



Tamara de Lempicka  
*Portret doktora Bukara / (Portrait du Docteur Boucard), 1929.*  
Ulje na platnu  
Privatna kolekcija

YU ISSN 0350-2899

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 Slobodan Ilić /MD, PhD/, Niš  
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 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  
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](http://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](mailto:tmglasnik@gmail.com)  
[dusanbastac@gmail.com](mailto:dusanbastac@gmail.com)

**WEB ADRESA/WEB ADDRESS**

[www.tmg.org.rs](http://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 - Каталогизacija u publikaciji  
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

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

<i>Mila Bunijevac, Mirjana Petrović Lazić, Nadica Jovanović Simić, Siniša Maksimović</i> UTICAJ RADIOTERAPIJE NA KVALITET ŽIVOTA LARINGEKTOMIRANIH PACIJENATA PRE I POSLE VOKALNE REHABILITACIJE .....	41
<i>Nikola Miljković, Tamara Karuntanović, Stefan Dačić, Dragica Dačić-Simonović</i> MEZIODISTALNI PROMER GORNJIH STALNIH SEKUTIĆA I OČNJAKA KAO PARAMETAR ZA ODREĐIVANJE POLA .....	49
<i>Vera Najdanović Mandić, Bratimirka Jelenković, Dušan Bastać</i> TREND POROĐAJA ZAJEČARSKOG PORODILIŠTA OD 1961. DO 2016. GODINE .....	55

### PRIKAZ SLUČAJA

<i>Dragana Adamović, Vladimir Mitov, Aleksandar Jolić, Milan Nikolić, Marko Dimitrijević</i> TAKOTSUBO KARDIOMIOPATIJA .....	62
<i>Snežana B. Knežević, Bojana Č. Trikoš, Ivan Z. Gajović</i> DIFUZNI B KRUPNOĆELIJSKI LIMFOM TESTISA, PREZENTOVAN KAO FLEBOTROMBOZA.....	72

### ISTORIJA MEDICINE

<i>Zoran Joksimović</i> KRATAK ISTORIJSKI PRIKAZ MERENJA KRVNOG PRITISKA I LEČENJA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE .....	77
UPUTSTVO SARADNICIMA.....	85

## CONTENTS

### ORIGINAL PAPERS

<i>Mila Bunijevac, Mirjana Petrović Lazić, Nadica Jovanović Simić, Siniša Maksimović</i> THE QUALITY OF LIFE OF LARINGECTOMATED PATIENTS BEFORE AND AFTER VOCAL REHABILITATION .....	41
<i>Nikola Miljković, Tamara Karuntanović, Stefan Dačić, Dragica Dačić-Simonović</i> MESIODISTAL DIAMETER OF UPPER PERMANENT INCISORS AND CANINES AS A PARAMETER FOR SEX DETERMINATION .....	49
<i>Vera Najdanović Mandić, Bratimirka Jelenković, Dušan Bastać</i> TREND OF DELIVERY IN ZAJECAR MATERNITY HOSPITAL FROM 1961 TO 2016 .....	55

### CASE REPORT

<i>Dragana Adamović, Vladimir Mitov, Aleksandar Jolić, Milan Nikolić, Marko Dimitrijević</i> TAKOTSUBO CARDIOMIOPATHY .....	62
<i>Snežana B. Knežević, Bojana Č. Trikoš, Ivan Z. Gajović</i> PRIMARY TESTICULAR DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA, PRESENTED LIKE PHLEBOTHROMBOSIS .....	72

### THE HISTORY OF MEDICINE

<i>Zoran Joksimović</i> BRIEF HISTORICAL REVIEW OF BLOOD PRESSURE MEASUREMENT AND ARTERIAL HYPERTENSION TREATMENT .....	77
INSTRUCTION FOR CONTRIBUTORS .....	85

UDK 616.89-008.452-053.9

ISSN 0350-2899. - God. 43, br. 2 (2018), str. 41-48.

615.849

613-056.24:616.22-089.85"2014/2015"

616-089.168-053.9

COBISS.SR-ID 266445068

## UTICAJ RADIOTERAPIJE NA KVALITET ŽIVOTA LARINGEKTOMIRANIH PACIJENATA PRE I POSLE VOKALNE REHABILITACIJE

### THE INFLUENCE OF RADIOTHERAPY ON THE QUALITY OF LIFE OF LARINGECTOMATED PATIENTS BEFORE AND AFTER VOCAL REHABILITATION

Mila Bunijevac (1), Mirjana Petrović Lazić (2, 3), Nadica Jovanović Simić (3), Siniša Maksimović (1)

(1) JZU BOLNICA „SVETI VRAČEVI“ BIJELJINA, REPUBLIKA SRPSKA, BIH, (2) KLINIKA ZA OTORINOLARINGOLOGIJU KLINIČKO-BOLNIČKOG CENTARA „ZVEZDARA“, BEOGRAD, (3) FAKULTET ZA SPECIJALNU EDUKACIJU I REHABILITACIJU, BEOGRAD

**Sažetak:** Uvod: Jedan od najčešćih malignih tumora glave i vrata jeste karcinom larinksa. Totalna laringektomija dovodi do trajnog gubitka larinksa čime se narušavaju normalni anatomske odnosi u vratu, što izaziva poremećaj komunikacije i socijalne interakcije pacijenta. Cilj: Cilj ovog istraživanja je da se utvrdi koliki uticaj ima radioterapija na kvalitet života laringektomiranih pacijenata nakon vokalne rehabilitacije. Metod rada: U istraživanju je učestvovalo 50 pacijenata nakon totalne laringektomije. Starost ispitanika kretala se od 51 do 83 godine. Jednofaktorskom analizom varijanse (ANOVA) izvršeno je testiranje razlika između prosečnih postignuća na VHI i HNQOL skali pre i posle vokalne rehabilitacije. Ovim skalama možemo doći do informacije o stepenu govorne invalidnosti koju doživljava sam pacijent, zatim zadovoljstvom pacijenta primenjenim lečenjem ili tretmanom i uticaju koji ima vokalna rehabilitacija na kvaliteta njegovog života pre i nakon tretmana. Rezultati: U našoj studiji pacijenti koji su podvrgnuti radikalnoj hirurškoj intervenciji prijavili su bolji kvalitet života u poređenju sa pacijentima koji su bili podvrgnuti drugim kombinovanim modalitetima lečenja. Ustanovljeno je da statistički značajne razlike postoje na svim supskalama obe skale. Statistička značajnost definisana je na nivou verovatnoće nulte hipoteze od  $p \leq 0,05$  do  $p < 0,001$ . Zaključak: Uspešna vokalna rehabilitacija je važan faktor kvalitetnog života pacijenata nakon totalne laringektomije i predstavlja izlaz iz društvene izolacije.

**Ključne reči:** tumori larinksa, laringektomija, vokalna rehabilitacija, kvalitet života, VHI skala, HNQOL skala

**Summary:** Introduction: One of the most common malignant tumors of the head and neck is laryngeal cancer. Total laryngectomy leads to sustained loss of larynx, which disrupts normal anatomical relationships in the neck, causing a disorder of communication and social interaction of the patient. Objective: The aim of this research is to determine the impact of radiotherapy on the quality of life of laryngectomized patients after vocal rehabilitation. Method: The study involved 50 patients after total laryngectomy. The age of the subjects ranged from 51 to 83 years. One-factor variance analysis (ANOVA) tested the differences between the average achievements on VHI and HNQOL scales before and after vocal rehabilitation. This scale can provide information about the degree of speech disability experienced by the patient himself, then the patient's satisfaction with treatment or treatment and the impact that he has vocal rehabilitation on the quality of his life before and after treatment. Results: In our study, patients who underwent radical surgical intervention reported better quality of life compared to patients who underwent other combined treatment modalities. It was found that statistically significant differences exist on all the supersales of both scales. Statistical significance was defined at the probability level of the zero hypothesis from  $p \leq 0.05$  to  $p < 0.001$ . Conclusion: Successful vocal rehabilitation is an important factor in the quality of life of patients after total laryngectomy and represents an exit from social isolation.

**Key words:** laryngeal tumors, laryngectomy, vocal rehabilitation, quality of life, VHI scale, HNQOL scale

Adresa autora: Mila Bunijevac, JZU Bolnica „Sveti Vračevi“ Bijeljina, Republika Srpska, BiH

E-mail: bunijevacmila@yahoo.com

Rad primljen: 04.03.2018. Elektronska verzija objavljena: 01.08.2018.

www.tmg.org.rs

## UVOD

Karcinom larinksa je jedan od najčešćih malignih tumora gornjeg aerodigestivnog trakta. Hirurški tretman uznapredovalog karcinoma larinksa često zahteva totalnu laringektomiju. Otklanjanjem larinksa dolazi do poremećaja normalnog puta disanja, poremećaja komunikacije i gutanja, gubi se njegova funkcija u fiksaciji i stabilnosti grudnog koša, kao i zaštitna funkcija donjih disajnih puteva od prodora stranih tela. Iako ova vrsta hirurške intervencije, s jedne strane, može da spasi život pacijenta, s druge strane ona ozbiljno utiče na fizičke, emocionalne i psihološke aspekte pacijenta, što se negativno odražava na njihov kvalitet života [1]. Fizičke posledice koje sobom nosi totalna laringektomija ograničavaju pacijenta u daljim društvenim aktivnostima [2].

Rehabilitacija govora laringektomiranih pacijenata praktično treba da počne od trenutka kada se pacijentu saopšti da mu se mora hirurški odstraniti larinks. Ona u sebi integriše elemente psihološke i socijalne rehabilitacije. Rehabilitacija govora i glasa laringektomiranih pacijenata je veoma bitan vid rehabilitacije koji omogućava pacijentima s teškim govornim hendikepom lakšu resocijalizaciju i time maksimalno ublažavanje teških psiholoških, socijalnih i profesionalnih poteškoća [3].

Radioterapija je jedna od najčešćih metoda lečenja pacijenata sa karcinomom larinksa i može se sprovoditi samostalno ili u okviru multimodalnog pristupa, kombinovano sa hirurzijom, hemioterapijom ili molekularnom terapijom. Za neke bolesnike to je jedina indicirana terapija. Ona se pozitivno odražava na zdravstveno stanje pacijenta, ali njeni neželjeni efekti mogu negativno uticati na kvalitet života.

Pojam kvalitet života je višedimenzionalan jer obuhvata širok spektar aspekata, uključujući fizičko, funkcionalno, emocionalno i socijalno blagostanje [4]. Kvalitet života kod pacijenata obolelih od karcinoma definiše se kao razlika između očekivanja pacijenata i malih dostignuća koja utiču na poboljšanje njegovog kvaliteta života [5]. Neki ovaj pojam definišu kao stanje blagostanja koje obuhvata dve komponente: sposobnost pacijenta da obavlja svakodnevne aktivnosti koje odražavaju njegovo fizičko, psihičko i socijalno blagostanje; i zadovoljstvo pacijenta u svim nivoima funkcionisanja i kontrolom bolesti [6].

Kvalitet života podrazumeva ispunjenje socijalnih i kulturnih uslova vezano za materijalnu sigurnost, društveni status i psihološko blagostanje [4]. Procena kvaliteta života vezanog za zdravlje razlikuje se od procene kvaliteta života u širem konceptu, precizna je i mnogo više odgovara upotrebi u kliničkom istraživanju i praksi, jer je usmerena na aspekte života koji su pogođeni zdravstvenim intervencijama [7, 8, 9]. Trenutno jedan od najčešći načina merenja kvaliteta života je korišćenje pisanih upitnika koji su formulisani tako da pacijent sam može da ih popunjava. Dobar upitnik kojim se meri kvalitet života treba da pokaže validnost i pouzdanost, a samim tim i reakciju klinički značajne promene tokom vremena [10, 11, 7].

Cilj ovog istraživanja je da se utvrdi uticaj radioterapija na kvalitet života laringektomiranih pacijenata pre i posle vokalne rehabilitacije.

## METOD RADA

U ovom istraživanju učestvovalo je 50 pacijenata nakon totalne laringektomije. Starost ispitanika kretala se od 51 do 83 godine; prosečna starost ispitanika bila je  $62,6 \pm 7,32$ . Istraživanje je sprovedeno u JZU Bolnici „Sveti Vračevi“ u Bijeljini i Vojnomedicinskoj akademiji u Beogradu od aprila 2014. godine do novembra 2015. godine. Podaci o polu, starosti, pušačkom stažu, modelu vokalne rehabilitacije i dužini tretmana prikupljeni su putem upitnika i intervjuom sa pacijentom. Podaci su prikupljeni u dva navrata. Pacijenti su upitnik popunjavali prvi put kada su se javili u logopedsku ambulantu, pre započinjanja tretmana i drugi put po njegovom završetku.

Sprovedena je subjektivna procena govora i glasa skalama Likertovog tipa, Voice Handicap Index — VHI, Jacobsona et al. [12] i University of Michigan Quality of Life Instrument — HNQOL, Terrell et al. [13].

VHI skala se koristi za merenje terapijskog ishoda vokalne terapije, kao i ocenu težine glasovnog problema. Ona obuhvata tri područja: P — fizičko, E — emocionalno, F — funkcionalno. Svako područje sadrži 10 pitanja. Na ovaj način oni su iznosili svoje mišljenje o doživljaju svog glasa i govora kada je u pitanju fizičko, emocionalno i funkcionalno stanje. VHI skalom se može se doći do informacije o stepenu

govorne invalidnosti koju doživljava sam pacijent i uticaju koji ima vokalna rehabilitacija na kvaliteta njegovog života pre i posle tretmana.

HNQOL skala se koristi za procenu kvaliteta života pacijenata sa karcinomom glave i vrata. Prevedena je na veliki broj jezika i prilagođena raznim kulturama. Za naše govorno područje adaptirana je od strane Petrović-Lazić, Bunijevac 2014. godine. Instrument sadrži 30 ponuđenih pitanja, od kojih se 20 koristi za bodovanje četiri domena procene kvaliteta života: komunikacija (4 ajtema), žvakanje /gutanje hrane (6 ajtema), bol (4 ajtema) i emocije (6 ajtema). HNQOL skala se koristi za procenu pacijentovog zadovoljstva primenjenim lečenjem ili tretmanom, ali i uticajem koji ima rehabilitacija govora na kvalitet njegovog života pre i nakon tretmana.

U statističkoj obradi podataka korišćene su deskriptivne mere, aritmetička sredina sa pripadajućom standardnom devijacijom, kao i minimum i maksimum. Korišćeni su frekvencija i procenti, i t-test za zavisne uzorke. Statistička značajnost definisana je na nivou verovatnoće

nulte hipoteze od  $p \leq 0,05$  do  $p < 0,001$ . Statistička obrada i analiza urađena je u kompjuterskom programu SPSS verzija 20 (Statistical Package for the Social Sciences).

## REZULTATI

U istraživanju je učestvovalo 50 pacijenata nakon totalne laringektomije, i to 47 ispitanika muškog pola i tri ispitanika ženskog pola (Tabela 1).

Tabela 1. Struktura uzorka s obzirom na pol  
Table 1. Sample structure with respect to gender

	Frekvencija	Procentat
Muški/Male	47	94,0
Ženski/Feminine	3	6,0
Ukupno/Total	50	100,0

f – frekvencija; p – procentat

Starost ispitanika u ovoj studiji kretala se od 51 do 83 godine, što je prikazano u Tabeli 2.

Tabela 2. Struktura uzorka u odnosu na starost  
Table 2. Structure of the sample in relation to age

	N	%	Min	Max	AS	SD
51 do 60 51 to 60	18	36,0	51,0	83,0	62,6	7,32
61 do 70 61 to 70	27	54,0				
71 do 83 71 to 83	5	10,0				
Ukupno/Total	50	100,0				

N – broj ispitanika; Min – minimum; Max – maksimum; AS – aritmetička sredina (srednja vrednost); SD – standardna devijacija.

Svi ispitanici u ovoj studiji bili su aktivni pušači. Dužina pušačkog staža kretala se od 20 do 55 godina, prosečna dužina pušačkog staža ispitanika je  $35,8 \pm 6,16$ . Pacijenti su ovladali sa dva modela govora, i to ezofagealnim i elektrolaringealnim govorom. Ezofagealnim govorom ovladala su 44 (88%), a elektrolaringealnim govorom 6 (12%) pacijenata.

Vokalna rehabilitacija je trajala manje od mesec dana do godinu dana, prosečna dužina vokalne rehabilitacije iznosila je  $3,3 \pm 1,8$  meseci. Kod pacijenata koji su ovladali ezofagealnim

govorom vokalna rehabilitacija je trajala duže, dok je za pacijente koji su ovladali elektrolaringealnim govorom bilo dovoljno tri do pet tretmana. Sa ovim pacijentima radilo se na pronalasku adekvatnog mesta na vratu gde bi se postavio aparat, čije vibracije aktiviraju vazduh u ždretnoj i usnoj šupljini.

Analizom varijanse (ANOVA) ispitano je da li se ispitanici sa različitim vrstama terapije/lečenja razlikuju prema skorovima na skali Indeks glasovnog oštećenja (VHI), pre vokalne rehabilitacije. Ustanovljeno je da statistički značajne razlike postoje na gotovo

svim supskalama kao i na ukupnom skoru skale (Tabela 3). Pacijenti koji su imali samo hiruršku intervenciju imaju statistički značajno bolje rezultate na gotovo svim supskalam i ukupnom

skoru skale u odnosu na pacijente koji su započeli tretman pre radioterapije i pacijente koji su započeli tretman posle radioterapije.

Tabela 3. Vrsta terapije, VHI skala – pre vokalne rehabilitacije  
Table 3. Type of therapy, VHI scale – before vocal rehabilitation

		Fizička supskala Physical supscale	Emocionalna supsakala Emotional supscale	Funkcionalna supskala Functional supskale	Ukupno Total
Radikalna hirurška intervencija/ Onl Radical surgery	AS	36,40	32,60	33,10	102,10
	SD	3,80	4,03	3,07	8,42
Započet tretman pre radioterapije/ Treatment started before radiotherapy	AS	37,60	36,90	37,20	111,70
	SD	1,57	3,071	1,98	5,03
Započet tretman posle radioterapije/ Treatment started after radiotherapy	AS	36,11	34,88	35,80	106,80
	SD	3,05	3,77	3,63	9,12
Ukupno Total	AS	36,50	34,82	35,52	106,84
	SD	2,98	3,88	3,46	8,702
F		0,895	3,388	4,244	3,362
p		0,416	0,043	0,021	0,044

AS – aritmetička sredina (srednja vrednost); SD – standardna devijacija; F – f test; p – statistička značajnost.

Analizom varijanse (ANOVA) ispitano je da li se ispitanici sa različitim vrstama terapije/lečenja razlikuju prema skorovima na skali Indeks glasovnog oštećenja (VHI), nakon vokalne rehabilitacije. Ustanovljeno je da statistički

značajne razlike postoje na svim supskalama (Tabela 4). Niže vrednosti, a samim tim i bolji kvalitet života, imali su pacijenti sa radikalnom hirurškom intervencijom.

Tabela 4. Vrsta terapije, VHI – skala, posle vokalne rehabilitacije  
Table 4. Type of therapy, VHI scale – after vocal rehabilitation

		Fizička supskala Physical subscale	Emocionalna supskala Emotional subscale	Funkcionalna supskala Functional subscale	Ukupno Total
Radikalna hirurška intervencija/ Radical surgery	AS	9,40	2,50	3,20	26,30
	SD	3,57	3,74	5,33	11,56
Započet tretman pre radioterapije/ Treatment started before radiotherapy	AS	10,07	4,26	6,42	15,10
	SD	4,22	2,67	3,22	9,53
Započet tretman posle radioterapije/ Treatment started after radiotherapy	AS	13,90	5,40	7,00	20,76
	SD	4,36	5,18	5,30	13,87
Ukupno Total	AS	10,76	4,13	5,84	20,73
	SD	4,42	4,48	5,04	12,87
F		3,699	1,078	1,880	1,972
p		0,033	0,349	0,165	0,152

AS – aritmetička sredina (srednja vrednost); SD – standardna devijacija; F – f test; p – statistička značajnost.

Analizom varijanse (ANOVA) ispitano je da li se ispitanici sa različitim vrstama terapije/lečenja razlikuju prema skorovima na HNQOL skali pre vokalne rehabilitacije.

Ustanovljeno je da statistički značajna razlika postoji na supskali komunikacija i emocije, kod pacijenata kod kojih je započet tretman pre radioterapije, Tabela 5.

Tabela 5. Vrsta terapije, HNQOL skala – pre vokalne rehabilitacije.  
Table 5. Type of therapy, HNQOL scale – before vocal rehabilitation.

		Žvakanje/gutanje hrane Chewing/swallowing food	Komunikacija Communication	Emocije Emotions	Bol Pain	Ukupno Total
Radikalana hirurška intervencija/ Radical surgery	AS	44,69	12,50	30,30	40,34	42,34
	SD	25,55	10,82	16,57	14,07	14,07
Započet tretman pre radioterapije/ Treatment started before radiotherapy	AS	69,16	0,6250	10,00	55,62	57,62
	SD	16,33	1,97	13,35	15,43	15,43
Započet tretman posle radioterapije/ Treatment started after radiotherapy	AS	52,15	4,95	13,79	52,58	54,58
	SD	28,03	7,723	12,25	18,63	18,63
Ukupno/ Total	AS	53,9167	5,7500	16,6667	50,5000	52,5000
	SD	26,45175	8,64182	15,17565	17,71551	17,71551
F		2,545	6,388	7,497	2,585	2,585
p		0,089	0,004	0,001	0,086	0,086

AS – aritmetička sredina (srednja vrednost); SD – standardna devijacija; F – f test; p – statistička značajnost.

Analizom varijanse (ANOVA) ispitano je da li se ispitanici sa različitim vrstama terapije/lečenja razlikuju prema skorovima na HNQOL skali nakon vokalne rehabilitacije. Ustanovljeno je da statistički značajna razlika postoji samo na ukupnom skoru skale (F= 3,24,

p= 0,048). Pacijenti sa radikalnom intervencijom imaju više vrednosti na ovoj skali (AS= 97,25) u odnosu na pacijente sa započetim tretmanom pre radioterapija i pacijente koji su započeli tretman posle radioterapije (Tabela 6).

Tabela 6. Vrsta terapije, HNQOL skala – posle vokalne rehabilitacije.  
Table 6. Type of therapy, HNQOL scale – after vocal rehabilitation.

		Žvakanje/gutanje hrane Chewing/swallowing food	Komunikacije Communication	Emocije Emotions	Bol Pain	Ukupno Total
Radikalana hirurška intervencija/ Radical surgery	AS	96,25	96,25	91,25	96,25	97,25
	SD	3,64	7,90	6,03	4,37	3,79
Započet tretman pre radioterapije/ Treatment started before radiotherapy	AS	97,98	93,96	90,94	93,18	94,81
	SD	3,95	8,75	9,32	4,37	3,44
Započet tretman posle radioterapije/ Treatment started after radiotherapy	AS	93,56	89,29	89,01	90,51	91,82
	SD	9,56	14,81	7,28	7,94	7,30
Ukupno/ Total	AS	96,66	93,37	90,58	92,25	93,57
	SD	5,77	10,28	8,23	6,98	6,36
F		2,528	1,361	0,252	2,830	3,241
p		0,091	0,266	0,778	0,069	0,048

AS – aritmetička sredina (srednja vrednost); SD – standardna devijacija; F – f test; p – statistička značajnost.

