „loop“ ileostomia protectiva	45 (22,96%)
Amputatio recti abdominoperinealis sec. Miles	21 (10,71%)
Resectio recti (s. rectosigmoidalis) sec. Hartmann	18 (9,18%)
„Loop“ colostomia	7 (3,57%)
Ileostomia terminalis sec. Brooke	1 (0,51%)
	$\Sigma$ 196 (100%)



Grafikon 5. TNM stadijum primarnog KRK u operisanih pacijenata  
Chart 5. TNM stage of primary CRC in operated patients



#### DISKUSIJA

KRK je značajan medicinski problem širom sveta zbog stalno rastuće pojavnosti. Incidencija i smrtnost su u stalnom porastu u poslednjih tridesetak godina, sa prosečnom godišnjom stopom rasta od oko 3%, pa je po učestalosti KRK treći najčešći maligni tumor u svetu (iza raka pluća i dojke), a po smrtnosti na četvrtom mestu među svim malignim bolestima (iza raka pluća, želuca i jetre) [3,6,7]. Analiza obolevanja po polovima pokazuje da je KRK treći vodeći maligni tumor u muškoj, a drugi u ženskoj populaciji. Kod oba pola, najviše standardizovane stope incidencije za KRK su u Australiji, Novom Zelandu i Zapadnoj Evropi, a najniže u Centralnoj Americi i Maleziji [3,5]. Većina KRK se dijagnostikuje kod osoba starijih od 50 godina, mada 5-10 % obolelih je mlađe od 40 godina [4]. Sa starošću raste incidencija obolevanja od KRK, i po pravilu se udvostručuje u svakoj deceniji nakon 40. godine života [8]. Muškarci u odnosu na žene češće obolevaju od karcinoma kolona (1-1,6 puta), od karcinoma rektuma (1,5-1,7 puta) i od karcinoma rektosigmoidalnog prelaza (1,5-2,0 puta). Do sada nije razjašnjeno zašto muškarci više obolevaju, a kao mogući razlozi navode se češće prisutna abdominalna gojaznost kod muškaraca i da su češće pušači, kao i različit hormonski status između žena i muškaraca [3,5]. Rektum i sigmoidni kolon su mesta najčešće lokalizacije KRK [9]. U SAD-u jednu trećinu obolelih od KRK

čini karcinom rektuma [6]. Poslednjih decenija zapaža se trend promene lokalizacije KRK prema proksimalnim segmentima debelog creva [9]. Kod oko 20% pacijenata se dijagnoza KRK postavlja na operacionom stolu, tokom urgentne operacije (najčešće zbog ileusa). Morbiditet i mortalitet urgentnih operacija su značajno viši u odnosu na elektivne. Urgentnu hirurgiju KRK prati visok procenat kreiranih stoma, bilo privremenih ili trajnih. Mortalitet kod urgentnih operacija se kreće 15-20%, a morbiditet 40-50% [10]. Godišnje, u svetu, od KRK umre oko 609.000 osoba (7,1% svih umrlih od malignih bolesti), odnosno na svakih 9 minuta umre po jedna osoba od ovog oboljenja [2].

Gomez i saradnici su u studiji koja je obuhvatila 763 pacijenta od primarnog KRK u desetogodišnjem periodu, analizirali anatomske distribucije KRK. Tumore lokalizovane u predelu cekuma, ascendentnog kolona, hepatične fleksure, transverznog kolona i lijenalne fleksure su definisali kao desnostrane, dok su tumore u predelu descendentnog kolona, sigmoidnog kolona i rektuma definisali kao levostrane. Zaključili su da je 69% karcinoma imalo levostranu lokalizaciju, dok je 31% imalo desnostranu lokalizaciju. Anatomska distribucija KRK u ovom desetogodišnjem periodu je bila prilično stabilna, bez skretanja u lokalizaciji ka proksimalnom kolonu [11]. Peedikayil i saradnici su sprovedli retrospektivnu studiju koja je obuhvatila 220 pacijenata kojima je

kolonoskopski dokazan adenokarcinom debelog creva. Pacijenata mlađih od 40 godina je bilo 12,7%. Najveća distribucija je bila u starosnoj grupi 61-70 godina i iznosila je 31,8%. Kod 74% pacijenata KRK je bio lokalizovan distalno od lijenalne fleksure [12].

Kada je u pitanju histopatologija KRK, Brkić i Grgić navode da se u više od 95% slučajeva radi o adenokarcinomu različitog stepena zrelosti žlezda i sa različitom sposobnošću lučenja mucina. U oko 15% slučajeva histološkom slikom prevladava obilje mucina pa se takav tip naziva mucinozni karcinom. Ređi tipovi su skirozni karcinom (izražena fibrozna komponenta), skvamozni karcinom (u anorektalnom području) i melanokarcinom, a limfomi i karcinoidi se javljaju veoma retko [7].

Najvažniji prediktor ishoda je stadijum bolesti. Status regionalnih limfnih čvorova kod KRK predstavlja jedan od najvažnijih markera u tretmanu i preživljavanju bolesnika. Zato je veoma važno u okviru radikalne hirurške procedure uraditi i adekvatnu limfadenektomiju. Prema trenutno važećim standardima, neophodno je pregledati najmanje 12 limfnih čvorova kako bi se adekvatno procenio limfonodalni status. Prisustvo metastaza u 1-3 limfna čvora se označava kao N1, a u  $\geq 4$  limfna čvora kao N2 [5]. Ceelen i saradnici navode da je limfonodalni odnos (odnos između broja pozitivnih i ukupnog broja pregledanih limfnih žlezda) bolji prognostički faktor nego ukupan broj pozitivnih limfnih nodusa [13]. González i saradnici su sprovedli studiju koja je obuhvatila 100 pacijenata sa KRK koji su operativno lečeni

u Univerzitetnoj bolnici u Karakasu, i zaključili da se većina slučajeva dijagnostikuje u odmaklom stadijumu (Dukes B i C) [14].

#### ZAKLJUČAK

KRK se oko 1,4 puta češće javlja kod muškaraca. Najzastupljeniji je u starosnoj grupi od 60-79 godina, mada je oko 20% obolelih mlađe od 60 godina. Iako se u lečenju KRK-a najčešće primenjuje elektivna hirurgija, oko 1/5 pacijenata se operiše urgentnom hirurgijom, najčešće u stanjima ileusa uzrokovanim tumorskom opstrukcijom. Najčešća lokalizacija KRK-a je u rektumu (oko 40%) i sigmoidnom kolonu (oko 25%). U hirurškom lečenju se koriste dokazane operativne tehnike koje podrazumevaju resekciju tumora sa lokoregionalnim limfnim žlezdama u bloku, uz kreiranje crevnih anastomoza i/ili stoma (protektivnih ili terminalnih), a u slučaju uznapredovalosti i inoperabilnosti tumora neophodno je izvesti derivacione stome. Hirurško lečenje KRK-a zahteva relativno dugu hospitalizaciju (u proseku 2-3 nedelje). KRK se najčešće operiše u uznapredovalom stadijumu (T3 stadijum najčešće), sa prisutnim metastazama u limfnim čvorovima perikoličnog masnog tkiva u više od 50% slučajeva. Po ovom istraživanju Dukes C stadijum je najviše zastupljen. Oko 20% pacijenata u trenutku operacije ima udaljene metastaze. Hirurgiju KRK-a prati visoka stopa ranog postoperativnog mortaliteta (oko 15%), i ona je statistički značajno veća kod pacijenata operisanih urgentnom hirurgijom.

#### LITERATURA

- Brunnicardi FC, et al. Schwartz's Principles of Surgery. Tenth edition. Mc Graw Hill Education, 2015.
- Benson AB. Epidemiology, disease progression, and economic burden of colorectal cancer. *JMCP* 2007; 13: 5-18.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer* 2015; 136(5): E359-86.
- Breberina M, Petrović T, Radovanović Z. Bolesti tankog i debelog creva. U: Pajić D. Hirurgija, odabrana poglavlja. Novi Sad, Symbol, 2009; 1758-9.
- Krivokapić Z, et al. Karcinom rektuma. Beograd: Zavod za udžbenike, 2012.
- Jemal A, Siegal R, Ward E et al. Cancer statistics 2008. *CA cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
- Brkić T, Grgić M. Kolorektalni karcinom. *Medicus*. 2006; 15(1): 89-97.
- Joksimović Z. Kolorektalni karcinom. *Timočki Medicinski Glasnik*. 2016; 41 (Suppl 1): 10.
- Steele GD. The National Cancer Database report on colorectal cancer. *Cancer*. 1994; 74: 1979-89.
- Leitman IM, Sullivan JD, Brams D, DeCosse JJ. Multivariate analysis of morbidity and mortality from the initial surgical management of obstructing carcinoma of the colon. *Surg Gynecol Obstet*. 1992; 174(6): 513-8.
- Gomez D, Dalal Z, Raw E, Roberts C, Lyndon PJ. Anatomical distribution of colorectal cancer over a 10 year period in a district general hospital: is there a true "rightward shift"? *Postgrad Med J*. 2004; 80(949):667-9.
- Peedikayil MC, Nair P, Seena SM, Radhakrishnan L, Sadasivan S, Naryanan VA, et al. Colorectal cancer distribution in 220 Indian patients undergoing colonoscopy. *Indian J Gastroenterol*. 2009; 28(6):212-5.
- Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Prognostic value of the lymph node ratio in stage III colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17(11):2847-55.
- González H, Ruiz ME, Grases PJ. Colorectal cancer: anatomopathological findings in 100 cases treated with surgery. *G E N*. 1990; 44(2):134-40.

UDK 616.379-008.64  
COBISS.SR-ID 254347276

SN 0350-2899. - Vol. 42, br. 3 (2017), str. 147-154.

## UPITNIK PROCENE RIZIKA ZA TIP 2 DIJABETESA U PRAKSI

### QUESTIONNAIRE - RISK ASSESSMENT FOR TYPE 2 DIABETES IN PRACTICE

*Danijela Ćirić (1), Bratimirka Jelenković (1), Dragana Mitrović (2), Olgica Stanojlović (1)*

(1) ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR, (2) ZDRAVSTVENI CENTAR KNJAŽEVAC

**Sažetak:** Globalna epidemija dijabetesa je jedan od najvećih javno-zdravstvenih izazova 21.veka. Pojavi bolesti prethodi period predijabetesa koji može trajati više godina što omogućava da promenom životnih stilova sprečimo ili odložimo pojavu bolesti. CILJ RADA je utvrđivanje rizika za nastanak dijabetesa tip 2 u ordinaciji izabranog lekara u Domu zdravlja Zaječar i analiza pojedinačnih faktora rizika. MATERIJAL I METODE: Analizirani su upitnici koji su pacijentima popunjavani u ordinaciji izabranog lekara u periodu od dve godine. Obuhvaćeno je 169 ispitanika, od toga 68 muškaraca i 101 žena. REZULTATI: nađeno je da 38% muškaraca ima visok rizik za tip 2 dijabetesa, dok je taj broj kod žena 17%. Muški pol ima statistički značajno ( $p < 0.05$ ) veću učestalost visokog rizika za tip 2 dijabetesa u odnosu na ženski pol. Nema statističke značajnosti ( $p = 0,23$ ) u prosečnim godinama muškaraca koji imaju visok rizik za tip 2 dijabetesa u odnosu na one koji imaju manji rizik. Kod žena postoji statistički visoka značajnost ( $p = 0,0086$ ) između žena sa visokim rizikom (prosek godina 65,94) i onih sa manjim rizikom (prosek godina 57,84). Postoji značajna povezanost ITM i obima struka i visokog rizika za obolevanje od dijabetesa tip 2 kod osoba oba pola. Fizički je aktivno 83,82 % muškaraca i 89,11 % žena. Svakodnevna upotreba voća i povrća je prilično zastupljena u svim grupama rizika i kod oba pola. Učestalost povišenog krvnog pritiska naročito je prisutna kod muškaraca sa visokim rizikom, dok je kod žena sa niskim rizikom prisutna kod svake druge, a kod žena sa ostalim stepenom rizika prisutna je sa učestalošću od 80-90%. Svaki drugi muškarac sa visokim rizikom i svaka treća žena sa visokim rizikom ima pozitivno porodično opterećenje za dijabetes melitus tipa 2. Povišena vrednost glikemije pri rutinskom pregledu prisutna je kod 81% muškaraca sa visokim rizikom za obolevanje od dijabetesa tip 2 i kod 71 % žena sa visokim rizikom. Ako posmatramo mesto prebivališta, u grupi muškaraca sa visokim rizikom 47,06% su sa sela, dok je u grupi žena sa visokim rizikom podjednaka zastupljenost žena koje žive na selu i u gradu. ZAKLJUČAK: U populaciji od 169 (68 muškaraca) pacijenata Opšte medicine ZC Zaječar prevalenca predijabetesa je u muškarca 38% i značajno viša nego u žena-17%. Učestalost povišenog krvnog pritiska naročito je prisutna kod muškaraca sa visokim rizikom. Svakodnevna upotreba voća i povrća i fizička aktivnost je podjednako zastupljena u oba pola. Povišena vrednost glikemije pri rutinskom pregledu prisutna je kod 81% muškaraca i kod 71 % žena sa visokim rizikom za obolevanje od dijabetesa tip 2. Uz skrining metode za predijabetes, kao što je ovaj upitnik za korišćenje u opštoj medicini, potrebno je razvijati i testirati isplative metode edukacije i savetovanja pacijenata u cilju redukcije rizika za nastanak dijabetesa tip 2.

**Ključne reči:** dijabetes, predijabetes, skrining

**Summary:** Diabetes is a major public health problem that is approaching epidemic proportion globally. For people of high risk of developing type 2 diabetes, lifestyle changes can significantly reduce the risk. As general practitioners we want to calculate risk level for diabetes by using questionnaire, for 2 years long period. We asked 169 people, 68 of them was male and the other 101 was female. High risk for diabetes type 2 had 38,23 % of man and 16,83 % of women. The most frequently high risk of diabetes occur at man and the age is not important. In group with female, age take an important role. There is significant connection between BMI (Body Mass Index) and high waist circumference and high risk of diabetes type 2 at male et female. People of both sex are physical active and usually take fruit and vegetable every day. Male with high risk of diabetes type 2 have hypertension, also female, except female with low risk level. Family history is present at every other men and every third women. In group with high risk for diabetes both sex have had increased level of blood glucose. If we watched place for living, 47% of male with high risk lived in village, but in female group there is no difference. Risk factor which

Adresa autora: Danijela Ćirić, Zdravstveni centar Zaječar, Zaječar

E-mail: danijela1683@gmail.com

Rad primljen: 25.08.2017. Elektronska verzija objavljena: 15.01. 2018.

www.tmg.org.rs

have an important role for diabetes type 2 are family history, obesity, high level of blood glucose and hypertension. We should develop economic payable method for patients education if we want to reduce risk for diabetes.

**Key words:** diabetes, prediabetes, screening

#### UVOD

Diabetes mellitus je stanje hronične hiperglikemije, ali i poremećaja metabolizma masti i proteina koje nastaje kao posledica apsolutnog i/ili relativnog nedostatka insulina ili nedostatka dejstva insulina. U daljem toku bolesti dolazi do pojave komplikacija na malim krvnim sudovima (mikroangiopatije) i velikim krvnim sudovima (makroangiopatije). Danas je aktuelna etiološka klasifikacija dijabetesa, kojom su razdvojeni tipovi dijabetesa prema patogenetskim mehanizmima nastanka u 4 osnovne kategorije: tip 1 dijabetesa; tip 2 dijabetesa; drugi specifični oblici dijabetesa i gestacijski dijabetes.

Više od 90% obolelih ima tip 2 dijabetesa. Najveći broj osoba je starosti između 40 i 59 godina. Rizik obolevanja je približno isti kod oba pola, a simptomi su blagi i bolest često protiče neopaženo i otkriva se kada su već prisutne komplikacije [1].

Globalna epidemija dijabetesa je jedan od najvećih javno-zdravstvenih izazova 21. veka. Zbog uzroka povezanih sa dijabetesom u svetu svakih deset sekundi dve osobe obole i jedna umre od dijabetesa ili komplikacija dijabetesa. U svetu je 2011. godine sa dijabetesom živelo 366 miliona ljudi i umrlo je 4,6 miliona. Prema podacima Registra za dijabetes u Srbiji se godišnje evidentira 17000 novih slučajeva tip 2 dijabetesa, a u trenutku postavljanja dijagnoze trećina novoobolelih ima jednu ili više komplikacija. Srbija se u 2011. godini nalazila u grupi zemalja Evrope sa visokim stopama umiranja od dijabetesa, oko 3000 ljudi godišnje umre od šećerne bolesti ili njenih komplikacija, kao što su srčani i moždani udar i hronična bubrežna insuficijencija [2].

Procene ukazuju da će se u našoj zemlji do 2030. godine broj obolelih povećati do 730.000,

odnosno, 10,2% populacije. U Srbiji je u 2013-oj godini oko 710.000 osoba imalo dijabetes, ali je bilo samo 465.000 dijagnostikovanih i čak 245.000 je nedijagnostikovanih osoba.

Zbog velike zastupljenosti predijabetesa u opštoj populaciji, u našoj zemlji postoji Nacionalni program rane detekcije i prevencije tipa 2 dijabetesa. Osobe preko 45 godina života, se testiraju svake treće godine, pomoću standardizovanog upitnika. Značaj predijabetesa je u tome što blagovremenim otkrivanjem i lečenjem možemo sprečiti pojavu šećerne bolesti i kardiovaskularnih bolesti [4].

#### CILJ RADA

Utvrđivanje rizika za nastanak dijabetesa tip 2 u ordinaciji izabranog lekara u Domu zdravlja Zaječar i analiza pojedinačnih faktora rizika.

#### METOD

Analizirani su upitnici koji su pacijentima popunjavani u ordinaciji izabranog lekara u periodu od 1.1.2014. do 31.12.2015.godine. Korišćen je Upitnik za procenu rizika za dijabetes tip 2, prema preporukama Nacionalnog vodiča za prevenciju dijabetesa tip 2 u primarnoj zdravstvenoj zaštiti [3] (slika 2). Upitnik sadrži osam pitanja na osnovu kojih se procenjuje rizik za razvoj tip 2 dijabetesa u narednih deset godina. Pitanja se odnose na podatke kao što su godine starosti, indeks telesne mase (slika3), obim struka, upražnjavanje fizičke aktivnosti svakodnevno u trajanju od 30 minuta, svakodnevni unos voća ili povrća, upotrebu antihipertenzivnih lekova, povišena glikemija pri rutinskom pregledu ili u trudnoći kod žena, i prisustvo porodičnog opterećenja. Rizik se procenjuje kao nizak, lako povišen, umeren, visok ili vrlo visok.

Slika 1. Tumačenje rezultata glikemije

Glikemija pre doručka < 6,1 mmol/l	Glikemija u 120. min. < 7,8mmol/l	Normalna tolerancija glukoze
Glikemija pre doručka < 6,1 mmol/l	Glikemija u 120.min. 7,8 - 11,1 mmol/l	Smanjena tolerancija glukoze (IGT)
Glikemija pre doručka 6,1 - 7,0 mmol/l	Glikemija u 120. min. < 7,8mmol/l	Povišena glikemija našte (IFG)

Slika2. Upitnik za procenu rizika za dijabetes tip 2

<b>1. Starost (godine)</b> Бодови    Одговор 0            < 45 2            45 - 54 3            55 - 64 4            > 64		<b>6. Да ли сте икада узимали антихипертензивне лекове</b> Бодови    Одговор 0            Не 2            Да	
<b>2. Индекс телесне масе (кг/м<sup>2</sup>)</b> Бодови    Одговор 0            < 25 1            25 - 30 3            > 30		<b>7. Да ли вам је икада измерена повишена вредност шећера у крви (у рутинском прегледу, током болести или у трудноћи)?</b> Бодови    Одговор 0            Не 5            Да	
<b>3. Обим струка (цм)</b> Бодови    Мушкарци    Жене 0            < 94            < 80 3            94 - 102      80 - 88 4            > 102        > 88		<b>8. Да ли неко у вашој породици или од рођака има дијабетес?</b> Бодови    Одговор 0            Не 3            Да (деда, баба, тетка, ујак, стриц, или први рођаци, али не родитељи, браћа, сестре или деца) 5            Да (родитељи, браћа, сестре, дете)	
<b>4. Да ли уобичајено током дана упражњавате најмање 30 мин. физичке активности на послу и/или током одмора (укључујући нормалну дневну активност)</b> Бодови    Одговор 0            Да 2            Не		<b>Ризик за развој типа 2 дијабетеса у наредних 10 година је:</b> Збир бодова                      Степен ризика < 7                                      Низак (1 од 100 особа ће добити дијабетес) 7 - 11                                    Лако повишен (1 од 25 особа ће добити дијабетес) 12 - 14                                  Умерен (1 од 6 особа ће добити дијабетес) 15 - 20                                  Висок (1 од 3 особе ће добити дијабетес) > 20                                      Врло висок (1 од 2 особе ће добити дијабетес)	
<b>5. Колико често једете поврће или воће</b> Бодови    Одговор 0            Сваки дан 1            Не сваки дан			

Slika3. Interpretacija vrednosti indeksa telesne mase

BMI < 18	18 < BMI < 25	25 < BMI < 30	30 < BMI < 40	BMI > 40
Pothranjenost	Normalna telesna masa	Prekomerna telesna masa	Gojaznost	Patološka gojaznost

### REZULTATI

Obuhvaćeno je 169 ispitanika, od toga 68 muškaraca i 101 žena. Od 68 muškaraca 38,23 % ima visok rizik za tip 2 dijabetesa, dok od 101 žene njih 16,83% ima visok rizik za tip 2 dijabetesa (tabela 1). Na nivou značajnosti od 0,05 muški pol ima veću učestalost visokog rizika za tip 2 dijabetesa u odnosu na ženski pol. Nema statističke značajnosti ( $p=0,23$ ) u prosečnim godinama muškaraca koji imaju visok rizik za tip 2 dijabetesa u odnosu na one koji imaju manji rizik. Kod žena postoji statistički visoka značajnost ( $p=0,0086$ ) između žena sa visokim rizikom (prosek godina 65,94) i onih sa manjim rizikom (prosek godina 57,84). Analizom pojedinačnih faktora rizika utvrđeno je da je prosečan ITM za muškarce iznosio je 28,54, a za žene 27,66%, dok je obim struka za muškarce iznosio 97,47%, a za žene 85,49%. Postoji značajna povezanost ITM i obima struka i

visokog rizika za obolevanje od dijabetesa tip 2 kod osoba oba pola. Što se tiče fizičke aktivnosti zastupljena je u visokom procentu kod oba pola. Svakodnevna upotreba voća i povrća je prilično zastupljena u svim grupama rizika i kod oba pola. Učestalost povišenog krvnog pritiska naročito je prisutna kod muškaraca sa visokim rizikom, dok je kod žena sa niskim rizikom prisutna kod svake druge, a kod žena sa ostalim stepenom rizika prisutna je sa učestalošću od 80-90%. Svaki drugi muškarac i svaka treća žena ima pozitivno porodično opterećenje za dijabetes melitus tipa 2. Povišenu vrednost glikemije pri rutinskim analizama imalo je 81% muškaraca i 71% žena. Ako posmatramo mesto prebivališta, u grupi muškaraca sa visokim rizikom 47,06% su sa sela, dok je u grupi žena sa visokim rizikom podjednaka zastupljenost žena sa prebivalištem na selu i u gradu.

Tabela 1. Procena rizika prema polu i starosti (godine)

Pol	Stepen rizika	do 45		45-54		55-64		više od 64		Ukupno	
		broj	%	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
M	NIZAK	1	1,47	2	2,94	4	5,88	6	8,82	13	19,12
	LAKO POVIŠEN	1	1,47	3	4,41	6	8,82	10	14,71	20	29,41
	UMEREN	1	1,47	1	1,47	4	5,88	3	4,41	9	13,24
	VISOK	2	2,94	6	8,82	5	7,35	13	19,12	26	38,24
	Ukupno	5	7,35	12	17,65	19	27,94	32	47,06	68	100%
Ž		do 45		45-54		55-64		više od 64		Ukupno	
		broj	%	broj	%	broj	%	broj	%		
	NIZAK	6	5,94	5	4,95	9	8,91	2	1,98	22	21,78
	LAKO POVIŠEN	3	2,97	10	9,90	19	18,81	9	8,91	41	40,59
	UMEREN	0	0	4	3,96	9	8,91	8	7,92	21	20,79
	VISOK	1	0,99	1	0,99	5	4,95	10	9,90	17	16,83
Ukupno	10	9,90	20	19,80	42	41,58	29	28,71	101	100%	

Tabela 2. Prosečne vrednosti indeksa telesne mase (ITM) i obima struka (OS) odvojeno po polu i godinama starosti

Pol	Starost (godine)	N	ITM Prosek	OS prosek
M	do 45	5	30,33	101,60
	45-54	12	30,25	98,75
	55-64	19	26,15	93,52
	više od 64	32	29,43	98,68
	Ukupno	68	28,54	97,47

Ž	do 45	10	20,50	71,40
	45-54	20	29,60	88,55
	55-64	42	27,13	84,74
	više od 64	29	29,21	89,34
	Ukupno	101	27,66	85,49

LEGENDA: ITM-indeks telesne mase; OS-obim struka; N- broj ispitanika

Tabela 3. Prosečne vrednosti indeksa telesne mase (ITM) i obima struka (OS) odvojeno po polu i prosečnoj starosti ispitanika (u godinama)

POL		STAROST	ITM	OBIM STRUKA
M	prosek(×)-SD	61,63±10,79	28,54±4,62	97,47±12,61
Ž	prosek(×)	59,21±10,68	27,67±6,49	85,50±12,97

LEGENDA: ITM-indeks telesne mase; OS-obim struka

Tabela 4. Prosečne vrednosti indeksa telesne mase (ITM) i obima struka (OS) odvojeno po polu i stepenu rizika za DM

		godine	ITM	OS
M grupa A	prosek(×)-SD	62,40±10,78	26,30±3,86	92,55±11,325
M grupa B	prosek(×)	60,38±10,68	31,38±3,87	105,42±10,30
Ž grupa A	prosek(×)	57,85± 9,90	26,15±5,74	82,77±11,60
Ž grupa B	prosek(×)	65,95±11,735	33,19±6,06	98,94±10,80
T tast M: grupa A: grupa B		0,230	0,0001	0,0001
T tast Ž : grupa A: grupa B		0,0087	0,002	0,0001

LEGENDA: Grupa A (stepen rizika nizak+lako povišen+umeren); Grupa B-visok stepen rizika. ITM-indeks telesne mase; OS-obim struka

Tabela 5. Učestalost svakodnevne fizičke aktivnosti (kretanje) odvojeno po polu i stepenu rizika za DM

Muškarci	DA		NE		Ukupno		Žene	DA		NE		Ukupno	
	broj	%	broj	%	Broj	%		Stepen rizika	broj	%	broj	%	Broj
NIZAK	12	92,31	1	7,69	13	100	NIZAK	21	95,45	1	4,54	22	100
LAKO POVIŠEN	18	90,00	2	10,00	20	100	LAKO POVIŠEN	41	100,0	0	0	41	100
UMEREN	6	66,67	3	33,33	9	100	UMEREN	17	80,95	4	19,05	21	100
VISOK	21	80,77	5	19,23	26	100	VISOK	11	64,71	6	35,29	17	100
Ukupno	57	83,82	11	16,18	68	100	Ukupno	90	89,11	11	10,90	101	100

Tabela 6. Učestalost svakodnevne upotrebe voća i povrća odvojeno po polu i stepenu rizika za DM

Muškarci	DA		NE		Ukupno		Žene	DA		NE		Ukupno	
	broj	%	broj	%	Broj	%		Stepen rizika	broj	%	broj	%	Broj
NIZAK	12	92,31	1	7,69	13	100	NIZAK	22	100,0	0	0	22	100
LAKO POVIŠEN	17	85,00	3	15,0	20	100	LAKO POVIŠEN	40	97,56	1	2,44	41	100
UMEREN	9	100	0	0	9	100	UMEREN	19	90,48	2	9,52	21	100
VISOK	24	92,31	2	7,69	26	100	VISOK	16	94,12	1	5,88	17	100
Ukupno	62	91,18	6	8,82	68	100	Ukupno	97	96,04	4	3,96	101	100

Tabela 7. Učestalost povišenog krvnog pritiska odvojeno po polu i stepenu rizika za DM

Muškarci	DA		NE		Ukupno		Žene	DA		NE		Ukupno	
	Stepen rizika	broj	%	broj	%	Broj		%	Stepen rizika	broj	%	broj	%
NIZAK	7	53,85	6	46,15	13	100	NIZAK	11	50,00	11	50,0	22	100
LAKO POVIŠEN	14	70	6	30	20	100	LAKO POVIŠEN	33	80,49	8	19,51	41	100
UMEREN	7	77,78	2	22,22	9	100	UMEREN	19	90,48	2	9,52	21	100
VISOK	24	92,31	2	7,69	26	100	VISOK	15	88,23	2	11,76	17	100
Ukupno	52	76,47	16	23,53	68	100	Ukupno	78	77,23	23	22,77	101	100

Tabela 8. Učestalost pozitivne porodične anamneze odvojeno po polu i stepenu rizika za DM

Muškarci	DA		NE		Ukupno		Žene	DA		NE		Ukupno	
	Stepen rizika	broj	%	broj	%	Broj		%	Stepen rizika	broj	%	broj	%
NIZAK	0	0	13	100	13	100	NIZAK	6	27,27	16	72,73	22	100
LAKO POVIŠEN	3	15,0	17	85,0	20	100	LAKO POVIŠEN	5	12,19	36	87,80	41	100
UMEREN	3	33,33	6	66,68	9	100	UMEREN	9	42,86	12	57,14	21	100
VISOK	12	46,15	14	53,85	26	100	VISOK	5	29,41	12	70,59	17	100
Ukupno	18	26,47	50	73,53	68	100	Ukupno	25	24,75	76	75,25	101	100

Tabela 9. Učestalost povišene vrednosti glikemije odvojeno po polu i stepenu rizika za DM

Muškarci	DA		NE		Ukupno		Žene	DA		NE		Ukupno	
	Stepen rizika	broj	%	broj	%	Broj		%	Stepen rizika	broj	%	broj	%
NIZAK	1	7,69	12	92,31	13	100	NIZAK	0	0	22	100,0	22	100
LAKO POVIŠEN	2	10,0	18	90,0	20	100	LAKO POVIŠEN	2	4,88	39	95,12	41	100
UMEREN	4	44,44	5	55,56	9	100	UMEREN	6	28,57	15	71,43	21	100
VISOK	21	80,77	5	19,23	26	100	VISOK	12	70,59	5	29,41	17	100
Ukupno	28	41,12	40	58,82	68	100	Ukupno	20	19,80	81	80,20	101	100

Tabela 10. Učestalost faktora rizika prema mestu prebivališta odvojeno po polu i stepenu rizika za DM

Muškarci	SELO		GRAD		Ukupno		Žene	SELO		GRAD		Ukupno	
	Stepen rizika	broj	%	broj	%	Broj		%	Stepen rizika	broj	%	broj	%
NIZAK	2	11,76	11	21,57	13	19,12	NIZAK	4	13,33	18	25,35	22	21,78
LAKO POVIŠEN	4	23,53	16	31,37	20	29,41	LAKO POVIŠEN	15	50,00	26	36,62	41	40,59
UMEREN	3	17,65	6	11,76	9	13,24	UMEREN	6	20,00	15	21,13	21	20,79
VISOK	8	47,06	18	35,29	26	38,24	VISOK	5	16,67	12	16,90	17	16,83
Ukupno	17	100%	51	100	68	100	Ukupno	30	100%	71	100%	101	100



### DISKUSIJA

U patogenezi tipa 2 dijabetesa značajnu ulogu imaju i genetski i negenetski faktori [5]. Međutim, u starosnoj grupi preko 45 godina života u razvoju tipa 2 dijabetesa ukazano je posebno na značaj negenetskih faktora: gojaznost, sedanterni način života, ishrana bogata masnoćama i zasićenim masnim kiselinama [6]. Praćenje ovih parametara moguće je na osnovu Upitnika za procenu rizika za obolevanje od dijabetesa tip 2. Pored godina starosti, ITM, obima struka, u upitniku su zastupljena pitanja o navikama, prvenstveno o fizičkoj aktivnosti, koja je definisana kao svakodnevno kretanje u trajanju od 30 minuta, i o svakodnevnom unosu voća ili povrća u ishrani, zatim o uzimanju antihipertenziva, o tome da li je nekad izmerena povišena vrednost glikemije, i da li postoji porodično opterećenje.

Analizirajući faktore rizika uočeno je da porodično opterećenje, gojaznost, povišena glikemija i hipertenzija imaju važnu ulogu u nastanku tip 2 dijabetesa.

Upoređujući naše rezultate sa drugim studijama uočava se da nisu baš u korelaciji po pitanju fizičke aktivnosti i samih životnih navika ispitanika. Naši rezultati se razlikuju u odnosu na literaturu u tome što su se pacijenti pozitivno izjašnjavali po pitanju fizičke aktivnosti i pravilne ishrane i analizom upitnika utvrdili smo da je aktivno 83,82 % muškaraca i 89,11 % žena, dok se zdravo hrani i svakodnevno upotrebljava voće i povrće preko 85% ispitanika. Prateći ostale parametre kao što su ITM i obim struka koji su povišeni kod velikog broja ispitanika uočavamo da postoji ili nedovoljna informisanost pacijenata o podrazumevanim pojmovima aktivnosti i ishrane ili neadekvatno pružanje odgovora na postavljena pitanja.

U dve dobro kontrolisane studije od kojih je jedna sprovedena u Finskoj (DiabetesPrevention Study; DPS studija), a druga u SAD (DPP studija), koje su obuhvatale intenzivnu izmenu načina života (dijeta i fizička aktivnost) kao intervenciju, suštinski napor su bili neophodni kako bi se postigle samo skromne promene u telesnoj težini i fizičkoj aktivnosti, ali ove promene su bile dovoljne da se ostvari značajno smanjenje incidence dijabetesa [7]. U DPS studiji nakon praćenja u prosečnom trajanju od 3,2 godine, utvrđeno je relativno smanjenje incidence dijabetesa od 58% u intervencionoj grupi u poređenju sa kontrolom grupom [10].

Takođe, u DPP studiji je nakon praćenja u prosečnom trajanju od 2,8 godina (1,8-4,6 godine), utvrđeno smanjenje progresije dijabetesa od 58% u osoba sa promenom životnih navika (apsolutna godišnja incidenca 4,8%). Ni u jednoj grupi nije bilo ozbiljnih neželjenih efekata [8].

Postoje jaki dokazi da fizička aktivnost i smanjenje telesne težine predstavljaju medicinski dobitak, ne samo u prevenciji dijabetesa već i drugih faktora rizika kao što su dislipidemija i hipertenzija, zdravog kardiovaskularnog sistema i kvaliteta života [9]. Zbog svega navedenog jako je važno pronaći jeftine metode u postizanju veće fizičke aktivnosti i smanjenju telesne težine jer to u mnogome redukuje rizik od dijabetesa tip 2. Istovremeno, treba razvijati i testirati isplative metode edukacije i savetovanja pacijenata [11].

### ZAKLJUČAK

Analizom upitnika za procenu rizika za obolevanje od dijabetesa tip 2 u 169 ispitanika zaključuje se da muškarci imaju skoro dvostruko viši rizika za razvoj Diabetes mellitusa Tip 2 (38%) nego žene (17%).

Kod muškaraca ne postoji značajna razlika u prosečnim godinama za visok rizik u odnosu na one koji imaju druge tipove rizika, dok kod žena postoji visoka značajnost ( $p=0,0086$ ) između žena sa visokim rizikom (prosek godina 65,94) i onih sa manjim rizikom (prosek godina 57,84). Postoji značajna povezanost ITM i obima struka i visokog rizika za obolevanje od dijabetesa tip 2 kod osoba oba pola. Ne postoji značajna razlika po pitanju fizičke aktivnosti i pravilne ishrane, odnosno svakodnevne upotrebe voće i povrća. Učestalost povišenog krvnog pritiska naročito je prisutna kod muškaraca sa visokim rizikom, dok je kod žena sa niskim rizikom prisutna kod svake druge, a kod žena sa ostalim stepenom rizika prisutna je sa učestalošću od 80-90%. Svaki drugi muškarac sa visokim rizikom i svaka treća žena sa visokim rizikom ima pozitivno porodično opterećenje za dijabetes melitus tip 2. Povišena vrednost glikemije prisutna je kod 81% muškaraca sa visokim rizikom za obolevanje od dijabetesa tip 2 i kod 71 % žena sa visokim rizikom. U grupi muškaraca sa visokim rizikom 47% su sa sela, dok je u grupi žena sa visokim rizikom podjednaka zastupljenost žena koje žive na selu i u gradu.

Uz skrining metode za predijabetes, kao što je ovaj upitnik za korišćenje u opštoj medicini potrebno razvijati i testirati isplative metode edukacije i savetovanja pacijenata u cilju redukcije rizika za nastanak dijabetesa tip 2.

## LITERATURA

1. Standards of medical care in diabetes-2017., ADA, Diabetes Care.2017; 40 ( Suppl 1) :p 1-2.  
<https://doi.org/10.2337/dc17-S001>,
2. Registar za dijabetes u Srbiji 2010. Institut za javno zdravlje „ dr Milan Jovanović Batut“ 2010,  
<http://www.batut.org.rs/index.php>
3. Diabetes melitus, Nacionalni vodič dobre kliničke prakse, II izmenjeno i dopunjeno izdanje, juli 2012
4. Prevencija tipa 2 dijabetesa, Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, 1. izd. - Beograd: Srpsko lekarsko društvo, 2005, str.5-40
5. Antić S, Ilić S, Avramović M, Bjelaković G, Burazor M, Deljanin Ilić M ( et al), Interna medicina knj.2,, Prosveta, Niš, 2004.352-389
6. Global report on diabetes. WHO, 2016.  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf)
7. Ilanne-Parikka P, Eriksson G.J et al, Effect of Lifestyle Intervention on the Occurrence of Metabolic Syndrome and its Components in the Finnish Diabetes Prevention Study; Diabetes Care, 2008; 31( 4): 805-807  
<http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/31/4/805.full.pdf>
8. Diabetes Prevention Program Research Group, Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin, N Engl J Med. 2002; 346(6): 393-403.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1370926/>
9. Younis N, Soran H and Farook S, The prevention of type 2 diabetes mellitus: recent advances, Q J Med 2004; 97:451-455.  
[https://www.researchgate.net/publication/8500571\\_The\\_prevention\\_of\\_type\\_2\\_diabetes\\_mellitus\\_Recent\\_advances](https://www.researchgate.net/publication/8500571_The_prevention_of_type_2_diabetes_mellitus_Recent_advances)
10. Lindstrom J, Louheranta A et al, The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS), Diabetes Care. 2003; 26( 12): 3230 -3236.  
<http://pdfs.semanticscholar.org/b010/ae76607d90720c31693e31fdb07cd732ad68.pdf>
11. Alberti, K. G. M. M., Zimmet, P. and Shaw, J. (), International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. Diabetic Medicine. 2007;24: 451-463. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02157.

UDK 615.46:616.314-089.29  
COBISS.SR-ID 254350604

SN 0350-2899. - Vol. 42, br. 3 (2017), str. 155-164.

## ENERGIJSKA DISPERZIONA SPEKTROFOTOMETRIJSKA (EDX ) ANALIZA METAL-KERAMIČKIH SPOJEVA KOBALT-HROM LEGURA U IZRADI FIKSNIH ZUBNIH NADOKNADA

## ENERGY-DISPERSIVE X-RAY SPECTROPHOTOMETRY(EDX) ANALYSIS OF METAL-CERAMIC BONDS IN COBALT-CHROMIUM ALLOYS FOR THE FABRICATION OF FIX DENTAL RESTORATIONS

*Vladimir Stefanović (1), Ervin Taso (1), Nemanja Mirković (2)*

(1) VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA, KLINIKA ZA STOMATOLOGIJU, BEOGRAD, (2) CENTAR VOJNOMEDICINSKIH USTANOVA 11000 BEOGRAD

**Sažetak:** Uvod/cilj. Istraživanje je sprovedeno sa ciljem da se utvrde i kvantifikuju promene sastava metal-keramičkog međuspoja bazičnih dentalnih legura koje su podvrgute postupku višestrukog livenja. Ponovna upotreba dentalnih legura (recikliranje) je dosta česta pojava prilikom izrade fiksnih zubnih nadoknada, a bez obraćanja pažnje na funkcionalnu trajnost gotove krune ili mosta. Kvantitativnom i kvalitativnom analizom metal-keramičkih međuspojeva treba pokazati da li se može opravdati postupak recikliranja legura, odnosno ispitati uticaj ponovljenog livenja legure na hemijski sastav njenog spoja sa keramikom. Metode. Eksperimentalna studija je izvedena na leguri Wirebond-C koja višestruko livena kroz 12 generacija recikliranja. Analizirano je ukupno 24 uzorka - po 6 uzoraka u svakoj grupi (grupa A - prvo livenje, grupa B - treće recikliranje, grupa C - šesto recikliranje i grupa D - dvanaesto recikliranje). EDX analiza je sprovedena u aparatu "Inca X-Sight" (Oxford Instruments) uz upotrebu SEM mikroskopa "JEOL" tip "JSM 6460 LV" (Tokio, Japan). EDX analiza pripremljenih uzoraka obavljena je pod sledećim uslovima: frekvencija elektronskog snopa 20.000 impulsa u sekundi, napon snopa 10 KV, vreme akvizicije 250 sekundi, analizirani opseg energije X-zraka 0 do 10 KeV. Kvantitativna EDX analiza metal-keramičkog međuspoja vršena je primenom računarskog programa "INCA" (Oxford Instruments), u odnosu na odgovarajuće metalne i nemetalne standarde. Rezultati. Sve metalne komponente iz legure kako je povećavan broj livenja permanentno su opadale u sastavu metal-keramičkog međuspoja, dok su elementi koji su poreklom iz keramike povećavali svoju zastupljenost. Pojedinačna analiza pokazuje da višestruko livenje legure Wirebond-C u najvećoj meri čini da se smanjuje udeo cerijuma u metal-keramičkom međuspoju. Međugrupna razlika sastava metal-keramičkog međuspoja je značajna posle prvog livenja i šestog recikliranja legure ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.002$ ; t-test nezavisni uzorak). Zaključak. Ponovno livenje bazičnih legura kobalt-hrom ne može se preporučiti zbog promene sastava metal-keramičkog međuspoja. Recikliranje ovih legura izaziva značajne promene u metal-keramičkom međuspoju, sa mogućim posledicama u vidu slabljenja međuspoja i oštećenja keramike u toku mastikacije.

**Ključne reči:** Energijska disperziona spektrometrijska(EDX) analiza, Fiksne zubne nadoknade, recikliranje dentalnih legura

**Summary:** Background/Aim. The aim of this research was to determine and quantify changes in the composition of metal-ceramic bond in the base dental alloys submitted to the procedure of multiple casting. Recycling (recycling) of dental alloys is performed very often in the fabrication of fix dental restorations, however, paying no attention to functional durability of the made crown or bridge. Quantitative and qualitative analyses of metal-ceramic bonds should show if recycling of alloys could be justified, that is to estimate the influence of recasting the alloy upon the chemical composition of its bond to ceramics. Methods. This experimental study was performed on Wirebond-C alloy cast multiple times through 12 generations of recycling. A total of 24 samples were evaluated - per six samples in each group as follows: the group A - the first cast, the group B - the third recycling, the group C - the sixth recycling,

and the group D – 12th recycling. An Inca X-Sight (Oxford Instruments) and a SEMJEOL microscope type JSM 6460 LV (Tokio, Japan) were used for EDX analysis of the prepared samples under the following conditions: electron beam frequency of 20,000 impulses per second, beam voltage of 10 kV, acquisition time of 250 sec, analysed energy range of X-rays energy 0-10 KeV. Quantitative EDX analysis of metal-ceramic interface was performed by the use of INCA software (Oxford Instruments) in regard to applicable metal and non-metal standards. Results. Each of the metal components of the alloy was decreasing permanently in the composition of metal-ceramic bond with the increase of the number of casting, while ceramic elements were increasing their presence. Individual analysis showed that multiple casting of Wirobond-C alloy reduced a portion of cerium in the metal-ceramic interface to the greatest extent. There was a significant difference between the groups in the composition of metal-ceramic bond after the first casting and the sixth recycling of the alloy ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.002$ ; t-test independent sample). Conclusion. Recasting of the base cobalt-chromium alloys could not be recommended due to the change in the composition of metal-ceramic interface. Recycling of these alloys brings about significant changes in the metal-ceramic interface with the possible consequences such are weakening of the bond and damage of ceramic during mastication.

**Keywords:** Energy-dispersive X-ray spectrophotometry(EDX) analysis, Fix dental restorations , Recycling of dental alloys

#### UVOD

Kobalt-hrom legure za izradu metal-keramičkih kruna i mostova danas su uvedene kao alternativa legurama nikel-hrom zbog potencijalnog alergijskog i kancerogenog dejstva nikla [1,2].

Mogućnost snažnog vezivanja za keramiku predstavlja najvažniju osobinu dentalnih legura koje se koriste za izradu fiksnih nadoknada. Ovo međusobno spajanje se postiže preko oksidnog sloja koji se razvija između legure i keramike u postupku sinterovanja keramike. Sastav oksidnog međusloja je od presudnog značaja za funkcionalnu trajnost nadoknade u toku mastikacije, jer direktno utiče na jačinu metal-keramičkog međuspoja. Od jačine međuspoja zavisi sposobnost ovog dvokomponentnog sistema da se odupre funkcionalnim silama i tako spreči lom nadoknade, pri čemu je moguć lom unutar keramičkog sloja (lom zubne kvržice), ili potpuno odlublivanje keramike od svoje metalne podloge [3].

Prilikom sinterovanja keramike razvijaju se visoke temperature koje omogućavaju difuziju metalnih komponenti u keramiku i razvijanje spojne oksidne međufaze koja predstavlja metal-keramički međuspoj [4,5]. Hemijska veza legure i keramike se uspostavlja bez stvaranja novih hemijskih jedinjenja, a zahvaljujući kovalentnim i jonskim vezama koje se razvijaju između metalnih i keramičkih oksida [6].

U značajnom broju radova je analiziran sastav metal-keramičkog međuspoja plemenitih legura

[2,5,8-10]. U metal-keramičkom međuspoju plemenitih legura najveći značaj imaju oksidi kalaja i indijuma, kao metala koji se u minimalnim količinama dodaju legurama zbog velikog potencijala za oksidaciju. Ovi oksidi postaju nosioci hemijske veze legure i keramike. Sa druge strane, istraživanja na bazičnim legurama legurama su najčešće bila usmerena na određivanje sastava oksida na površini legure, bez sinterovanog keramičkog sloja [11-17]. Do sada su najviše ispitivane legure nikel-hrom. Prisutan je nedostatak sličnih ispitivanja na kobalt-hrom legurama koje su u velikoj meri istisnule iz upotrebe legure na bazi nikla.

Izrada klinički prihvatljive nadoknade zahteva korišćenje legure i keramike koje su međusobno hemijski kompatibilne. Hemijska kompatibilnost predstavlja metal-keramičku vezu dovoljno jaku da se odupre zaostalom naponu, i silama žvakanja u ustima pacijenta. U suprotnom dolazi do lomljenja ili odvajanja keramike od legure. Takva oštećenja zubnih nadoknada su relativno česta u kliničkoj praksi [18-25]. Jedan od uzroka može biti višestruko livenje (recikliranje) bazičnih dentalnih legura. Ono se praktikuje relativno često u zubno-tehničkim laboratorijumima, i to bez saznanja o mogućem uticaju na hemijski spoj legure i keramike [26-35].

Cilj ove studije je bio da se ispita da li se recikliranje dentalnih legura negativno odražava na sastav metal-keramičkog međuspoja, sa mogućim negativnim posledicama na upotrebljivost tako izrađenih zubnih nadoknada.

## METODE

Ispitivana je legura tipa »Wirobond-C« proizvođača »Bego« (Germany). Metalni uzorci dimenzija 30 x 5 x 0,5 mm su dobijeni u aparatu za livenje »Fornax G« (Bego, Germany). Ispitivana legura je livena ukupno 13 puta (jedno početno livenje i dvanaest generacija recikliranja legure). Ostatak legure posle svakog livenja je ispeskiran radi eliminacije površinskih oksida, i dodat novoj leguri za ponovno livenje u odnosu 1:1. Tako su dobijeni metalni uzorci koji su podeljeni u četiri grupe prema broju livenja legure:

- grupa A – prvo livenje (inicijalni uzorci od 100% nove legure).
- grupe B – treće recikliranje,
- grupe C – šesto recikliranje,
- grupe D – dvanaesto recikliranje.

Metalni uzorci su obloženi keramičkom masom "VMK 95" (Vita, Germany), u dužini od 15 mm, širini od 5 mm, i debljini od 1,2 mm, koja je sinterovana u peći "Vita Vacumat 2500".

U svakoj grupi je izrađeno po šest metal-keramičkih uzoraka, koji su zatim pripremljeni za ispitivanje energijskom disperzionom spektrometrijom - EDX.