#### DISKUSIJA

Maligni tumori larinksa čine 1-3% svih malignih tumora. Totalna laringektomija se sprovodi kod većih karcinoma larinksa, kada su iscrpljene sve mogućnosti parcijalnog zahvata. Ona izlaže pacijenta velikom psihičkom stresu, kako zbog osnovne bolesti, tako i zbog gubitka vrlo važnog organa u opštem funkcionisanju organizma i organa koji učestvuje u ostvarivanju komunikacije [14].

U ovoj istraživačkoj studiji uglavnom su bili zastupljeni ispitanici muškog pola, što je u skladu sa prethodnim istraživanjima [15, 16].

Starost ispitanika u ovoj studiji kretala se od 51 do 83 godine, prosečna starost ispitanika je 62,6±7,32. Rezultati u ovoj studiji komparativni su sa rezultatima većeg broja

studija koje navode da se karcinom grkljana javlja od 4 do 7 decenije, u najviše slučajeva javlja se u šestoj deceniji života [17, 18].

Jedan od osnovnih uzročnika koji dovodi do nastanka karcinoma larinksa jeste pušenje. U našoj studiji svi ispitanici bili su aktivni pušači sa prosečnom dužinom pušačkog staža 35,8±6,16. godina. I drugi autori ističu negativne efekte pušenja kada je u pitanju nastanak karcinoma larinksa [19, 20, 21], ali govore i o udruženom dejstvu pušenja i konzumiranja alkohola [22].

Dužina vokalne rehabilitacije kretala se od mesec dana do jedne godine. Kod pacijenata koji su uspešno ovladali ezofagealnim govorom vokalna rehabilitacija je trajala duže, dok su pacijenti koji su uspešno ovladali elektrolaringealnim govorom imali tri do pet

tretmana. Prema rezultatima drugih istraživača kontinuirana rehabilitacija govora trajala je od tri do osam meseci [23], a ovladavanje ezofagealnim govorom od šest do dvanaest meseci [21]. Vokalna rehabilitacija treba da traje onoliko dugo koliko je potrebno da se postignu optimalni rezultati. U tretman su bili uključeni pacijenti sa samo završenom radikalnom intervencijom, kombinovanom radikalnom intervencijom i započetim tretmanom pre radioterapije i radikalnom intervencijom i započetim tretmanom posle radioterapije.

U našoj studiji pacijenti koji su podvrgnuti radikalnoj hirurškoj intervenciji prijavili su bolji kvalitet života u poređenju sa pacijentima koji su bili podvrgnuti kombinovanim modalitetima lečenja. Radioterapija je najviše je uticala na emocionalno, funkcionalno stanje pacijenata i komunikaciju, takođe je dovela do umerenih poteškoća sa gutanjem/žvakanjem hrane i gubitkom ukusa, što je narušavalo njihov kvalitet života. Neilson et al. [18] navode da je kod pacijenata nakon totalne laringektomije prisutan generalizovan osećaj smanjenja kvaliteta života. Trzcieniecka-Green et al. [24] ističe da su pacijenti nakon totalne laringektomije zabrinuti zbog promene svog izgleda i da njihovo emocionalno stanje može uticati i menjati njihovo fizičko i emocionalno funkcionisanje. Nemogućnost govora u našoj studiji negativno se odrazila na kvalitet života pacijenata nakon totalne laringektomije, što je u skladu i sa drugim studijama [25, 26, 27].

Pernambuco et al. [28] navodi da pacijenti posle totalne laringektomije imaju umerene smetnje sa gutanjem hrane, što zahteva duže jedenje tokom uzimanja obroka i može se negativno odraziti na proces ostvarivanja komunikacije. Radioterapija može dovesti do suvoće u ustima, što nepovoljno utiče na žvakanje hrane [29, 30], ističući da problem sa gutanjem hrane imaju pacijenti koji su pored radikalne operacije bili podvrgnuti i radioterapiji. Lennie et al. [31] takođe navodi da radioterapija kod pacijenata nakon totalne laringektomije može izazvati probleme sa

gutanjem/žvakanjem hrane i gubitkom ukusa, što narušava njihov kvalitet života.

Posle vokalne rehabilitacije došlo je do značajnog poboljšanja svih narušenih aspekata, što se pozitivno odrazilo i na njihov kvalitet života. Uključivanje pacijenata nakon totalne laringektomije u proces vokalne rehabilitacije i ovladavanje govorom jedan je od bitnih faktora poboljšanja kvaliteta života koji omogućava povratak normalnim životnim aktivnostima i pozitivno utiče na poboljšanje emocionalnog stanja ovih pacijenata [32, 1, 33]. Kazi et al. [34] kod pacijenata nakon tretmana nije uočio probleme kada je u pitanju gutanje/žvakanje hrane, kao i poboljšanje čula mirisa što je u skladu sa našim istraživanjem.

Poboljšanje kvaliteta života ovih pacijenata u budućnosti bi trebalo da bude jedan od glavnih ciljeva, a rehabilitacija pacijenta nakon totalne laringektomije treba da omogući brži povratak u socijalnu i radnu sredinu. Uspešnost vokalne rehabilitacije procenjuje se subjektivnim doživljajem pacijenta, odnosno njegovom samoprocenom koliko je uspešan u svakodnevnom aktivnostima i koliko je zadovoljan svojim kvalitetom života.

#### ZAKLJUČAK

Radioterapija može imati negativan efekat na kvalitet života laringektomiranih pacijenata. Međutim, uključivanje pacijenata u tretman vokalne rehabilitacije i uspešno ovladavanje nekom od metoda govora predstavlja izlaz iz društvene izolacije i važan faktor kvalitetnog života nakon totalne laringektomije. Kvalitet života trenutno se meri raznim upitnicima, pomoću kojih dobijamo podatke o tome koliko je pacijent sposoban da obavlja svakodnevne aktivnosti, ali i koliko je zadovoljan postignutim stepenom funkcionisanja i kontrolom svoje bolesti. U budućnosti poboljšanje kvaliteta života laringektomiranih pacijenata treba da bude važan cilj koji se može dostići multidisciplinarnim pristupom lečenja i vokalnom rehabilitacijom.

## LITERATURA

1. Nemr K, Raquel ACS, Takeshita-Monaretti TK, Pires-Buzanelli E, Simões-Zenari M, Aguiar-Ricz LA. Scientific Evidence Regarding the Quality of Life of Total Laryngectomees. *Arch Otolaryngol Rhinol*. 2015; 1 (2): 034-044.
2. Lefebvre JL. Laryngeal preservation in head and neck cancer: Multidisciplinary approach. *Lancet Oncol*. 2006; 7 (9): 747:755.
3. Petrović-Lazić M, Ivanković Z, Kosanović R. Mogućnosti komunikacija laringektomiranih bolesnika. *Opšta medicina*. 2004; 10 (2): 43-45.
4. Houser AB, Kramp B, Richter J, Däßler U. Quality of life for patients with head and neck cancer, especially following laryngectomy. *Laryno-Rhino-Otol*. 2001; 80 (8): 458-463.
5. Calman KC. Quality of life in cancer patients-an hypothesis. *J Med Ethics*. 1984; 10 (39): 124-7.
6. Bottomley A. The Cancer patient and quality of life. *Oncologist*. 2002; 7 (2): 120-5.
7. Fayers PM, Machin D. Quality of life: Assessment, Analysis and Interpretation. Chichester, John Wiley & Son Ltd. 2000, p. 3-345.
8. Schwartz S, Patric LD, Yuck B. Quality-of-life outcomes in the evaluation of head and neck cancer treatments. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001; 127: 673-678.
9. Bowling A. Measuring health – A review of quality of life measurement scales. 3ed. Berkshire, England: Open University Press, 2005.
10. Addington-Hall J, Kalra L. Who should measure quality of life? *BMJ*. 2001; 322 (7299): 1417-1420.
11. Blazeby JM, Vickery CW. Quality of life in patients with cancers of the upper gastrointestinal tract. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2001; 1 (2): 269-276.
12. Jacobson BH, Johnson A, Grywalski C, Silbergleit A, Jacobson G, Benninger MS, et al. The Voice Handicap Index (VHI): development and validation. *Ame J Speech Lange Pathol*. 1997; 6: 66-70.
13. Terrell JE, Nanavati KA, Esclamado RM, Bishop JK, Bradford CR, Wolf GT. Head and Neck cancer-specific quality of life: Instrument validation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997; 123: 1125-1132.
14. Petrović-Lazić M, Kosanović R, Vasić M. Rehabilitacija laringektomiranih bolesnika. Beograd: Nova naučna; 2010.
15. Rosso M, Kraljik N, Mihaljević I, Sirić L, Sos D, Vranjes Z. Epidemiology of laryngeal cancer in Osijek-Baranja County (eastern Croatia). *Coll Antropol*. 2012; 36 (2): 107-110.
16. Dragičević, D. *Govorna rehabilitacija totalno laringektomiranih pacijenata ugradnjom vokalnih proteza [doktorska disertacija]*. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet; 2013.
17. Woodward TD, Oplatek A, Petruzzelli GJ. Life after total laryngectomy. A measzre od long-term survival, function and quality of life. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007; 133 (4): 526-532.
18. Neilson K, Pollard A, Boonzaier A, Corry J, Castle JD, Smith D, et al. A longitudinal study of distress (depression and anxiety) up to 18 months after radiotherapy for head and neck cancer. *Psychooncology*. 2013; 22 (8): 1843-8.
19. Duffy SA, Terrel JA, Valenstein M, Ronis DL, Copeland LA, Connors M. Effect of smoking, alcohol and depression on the quality of life of head and neck cancers patients. *Gen Hosp Psychiatry*. 2002; 24 (3): 140-147.
20. Laccourreye O, Ishoo E, de Mones E, Garcia D, Kania R, Hans S. Supracricoid hemilaryngopharyngectomy in patients with invasive squamous cell carcinoma of the pyriform sinus. Part I: Technique, complications, and long-term functional outcome. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2005; 114: 25-32.
21. Bunijevac M, Petrović-Lazić M. Značaj rane vokalne rehabilitacije i kvalitet života laringektomiranih pacijenata. *Specijalna edukacija i rehabilitacija*. 2016; 15 (4): 379-393.
22. Vartanian JG, Carvahlo AL, Toyota J, Kowalski IS, Kowalski LP. Socioeconomic effect of and risk factors for disability in long-term survivors of head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 132 (1): 32-35.
23. Sokal W, Kordylewska M, Golusiński W. An influence of some factors on the logopedic rehabilitation of patients after total laryngectomy. *Otolaryngol Pol*. 2011; 65 (1): 20-5.
24. Trzcieniecka-Green A, Bargiel-Matusiewicz K, Borczyk J. Quality of life patients after laryngectomy. *J Physiol Pharmacol*. 2007; 58 (5): 699-704.
25. Saki N, Nikakhlagh S, Araghi S, Khanifer Z. The quality of life of patients after total laryngectomy. *Biosci Biotech Res Asia*. 2015; 12: 103-108.
26. Mertl J, Žáčková E, Řepová B. Quality of life of patients after total laryngectomy: the struggle against stigmatization and social exclusion using speech synthesis. *Disabil Rehabil Assist Technol*. 2017; 27: 1-11.
27. Bunijevac M, Petrović-Lazić M, Maksimović S. Quality of life of patients after total laryngectomy. Saarbrücken, Germany: Lambert Academic Publishing; 2017.
28. Pernambuco LdeA, Oliveira JHP, Régis RMFL, Lima LM, Araújo AMB, Balata PMM, et al. Quality of life and deglutition after total laryngectomy. *Int. Arch. Otorhinolaryngol*. 2012; 16 (4): 460-465.
29. Genden EM, Ferlito A, Rinaldo A, Silver CE, Fagan JJ, Suárez C..., et al. Recent changes in the treatment of patients with advanced laryngeal cancer. *Head Neck*. 2008; 30: 103-110.
30. de Casso C, Slevin NJ, Homer JJ. The impact of radiotherapy on swallowing and speech in patients who undergo total laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008; 139 (6): 792-7.
31. Lennie TA, Christman SK, Jadack, RA. Educational needs and altered eating habits following a total laryngectomy. *Oncol Nursi For*. 2001; 28 (4): 667-674.
32. Rossi VC, Fernandes FL, Ferreira MA, Bento LR, Pereira PS, Chone CT. Larynx cancer: Quality of life and voice after treatment. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2014; 80: 403-408.
33. Bunijevac M, Petrović-Lazić M, Jovanović-Simić N, Maksimović S. Quality of life of patients after total laryngectomy – SF-36. *Early Intervent Special Education and Rehabilitation*. 2016; 587-598.
34. Kazi R, Prasad V, Venkitaraman R, Nutting CM, Clarke P, Rhys-Evans P, et al. Questionnaire analysis of the swallowing-related outcomes following total laryngectomy. *Clin Otolaryngol*. 2006; 31(6): 525-30.

UDK 572.77.017.5  
616-089.168-053.9  
COBISS.SR-ID 266448908

ISSN 0350-2899. - God. 43, br. 2 (2018), str. 49-54.

## MEZIODISTALNI PROMER GORNJIH STALNIH SEKUTIĆA I OČNJAKA KAO PARAMETAR ZA ODREĐIVANJE POLA

### MESIODISTAL DIAMETER OF UPPER PERMANENT INCISORS AND CANINES AS A PARAMETER FOR GENDER DETERMINATION

*Nikola Miljković (1), Tamara Karuntanović (1), Stefan Dačić (2), Dragica Dačić Simonović (2)*

(1) MEDICINSKI FAKULTET U NIŠU, BULEVAR DR ZORANA ĐINĐIĆA 81, 18000 NIŠ, (2) ODELJENJE ZA BOLESTI ZUBA I ENDODONCIJU, KLINIKA ZA STOMATOLOGIJU U NIŠU, BULEVAR DR ZORANA ĐINĐIĆA 52, 18000 NIŠ

**Sažetak:** Cilj rada je bio da se proceni prisustvo polnog dimorfizma i ispita uticaj meziodistalnog promera gornjih stalnih sekutića i očnjaka na određivanje pola. Ispitivanjem je obuhvaćeno 40 osoba (20 osoba muškog i 20 osoba ženskog pola). Ispitanicima su otisnute gornje vilice u alginatu i na osnovu otisaka su izliveni studijski modeli. Ukupno je mereno 240 zuba. Merenja su izvršena digitalnim nonijusom (Asimeto model 307-06-1, Kanada) sa preciznošću od 0,01mm. Meren je meziodistalni promer gornjih sekutića i očnjaka, od mezijalne do distalne kontaktne tačke, u najvećoj interproksimalnoj razdaljini, pri čemu su kraci mernog instrumenta postavljeni paralelno sa uzdužnom osom zuba u predelu kontaktnih tačaka. Meziodistalni promeri gornjih stalnih sekutića i očnjaka su pokazali signifikantne razlike između polova. Najveći procenat polnog dimorfizma utvrđen je kod gornjeg očnjaka, a najmanji kod gornjeg lateralnog sekutića. Merenje odontometrijskih parametara može biti korišćeno u forenzičkoj praksi kao pomoćna metoda u identifikaciji pola, a kao osnovna metoda kada su zubi jedini dokaz u istrazi.

**Ključne reči:** forenzička stomatologija, prednji zubi, određivanje pola

**Summary:** The aim of this study was to estimate the presence of sexual dimorphism and to examine the influence of the mesiodistal diameter of the upper permanent incisors and canines on the gender determination. The study included 40 individuals (20 males and 20 females). Respondents were impressed upper arch into alginates and bases on the impressions, study models poured out. A total of 240 teeth were measured. The measurements were performed using a digital caliper (Asimeto model 307-06-1, Canada) with an accuracy of 0.01mm. The mesiodistal diameter of the upper incisors and canines was measured from the mesial to the distal contact point at the largest interproximal distance, whereby the arms of the measuring instrument were placed parallel to the longitudinal tooth axis in the contact point region. The mesiodistal width of the upper permanent incisors and canines showed significant differences between the genders. The highest percentage of sexual dimorphism was found in the upper canines, and lowest in the upper lateral incisors. The measurement of the odontometric parameters can be used in forensic practice as an auxiliary method in identifying gender, and as the basic method when teeth are the only evidence in the investigation.

**Key words:** forensic dentistry, anterior teeth, gender determination

#### UVOD

Rutinska identifikacija mrtve osobe je od najvećeg značaja u forenzičkoj praksi, a procena pola je jedan od glavnih faktora za određivanje identiteta [1]. Pol se može odrediti pomoću DNK analize, osteometrijskih i odontometrijskih parametara [2]. DNK analiza je jedina metoda koja daje apsolutno precizne

rezultate, ali u mnogim slučajevima je nedostupna (skupa, zahteva kvalifikovano osoblje, nemogućnost ekstrakcije DNK), pa je osteometrija metoda koja se najčešće primenjuje [2, 3]. Odontometrijski parametri se primenjuju kod velike destrukcije tela, kada je DNK analiza nedostupana, a skelet se sastoji iz višestrukih fragmenata pa je nemoguća njegova rekonstrukcija [4].

Adresa autora: Nikola Miljković, Medicinski fakultet u Nišu, Bulevar dr Zorana Đinđića 81, 18000 Niš  
E-mail: niksmilay@gmail.com  
Rad primljen: 01.12.2017. Elektronska verzija objavljena: 01.08.2018.  
www.tmg.org.rs

Važno obeležje zuba je da su najteže uništivi deo tela, koji i nakon smrti ostaje gotovo nepromenjen [5]. Zubi su veoma otporni na visoke temperature i ne podležu raspadanju čak i kada su ostali delovi tela toliko oštećeni da neprepoznatljivosti, što ih čini dragocenim sredstvom u forenzičkim istragama [6].

Polni dimorfizam predstavlja fenotipske razlike između individua različitog pola, a iste vrste. Zavisno od vrste polni dimorfizam varira. Poznato je da kod savremene ljudske populacije denticija veća kod muškaraca, nego kod žena [7]. Kao uzrok veće denticije kod muškaraca navodi se genetika, gde je najznačajniji faktor Y hromozom, koji ima ulogu u formiranju veličine zuba, tako što kontroliše debljinu dentina [8]. Određivanje polnih razlika korišćenjem zuba se prvenstveno zasniva na upoređivanju dimenzija zuba kod muškaraca i žena, ili na poređenju frekvencije nemetričkih osobina zuba, kao što je Karabelijeva kvržica prvih gornjih stalnih molara [9].

Cilj rada je bio da se proceni prisustvo polnog dimorfizma i ispita uticaj meziodistalnog promera gornjih stalnih sekutića i očnjaka na određivanje pola.

Hipoteza je bila da postoji statistički značajna razlika u vrednostima meziodistalnih promera gornjih stalnih sekutića i očnjaka između polova.

#### MATERIJAL I METODE

Ispitivanje je sprovedeno na Klinici za stomatologiju u Nišu na Odeljenju za bolesti zuba i endodonciju. Ispitivanjem je obuhvaćeno 40 osoba (20 osoba muškog i 20 osoba ženskog pola), starosti od 19-26 godina. Ispitanici koji su obuhvaćeni istraživanjem su ispunjavali sledeće kriterijume: zubi su bili pravilno postavljeni bez ortodontskih nepravilnosti i prethodne ortodontske terapije; gornji stalni sekutići i očnjaci su bili bez karijesa, ispuna, znakova atricije i abrazije, anomalija veličine, strukture i oblika i bez protetskih nadoknada.

Ispitanicima su otisnute gornje vilice u alginatu (Tropicalgin, Zhermack, Italija) prema standardnom protokolu i uputstvima proizvođača, na osnovu kojih su nakon 20 minuta izliveni studijski modeli od tvrdog gipsa tipa III (Hinbridur, Nemačka). Merenja su izvršena digitalnim nonijusom (Asimeto model 307-06-1, Kanada) sa preciznošću od 0,01 mm. Meren je meziodistalni promer gornjih sekutića i

očnjaka, od mezijalne do distalne kontaktne tačke, u najvećoj interproksimalnoj razdaljini, pri čemu su kraci mernog instrumenta postavljeni paralelno sa uzdužnom osom zuba u predelu kontaktnih tačaka.

Sva premeravanja su izvršena od strane jednog ispitivača. Ukupno je izmereno 240 zuba. Greška premeravanja je određivana ponovljenim merenjem deset modela određivanih metodom slučajnog uzorka i merenih deset dana nakon prvog merenja, od strane istog ispitivača. Analiza greške je određivana Wilcoxonovim statističkim testom čiji rezultati nisu pokazali postojanje signifikantnih razlika između dva premeravanja.

Statistička analiza podataka je vršena korišćenjem programskog paketa SPSS verzija 16.0 (SPSS Inc., Čikago, Illinois, SAD). Podaci su prikazani u vidu aritmetičke sredine i standardne devijacije, minimalne i maksimalne vrednosti. Testiranje normalnosti podataka vršeno je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike između polova testirane su Studentovim t-testom i procentom polnog dimorfizma. Procenat polnog dimorfizma (PPD) se definiše kao procenat kojim veličina zuba muškaraca prevazilazi veličinu zuba žena i izračunavan je za svaki zub korišćenjem sledeće formule:

$$PPD = \left( \frac{X_m}{X_f} - 1 \right) \times 100$$

PPD- Procenat polnog dimorfizma  
X<sub>m</sub>- Prosečna vrednost kod muškaraca  
X<sub>f</sub>- Prosečna vrednost kod žena

#### REZULTATI

U tabeli 1. su prikazane minimalne, maksimalne, prosečne vrednosti i koeficijenti varijacije meziodistalnih promera gornjih centralnih i lateralnih sekutića i očnjaka kod oba pola. Uočava se da su prosečne vrednosti meziodistalnog promera gornjih sekutića i očnjaka veće kod muškaraca nego kod žena. Takođe, koeficijent varijacije je pokazao veće vrednosti kod muškaraca nego kod žena. Najveća vrednost koeficijenta varijacije je određena kod gornjeg lateralnog sekutića muškaraca, a najmanja kod gornjeg očnjaka žena.

Primenom Shapiro-Wilkovog testa utvrđena je normalna distribucija kod svih ispitivanih grupa zuba. Kod ispitivanja razlike meziodistalnog promera levih i desnih zuba iste

grupe zuba nije utvrđena statistička značajnost za  $p > 0,05$ . Testiranje prosečnih vrednosti meziodistalnog promera gornjih stalnih sekutića i očnjaka između polova Studentovim t-testom je prikazana u tabeli 1. Postoji statistički značajna razlika za  $p \leq 0,01$  kod svih ispitivanih zuba. Najveća razlika u meziodistalnom promeru ispitivanih zuba među polovima postoji kod

gornjeg stalnog očnjaka ( $t=13,01$ ), dok je najmanja kod gornjeg lateralnog sekutića ( $t=3,49$ ).

Procenat polnog dimorfizma je prikazan grafikonom 1. Uočava se da je najveći procenat polnog dimorfizma utvrđen kod gornjeg očnjaka (20,99%), a najmanji kod lateralnog sekutića (6,93%).