Metal-keramički uzorci su uloženi u hladnopolimerizujući akrilat u kalupima oblika valjka. Ivica uzoraka je metalografski ispolirana upravno na metal-keramički međuspoj. Prvo je izvedeno električno poliranje abrazivnim kolutovima od silicijum-karbida finoće 120 do 600, a zatim završno metalografsko poliranje dijamantskim pastama sukcesivno do finoće 0,25 µm (slika 1). Da bi se uzorci učinili provodljivim za elektronski snop mikroskopa, obloženi su zlatom u aparatu za jonsko bombardovanje zlatom "BAL-TEC" (Balzers, Lihtenštajn). Time je priprema uzoraka za EDX analizu završena (slika 2).

Slika 1. Metalografski ispoliran metal-keramički uzorak  
Figure 1. A metallographically polished metal-ceramic sample



Slika 2. Uzorak obložen zlatom  
Figure 2. A gold-plated sample



Energijska disperziona spektrometrija (EDX, ili EDS) je nedestruktivna metoda namenjena identifikaciji i kvantifikaciji hemijskih elemenata u različitim metalnim i nemetalnim materijalima. Tesno je povezana sa SEM analizom, jer koristi elektronski snop mikroskopa, kojim se bombarduje ispitivani materijal [36,37].

Broj nastalih elektronskih parova direktno je proporcionalan energiji dolazećih X-zraka, što se koristi kao osnovni praktični princip EDX analize (15, 38). Na EDX spektru se zapažaju karakteristične linije koje predstavljaju X-zrake određene energije i intenziteta, i odgovaraju tačno određenom hemijskom elementu [16,39,40].

EDX analiza pripremljenih uzoraka obavljena je pod sledećim uslovima: frekvencija elektronskog snopa 20.000 impulsa u sekundi, napon snopa 10 KV, vreme akvizicije 250

sekundi, analizirani opseg energije X-zraka 0 do 10 KeV (Oxford Instruments).

Kvantitativna EDX analiza metal-keramičkog međuspoja vršena je primenom računarskog programa "INCA" (Oxford Instruments), u odnosu na odgovarajuće metalne i nemetalne standarde.

U našem istraživanju smo koristili skening elektronski mikroskop firme JEOL tip JSM 6460 LV (Tokio, Japan), u kombinaciji sa EDX sondom proizvođa Oxford Instruments tip INCA X-SIGHT (Bristol, Velika Britanija). Njenom upotrebom je moguće identifikovati sve hemijske elemente od berilijuma do uranijuma u koncentraciji 0,1% i većoj. Osnovne komponente ovakvog savremenog EDX sistema su: kristalni detektor, pretpojačivač, pojačivač (pulsni procesor), pretvarač signala, višekanalni analizator i personalni kompjuter sa monitorom (slika 3).

Slika 3. Skening elektronski mikroskop "JEOL" i EDX analizator  
Figure 3. Scanning electron microscope JEOL and EDX analyzer Oxford Instruments.

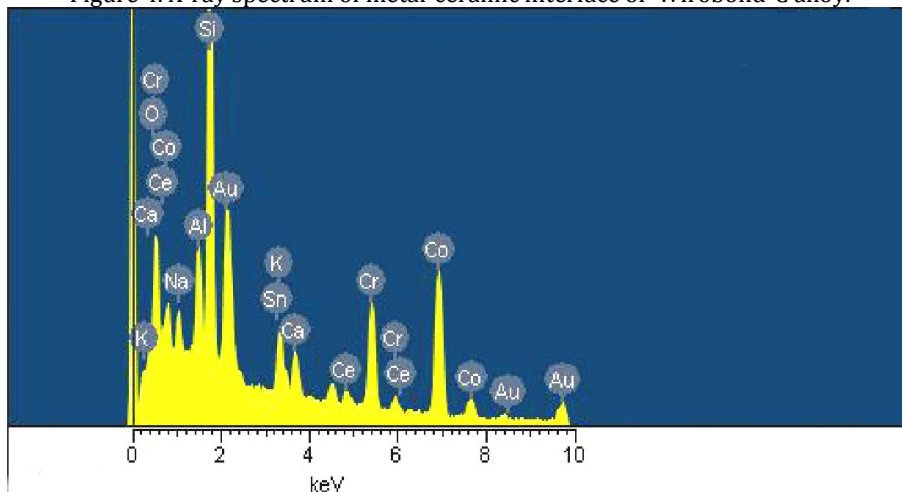


"Oxford Instruments"

U pretvaraču signala, signal se pretvara iz analognog u digitalni i usmerava u multikanalni analizator u kome se kompjuterski analizira energija pulsno talasa iz pojačivača i dobija

spektar X-zraka koji se dalje prosleđuje personalnom kompjuteru radi kvalitativne i kvantitativne obrade podataka (slika 4).

Slika 4. Spektar X-zraka metal-keramičkog međuspoja legure Wirobond-C  
Figure 4. X-ray spectrum of metal-ceramic interface of Wirobond-C alloy.

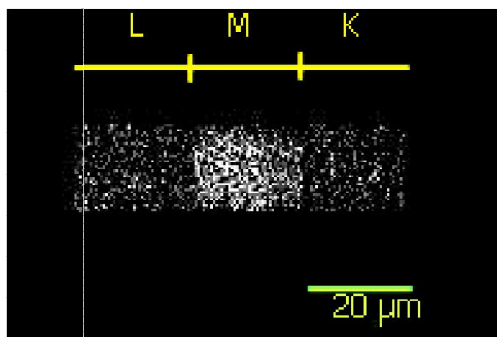


Metal-keramički međuspoj svakog uzorka najpre je hemijski identifikovan EDX analizom. Metoda omogućava dobijanje površinskih mapa distribucije hemijskih elemenata u uzorku. Na

svakoj površinskoj mapi se vide svetle tačke koje odgovaraju detektovanom hemijskom elementu, čija gustina je proporcionalna koncentraciji tog elementa u uzorku (slika 5).

Slika 5. Primer površinske mape - zastupljenost cerijuma u leguri, međuspoju i keramici (L-legura, M-međuspoj, K-keramika).

Figure 5. Surface map – the presence of cerium in the alloy, interface and ceramics (L – alloy, M – interface, K – ceramics).

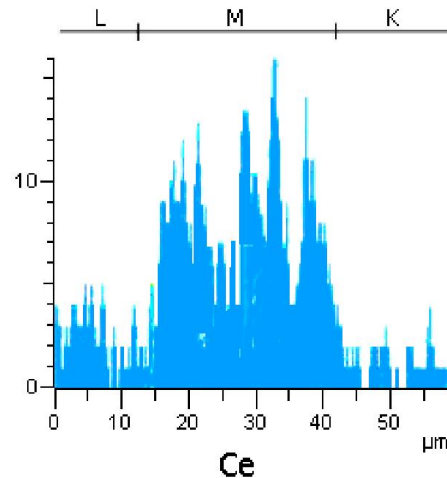


Ce

Linijsko skeniranje služi za praćenje distribucije većeg broja elemenata istovremeno, duž jedne izabrane linije na ispitivanom uzorku. U našem radu tako je određena zastupljenost pojedinih

elemenata duž metal-keramičkog međuspoja, idući od metala ka keramici. Praćena je njihova koncentracija u leguri, međuspoju i keramici (slika 6).

Slika 6. Primer linijske mape – prikazuje pretežnu zastupljenost cerijuma u međuspoju  
Figure 6. Line map showing the prevailing presence of cerium in the interface.



Istraživanje je obavljeno po tipu eksperimentalne studije. U statističkoj obradi primenjen je deskriptivni statistički metod, a rezultati su predstavljeni kao srednja vrednost i standardna devijacija. Značajnost razlika između obeležja posmatranja utvrđena je Studentovim t-testom i prihvatana na nivou od 0,05 i većem.

#### REZULTATI

Sastav metal-keramičkog međuspoja nove legure i višestruko livene legure Wirobond-C prikazan je u tabeli 1. U tabeli je prikazana promena sastava metal-keramičkog međuspoja sa povećanjem broja livenja legure. U gornjem delu tabele su metalne komponente legure (cerijum, kobalt, hrom, molibden i volfram), dok su u donjem delu tabele prikazane komponente iz keramike (silicijum kiseonik, natrijum, aluminijum, kalijum i kalcijum).

Tabela 1. Relativna (%) zastupljenost metalnih i keramičkih komponenti u metal-keramičkom međuspoju legure Wirobond-C

Table 1. Relative (%) presence of metallic and ceramic components in the metal-ceramic interface in the alloy Wirobond-C.

	Ce	Co	Cr	Mo	W		Ukupno
A	32,7	0,95	5,2	8,7	6,7		54,25
B	27,4	0,9	4,8	7,2	5,1		45,4
C	20,2	0,8	4,1	6,7	4,1		35,9
D	16,3	0,7	3,6	6,1	3,1		29,8
	Si	O	Na	Al	K	Ca	Ukupno
A	22,25	13,4	1,3	2,5	3,8	2,5	45,75
B	20,8	14,7	1,7	4,2	7,4	5,8	54,6
C	24,4	15,5	1,9	5,8	8,7	7,8	64,1
D	25,9	16,5	2,2	6,4	10,8	8,4	70,2

Sve metalne komponente iz legure kako je povećavan broj livenja permanentno su opadale u sastavu metal-keramičkog međuspoja (gornji deo tabele), dok su elementi koji su poreklom iz keramike povećavali svoju zastupljenost (donji deo tabele).

Pojedinačna analiza pokazuje da višestruko livenje legure Wirobond-C u najvećoj meri čini da se smanjuje udeo cerijuma u metal-keramičkom međuspoju, a povećava udeo kalijuma, kalcijuma i aluminijuma.



Ukupno se beleži značajan pad zastupljenosti metalnih komponenata poreklom iz legure, a porast zastupljenosti keramičkih komponenata u međuspoju.

Međugrupna razlika sastava metal-keramičkog međuspoja je značajna posle prvog livenja i šestog recikliranja legure ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.002$ ; t-test nezavisni uzorak).

#### DISKUSIJA

Istraživanja na bazičnim legurama su najčešće bila usmerena na određivanje sastava oksida na površini legure [11-17]. Autori ovih istraživanja su pokazali da se oksidni sloj na površini bazičnih legura predominantno sastoji od hrom-oksida ( $\text{Cr}_2\text{O}_3$ ) i nikel-oksida ( $\text{NiO}$ ). Autori ne isključuju prisustvo i ostalih elemenata u međuspoju. To su tzv. kiseonik-aktivni elementi koji imaju veliki afinitet prema kiseoniku na visokim temperaturama. Kao glavni kiseonik-aktivni element oni navode berilijum koji je danas uglavnom napušten zbog toksičnih efekata. Kiseonik-aktivni elementi imaju sposobnost interne oksidacije legure, i time proširenja zone međuspoja sa keramikom. Druga njihova uloga je u poboljšanju adhezije oksida hroma i nikla za površinu legure. Mackert je dokazao da elementi koji se nalaze u tragovima u leguri izuzetno poboljšavaju vezivanje oksida za površinu legure [12]. Našao je i značajnu korespondenciju između adhezije oksida za metal i kvaliteta metal-keramičke veze [11]. Pokazano je da je izostanak kiseonik-aktivnih elemenata iz legure odgovoran za slabu adheziju oksida [13].

Rezultati EDX analize metal-keramičkih međuspojeva ispitivanih legura pokazuju smanjenje koncentracije kiseonik-aktivnih elemenata (cerijuma i volframa). Od prvog livenja do dvanaestog recikliranja legure cerijum pokazuje pad sa 32,7% na 16,3% u međuspoju, a volfram sa 6,7% na 3,1%. Oksidi cerijuma ispoljavaju veliku reaktivnost prema aluminijum-trioksidu ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ), iz keramike. Oksid volframa ( $\text{WO}_3$ ) ima veliku sposobnost vezivanja sa drugim oksidima iz metala i keramike [41].

Masena koncentracija hroma u međuspoju jednom livene legure iznosi 5,2% i pada do 3,6% posle dvanaest recikliranja. Većina autora je ustanovila da je hrom najzastupljeniji element u međuspoju kobalt-hrom legura [5, 36,

15]. Ipak, to ne mora biti pravilo, jer različite legure imaju različit potencijal za stvaranje pojedinih oksida. Baran je ispitivao oksidne slojeve pet tipova nikel-hrom legura, i našao više od 30% berilijuma kod jedne legure u kojoj je inače berilijum bio prisutan u tragovima [17]. On je pokazao da različit oksidacioni i temperaturni tretman iste legure ima za posledicu promenu hemijskog sastava njenog oksidnog filma na površini. Takve efekte su otkrili i Anusavice i saradnici [5, 42]. Oni navode da sastav prelazne metal-keramičke zone zavisi od oksidoredukcione kinetike difundujućih metalnih jona i nastalih hemijskih veza sa keramičkim elementima.

Hrom se dodaje legurama za metal-keramiku zbog njihove korozijske otpornosti, jer stvara tanak i relativno postojan oksidni film na površini legure. Danas se smatra da legure moraju sadržati najmanje 20% hroma da bi bile dovoljno korozijski otporne u ustima pacijenta. U tom slučaju oksidni film hroma je dovoljno homogen i postojan u korozijskoj sredini. Schäfer ukazuje na negativni uticaj višestrukog livenja na korozijsku otpornost legure. Gubitak cerijuma iz legure, ima za posledicu i gubitak hroma putem njegove pojačane oksidacije, pa se otpornost legure na korozijsku može smanjiti [43].

U našem radu, zastupljenost hroma u međuspoju je vrlo mala i opada sa brojem livenja legure. To je u skladu sa nalazima Baran-a i Ibrahim-a koji opisuju tanak sloj oksida hroma na površini legure [15, 17]. Hegedus je utvrdio da taj tanki oksidni sloj  $\text{Cr}_2\text{O}_3$  predstavlja difuzionu barijeru između legure i staklaste faze keramike. Na visokoj temperaturi (temperaturi pečenja keramike), je moguć prolaz metalnih i keramičkih komponenti kroz tu barijeru, i nastanak metal-keramičkog međuspoja [3]. Yilmaz smatra da je prevelika količina hroma u međuspoju nepovoljna, jer hrom-oksidi nisu dovoljno adherentni u odnosu na leguru [44]. Isto mišljenje ima i Lubovich [45]. Difuzioni prelaz metalnih elemenata u keramiku, i keramičkih u leguru, pokazao je i Anusavice [5, 42].

Trifunović je vršio uporednu analizu keramičke mase i metal-keramičkog međuspoja neplemenitih legura, i našao da je međuspoj u najvećoj meri (45% zastupljenosti) izgrađen od silicijum-dioksida [46].

U našem ispitivanju  $\text{SiO}_2$  po zastupljenosti zauzima drugo mesto (posle cerijuma), kod jednom livenih legura. Međutim,

posle šestog recikliranja legure SiO<sub>2</sub> postaje dominantan oksid u međuspoju sa relativnom zastupljenošću od 24,4%. Baran je u svojim istraživanjima našao više od 30% SiO<sub>2</sub> u oksidnom sloju nikel-hrom legura. Isti autor je utvrdio da je SiO<sub>2</sub> slabo adherentan u odnosu na leguru, i da je bio odgovoran za delaminaciju oksida [14]. To je u skladu sa nalazima Mackert-a koji je potvrdio da je SiO<sub>2</sub> slabo adherentan oksid [12]. Silicijum-dioksid ima najmanju molarnu masu od svih komponenti keramike, i zato ima najveću mobilnost. U toku sinterovanja keramike on difunduje ka leguri i meša se sa metalnim oksidima stvarajući metal-keramički međuspoj putem jonskih i kovalentnih veza. Takva difuzija važi i za ostale okside iz keramike [37].

Rezultati EDX analize pokazuju da sa povećanjem broja livenja legure zajedno sa silicijumom raste i zastupljenost kalijuma, natrijuma, kalcijuma i aluminijuma u međuspoju. Sadržaj oksida Na<sub>2</sub>O, K<sub>2</sub>O, CaO i Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> raste u međuspoju sa povećanjem broja livenja, ali raste i zastupljenost staklastih inkluzija koje predstavljaju posebnu fazu u međuspoju, a sastoje se od ovih elemenata [37]. Sam dentalni porcelan ima staklastu strukturu sastavljenu od nepravilne rešetke silicijum-dioksida i jona alkalnih metala (Na, K, Ca) [7].

Sadržaj aluminijuma (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) u međuspoju se povećava sa povećanjem broja livenja. Nađeno je da aluminijum trioksid pojačava vezu legure i keramike, ali ako je poreklom iz legure, da bi učestvovao u stvaranju oksidnog sloja na njoj površini [9, 47]. Da bi se stvorio oksidni sloj aluminijuma, u leguri ga mora biti više od 5% [15]. U leguri koju smo mi ispitivali nije bilo aluminijuma uopšte, pa porast njegove koncentracije u međuspoju potiče iz keramike.

EDX analiza je pokazala da je najzastupljeniji element metal-keramičkih međuspojeva cerijum, kod koga je zapažen najveći pad zastupljenosti pod uticajem recikliranja legure. Masena koncentracija cerijuma u međuspoju nikel-hrom legure posle prvog livenja iznosi 32,7%, a posle dvanaestog recikliranja legure 16,3%. Negativan uticaj ponovnog korišćenja neplemenitih legura na sadržaj cerijuma u leguri je dokazao Schäfer, ali do sada nije ispitivana promena njegove koncentracije u međuspoju [43]. Cerijum je metal koji ima izuzetno veliki afinitet prema

kiseoniku, pa se dodaje legurama kao dezoksidant [48].

Dezoksidanti su elementi koji u istopljenom stanju prvi reaguju sa kiseonikom, vezujući se za njega, i na taj način štite osnovne metale od oksidacije. Posebno je interesantno da cerijum-oksidi u formi dioksida (CeO), kada je prisutan u leguri nema izražen negativni uticaj kao oksidi drugih elemenata, već da poboljšava mehaničke osobine legure, favorizujući nastanak fine sitnozrnaste strukture. Drugi razlog zbog koga se cerijum dodaje dentalnim legurama je njegova sposobnost da na površini legure stvori veoma adhezivni oksid koji se vezuje sa oksidima keramike. Cerijumova slobodna energija za formiranje ovog oksida je jedna od najviših od svih hemijskih elemenata, a stvoreni cerijum-oksidi je izuzetno reaktivan prema komponentama iz keramike, sa kojima može stvarati jake hemijske veze. Dejstvo cerijuma se ogleda i u povećanju adhezivnosti oksida nikla, hroma i kobalta za površinu legure, koji su kao samostalni slabo adherenti [48].

Koncentracija cerijuma u međuspoju permanentno opada sa brojem livenja, što je u skladu sa nalazima Schäfer-a [43]. Baran je dokazao da koncentracija oksida nekog elementa u metal-keramičkom međuspoju između ostalog zavisi i od koncentracije tog elementa u leguri [15]. To ukazuje na činjenicu da prilikom recikliranja naših legura dolazi do gubitka cerijuma iz legure, i samim tim do smanjenja njegove koncentracije u međuspoju.

#### ZAKLJUČAK

Višestrukim livenjem bazičnih legura kobalt-hrom smanjuje se koncentracija metalnih oksida u metal-keramičkom međuspoju, a povećava koncentracija oksida iz keramike.

Višestruko livenje ovih legura izaziva značajne promene u metal-keramičkom međuspoju, sa mogućim posledicama u vidu slabljenja međuspoja i oštećenja keramike u toku mastikacije.

Zato se recikliranje bazičnih legura ne može preporučiti. Ovakvim postupkom se ostvaruje neznatna ekonomska ušteda, jer je nabavna cena bazičnih legura znatno niža od cene plemenitih legura.

#### LITERATURA

1. Goodacre CJ, Bernal G, Rungscharassaeng K, Kan JY. Clinical complications in fixed prosthodontics. J Prosthet Dent 2003; 90: 31-41.
2. McLean JW, Odont D. Evaluation of dental ceramics in twentieth century. J Prosthet Dent 2001; 85: 61-6.

3. Hegedűs C, Daróczy L, Kókényesi V, Beke DL. Comparative microstructural study of the diffusion zone between NiCr alloy and different dental ceramics. *J Dent Res* 2002; 81: 334-7.
4. Değer S, Caniklioglu MB. Effect of tin plating on base metal alloy-ceramic bond strenght. *Int J prosthodont* 1998; 11: 165-72.
5. Anusavice KJ, Ringle RD, Fairhurst CW. Adherence controlling elements in ceramic-metal systems. I. Nonprecious alloys. *J Dent Res* 1977; 56: 1053-61.
6. Almilhatti HJ, Giampaolo ET, Vergani CE, Machado AL, Pavarina AC. Shear bond strenght of aesthetic materials bonded to Ni-Cr alloy. *J Dent* 2003; 31: 205-11.
7. Craig RG, Powers JM, Wataha JC, editors. *Dental Materials – Properties and Manipulations*. St. Louis: Mosby; 2000.
8. Hofstede TM, Ercoli C, Graser GN, Tallents RH, Moss ME, Zero DT. Influence of metal surface finishing on porcelain porosity and beam failure loads at the metal-ceramic interface. *J Prosthet Dent* 2000; 84: 309-17.
9. Wagner WC, Asgar K, Bigelow WC, Flinn RA. Effect of interfacial variables on metal-porcelain bonding. *J Biomed Mater Res* 1993; 27: 531-7.
10. Wassel RW, Walls AWG, Steele JG. Crowns and extra-coral restorations: Materials selection. *Br Dent J* 2002; 192: 199-211.
11. Mackert JR, Parry EE, Fairhurst CW. Oxide adherence to a Ni-Cr-Mo ternary alloy. *Dent Mater* 1985; 1: 111-4.
12. Mackert JR, Parry EE, Fairhurst CW. Oxide morphology and adherence on dental alloys designed for porcelain bonding. *Oxid Met* 1986; 25: 319-33.
13. Mackert JR, Parry EE, Hashinger DT, Fairhurst CW. Measurement of oxide adherence to PMF alloys. *J Dent Res* 1984; 63: 1335-40.
14. Baran G. Oxidation kinetics of some Ni-Cr alloys. *J Dent Res* 1983; 62: 51-5.
15. Baran G. Auger chemical analysis of oxides on Ni-Cr alloys. *J Dent Res* 1984; 63: 76-80.
16. Bumgardner JD, Lucas LC. Surface analysis of nickel-chromium dental alloys. *Dent Mater* 1993; 9: 252-9.
17. Baran GR. Oxide compounds on Ni-Cr alloys. *J Dent Res* 1984; 63: 1332-34.
18. Özcan M, Niedermeier W. Clinical study on the reasons and location of failures of metal-ceramic restorations and survival of repairs. *Int J Prosthodont* 2002; 15: 299-302.
19. Goodacre CJ, Bernal G, Rungscharassaeng K, Kan JY. Clinical complications in fixed prosthodontics. *J Prosthet Dent* 2003; 90: 31-41.
20. Özcan M. Fracture reasons in ceramic-fused-to-metal restorations. *J Dent Rehab* 2003; 30: 265-9.
21. Wang H, Feng Q, Li N, Xu S. Evaluation of metal-ceramic bond characteristics of three dental Co-Cr alloys prepared with different fabrication techniques. *J Prosthet Dent* 2016; 116(6): 916-923.
22. Ali Z, Eliyas S, Vere JW. Choosing the Right Dental Material and Making Sense of the Options: Evidence and Clinical Recommendations. *Eur J Prosthodont Restor Dent* 2015; 23(3): 150-62.
23. Kul E, Aladag LI, Duymus ZY. Comparison of the metal-ceramic bond after recasting and after laser sintering. *J Prosthet Dent* 2015; 114(1): 109-13.
24. Bulbule N, Motwani BK. Comparative study of fracture resistance of porcelain in metal ceramic restorations by using different metal coping designs- an in vitro study. *J Clin Diagn Res* 2014; 8(11): 123-7
25. Galiatsatos AA, Galiatsatos PA. Clinical evaluation of fractured metal-ceramic fixed dental prostheses repaired with indirect technique. *Quintessence Int* 2015; 46(3): 229-36.
26. Hong JM, Razoog ME, Lang BR. The effect of recasting on the oxidation layer of a palladium-silver porcelain alloy. *J Prosthet Dent* 1988; 59: 420-5.
27. Nelson DR, Palik JF, Morris HF, Comella MC. Recasting a nickel-chromium alloy. *J Prosthet Dent* 1986; 55: 122-7.
28. Preswood RG. Multiple recast of a nickel-chromium-beryllium alloy. *J Prosthet Dent* 1983; 50: 198-9.
29. Tripuraneni SC, Namburi SK. Evaluation of genotoxicity of recycled Ni-Cr dental casting alloys: an in vitro study. *J Appl Biomater Biomech* 2008; 6(1): 47-54.
30. Sharma A, Rodrigues SJ, Shetty TB, Shenoy VK, Mundathaje M, Saldanha S. Evaluation of effect of recasting of nickel-chromium alloy on its castability using different investment materials: An in vitro study. *Indian J Dent Res* 2016; 27(2): 190-4.
31. Agrawal A, Hashmi SW, Rao Y, Garg A. Evaluation of Surface Roughness and Tensile Strength of Base Metal Alloys Used for Crown and Bridge on Recasting (Recycling). *J Clin Diagn Res* 2015; 9(7): 01-4.
32. Vaillant-Corroy AS, Corne P, De March P, Fleutot S, Cleymand F. Influence of recasting on the quality of dental alloys: A systematic review. *J Prosthet Dent* 2015; 114(2): 205-11.
33. Madani AS, Rokni SR, Mohammadi A, Bahrami M. The effect of recasting on bond strength between porcelain and base-metal alloys. *J Prosthodont* 2011; 20(3): 190-4.
34. Liu R, Johnston WM, Holloway JA, Brantley WA, Dasgupta T. The effect of metal recasting on porcelain-metal bonding: a force-to-failure study. *J Prosthet Dent* 2010; 104(3): 165-72.
35. Atluri KR, Vallabhaneni TT, Tadi DP, Vadapalli SB, Tripuraneni SC, Avernani P. Comparative Evaluation of Metal-ceramic Bond Strengths of Nickel Chromium and Cobalt Chromium Alloys on Repeated Castings: An In vitro Study. *J Int Oral Health* 2014; 6(5): 99-103.
36. Trifunović D. *Mehanizam vezivanja porcelanskih masa sa metalnim legurama i ponašanje ovakvih sistema u ljudskom organizmu [disertacija]*. Beograd: Stomatološki fakultet; 1974.
37. Hegedűs C, Daróczy L, Kókényesi V, Beke DL. Comparative microstructural study of the diffusion zone between NiCr alloy and different dental ceramics. *J Dent Res* 2002; 81: 334-7.
38. *The Principles and Practise of X-ray Microanalysis [monograph on CD-ROM], Volumes 1&2*, London: Oxford Instruments Analytical Ltd; 2000.
39. Ibrahim RM. Scanning and electron microprobe analysis of metal-porcelain interface. *Egypt Dent J* 1995; 41: 1469-78.
40. Ringle RD, Mackert JR Jr, Fairhurst CW. An y-ray spectrometric technique for measuring porcelain-metal adherence. *J Dent Res* 1983; 62: 933-6.
41. Marks RA, Chapman DR, Danielson DT, Glaeser AM. Joining of alumina via copper/niobium/copper interlayers. *Acta Mater* 2000; 48: 4225-38.
42. Anusavice KJ, Horner JA, Fairhurst CW. Adherence controlling elements in ceramic-metal systems. I. Precious alloys. *J Dent Res* 1977; 56: 1045-52.
43. Schäfer A, Päßler K. Bond Strenght of baked porcelain on nonprecious alloy after repeated pouring. *Quint Zahntech* 1988; 14: 1403-9.
44. Yilmaz H, Dincer C. Comparasion of the bond compatibility of titanium and a Ni Cr alloy to dental porcelain. *J Dent* 1999; 27: 215-22.
45. Lubovich RP, Goodkind RJ. Bond strenght studies of precious, semiprecious, and nonprecious ceramic-metal

- alloys with two porcelains. J prosthet Dent 1977; 37: 288-99.
46. Trifunović DM, Gligić M , Todorović AB. Ispitivanje Co-Cr-Mo legura u metal-keramici. Stomatološki glasnik Srbije 1990; 4: 369-74.
  47. Bullard JT, Dill RD, Marker VA, Payne EV. Effects of sputtered metal oxide films on the ceramic-to-metal bond. J Prosthet Dent 1985; 54: 776-8.
  48. Molycorp Incorporated. Cerium, a Guide to its Role in Chemical Technology. Mountain Pass: Molycorp Inc.; 1992.

UDK 616.12-008.331.1-055.2  
COBISS.SR-ID 254354956

SN 0350-2899. - Vol. 42, br. 3 (2017), str. 165-172.

## BODY MASS INDEX AND INSULIN RESISTANCE AS INDEPENDENT PREDICTORS OF HYPERTENSION IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

### INDEKS TELESNE MASE I INSULINSKA REZISTENCIJA KAO NEZAVISNI PREDIKTORI HIPERTENZIJE KOD ŽENA U POSTMENOPAUZI

Aleksandra Klisic (1), Verica Stanisic(2), Milovan Jovanovic (1), Nebojsa Kavacic (1), Ana Ninic (3)

(1) PRIMARY HEALTH CARE CENTER, PODGORICA, MONTENEGRO, (2) CLINICAL CENTER, PODGORICA, MONTENEGRO, (3) DEPARTMENT OF MEDICAL BIOCHEMISTRY, UNIVERSITY OF BELGRADE - FACULTY OF PHARMACY, BELGRADE, SERBIA

**Sažetak:** **Cilj:** Premda su ranije studije potvrdile vezu između gojaznosti i hipertenzije, patofiziološki mehanizam ove povezanosti još uvek nije rasvetljen, naročito što postoje oprečni rezultati kada je u pitanju nezavisna uloga gojaznosti i/ili insulinske rezistencije u nastanku hipertenzije. Stoga je cilj studije bio da se ispita da li je gojaznost [merena indeksom telesne mase (ITM)] prediktor za nastanak hipertenzije, nezavisno od insulinske rezistencije [merene HOMA indeksom (HOMA-IR)] u kohorti žena u postmenopauzi. Metode: Ukupno 150 žena u postmenopauzi koje nisu na terapiji (među njima 44,7% sa hipertenzijom) su uključene u studiju preseka. Antropometrijski i biohemijski parametri, kao i krvni pritisak su mereni. HOMA-IR je računat. **Rezultati:** Multivarijantna logistička regresiona analiza je pokazala da su i ITM (OR=1,240; p=0,035) i HOMA-IR (OR=2,419; p=0,008) nezavisni prediktori krvnog pritiska kod žena u postmenopauzi. Povećanje ITM za 1 kg/m<sup>2</sup> povećava verovatnoću za pojavu hipertenzije za 24%. Takođe, porast HOMA-IR za 1 jedinicu povećava verovatnoću za pojavu hipertenzije za skoro 2,5 puta. Čak 47% varijacije u vrednosti krvnog pritiska može biti objašnjeno ovim modelom. Takođe, ovaj model je ispravno klasifikovao 76% žena u postmenopauzi koje imaju hipertenziju. **Zaključak:** I gojaznost, i insulinska rezistencija su nezavisni prediktori krvnog pritiska kod žena u postmenopauzi.

**Ključne reči:** hipertenzija, insulinska rezistencija, gojaznost, žene u postmenopauzi

**Abstract:** **Aim:** Although previous studies confirmed the association between obesity and hypertension, the underlying pathophysiological mechanism is not well elucidated, specially considering the fact that discordant results exist when examining the independent role of obesity and/or insulin resistance on risk for hypertension onset. Therefore, we aimed to examine if obesity [as measured with body mass index (BMI)] is a predictor for hypertension, independently of insulin resistance [as measured with Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)] in the cohort of postmenopausal women. **Methods:** A total of 150 postmenopausal women non-treated with medications (among them 44.7% hypertensive) were included in cross-sectional study. Anthropometric and biochemical parameters, so as blood pressure were obtained. HOMA-IR was calculated. **Results:** Multivariate logistic regression analysis revealed that both, BMI and HOMA-IR were the independent predictors of blood pressure in postmenopausal women (OR=1.240, p=0.035 and OR=2.419, p=0.008, respectively). Rise in BMI for 1 kg/m<sup>2</sup> enhanced the probability for higher blood pressure by 24%. Also, elevation in HOMA-IR for 1 unit, rose the probability for higher blood pressure almost 2.5 times. Even 47% of variation in blood pressure could be explained with this Model. Also, this Model correctly classified 76% of postmenopausal women having hypertension. **Conclusions:** Both, obesity and insulin resistance are the independent predictors of blood pressure in postmenopausal women.

**Keywords:** hypertension, insulin resistance, obesity, postmenopausal

## INTRODUCTION

It is well known that women experiencing menopause have unfavorable cardiometabolic profile, compared to women in reproductive age [1]. These changes are mostly attributable to hormonal disturbances, mainly due to loss of estrogen [2]. Therefore, it is not surprising that postmenopausal women had higher incidence of cardiometabolic disorders than premenopausal women [1, 3].

It is speculated that redistribution of adipose tissue towards visceral region, due to hormonal changes may be the main pathogenic entity, consequently leading to increased cardiometabolic risk [4] in postmenopause. Increased visceral fat mass is a source of proinflammatory adipocytokines [5-8], exerting a low-grade inflammation environment which could predispose to the future hypertension occurrence [9].

In addition, increased abdominal fat mass is accompanied with increased insulin resistance [4, 8]. However, even though previous studies confirmed the association between obesity and hypertension, the underlying pathophysiological mechanism is not well elucidated [10, 11]. Especially considering the fact that discordant results were seen in literature when examining the independent role of obesity and/or insulin resistance on risk for hypertension occurrence and progression. Namely, some studies reported that obesity may be associated with hypertension incidence, acting through some other mechanisms, different from insulin signaling pathways [10, 11].

Having this in mind, we aimed to examine if obesity [as measured with body mass index (BMI)] has a predictive role for hypertension, independently of insulin resistance [as measured with Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)] in the cohort of postmenopausal women.

## MATERIALS AND METHODS

### *Study population*

The current cross-sectional study derived from our previous works investigating the utility of examining cardiometabolic markers in postmenopausal women [1-7].

A total of 150 postmenopausal women non-treated with medications (among them 44.7% hypertensive) were included in cross-sectional study. All examined women were recruited by

the gynecologist in the Center of Laboratory Diagnostics of the Primary Health Care Center in Podgorica, Montenegro, for their regular biochemical analyses check-up in a period from October 2012 to May 2013. Women were considered to be postmenopausal if they reported the absence of menstrual bleeding for more than one year.

Inclusion criteria to enter the study were: menopausal status, no signs and symptoms of acute inflammatory disease, no history of malignancy, non-smoking, and no any medicament therapy usage in the last six months.

Exclusion criteria were: High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) >10 mg/L, diabetes mellitus, hypothyroidism or hyperthyroidism, liver disease other than steatosis, renal dysfunction, cardiovascular disorders, and any medications use in the last six months.

All postmenopausal women signed informed consent. The investigation was carried out in compliance with the Declaration of Helsinki, and Ethical Committee of Primary Health Care Center in Podgorica, Montenegro approved the study protocol.

### *Anthropometric measurements*

Basic anthropometric measurements were obtained, as described previously [4].

### *Biochemical analyses*

Biochemical parameters were measured as described elsewhere [4]. Serum levels of glucose, lipid parameters [e.g., total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-c), low density lipoprotein cholesterol (LDL-c), triglycerides (TG)], bilirubin, uric acid, creatinine, as well as the activity of aspartat aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and gamma-glutamyl transferase (GGT), were measured spectrophotometrically (Roche Cobas 400, Mannheim, Germany).

Levels of hsCRP were determined using an immunonephelometric assay (Behring Nephelometer Analyzer, BN II, Marburg, Germany). HOMA-IR was calculated, as described elsewhere [2]. Blood pressure was measured and Glomerular filtration rate was estimated (eGFR) as described previously [2, 3]. Hypertension was defined as (systolic/diastolic blood pressure (BP)  $\geq 140/\geq 90$  mmHg) [9].

### *Statistical analysis*

Statistical data of the study populations are presented as mean  $\pm$  standard deviation for

normally distributed data, as geometric means (95% confidence interval - CI) for log-normally distributed data [12] and as median (interquartile range) for skewed distributed data. Distribution of data were tested by Kolmogorov-Smirnov statistical test. Comparisons of continuous normally and log-normally distributed variables were performed using the Student's t-test. Comparisons of skewed distributed data were performed using Mann-Whitney U-test. Spearman's correlation analysis was employed to estimate possible associations of SBP and DBP with general and clinical parameters. Binary logistic regression analysis was performed to assess the ability of demographic and clinical parameters to predict hypertension in postmenopausal women. Postmenopausal women with arterial tension defined as SBP  $\geq$  140 mmHg and DBP  $\geq$  90 mmHg were coded as 1 and postmenopausal women with arterial tension defined as SBP < 140 mmHg and DBP < 90 mmHg were coded as 0. Multivariate logistic regression was performed for Model taking into account all parameters (predictors) that showed significant Spearman bivariate correlation with SBP and DBP. In Model odds (OR) and 95% CI were determined for each parameter. The explained variation in

blood pressure was given by Nagelkerke R<sup>2</sup> coefficient of logistic regression analysis. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for Model was performed to assess the ability of tested parameters to discriminate menopausal women with or without hypertension. Hosmer-Lemeshow rule for logistic models was used to test if there was a linear relationship between the predictor variables and the log-odds of the criterion variable (blood pressure level). The areas under the curve (AUC) were defined as poor ( $0.5 \leq$  AUC < 0.7), satisfactory ( $0.7 \leq$  AUC < 0.8), good ( $0.8 \leq$  AUC < 0.9) and excellent (AUC  $\geq$  0.9) [13]. All statistical analyses were performed using PASW Statistics Version 18.0 and MedCalc version 15.8. All statistical tests were considered when probability level was less than 0.05.

#### Results

The general demographic characteristics of the two study populations are given in Table 1. There were statistical significant differences in all parameters except for menopause duration. Hypertensive menopausal women were older, had higher BMI, WC, SBP and DBP than normotensive menopausal women.

Table 1. General and clinical characteristics of postmenopausal women according to blood pressure  
Tabela 1. Opšte i kliničke karakteristike ispitivanih žena u postmenopauzi podjeljenih na osnovu vrednosti krvnog pritiska

	Normotensive	Hypertensive	p
N	83	67	
Age, years	55.87 $\pm$ 4.79	57.55 $\pm$ 4.76	0.033
BMI, kg/m <sup>2</sup>	24.75 $\pm$ 3.64	28.58 $\pm$ 4.19	<0.001
WC, cm *	85.00 (78.00-91.00)	97.00 (85.00-103.00)	<0.001
SBP, mmHg	110 $\pm$ 17	150 $\pm$ 13	0.005
DBP, mmHg	75 $\pm$ 10	96 $\pm$ 8	0.001
Menopausal duration, years	5.55 $\pm$ 4.81	6.49 $\pm$ 4.66	0.230

Data are presented as arithmetic mean  $\pm$  SD and compared with Student's t-test.

\*Data are presented as median (interquartile range) and compared by Mann-Whitney U test  
BMI-Body mass index; WC-Waist circumference; SBP-Systolic blood pressure; DBP-Diastolic blood pressure

A significantly higher concentration of TC, LDL-c, TG, glucose, insulin, HOMA-IR, creatinine, uric

acid and hsCRP were evident in the group of hypertensive than in normotensive postmenopausal women. On the contrary, HDL-c concentration and eGFR were significantly lower in hypertensive postmenopausal women. There were no significant differences between normotensive and hypertensive women when AST, ALT, ALP and GGT activities, total bilirubin and fibrinogen concentrations were compared between tested groups (Table 2).

Table 2. Laboratory and clinical parameters of studied postmenopausal women  
Tabela 2. Laboratorijski i klinički parametri ispitivanih žena u postmenopauzi

	Normotensive	Hypertensive	P
TC, mmol/L	6.29±1.02	6.69±1.06	0.020
HDL-c, mmol/L	1.80±0.44	1.56±0.35	<0.001
LDL-c, mmol/L	4.05±0.97	4.62±1.01	0.001
TG, mmol/L*	1.14 (1.04-1.26)	1.50 (1.36-1.67)	<0.001
Glucose, mmol/L**	5.20 (4.92-5.47)	5.40 (5.10-5.97)	0.005
Insulin, µU/L*	5.21 (4.73-5.75)	8.28 (7.38-9.30)	<0.001
HOMA-IR*	1.21 (1.09-1.34)	2.01 (1.78-2.28)	<0.001
AST, U/L**	18 (17-22)	17 (15-19)	0.100
ALT, U/L**	18 (14-22)	18 (14-24)	0.647
GGT, U/L**	11 (9-15)	12 (9-16)	0.307
Total bilirubin, µmol/L**	7.9 (6.3-11.00)	7.30 (6.82-7.70)	0.124
Creatinine, µmol/L**	54.00 (48.25-59.00)	58.00 (50.25-62.75)	0.038
eGFR, mL/min/1.73m <sup>2</sup>	102.53±7.97	98.96±6.58	0.004
Uric acid, µmol/L	242.11±58.79	286.75±63.57	<0.001
HsCRP, mg/L*	0.79 (0.63-0.98)	1.30 (1.03-1.65)	0.002
Fibrinogen, g/L**	3.60 (3.40-4.17)	3.90 (3.42-4.40)	0.127

Data are presented as arithmetic mean ± SD and compared with Student's t-test

\*Log-normal distributed data are presented as geometric mean (95% CI) and compared with Student's t-test after logarithmic transformation

\*\* Skewed distributed data are presented as median (interquartile range) and compared with Mann-Whitney U test

TC-Total cholesterol; HDL-c-High density lipoprotein cholesterol; LDL-c-Low density lipoprotein cholesterol; TG-Triglycerides; HOMA-IR-Homeostasis model assessment of insulin resistance; AST-Aspartat

aminotransferase; ALT-Alanine aminotransferase; GGT-Gamma-glutamyl transferase; eGFR-Estimated glomerular filtration rate; hsCRP-High-sensitivity C-reactive protein

According to Spearman's non-parametric correlation analysis significant positive correlations were determined between both, SBP and DBP, with age, BMI, WC, TC, LDL-c, TG, glucose, insulin, HOMA-IR, uric acid and hsCRP (Table 3). Significant negative correlations were determined between both, SBP and DBP, and HDL-c, AST and eGFR.

Table 3. Associations between SBP, DBP and other clinical parameters  
Tabela 3. Povezanost između sistolnog, dijastolnog krvnog pritiska i kliničkih parametara

	SBP, mmHg		DBP, mmHg	
	ρ	p	ρ	p
Age, years	0.215	0.008	0.266	0.001
BMI, kg/m <sup>2</sup>	0.467	<0.001	0.437	<0.001
WC, cm	0.465	<0.001	0.423	<0.001
Menopause duration, years	0.144	0.080	0.132	0.095
TC, mmol/L	0.195	0.017	0.354	<0.001
HDL-c, mmol/L	-0.354	<0.001	-0.363	<0.001
LDL-c, mmol/L	0.345	<0.001	0.357	<0.001
TG, mmol/L	0.385	<0.001	0.369	<0.001
Glucose, mmol/L	0.314	<0.001	0.279	0.001



Insulin, $\mu\text{IU/L}$	0.519	<0.001	0.482	<0.001
HOMA-IR	0.535	<0.001	0.504	<0.001
AST, U/L	-0.237	0.003	-0.197	0.016
ALT, U/L	0.075	0.363	0.043	0.606
GGT, U/L	0.143	0.080	0.092	0.263
Total bilirubin, $\mu\text{mol/L}$	-0.151	0.066	-0.143	0.081
Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	0.156	0.056	0.153	0.061
eGFR, $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$	-0.259	0.001	-0.267	0.001
Uric acid, $\mu\text{mol/L}$	0.383	<0.001	0.362	<0.001
HsCRP, $\text{mg/L}$	0.284	<0.001	0.232	0.004
Fibrinogen, $\text{g/L}$	0.125	0.129	0.097	0.236

$\rho$  – Spearman’s correlation coefficient

BMI-Body mass index; WC-Waist circumference; TC-Total cholesterol; HDL-c-High density lipoprotein cholesterol; LDL-c-Low density lipoprotein cholesterol; TG-Triglycerides; HOMA-IR-Homeostasis model assessment of insulin resistance; AST-Aspartat aminotransferase; ALT-Alanine aminotransferase; GGT-Gamma-glutamyl transferase; eGFR-Estimated glomerular filtration rate; hsCRP-High-sensitivity C-reactive protein

Multivariate logistic regression analysis was used to establish the independent associations of blood pressure and tested parameters which showed significant correlations with SBP and DBP (Table 4). Those predictors were age, BMI, WC, TC, HDL-c, LDL-c, TG, HOMA-IR, AST, eGFR, uric acid, and hsCRP. Hosmer-Lemeshow rule for logistic models showed that there was a linear relationship between the predictor variables and the log-odds of the blood pressure levels (Chi-squared value was 8.200,  $p=0.414$ ). Although, glucose and insulin concentrations showed significant correlations with SBP and DBP, they were excluded from multivariate logistic regression analysis because they entered equation for HOMA-IR calculation. Adjusted ORs

for tested parameters were shown in Table 4. BMI and HOMA-IR were shown to be the independent predictors of blood pressure in postmenopausal women (OR=1.240,  $p=0.035$  and OR=2.419,  $p=0.008$ , respectively). Rise in BMI for 1  $\text{kg}/\text{m}^2$  enhanced the probability for higher blood pressure by 24%. Also, elevation in HOMA-IR for 1 unit, rose the probability for higher blood pressure almost 2.5 times. Adjusted Nagelkerke R<sup>2</sup> coefficient for the Model was 0.470, which means that 47% of variation in blood pressure could be explained with this Model. Also, this Model correctly classified 76% of postmenopausal women having hypertension.

Table 4. Odds ratios (OR) after multivariate logistic regression analysis for parameters predicting abilities towards blood pressure

Tabela 4. Statistička verovatnoća nakon multivarijantne logističke regresione analize za predikciju krvnog pritiska

Predictors	Adjusted OR (95%CI)	p
Age, years	1.224 (1.025-1.461)	0.102
BMI, $\text{kg}/\text{m}^2$	1.240 (1.015-1.515)	0.035
WC, cm	0.922 (0.851-1.012)	0.080
TC, $\text{mmol/L}$	0.543 (0.099-2.981)	0.483

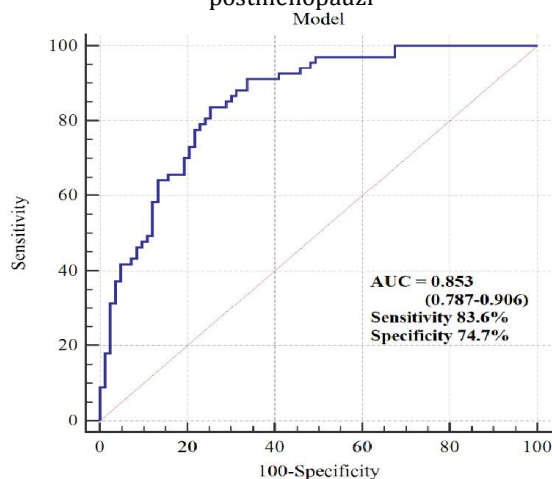
HDL-c, mmol/L	0.525 (0.069-3.995)	0.534
LDL-c, mmol/L	2.707 (0.489-14.991)	0.254
TG, mmol/L	1.175 (0.463-2.980)	0.753
HOMA-IR	2.419 (1.266-4.623)	0.008
AST, U/L	0.865 (0.700-1.095)	0.275
eGFR, mL/min/1.73m <sup>2</sup>	1.014 (0.942-1.091)	0.716
Uric acid, μmol/L	1.008 (0.999-1.017)	0.072
HsCRP, mg/L	1.136 (0.861-1.500)	0.367

BMI-Body mass index; WC-Waist circumference; TC-Total cholesterol; HDL-c-High density lipoprotein cholesterol; LDL-c-Low density lipoprotein cholesterol; TG-Triglycerides; HOMA-IR-Homeostasis model assessment of insulin resistance; AST-Aspartate aminotransferase; eGFR-Estimated glomerular filtration rate; hsCRP-High-sensitivity C-reactive protein

ROC analysis was used to discriminate postmenopausal women with hypertension from normotensive ones. When the Model tested in multivariate logistic regression analysis was used in ROC analysis, the clinical accuracy for diagnostic procedure was good (AUC=0.853; 95%CI 0.787-0.906; SE= 0.030). As well, this diagnostic procedure had sensitivity of 83.6% and specificity of 74.7% (Figure 1).

Figure 1. ROC curve of Model discriminating ability between normotensive and hypertensive postmenopausal women

Slika 1. ROC kriva Modela za sposobnost diskriminacije između normotenzivnih i hipertenzivnih žena u postmenopauzi



#### Discussion

Our study demonstrated that non-treated hypertensive postmenopausal women had higher anthropometric indices (Table 1), unfavorable lipid profile and HOMA-IR, as well as higher inflammation level (Table 2) as compared with normotensive counterparts. In addition, those women displayed higher uric acid level and lower level of eGFR (Table 2). However, multivariate logistic regression analysis revealed that both, BMI and HOMA-IR were the independent predictors of blood

pressure in postmenopausal women (OR=1.240,  $p=0.035$  and OR=2.419,  $p=0.008$ , respectively), (Table 4). Rise in BMI for 1 kg/m<sup>2</sup> enhanced the probability for higher blood pressure by 24%. Also, elevation in HOMA-IR for 1 unit, rose the probability for higher blood pressure almost 2.5 times. In addition, even 47% of variation in blood pressure could be explained with this Model. Also, this Model correctly classified 76% of postmenopausal women having hypertension,

which is of great importance concerning the fact that hypertension is often undiagnosed and untreated, leading to serious health consequences [14].