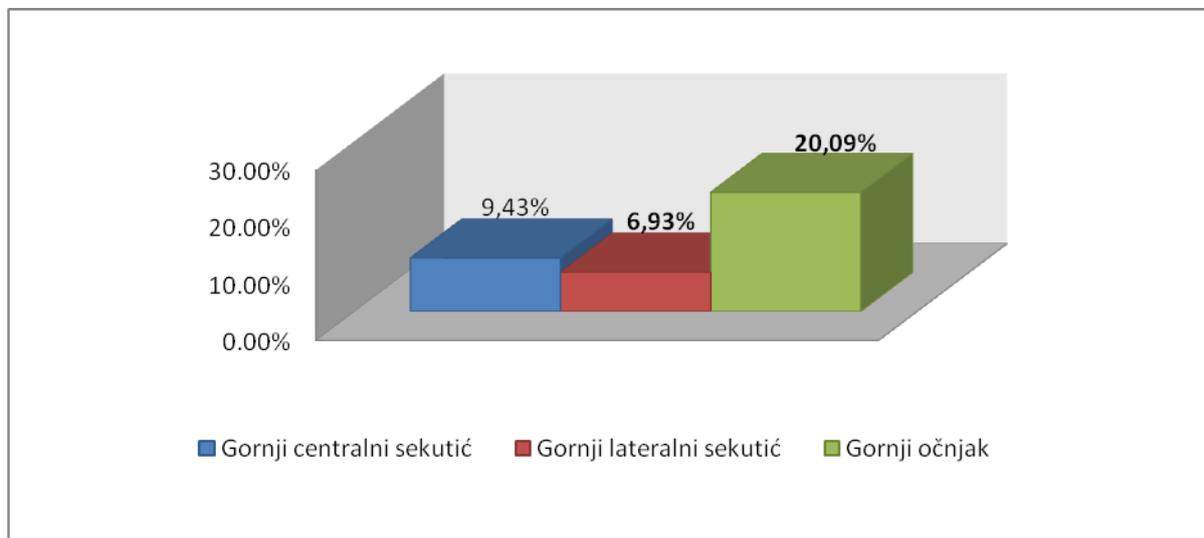
Tabela 1. Prikaz maksimalne, minimalne, prosečne vrednosti i koeficijenta varijacije gornjih stalnih sekutića i očnjaka uz poređenje t testom između polova

Table 1. Display the maximum, minimum, average values and coefficient of variation of the upper permanent incisors and canines with a comparison test between the sexes

	N	Maksimalna vrednost u mm	Minimalna vrednost u mm	Prosečna vrednost (X) u mm $\pm$ standardna devijacija (SD)	Koeficijent varijacije (Cv)	t-vrednost
Meziodistalni promer gornjeg prvog sekutića kod muškaraca	40	9,54	7,89	8,75 $\pm$ 0,42	0,047	7,67*
Meziodistalni promer gornjeg prvog sekutića kod žena	40	8,61	7,29	7,99 $\pm$ 0,36	0,045	
Meziodistalni promer gornjeg drugog sekutića kod muškaraca	40	8,13	5,78	6,79 $\pm$ 0,6	0,089	3,49*
Meziodistalni promer gornjeg drugog sekutića kod žena	40	7,04	5,63	6,35 $\pm$ 0,36	0,056	
Meziodistalni promer gornjeg očnjaka kod muškaraca	40	9,73	7,83	8,79 $\pm$ 0,58	0,066	13,01*
Meziodistalni promer gornjeg očnjaka kod žena	40	7,77	6,63	7,26 $\pm$ 0,29	0,041	

\*postoji statistički značajna razlika za  $p \leq 0,01$

Grafikon 1. Procenat polnog dimorfizma gornjih stalnih sekutića i očnjaka  
Graph1. Percentage of sexual dimorphism in the upper permanent incisors and canines



#### DISKUSIJA

Određivanje pola kod oštećenih mrtvih tela ili iz skeletnih ostataka predstavlja najvažniji korak u medicinsko-pravnom pogledu. Kad god je moguće predvideti pol, identifikacija je pojednostavljena jer treba razmotriti samo nestale osobe tog pola [10].

Iako DNK analize daju pouzdane rezultate, još uvek se primenjuju antropometrijski i odontometrijski parametri koji se mogu koristiti za određivanje pola na velikoj populaciji [9]. Odontometrijske analize su pouzdane, jeftine, jednostavne i lako izvodljive, a zubi predstavljaju odličan materijal u forenzičkim istragama, jer su otporniji na fizičke i hemijske agense u odnosu na druge organe, pa su često dostupni čak i kada su ostali delovi tela oštećeni do neprepoznatljivosti [6, 11].

S obzirom na činjenicu da postoje razlike u odontometrijskim podacima različitih populacija, čak i unutar iste populacije, neophodno je utvrditi određene antropološke karakteristike stanovništva, kako bi identifikacija bila moguća na osnovu merenja zuba [9, 12]. Prema tome, naša studija analizira vrednosti meziodistalnog promera gornjih stalnih sekutića i očnjaka karakterističnih za osobe muškog i ženskog pola stanovništva Srbije.

Murray i saradnici su utvrdili da rana stalna denticija predstavlja najbolji uzorak za merenje veličine zuba jer u tom uzrastu ima manje karijesa, povreda zuba, a i uglavnom nije

izražena atricija [13]. Shodno tome, ispitivanjem su obuhvaćene osobe starosti od 19 do 26 godina.

Meziodistalni i bukolingvalni promer stalnih zuba su dva najčešća korišćena i istražena parametra zuba koja se koriste u određivanju pola na osnovu merenja zuba [14]. Litha i saradnici su u svojoj studiji uporedili meziodistalnu širinu svih zuba i zubnog luka i dobili da je kod muškaraca veći meziodistalni promer svih zuba, a samim tim i zubnog niza. Takođe su utvrdili da kod upoređivanja meziodistalnog promera najveće odstupanje među polovima pokazali očnjaci [15]. Naša studija je ispitivala samo gornje sekutiće i očnjake i dobijene su veće vrednosti širine zuba kod muškaraca, nego kod žena.

Pamecha i Dayakara su ispitivali meziodistalnu širinu gornjih i donjih sekutića i očnjaka i pokazali da je meziodistalna širina veća kod muškaraca nego kod žena, i da su zubi sa desne strane vilice većeg meziodistalnog promera u odnosu na levu stranu [16]. I naša studija potvrđuje da postoji signifikantna razlika između polova u meziodistalnom promeru. Međutim, mi nismo pronašli značajnu razliku između desnih i levih zuba.

Peckmann i saradnici su pokazali da očnjaci i centralni sekutići ispoljavaju signifikantnu razliku među polovima [17]. U našem radu je dobijena signifikantna razlika meziodistalnog promera kod svih ispitivanih zuba između polova, s tim što je najveća razlika

kod gornjeg očnjaka. Verovatno je razlika u njihovim rezultatima veća zbog toga što u našoj studiji nisu uključeni pacijenti sa ortodontskim nepravilnostima.

Khangura i saradnici su izračunavali procenat polnog dimorfizma i dobili da je najveći procenat kod gornjeg očnjaka, a najmanji kod gornjih lateralnih sekutića [9]. To potvrđuje i naša studija, s tim što smo mi dobili veće vrednosti procenta polnog dimorfizma, u odnosu na njihove vrednosti. Veća vrednost procenta polnog dimorfizma gornjeg očnjaka u odnosu na ostale zube se objašnjava time što amelogeneza očnjaka traje duže od ostalih zuba, pa je veća debljina gleđi [9, 18]. Kako je već dokazano, prosečne dimenzije kruna su veće kod muškaraca nego kod žena [19, 20]. Iako postoje neslaganja u vezi sa etiologijom dentalnog polnog dimorfizma u ljudskoj populaciji, razvijene su neke teorije [20]:

- Period amelogeneze je duži kod muškaraca što rezultuje većom debljinom gleđi kod muškaraca u poređenju sa ženama i dovodi do razlike u dimenzijama zuba [18].

- Polni hromozomi takođe imaju uticaj na veličinu zuba. Za razliku od X hromozoma, Y hromozom utiče na vreme i brzinu razvoja

organizma i dovodi do sporijeg sazrevanja kod muskaraca [21].

- Polni dimorfizam može se objasniti i prisustvom bioloških varijacija unutar vrste i karakteristika je živih organizama. Nastanak bioloških varijacija se pripisuje uticaju genetike i faktora životne sredine [20, 22].

#### ZAKLJUČAK

Meziodistalni promeri gornjih sekutića i očnjaka pokazuju signifikantne razlike između polova, pa mogu biti korišćeni za određivanje pola u forenzičkoj praksi.

Vrednosti meziodistalnog promera gornjeg očnjaka pokazuju najveću razliku između polova, pa predstavljaju najpouzdaniji parametar za određivanje pola. Najmanje pouzdan parametar za određivanje pola su vrednosti meziodistalnog promera gornjeg lateralnog sekutića, koje pokazuju najmanju razliku između polova i najveću varijabilnost.

Merenje odontometrijskih parametara zbog svoje jednostavnosti može biti korišćeno u forenzičkoj praksi kao pomoćna metoda u identifikaciji pola, a kao osnovna metoda kada su zubi jedini dokaz u istrazi.

#### LITERATURA

1. Bhat VJ, Kamath GP. Age estimation from root development of mandibular third molars in comparison with skeletal age of wrist joint. *Am J Forensic Med Pathol.* 2007; 28(3): 238-241.
2. Grewal DS, Khangura RK, Sircar K, Tyagi KK, Kaur G, David S. Morphometric analysis of odontometric parameters for gender determination. *J Clin Diagn Res.* 2017; 11(8): ZC09-ZC13.
3. Hasegawa I, Uenishi K, Fukunaga T, Kimura R, Osawa M. Stature estimation formulae from radiographically determined limb bone length in a modern Japanese population. *Leg Med (Tokyo).* 2009; 11(6): 260-266.
4. Khangura RK, Sircar K, Grewal DS. Four odontometric parameters as a forensic tool in stature estimation. *J Forensic Dent Sci.* 2015; 7(2):132-136.
5. Vodanović M, Dumančić J, Galić I, Savić Pavićin I, Petrovečki M, Cameriere R, et al. Age estimation in archaeological skeletal remains: evaluation of four non-destructive age calculation methods. *J Forensic Odontostomatol.* 2011; 29(2): 14-21.
6. Shanbhag VL. Significance of dental records in personal identification in forensic sciences. *J Forensic Sci Med.* 2016; 2(1):39-43.
7. Banerjee A, Kamath VV, Satelur K, Rajkumar K, Sundaram L. Sexual dimorphism in tooth morphometrics: An evaluation of the parameters. *J Forensic Dent Sci.* 2016; 8(1): 22-27.
8. Srivastava R, Jyoti B, Jha P, Gupta M, Devi P, Jayaram R. Gender determination from the mesiodistal dimension of permanent maxillary incisors and canines: An odontometric study. *J Indian Acad Oral Med Radiol.* 2014; 26(3): 287-292.
9. Khangura RK, Sircar K, Singh S, Rastogi V. Sex determination using mesiodistal dimension of permanent maxillary incisors and canines. *J Forensic Dent Sci.* 2011; 3(2): 81-85.
10. Krishan K, Chatterjee PM, Kanchan T, Kaur S, Baryah N, Singh RK. A review of sex estimation techniques during examination of skeletal remains in forensic anthropology casework. *Forensic Sci Int.* 2016; 261: 165.
11. Narang RS, Manchanda AS, Singh B. Sex assessment by molar odontometrics in North Indian population. *J Forensic Dent Sci.* 2015; 7(1):54-58.
12. Iscan MY, Kedici PS. Sexual variation in bucco-lingual dimensions in Turkish dentition. *Forensic Sci Int.* 2003; 137(2-3): 160-164.
13. Murray PE, Stanley HR, Matthews JB, Sloan AJ, Smith AJ. Age-related odontometric changes of human teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002; 93(4): 474-482.
14. Sravya T, Dumpala RK, Guttikonda VR, Manchikatl PK, Narasimha VC. Mesiodistal odontometrics as a distinguishing trait: A comparative preliminary study. *J Forensic Dent Sci.* 2016; 8(2): 99-102.
15. Litha, Girish HC, Murgod S, Savita JK. Gender determination by odontometric method. *J Forensic Dent Sci.* 2017; 9(1): 44.
16. Pamecha S, Dayakara HR. Comparative measurement of mesiodistal width of six anterior maxillary and mandibular teeth in Rajasthan population. *J Indian Prosthodont Soc.* 2012; 12(2): 81-86.
17. Peckmann TR, Logar C, Garrido-Varas CE, Meek S, Pinto XT. Sex determination using the mesio-distal dimension of permanent maxillary incisors and canines in a modern

- Chilean population. *Science and Justice*. 2016; 56(2): 84-89.
18. Ramakrishnan K, Sharma S, Sreeja C, Pratima DB, Aesha I, Vijayabanu B. Sex determination in forensic odontology: A review. *J Pharm Bioallied Sci*. 2015; 7(Suppl 2): S398-S402.
  19. Davoudmanesh Z, Shariati M, Azizi N, Yekaninejad S, Hozhabr H, Kadkhodaei-Oliadarani F. Sexual dimorphism in permanent canine teeth and formulas for sex determination. *Biomedical Research*. 2017; 28(6): 2773-2777.
  20. Mitsea AG, Moraitis K, Leon G, Nicopoulou-Karayianni K, Spiliopoulou C. Sex determination by tooth size in a sample of Greek population. *Homo*. 2014; 65(4):322-329.
  21. Rani RM, Mahima VG, Patil K. Bucco-lingual dimension of teeth - An aid in sex determination. *J Forensic Dent Sci*. 2009; 1(2): 88-92.
  22. Aggarwal B, Parihar KS, Gorea RK, Kaushal S. Sexual dimorphism in bucco-lingual diameter of mandibular canines in Punjabi population. *J Indo Pac Acad Forensic Odontol*. 2010; 1(2):16-9.

UDK 618.4:519.23(497.11)"1961/2016"  
614.2:618(497.11)"1961/2016"  
COBISS.SR-ID 266457356

ISSN 0350-2899. - God. 43, br. 2 (2018), str. 55-61.

## TREND POROĐAJA ZAJEČARSKOG PORODILIŠTA OD 1961. DO 2016. GODINE

## TREND OF DELIVERY IN ZAJECAR MATERNITY HOSPITAL FROM 1961 TO 2016

Vera Najdanović Mandić, Bratimirka Jelenković, Dušan Bastać

ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR, DISPANZER ZA ŽENE

**Sažetak:** „Bela kuga“ ili depopulacija Zaječarskog okruga i Timočke krajine nije prolazna pojava, već je decenijama prisutna, sve više dolazi do izražaja i uslovljena je tokovima života. Cilj rada je da se pokaže trend porođaja Zaječarskog porodilišta u periodu od 55 godina: od 1961. do 2016. godine. Kao metod rada korišćena je retrospektivna analiza porođajnog i operativnog protokola u navedenom periodu. Iz dostupnih protokola Zaječarskog porodilišta od 1961. do 2016. godine može se uočiti da je od 44361 rođene dece, ukupan broj porođaja per vias naturalis 37791 (85,19%), dok je operativno rođeno carskim rezom (sectio cesarea-CR) 6570 (14,81%). U prvoj godini ispitivanja (1961) broj porođaja je bio 645/661 (97,58%) i operativno je završeno svega 16 (2,42%). Naredne dve decenije, od 1961. do 1983. godine, predstavljaju „zlatno doba“ Zaječarskog porodilišta i tada je dostignut apsolutni maksimum od 1176 porođaja, pri čemu je 124 (10,54%) završeno operativno. Nakon dve „zlatne“ decenije slede više od tri kada broj porođaja kontinuirano pada. Najmanje porođaja bilo je 2016. godine sa samo 370 porođaja i 150 (40,54%) carskih rezova. Maksimalan broj carskih rezova desio se 2015. godine kada je registrovano 185 (43,22%) CR, dok je porođaja bilo 243/428 (56,78%). Prema paritetu porođenih žena u Zaječarskom porodilištu dominiraju prvorotke (primipare). Tako je bilo nekada, a tako je i sada. Na početku ispitivanog perioda (1961. godine) od 661 porođene žene 417 (63,08%) su prvorotke, drugorotki je bilo 190 (28,74%), a multipare 54/661 (8,17%). Godine 2016. od 370 porođenih žena 209 (56,49%) su prvorotke, bilo je 115 drugorotki 31,08%, a višerotki 46/370 (12,43%). Uočeni pad broja porođaja potvrđuje poslednji popis stanovnika Srbije iz 2011. godine koji beleži negativni prirodni priraštaj Srbije -5,2‰, a najmanji procenat prirodnog priraštaja bio je u Zaječarskom, Borskom, Topličkom i Pirotskom okrugu. Sem što se smanjuje broj stanovnika našeg kraja još brže se smanjuje broj žena fertileg doba (15-49. godine), te se u narednim godinama ne može ni očekivati pozitivna promena uočenog trenda, a samim tim biološka budućnost našeg kraja postaje neizvesna. Možemo da zaključimo da su 1961. godine porođaji mnogo ređe završavani CR (2,42%). U 2016. godini bilo je najmanje porođaja, a neopravdano je porastao broj CR (40,54%).

**Ključne reči:** Trend porođaja, carski rez.

**Summary:** "The Birth Dearth" or depopulation of Zajecar district and the Timok region is not a passing phenomenon but it has been present for decades and becoming more prominent, affected by the flow of life. The aim of this paper is to show the trend of the birth in Zajecar maternity hospital in the past 55 years: from 1961 to 2016. The retrospective analysis of the birth and operational protocol for the past 55 years (1961-2016) were used as the work method. According to the available protocols of Zajecar Maternity Hospital (between 1961 and 2016), 44361 children were born, the total number of deliveries per vias naturales was 37791 (85.19%) while per Cesarea was 6570 (14.81%). In the first year of the study (1961), the number of deliveries was 661/645 (97.58%) per vias naturales and only 16 operations were completed (2.42%). The next two decades (between 1961 and 1983) represent the "golden age" of the Zajecar maternity hospital and at that time the absolute maximum of 1176 births was reached, with 124 (10.54%) deliveries surgically completed. After two "golden" decades, in the following three decades the number of births was continuously decreasing. The lowest number of deliveries was in 2016 with only 370 births of which 150 (40.54%) ended in cesarean section. The maximum number of caesarian sections occurred in 2015 when 185 (43.22%) C-sections were registered in comparison to 243 (56.78%) per vias naturales out of 428 deliveries in total. In Zajecar Maternity Hospital primiparae have been predominant. In 1961, total number of women who gave birth was 661, primiparae - 417 (63.08%), women with one

Adresa autora: Vera Najdanović Mandić, Zdravstveni Centar Zaječar, Dispanzer za žene

E-mail: veranajdanovicmandic@gmail.com

Rad primljen: 25.08.2017. Elektronska verzija objavljena: 01.08.2018.

www.tmg.org.rs

child 190 (28.74%) and multiparae 54 (8.17%). In 2016, 370 women gave birth, 209 (56.49%) were primiparae, with one child 115 (31.08%) and multiparae 46 (12.43%). The observed decline in births was confirmed by the last census in Serbia in 2011, which recorded a negative natural increase -5.2 ‰ in Serbia, and the lowest percentage of natural growth was in Zajecar, Bor, Toplica and Pirot. As the number of inhabitants of our region decreases, the number of women in the fertile period (15-49 years) is even more rapidly decreasing, and in the following years we cannot expect a positive change in the observed trend. Thus, the biological future of our region becomes uncertain. We can conclude that in 1961, most child births rarely ending with CR (2.42%) while in 2016 we had fewer births but the increased number of caesarean sections (40.54%).

**Key words:** Trend of delivery, Caesarean section.

#### UVOD

„Bela kuga“ ili depopulacija Zaječarskog okruga i Timočke krajine nije prolazna pojava, već je decenijama prisutna, sve više dolazi do izražaja i uslovljena je tokovima života [1, 2, 3]. Dok se broj porođaja per vias naturalis smanjuje, procenat operativno završenih porođaja raste. To je problem sa kojim se suočavaju mnoge zemlje [4]. U poslednje vreme broj carskih rezova se povećava širom sveta. U Evropi porođaji putem carskog reza su povećani od 172,49 na 1000 živorođene dece u 1997.god na 253,23 u 2010. godini [5]. Promene u profilu rizika majke i deteta i povećanje broja elektivnih carskih rezova se smatra važnim uzrokom ovog povećanja. Ostali faktori, kao povećana tendencija da se izbegne rizik i obilje informacija putem medija ima važan udeo u tom povećanju. Uz intraoperativne i postoperativne rizike, komplikacije koje utiču na kasnije trudnoće moraju se takođe uzeti u obzir. Naučni progres, socijalne i kulturne promene zajedno sa pravnom regulativom dovele su do fundamentalnih promena u stavu prema carskom rezu. S druge strane, carski rez je udružen sa povećanim rizikom za majku i dete i treba samo biti izvršen kada ima jasne prednosti. Zato sectio cesarea ne treba da se smatra alternativom iste vrednosti u odnosu na

spontane porođaje i treba ga razmatrati sa posebnim oprezom.

#### CILJ RADA

Cilj rada je da se pokaže trend porođaja Zaječarskog porodilišta od 1961. do 2016. godine i analiziraju svi relevantni faktori koji utiču na opadanje broja porođaja per vias naturalis a veliki porast sectio cesarea.

#### METOD RADA

Kao metod rada korišćena je retrospektivna analiza porođajnog i operativnog protokola u periodu koji obuhvata 56 godina, od 1961. do 2016. godine. Podaci su obrađeni deskriptivnom statistikom, linearnim trendom i hi-kvadrat testom iz statističkog paketa programa Excel.

#### REZULTATI RADA

Iz dostupnih protokola Zaječarskog porodilišta od 1961. do 2016. godine može se uočiti da je ukupan broj porođaja 44361, od toga 37791 porođaja per vias naturalis a sectio cesarea 6570 što je prikazano za svaku godinu u TABELI 1.

TABELA 1 : BROJ POROĐAJA I SECTIO CESAREA iz porođajnog i operativnog protokola ZC  
ZAJEČAR od 1961. do 2016. godine.

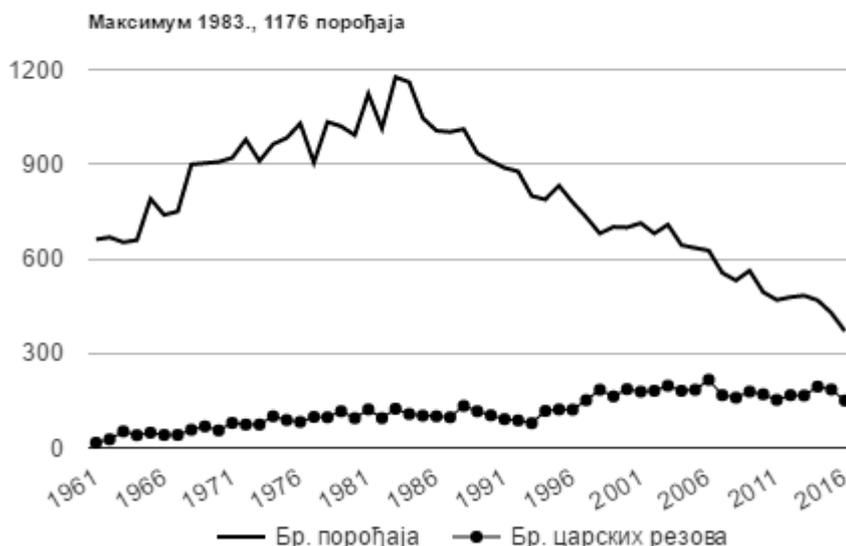
TABLE 1 : Total number of childbirth and cesarean sections from 1961 to 2016, data from delivery and  
operative protocols, Medical center of ZAJEČAR

godina	br. porođaja	%	br. carskih rezova	%	UKUPNO
1961	645	97.58%	16	2.42%	661
1962	641	95.96%	27	4.04%	668
1963	600	92.02%	52	7.98%	652
1964	619	93.93%	40	6.07%	659
1965	742	93.92%	48	6.08%	790
1966	698	94.45%	41	5.55%	739
1967	709	94.53%	41	5.47%	750
1968	842	93.66%	57	6.34%	899
1969	835	92.47%	68	7.53%	903
1970	852	93.94%	55	6.06%	907
1971	841	91.41%	79	8.59%	920
1972	904	92.43%	74	7.57%	978
1973	836	91.87%	74	8.13%	910
1974	863	89.62%	100	10.38%	963
1975	895	91.05%	88	8.95%	983
1976	947	92.03%	82	7.97%	1029
1977	807	89.17%	98	10.83%	905
1978	937	90.62%	97	9.38%	1034
1979	904	88.63%	116	11.37%	1020
1980	898	90.52%	94	9.48%	992
1981	1001	89.14%	122	10.86%	1123
1982	919	90.72%	94	9.28%	1013
1983	1052	89.46%	124	10.54%	1176
1984	1053	90.78%	107	9.22%	1160
1985	944	90.25%	102	9.75%	1046
1986	906	90.06%	100	9.94%	1006
1987	905	90.32%	97	9.68%	1002
1988	878	86.84%	133	13.16%	1011
1989	819	87.59%	116	12.41%	935
1990	807	88.68%	103	11.32%	910
1991	797	89.75%	91	10.25%	888
1992	790	90.08%	87	9.92%	877
1993	721	90.24%	78	9.76%	799
1994	671	85.15%	117	14.85%	788
1995	710	85.34%	122	14.66%	832
1996	658	84.47%	121	15.53%	779
1997	581	79.37%	151	20.63%	732
1998	496	72.94%	184	27.06%	680
1999	538	76.75%	163	23.25%	701
2000	513	73.39%	186	26.61%	699
2001	535	75.04%	178	24.96%	713
2002	499	73.38%	181	26.62%	680
2003	511	72.18%	197	27.82%	708
2004	462	71.85%	181	28.15%	643
2005	450	70.98%	184	29.02%	634
2006	410	65.50%	216	34.50%	626
2007	388	69.91%	167	30.09%	555
2008	372	70.06%	159	29.94%	531
2009	384	68.33%	178	31.67%	562
2010	324	65.59%	170	34.41%	494
2011	317	67.59%	152	32.41%	469
2012	311	65.06%	167	34.94%	478
2013	317	65.63%	166	34.37%	483
2014	274	58.55%	194	41.45%	468
2015	243	56.78%	185	43.22%	428
2016	220	59.46%	150	40.54%	370
<b>UKUPNO</b>	<b>37791</b>	<b>85.19%</b>	<b>6570</b>	<b>14.81%</b>	<b>44361</b>

U ovom periodu od 55 godina bilo je 37791 porođaja per vias naturalis (85,19%), a operativno je završeno carskim rezom (CR)

6570 (14,81%) porođaja i to je prikazano na GRAFIKONU 1.

GRAFIKON 1. Poređenje ukupnog broj porođaja i carskih rezova od 1961. do 2016. godine  
CHART 1. Comparison of the total number of childbirth and cesarean sections from 1961 to 2016



Komparacija broja porođaja i sectio cesarea u ključnim godinama: 1961, 1983 i 2016 se visoko

signifikantno razliku, što pokazuje statistička obrada X<sup>2</sup> testom (TABELA 2)

TABELA 2. Komparacija broja porođaja i sectio cesarea u važnim godinama i statistika X<sup>2</sup> testom  
TABLE 2. Comparison between number of childbirth versus sectio cesare in important date and statistical X<sup>2</sup> test

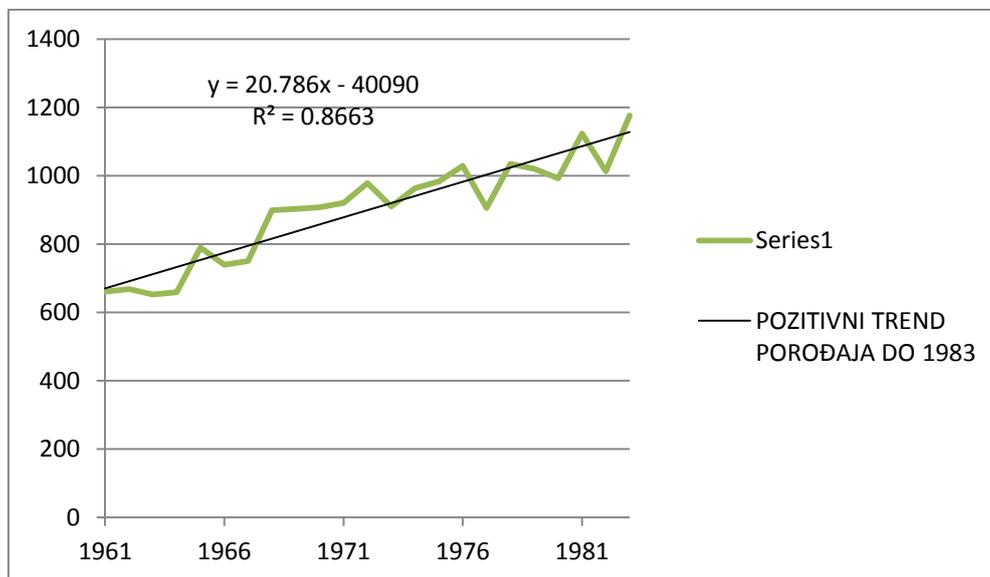
	Br. porođaja	Br. carskih rezova	X kvadrat
1961	661	16	
1983	1176	124	
2016	370	150	
		P<0,005	24.65846

U prvoj godini ispitivanja (1961. godina) broj porođaja je 661 i operativno je završeno svega 16 (2,42%). Naredne dve decenije od 1961. do 1983. godine predstavljaju „zlatno doba“ zaječarskog porodilišta i tada je dostignut maksimum 1176 porođaja, pri čemu je mali broj 124 (10,54%) završen operativno (slika 2).

Statističkom obradom nađen je visoko signifikantan pozitivan linearni trend, što se vidi iz jednačine  $y = 20,78x - 40090$ , gde je koeficijent korelacije trenda preko 0,80, što označava funkcionalnu povezanost porasta porođaja u funkciji vremena ( $R^2 = 0,866$ ).

GRAFIKON 2. Pozitivni linearni trend funkcionalne povezanost porasta broja porođaja 1961 - 1983. godine

CHART 2. Positive linear trend of functional connection with increase childbirths number from 1961 to 1983.

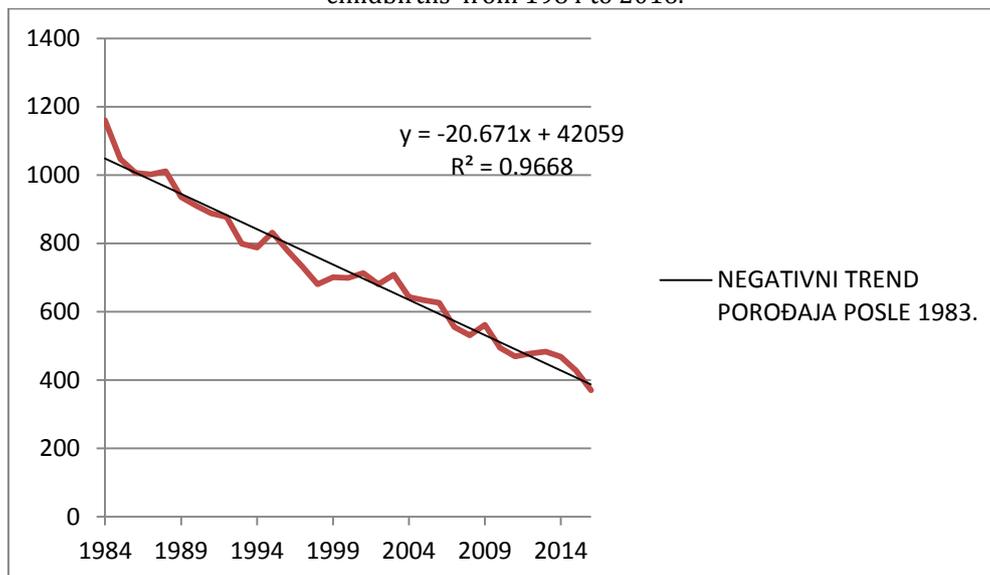


Nakon dve „zlatne“ decenije sledi period od tri decenije kada broj porođaja kontinuirano pada. (GRAFIKON 3). Najmanje porođaja je bilo 2016. godine koju smo završili sa 370 rođene dece, porođaja per vias 220 (59,46%) i 150 (40,54%) CR. Statističkom obradom nađen je

visoko signifikantna linearni trend, što se vidi iz iz jednačine  $y = -20,67x + 42059$ . Koeficijent korelacije trenda je  $R^2 = 0,966$  i označava još jaču funkcionalnu povezanost opadanja broja porođaja 1984-2016. godine u odnosu na porast porođaja od 1961-1983.

GRAFIKON 3. Linearni trend prikazuje funkcionalnu povezanost opadanja broja porođaja 1984 - 2016. godine

CHART 3. Negative linear trend of functional connection with a reduction in the number childbirths from 1984 to 2016.



Smanjenje ukupnog broja porođaja od 1961. do 2016. je 44%.

Relativno gledano: Procentualno, najviše carskih rezova je bilo 2015. godine kada smo imali 428 rođene dece: 243 (56,78%) porođaja i 185 (43,22%) carskih rezova CR.

Prema paritetu porođenih žena u našem porodilištu dominiraju prvorođene (TABELA 3). Tako je bilo nekada, a tako je i sada. Na početku ispitivanog perioda (1961. godina) od 661 porođene žene 417 (63,08%) su prvorođene, a drugorođene je 190 (28,74%). Godine 2016. od 370 porođenih žena 209 (56,49%) su prvorođene, dok je drugorođene 115 (31,08%).

Tabela. 3. Porođene žene u zaječarskom porodilištu po paritetu: nekad - 1961. i sada - 2016.

Table 3 Delivered women in Zajecar maternity hospital: once - in 1961 and now - 2016.

Porođene žene i njihova rodnost (paritet)											
Godina	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	Suma
1961.	417 63.08%	190 28.74%	34 5.14%	8 1.21%	5 0.76%	4 0.6%	2 0.3%	/	/	1 0.15%	661
2016.	209 56.49%	115 31.08%	32 8.65%	9 2.43%	2 0.54%	1 0.27%	1 0.27%	1 0.27%	/	/	370

#### DISKUSIJA

Problem mnogih zemalja u svetu je rastući procenat operativno završenih porođaja carskim rezom. Od značaja je inostrana studija o carskim rezovima iz 150 zemalja sveta u vremenskom rasponu od 1990. do 2014. godine. Zaključak te studije da je 18,6% svih rođenja u svetu završeno carskim rezom. Konkretni procenat CR je uslovljen razvojem i finansijama pojedine zemlje. Tako Latinska Amerika i Karibi imaju najveći procenat CR 40,5%, zatim Severna Amerika 32,3%, Okeanija 31%, Evropa 25%, Azija 19,2 i Afrika 7,3% [4]. Interesantno je uporediti ove podatke sa našim ispitivanjem. U poslednje 3 godine procentualno smo se izjednačili sa Latinskom Amerikom i Karibima.

Jedna od tema 60. Ginekološko Akušerske Nedelje 2016 godine koju je organizovala Ginekološko- Akušerska Sekcija Srpskog lekarskog Društva bila je carski rez. Više autora je saopštilo svoje rezultate koji imaju slične vrednosti. Tako su akušeri sa Klinike za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog Centra Srbije referisali da se kod njih broj porođaja smanjio od 1987. godine sa 8910 na 6892 u 2014, što je relativno 23% po godini, dok je procenat CR porastao od 7,4% na 32%. [6,7,8]

Sa GAK „Narodni front“ su referisali da je broj porođaja 2014. godine bio 6840 i 32% CR,

a 2015. godine broj porođaja je 7055 i 30% CR. [6]

U Zaječaru procenat CR je preko 40% u poslednje 3 godine: 2014. godine - 41,45%, 2015. godine - 43,22% [9] i 2016. godine - 40,54%.

U Zaječarskom porodilištu 1961. godine perinatalni mortalitet je 34,59‰; 1985-1989. je 19,18‰; 2003-2005. je 14,95‰; 2008-2010. je 11,22‰; 2015. je 18,48‰ [5]. Zabrinjavajuće je da porast broja carskih rezova nije doveo do snižavanja perinatalnog mortaliteta (npr. 18,48‰ u 2015. godini, pri maksimalnom udelu carskih rezova - 43,22% - u ukupnom broju porođaja).

Uočeni pad broja porođaja potvrđuje poslednji popis stanovnika Srbije iz 2011. godine koji beleži negativni prirodni priraštaj Srbije - 5,2‰, a najmanji procenat prirodnog priraštaja bio je u Zaječarskom, Borskom, Topličkom i Pirotskom okrugu.

Sem što se smanjuje broj stanovnika našeg kraja, još brže se smanjuje broj žena fertilnog doba (15-49. godine), te se u narednim godinama ne može ni očekivati pozitivna promena uočenog trenda, a samim tim biološka budućnost našeg kraja postaje neizvesna.

## ZAKLJUČAK

Pre 55 godina, davne 1961. godine, porođaji su se mnogo ređe završavali carskim rezom CR (2,42%). Zlatni period rastućeg povećanog trenda porođaja trajao je oko 2 decenije, od 1961. do 1983. i ove decenije predstavljaju „zlatno doba“ Zaječarskog porodilišta jer je dostignut apsolutni maksimum od 1176 porođaja, od toga per vias naturalis 1052 (89,46%), pri čemu je 124/1176 (10,54%) završeno operativno. Od 1984. god. počinje period opadanja broja porođaja. Najzad, 2016. godine je drastično manji broj porođaja, samo 370 ili tri puta manje. Broj carskih rezova je

porastao neopravdano jer se nedovoljno poštuju indikacije, a prenebegava mogućnost perioperativnih komplikacija. Promene u profilu rizika majke i deteta i povećanje broja elektivnih carskih rezova kao i povećana tendencija majki da se izbegne rizik i množvo informacija putem medija imaju važan udeo u tom povećanju. Naučni progres, socijalne i kulturne promene zajedno sa pravnom regulativom dovele su do fundamentalnih promena u stavu prema carskom rezu. S druge strane, carski rez je udružen sa povećanim rizikom za majku i dete i treba samo biti izvršen kada ima jasne prednosti.

## LITERATURA

1. Todorović M. Aktuelno stanje u razvitku stanovništva grada Zaječara – „Bela kuga“ i posledice njenog širenja. *Razvitak* 2013;52(243-244):131-142
2. Radovanović O., Tošić S. i Radosavljević J. Timočka Krajina – oblast najdubljeg demografskog starenja u Srbiji. *Timočki medicinski glasnik* 2016;41(Suppl. 1):47-48
3. Zdravković G. Bela kuga u Zaječarskom okrugu i depopulacija u Srbiji. *Timočki medicinski glasnik* 2016;41(Suppl. 1):53-54
4. Betrán AP, Ye J, Moller AB, Zhang J, Gülmezoglu AM, Torloni MR. *PLoS One* 2016;11(2):e0148343. doi: 10.1371/journal.pone.0148343
5. Mylonas, I; Friese, K. Indications for and Risks of Elective Cesarean Section *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(29-30): 489-95.
6. Zbornik radova 60. GAN GAS SLD, Beograd, 2016: Z.Mladenović Bogdanović, Blizanačka trudnoća i carski rez, str. 66-68
7. Zbornik radova 60. GAN GAS SLD, Beograd, 2016:A.Dobrosavljević i grupa autora, Prediktivni faktori uspeha vaginalog porođaja nakon carskog reza, str. 168-174
8. Zbornik radova 60. GAN GAS SLD, Beograd, 2016:A.Radovanović, S.Rakić i ostali, Maternalni morbiditeti i komplikacije prevremenog porođaja završenog cr, str. 211- 219
9. Zbornik radova 60. GAN GAS SLD, Beograd, 2016:Najdanović Mandić V, Trend carskih rezova na GA odeljenju u Zaječaru od 1961. do 2015. godine, str. 257-261

UDK 616.127-079.4  
COBISS.SR-ID 266449932

ISSN 0350-2899. - God. 43, br. 2 (2018), str. 62-71.

## TAKOTSUBO KARDIOMIOPATIJA

## TAKOTSUBO CARDIOMIOPATHY

*Dragana Adamović, Vladimir Mitov, Aleksandar Jolić, Milan Nikolić, Marko Dimitrijević*

ODELJENJE INVAZIVNE KARDIOLOGIJE, ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR

**Sažetak:** Takotsubo kardiomiopatija se karakteriše prolaznom regionalnom sistolnom disfunkcijom koja zahvata vrh i/ili srednji deo leve srčane komore, u odsustvu značajne koronarne bolesti. Prethodi joj psihički ili fizički stres. Javlja se u 1,5- 2,5% pacijenata sa sumnjom na akutni koronarni sindrom. Bolest je zastupljenija kod osoba ženskog pola, u starijoj životnoj dobi. Takotsubo kardiomiopatija se prezentuje bolovima u grudima, elektokardiografskim promenama i minimalnim porastom kardospecifičnih enzima. Patofiziološki mehanizam nastanka Takotsubo kardiomiopatije nije još uvek sasvim razjašnjen. Bolesnica, starosti 69 godina, američki državljanin, primljena je na Odeljenje Invazivne kardiologije u Zaječaru zbog bolova u grudima, nastalih nakon intenzivnog stresa, praćenog EKG promenama u vidu ST elevacija od V1-3. Na prvom urađenom transtorakalnom ehokardiografskom pregledu opisane su zone hipokinezije do akinezije u apikalnim i medijalnim segmentima leve komore, procenjena je ejecciona frakcija leve komore (EF) na 45%. Odmah po prijemu urađena je selektivna angiografija koronarnih arterija na kojoj nisu uočene angiografski značajne stenozе. Postavljena je klinička sumnja na Takotsubo kardiomiopatiju. Bolesnica je sve vreme hospitalizacije hemodinamski stabilna, bez novih tegoba. Tretirana terapijom akutnog koronarnog sindroma kao i beta-blokatorom, inhibitorom angiotenzin konvertaze (ACEI) i statinom. Kardiospecifični enzimi lako povišeni kao i nivo BNP-a. Na ponovljenom transtorakalnom ehokardiografskom pregledu dolazi do poboljšanja: registrovana je hipokinezija distalnih segmenata leve komore, sa baloniranjem vrha leve komore, uz procenjenu EF na 50-54%.

**Ključne reči:** Takotsubo kardiomiopatija, Sindrom tranzitornog baloniranja vrha leve komore, Stres kardiomiopatija

**Summary:** Takotsubo cardiomyopathy is characterized by transient regional systolic dysfunction, which involves the tip and/ or middle part of the left ventricular chamber, in the absence of a significant coronary disease. Physical or mental stress has preceded. It occurs in 1.5 to 2.5% of patients with suspected acute coronary syndrome. The illness is more common in elderly females than males. Takotsubo cardiomyopathy is presented with chest pain, electrocardiographic changes and a minimal increase in cardiac-specific enzymes. The pathophysiological mechanism of Takotsubo cardiomyopathy is not yet completely explained. The 69-year-old patient, an American citizen, was admitted to the Department of Invasive Cardiology in Zajecar due to pain in the chests caused by intense stress, followed by ECG changes in the form of ST elevations from V1-3. At the first transthoracic echocardiographic examination, the areas of hypokinesia to the akinesia in the apical and medial segments of the left ventricle were described, and left ventricle ejection fraction EF was estimated to be 45%. Immediately after reception, selective angiography of coronary arteries was performed but angiographically significant stenosis was not observed. Clinical suspicion of Takotsubo cardiomyopathy was established. The patient was stable throughout the hospitalization, without any new symptoms. She was treated with angiotensin convertase inhibitor(ACEI), beta blocker, statin and acute coronary syndrome therapy. Cardiospecific enzymes were slightly increased as well as BNP levels. On repeated transthoracic echocardiographic examination finding was improved: hypokinesia of distal segments of the left ventricle, with left ventricular ballooning, and estimated EF 50-54% was registered.

**Key words:** Takotsubo cardiomyopathy, Transitory left ventricle ballooning, Stress cardiomyopathy

## UVOD

Sindrom tranzitornog baloniranja vrha leve komore ili Takotsubo kardiomiopatija se karakteriše prolaznom regionalnom sistolnom disfunkcijom koja zahvata vrh i/ili srednji deo leve komore u odsustvu značajne koronarne bolesti [1]. Takotsubo kardiomiopatija se prezentuje bolovima u grudima, elektokardiografskim promenama i minimalnim porastom kardospecifičnih enzima [2].

Takotsubo kardiomiopatija je prvi put opisana od strane Satoa i saradnika u Japanu. Bolest se javlja i u Evropi kao i u Severnoj Americi. Naziv Takotsubo kardiomiopatija potiče od japanske sprave za hvatanje hobotnica (keramička posuda koja ima uzak vrat i široku osnovu – bazu).

*Epidemiološke karakteristike*

Takotsubo kardiomiopatija se javlja u 1,5 do 2,5% pacijenata sa sumnjom na akutni koronarni sindrom [2]. Bolest se javlja uglavnom kod osoba ženskog pola. U Međunarodnom Takotsubo registru (sačinjen od 26 centara u Evropi i Sjedinjenih Američkim Država) kod 1750 pacijenata sa Takotsubo kardiomiopatijom 89,9% su žene sa prosečnom starošću od 66,4 godine [3]. Retko se javlja kod mladih, ali zabeležen je i slučaj kod pacijenta od svega 10 godina [4]. Daleko češće se javlja kod starije populacije, naročito kod osoba u sedmoj i osmoj deceniji života [2].

*Patogeneza*

Patofiziološki mehanizam nastanka Takotsubo kardiomiopatije nije još uvek sasvim razjašnjena. Hipoteze su:

**Spazam epikardnih koronarnih arterija** nastao kao posledica lučenja velike količine kateholamina pod uticajem prethodnog stresa [5].

**Direkna kateholaminska povreda miokarda.** Smatra se da kateholamini mogu svojim direktnim dejstvom da oštete kardiomiocite. Oni posredstvom cikličnog adenozinmonofosfata (cAMP) kao i rastom koncentracije slobodnih radikala dovede do značajnog porasta intracelularne koncentracije jona Ca<sup>++</sup>, koji potom dovodi do aktivacije proteolitičkih enzima ili degradacije miofibrila. Razlog zahvatanja samo distalne dve trećine

leve komore ovim procesom objašnjava se činjenicom da je zbog većeg broja alfa i beta receptora vrh srca prirodno osetljiviji na uticaj kateholamina [2].