Furthermore, ROC analysis was used to discriminate postmenopausal women with hypertension from normotensive ones. When the Model tested in multivariate logistic regression analysis was used in ROC analysis, the clinical accuracy for diagnostic procedure was good (AUC=0.853). As well, this diagnostic procedure had sensitivity of 83.6% and specificity of 74.7% (Figure 1).

Contradictory research results were observed when examining the independent role of obesity and/or insulin resistance on risk for hypertension. Namely, some studies reported independent relationship between obesity and hypertension incidence, acting through some other mechanisms, different from insulin signaling pathways [10, 11]. In line with this, Faria et al. [10] demonstrated the association between visceral fat and blood pressure, whereas No relationship between blood pressure levels and HOMA-IR was shown. Similar results were obtained from the study conducted by Lytsy et al. [15] in the cohort of middle-aged and elderly men, confirming that overweight/obesity without insulin resistance increases the risk of hypertension.

On the other hand, our results are similar with the results of Ben Ali et al. [11], which reported the independent influence of both obesity and HOMA-IR on blood pressure in postmenopausal women.

Insulin resistance as the link between obesity and hypertension is well established, since hyperinsulinemia may enhance sympathetic activity and sodium tubular reabsorption [8, 16]. However, some other mechanisms, different from insulin signaling pathways have been also proposed to cause hypertension development [17, 18]. One possible mechanism lays in the explanation that sodium retention may result from disturbances in the kidney tissue, due to a compressive effect of the enlarged visceral fat [19]. This further results in an hyperactivity of the renin angiotensin system and consequent increase in sodium reabsorption. This hypothesis is further supported by some studies which demonstrated a significant relationship between the amount of visceral fat and systolic blood pressure [10].

Furthermore, some studies suggest that the presence of a low-grade inflammation could predict the future onset of hypertension [9]. Lukic et al. [9] showed that increases in inflammation might be an important factor influencing the occurrence of hypertension in obese patients with diabetes, but which was associated with the rise in interleukin-6 (IL-6).

Another pathogenic mechanism of hypertension onset may be attributed to the role of arterial stiffening which precedes the hypertension occurrence [20]. In this regard, it was suggested that low-grade inflammation may contribute to arterial stiffness, since the impairments in pulse wave velocity, a measure of large vessels distension ability, were correlated with the increases in circulating levels of IL-6 and tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  [21, 22]. Furthermore, there are assumptions that pro-inflammatory cytokines may exert a direct pathogenic influence on vascular tone regulation leading to the hypertension development [23].

In our study, hypertensive postmenopausal women displayed higher level of inflammation (as measured with hsCRP), and it correlated well with both systolic and diastolic blood pressure in Spearman's non-parametric correlation analysis (Table 3). However, this association was dependent on both, BMI and HOMA-IR in our study (Table 4).

Indeed, exogenous administration of TNF- $\alpha$  or IL-6 resulted in enhanced insulin resistance, suggesting that many cytokines may act in synchrony manner to induce this process [23]. In addition, enlarged adipose tissues is significant contributor of increased pro-inflammatory cytokines in circulation [4, 5, 8], thus further leading to decreased insulin sensitivity.

A small sample size and cross-sectional design are some limitations of our study. However, our cohort comprised of normotensive and non-treated hypertensive postmenopausal women, so we excluded medicines as confounding factors when estimating cardiometabolic profile of hypertensive group. Future longitudinal studies are needed to further explore patophysiological mechanisms related to hypertension onset and to find the best therapeutic target approach for its complications.

### Conclusion

Non-treated hypertensive postmenopausal women exerted unfavorable cardiometabolic profile, compared to normotensive counterparts. Both, body mass index and insulin resistance were the independent predictors of blood pressure in postmenopausal women.

### Acknowledgement

This work was financially supported in part by a grant from the Ministry of Education, Science and Technological Development, Republic of Serbia (Project number 175035).

### Conflict of Interest Statement

The authors declared no conflicts of interest.

### REFERENCES

- Jovanović M, Klisić A, Kavarić N, Škerović V. Prevalence of metabolic syndrome among postmenopausal women in Montenegro—relation to hyperuricemia. *Timoč med glas* 2016; 41(3): 196-202.
- Klisić A, Kotur-Stevuljević J, Kavarić N, Martinović M, Matic M. The association between follicle stimulating hormone and glutathione peroxidase activity is dependent on abdominal obesity in postmenopausal women. *Eat Weight Disord - St DOI: 10.1007/s40519-016-0325-1*.
- Klisić A, Kotur-Stevuljević J, Kavarić N, Matic M. Relationship between cystatin C, retinol-binding protein 4 and Framingham risk score in healthy postmenopausal women. *Arch Iran Med* 2016; 19(12): 845-851.
- Klisić A, Kavarić N, Jovanović M, Soldatović I, Gligorović-Barhanović N, Kotur-Stevuljević J. Bioavailable testosterone is independently associated with fatty liver index in postmenopausal women. *Arch Med Sci* 2017; 5 (13): 1188-1196.
- Klisić AN, Vasiljević ND, Simić TP, Djukić TI, Maksimović MZ, Matic MG. Association between C-reactive protein, anthropometric and lipid parameters among healthy normal weight and overweight postmenopausal women in Montenegro. *Lab Med* 2014; 45(1): 12-16.
- Klisić A, Kotur-Stevuljević J, Kavarić N, Jovanović M, Škerović V. Correlation between fibrinogen level and cardiometabolic risk factors in overweight/obese postmenopausal women. *Timoč med glas* 2016; 41(2): 83-90.
- Klisić A, Kotur-Stevuljević J, Kavarić N, Jovanović M. The influence of obesity on serum uric acid level in postmenopausal women. *Timoč med glas* 2016; 41(1): 20-26.
- Klisić A, Jovanović M, Kavarić N, Škerović V. Retinol vezujući protein 4 i hiperinsulinemija kao veza između gojaznosti i kardiovaskularnih bolesti. *Timoč med glas* 2017; 42 (1): 42-47.
- Lukić L, Lalić NM, Rajković N, Jotić A, Lalić K, Milčić T, et al. Hypertension in obese type 2 diabetes patients is associated with increases in insulin resistance and IL-6 cytokine levels: potential targets for an efficient preventive intervention. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11(4):3586-3598.
- Faria AN, Ribeiro Filho FF, Gouveia Ferreira SR, Zanella MT. Impact of visceral fat on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive obese women. *Obes Res* 2002;10(12):1203-1206.
- Ben Ali S, Belfki-Benali H, Ahmed DB, Haddad N, Jmal A, Abdennebi M, et al. Postmenopausal hypertension, abdominal obesity, apolipoprotein and insulin resistance. *Clin Exp Hypertens* 2016;38(4):370-374.
- Bland JM, Altman DG. Transformations, means and confidence intervals. *BMJ* 1996;312:1079.
- Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988; 240:1285-1293.
- Wang W, Lee ET, Fabsitz RR, Devereux R, Best L, Welty TK, et al. A longitudinal study of hypertension risk factors and their relation to cardiovascular disease: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2006;47(3):403-409.
- Lytsy P, Ingelsson E, Lind L, Arnlöv J, Sundström J. Interplay of overweight and insulin resistance on hypertension development. *J Hypertens* 2014;32(4):834-849.
- Berne C. Insulin resistance in hypertension—a relationship with consequences? *J Intern Med* 1991;229(suppl 2):65-73.
- Hall JE, Zappe D, Kassab S. Mechanisms of obesity induced hypertension. *News Physiol Sci* 1996;11:255-261.
- Hall JE, Brands MW, Zappe DH, Alonso-Galicia M. Insulin resistance, hyperinsulinemia and hypertension: causes, consequences or merely correlations? *Proc Soc Exp Biol Med* 1995;208:317-329.
- Hall JE. Renal and cardiovascular mechanisms of hypertension in obesity. *Hypertension Dallas* 1994;23:381-394.
- Pirro M, Schillaci G, Savarese G, Gemelli F, Mannarino MR, Siepi D, et al. Attenuation of inflammation with short-term dietary intervention is associated with reduction of arterial stiffness in subjects with hypercholesterolaemia. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; 11: 497-502.
- Egan BM. Insulin resistance and sympathetic nervous system. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 247-254.
- Frontoni S, Bracaglia D, Gigli F. Relationship between autonomic dysfunction, insulin resistance and hypertension, in diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005; 15: 441-449.
- Badawi A, Klip A, Haddad P, Cole DEC, Garcia Bailo B, El-Sohemy A, et al. Type 2 diabetes mellitus and inflammation: Prospects for biomarkers of risk and nutritional intervention. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2010;3:173-186.

UDK 616.89-008.441  
COBISS.SR-ID 254355468

SN 0350-2899. - Vol. 42, br. 3 (2017), str. 173-177.

## PRIMARNA POLIDIPSIIJA

### PRIMARY POLYDIPSIA

*Marija Klačar, Bojan Pavković*

DOM ZDRAVLJA „DR SIMO MILOŠEVIĆ“, POŽEŠKA 82, BEOGRAD, SRBIJA

**Sažetak:** Primarna ili psihogena polidipsija je redak poremećaj koga karakteriše prekomerni unos vode u odsustvu fizioloških stimulusa za unos tečnosti. Javlja se kod 6% do 20% hospitalizovanih psihijatrijskih bolesnika koji boluju od shizofrenije, psihoza, mentalne retardacije, afektivnih poremećaja i poremećaja ličnosti. Muškarac starosti 27 godina, javio se lekaru žaleći se na prekomerni unos tečnosti (i do 25 l dnevno), koji je praćen obilnom diurezom. Tegobe su počele pre dve godine, a količina unete tečnosti se postepeno povećavala. Od tegoba je naveo i smetnje pri disanju, osećaj pretakanja u stomaku i dijareju. U ličnoj anamnezi je naveo zloupotrebu sedativa (i po 50 mg diazepama dnevno), povredu glave u tuči kada je skenerom verifikovana intrakranijalna hemoragija, kao i prostrelnu ranu desne natkolenice. Pacijent je bio gojazan (indeks telesne mase 40,9 kg/m<sup>2</sup>), svestan, orijentisan, psihomotorno usporen. Nalaz nad srcem i plućima je bio uredan, abdomen meteorističan, a jetra i slezina nedostupne za palpaciju, ekstremiteti bez edema. Upućen je endokrinologu sa dijagnozom Polydipsia et polyuria, gde je i hospitalizovan. U toku hospitalizacije je urađen test dehidracije, kojim je isključen dijabetes insipidus. Magnetna rezonanca endokranijuma je pokazala postojanje hematoma sa edemom okolnog tkiva parijetalno levo, kortikalne reduktivne promene supratentorijalno, bez tumorskih lezija u selarnoj regiji. Ultrazvuk abdomena je pokazao hidronefrozu gradus II desnog bubrega, a dilataciju renalnih čašica levo. U projekciji nadbubrežnih loža nisu viđene patološke promene. Registrovan je niži nivo bazalnog adrenokortikotropnog hormona (ACTH) i kortizola. Tokom ACTH stimulacionog testa dobijen je brz i adekvatan porast kortizola, koji se brzo iscrpljuje. Uveden je hidrokortizon, a ponovljene vrednosti ACTH i kortizola su bile u granicama normale. Pacijenta je pregledao psihijatar, koji je postavio dijagnozu Borderline personality disorder, uveo terapiju i preporučio detaljnu psihijatrijsku evaluaciju po otpustu. U toku hospitalizacije uspostavljena je redukcija unosa tečnosti, kojom je postignuta normalizacija elektrolitnog statusa i diureza u optimalnim granicama. Psihogena polidipsija je najčešće opisivana među hronično hospitalizovanim psihijatrijskim bolesnicima. Ovaj slučaj ukazuje na značaj psihijatrijske evaluacije kod pacijenata sa polidipsijom bez organskog uzroka.

**Ključne reči:** primarna polidipsija, poremećaj ličnosti, dijabetes insipidus.

**Summary:** Primary or psychogenic polydipsia is a rare disorder characterized by excessive water intake in the absence of physiological stimuli for fluid intake. It is reported in 6% to 20% of hospitalized psychiatric patients with schizophrenia, psychosis, mental retardation, affective and personality disorders. A 27-year-old man reported to the doctor complaining of excessive fluid intake (up to 25 l daily), followed by an abundant diuresis. The problems began two years ago, and the amount of fluid consumed gradually increased. Breathing difficulties, feeling of flowing in the stomach and diarrhea were also noted. In a personal medical history he reported abuse of sedatives (up to 50 mg of diazepam daily), a blunt head injury obtained in a fight when the intracranial hemorrhage was verified by computed tomography of head as well as a prostrate wound of the right thigh. The patient was obese (body mass index 40.9 kg/m<sup>2</sup>), conscious, oriented, psychomotor slowed down. The heart and lungs were normal to auscultation, the abdomen was meteoristic, liver and spleen were inaccessible for palpation, extremities were without edema. He was referred to the endocrinologist with the working diagnosis of Polydipsia et Polyuria, where he was hospitalized. During the hospitalization, a dehydration test was carried out which excluded diabetes insipidus. The magnetic resonance of the endocranium showed the existence of hematoma with the edema of the surrounding tissue in the left parietal lobe, cortical reductive changes

Adresa autora: Marija Klačar, DZ "Dr Simo Milošević" Čukarica, Beograd

E-mail: marija\_klacar@yahoo.com

Rad primljen: 25.9.2017. Elektronska verzija objavljena: 15.01. 2018.

supratentorially, without tumor lesions in the sellar region. Ultrasound of the abdomen showed the second grade hydronephrosis of the right kidney and the dilation of the renal calices of the left kidney. No pathological changes have been seen in the projection of the adrenal lodges. Lower levels of basal adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol were recorded. During the ACTH stimulation test, a rapid and adequate increase in cortisol, which is rapidly exhausted, was obtained. Hydrocortisone was administered, and repeated values of ACTH and cortisol were within normal ranges. The patient was examined by a psychiatrist who diagnosed the Borderline personality disorder, prescribed the therapy, and recommended a detailed psychiatric evaluation after discharge. During hospitalization a reduction in fluid intake was established which led to the normalization of electrolyte status and diuresis. Psychogenic polydipsia is most commonly described among chronically hospitalized psychiatric patients. This case demonstrates the importance of psychiatric evaluation in patients with polydipsia without an organic cause.

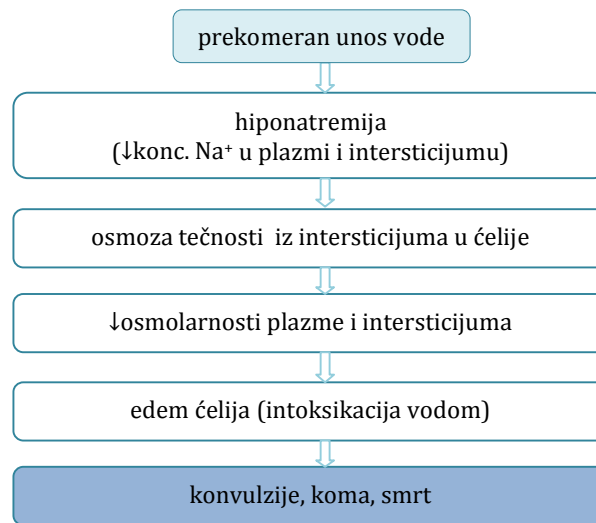
**Key words:** primary polydipsia, personality disorder, diabetes insipidus

#### UVOD

Polidipsija je prisutna kao nespecifični simptom u različitim bolestima. Definiše se kao ekscesivna žeđ ili ekscesivno pijenje. Primarnu polidipsiju karakteriše ekscesivna žeđ i unos vode u odsustvu fizioloških stimulusa za pijenjem. Predstavlja ozbiljan poremećaj, s

obzirom da zapremina unete vode može premašiti zapreminu koja se može izlučiti bubrezima, a u retkim prilikama može biti opasna po život zbog posledične hiponatrijemije sve do stepena usled koga dolazi do konvulzija ili srčanog zastoja [1].

**Slika 1.** Posledica prekomernog unosa vode  
**Picture 1.** Excessive water intake aftermath



Primarna polidipsija može biti psihogena i nepsihogena. Psihogena primarna polidipsija predstavlja ekscesivni unos vode koji se viđa kod nekih pacijenata sa mentalnim bolestima i/ili osoba sa razvojnim poremećajima [1]. Javlja se kod pacijenata koji boluju od shizofrenije, afektivnih poremećaja, organskih mentalnih poremećaja, psihoza, mentalne

retardacije, poremećaja ličnosti [2]. Sreće se i kod osoba koje zloupotrebljavaju alkohol [3].

Nepsihogena primarna polidipsija javlja se kod somatskih bolesti, kao što je opisano kod pacijenta obolelog od autoimunog hroničnog aktivnog hepatitisa sa teškom hiperglobulinemijom [4].

Primarna polidipsija se javlja u 6% do 20% psihijatrijskih pacijenata [5]. Procene

prevalencije u populacijama hospitalizovanih hroničnih psihijatrijskih pacijenata se kreću u rasponu od 3% do 25% [6]. Među ambulantnim pacijentima sa teškim i perzistentnim mentalnim poremećajima incidencija primarne polidipsije iznosi 15,7% [6].

Iako je psihogena primarna polidipsija verovatno multifaktorska, poremećaj funkcije hipotalamičkog centra za žeđ smatra se mogućim uzrokom [5].

Ovaj rad prikazuje slučaj primarne polidipsije kod pacijenta sa graničnim poremećajem ličnosti i ima za cilj da doprinese boljem poznavanju psihogenog porekla ovog retkog poremećaja nedovoljno razjašnjene etiologije.

#### PRIKAZ SLUČAJA

Muškarac starosti 27 godina javio se lekaru zbog tegoba u vidu pojačane žeđi i prekomernog unosa tečnosti koji je praćen obilnim mokrenjem a povremeno i umokravanjem. Tegobe su počele dve godine pre javljanja lekaru. Na početku su bile umerene, ali su se konstantno postepeno povećavale, da bi zapremina unete tečnosti dostigla oko 25 litara dnevno, što sve nije navelo pacijenta da se obrati lekaru. Iako je primetio promene u svojim navikama u vezi sa unošenjem tečnosti, nije ih smatrao značajnim sve do pojave umokravanja. Od tegoba je naveo i smetnje pri disanju, u smislu otežanog i plitkog disanja, osećaj pretakanja u trbuhu i proliv.

U ličnoj anamnezi je naveo zloupotrebu sedativa, raniju traumatsku povredu glave i nedavnu prostrelnu ranu desne natkolenice. Sedative je najpre upotrebljavao u cilju smanjenja napetosti i regulisanja nesanice, što je postepeno poprimilo obeležja zloupotrebe, kada je doza uzetog diazepama dostigla vrednost od 50 mg dnevno. Diazepam je koristio samoinicijativno, bez preporuke od strane lekara ili psihijatra. Prilikom ranije povrede glave zadobijene u tuči, načinjena je kompjuterizovana tomografija endokranijuma kojom je verifikovano postojanje subduralnog hematoma. Prostrelnu ranu desne natkolenice zadobio je prilikom okršaja navijačkih grupa, kao pripadnik jedne od njih, nekoliko meseci pre aktuelnog javljanja lekaru.

Objektivnim pregledom konstatovano je da je pacijent svestan, adekvatno orijentisan, psihomotorno usporen. Bio je izrazito gojazan sa

indeksom telesne mase (ITM) od 40,9 kg/m<sup>2</sup>. U predelu desne natkolenice registrovan je ožiljak od prostrelne rane. Auskultatorni nalaz nad srcem i plućima je bio uredan, abdomen je bio meteorističan, jetra i slezina nedostupne za palpaciju, a na ekstremitetima nisu uočeni edemi.

Pacijent je upućen endokrinologu pod radnom dijagnozom Polydipsia et polyuria. Prilikom inicijalnog pregleda od strane endokrinologa indikovana je hospitalizacija. U toku hospitalizacije sprovedena je detaljna dijagnostička obrada. Od laboratorijskih analiza, pored ostalih, načinjeno je merenje nivoa elektrolita u serumu, merenje glukoze, specifične težine i osmolarnosti urina i koncentracije antidiuretskog hormona. Osim blage hiponatrijemije i diskretno smanjene osmolarnosti urina nisu registrovane druge abnormalnosti. Urađen je i test dehidracije (deprivacija unosa tečnosti u određenom vremenskom periodu), kojim je isključen dijabetes insipidus. Magnetna rezonanca endokranijuma je pokazala postojanje hematoma sa edemom okolnog tkiva parijetalno levo, kortikalne reduktivne promene supratentorijalno, bez tumorskih lezija u selarnoj regiji. Ultrazvuk abdomena je pokazao hidronefrozu gradus II desnog bubrega i dilataciju renalnih čašica levog bubrega. U projekciji nadbubrežnih loža nisu videne patološke promene. Laboratorijskim analizama krvi registrovan je niži nivo bazalnog adrenokortikotropnog hormona (ACTH) i kortizola. Primenjen je ACTH stimulacioni test, tokom koga je dobijen brz i adekvatan porast kortizola, koji se brzo iscrpljuje. U terapiju je uveden hidrokortizon, a ponovljene vrednosti ACTH i kortizola su bile u granicama referentnih vrednosti.

Za vreme hospitalizacije pacijenta učinjen je i konsultativni pregled od strane psihijatra, koji je postavio dijagnozu Borderline personality disorder, odredio psihofarmakološki protokol i preporučio detaljnu psihijatrijsku evaluaciju po otpustu sa endokrinologije.

U toku hospitalizacije uspostavljena je redukcija unosa tečnosti, kojom je postignuta normalizacija elektrolitnog statusa i diureza u optimalnim granicama.

Nakon otpusta sa endokrinologije, pacijent nije bio motivisan da nastavi

psihijatrijsku eksploraciju i tretman, a prestao je da dolazi i na kontrolne preglede kod lekara.

### DISKUSIJA

Dijagnoza primarne polidipsije kod prikazanog bolesnika postavljena je per exclusionem, eliminacijom bolesti koje mogu izazvati slične znake i simptome, kao što je dijabetes insipidus [7]. Iako su magnetnom rezonancom endokranijuma kod pacijenta registrovane strukturne promene pojedinih moždanih struktura, kao i prisustvo hematoma, verovatno kao posledica traumatske povrede glave, njihovo postojanje se ne može pouzdano dovesti u vezu sa ekscesivnom žeđi i prekomernim unosom tečnosti. Magnetna rezonanca se može koristiti kao pomoćno sredstvo u diferenciranju primarne polidipsije i dijabetes insipidusa, ispitivanjem signala zadnjeg režnja hipofize, koji je oslabljen ili odsutan kod centralnog dijabetes insipidusa [8]. Međutim nalaz magnetne rezonance endokranijuma kod prikazanog bolesnika nije ukazao na patoanatomske promene u regiji od značaja za dijabetes insipidus.

Postoje nalazi koji sugerišu učešće strukturnih promena parijetalnog korteksa u patofiziologiji opsesivno-kompulzivnog poremećaja (OKP) [9]. Ipak, prekomerni unos vode kod psihogene polidipsije, kao poremećaj ponašanja, ne može sa sigurnošću biti označen kao kompulzivna radnja u sklopu OKP, iako su neke ranije studije sugerisale i tu mogućnost [10].

Nejasan uzrok inicijalno nižih vrednosti bazalnog ACTH i kortizola, nakon isključenja adrenalne insuficijencije, možda bi mogao da bude pituitarni mikroadenom sa smanjenom sekrecijom hormona [11]. Indeks telesne mase (ITM) pacijenta dodatno komplikuje nejasnoću jer bi validnost ACTH stimacionog testa mogla da bude osporena, pošto je primećena pojava da osobe sa ITM preko 25 kg/m<sup>2</sup> imaju niži nivo bazalnog kortizola, iako ne statistički značajno, te se ne savetuje podvrgavanje takvih osoba daljoj stimulaciji sa ACTH, jer je njihov odgovor na ACTH stimulaciju bio sličan kao kod onih koje imaju normalan ITM [12]. Niže vrednosti bazalnog kortizola mogu se posmatrati u kontekstu značaja prethodne intrakranijalne hemoragije, pošto je primećeno da 78%

pacijenata razvije neadekvatno niske vrednosti kortizola nakon traumatske povrede mozga [13].

Neopstruktivna hidronefroza, koja je registrovana kod pacijenta, verovatno je posledica prekomernog unosa tečnosti, koji se sreće i kod blažih i korektibilnih formi polidipsije, kao što je primećeno u slučaju socijalne polidipsije [14].

Nalaz magnetne rezonance endokranijuma ne ide u prilog graničnom poremećaju ličnosti, jer nije utvrđeno prisustvo redukcije u regijama kao što su hipokampus, orbitofrontalni korteks i amigdala, što je opisano u brojnim neuroimidžing studijama graničnog poremećaja ličnosti [15]. Međutim, izostanak strukturnih promena moždanog tkiva, nije neophodan dijagnostički kriterijum za granični poremećaj ličnosti [16]. Smatra se da je to težak mentalni poremećaj koji ima multifaktorsku etiologiju, čiji razvoj i održavanje podstiču različiti neurobiološki faktori koji doprinose kompleksnom kliničkom fenotipu ovog poremećaja.