**Disfunkcija koronarne cirkulacije** može biti u osnovi Takotsubo kardiomiopatije. Postoje radovi u kojima se koristi TIMI frame count metoda (brojanje frejmova potrebnih da intrakoronarno dat kontrast pređe rastojanje između dve prethodno određene tačke duž magistralne koronarne arterije), na osnovu koje je utvrđeno da postoji značajno sporiji protok kontrasta u epikardnim koronarnim arterijama u odsustvu hemodinamski značajne stenozе [6].

**Dinamička opstrukcija leve komore.**

Ova hipoteza nastala je kao rezultat ehokardiografski uočenog gradijenta pritiska u šupljini leve komore kod bolesnika sa ovom kardiomiopatijom. U ovoj bolesti je kao posebna karakteristika opisano postojanje sigmoidnog septuma i "labavog mitralnog aparata", odnosno postojanje hipertrofije miokarda u središnjem delu septum. Ovakva izgled leve komore bi trebalo da predstavlja preduslov za razvoj Takotsubo kardiomiopatije [7]. U radu Merli-a i saradnika [7] sam mehanizam nastanka bolesti bi bio sledeći. Povećano lučenje kateholamina dovelo bi, s jedne strane, do smanjenja subendokardne perfuzije, a sa druge strane, usled inotropnog dejstva na miokard i nastanka hiperkontraktilnosti bazalnih delova leve komore nastala bi intrakavitarna opstrukcija u levoj komori, koja bi je praktično podelila na dva dela – donji deo koji bi radio pod normalnim pritiskom i gornji deo u kome bi vladao izrazito visok pritisak. Povišen telesistolni pritisak u apikalnom delu leve komore bi povećanjem zidnog stresa povećao potrošnju kiseonika. Oba ova mehanizma vode do ishemiје i poremećaja kontraktilnosti. [7]. Većina bolesnika sa Takotsubo kardiomiopatijom podvrgnuta je ehokardiografskom pregledu na kome je procenat bolesnika kod kojih je opisano postojanje intrakavitarnog gradijenta, odnosno gradijenta u izlaznom traktu leve komore bio 0-18% [2, 4, 8]. Najverovatnije je da na nastajanje ove ne-ishemijske kardiomiopatije utiče istovremeno više faktora i to vasospazam, neadekvatna mikrocirkulacija i pojačan odgovor na kateholamine koji su izlučeni u stresu.

#### *Klinička slika*

Takotsubo kardiomiopatija se prezentuje iznenadnim bolovima u grudima, ređe dispnejom, lupanjem srca, mučninom ili iznenadnim gubitkom svesti. Ovoj kardiomiopatiji u najvećem broju slučajeva prethodi intenzivan emocionalni ili fizički stres. Tako, među 1759 pacijenata u studiji Međunarodni Takotsubo registar, 36% pacijenata je imalo fizički okidač (post traumatske, prelomi), 27,7% je prijavilo emocionalni okidač (smrtni slučaj u porodici, strah, međuljudski sukobi), 7,8% je imalo fizičke i emocionalne okidače, dok 28,5% nije imalo vidni okidač [3]. Iz studije Međunarodnog Takotsubo registra nalazimo da je najčešći simptombol u grudima (75,9%), zatim dispneja (46,9%) i sinkopa 7,7% [3]. Kod nekih pacijenata se mogu razviti simptomi i znaci srčane insuficijencije. U 10% pacijenata se razvija klinička slika kardiogenog šoka [3]. Ventikularne tahikardije i iznenadni srčani zastoje su, takođe, zabeleženi kod bolesnika sa Takotsubo kardiomiopatijom [4, 9, 10, 11]. Posle ovako dramatične prezentacije, kod većine bolesnika dolazi do popravljanja hemodinamskog stanja i postepenog oporavka. Smrtni ishodi su retki, oko 1% bolesnika [2].

#### *Elektrokardiografske karakteristike*

Elektrokardiografske (EKG) promene kod bolesnika sa sindromom apikalnog baloniranja, podsećaju na promene koje se viđaju kod akutnog infarkta miokarda. Najčešće promene na EKG kod ovih bolesnika su promene na nivou ST segmenta i/ili T talasa. Najizraženije su u prekordijalnim odvodima. Parkonen i saradnici u svom radu [12] su došli do zaključka da je najčešća EKG promena u Takotsubo kardiomiopatiji ST elevacija u prekordijalnim odvodima. Templin i saradnici su našli da se ST-depresija u prekordijalnim odvodima javlja u 7,7% sindroma apikalnog baloniranja [3]. Tipična elektrokardiografska promena podrazumeva pojavu elevacije ST segmenta u odvodima V2-V6, koja je obično kratkotrajna (ponekad svega nekoliko časova), a smenjuje je formiranje dubokih negativnih T talasa uz znatno produženje QTc intervala. Negativni T talasi dostižu maksimum trećeg dana, zatim postaju plići postepeno, da bi u periodu između druge i treće nedelje došlo do njihovog ponovnog produblivanja, nakon čega sledi

postepena, često usporena normalizacija [13, 14].

#### *Laboratorijske analize*

Nivo moždanog natriuretskog peptida (BNP) je povišen kod većine pacijenata sa Takotsubo kardiomiopatijom [3, 15]. Wittstein i saradnici su pratili vrednost BNP-a kod ovih bolesnika i kod većine ustanovili znatno povećanje vrednosti, ali opet za razliku od akutnog infarkta miokarda, nivo BNP-a kod ovih bolesnika nije bio u korelaciji sa ishodom bolesti. Ova diskrepanca mogla bi se objasniti time i da je razlog izrazitog povišenja vrednosti BNP-a, kod bolesnika sa Takotsubo kardiomiopatijom u povećanom zidnom stresu nastalom usled hiperkontraktilnosti bazalnih segmenata koji dovodi do opterećenja pritiskom distalnog dela leve komore, slično kao kod bolesnika sa hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom [16, 17]. Postoje radovi u kojima je praćen nivo kateholamina u plazmi kod bolesnika sa Takotsubo kardiomiopatijom [4, 16, 17]. Tako je Wittson sa saradnicima serijskim praćenjem i poređenjem vrednosti BNP i kateholamina kod bolesnika sa Takotsubo kardiomiopatijom i bolesnika sa Killipom III akutnog infarkta miokarda došao do zaključka da je nivo kateholamina 2 do 3 puta veći kod bolesnika sa Takotsubo kardiomiopatijom, što ukazuje da je uloga kateholamina u nastanku ove bolesti od velikog značaja i da povišene vrednosti kateholamina u krvi nisu rezultat samo akutno nastale srčane slabosti i reakcije organizma na stres. Kod većine bolesnika sa Takotsubo kardiomiopatijom je povišen nivo serumskog troponina [3]. Takođe, i nivo serumskih vrednosti kreatinin fosfokinaze kao i MB izoenzima je povišen kod ovih bolesnika [4, 8, 14] s tim što se dinamika ovih kardiospecifičnih markera razlikuje u odnosu na akutni infarkt miokarda. Kod Takotsubo kardiomiopatije maksimalne vrednosti serumskog troponina, kreatin-kinaze i MB izoenzima se nalaze tokom prvog dana hospitalizacije. Maksimalne vrednosti ovih biomarkera nekroze miokarda u Takotsubo kardiomiopatiji nikada ne dostignu „infarktne“ vrednosti i to bez obzira na veliku zonu asinergije leve komore [2].

#### *Ehokardiografske karakteristike*

U Takotsubo kardiomiopatiji globalna sistolna funkcija leve komore, u akutnoj fazi oboljenja

obično je snižena, sa prosečnim vrednostima ejectionne frakcije od 41% [3]. Postoje dokazi u radovima, da je u jednoj trećini slučajeva u Takotsubo kardiomiopatiji zahvaćena prolaznom disfunkcijom i leva i desna komora [18, 19-21]. Oporavak funkcije leve komore je obično brz i potpun, traje od jedne do nekoliko nedelja [2, 6, 13, 17, 22]. U akutnoj fazi ove bolesti postoji tipičan poremećaj kontraktilnosti leve komore i to akinezija apikalnog i medijalnog dela leve komore uz očuvanu kontraktilnost (ili hiperkontraktilnost) bazalnih segmenata, što daje karakterističan izgled apikalnog baloniranja [2, 16, 22, 23].

#### *Patohistološke karakteristike*

Patohistološki nalaz je u ovoj kardiomiopatiji nespecifičan i uglavnom se sastoji od blage do umerene intersticijalne infiltracije mononuklearnim limfocitima i makrofagama uz slabo izraženu intersticijalnu fibrozu i contraction band nekrozu kardiomiocita [14, 23].

#### *Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza*

U postavljanju dijagnoze Takotsubo kardiomiopatije problem najčešće predstavlja velika sličnost između kliničke prezentacije ove

bolesti i akutnog infarkta miokarda. Obe ove bolesti se prezentuju akutno nastalim bolom u grudima, sa ST elevacijom u prekordijalnim odvodima, a sam stres može prethoditi i u akutnom infarktu miokarda [4]. Za kliničara ovo može da predstavlja veliki problem u praksi, jer se nalazi ispred odluke dati ili ne trombolitičku terapiju. I ovde dolazi do izražaja važnost pravilno postavljene dijagnoze koja vodi do ispravne terapije. Na osnovu anamneze u kojoj postoje podaci o prethodnom stresu kao i karakterističnog ehokardiografskog nalaza koji pokazuje da je akinezom zahvaćen čitav medijalni i apikalni deo leve komore koji, u stvari, ne odgovara teritoriji perfuzije jedne koronarne arterije, treba posumnjati na Takotsubo kardiomiopatiju i bolesnika uputiti na hitnu koronarnu angiografiju [2].

Slična reverzibilna kardiomiopatija sa globalnom i lokalnom disfunkcijom leve komore je opisana kod pacijenata sa feohromocitomom i kod bolesnika sa akutnim oštećenjem mozga, intrakranijalnom hemoragijom [1, 25, 26].

Za postavljanje dijagnoze mogu se koristiti kriterijumi Klinike Mayo [27], kriterijumi Japanskih autora i novi kriterijumi iz 2016. god. Asocijacije za srčanu insuficijenciju Evropskog udruženja kardiologa [28].

Tabela 1. Kriterijumi klinike Mayo

Table 1. Criteria of the Mayo Clinic

1. Tranzitorna akineza ili diskineza apikalnog i medijalnog segmenta leve komore sa regionalnim poremećajima konetike koji se šire i van irigacionog područja jedne epikardne koronarne arterije
2. Odsustvo opstruktivne koronarne bolesti ili angiografski dokazane akutne rupture plaka
3. Novonastale elektrokardiografske promene (ST elevacija ili inverzija T talasa)
4. Odsustvo : - skorašnje povrede glave - intrakardijalna hemoragija - feohromocitom - opstruktivna epikardijalna koronarna bolest - miocarditis - hipertrofična kardiomiopatija

Tabela 2. Dijagnostički kriterijumi za stress-kardiomiopatiju (Takotsubo sindrom)

Table 2. Heart Failure Association diagnostic criteria for Takotsubo syndrome

1.	Tranzitorni poremećaji u kinetici zidova leve ili desne srčane komore kojima često, ali ne uvek predhodi stresogeni okidač (emocionalni ili fizički).
2.	Regionalni poremećaji ritma uobičajeno <b>(a)</b> zahvataju teritoriju koje nije u skladu sa teritorijom vaskularne distribucije perfuzije koronarnih arterija i često izazivaju cirkumferencijalnu disfunkciju zahvaćenih ventrikularnih segmenata
3.	Odsustvo "culprit" aterosklerotske lezije (odgovorne za akutni koronarni sindrom) koronarne arterije, odnosno akutne ruptуре plaka, formiranja tromba, koronarne disekcije ili drugog patološkog stanja koje bi objasnilo disfunkciju leve komore (Hipertrofična kardiomiopatija, virusni miokarditis)
4.	Nove i reverzibilne EKG promene (elevacija ST-segmenta, depresija ST - segmenta, inverzija T talasa, Blok leve grane Hissovog snopa <b>(b)</b> i /ili produženje QTc intervala za vreme akutne faze <b>(oko 3 meseca)</b> )
5.	Signifikantno povišeni natriuretski peptidi (BNP ili NT-proBNP) za vreme akutne faze.
6.	Pozitivni ali relativno malo povišeni srčani troponini mereni konvencionalnom metodom (to jest nesklad između nivoa troponina i mase zahvaćenog disfunkcionalnog miokarda) <b>(c)</b>
7.	Oporavak ventrikularne sistolne funkcije određen srčanim vizuelizacionim metodama praćenjem 3 do 6 meseci. <b>(d)</b>
<b>NAPOMENE (A,B,C,D):</b>	
<b>a</b>	Objavljena je i akutna, reverzibilna disfunkcija na teritoriji jedne koronarne arterije.
<b>b</b>	Blok leve grane Hissovog snopa može biti permanentno prisutan posle Takotsubo sindroma, ali treba da upozori kliničara da isključi druge kardiomiopatije. Promene u T talasu i prlongacij 65 mogu da se zadrže više nedelja ili meseci posle oporavka funkcije leve komore
<b>c</b>	Troponin-negativni slučajevi su objavljeni, ali to je atipično.
<b>d</b>	Mali apikalni infarkti su objavljeni u literaturi. Slučajevi koincidencije subendokardnog infarkta takodje su opisani, oni zahvataju mali deo akutno disfunkcionalnog miokarda. Takvi infarkti su nedovoljni da objasne opservirane akutne regionalne poremećaje kinetike miokada leve komore.

*Prognoza i procena rizika*

Prognoza kod ovih bolesnika je povoljna u većini slučajeva. Moguće komplikacije su akutna srčana insuficijencija, kardiogeni šok, pretkomorske i komorske aritmije, ruptura slobodnog zida, formiranje tromba u levoj komori i nastanak moždanog udara.

Da bi se predvidelo koji pacijenti sa ovom kardiomiopatijom imaju najveći rizik za akutnu insuficijenciju srca, na klinici Mejo napravljena je skala rizika (tabela 3), dodeljivanjem jednog

boda za svaki od faktora koji su prisutni u vreme prijema pacijenta (starost preko 70 godina, prisustvo stresa, EF manja od 40%) tako da je rizik veći što je veći broj bodova. Jedan bod je povezan sa rizikom 28%, dva poena sa 58%, a tri 85% [30]. Nova sveobuhvatna stratifikacija rizika za Takotsubo sindrom Asocijacije za srčanu insuficijenciju Evropskog udruženja kardiologa iz 2016. godine data je u TABELI 4 [28].

Tabela 3. Skala rizika Mayo za procenu rizika srčane insuficijencije kod bolesnika sa Takotsubo kardiomiopatijom (2011)

Table 3. Mayo risk scale for the assessment of cardiac insufficiency in patients with Takotsubo cardiomyopathy (2011)

Faktor rizika	Bodovi
Starost >70godina	1
Prisustvo stresa	1
EF<40%	1
Broj bodova	Rizik srčane insuficijencije
1	28%
2	58%
3	85%

Tabela 4. Stratifikacija rizika za Takotsubo sindrom - stres kardiomiopatiju (2016)

Table 3. Heart Failure Association risk stratification in Takotsubo syndrome (2016)

Rizik faktor	VIŠI RIZIK	NIŽI RIZIK
<b>MAJOR RISK FACTORS</b>		
STAROST	≥ 75 godina	Videti minor rizik faktor
Sistolini krvni pritisak	< 110 mmHg	≥ 110 mmHg
Klinički edem pluća (bazalno kasnoinspiratorni pukoti ili dokaz na RTG pulmo)	Prisutan	Odsutan
Neobjanjena sinkopa , VT ili VF	Prisutan	Odsutan
LVEF	< 35%	Videti minor rizik faktor
LVOTO-opstrukcija izlaznog trakta leve komore	≥ 40 mmHg	Odsutna ili < 40 mmHg
Mitralna regurgitacija(umerena ili teška)	Prisutna	Odsutan
Apikalni thrombus	Prisutan	Odsutan
Novi VSD	Prisutan	Odsutan
Ruptura zida leve komore		
<b>MINOR RIZIK FAKTORI</b>		
STAROST	70–75 Godina	< 70 godina
EKG : QTc	≥ 500 ms	< 500 ms
EKG: Patološki Q zubci	Prisutni	Odsutan
EKG: Persistentna STelevacija	Prisutna	Odsutan
LVEF	35–45%	≥45%
Phizički stresor	Present	Absent
BNP	≥ 600 pg/mL	< 600 pg/mL
NT-proBNP	≥ 2000 pg/mL	NT-proBNP < 2000 pg/mL
Koincidentna opstruktivna koronarna bolest	Prisutna	Odsutan
Biventrikularno zahvatanje	Prisutan	Odsutan

### Terapija

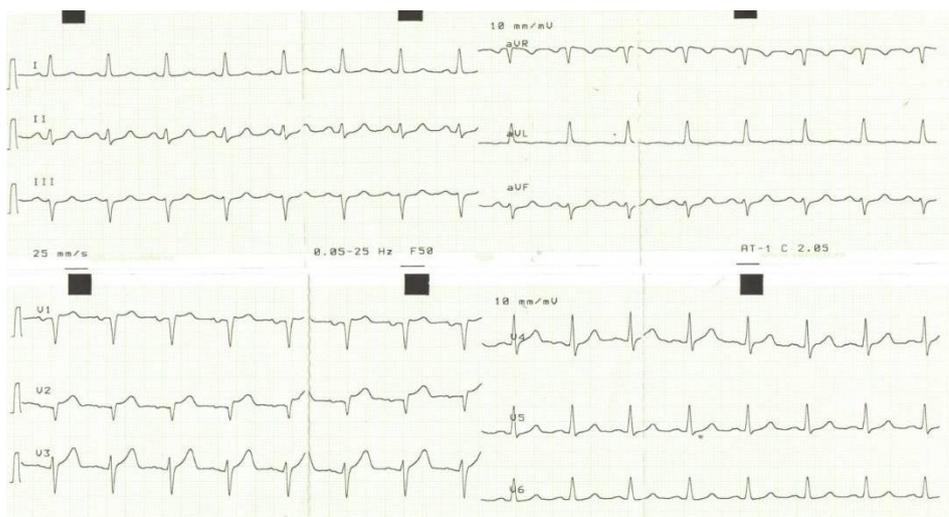
Kada se postavi dijagnoza Takotsubo kardiomiopatije, započinje se simptomatsko lečenje, kao i kod drugih kardiomiopatija, sa praćenjem eventualnih komplikacija [31]. Pacijente treba pažljivo pratiti, zbog rizika pojava aritmija, srčane insuficijencije i drugih komplikacija. Smatra se da su lekovi izbora beta blokatori i AC inhibitori. Kod ove kardiomiopatije treba izbegavati beta agoniste i vasopresore u terapiji. Kod bolesnika sa izraženom opstrukcijom u izlaznom traktu leve komore preporučuje se primena beta blokatora uz nadoknadu tečnosti. Kod bolesnika kod kojih se razvila akutna srčana insuficijencija preporučuje se mehanička cirkulatorna podrška sa intra-aortnom balon pumpom i mehaničkom ventilacijom [32]. U lečenju pacijenata sa Takotsubo kardiomiopatijom, treba obratiti pažnju na pojavu produžetka QT intervala, tako da se preporučuje izbegavanje svih faktora koji mogu da utiču na produžetak QT intervala.

### Prikaz pacijenta

Bolesnica starosti 69 godina, američki državljanin, primljena je na Odeljenje invazivne kardiologije u Zaječaru zbog novonastalog bola u grudima praćenog elevacijama ST segmenata na EKG. Bolesnica je osetila jak bol u grudima, nakon iznenadnog i intenzivnog stresa (naprasna smrti supruga). S obzirom da je pacijentkinja putovala brodom, prva medicinska pomoć joj je ukazana u Prijemnoj službi ZC u Negotinu. Na EKG-u su viđene ST elevacije prednjeg zida zbog čega je bolesnica upućena na hitnu koronarografiju na Odeljenje invazivne kardiologije u Zaječaru.

U fizikalnom pregledu bolesnica je svesna, orjentisana, afebrilna, gojazna. Na plućima normalan disajni šum bez dodatnih auskultatornih fenomena. Na srcu akcija ritmična, tonovo jasni bez dodatnih tonova i šumova, TA: 140/80mmHg. EKG na prijemu sinusni ritam, levogram sf 100/min, ST elevacija u V1 -V2, QS u istim odvodima, bez promena u nadražljivosti sprovodljivosti (slika 1). Od komorbiditeta navodi: povišeni krvni pritisak, povišen nivo masnoća u krvi, hipotireozu, epilepsiju i depresiju. Redovno uzima: statin, beta bloker, blokator protonske pumpe.

Slika 1. EKG na prijemu na Odeljenje invazivne kardiologije u Zaječaru.  
Picture 1. ECG on admission to the Department of Invasive Cardiology in Zaječar.



Neposredno nakon prijema sprovedena je selektivna koronarografija pristupom preko desne radijalne arterije. Troponin I uzet prvog dana hospitalizacije pokazuje vrednost 1,99 ng/ml (referentne vrednosti 0,00 - 0,04ng/mL), a nakon 24 sata obnovljeni Troponimn I bio 0,99

ng/mL. Vrednosti BNP: 334,8 pg/mL (referentne vrednosti ispod 100pg/mL).

Na ehokardiografskom pregledu opisane su hipokineze distalne polovine septuma, lateralnog i prednjeg zida sa baloniranjem vrha, uz EF od oko 50 do 54% (slika 2).

Slika 2. Transtorakalna ehokardiografija, presek iz 4 šupljine  
Picture 2. Transthoracic echocardiography, section of 4 cavities



Ostali ehokardiografski parametri bili su: dimenzije leva pretkomora 3,8cm x 4,2cm x 4,4cm; desna komora 2,68cm; dijastolna dimenzija leve komore LVID d 5,23cm; sistolna dimenzija leve komore LVIDs 3,85cm; indeks mase leve komore 106g/m<sup>2</sup>; brzine mitralnog protoka MV peak E1,1m/s, MV peak A0,6m/s. Tkivnim doplerom dobijen je odnos E/e' 8.

Na osnovnu anamnestičkih podataka o prethodnom stresu, kliničkoj slici, normalnom nalazu koronarografije, povišenim vrednosti Troponina I sa brзом normalizacijom, kao i ehokardiografskom nalazu u kome su karakteristični hipokineza do akineze medijanih i distalnih segmenata leve komore, postavljena je dijagnoza Takocubo kardiomiopatie. Procenjen je rizik za nastanak srčane insuficijencije, po skali rizika Mayo klinike, koji je iznosio 28%.

Bolesnica sve vreme hospitalizacije bez tegoba, hemodinamski stabilna, bez poremećaja ritma. Otpočeta je terapija po protokolu za STEMI, koja

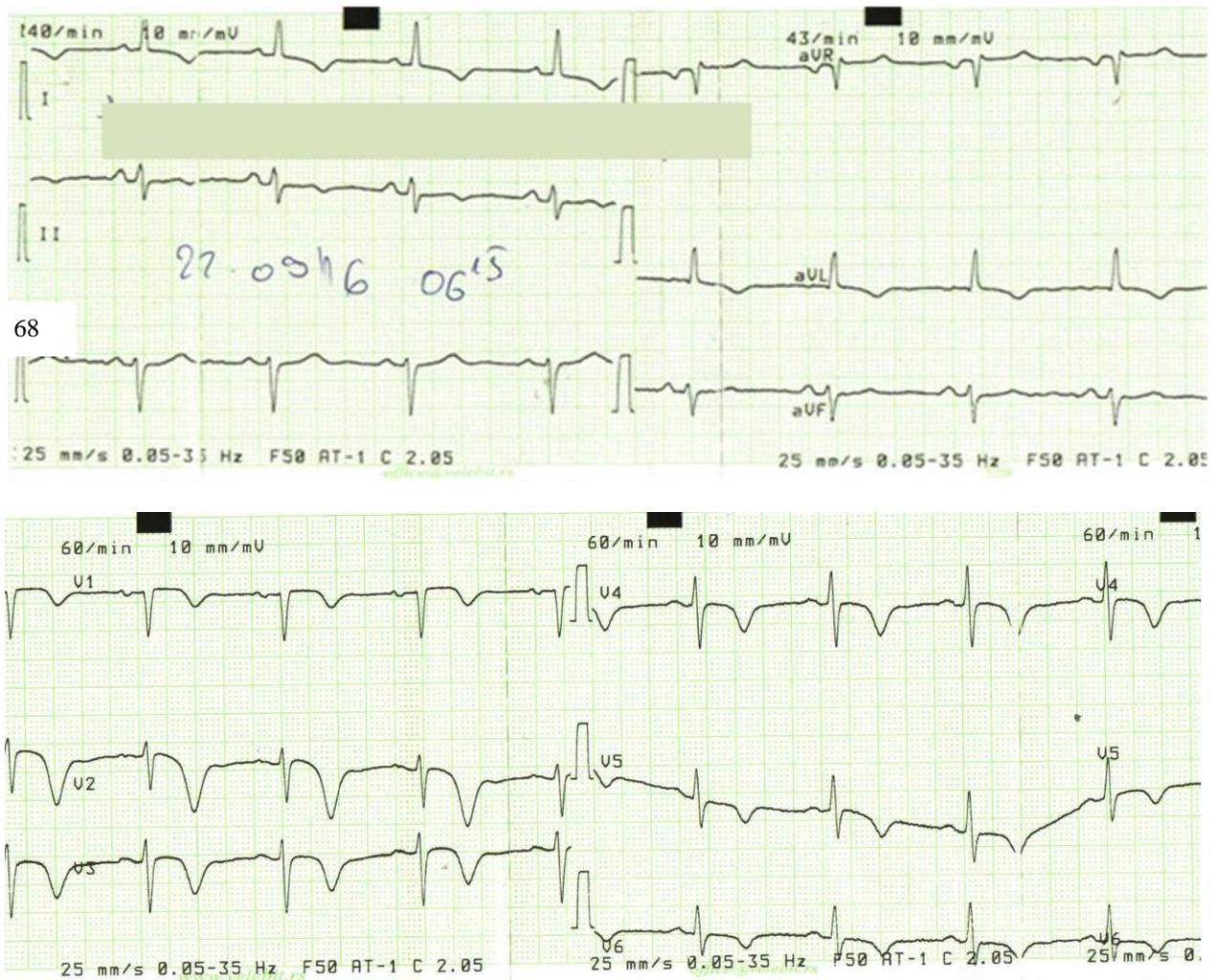
je redukovana nakon koronarografije, na terapiji beta blokera, ACI, statina, diuretika.

Bolesnica se otpušta sa bolničkog lečenja bez tegoba, u dobrom opštem stanju, kardiopulmonalno komenzovana, sa preporukom da se javi na kontrolni pregled kod svog kardiologa za 14 dana. EKG na otpustu: sinusni ritam, levogram, srčana frekvenca 60/minuti, negativni T talasi u D1 i AVL do2mm, u V1 do V6 do 6mm, bez poremećaja u sprovodljivosti i nadražljivosti. Na ehokardiografskom pregledu na otpustu, EF 55% bez uočenih segmentnih ispada u kontraktlnosti. Dimenzije leva pretkomora bile su 3,68cm x 4,2cm x 4,38cm; desna komora 2,66cm; dijastolna dimenzija leve komore LVID d 5,20cm; sistolna dimenzija leve komore LVIDs 3,65cm; indeks mase leve komore 106g/m<sup>2</sup>; brzine mitralnog protoka MV peak E 1,0 m/s, MV peak A0,8m/s. Tkivnim doplerom dobijen je odnos E/e' 8.

Predlog dalje terapije beta blokatorom, ACEI, statinom uz nastavak endokrinološke i

neurološke terapije koju je uzimala i prehospitalno.

Slika 3. EKG na otpustu sa Odeljenja invazivne kardiologije u Zaječaru  
Picture 3. ECG on release from the Department of Invasive Cardiology in Zajecar



## LITERATURA

1. Seferović P, Ristić A. Takotsubo kardiomiopatija. In: Ostojić ČM, Kanjuh V, Beleslin B, editor. *Kardiologija*. Beograd: Zavod za udžbenike; 2011.p.696.
2. Putniković B, Čvorović V, Panić M, Miličević P, et al. Takotsubo kardiomiopatija –dosadašnja saznanja I prikaz prve serije bolesnika otkrivenih u Srbiji. *Med.Pregl Novi Sad*. 2010;63(1-2):75-81.
3. Templin c, Ghadri JR, Diekmann j, et al. Clinical Features and Outcomes of Tokotsubo (Stress) Cadiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373:929.
4. Tsuchihashi K, Ueshimea K, Uchida T, Oh-Mura N, Kimura K, Owa M, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:11-8.
5. Inoue F, Takaoka H, Tohma Y, Shiono S, Tabuse H. et al. So-called ampulla cardiomyopathy associated with coronary vasospasm compared with acute myocardial infarction showing similar abnormal left ventricular wall motion: two case reports. *J Cardiol*. 2002;39:29-38.
6. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT, Alexander B, Marble SJ. TIMI frame a quantitative method of assessing coronary artery from. *Circulation*. 1996;93:879-88.
7. Merli E, Sutcliffe S, Gori M, Suterland G. Takotsubo cardiomyopathy: new insights into the possible underlying pathology. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7:53-61.
8. Desmet WJ, Adriaenssens BF, Dens A. Apical ballooning of the left ventricle. First series in white patiens. *Heart* 2003;89:1027-31.
9. Bybee KA, Kara T, Prasad A et al. Systematic reiew:transient left ventricular apical ballooning:a syndrome that mimics ST –segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2004;141:858.
10. Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation*. 2005;111:472.
11. Desmet WJ, Adriaenssens BF, Dens JA, et al. Apical ballooning of the left ventricle:first series in wite paciens. *Heart*. 2003;89:1027.
12. Parkkonen O, Alolonen J, Vaara S, et al. Differences in ST- elevation and T-wave amplitudes do not reliably differentiate Takotsubo cardiomyopathy from acute anterior myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 2014; 47:692.
13. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ischibara M, Shimatani Y, Nakamura S, et al. Time course of electrocardiographic changes in patients with Takotsubo cardiomyopathy. Comparison with acute myocardial infarction with minimal enzymatic release. *Circ J*. 2004;68:77-81.
14. Ogura R, Hissa Y, Takhashi T, Yamaguchi K, Fujiwara K, Ohara Y, et al. Specific findings of the standard 12-lead EKG in patients with Takotsubo cardiomyopathy. Comparison with the findings of acute anterior myocardial infarction. *Circ J*. 2003;67:687-90.
15. Neil CJ, Nguyen TH, Singh K, et al. Relation of delayed recovery of myocardial function after Takotsubo cardiomyopathy to subsequent quality of life. *Am J Cardiol*. 2015;115:1085.
16. Yamasa T, Ikeda S, Ninomiya A, Yoshinaga I, Hata S, Yakabe K, et al. Characteristic clinical findings of reversible left ventricular dysfunction. *Intern Med*. 2002; 41:789-92.
17. Wittstein IS, Thiamann DR, Lima JA, Baughman KJ, Schulman SP, Gerstenhuth G, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J. Med*. 2005; 352:539-48.
18. Eitel J, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (Takotsubo) Cardiomyopathy. *JAMA*. 2011;306:277.
19. Haghi D, Athanssidis A, Papavassolliu T, et al. Right ventricular involvement in Takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2006;27:2433.
20. Elesber AA, Prasad A, Bybee KA, et al. Transient cardiac apical ballooning syndrome:prevalence and clinical implications of right ventricular involvement. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1082.
21. Singh K, Neil CJ, Nguyen TH, et al. Dissociation of early shock in Takotsubo cardiomyopathy from either right or left ventricular systolic dysfunction. *Heart Lung Circ*. 2014;23:1141.
22. Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, Maron MS, Lindberg J, Longe TF, et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation*. 2005;111:472-9.
23. Yamasa T, Tkeba S, Ninomiya A, Yosiunaga T, Hata S, Yakabe K, et al. Characteristic clinical findings of reversible left ventricular dysfunction. *Intern Med*. 2002;41:789-92.
24. Nedić O, Belkić K, Filipović D, Jocić N, Work stressors among physicians without the acquired cardiovascular disorders:assessment using the Occupational Stress Index. *Med Pregl*. 2008;61(5-6):226-34.
25. Kassim TA, Clarke DD, Mai VO, et al. Catecholamine-induced cardiomyopathy. *Endocr Pract*. 2008;14:1137.
26. Ako J, Sudhir K, Farouque HM, et al. Transient left ventricular dysfunction under severe stress: brain – heart relationships revisited. *Am J Med*. 2006;119:10.
27. Bybee KA, Kara T, Prasad A, Lerman A, Barsness GW, Wright RS, et al. Sistematic reiew: transient left ventricular apical ballooning a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2004;141:858-65.
28. Alexander R, Lyon, Eduardo Bossone, Birke Schneider, Udo Sechtem, Rodolfo Citro, Richard Underwood et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a position statement from the task force on Takotsubo syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2016; 18: 8–27.
29. Madhavan M, Rihal CS, Lerman A, et al. Acute heart failure in apical ballooning syndrome (TakoTsubo/stress cardiomyopathy): clinical correlates and Mayo Clinic risk score. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1400-3.
30. Guevara R, Aguinaga-Meza M, Hazin MI et al. Takotsubo Cardiomyopathy Complicated With Acute Pericarditis And Cardiogenic Shock. *J Natl Med Assoc*. 2007; 99: 281–83.
31. Richard C, Stress-related cardiomyopathies. *Ann Intensive Care*. 2011; 1:39.
32. Akashi YJ, Goldstein Ds, Barbaro G, Ueyama T Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation*. 2008;118: 2754-2762.

UDK 616.68-006.44  
COBISS.SR-ID 266450188

ISSN 0350-2899. - God. 43, br. 2 (2018), str. 72-76.

## DIFUZNI B KRUPNOĆELIJSKI LIMFOM TESTISA, PREZENTOVAN KAO FLEBOTROMBOZA

### PRIMARY TESTICULAR DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA, PRESENTED AS PHLEBOTHROMBOSIS

*Snežana B. Knežević (1) 1969, Bojana Č. Trikoš (1) 1982, Ivan Z. Gajović (2) 1984,*

(1) DOM ZDRAVLJA KRALJEVO, (2) SPECIJALNA HIRURŠKA BOLNICA „SVETI NIKOLA“ RATINA, KRALJEVO

**Sažetak:** Primarni testikularni limfom čini 1-2% non Hodgkinovih limfoma, 4% ektranodalnih limfoma i 1-10% testikularnih neoplazmi. Najčešći histološki tip je difuzni krupnoćelijski B limfom i ima predilekciju na kontralateralnu stranu, centralni nervni sistem, kožu i pleuru. Neuobičajena je i agresivna forma limfoma sa godišnjom incidencom 0,09-0,26 slučajeva na 100 000. Naš pacijent, star 62 godine, 2010. godine dolazi na pregled zbog problema sa izrazitim otokom, bolom i crvenilom desne noge celom dužinom. Objektivnim pregledom desne ingvinalne jame palpira se tumorska masa iznad ligamenta Pouparta, koja vrši kompresiju na venu Iliacu communis. Detaljnim pregledom otkrivamo bezbolan otok desnog testisa. Upućen urologu radi evaluacije tumorske mase, radiologu na kolor dopler krvnih sudova noge, laboratoriju, rendgen grudnog koša i ehosonografski pregled abdomena. Urolog dopunjava dijagnostiku ehosonografijom testisa, kompjuterizovanom tomografijom abdomena i tumor markerima iz periferne krvi. Kolor dopler pokazuje prisustvo organizovanih masa vena noge, sa manjim parijetalnim protokom, uz efekat spoljašnje kompresije tumorom iznad ligamenta Pouparta i uvećane ingvinalne limfne žlezde. Lečen niskomolekularnim heparinima tokom dijagnostike. Laboratorija i rendgen pluća uredni. Kompjuterizovana tomografija abdomena vizualizuje tumorsku masu desnog testisa 75x50 mm i desnog ingvinuma 107x87 mm. Na odeljenju urologije operativno odstranjen desni testis. Dijagnostikovao je Non Hodgkin lymphoma diffusum large B-cell IIA CS E. Prikazan nadležnom konzilijumu koji određuje 8 ciklusa hemoterapije rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin i prednizolon i intratekalnu profilaksu. Kompjuterizovana tomografija pokazuje da su se, nakon sprovedene hemoterapije, tumorske mase u potpunosti povukle. Pacijent se odlično oseća, dolazi na redovne kontrolne preglede i sedam godina nakon sprovedenog lečenja nema recidiva.

**Ključne reči:** limfom, primarna zdravstvena zaštita, testis, hemoterapija.

**Summary:** Primary testicular lymphoma makes 1-2% of all non-Hodgkin's lymphomas, 4% of extranodal lymphoma and 1-10% of testicular neoplasma. The most common histological type is the diffuse large B-cell lymphoma and has the predilection of the contralateral side, central and neural system, skin and pleura. It is an unusual and aggressive form of lymphoma with the annual incidence of 0.09-0.26 cases in 100 000. Our patient, 62 years of age, came in for a check-up because of a problem with an intense pain, swelling and redness of his entire right leg. An objective examination of the right inguinal canal shows a tumor mass above Poupart's ligament, which presses the vein Iliac communis. A detailed examination shows a painless swelling of the right testicle. The patient is referred to a urologist to evaluate the tumor mass, to the radiologist for a Doppler ultrasonography of the blood vessels in the leg, to the laboratory, an X-ray scan of the chest and an ultrasonography examination of the abdomen. Urologist adds to the diagnosis the scrotal ultrasonography, computed tomography of the abdomen and the pelvis and tumor markers from the blood. Doppler ultrasonography shows presence of organized leg vein mass, with smaller parietal flow with the effect of external compression caused by the tumor above Poupart's ligament and an enlarged inguinal lymph nodes. Patient is treated with low molecular heparin

Adresa autora: Snežana Knežević, Dom zdravlja Kraljevo, Kraljevo

E-mail: lesta59@yahoo.com

Rad primljen: 25.05.2018. Elektronska verzija objavljena: 01.08.2018.

www.tmg.org.rs

during diagnosis. Laboratory and lung X-ray are fine. Computed tomography of the abdomen visualizes a tumor mass of the right testicle 75x50 mm and right inguinal 107x87 mm. Right orchidectomy was done at the urology department. Non Hodgkin lymphoma diffusum large B-cell IIA CS E was diagnosed, shown to the authorized consillium that assigned 8 cycles of chemotherapy with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone and intrathecal prophylaxis. Computed tomography shows that the tumor masses have entirely withdrawn after chemotherapy. Patient feels great, comes in for regular check-ups and seven years after therapy no recurrence.

**Key words:** lymphoma, primary health care, testis, chemotherapy.

#### UVOD

Difuzni B krupoćelijski limfom (DLBCL) je neoplazma srednjih ili velikih B limfoidnih ćelija, difuznog tipa rasta, sa jedrima iste veličine kao kod makrofaga ili dva puta veća nego kod limfocita [1]. Bolest se prezentuje kao brzorastuća nodalna ili ekstrapodalna tumorska masa, kod imunokompetentnih i pacijenata sa različitim oblicima imunosupresije [2]. Obično nastaju kao primarni, ali mogu nastati i transformacijom limfoma pri čemu je imunodeficijencija signifikantni faktor rizika [1]. Medijana je sedma decenija života, nešto češće kod muškaraca [1, 3, 4]. Najčešće ekstrapodalne lokalizacije su gastrointestinalni trakt, kosti, testis, slezena, Waldeyer prsten, pljuvačne žlezde, jetra, štitasta žlezda, bubrezi i nadbubrežne žlezde. Primarni testikularni DLBCL i limfom centralnog nervnog Sistema (CNS) se biološki preklapaju [1].

Primarni testikularni limfom (PTL) čini 1-2% NHL, 4% ekstrapodalnih limfoma i 1-10% testikularnih neoplazmi [5, 6]. Najčešći histološki tip je DLBCL i ima predilekciju na kontralateralnu stranu i centralni nervni sistem, kožu i pleuru [7]. Neuobičajena je i agresivna forma NHL sa godišnjom incidencom 0,09-0,26 slučajeva na 100 000 [8]. Uobičajena prezentacija tumora je bezbolno uvećanje jednog testisa, sa epizodom epididimitisa ili pojavom hidrocele, u trećini slučajeva. Najčešća veličina tumora u vreme otkrivanja je oko 6 cm [8]. Većina obolelih ima lokalizovanu bolest, stadijum 1 ili 2 [1, 8]. Kod pacijenata sa ranim stadijumom bolesti, bez bulky masa, nakon primene hirurške i hemoterapije petogodišnje preživljavanje je 74% [5]. Uspeh lečenja zavisi od otkrivanja bolesti u ranim stadijumima. Najveći broj takvih bolesnika treba da bude otkriven u primarnoj zdravstvenoj zaštiti gde svaki bezbolni otok testisa treba eksplorirati, da se isključi malignitet [9].

#### PRIKAZ BOLESNIKA

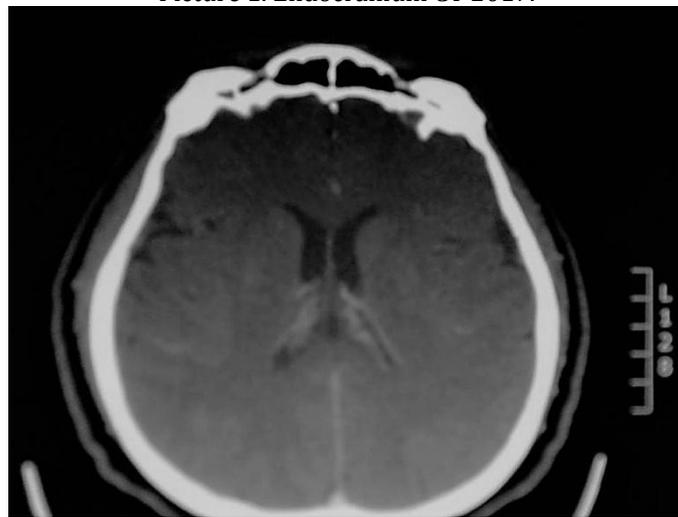
Pacijent, 62 godine, u martu 2010. godine dolazi na pregled zbog problema sa izrazitim otokom, bolom i crvenilom desne noge celom dužinom. Arterijske pulzacije se pipaju na svim referentnim tačkama. Noga topla, lividna, edematozna, stiće se utisak duboke venske tromboze. Objektivnim pregledom desne ingvinalne jame palpira se tumorska masa iznad ligamenta Pouparta, koja može da vrši kompresiju na venu Iliacu communis. Detaljnom anamnezom saznajemo da pacijent već neko vreme ima otok desnog testisa, što je odugovlačilo njegovu odluku da se javi na pregled. Komorbiditeti, Diabetes mellitus, na insulinskoj terapiji. Ostali objektivni nalaz je uredan. Upućen urologu radi evaluacije tumorske mase, radiologu na kolor Doppler krvnih sudova noge (CDS) i ingvinalne jame, u laboratoriju, na rendgen grudnog koša (RTG) i ehosonografski pregled (EHO) abdomena. Urolog dopunjava dijagnostiku sa EHO testisa, kompjuterizovanom tomografijom (CT) abdomena i male karlice i tumor markerima iz periferne krvi. CDS krvnih sudova desne noge pokazuje prisustvo organizovanih masa vene Iliaca communis, vene Iliaca externa i vene Femoralis communis, sa manjim parijetalnim protokom uz efekat spoljašnje kompresije tumorom iznad ligamenta Pouparta i uvećane ingvinalne limfne žlezde. Dijagnoza: Phlebothrombosis profunda, lečen niskomolekularnim heparinima tokom dijagnostike. Laboratorijske analize: SE 62, Le 4,6, Er 4,1, Hmg 127, Tr 346, Fib 8,1, proteini 57, ostali biohemijski nalaz i tumor markeri u fiziološkim granicama. Rendgen pluća normalan. EHO i CT abdomena ukazuju na tumorsku masu desnog testisa 75x50 mm i u desnom ingvinumu 107x87 mm. Na odeljenju urologije lečen operativnim odstranjenjem desnog testisa i patohistološki (PH) i imunohistochemijski kao i revidiran nalaz glase: Non Hodgkin lymphoma diffusum large B-cell IIA CS E (testis lat dex). Prikazan nadležnom

Konzilijumu koji određuje hemoterapiju (HT) po protokolu R-CHOP (rituksimab (700 mg), ciklofosfamid (750 mg/m<sup>2</sup>), doksorubicin (50 mg/m<sup>2</sup>), vinkristin (2 mg) i prednizolon (40 dva puta dnevno od drugog do petog dana) kao i intratekalnu profilaksu sa četiri doze metotreksata uz suportivnu terapiju. Do kraja 2010. godine primio 8 ciklusa HT koje je solidno podneo, praćene očekivanom mučninom i blagim padom u krvnoj slici. Kontrolni CT abdomena po isteku terapije je zadovoljavajući:

Tumorske mase su se u potpunosti povukle, manji konglomerat limfnih žlezda uz musculus Iliacus dex, vide se limfne žlezde do 10 mm peripankreatično, paraaortalno i parakavalno, mezenterični limfni nodusi do 10 mm, u ingvinalnim regijama pojedinačni limfni nodusi, homogene strukture. Pacijent se odlično oseća sedam godina nakon sprovedene terapije limfoma, javlja se na redovne zakazane kontrolne preglede i nema znakova recidiva bolesti.

Slika 1. CT endokranijuma 2017.

Picture 1. Endocranium CT 2017.



#### DISKUSIJA

Primarni DLBCL testisa se obično prezentuje kao jednostrano bezbolno uvećanje testisa. Ima sklonost da zahvati i drugi testis [1]. B simptomi: znojenje, povišena telesna temperatura, malaksalost, pospanost, umor, pad apetita, gubitak telesne težine više od 10% tokom 6 meseci se sreću u trećini slučajeva i loš su prognostički znak [1, 7]. Pokazuje sklonost ka metastazama u CNS, kožu i pluća [7]. Preporučuje se detaljan pregled kože na prisustvo metastaza, radioimidžing glave i grudnog koša [10].