U pogledu prognoze odustajanje pacijenta od detaljne psihijatrijske evaluacije i daljeg lečenja moglo bi da ima fatalne posledice, imajući u vidu da je primarna polidipsija kod psihijatrijskih pacijenata čak i u višegodišnjim strogo kontrolisanim hospitalnim uslovima imala kao ishod iznenadnu smrt povezanu sa teškom intoksikacijom vodom.

### ZAKLJUČAK

Kod prikazanog bolesnika dijagnostička evaluacija polidipsije, tokom koje nije utvrđen organski uzrok svrstava je u kategoriju primarne psihogene polidipsije. Izvesna ograničenja ostaju u pogledu izostanka detaljne psihijatrijske eksploracije, zatim nerazjašnjenog uzroka hormonskih abnormalnosti, kao i u značaju prisutnih strukturnih promena pojedinih delova mozga u utvrđivanju uzroka nastanka ovog poremećaja.

Psihogeni polidipsija je najčešće opisivana među dugotrajno hospitalizovanim psihijatrijskim bolesnicima. Posebno često se javlja kod osoba koje boluju od shizofrenije i depresije, mada je opisivana i kod poremećaja ličnosti. Imajući u vidu podatke iz literature koji ukazuju na epidemiološke karakteristike ovog poremećaja, potrebno je obratiti pažnju kako na moguće organske tako i na psihogene činioce koji mogu biti uzrok primarne polidipsije.



Ovaj prikaz ukazuje na značaj psihijatrijske evaluacije pacijenata sa polidipsijom bez organskog uzroka, posebno

naglašavajući ulogu motivacije pacijenta od strane lekara za uključivanje u lečenje.

## LITERATURA:

- Grossman S, Porth CM. Porth's Pathophysiology: Concepts of Altered Health States, 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
- Kohli A, Verma S Jr, Sharma A Jr. Psychogenic Polydipsia. *Indian J Psychiatry*, 2011; 53: 166-7.
- De Leon J, Verghese C, Tracy J, Josiassen R, Simpson GM. Polydipsia and water intoxication in psychiatric patients: A review of the epidemiological literature. *Biol Psychiatry*, 1994; 35: 408-19.
- Tobin MV, Morris AI. Non-psychogenic primary polydipsia in autoimmune chronic active hepatitis with severe hyperglobulinaemia. *Gut*, 1988, 29 (4): 548-9.
- Dundas B, Harris M, Narasimhan M. Psychogenic polydipsia review: Etiology, differential and treatment. *Current Psychiatry Reports*, 2007; 9 (3): 236-41.
- Iftene F, Bowie C, Milev R, Hawken E, Talikowska-Szymczak E, Potopsingh D et al. Identification of primary polydipsia in a severe and persistent mental illness outpatient population: a prospective observational study. *Psychiatry Res*, 2013; 210 (3): 679-83.
- Robertson GL. Diabetes insipidus: Differential diagnosis and management. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2016; 30 (2): 2015-18.
- Moses AM, Clayton B, Hochhauser L. Use of T1-weighted MR imaging to differentiate between primary polydipsia and central diabetes insipidus. *American Journal of Neuroradiology*, 1992; 13 (5): 1273-77.
- Eng GK, Sim K, Chen SH. Meta-analytic investigations of structural grey matter, executive domain-related functional activations, and white matter diffusivity in obsessive compulsive disorder: an integrative review. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015; 52: 233-57.
- Deas-Nesmith D, Brewerton TD. A case of fluoxetine-responsive psychogenic polydipsia: A variant of obsessive-compulsive disorder? *J Nerv Ment Dis*, 1992; 180: 338-9.
- Martinez-Mendez JH, Gutierrez-Acevedo M, Palermo-Garofalo C, Miranda-Adorno MdeL, Mangual-García M, Sanchez-Cruz A, et al. Do We Need Hormonal Screening In Patients With Subcentimeter Pituitary Microadenomas? *Bol Asoc Med P R*, 2015; 107 (2): 89-91.
- Odeniyi IA, Fasanmade OA, Ogbera AO, Ohwovoriole AE. Body mass index and its effect on serum cortisol level. *Niger J Clin Pract*, 2015; 18 (2): 194-7.
- Hannon MJ, Crowley RK, Behan LA, O'Sullivan EP, O'Brien MM, Sherlock M, et al. Acute glucocorticoid deficiency and diabetes insipidus are common after acute traumatic brain injury and predict mortality. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013; 98 (8): 3229-37.
- Maroz N, Maroz U, Iqbal S, Aiyer R, Kambhampati G, Ejaz AA. Nonobstructive hydronephrosis due to social polydipsia: a case report. *J Med Case Re*, 2012; 6: 376.
- O'Neill A, Frodl T. Brain structure and function in borderline personality disorder. *Brain Structure and Function*, 2012; 217 (4): 767-82.
- American Psychiatric Association. *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5*, 5th ed. Arlington VA: American Psychiatric Association Publishing; 2013.
- Ruocco AC, Carcone D. A Neurobiological Model of Borderline Personality Disorder: Systematic and Integrative Review. *Harv Rev Psychiatry*, 2016; 24 (5): 311-29.

UDK 616-089.5  
COBISS.SR-ID 254357004

SN 0350-2899. - Vol. 42, br. 3 (2017), str. 178-185.

## NEOČEKIVANO OTEŽANA INTUBACIJA

### UNEXPECTEDLY DIFFICULT AIRWAY

*Danijela Stanković (1), Zoran Jovanović (1), Siniša Čelojević (2), Tihomir Milovanović (3) Biljana Stošić (4)*

(1) SLUŽBA ANESTEZIJE I REANIMACIJE, ZDRAVSTVENI CENTAR NEGOTIN; (2) ODELJENJE GINEKOLOGIJE I AKUŠERSTVA, ZDRAVSTVENI CENTAR NEGOTIN, (3) ODELJENJE ORTOPEDSKE HIRURGIJE I TRAUMATOLOGIJE, ZDRAVSTVENI CENTAR NEGOTIN, (4) CENTAR ZA ANESTEZIOLOGIJU I REANIMATOLOGIJU, KLINIČKI CENTAR NIŠ

**Sažetak:** UVOD: Otežani disajni put se definiše kao: „klinička situacija u kojoj iskusni anesteziolog ima poteškoće pri ventilaciji pacijenta facijalnom maskom, poteškoće pri trahealnoj intubaciji, ili oba.“ Procena disajnog puta predstavlja jedan od prvih i ključnih koraka anesteziološkog preoperativnog pregleda i određuje strategiju u planiranju položaja pacijenata, opreme, tehnika i lekova. Postoje prediktori otežanog disajnog puta: gojaznost, deformiteti vilice i vrata, makroglosija, mali interincizorni razmak, prominentni grudni koš, velike grudi, mala tireoentalna distanca. Najčešće se koristi Mallampati klasifikacija, gde su klasa 3 i 4 prediktori otežane intubacije. Najkorisnija je kombinacija testova, ne postoji idealan prediktor za procenu otežanog disajnog puta, neočekivano otežane intubacije se u praksi dešavaju s vremenom na vreme. Cilj rada je prikazati slučaj neanticipirano otežane intubacije, analizu postupaka i preduzetih mera. MATERIJAL I METODE: Deskriptivna metoda, podaci iz anestezioloških karti. PRIKAZ SLUČAJA: Pacijentkinja stara 62 godine, mase 50 kg i visine 160 cm, se priprema za planiranu operaciju, sa uputnom dijagnozom: Tumor ovarii dextri per magna. Bez značajnih je komorbiditeta. U proceni disajnog puta ima zadovoljavajuću pokretljivost vrata, tireoentalnu distancu, Mallampati 2, nije gojazna, jedino je interincizorni razmak graničnih vrednosti od oko 3 cm. Ne anticipira se mogućnost za otežanu intubaciju. Posle premedikacije, pacijentkinja se pozicionira u horizontalni položaj. Nakon uvoda u anesteziju, ventilacija facijalnom maskom je zadovoljavajuća. Posle aplikovanog kratkodjelujućeg depolarizujućeg miorelaksanta pristupa se laringoskopiji. Uočava se veliki epiglotis koji je nemoguće podići, te su plicae vocalis nedostupne vizualizaciji. Endotrahealna intubacija je pokušana u 3 navrata. Nakon neuspeha, plasira se supraglotično sredstvo- laringealna maska. Laringealna maska se ne pozicionira zadovoljavajuće, ne postiže se korektna ventilacija. Zbog insuflacije vazduha u želudac i nezadovoljavajuće ventilacije, donosi se odluka o odlaganju operativnog zahvata za nekoliko dana. Pacijentkinja se budi, diše spontano. Svi podaci, sa detaljnim opisom su zabeleženi u anesteziološku kartu. Suočen sa neanticipirano otežanom intubacijom, anesteziološki tim se detaljno priprema za odloženi operativni zahvat i menja strategiju za obezbeđenje disajnog puta. Pacijentkinja se smešta u anti-Trendeleburg položaj, glava se elevira, ravna se osovina gornjih disajnih puteva i omogućava bolja vizualizacija anatomskih struktura. Jedan anesteziolog pristupa laringoskopiji, a drugi BURP manevrom (Backward, Upward, Rightward Pressure), intubatoru približava strukturu larinksa, omogućava vizualizaciju i uspešnu intubaciju. Diskusija i zaključak: Vodič Asocijacije za otežani disajni put iz 2015. godine akcenat stavlja na pažljivo planiranje i detaljno upoznavanje celokupnog tima sa strategijom obezbeđenja disajnog puta. Pozicioniranje glave i vrata mora biti optimizirano u samom startu, da bi prvi pokušaj intubacije bio uspešan. Oprema za otežanu intubaciju mora biti lako dostupna. Sve poteškoće detaljno zabeležiti u medicinsku dokumentaciju, što je od ogromnog značaja za anesteziologa i pacijenta pri eventualnom sledećem operativnom zahvatu.

**Ključne reči:** otežana intubacija, vodič, strategija

**Summary:** Introduction: Difficult airway is defined as "clinical situation where an experienced anesthesiologist has difficulty in ventilation patient's facial mask, difficulty in tracheal intubation, or both." The assessment of the airway is one of the first and key step in anesthetist preoperative examination, and determined strategy to plan positioning of patients, equipment, technology and medicine. There are few

Adresa autora: Danijela Stanković, Služba anestezije i reanimacije, Zdravstveni centar Negotin

E-mail: stankovic.danijela8@gmail.com

Rad primljen: 30.11.2017. Elektronska verzija objavljena: 15.01. 2018.

difficult airway predictors: obesity, deformities of the jaw and neck, macroglossia, interincisor small space, prominent chest, large breasts, small tireomental distance. The most commonly used Mallampati, wherein the class 3 and 4 predictors of difficult intubation. The most useful is a combination of tests, there is no perfect predictor for assessing airway difficulties, unexpected difficult intubation in practice occur from time to time. Objective: Case report of unanticipated difficult intubation, analysis procedures and measures taken. Materials and method: A descriptive method, the data from the anesthetic records. Case report: A 62 year old female patient, weighing 50 kg and a height of 160 cm, is preparing for the planned operation, with the diagnosis: Tumor ovarii dextri per magna. Without significant comorbidity. In assessing the airway, patient had sufficient mobility of the neck, tireomental distance, Mallampati class 2, not obese, only interincisor space limits of about 3 cm. The possibility for difficult intubation is not anticipated. After premedication, the patient is positioned in a horizontal position. After the introduction of anesthesia, ventilation facial mask was good. After application short acting depolarizing muscle relaxants, access to laryngoscopy. It is observed that a large epiglottis is impossible to raise, and plicae vocalis were unavailable for visualization. Endotracheal intubation was attempted in 3 times. After the failure, the supraglottic device laryngeal mask was placed. Laryngeal mask was not positioned satisfactorily to achieve the correct ventilation. Because insufflation of air in the stomach and unsatisfactory ventilation, we made a decision to postpone the surgery for a few days. The patient wakes up, breathe spontaneously. All data, with detailed descriptions were recorded in the anesthetic card. Confronted with the unanticipated difficult intubation, anesthetic team is thoroughly prepared for delayed surgery, and changes the strategy for airway management. The patient is placed in the anti-Trendelenburg position, the head is elevated, thus the axes of the upper airway and allows a better visualization of anatomical structures. One anesthesiologist approach to direct laryngoscopy, and other performed BURP maneuver (Backward, Upward, Rightward Pressure), approaching structures of the larynx, and allows visualization of the successful intubation. Discussion and conclusion: The Guide Association for difficult airway from 2015 emphasis on careful planning and detailed knowledge of the entire team with the strategy of securing the airway. The positioning of the head and neck must be optimized from the start to make the first intubation attempt successful. Equipment for difficult intubation must be easily accessible. All the difficulties must be detailly noted in the medical records, which is of great importance for the anesthesiologist and patient with possible following surgery.

**Kew words:** difficult intubation, guideline, strategy

#### UVOD

Otežani disajni put se definiše kao: „klinička situacija u kojoj iskusni anesteziolog ima poteškoće pri ventilaciji pacijenta facijalnom maskom, poteškoće pri trahealnoj intubaciji, ili oba“ (1). Pre izvođenja anestezije, anesteziolog bi trebalo da bude u stanju da sebi odgovori na sledeća pitanja:

Hoću li biti u stanju da ventiliram pacijenta?

Hoću li biti u stanju da izvedem laringoskopiju, direktnu ili indirektnu?

Hoću li biti u stanju da intubiram pacijenta?

Postoji li značajan rizik od aspiracije?

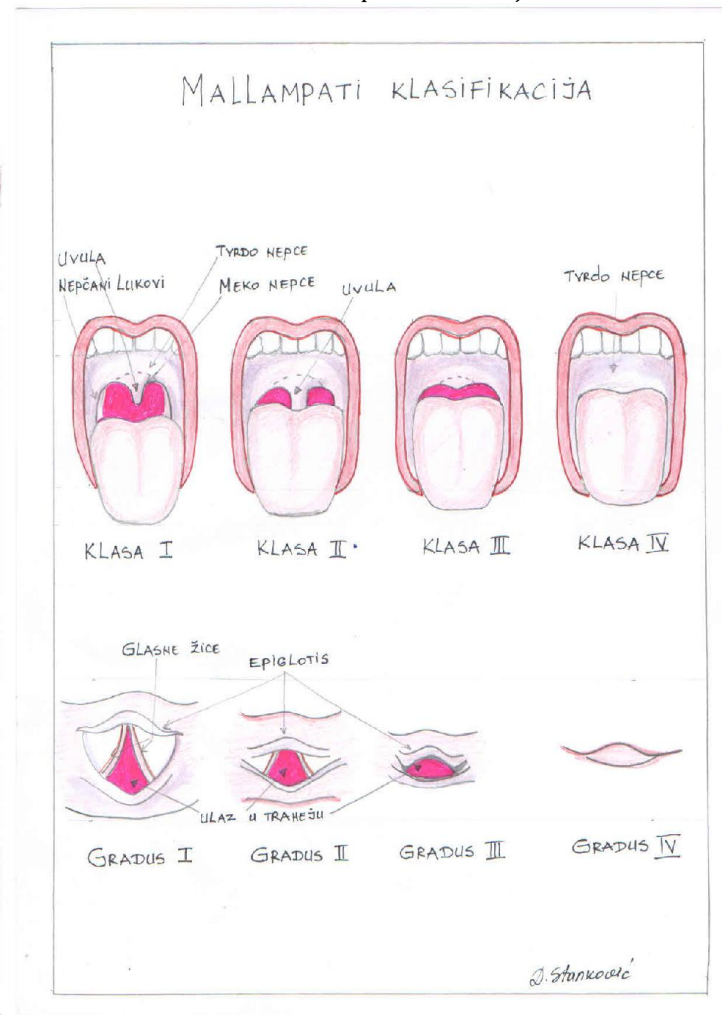
Ako sam predvideo teškoće u obezbeđenju disajnog puta, da li bi trebalo da osiguram disajni put budnom pacijentu?

Da li mi je dostupna krikotiroidna membrana, ukoliko je potrebno izvesti krikotiroidektomiju?

Kako će se ponašati disajni put tokom ekstubacije?

Procena disajnog puta predstavlja jedan od prvih i ključnih koraka anesteziološkog preoperativnog pregleda, i određuje strategiju u planiranju položaja pacijenata, opreme, tehnika i lekova. Postoje prediktori otežanog disajnog puta: gojaznost, deformiteti vilice i vrata, makroglosija, mali interincizorni razmak, prominentni grudni koš, velike grudi, mala tireomentalna distanca. Najčešće se koristi Mallampati klasifikacija, gde su klasa 3 i 4 prediktori otežane intubacije. (Slika 1.)

Slika 1. Mallampati klasifikacija



Mallampati klasifikacija se upotrebljava za procenu težine intubacije. Procena se vrši posmatranjem anatomije usne šupljine, odnosno vidljivosti uvule, tonzila i mekog nepca. Visoki Mallampati skor (klasa 3 i 4) povezan je s težom intubacijom i višom incidencom apneje. Mallampati klasifikacija je orijentaciona procena i najčešće korišćen test za procenu težine disajnog puta. Slika 1 prikazuje vidljive strukture dostupne pregledu anesteziologa, svrstane u klase, i odgovarajući vizuelni nalaz tokom laringoskopije.

Klasa I - Puna vidljivost tonzila, uvule i mekog nepca; Tokom laringoskopije se vizualizuju sve strukture larinksa: plicae vocalis, Rima glotidis, epiglotis se lako odiže

Klasa II - Vidljivost tvrdog i mekog nepca, gornjeg dela tonzila i uvule; Tokom

laringoskopije vidljiv jedan deo plicae vocalis i rime glotidis.

Klasa III - Vidljivi meko i tvrdo nepce i baza uvule; Tokom laringoskopije se vizualizuje samo vrh epiglotisa i razmak između njega i zadnjeg zida larinksa. Rima glotidis i plicae vocalis nisu dostupne vizualizaciji.

Klasa IV - Vidljivo samo tvrdo nepce. Tokom laringoskopije ne vizualizuju se strukture larinksa i intubacija laringoskopom je neizvodljiva.

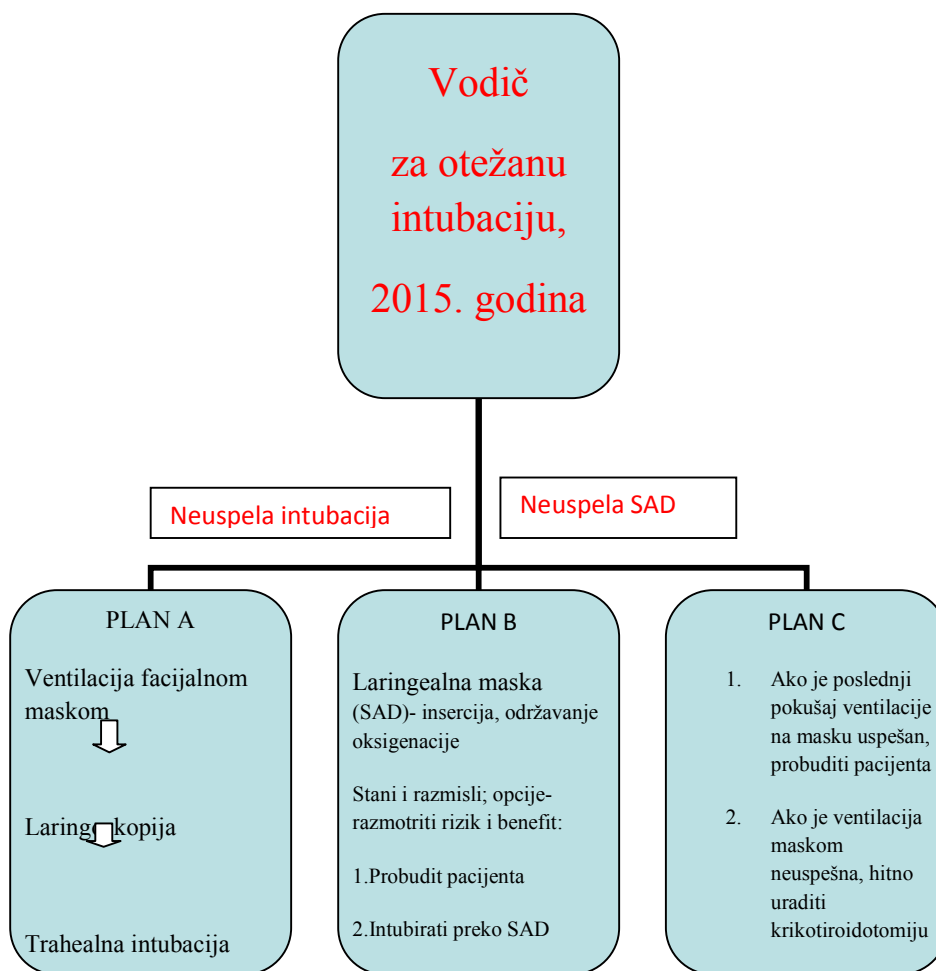
Najkorisnija je kombinacija testova, ne postoji idealan prediktor za procenu otežanog disajnog puta, neočekivano otežane intubacije se u praksi dešavaju s vremena na vreme.

Vodič Asocijacije za otežan vazdušni put (Slika 2.) za obezbeđenje neočekivano otežane intubacije u odraslih donosi radikalne novine, i po prvi put humani faktor stavlja u centar

protokola [2]. Humani faktori se definišu kao „faktori okruženja, organizacije i posla, kao i ljudske i individualne karakteristike koje utiču na ponašanje tokom izvođenja posla na način

koji može uticati na zdravlje i sigurnost pacijenta [3], i opisuju se kao „anesteziološki okviri za netehničke veštine“ [4].

Slika 2. Vodič za otežanu intubaciju, 2015.



#### CILJ

Prikaz slučaja neanticipirano otežane intubacije, analiza postupaka i preduzetih mera.

#### METODE I MATERIJAL

Deskriptivna metoda prikaza slučaja, podaci iz anestezioloških karti.

Prikaz slučaja: Pacijentkinja stara 62 godine, mase 50 kg i visine 160 cm, se priprema za planiranu operaciju, sa uputnom dijagnozom: Tumor ovarii dextri per magna. Laboratorijski

nalazi su u granicama referentnih vrednosti. Pre dva meseca preležala pneumoniju, pušač. Ima varikozitete potkolenica umerenog stepena, granično povećane vrednosti arterijskog pritiska, ne koristi terapiju. Negira alergije na lekove i hranu. U detinjstvu je imala apendektomiju. U proceni disajnog puta ima zadovoljavajuću pokretljivost vrata, tireomentalnu distancu, Mallampati 2, nije gojazna, jedino je interincizorni razmak graničnih vrednosti od oko 3 cm. Ne anticipira se mogućnost za otežanu intubaciju. Posle premedikacije, pacijentkinja se pozicionira u horizontalni položaj, uobičajen za pacijente gde

se ne očekuje problematičan disajni put. Nakon uvoda u anesteziju, ventilacija facijalnom maskom je zadovoljavajuća. Posle aplikovanog kratkodjelujućeg depolarišućeg miorelaksanta pristupa se laringoskopiji. Uočava se veliki epiglotis koji je nemoguće podići, te su plicae vocalis nedostupne vizualizaciji. Vizuelni nalaz tokom laringoskopije odgovara Mallampati klasifikaciji tipa 3b. Endotrahealna intubacija je pokušana u 3 navrata. Nakon neuspeha, plasira se supraglotično sredstvo- laringealna maska.

Laringealna maska se ne pozicionira zadovoljavajuće, te se ne postiže se korektna ventilacija. Zbog insuflacije vazduha u želudac i nezadovoljavajuće ventilacije, donosi se odluka o odlaganju operativnog zahvata za nekoliko dana. Pacijentkinja se budi, diše spontano, te se smešta u jedinicu intenzivne nege, pod anesteziološkim nadzorom je (slika 3). Svi podaci, sa detaljnim opisom su zabeleženi u anesteziološku kartu.

Slika 3. Pacijentkinja nakon izvoda iz anestezije



Suočen sa neanticipirano otežanom intubacijom, anesteziološki tim se detaljno priprema za odloženi operativni zahvat, i menja strategiju za obezbeđenje disajnog puta. Umesto jednog anesteziologa i anestetičara, tim čine dva anesteziologa i dva anestetičara. Pacijentkinja se smešta u anti-Trendeleburg položaj, pod glavu i vrat se podmeću komprese, čime se ravna osovina gornjih disajnih puteva i omogućava bolja vizualizacija anatomskih struktura. Jedan anesteziolog pristupa laringoskopiji, a drugi BURP manevrom (Backward, Upward, Rightward Pressure), modifikacijom manualnog krikoidnog pritiska, intubatoru približava strukturu larinksa, pritiskom ruke naniže, nagore i udesno, omogućava vizualizaciju i uspešnu intubaciju. Anestezija i operativni zahvat se izvode uspešno. Pacijentkinja nakon hirurške intervencije, izvoda iz anestezije i ekstubacije

diše spontano. Postanestezijski i postoperativni tok protiču uredno.