Stadijum bolesti i godine starosti su signifikantni prognostički faktor, Internacionalni prognostički indeks (IPI), ostaje validan prognostički faktor, premda su nove varijacije indeksa opisane kao bolje za identifikovanje većeg rizika kod obolelih [11]. Postoje pokušaji modifikacije standardnog IPI poput godinama prilagođeni IPI i revidirani IPI [12]. Navedeni klinički prognostički parametri su posebno primenljivi u kliničkim

studijama, međutim, nisu od značaja kod individualizacije terapije [12]. IPI kod DLBCL testisa dodatno ograničava to što je dve trećine obolelih u stadijumu I ili II [5]. Drugi klinički prognostički faktori, povezani sa lošim ishodom, su bulky mase >10 cm, ženski pol, nedostatak D vitamina, nizak indeks telesne težine, povišene vrednosti monoklonalnih IgM proteina, niski leukociti i zahvaćenost koštane srži [13]. Ektranodalna lokalizacija limfoma na testisu kao i zahvaćenost koštane srži povećavaju rizik od širenja bolesti na CNS pa se u nekim centrima preporučuje intratekalna profilaksa, što je primenjeno i u našem slučaju [1,14].

Patohistološki razlikujemo tri morfološke varijante tumora: centroblastičnu, imunoblastičnu i anaplastičnu [1]. Podela DLBCL na ćelije porekla germinativnog centra (GCB) i profil aktiviranih B ćelija (ABC) ima klinički značaj, jer GCB tip ima značajno bolji ishod, sa petogodišnjim preživljavanjem 60% u odnosu na 35% kod ABC [1]. DLBCL tumorske ćelije testisa

ispoljavaju CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX5, Bcl2 je pozitivan u 70% slučajeva a Bcl6 je retko pozitivan [4]. Bcl2 je protein antiapoptoze, neophodan u razvoju i diferencijaciji zdrave B ćelije. Visoke doze Bcl2 se otkrivaju na rezistentnost tumorskih ćelija na hemoterapiju. Visok proliferativni indeks, Ki-67 povezan je sa lošijim preživljavanjem i brzim tokom bolesti [1]. Visok proliferativni indeks čini DLBCL osjetljivijim na hemioterapiju. Kombinacija CD10, BCL6 i IRF4/MUM1 ekspresije, takozvani „Hans classifier“, služi za podjelu DLBCL na one sa boljom i lošijom prognozom [15]. CD10 i Bcl6 su u pozitivnoj korelaciji sa boljim ishodom a IRF4/MUM1 sa lošijim [15]. Površni i citoplazmatski imunoglobulini, IgM, IgG i IgA mogu biti povišeni u 50-75% slučajeva.

Standardna terapija se sastoji od orhietomije u dijagnostičke i terapijske svrhe i hemoterapije [1]. Uvođenje monoklalnog anti-CD20 antitela rituksimaba u terapiju DLBCL dovelo je do značajnog poboljšanja rezultata lečenja, a R-CHOP protokol učinio zlatnim standardom terapije [16, 17]. U eri terapije R-CHOP petogodišnje preživljavanje je 60%-65% [18]. Prvi put posle dvadeset godina, postignuto je produženje ukupnog preživljavanja u odnosu na

primenu samo hemoterapije, sa 30% na 52% [1,18]. Bezbednost primene rituksimaba dokazana je na preko 540 000 bolesnika širom sveta. Rituksimab nije sposoban da sam pobedi ovaj tumor, ipak je potrebna pomoć citostatika. Razvijeni hemoterapijski protokoli su pokazali visok stepen izlečenja, kod odraslih i kod dece [18, 19]. Relapsi na CNSu predstavljaju i dalje jedan od glavnih problema i nove kliničke studije u toku.

#### ZAKLJUČAK

Svaki jednostrani otok testisa, pogotovo kada je praćen istostranom flebotrombozom, treba diferencijalno dijagnostički razmatrati kao NHL, gde važnu ulogu ima lekar u Primarnoj zdravstvenoj zaštiti, koji najbolje poznaje svog pacijenta i njegov tok bolesti. Definitivna dijagnoza se postavlja biopsijom kada se blagovremeno primenjuje odgovarajuća terapija. Sa razvojem imunoterapije, boljim razumevanjem patofizioloških mehanizama i tropizma PTL, napravljen je značajan pomak u ukupnom preživljavanju pacijenata, mada su relapsi i dalje uobičajeni. Istraživanje novih terapijskih opcija se nastavlja.

#### LITERATURA

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2017.
2. Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implication for clinical practice and translational research. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009;523-31.
3. Ahmad SS, Idris SF, Follows GA, Williams MV. Primary testicular lymphoma. *Clin Oncol*. 2012;24:358-65.
4. Menter T, Ernst M, Drachneris J, Dirnhofer S, Barghorn A, Went P, et al. Phenotype profiling of primary testicular diffuse large B-cell lymphomas. *Hematol Oncol*. 2013;32(2):57-112.
5. Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJ, Martelli M, Baldi I, Balzarotti M, et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: Final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:2766-72.
6. Gundrum JD, Mathiason MA, Moore DB, Go RS. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma: A population-based study on the incidence, natural history, and survival comparison with primary nodal counterpart before and after the introduction of rituximab. *J Clin Oncol*. 2009;27:5227-32.
7. Wang C, Wang H, Wang Q, Shi B. Primary testicular lymphoma: Experience with 13 cases and literature review. *Int J Hematol*. 2013;97:240-45.
8. Gundrum JD, Mathiason MA, Moore DB, Go RS. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study on the incidence, natural history, and survival comparison with primary nodal counterpart before and after the introduction of rituximab. *J Clin Oncol*. 2009;27(31):5227-32.
9. Oldenburg J, Fosså SD, Nuver J, Heidenreich A, Schmoll HJ, Bokemeyer C, et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016; 24(6):125-132.
10. Benevolo G, Stacchini A, Spina M, Ferreri AJ, Arras M, Bellio L, et al. Fondazione Italiana Linfomi. Final results of a multicenter trial addressing role of CSF flow cytometric analysis in NHL patients at high risk for CNS dissemination. *Blood*. 2012;120(16):3222-28.
11. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, Lacasce AS, Crosby-Thompson A, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2014;123(6):837-42.
12. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald E, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (RIPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with RCHOP. *Blood*. 2007;109(5):1857-61.
13. Porrata LF, Ristow KM, Habermann TM, Witzig TE, Colgan JP, Inwards DJ, et al. Peripheral blood absolute lymphocyte/monocyte ratio during rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone treatment cycles predicts clinical outcomes in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2014;55:2728-38.
14. Cheah CY, Wirth A, John Seymour JF. Primary testicular lymphoma. *Blood*. 2014;123:486-493.

15. Castillo JJ, Beltran BE, Song M-K, Ilic I, Leppa S, Nurmi H, et al. The Hans algorithm is not prognostic in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with RCHOP. *Leuk Res.* 2012;36(4):413-7.
16. Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood.* 2015;125:22-32.
17. Sehn LH, Scott DW, Chhanabhai M, Berry B, Ruskova A, Berkahn L, et al. Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol.* 2011;29:1452-7.
18. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, Advani R, Chen CC, Hesler J, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;368:1408-16.
19. Woessmann W, Lisfeld J, Burkhardt B. NFIL-BFM Study Group. Therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;369:382.

UDK 612.14/.16(091)  
616.12-008.331.1-085(091)  
COBISS.SR-ID 266450956

ISSN 0350-2899. - God. 43, br. 2 (2018), str. 77-84.

## KRATAK ISTORIJSKI PRIKAZ MERENJA KRVNOG PRITISKA I LEČENJA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

## BRIEF HISTORICAL REVIEW OF BLOOD PRESSURE MEASUREMENT AND ARTERIAL HYPERTENSION TREATMENT

Zoran Joksimović

INTERNISTIČKA ORDINACIJA „JOKSIMOVIĆ“, Bor

**Sažetak:** Arterijska hipertenzija je kao posebna nozološka jedinica definisana početkom XX veka. Način merenja krvnog pritiska, kako ga je koncipirao Riva Rocci i kasnije 1905. godine usavršio Korotkov, u suštini, ostaje nepromenjen skoro ceo vek. U čitavom XX veku sfigmomanometrija je u kliničkoj praksi pri izučavanju i lečenju kardiovaskularne patologije doprinela više nego bilo koja druga tehnika merenja. Međutim, savremena i efikasna terapija hipertenzije počinje tek u drugoj polovini tog stoleća. U radu su navedeni postupci za merenja pulsa i krvnog pritiska od početak ljudske civilizacije do savremenog doba. Prikazan je pristup kliničkom značaju i principi lečenja arterijske hipertenzije od početka do kraja XX veka.

**Ključne reči:** arterijska hipertenzija, merenje krvnog pritiska, terapija,

**Abstract:** Hypertension as a separate clinical unit was defined at the beginning of the twentieth century. The method of blood pressure measurement, conceived by Riva Rocci in 1905 and later mastered by Korotkov, remains essentially unchanged for almost a century. Throughout the twentieth century sphygmomanometry has contributed more than any other measurement technique to clinical practice in the study and treatment of cardiovascular pathology. However, contemporary and effective treatment of hypertension has begun in the second half of this century. In this paper methods for pulse measurement and blood pressure measurement from the beginning of human civilization to the modern age are presented, as well as the access to clinical importance and principles of hypertension treatment from the beginning to the end of the twentieth century.

**Keywords:** arterial hypertension, blood pressure measurement, treatment

Prvi zapis iz oblasti „kardiologije“ je, verovatno, na staroegipatskom papirusu (oko 3000 g. p.n.e.) koji sadrži spise arhitekta i lekara (kasnije proglašenog polubogom) Imhotepa. Ovaj papirus sadrži opasku da je „puls indeks srca i stanja pacijenta“.

U periodu 2840–2600. g. p. n. e. su drevni kineski lekari (Sheng Nung i Huang Ti) utvrđivali bolesti pipanjem pulsa. Razlikovali su na taj način 23 vrste bolesti. Znali su da srce reguliše svu krv u telu i da krv neprestano kruži [1].

Otac evropske medicine Hipokrat (Hippokrates, 460–370. g. p. n. e.) je opisao simptome i znake brojnih bolesti. Neke je prikazao tako detaljno da se i danas skoro u potpunosti slažu sa savremenim opisom. I danas koristimo eponime: succussio hippocratica,

digiti hippocratici, facies hippocratica. U spisima koji su ostali iza Hipokrata malo je podataka koji se odnose na srce, krvne sudove ili puls, ali je on opisao kako prestaje krvarenje iz arterije kada nastupi smrt. Stara Grčka civilizacija je dala jednog „anatora“ (Herophilus iz Kalcedonije 300. g. p. n. e.) koji je opisao arterije i vene, a puls je brojao pomoću klepsidre - vodenog sata i jednog „fiziologa“ (Erasistratos iz Kiosa 290. g. pre n. e.) koji je shvatio da krvni sudovi polaze iz srca, a pretpostavio je i postojanje kapilarnih veza između arterija i vena [2].

Znameniti starorimski lekar (poreklom iz Grčke), Klaudije Galenus (Claudius Galenus 129 - 200), poznatiji kao Galen iz Pergamona prvi je predložio postojanje cirkulatornog sistema u ljudskom telu. Galen je verovao da je krvotok sastavljen od niza međusobno

Adresa autora: Zoran Joksimović, INTERNISTIČKA ORDINACIJA "JOKSIMOVIĆ", Bor, Srbija

E-mail: joksaz@ptt.rs

Rad primljen: 23.05.2018.. Elektronska verzija objavljena: 01.08. 2018.

www.tmg.org.rs

povezanih arterija ispunjenih "pneumom" (životnom silom) ili vazduhom.

Dugo nije bilo napretka u poznavanju anatomije i fiziologije kardiovaskularnog sistema (KVS), da bi u srednjem veku došlo do novih otkrića. Italijanski lekar i botaničar Andreja Cezalpino (Andrea Cesalpino) (1519 - 1603) je dao nepotpuni opis krvotoka.

Krvotok je 1628. godine vrlo detaljno opisao Viljem Harvi (William Harvey 1578 - 1657) u svom delu "Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus". On je dokazao da krv polazi iz srca i kreće se kroz arterije na periferiji i potom se kroz vene opet

vraća u srce. Ova njegova otkrića su, naravno, u početku naišla na otpor tadašnjih naučnih krugova. Istraživanja Harvija su imala ne samo veliki značaj za dalji razvoj anatomije i fiziologije već i za razvoj čitave medicine [2, 3].

Sveštenik Stiven Hejls (Stephen Hales 1677 - 1761) je prvi izmerio krvni pritisak (KP) 1711. godine. Eksperimente je radio na psima i konjima. Svoja istraživanja je objavio 1733. godine u delu "Haemastatics or an account of some hydraulic and hydrostatical experiments made on the Blood and Blood-vessels of Animals" [3].

*Dugačku staklenu cev je pomoću traheje guske povezivao sa arterijom konja. Posmatrao je podizanje i spuštanje krvi u cevi i zaključio da to mora biti zbog nestabilnog pritiska u arterijama konja. Ova tehnika, naravno, nije bila primenjiva za ispitivanje na ljudima jer bi konj redovno uginuo posle eksperimenta.*

Karl Ludvig (Carl Ludwig) je 1847. zabeležio prva nekrvava merenja KP na čoveku pomoću kimografa.

Faivre (Jean Faivre) je 1856. prvi izmerio KP kod čoveka na krvavi način prilikom amputacije noge ili ruke. On je koristio Ludvigov kimograf koji je nastavio na staklenu cev koju je umetnuo u arteriju amputirane noge. Manometarska cev je na kraju imala plovak od slonovače na koju je zakačeno pero koje je ostavljalo trag na kimografu. Opisano je merenje kod tri pacijenta [4].

U februaru 1818. Laenek predstavlja epohalno otkriće (stetoskop) u predavanju na Medicinskoj akademiji, a 1819. i u svom ključnom delu (De l'Auscultation Médiante ou Trait du Diagnostic des Maladies des Poumon et du Coeur) „Indirektna auskultacija u dijagnostici bolesti pluća i srca“ [5]. Njegov izum je doživio neke modifikacije, ali je ostao "rigidna monoauralna naprava".

Cammann je 1854. godine izumeo "biauralni fleksibilni stetoskop sa zvonom".

Bianchi 1984. godine predstavlja stetoskop sa dijafragmom i naziva ga "fonendoskop" [2].

Fon Baš (Samuel Siegfried Karl Ritter von Basch) je 1871. i 1881. prikazao rezultate merenja KP živinim manometrom i aneroidom. Riva Roči 1896. godine (Riva Rocci) objavljuje svoj metod nekrvavog merenja krvnog pritiska živinim sfigmomanometrom, koji je u upotrebi još i danas. Autor je koristio manžetnu širine 5

cm i utvrđeno je da pokazuje visoke vrednosti KP. Von reklinghauzen (Recklinghausen) je 1901. godine uveo manžetnu 12 - 13 cm. Dok nije ušao u rutinsku upotrebu aparat po Riva Ročiju, kliničari su pritisak ocenjivali po visini i napetosti pulsa i po visini pulsne krivulje. Na visok KP su sumnjali i kada su pri obdukciji našli hipertrofiju miokarda. Pomoću Riva Roči živinog manometra određivan je sistolni KP palpacijom radijalnog pulsa.

Značaj dijastolnog krvnog pritiska do tada uopšte nije bio definisan. Mladi ruski hirurk, koji je izučavao kolateralni krvotok, Nikolaj Korotkov utvrdio je da pri auskultaciji arterija, postoje karakteristični zvuci na izvesnom nivou inflacije i deflacije manžetne sfigmomanometra. On je shvatio da su ovi tonovi uzrokovani protokom krvi kroz arterije i da odgovaraju sistolnom i dijastolnom krvnom pritisku. Naučnik je imao samo 31 godinu kada je na naučnom skupu 5. novembra 1905. godine prezentovao svoju neinvazivnu metodu merenja KP manometrom i stetoskopom. Tehnika koja se danas još uvek koristi za merenje sistolnog i dijastolnog KP je rođena. Koncept merenja KP je bio toliko inovativan i iznenađujući da je publika posle prezentacije čutala nekoliko minuta [6,7].

U čitavom XX veku sfigmomanometrija je u kliničkoj praksi pri izučavanju i lečenju kardiovaskularne patologije doprinela više nego bilo koja druga tehnika merenja. Uprkos napretku u kvalitetu instrumenata, način merenja krvnog pritiska, u suštini, ostaje nepromenjen skoro ceo vek [8].

### **Stavovi istraživača u vezi sa HTA**

Počeci shvatanja pojma povišenog krvnog pritiska se vezuju za 1827. godinu kada je Brajt (Richard Bright) objavio delo "Report of medical cases" u kome je prikazao bolesnike sa obolelim bubrezima, otocima i albuminurijom. Ova klinička slika je dobila ime "Brajtova bolest". Ubrzo je ustanovljeno da ovu bolest prati povišen krvni pritisak i da često samoj razvijenoj kliničkoj slici prethodi stanje povišenog KP. Kasniji istraživači su utvrdili i da postoje kliničke slike u kojima je u prvom planu povišen KP sa kasnijim oštećenjem krvnih sudova, srca, mozga i bubrega. Prvi među njima je bio Mahomed (Frederick Akbar Mahomed) koji iz poštovanja prema Brajtu nije davao novi naziv bolesti. Ali, već 1889. godine Huhard (Henri Huchard) uvodi izraz "Preskleroza", 1890. fon Baš daje ime „Latentna arterioskleroza“ , Albut (Thomas Clifford Allbutt ) 1895. "Senilna pletora", Frank (Otto Frank) 1911. "Esencialna hipertenzija", Džanavej (Theodore Caldwell Janeway) 1913. "Hipertenzivna kardiovaskularna bolest", Volhard i Far (Franz Volhard , Theodor Fahr) (1914) "Benigna i maligna hipertenzija", Albut 1915. "Hyperpiesis", Brugš (Heinrich Karl Brugsch) 1942. "Genuina ili idiopatska arterijska hipertenzija" [2].

Prvih decenija XX veka lekari su razlikovali četiri stepena hipertenzije. Od prve u kojoj su bile asimptomatske osobe sa lako povišenim KP do četvrte u kojoj su bili pacijenti sa komplikacijama (hipertenzivnom krizom, hipertenzivnom encefalopatijom, plućnim edemom, moždanim infarktom i miokardnim infarktom). Od 1939. godine većina istraživača je hipertenziju delila na osnovu promena na očnom dnu prema klasifikaciji po Keith - Wagener - Barker-u.

Pred drugi svetski rat i farmaceutska industrija doživljava uspon in udinove lekove, od kojih su se neki pokazali malo ili potpuno nekorisnim a neki čak i štetnim.

Principi lečenja su bili: opšte mere, medikamentozno lečenje, hirurško lečenje, fizioterapeutske procedure i termalno lečenje, lečenje zračenjem.

**Opšti postupci** se naširoko preporučuju. Na prvom mestu su zdrav način života i psihoterapija. Pacijentima se savetuje da se ne uznemiravaju čestim merenjem i saznanjem o tačnim vrednostima krvnog pritiska. Skoro svi lekari konstatuju štetan uticaj prekomerne telesne težine i duševnih

opterećenja. Bolesnicima preporučuju dug noćni odmor, bar jednom nedeljno boravak u sredini koja ih opušta i odvaja od svakodnevice, lagane šetnje i umerene sportske aktivnosti. U hrani se ograničavaju masti, preporučuje se hipokalorična ishrana sa dosta voća i povrća. So se ograničava najviše na 3 g dnevno. Kafa i alkoholna pića se ne zabranjuju, ali se ograničavaju. Pušenje duvana se prilično toleriše. Najstroža je bila Kempner-ova pirinčana dijeta sa manje od 0,5 g soli dnevno. Sa ovom dijetom je zaista dolazilo do pada KP, ali osim što je pacijentima brzo dosadila dovođila je i do astenije, bradikardije, vrtoglavice, grčeva u nogama, zatvora, mentalne konfuznosti, deficita Fe i Ca.

U to vreme rasprostranjeno je i lečenje narodnim lekovima kao što su: beli luk, semenke lubenice, imela, valerijan, vrba, glog i dr.

**Medikamentozno lečenje** je bilo usmereno na lečenje hipertenzije i arterioskleroze pošto su ove dve bolesti tesno povezane. Najčešće korišćeni lekovi se mogu podeliti na nekoliko grupa

*Sredstva za umirenje i uspavlivanje*, lekovi protiv grčeva i somatskih bolova: barbiturati, papaverin, atropin, hloralhidrat, benzilbenzoat.

*Vazodilatatori i hipotenzivi*: natrijum tiocijanat, derivati ražene glavice, bromati, derivati nitroglicerina (nitriti, nitrati), derivati acetilholina. Ksantinske baze: aminofilin, teofilin, teobromin eufilin. Benzodioksan. Rutin. Ekstrakti Veratrum viride. Nikotinska kiselina.

*Sredstva prevashodno protiv arterioskleroze* Kalijum jodat

*Tkivni ekstrakti* (opoterapija) Ekstrakti pankreasa, polnih žlezdi (estrogeni i androgeni) ekstrakti bubrega, razne pirogene supstance.

*Postupci za smanjenje krvnog volumena* Flebotomije (od 500-800 ml) koje su morale biti izdašne da bi bile efikasne ali su istovremeno bile i vrlo škodljive. Punkcije kožnih edema potkolenice troakromom po Sonsheyu ili Curschmannovom iglom. Tu spadaju još i laksansi, klizme, živini diuretici, teobromin teofilin, dani posta kao izazivanje epistaksi.

*Lekovi u fazi ispitivanja* (Tirozinaza, Kinoni, Vitamin A, Vitamin E, Metilensko plavilo. Akonitin, inhibitori monoamino oksidaze), Liquemin (Heparin), Bizmut, Smole (izmenjivači katjona).

### Lečenje pratećih bolesti i lečenje komplikacija

- Plućni edem: strofantin, kiseonik, eufilin, venepunkcija, morfin
- Srčana dekompenzacija: živini diuretici, digitalis Bubrežna insuficijencija: dani posta, ograničenje životinjskih belančevina
- Gojaznost: flebotomije 200–300 ml više puta, ventuzi, post, laksansi.
- Hipertenzivne krize: hipnotici, vazodilatatori (NTG, Padutin), analgetici (kombinovani praškovi), nitriti.
- Hipertenzivna encefalopatija: lumbalna punkcija (ispuštanje 10–15 ml likvora sa ponavljanjem na 24 sata), 200ml 40–50% glukoze iv. 10% MgSO<sub>4</sub> i.v (obavezno pri ruci Ca glukonat ukoliko dođe do depresije disanja), venesekcija, natrijum pentotal, paraldehyd 2–3 cc i.v.
- Glavobolje u sklopu maligne hipertenzije: paleta postupaka od kombinovanih praškova do lumbalne punkcije

**Hirurško lečenje** se razvija kao posledica traženja novih načina lečenja hipertenzije i razočarenje lekara zbog slabog uspeha opštih postupaka i medikamentoznog snižavanja krvnog pritiska. Saznanje da simpatički nerni sistem značajno utiče na rad bubrega i visinu KP je dobrodošlo internistima, a pre svega hirurzima koji su smatrali da će simpatektomijom rešiti hipertenziju. Hirurškom operacijom su prekidane sub i/ili supradijafragmalni simpatički nervi na jednoj ili obe strane tela obično u dve seanse u razmaku od 10 dana. Ovu procedure je najuspešnije izvodio Smithwick. Međutim, kriterijumi u vezi

sa izborom pacijenta pogodnih za operaciju su bili nejedinstveni. Razlike u učinku tih operacija kod pojedinih pacijenata su bile velike. Ovi postupci su nanosili jake duševne i telesne trauma pacijentima tokom i posle opracije. Zbog svega toga simpatektomije su uskoro pale u zaborav. Sličnu sudbinu su doživele parcijalna adenalektomija i nefromentopeksija kao i pokušaji novokainizacije ili alkoholizacije splanhnikusa.