#### DISKUSIJA

Neočekivano otežana intubacija koja se iskusnom anesteziologu dešava nakon decenije kliničke prakse, otvorila je sledeća pitanja: šta je anesteziološki tim mogao da uradi drugačije, jesmo li bili dovoljno pripremljeni, jesmo li ipak mogli da preveniramo neuspehu intubaciju? Vodič Asocijacije za otežani disajni put iz 2015. godine donosi radikalne novine u sagledavanju ove problematike, stavljajući humani faktor u centar zbivanja, i pomerajući akcenat sa opreme, na pažljivo planiranje i detaljno upoznavanje celokupnog tima sa strategijom obezbeđenja neočekivano otežanog disajnog puta [2]. Četvrti nacionalni revizorski projekat Kraljevskog koledža anesteziologa (NAP4) je nakon studije zaključio da su u krupnim komplikacijama tokom obezbeđenja disajnog puta, loši humani

faktori participirali sa 40%, a u 25% opisanih slučajeva, loši humani faktori su bili ključni za loš ishod [5].

Vodič za neočekivano otežanu intubaciju iz 2015. godine poentira sledeće nove preporuke:

#### Planiranje

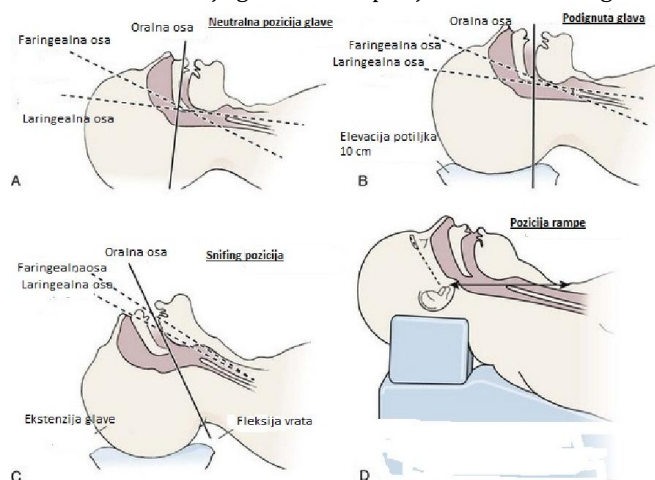
Plan za slučaj neuspele intubacije mora unapred biti poznat i podeljen među svim članovima tima. Ceo tim mora biti familijaran sa strategijom obezbeđenja disajnog puta, posebno kod izvođenja hitnih, neodložnih kliničkih intervencija. Vodič naglašava povećanje svesti hirurga o eventualnoj potrebi da se uključe u hirurško obezbeđenje otežanog disajnog puta.

Bez obzira što je apsolutna prediktivna vrednost testova za procenu otežanog disajnog puta loša [6], ne treba smetnuti s uma da su znaci od strane anesteziologa loše interpretirani i podcenjeni.

#### *Stopa uspešnosti intubacije tokom prvog pokušaja*

Novi vodič jasno ističe značaj uspešnosti prvog pokušaja intubacije. Broj pokušaja laringoskopije se ograničava na najviše četiri. Pozicioniranje glave i vrata mora biti optimizirano pre započinjanja laringoskopije, nikako nakon prvog neuspelog pokušaja, i ova stavka koja je dugo opstala u praksi mora biti izbačena iz anestezioloških leksikona. (Slika 4).

Slika 4. Pozicioniranje glave i vrata pacijenta tokom laringoskopije



Objašnjenje slike 4: Da bi se intubiralo oralnim putem, potrebno je dovesti put od zuba incizora do larinksa u ravnu liniju. Ovaj put ima tri ose; oralnu, faringealnu i laringealnu.

1. U neutralnoj poziciji glave, oralna i laringealna osa se seku pod uglom od 90°. Da bi se intubacija uspešno izvela, ove ose je fizičkim, manuelnim manevrima neophodno poravnati, tako da se dovedu u paralelne ravni, što se izvodi pomeranjem glave i vrata pacijenta u optimalnu poziciju za intubaciju.

2. U „sniffing“ poziciju se vazdušni put dovodi podmetanjem kompresa pod glavu pacijenta, tako što se odize oko 10 cm od ravni na kojoj leži, bez odizanja ramenog pojasa, a onda se brada pacijenta podigne nagore i malo unazad. Tako se automatski minimalizuje rezistenca prolaska vazduha kroz vazdušne puteve. Ova pozicija je pogodna za odrasle pacijente koji nisu gojazni.

3. Pozicija sa uzdignutom glavom je slična prethodnoj poziciji, bez manevra podizanja brade.

4. Pozicija „rampe“ se koristi za gojazne pacijente i pacijente koji imaju izraženu kifoza, jer veliki anterioposteriorni dijametar grudnog koša i grudi može predstavljati smetnju tokom manevracije laringoskopom i otežati vizualizaciju struktura neophodnih za intubaciju. Rampa koja se napravi podmetanjem kompresa pod ramena pacijenta ravna vazdušni kanal sa sternalnim delom grudnog koša, i poboljšava mogućnost za otvaranje usta i vizualizaciju larinksa.

#### *Preoksigenacija*

Polazeći od zaključka da je nemoguće apsolutno predvideti otežan disajni put, onda je procesu preoksigenacije obavezno podvrgnuti sve pacijente koji će se laringoskopirati i intubirati.

#### *Videolaringoskopija*

Ako je po novom vodiču od esencijalne važnosti maksimizirati uslove da prvi pokušaj intubacije bude uspešan, onda videolaringoskop treba da postane oprema za prvu liniju izbora, u većini, ako ne i u svim trahealnim intubacijama, jer više studija dokazuje njegovu superiornost u vizualizaciji glotisa [7, 8, 9].

*Ventilacija facijalnom maskom*

Vodič iz 2015. je eksplicitan oko sledeće nove preporuke; nakon preoksigenacije, ventilaciju facijalnom maskom, 100% kiseonikom, treba započeti što pre, odmah nakon indukcije anestezije, a pre aplikovanja miorelaksanata, „jer će anesteziolog već tada znati koliko je lako ili teško ventilirati na masku“, što će mu dati dovoljno informacija da, ukoliko je potrebno, naglo promeni odluku o strategiji i načinu obezbeđenja disajnog puta.

*Bužije*

Pre pojave videolaringoskopa, gumeni elastični bužije je bio glavno sredstvo za obezbeđenje otežanog disajnog puta. Nove preporuke

značajno menjaju ustaljenu praksu u dva aspekta; Prvo, anesteziolog mora antacipirati razliku između 3a gradusa Mallampati klasifikacije, gde se jasno vidi razmak između epiglotisa i posteriornog zida farinksa, i 3b, gde taj razmak ne postoji. Kod pacijenata sa Mallampati gradusom 3b i 4 je nemoguće osigurati disajni put bužijeom, te od samog početka treba razmotriti obezbeđenje disajnog puta pacijentu „na budno“, pre indukcije anestezije, ili upotrebu fiberoptičkog laringoskopa. Takođe, nije svejedno kakav će se tip bužijea koristiti, i važno je da je prošao formalne testove po propisanim pravilima svetskih anestezioloških udruženja [10].

*Brza deklaracija o neuspehu*

Novi vodič je po ovom pitanju jasan; nakon četvrtog pokušaja neuspele intubacije odmah plasirati supraglotično sredstvo (SAD) za obezbeđenje vazdušnog puta (slika 5.)

Slika 5. Laringealna maska; supraglotično sredstvo za obezbeđenje vazdušnog puta



Ovakva rana odluka o odustajanju od intubacije nakon neuspeha može uticati na samopouzdanje anesteziologa, posebno kod onih kojima se u dugogodišnjoj karijeri to nije desilo, jer se suočavaju sa priznanjem svog neuspeha. Nakon plasiranja supraglotičnog sredstva, vodič jasno nudi samo četiri opcije:

Probuditi pacijenta

Pristupiti fiberoptičkoj intubaciji (nikako slepoj) preko SAD

Nastaviti sa hirurškom intervencijom uz upotrebu SAD za obezbeđenje vazdušnog puta

Pristupiti hirurškom obezbeđenju disajnog puta – traheotomija ili krikotireoidotomija (Slika 2.)

Vodič potpuno isključuje opciju koja se ranije koristila, da se posle plasiranja laringealne maske i ventilacije pacijenta ponovo pokuša laringoskopija, jer to može ozbiljno ugroziti život pacijenta. Od nedepolarizujućih miorelaksanata, rokuronijum bromid se preporučuje kao jedina opcija izbora za sve pacijente, jer samo za njega postoji specifični medikament za reverziju neuromuskularne blokade – sugamadex. Sugamadex mora posedovati svaka bolnica, i mora biti lako dostupan personalu.

Kontinuirani godišnji treninzi svih članova anesteziološke ekipe, kontinuirana edukacija i usvajanje novih znanja i veština moraju postati obavezni.

Više je prikaza slučajeva u literaturi na temu neočekivano otežane intubacije. Svaki od njih je



specifičan, kako u tumačenju razloga zašto je došlo do neprepoznavanja predilekcije za otežanu intubaciju, tako i u načinu rešavanja ove problematike. Nishimori i saradnici [11] opisuju slučaj neprepoznate orofaringealne stenozе kod pacijenta koji je imao tonzilektomiju i komplikacije nakon operacije. Slučaj je ostao neprepoznat usled manjkavosti u uzimanju anamnestičkih podataka, zbog postojanja jezičke barijere između pacijenta i lekara. Slučaj je rešen tako što je nakon neuspele intubacije pacijent probuđen i operacija odložena. Nakon pregleda specijaliste otorinolaringologije i opisa i lokalizacije stenozе, izvedena je intubacija fiberoptičkom bronhoskopom, uz plasiranje endotrahealnog tubusa manjeg dijametra. Ortiz i saradnici [12] opisuju slučaj neočekivano otežane intubacije koji je rešen insercijom laringealne maske, potom plasiranjem aintree intubacionog katetera kroz nju, koji istovremeno omogućava i ventilaciju, zatim sklanjanjem maske i upotrebom fiberoptičkog bronhoskopa i intubacijom uz pomoć bronhoskopa. Ovi autori preporučuju aintree kateter kao odlično sredstvo u slučajevima neočekivano otežane intubacije.

#### ZAKLJUČAK

Humani faktori su od krucijalnog značaja za uspešno obezbeđenje neanticipiranog otežanog vazdušnog puta. Pažljivo prethodno planiranje i priprema su ključni za uspeh, sa izabranom logičnom strategijom i preduzetim merama od strane iskusnog anesteziologa. Neophodno je detaljno informisanje i sastanak svih članova anesteziološkog i operacionog tima, da bi se podelile instrukcije u pripremi za predstojeći zadatak. Pribranosć u datoj situaciji je vitalna, da bi se greške ispravile ili izbegle. Disciplinovana komunikacija i pažljivo liderstvo anesteziologa obezbeđuju dobru dinamiku u radu tima. Sastanak tima omogućava članovima da osveste svoju pojedinačnu ulogu i odgovornost, kao i ideju o tome da smo svi „na istoj strani“, i delamo u istom interesu. Jasnoća u komunikaciji i liderstvo odgovornog anesteziologa pomažu u pravovremenom donošenju odgovarajućih odluka.

Oprema za otežanu intubaciju mora biti lako dostupna svim članovima tima. Opremu treba obnavljati i pratiti trendove. Fiberoptički bronhoskop postaje neophodan, ali ga nažalost mnoge ustanove ne poseduju.

Sve poteškoće i eventualne komplikacije tokom obezbeđenja vazdušnog puta, kao i način rešavanja, detaljno zabeležiti u medicinsku dokumentaciju, što je od ogromnog značaja za anesteziologa i pacijenta pri eventualnom sledećem operativnom zahvatu.

Kontinuirani godišnji treninzi svih članova anesteziološke ekipe, kontinuirana edukacija i usvajanje novih znanja i veština moraju postati obavezni.

#### LITERATURA

1. Apfelbaum JL, Hagberg CA, Caplan RA, Blitt CD, Connis RT. Practice guidelines for management of the difficult airway: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. *Anesthesiology* 2013; 118(2):251-270.
2. Frerk C, Mitchell VS, McNarry AF, Mendonca C, Bhargath R, Patel A, et al. Difficult Airway Society intubation guidelines working group. Difficult Airway Society 2015 guidelines for management of unanticipated difficult intubation in adults. *British Journal of Anaesthesia* 2015; 115 (6): 827-848.
3. Health and Safety Executive. Reducing Error and Influencing Behaviour. HSG48. London: HSE books; 1999.P. 2-2.
4. Fletcher GC, Mc George P, Flin RH et al. The role of non-technical skills in anaesthesia: a review of current literature. *Br J Anaesth* 2002; 88: 418-29.
5. Shaw J, Frerk C, Russell J. A commentary on human factors aspects of cases reported to NAP 4. In: Cook TM, Woodall N, Frerk C, eds. Fourth National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists and Difficult Airway Society. Major Complications of Airway Management in the United Kingdom. Report and Findings, Chapter 24. London: Royal College of Anaesthetists; 2011. P. 193-201.
6. Yentis SM. Predicting difficult intubation-worthwhile exercise or pointless ritual? *Anaesthesia* 2002; 57: 105-9.
7. Van Zundert A, Pieters B, Doerges V, Gatt S. Videolaryngoscopy allows a better view of the pharynx and larynx than classic laryngoscopy. *British Journal of Anaesthesia* 2012; 109: 1014-5.
8. Li RP, Xue FS, Liu GP, Sun C. Using the C-MAC videolaryngoscope as a first-line device for out-of-hospital emergency intubation. *European Journal of Anaesthesiology* 2016; 33: 61.
9. Healy DW, Maties O, Hovord D, Kheterpal S. A systematic review of the role of videolaryngoscopy in successful orotracheal intubation. *BMC Anesthesiology* 2012; 12: 32.
10. Pandit JJ, Popat MT, Cook TM, et al. The Difficult Airway Society 'ADEPT' guidance on selecting airway devices: the basis of a strategy for equipment evaluation. *Anaesthesia* 2011; 66: 726-37.
11. Nishimori et al. Unanticipated difficult airway due to undiagnosed oropharyngeal stenosis: a case report *JA Clinical Reports*, (2016) 2:10
12. Ortiz J, Broussard T M and Wali A: An unexpected case of a difficult airway secured using an aintree intubating catheter for intermittent oxygenation and exchange of a laryngeal mask airway for an endotracheal tube. *Journal of Anesthesiology and Clinical Science* 2013, 2:4.

UDK 61(497.11)"19"  
COBISS.SR-ID 254357260

SN 0350-2899. - Vol. 42, br. 3 (2017), str. 186-189.

## NEKI ASPEKTI ZDRAVSTVENE KULTURE VALAKONJA 80-IH GODINA XX VEKA

### SOME ASPECTS OF HEALTHCARE CULTURE OF VALAKONJE IN THE 1980S OF THE XX CENTURY

*Petar Paunović, učitelj zdravlja*

**Sažetak:** Osnovna škola u Valakonju bila je, jedna od osam, u grupi "Oglednih škola za zdravstveno vaspitanje" na području zaječarskog regiona. Sistemom zdravstvenog vaspitanja u osnovnim školama, krajem osamdesetih godina XX veka, zdravstvenim vaspitanjem u osnovnim školama obuhvaćeni su učenici, nastavnici i nastavno osoblje i roditelji na području škole. Zdravstveno vaspitanje je sprovedeno po posebnom programu čije je izvršenje trajalo četiri godine, koji je imao, pored ostalih aktivnosti i istraživanje zdravstvene kulture stanovništva na području škole. Tako se dolazilo do edukativne dijagnoze, tj. do saznanja o zdravstvenom ponašanju stanovništva. U programu su se, zahvaljujući tome, nalazile aktivnosti kojima je trebalo uticati na zdravstveno ponašanje kao i na zaštitu i unapređivanju zdravlja. U svome radu, autor je opisao neke pojave u zdravstvenoj kulturi stanovništva Valakonja u vezi druženja mladih, ishrane, stanovanja, lične higijene, sujeverja i nadržilekarstva, koje su bile putokaz u radu na zdravstvenom vaspitanju u osnovnoj školi u Valakonju i na njenom području.

**Ključne reči:** Valakonje, zdravstvena kultura, zdravstveno vaspitanje u osnovnim školama

**Summary:** The primary school in Valakonje was one of eight schools in the "Model schools for health education" in the region of Zajecar. The system of health education in elementary schools, at the end of the 1980s, included students, teachers, teaching staff and parents in the area of schools. Secondary education was carried out according to a special program whose implementation lasted four years, which, in addition to other activities included research of the health culture of the population in the field of the school. This led to an educational diagnosis, i.e. to the knowledge about the health behavior of the population. In the program, therefore, there were activities that needed to influence health behavior that is beneficial to protect and improve health. In his work, the author described some phenomena in the health culture of the population of Valakonje about the socializing of young people, food, housing, personal hygiene, superstitions and quackery, which were a signpost in the work on health education in the elementary school in Valakonje and in its area.

**Key words:** Valakonje, health culture, health education in elementary schools

#### UVOD

Selo Valakonje je selo stočara i zemljoradnika, vedrih, dobro raspoloženih ljudi, uvek spremnih na otvoren razgovor i šalu. Prema popisu stanovništva iz 1981. godine Valakonje je imalo 1960 stanovnika, nastanjenih u oko 380 domaćinstava, sa oko 3-4 člana po domaćinstvu, od kojih se izjasnilo da su Vlasi oko 64%, oko 35 % bilo je Srba, a ostalo, pripadnici drugih nacionalnosti. Selo Valakonje pripada opštini Boljevac i nalazi se nekoliko kilometara od Boljevca, na padinama brda, s jedne i sa druge strane Valakonjske reke. Nekada, zabačeno planinsko selo, sada je samo nekoliko stotina

metara udaljeno od autoputa Zaječar-Paraćin. U selu je postojala škola, Dom kulture, prodavnica, pošta i ambulanta.

U vreme kada je sprovedeno istraživanje 1987. godine, osnovna škola u Valakonju je bila među osam «Oglednih škola za rad na zdravstvenom vaspitanju». Ekipe Zavoda za zdravstvenu zaštitu «Timok» u Zaječaru je svakog meseca dolazila u školu i po posebnom programu sprovodila zdravstveno vaspitanje sa učenicima, učiteljima i osobljem škole i đačkim roditeljima. Svaki dolazak u selo iskorišćen je za obilazak đačkih domova, kojom prilikom su prikupljeni podaci o zdravstveno-kulturnim

Adresa autora: Petar Paunović

E-mail: rajcanin@gmail.com

Rad primljen: 30.11.2017. Elektronska verzija objavljena: 15.01. 2018.

prilikama u domaćinstvima u selu i zdravstvenom ponašanju stanovništva. Na osnovu podataka koji su tom prilikom sakupljeni došlo se do saznanja o zdravstveno-kulturnim prilikama i zdravstvenom ponašanju stanovnika koji su prikazani u ovom radu.

#### *O rezultatima rada*

Već pri prvom obilasku domaćinstava i razgovora sa prosvetnim radnicima i roditeljima i drugim stanovnicima u selu, pokazalo se da još uvek postoje sačuvane pojave u narodnom životu, karakteristične za tradicionalno ponašanje u vezi: zdravlja, bolesti, zdravstveni običaji, sujeverja u vezi zdravlja i nadrilekarstvo, tradicionalno ponašanje u vezi lične higijene, ishrane, stanovanja i dr.

Zapaženo je da je u to vreme tekao proces menjanja tradicionalnog načina života pod uticajem novih shvatanja i prihvatanja modela gradskog života, pod uticajem prosvetnog stanovništva sa sela koje je počelo živeti u gradu, i savremenijeg načina stočarske i poljoprivredne proizvodnje, izgradnje savremenih kuća za stanovanje, oblačenja, pripremanja hrana i dr. Samo izgradnjom novih kuća, bez ognjišta u sredini, mnogi običaji, vraćanja i činjenja bilo je nemoguće sprovoditi.

Mnoge tradicionalne pojave u narodnom životu zamenjivane su novima, u skladu sa potrebama novog načina života. Takve pojave ne samo da je bilo potrebno i moguće zapisati i tako sačuvati od zaborava, nego je bilo moguće promene posmatrati kako nastaju – in actu. Mnoge tradicije koje su opterćivale život stanovništva 80-ih godina XX veka, gubile su se polako.

#### *O običajima*

Kr la lje sat. Ne može se naziv prevesti na srpski. Običaj je raširen i u drugim selima na obroncima Južnog Kučaja, Stola i u selima, dalje, prema Majdanpeku. Spadao bi u godišnje običaje. Radi se o veselom okupljanju madih 14, januara, svake godine. Mladi, momci i devojke, okupljaju se u grupama po nekoliko i idu od kuće do kuće u selu, zaustavljaju se ispred ulaza u dvorište svake kuće, pozivaju domaćicu da izađe, blagosiljajući je. U poruci domaćici, pominju se zdravlje ukućana i domaćih životinja i svega dobrog koje joj žele. Zbog toga od nje dobijaju hranu. Kada obiđu sve kuće u selu, dođu u neku od kuća, gde zasednu i u veselom raspoloženju hranu pojedju.

Osnovni smisao običaja je druženje i bolje međusobno upoznavanje mladih.

#### *Slava*

Slučaj je hteo da smo, tokom istraživanja idući od kuće do kuće, stigli u domaćinstvo gde se održavao slavski ručak. Bili smo pozvani da u njemu i mi učestvujemo. Domaćin i ukućani su smatrali srećnom okolnosti za domaćinstvo, što su mogli da nas ugoste i iskažu nam svako moguće gostoprimstvo, a za nas da dođemo do kvalitetnih podatka o slavi.

Slavski ručak se obavlja u najvećoj prostoriji u kući. Svako ko zida kuću, planira takvu prostoriju u kojoj će moći da se obave neki od masovnijih običaja domaćinstva, pored slave i svadba, na primer. U takvoj prostoriji održavaju se i pomane.

Na slavskom ručku o kome je reč. Okupilo se dvadesetak gostiju: rođaka i prijatelja, koji su koristili priliku da međusobno, satima razgovaraju o raznim zanimljivim temama. Ozbiljne teme smenjuju i šaljivi razgovori. Oni domišljatiji gosti, a takvih je bilo nekoliko, vodili su glavnu reč, namećući svoja mišljenja i ideje za razgovor.

Iskoristili smo priliku da se zainteresujemo za hranu i ishranu stanovnika Valakonja. Prvo smo popisali jela i pića na stolu, onim redom kako se poslužuju, i to:

- rakija šljivovica ili komovica,
- turšija (kisela paprika),
- riblja čorba,
- pasulj, sa zejtinom, crven od aleve paprike,
- pržena riba, somovina, na zejtinu sa pirinčem,
- hleb kupovni, kupljen u pekari u gradu,
- kolači (bombice od oraha uvaljane u kokosovo brašno, «nepečen» kolač sa pudingom, suvim grožđem i kokosom, kolači sa pivom, kolači sa medom, kolači od gotovih korica, oblände sa orasima i jabukama, «salama» i baklave. Od pića, na stolu je bilo:
- pivo,
- domaće vino od grožđa ovijalo,
- belo vino, kupovno,
- sok, «jupi» za decu.
- kafa je poslužena na kraju, što nije značilo da treba gosti da se razidu. Kada je slava, ne obavljaju se poslovi u polju, zato su svi nastavlili da se opuštaju i dobro raspoloženi, zadovoljni posle lepog i ukusnog obroka i veseli zbog upotrebe alkoholnih pića – razgovaraju. Pripremljena jela od ribe i pirinča na zejtinu,

govore da je ovde reč o posnoj slavi. I za mešenje kolača nije korišćena mast. Inače, svinjska mast se koristi svakodnevno u pripremanju hrane, a hranu pripremljenu na zejtinu jedu samo oni koji zbog bolesti drže dijete, ili odrasli u vreme posta i nekih dana u godini, što čine da bi deca bila zdrava i srećna u životu. Raznovrsnost pića služi na čast domaćinu, a velika količina raznih kolača – domaćici i njenom umeću. Sto za slavski ručak bio je zastrt plastičnom mušemom. Na stolu su bile posude i probor za jelo:

- za so,
- posude za riblje kosti,
- tanjiri porcelanski,
- čorbaluci od porcelana sa ribljom čorbom i metalnim kutlačama,
- posude od plastike za baklave,
- viljuške, kašike i noževi za svakog gosta.

Gosti su za stolom sedeli na stolicama. Slavski ručak je počinjao oko podne i trajao nekoliko sati. Za vreme ručka muškarci imaju pravo da puše i razgovaraju, a žene obično čute. Koristeći izvanrednu priliku, prisustvo oko 20-ak ljudi i žena na slavskom ručku, uspeli smo da sprovedemo anketu među gostima, nastojeći da im što manje smetamo i povučemo paralelu o slavskom ručku danas i u prošlosti. Bili smo zadovoljni što naš razgovor na tu temu, bio je zanimljiv za goste, jer su nastojali da se podsete kako je bilo nekada.