**Fizioterapeutske procedure i termalno lečenje** krvnog pritiska u termalnim i klimatskim lečilištima je bilo jako zastupljeno. Ove ustanove su spretno iskoristile činjenicu da se KP snizi u uslovima relaksacije i mirnog života. U tim centrima su korišćene metode: vežbe disanja, dijatermija, darsonvalizacija, „svetlosne kupke“ i termalne vode. U nedostatku drugih efikasnijih metoda lečenja ove metode su imale i stručno opravdanje.

**Lečenje zračenjem** je prvi put primenjeno 1939. godine kada je Delašu (Delachaux) uveo rentgensko zračenje karotidnog sinusa. Međutim, ovaj metod se nije pokazao korisnim, kao ni zračenje hipofize.

S obzirom da je arterijska hipertenzija (HTA) dugogodišnja i u početku asimptomatska bolest to je i odnos prema njoj prvih 30 godina dvadesetog veka bio lagodan. Lečenju HTA se pristupalo tek kada su se pojavile komplikacije. Jedan od razloga neaktivnog pristupa terapiji hipertenzije je bio i nedostatak efikasnih a bezbednih lekova. Značajnu prepreku lečenju hipertenzije su predstavljali i lekari opšte prakse koji nisu shvatali značaj preventivnog delovanja i imali su ignorantski odnos prema povišenom krvnom pritisku [9].

*Citiraju se izjave iz tog perioda: "Najveća opasnost za čoveka sa hipertenzijom leži u saznanju da ima povišen krvni pritisak, jer će onda, sigurno, neka budala da pokuša da ga snizi „ -J. H. Hay, 1931. ili „Hipertenzija može da bude važan kompenzatorni mehanizam koji ne bi trebalo dirati, čak i kada bi bili sigurni da možemo da je kontrolišemo“. - Paul Dudley White, 1937.*

Većina lekara dugo nije želela da meri krvni pritisak pacijentima. I sam stetoskop je dugo smatran nepotrebnom napravom koja samo otupljuje čula i veštine lekara.

Anegdotski zvuči podatak da za ozbiljno shvatanje kliničkog značaja hipertenzije početkom XX veka značajnu zahvalnost dugujemo osiguravajućim društvima u SAD. Još 1906. godine nekoliko osiguravajućih kompanija je propisalo merenje KP kandidatima za životno

osiguranje, kao obaveznu proceduru. Službenici osiguravajućih zavoda su dobro uočili vezu između povišenog krvnog pritiska i mortaliteta.

*Školski primer toka nelečene hipertenzije ilustruje slučaj predsednika SAD Ruzvelta (Franklin Delano Roosevelt). Ovaj slučaj pokazuje kako nelečena hipertenzija napreduje oštećujući ciljne organe, sve do smrti od moždanog udara.*

*Kada je 1937. godine predsednik Ruzvelt imao 54 godine njegov KP je bio 162/98 mmHg. U skladu sa tada važećim medicinskim stavovima nije dobio terapiju za snižavanje KP. Do 1940. godine Ruzveltov KP je dostigao 180/98 mmHg a 1941. godine 188/105 mmHg. Tada mu je propisan fenobarbital i masaže. Kasnije 1943. i 1944. godine zbog Ruzveltovog lošeg zdravlja pojavile su se spekulacije u štampi da predsednik nije u stanju da obavlja svoje dužnosti. Brzo se zamarao, imao je ortopneju, bio je letargičan i pospan. Ukratko, pokazivao je znake srčane insuficijencije. Njegov lekar Admiral Ross McIntire ga je uporno lečio od bronhitisa i sinusitisa.*

*U martu 1944. godine kardiolog Howard G. Bruenn, mornarički sanitetski oficir, pregledao je Ruzvelta na zahtev njegove kćeri. Konstatovao je plućni edem i proširenu srčanu siluetu na Rtg snimku i hipertrofiju leve komore na EKG-u. Ruzvelt je podvrgnut Kempner-ovoj dijeti, redukovan mu je alkohol i cigarete a radni dan je sveden na 4 časa. Doktor Bruenn je propisao terapiju digitalisom i uz dijetu sa malo soli došlo je do izvesnog poboljšanja srčane insuficijencije. Iako su mu tadašnji lekovi za snižavanje KP bili dostupni, svi su imali potencijalno ozbiljne neželjene efekte tako da ih predsednik Ruzvelt nije dobijao, a nije bio podvrgnut ni simpatektomiji koja je tada bila metoda lečenja hipertenzije. KP pacijenta se tokom 1944. godine kretao od 180-230/110-140 mm Hg, a predsednik Ruzvelt je pretrpeo niz kardiovaskularnih akcidentata. U vreme ponovnog izbora Ruzvelta u novembru 1944. njegov KP je bio 200/100 mmHg. Nekoliko meseci kasnije, pre konferencije na Jalti u februaru 1945. godine, Ruzveltov KP je bio 260/150 mmHg. Videvši Ruzvelta na Jalti, Čerčilov lekar lord Moran je komentarisao da je Ruzvelt izgledao veoma bolesno i da smatra da mu nema više od nekoliko meseci života. Uticaj zdravlja predsednika Ruzvelta na pregovore na Jalti ostaje predmet diskusije. Neki istoričari su tvrdili da je nedostatak koncentracije i oštećeno pamćenje predsednika Ruzvelta omelo u nameri da se usprotivi želji Staljina da kontroliše velike delove istočne Evrope. Dok je pozirao umetniku za portret 12. aprila 1945. godine, Ruzvelt se požalio na jaku glavobolju i izgubio svest. Doktor Bruenn je izmerio KP 300/190 mmHg. Ruzvelt je izdahnuo 15 minuta kasnije u svojoj 65. godini života. Autopsija nije rađena a kao uzrok smrti upisana je moždana hemoragija. Doktor Bruenn je napisao kasnije u "Annals of Internal Medicine: „Često sam se pitao na koju stranu bi mogao da*

*krene tok istorije da su nam tada bile dostupne moderne metode lečenja hipertenzije.“ Poigrava se i sa pitanjem šta bi bilo da je Ruzvelt bio dobro lečen i da su SAD, Engleska i Francuska osvojile Berlin a ne SSSR. Sa druge strane, i Staljin je imao hipertenziju i doživeo je fatalni moždani udar 1953. godine. Šta bi bilo da je dobro lečen i da je bio živ u vreme kubanske krize 1962. godine?*

Drugi svetski rat je za nekoliko godina prekinuo razvoj hipertenzijologije koja je već bila u dobrom zamahu.

Neposredno posle rata pojavljuju se novi lekovi Hydergin (periferni vazodilatator iz grupe ergot alkaloida), Apresolin (Hidralazin), Ecolid (Chlorisondaminchlorid). Prvi lekovi koji su učinili da su prethodni otišli u zaborav su bili ganglijski blokatori. To su bili lekovi sa predvidljivim delovanjem, ali nažalost sa teškim neželjenim učincima. Skoro istovremeno sa njima su došli u kliničku upotrebu simpatikolitici (guanetidin – Ismelin) periferni direktni vazodilatatori (hidralazin), alkaloidi rauwolfije. Većina lekova za kontrolu krvnog pritiska iz tog perioda (rezerpin, pentakvin, hidralazin i guanethidin) bila je povezana sa izraženim neželjenim efektima tako da pacijenti sa HTA bez simptoma nisu bili spremni da koriste lekove od kojih su osećali vrtoglavicu, pospanost, suva usta ili imali zatvor, zamagljen vid, impotenciju.

Ali, odnos prema lečenju arterijske hipertenzije nije se menjao ni tokom 50-ih godina prošlog veka. Na primer, u prvom izdanju Harrisonovih "Načela interne medicine" piše da je lečenje hipertenzije potrebno preduzeti samo ako pacijent ima srčane tegobe, a da u drugim slučajevima terapija nije potrebna [9].

Tek sredinom 60-ih godina prošlog veka pristup lečenju arterijske hipertenzije se drastično menja. Tada su sprovedene studije u Engleskoj i SAD koje su nedvosmisleno pokazale da je snižavanje KP povezano sa značajnim smanjenjem moždanih udara. „Veteranska“ studija u SAD je pokazala da je 27 od 70 hipertenzivnih nelečenih bolesnika dobilo moždani insult prema samo 2 od 70 u tretiranoj grupi tokom jednogodišnjeg trajanja studije [10, 11].

Vrlo brzo je i farmaceutska industrija shvatila da bi otkriće efikasne i bezbedne terapije za kontrolu hipertenzije bilo potencijalni zlatni rudnik, posebno kada su

dokazi o korisnosti lečenja visokog krvnog pritiska bili toliko ubedljivi.

Ispitivanjem i lečenjem hipertenzije otkriven je i značaj nekih drugih asimptomatskih bolesti na zdravlje ljudi kao što su hiperholesterolemija, dijabetes, osteoporoza i neke druge što je takođe dovelo do pojave novih lekova.

Veliki napredak u kontroli krvnog pritiska nastao je sa dostupnošću tiazidnih diuretika 1957. i 1958. godine. Diuretici su prva grupa lekova za efikasno smanjenje krvnog pritiska bez izazivanja nepotrebnih negativnih efekata. Diuretici su razvijeni iz sulfonamida (koji su otkriveni još 1930. godine) pošto je primećeno da pacijenti koji koriste sulfonamide imaju pojačanu diurezu. Godine 1949. Vilijam Švarc (William Schwartz) sprovodi terapiju sulfonamidima kod tri bolesnika sa srčanom insuficijencijom. Iako su sva tri pacijenta imala dramatično poboljšanje, doktor Švarc je zaključio da su ovi lekovi "previše toksični za dužu ili rutinsku upotrebu" [12]. Na sreću, tim istraživača na čijem čelu je bio hemičar Karl Bejer (Karl H. Beyer), uglavnom kroz proces pokušaja i grešaka, modifikuje formulu i razvija hlorotiazid, relativno siguran ali efikasan diuretik. Kada ga je 1958. godine primenio doktor Frajs (Edward D. Freis) kod deset bolesnika sa arterijskom hipertenzijom ovaj lek je snizio KP kod svih pacijenata gotovo na normalan nivo u roku od nekoliko dana [13].

Beta-blokatori najavljuju novu eru u farmakologiji. Propranolol, prototip ove grupe lekova, specijalno je dizajniran, a nije slučajno otkriven. Razvio ga je 1962. godine Džejms Blek (James Black), istraživački hemičar, koji je kasnije dobio Nobelovu nagradu [14]. Zanimljivo je, da Džejms Blek nije bio posebno zainteresovan za lečenje hipertenzije. On je

pokušavao da razvije lek za lečenje angine pectoris koji bi blokirao efekte adrenalina na receptorima u srcu. Istovremeno taj lek je imao i hipotenzivni efekat [15]. Ovo otkriće je dalo ogroman podsticaj za razvoj farmakologije i farmaceutske industrije: sada je bilo moguće dizajnirati lekove! Farmakolog više nije morao da čeka lekove koje je slučajno otkrio. Osim  $\beta$ -blokatora sa različitim karakteristikama sada je bilo moguće stvoriti i druga jedinjenja sa vrlo specifičnim osobinama [16].

U isto vreme je pronađen još jedan lek koji slično propranololu usporava rad srca i koristan je u lečenju angine pectoris — verapamil. Kasnije studije su pokazale da on ne spada u beta blokatore, već sprečava ulazak kalcijuma u ćeliju. Tako je nastala nova grupa lekova za hipertenziju - blokatori kalcijumskih kanala.

Lekari na plantažama banana u Brazilu su primetili da se osobe koje je ujela brazilska jamska zmija (*Bothrops jararaca*) bukvalno sruše usled naglog pada pritiska. Smatrali su da se u zmijskom otrovu nalazi supstanca koja može sniziti krvni pritisak. Sredinom 60-ih godina prošlog veka ekstrakt zmijskog otrova je posle ispitivanja na psima i svinjama odnet u London. Tu je grupa istraživača u kojoj je bio i Sir John Vane (koji je kasnije dobio Nobelovu nagradu za otkriće mehanizma delovanja NSAIL) utvrdila da neki od njegovih sastojaka, u stvari, sprečava dejstvo angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) za koji je već znano da učestvuje u nastanku hipertenzije. Posle brojnih pokušaja 1975. godine dizajniran je molekul koji inhibira ACE i može se unesti per os — kaptopril. Uskoro su dizajnirani drugi ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora [17].

Slika 1. Razvoj antihipertenzivnih lekova posle drugog svetskog rata.  
Picture 1. Development of antihypertensive drugs after Second world war.

### Razvoj antihipertenzivnih lekova

1945-1960	Ganglijski blokatori, rezerpin, gvanetidin, hidralazin
1960-1970	Tiazidi, alfa metil dopa, klonidin, propranolol, verapamil
1970-1980	Nifedipin, diltiazem, drugi beta blokatori, prazosin
1980-1990	Kaptopril, drugi inhibitori konvertaze, antagonisti kalcijuma (2.generacije), drugi blokatori alfa 1 receptora
1990- 2000	Novi inhibitori konvertaze, antagonisti kalcijuma (3.generacije), novi blokatori beta+alfa, antagonisti angiotenzinskih receptora

#### ZAKLJUČAK:

Mogućnost merenja krvnog pritiska i dostupnost efikasnih i bezbednih lekova transformisala je ulogu lekara u društvu i postala prekretnica u istoriji medicine. Pre toga su pacijenti išli lekaru samo kada su bili bolesni a sada su lekari potrebni i da potvrde ljudima da su zdravi, jer osećati se zdravo ne znači uvek i biti zdrav. Odnos lekar-pacijent postaje interaktivan. U procesu lečenja hipertenzije pacijenti aktivno učestvuju, ne samo redovnim uzimanjem terapije već i vođenjem zdravog načina života. Time lekari gube auru mistike koju su ranije imali, a pacijenti preuzimaju deo odgovornosti na sebe. Odnos pacijent – lekar ušao je u novo doba.

Od sredine pa do kraja XX veka broj bezbednih i efikasnih antihipertenzivnih lekova

je znatno povećan uvođenjem u terapiju beta blokatora, blokatora kalcijumskih kanala, blokatora alfaadrenergičkih receptora, inhibitora angiotenzinkonvertujućeg enzima, i blokatora angiotenzinskih receptora. Kako ćemo se prema sadašnjoj terapiji hipertenzije odnositi sutra? Da li ćemo se ponašati kao da je se stidimo ako buduća istraživanja pokažu da možemo manipulirati našim genetskim kodom radi lečenja hipertenzije?

Da li možemo preko noći odbaciti sve ono što smo naučili od naših prethodnika? Naravno da to ne možemo učiniti, jer brojna uputstva za zdrav način života vreme nije pregazilo. Danas ih nazivamo: nefarmakološke mere za lečenje hipertenzije.

U zaborav je otišla samo „materia medica“ što, u stvari, potvrđuje da je medicina kroz vreme često više veština nego nauka.

#### LITERATURA

1. Wakerlin G.E. From Bright Toward Light: The Story of Hypertension Research. *Circulation Research* 1962;26:1-6.
2. Cibic B. Zdravljenje arterijske hipertenzije včeraj In: VI. strokovni sestanek Sekcije za arterijsko hipertenzijo, SZD Zbornik september 1997: Ljubljana 1997. p. 7-10.
3. Booth J. A short history of blood pressure measurement *Proc R Soc Med.* 1977; 70(11): 793-799.
4. Theodore A. Kotchen. Historical Trends and Milestones in Hypertension Research A Model of the Process of Translational Research *Hypertension.* 2011;58:522-538.
5. Laennec R.T.H. De l'Auscultation Médiante ou Traité du diagnostic des maladies des poumons et du coeur av <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5550316g> (preuzeto 07.06.2016)
6. Matanović D, Šipetić SB. Sto godina od otkrića auskultatornog merenja arterijskog pritiska.

- Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 2005; 133(3-4): 208-209.
7. Korotkov NS. Concerning the methods of blood pressure measurement (from the clinic of S. P. Fedorov). Proc Emper Milmed Acad. 1905; 11:365-367.
  8. Pickering TG. Self-monitoring of blood pressure. In: White WB, ed. Contemporary cardiology: blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics. Totowa, NJ. Humana Press. 2001; 3-27.
  9. Marvin Moser. Historical Perspectives on the Management of Hypertension. The Journal of Clinical Hypertension. 2006; 8 (8) : 15-20.
  10. Hamilton M, Thompson EN. The role of blood pressure control in preventing complications of hypertension. Lancet. 1964; 1:235-239.
  11. Veteran Administration Cooperative Study Group: Effects of treatment on morbidity of hypertension. JAMA . 1967; 202:1028-1033.
  12. Schwartz WB. The effect of sulfanilamide on salt and water excretion in congestive heart failure. N Engl J Med. 1949; 240:173.
  13. Freis ED. Treatment of essential hypertension with chlorothiazide. JAMA . 1958; 166:137-141.
  14. Black JW, Stephenson JS. Pharmacology of a new adrenergic beta-receptor blocking compound. Lancet. 1962; 2:311-315.
  15. Pritchard BNC, Gillam PMS. Treatment of hypertension with propranolol. BMJ. 1969; 1:7-15.
  16. Ronald C. Hamdy R.C, Hypertension. A Turning Point in the History of Medicine and Mankind. Southern Medical Journal. 2001; 94:(11).
  17. Patlak M. From viper's venom to drug design: treating hypertension. The FASEB Journal 2004;18(3):421.

## 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 vankuerskim 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 npg.

### 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 posebnom 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) prikažite 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 posebnom 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>



Tamara de Lempicka  
*Portret doktora Bukara*  
(*Portrait du Docteur Boucard*), 1929.  
Ulje na platnu  
Privatna kolekcija

Tamara de Lempicka je rođena kao Maria Gorska u Varšavi u bogatoj i uglednoj porodici. Školu je pohađala u Lozani u Švajcarskoj, a leto 1911. provela je sa svojom bakom u Italiji i na francuskoj rivijeri gde se odmah zaljubila u velike majstore italijanskog slikarstva. Nakon razvoda roditelja, Maria se odselila u Sankt Peterburg gde je živela sa svojom bogatom tetkom. Imala je svega 15 godina kada je u operi spazila otmenog i zanimljivog advokada Tadeuša Lempickog, poznatog ženskaroša i zgubidana, čoveka za koga će se tri godine kasnije udati.

Bogatstvo i lagodan život svakako nisu bili kvaliteti koje su boljševici cenili, pa je Tadeuš Lempicki već početkom Ruske revolucije, 1917. godine bio uhapšen. Maria, iako jako mlada, uspela je da iskoristi sve svoje društvene veze i da oslobodi svoga muža sa kojim je izbegla u Pariz.

Izbeglički život bez novca u Parizu nije bio nešto sa čime je Maria mogla niti želela da se pomiri. Stvorivši sebi nov identitet, kao Tamara de Lempicka bila je odlučna da sama skroji svoj novi život. Muž nevoljan ili nesposoban da zaradi novac, kao i rođenje ćerke dodatno su opteretili već siromašan kućni budžet, a Tamara je izlaz iz te nezavidne situacije videla upravo u svojoj umetnosti. Prvi korak ka ostvarenju ovog cilja bila je Akademija de la Grand Šomier gde je imala prilike da uči od slikara Morisa Denisa i kubističkog slikara Andre Lota koji je svakako predstavljao najveći uticaj na Tamaru i čija se verzija kubizma poznatog kao „mek kubizam“ jasno može prepoznati u stilu Tamare de Lempicke.

Burna atmosfera živog Pariza dvadesetih godina kako sa društvenog tako i sa umetničkog aspekta predstavljali su savršenu pozornicu za umetnicu. Bez obzira na činjenicu da je bila udata i majka, Tamara je bez razmišljanja zakoračila u čudesan svet ludih godina u Parizu. Smatrajući sebe ženom slobodnog duha, a delimično i fam fatal, otvoreno je stupala u romantične i seksualne veze sa oba pola od kojih su mnogi bili upravo modeli i ostali zabeleženi na mnogim njenim platnima. Svoje društvene veze koristila je kao sredstvo za razvijanje svoje umetnosti stvarajući lepezu potencijalnih klijenata, pre svega bogatih kosmopolita koji su portret plaćali čak i do 50.000 franaka (oko 20.000 današnjih dolara).

Ova dekada sa sobom je donela i veliki razvitak i upotrebu automobila, telefona, električnih uređaja, kao i filma i radija. Možda najpoznatije Tamarino delo, njen autoportret – Tamara u zelenom Bugatiju, upravo oslikava ovo vreme. Naručen za naslovnu stranu nemačkog časopisa Die Dame, ovaj rad prikazuje novu sliku moderne žene – nezavisnu, samopouzdanu ženu koja ne skriva svoj pogled kao ni svoju seksualnost. Ona gleda direktno u posmatrača rušeći tradicionalne okvire u kojima su žene bile samo seksualni objekat muških pogleda. Njen jasan pogled i hladna lepota čine je nedostižnom i posmatraču gotovo nameću osećaj da je ova žena slobodna.

Tamarin stil života kao i društveni krugovi u kojima se kretala otvorili su joj put ka mnogim zanimljivim ljudima čiji su životi ostali ovekovečeni na njenim platnima. Pored mnogobrojnih portreta njegove žene i ćerke, doktor Pier Bukar upravo je od Tamare de Lempicke naručio svoj portret. Veoma istaknut i samopouzdan čovek srednjih godina predstavljen je ispred pozadine geometrijskih oblika čija tama stvara misteriozan kontrast. Njegov beli mantil uzdignute kragne više liči na moderan i šik kaput nego na lekarski mantil i da nije epruvete u njegovoj ruci i mikroskopa, posmatrač bi bio siguran da se nalazi ispred visokog vojnog oficira ili špijuna. Iako su kružile priče da je dr Bukar bio uključen u špijunske poslove tokom Drugog svetskog rata pomažući Francuskom pokretu otpora, proslavio se kao bakteriolog koji je razvio lek Lacteol. Osim slave, ovaj lek doktoru je doneo i veliko bogatstvo koje mu je omogućilo naručivanje mnogobrojnih portreta od Tamare de Lempicke.

Bežeći od Drugog svetskog rata, Tamara de Lempicka svoju slavu sa sobom je donela i u Holivud gde je vrlo brzo postala omiljena umetnica holivudskih zvezda. Iako će njen jedinstven stil već 40-ih godina naglo izgubiti svoju popularnost, Tamara de Lempicka ostaće zapamćena kao jedna od najistaknutijih umetnica Art deco stila koja je svojim jedinstvenim stilom zabeležila jednu epohu i ljude koji su je činili.

Ada Vlajić,  
Istoričar umetnosti