Na slavskom ručku u prošlosti, posluživana su jela i pića, po sledećem rasporedu:

- rakija šljivovica,
- vino od ovijala ili belog otela,
- turšija (kisela paprika),
- kuvani kupus,
- posan pasulj,
- riba pržena na zejtinu(ulovljena u Timoku)
- proja ili crni hleb.

Do Drugog svetskog rata, 1941-1945. godine, jela se svakodnevno proja. Hleb od pšeničnog brašna jeli su samo u nekim svečanim prilikama u domaćinstvu. U domaćinstvima koja su gajila pšenicu, žito je prodavano. Iz tog vremena sačuvana je jedna pošalica, u kojoj narod traži od Tita da jede pogaču, na sledeći način:»Druže Tito daj nam malo žito«, a on odgovara: «Deco moja, dobra vam i proja».

Do 1955. godine, slavski gosti su jeli iz jedne zdele, služeći se svako svojom kašikom i viljuškom, a posle toga iz jednog tanjira, svako iz svog. Kafu su retko pili. Posluživana je samo u bogatim kućama u selu. Pravili su je od raži,

jačma ili nekog drugog zrnevlja koje su pržili. Od 70-ih godina XX veka, kafa se sve više koristila, ne samo u svečanim prilikama, nego i u svakodnevi. Ranije je samo mali broj seljaka pušio duvan, a sada se taj broj sve više uvećava. Počele su da puše i seljanke, pre svega one koje su bile zapošljene.

Slavu slavi oko 80% domaćinstava u selu. Rekoše, da slavu ne slave, ne toliko, zbog religioznosti, već zbog «starijih u kući», da bi im se ispunila volja i da bi im se ugodilo, zbog nastavljanja tradicija. Ranije su postojale velike razlike između pojedinih kuća. Nije u svakoj kući, u istoj meri, slavska tizrpeza bila bogata – jelima i pićima, a sada je skoro u svakom domaćinstvu-isto. Danas postoji veća ekonomska ujednačenost među domaćinstvima u selu, i prosvećenosti domaćica koje su imale veliku ulogu u pripremi domaćinstva za obeležavanje slave.

**O starim jelima** -Tokom slavskog ručka bilo je reči i o starim jelima.

**Fasuj verđe akru (zeleni kiseli pasulj).** Radi se o boraniji koja je kuvana zajedno sa dženerikama, zelenim šljivama koje su jelo zakišeljavale. Da bi jelo bilo ukusnije dodavano je malo mleka i jaja, uz mešanje.

**Fasuj (pasulj),** jednostavno, je najčešće korišćena namirnica na selu. Svaka domaćica je, i kada spremi neko jelo od drugih namirnica, obavezno kuvala i pasulj, da joj se nađe pri ruci, ako su ukućani gladni. I danas je jelo – pasulj, najzasutpljenije u selu. Sprema se tako što se uzme potrebna količina pasulja, istrebi, očisti od komadića zemlje ili kamičaka, i delova biljke koji zaostaju posle odvežavanja pasulja, a zatim se dugo kuva u vodi. Na kraju, u lonac u kome se kuva pasulj dodaje aleva paprika, mast ili zejtin, malo brašna, crni luk i čurkalom sve to izdrobi.

**Kumpijeri slajtc (hladni krompiri).** Jelo se priprema tako što se uzme količina krompira koja je potrebna, oljušti, skuva, propasira rukom, stavi u tako pripremljene krompire crni luk i dobro sve to pomeša. Posle se jelo stavljalo u drvenu posudu – zastrug, nosilo u polje i tamo jelo u vreme poljskih poslova. Jelo se ponekad i na slavama kao «hladno jelo, bez ičega drugog»

**Rasuri.** Popularno jelo u bakračetu, od skuvane vode u koju se doda malo rasola, nadrobi proja, a posle doda nadrobljeni sir i sututka i takvo jede.

**Žumjara.** Jelo od masti ili zejtina pomešanog sa pšeničnim brašnom, kome se doda vruća voda, pomeša se, po želji, a zatim kuva u sudu od bronze (čitaje ku pičorlje), i dodatak soli prema ukusu, i jede.

**Turta đe kolješa** (mnogi lepši naziv za kačamak). Kačamak je u prošlosti bio čest u svakodnevnoj ishrani, kada nije bilo hleba od pšeničnog brašna. I danas se često koristi u ishrani i predstavlja omiljenu hranu. Priprema se tako što se u bakrač stavi voda da vri, u koju se dodaje polako, kukuruzno brašno, uz stalno mešanje kačamalom (čurkalom) da ne zagori. Mešanje je važno da bi se sprečilo stvaranje gromuljica od brašna. Kako voda vremenom uvri, tako se dodaje po koja šaka kukuruznog brašna, dok se ne stvori čvrsta masa od kuvanog kukuruznog brašna toliko gusta da se ne odvaja od kačamala. Zatim se dodaje so i još malo drži na vatri, a onda se bakrač izvrne na sofru i turta đe kolješa je gotova za jelo. Kačamak se seče na kriške drvenim nožem ili koncem i jede se vruć.

Postoji izreka o štetnosti za jelo hladnog kačamaka: «Kolješica kalda, la burta sa će arda». Moguće je da je u prošlosti, zbog dužeg stajanja u nekalaisanim bakarnim bakračima, dolazilo do trovanja.

Sva pomenuta jela, su pripremana i posluživana na najjednostavniji. U starim jelima, bilo je manje mesa i masnoće, a belančevine su nadoknađivane mlekom, mlečnim proizvodima i jajima. Jednostavna ishrana u prošlosti, zavisila je više nego danas, od umešnosti i prosvećenosti domaćica.

#### **O zapisu**

Zapis je kultno mesto, osvećeno od popa drvo, ispod kojeg se drže molitve o zavetnim danima. Zapisa ima po nekoliko u atarima sela u Timočkoj Krajini. U Valakonju smo zapis našli u dvorištu jednog domaćinstva, uređenog kao kultno mesto. Reč je dudu, čije je stablo bilo opasano kanapom sa zadnutim cvećem, svećama, a na jednom ekseru u njemu, bila je okačena ikona sveca kome je zapis posvećen. Rekli su nam da takvih zapisa ima još u Valakonju. Zapis u ovom domaćinstvu je zaveden posle pomora govedi i bolešljivosti deteta. Goveda su skapavala na paši, iz čista mira, tako da je domaćinstvo, za 10-ak godina, izgubilo nekoliko volova i krava. Iznenađujućeg uginuća goveda, na paši, navode na pomisao da su skapavala od prostrela, pogotovu što su

goveda napasana na pašnjacima pored Timoka, koje je voda plavila svakog proleća. Kada bi stoka skapavala u selima, leševi su bacani u reku duž celog toka Timoka, pa se tako prostrel mogao širi za vreme poplava na širem poidručju u slivu reke Timok. Pomenuto je da je u domaćinstvu i dete stalno poboljevalo i često su ga nosili lekarima, ali bez većeg rezultata. Mučeći se zbog toga, najstarija žena u kući, sanjala je jedne noći, da dud ispred kuće treba osvetiti i pretvoriti u zapis. Dovedi su popa, koji je osvetio dud u dvorištu na neki od praznika, a zatim je taj praznik slavljen svake godine kao slava. Posle toga im goveda nisu skapavala, a zdravstveno stanje deteta se popravilo.

#### **Sujeverice o zdravlju**

Na Bogojavljenje, Mladence i Cveti, muškarci se ne bričaju, niti češljaju zbog ujeda zmija. Iz istog razloga zapale se krpe, pa se dimom okadi noge i glava svakog ukućana da ga ne bi, tokom godine, ujedale zmije.

#### **O lečenju lekovitim biljem**

Raspitjući se o lečenju lekovitim biljem u Valakonju, saznali smo da su, po njihovom mišljenju i na osnovu iskustava meštana, sledeće biljke lekovite:

Turica (petrovac) koristi se za spravljanje čaja, crvenog kao vino, protiv «velike menstruacije».

Steža (s`ovr), koristi se za spravljanje čaja protiv proliva.

Alba nalba (beli slez) koristi se koren belog sleza za pobačaje.

Kukurek, do skoro je korišćen, dokle nije bilo antibiotika, za «zatravnjivanje» ljudi i životinja, i kao koren za pobačaje.

Korenovi belog sleza i kukureka, babevračare uvlačile su u matericu, posle čega je dolazilo do krvavljenja i pobačaja. Ovako isprovocirani pobačaji ostavljali su teške posledice na zdravlje žena, a nekad su se završavali smrću.

#### Literatura:

1. Srpski mitološki rečnik. Beograd: Nolit; 1970. p. 133.

## UPUTSTVO SARADNICIMA

*Timočki medicinski glasnik* objavljuje prethodno neobjavljene naučne i stručne radove iz svih oblasti medicine i srodnih grana. Za objavljivanje se primaju originalni radovi, prikazi bolesnika, pregledni članci, članci iz istorije medicine i zdravstvene kulture, prikazi knjiga i časopisa, pisma uredništvu i druge medicinske informacije. Autori predlažu kategoriju svog rada.

Rukopise treba pripremiti u skladu sa vankuverskim pravilima: *UNIFORM REQUIREMENTS FOR MANUSCRIPTS SUBMITTED TO BIOMEDICAL JOURNALS*, koje je preporučio ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors – Ann Intern Med. 1997; 126: 36–47), odnosno u skladu sa verzijom na srpskom jeziku *JEDNOBRAZNI ZAHTEVI ZA RUKOPISE KOJI SE PODNOSE BIOMEDICINSKIM ČASOPISIMA*, Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 2002; 130 (7–8): 293. Digitalna verzija je slobodno dostupna na mnogim veb sajtovima, uključujući i veb sajt ICMJE: [www.icmje.org](http://www.icmje.org), kao i na: [www.tmg.org.rs/saradn.htm](http://www.tmg.org.rs/saradn.htm)

Za rukopise koje uredništvo prima podrazumeva se da ne sadrže rezultate koje su autori već objavili u drugom časopisu, ili sličnoj publikaciji. Uz rukopis članka treba priložiti potvrdu o autorstvu (formular možete preuzeti na sajtu: [www.tmg.org.rs](http://www.tmg.org.rs)), eventualno sa elektronskim potpisima svih autora članka. Uredništvo šalje sve radove na stručnu recenziju (izuzimajući zbornike).

U radovima gde može doći do prepoznavanja opisanog bolesnika, treba pažljivo izbeći sve detalje koji ga mogu identifikovati, ili pribaviti pismenu saglasnost za objavljivanje od samog bolesnika, ili najbliže rodbine. Kada postoji pristanak, treba ga navesti u članku.

### TEHNIČKI ZAHTEVI

Rukopisi se prilažu isključivo u elektronskoj formi. Rukopise u elektronskoj verziji slati na e-mail adresu: [tmglasnik@gmail.com](mailto:tmglasnik@gmail.com)

Elektronski oblik rukopisa treba da bude u Microsoft Office Word programu (sa ekstenzijom .doc, ili .docx) i treba da sadrži završnu verziju rukopisa. Celokupni tekst, reference, tabele i naslovi tabela i slike i legende slika treba da budu u jednom dokumentu.

Najbolje je ime fajla formirati prema prezimenu prvog autora, jednoj ključnoj reči i tipu rada (na primer: paunkovic\_tiroidea\_originalni.doc).

Koristite font Times New Roman, veličine 12 p. Paragraf pišite tako da se ravna samo leva ivica (Alignment left). Ne delite reči na slogove na kraju reda. Ubacite samo jedno prazno mesto posle znaka interpunkcije. Ostavite da naslovi i podnaslovi budu poravnati uz levu ivicu. Koristite podebljana (bold) slova, kurziv (italic), sub i superscript i podvučena slova samo gde je to neophodno. Tabele, slike i grafikone možete umetnuti u tekst na mestu gde treba da se pojave u radu. Prihvatljivi formati za tabele, grafikone, ilustracije i fotografije su doc, xls, jpeg, gif i npp.

### OBIM RUKOPISA

Originalni rad je sistematski obavljeno istraživanje nekog problema prema naučnim kriterijumima i jasnim ciljem istraživanja. Dužina teksta je ograničena na 3500 reči, maksimalno 5 tabela, grafikona, ili slika (do 12 stranica teksta).

Pregledni članak obuhvata sistematski obrađen određeni medicinski problem, u kome je autor ostvario određeni doprinos, vidljiv na osnovu autocitata. Pregledni članak se obično naručuje od strane uredništva, ali se razmatraju i nenaručeni rukopisi. Kontaktirajte uredništvo pre pisanja preglednog članka. Dužina teksta može biti do 5000 reči (18 stranica).

Prikaz bolesnika rasvetljava pojedinačne slučajeve iz medicinske prakse. Obično opisuje jednog do tri bolesnika, ili jednu porodicu. Tekst se ograničava na 2500 reči, najviše 3 tabele, ili slike i do 25 referenci (ukupno do 5 stranica teksta).

Člancima iz istorije medicine i zdravstvene culture rasvetljavaju se određeni aspekti medicinske prakse u prošlosti. Dužina teksta može biti do 3500 reči (12 stranica).

Objavljuju se i kratki prilozi iz oblasti medicinske prakse (dijagnostika, terapija, primedbe, predlozi i mišljenja o metodološkom problem itd), kao i prikazi sa različitih medicinskih sastanaka, simpozijuma i kongresa u zemlji i inostranstvu, prikazi knjiga i prikazi članaka iz stranih časopisa (do 1000 reči, 1–2 tabele ili slike, do 5 referenci (do 3 stranice teksta).

Pisma redakciji imaju do 400 reči, ili 250 reči ukoliko sadrže komentare objavljenih članaka.

Po narudžbini redakcije, ili u dogovoru sa redakcijom objavljuju se i radovi didaktičkog karaktera.

#### PRIPREMA RUKOPISA

Tekst rada sadrži u prvom redu naslov rada na srpskom jeziku, u drugom redu naslov rada na engleskom jeziku, u narednim redovima: puna imena i prezimena autora i svih koautora; naziv, mesto i adresu institucija iz kojih je autor i koautori (brojevima u zagradi povezati imena autora); eventualnu zahvalnost za pomoć u izradi rada; predlog kategorije rukopisa (originalni rad, pregledni članak, prikaz bolesnika i dr); ime i prezime, godinu rođenja autora i svih koautora; punu adresu, broj telefona i faksa, kao i e-mail autora za korespondenciju. Sledi sažetak na srpskom jeziku (najbolje do 300 reči). Sažetak ne može imati fusnote, tabele, slike, niti reference. Sažetak treba da sadrži cilj istraživanja, materijal i metode, rezultate i zaključke rada i treba da bude napisan u jednom paragrafu, bez podnaslova. U njemu ne smeju biti tvrdnje kojih nema u tekstu članka. Mora biti napisan tako da i obrazovani nestručnjak može iz njega razumeti sadržaj članka. Posle sažetka napisati 3 do 8 ključnih reči na srpskom jeziku. Nakon sažetka na srpskom jeziku, napisati sažetak na engleskom jeziku (Summary) kao doslovan prevod sažetka na srpskom i 3 do 8 ključnih reči na engleskom jeziku (key words). Sledi uvod (sa istoimenim podnaslovom) koji mora biti kratak, sa kratkim pregledom literature o datom problemu i sa jasno izloženim ciljem članka u posebnoj paragrafu na kraju uvoda. Poglavlje o materijalu i metodama (sa istoimenim podnaslovom) mora sadržati dovoljno podataka da bi drugi istraživači mogli ponoviti slično istraživanje bez dodatnih informacija. Imena bolesnika i brojeve istorija bolesti ne treba koristiti, kao ni druge detalje koje bi pomogli identifikaciji bolesnika. Treba navesti imena aparata, softvera i statističkih metoda koje su korišćene. Rezultate (sa istoimenim podnaslovom) prikazite jasno i sažeto. Ne treba iste podatke prikazivati i u tabelama i na grafikonima. U diskusiji (sa istoimenim podnaslovom) treba raspravljati o tumačenju rezultata, njihovom značenju u poređenju sa drugim, sličnim istraživanjima i u skladu sa

postavljenim hipotezama istraživanja. Ne treba ponavljati već napisane rezultate. Zaključke (sa istoimenim podnaslovom) treba dati na kraju diskusije, ili u posebnoj poglavlju.

Svaka tabela, grafikon, ili ilustracija mora biti razumljiva sama po sebi, tj. i bez čitanja teksta u rukopisu. Iznad tabele, grafikona, ili slike treba da stoji redni broj i naslov. Legendu staviti u fusnotu ispod tabele, grafikona, ili slike i tu objasniti sve nestandardne skraćenice. Ilustracije (slike) moraju biti oštre i kontrastne, ne veće od 1024x768 piksela. Broj slika treba ograničiti na najnužnije (u principu ne više od 4-5). Ukoliko se slika, tabela, ili grafikon preuzima sa interneta, ili nekog drugog izvora, potrebno je navesti izvor. Naslove i tekst u tabelama, grafikonima i tekstu i slike dati na srpskom i na engleskom jeziku.

#### NAVOĐENJE LITERATURE

Na kraju rada napisati spisak citirane literature, koja treba da bude što aktuelnija i većina referenci ne treba da bude starija od 5 godina. Reference se numerišu redosledom pojave u tekstu. Reference u tekstu obeležiti arapskim brojem u uglastoj zagradi [ ... ]. U literaturi se nabroja prvih 6 autora citiranog članka, a potom se piše „et al”. Imena časopisa se mogu skraćivati samo kao u Index Medicusu. Skraćenica časopisa se može naći preko web sajta: <http://www.nlm.nih.gov/>. Ako se ne zna skraćenica, ime časopisa navesti u celini. Literatura se navodi na sledeći način:

#### Članci u časopisu

Standardni članak u časopisu:

Gao SR, McGarry M, Ferrier TL, Pallante B, Gasparrini B, Fletcher JR, et al. Effect of cell confluence on production of cloned mice using an inbred embryonic stem cell line. *Biol Reprod.* 2003; 68 (2): 595-603.

Organizacija kao autor:

WHO collaborative study team on the role of breastfeeding on the prevention of infant mortality. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. *Lancet.* 2000; 355: 451-5.

Nisu navedeni autori:

Coffe drinking and cancer of the pancreas [editorial]. *BMJ.* 1981; 283: 628.

Volumen sa suplementom:

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun.* 1988; 20 Suppl 5: 75-8.

### **Knjige i druge monografije**

Autor je osoba(e):

Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 2004.

Urednik(ci) kao autori:

Brown AM, Stubbs DW, editors. *Medical physiology.* New York: Wiley; 1983.

Poglavlje u knjizi:

Blaxter PS, Farnsworth TP. Social health and class inequalities. In: Carter C, Peel JR, editors. *Equalities and inequalities in health.* 2nd ed. London: Academic Press; 1976. p. 165-78.

Saopštenja sa sastanaka:

Harris AH, editor. *Economics and health: 1997: Proceedings of the 19th Australian Conference of Health Economists; 1997 Sep 13-14; Sydney, Australia.* Kensington, N.S.W.: School of Health Services Management, University of New South Wales; 1998.

Članci sa konferencija:

Anderson JC. Current status of chorion villus biopsy. In: Tudenhope D, Chenoweth J, editors. *Proceedings of the 4th Congress of the Australian Perinatal Society; 1986: Brisbane, Queensland: Australian Perinatal Society; 1987.* p. 190-6.

Disertacija:

Cairns RB. *Infrared spectroscopis studies of solid oxygen.* Dissertation. Berkley, California: University of California, 1965.

### **Elektronski materijal**

Članak u časopisu na internetu:

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs.* 2002;102(6). Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Članak objavljen elektronski pre štampane verzije:

Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. *Blood.* 2002 Nov 15; 100 (10): 3828-31. Epub 2002 Jul 5.

CD-ROM:

Anderson SC, Poulsen KB. *Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM].* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Monografija na internetu:

Foley KM, Gelband H, editors. *Improving palliative care for cancer [monograph on the Internet].* Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>.

Web lokacija:

Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Deo web lokacije:

American Medical Association [homepage on the Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 [updated 2001 Aug 23; cited 2002 Aug 12]. *AMA Office of Group Practice Liaison; [about 2 screens].* Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>



## RECENZENTI TIMOČKOG MEDICINSKOG GLASNIKA 2006-2017

Bastać Dušan	Manojlović Snežana
Belesnin Branko	Martinović Žarko
Bjelaković Goran	Micić Dragan
Bogavac Mirjana	Milenković Branislava
Bulat Petar	Mitrović Slobodan
Čovičković Šternić Nadežda	Nikolić Maja
Ćuk Vladimir	Pejčić Tatjana
Cvejić Vesna	Pešić Srđan
Čvorović Vojkan	Radojčić Ljiljana
Dikić Đorđević Ana	Ranković Žarko
Dimitrijević Milovan	Romić Predrag
Đorđević Nataša	Runić Slobodan
Đorđević Vidojko	Saravolac Siniša
Golubović Zoran	Šijački Ana
Hrnjica Sulejman	Spalević Ljiljana
Ignjatović Mile	Srzentić Snežana
Ilić Vekoslav	Stančić Ivica
Jakovljević Vladimir	Suvajdžić Vuković Nada
Jelenković Bratimirka	Tirmenštajn-Janković Biserka
Joksimović Zoran	Todorović Jelisaveta
Kiralj Aleksandar	Trbojević Božo
Kitić Dušanka	Vasiljević Mladenko
Kocić Gordana	Veljković Radovan
Komazec Zoran	Vučetić Dušan
Kovačev Zavišić Branka	Žigić Dane
Krstić Zoran	Živić Saša
Legetić Branka	Živković Zorica
Lepšanović Lazar	Živojinović Vesna
Lović Branko	



Hugo Simberg  
*Ranjeni anđeo (Haavoittunut enkeli)*, 1903,  
ulje na platnu  
Ateneum, Helsinki

Krajem 19. veka u Evropi se javlja novi pokret koji vrlo brzo postaje prisutan u svim sferama umetnosti. Rođen iz književnosti, Simbolizam je predstavljao reakciju na racionalizam i materijalizam koji su dominirali Zapadnom Evropom tog perioda. Svoju popularnost stekao je nakon objavljivanja Manifesta Žana Moreasa u francuskom listu *Le Figaro* u kome autor propagira čistu subjektivnosti i izražavanje ideje umesto realističkog predstavljanja pojavnog sveta.

Iako svoje začetke ima u književnosti, Simbolizam vrlo brzo pronalazi svoj put do umetnika mlađe generacije koji su težili odbacivanju konvencija Naturalizma. Smatrajući da umetnost treba da predstavlja emociju ili ideju, a ne svet onakav kakav jeste, u delima umetnika ovog pokreta simboličko značenje se stvara kroz emociju koju posmatrač doživljava putem boje, linije i kompozicije.

Inspiracija je slikarima i skulptorima dolazila iz savremene književnosti, proze i poezije, kao i istorije, legendi i mitova, biblijskih priča. Mnogi umetnici su svoje likove oplemenjivali mitološkim ili ezoteričnim značenjima. Iz njihovih dela čita se ideja da iza fizičkog sveta leži spiritualna realnost. U njihovim delima neizrecivo, kao što su vizije i snovi, dobija formu i posmatrač predstavlja jedan potpuno novi svet koji ga ispunjava osećanjima i navodi na razmišljanje. U umu posmatrača stvaraju se novi svetovi, nove ideje i želja da se razume i nerazumljivo.

U delima Huga Simberga, jednog od najpoznatijih finskih simbolista, prevladavaju upravo teme i predstave smrti, đavola i mladosti. U njegovom delu *Ranjeni anđeo*, kao i u mnogim drugim ovog autora, atmosfera je melanholična. Centralna figura anđela, povezanih očiju i ranjenog krila, mračna i sumorna odeća dvojice njegovih nosača, kao i vrlo oštar pogled jednog od dečaka, direktno uperen posmatraču u njemu već na prvi pogled izaziva emociju. Iako nije sasvim siguran kakav je to događaj prethodio ovoj sceni, ona budi različita osećanja, svakog posmatrača uvlači u svoj svet i navodi na različita razmišljanja.

Sam autor nikada nije želeo da interpretira ovo svoje delo, na taj način ciljano ostavljajući posmatraču mogućnost da sam izvuče sopstveni zaključak i poruku koju nosi ova slika, odnosno da sam stvori svoju priču inspirisanu ovim delom. Iako mnogi istoričari i teoretičari umetnosti imaju svoja viđenja i sopstvene interpretacije ovog dela, ipak svako od nas, posmatrajući ga, razmišlja o sopstvenom životu, o svetu u kome živimo i o sebi samom. Najzad, po rečima Malarmea, ideja simbolista i jeste bila „da predstavi ne stvar, već efekat koji ona izaziva“.

Ada Vlajić,  
Istoričar umetnosti