

2023. vol. 38, broj 1

ISSN 0352-7786 COBISS.SR-ID 5465346

Materia Medica



KLINIČKO BOLNIČKI CENTAR ZEMUN

Materia Medica

MATERIA MEDICA
Volumen 38, Issue 1, 2023.

Indexed in Biomedicina Serbica
Indexed in SCIndeks beta

Glavni i odgovorni urednik / Editor-in-Chief
Prof. dr Sanja M. Milenković

Pomoćni urednici / Associate Editors
Prof. dr Snežana Jančić
Dr Vuk Aleksić

Ombudsman časopisa / Ombudsman of the Journal
Prof. dr Dejan Stevanović

Sekretar časopisa / Secretary of the Journal
Aleksandra Lukić

Izdavački savet / Publishers Advisory Board
Prof. dr Dragoš Stojanović
Mr sc dr Saša Drinjaković
Ivana Škundrić, dipl. pravnik
Anđelka Mihajlović, dipl. ecc
Aleksandra Stojić, VMS
Snežana Pejović, VSTS
Olga Sneškov

Osnivač, vlasnik i izdavač / Founder, Owner and Publisher
KLINIČKO BOLNIČKI CENTAR ZEMUN-BEOGRAD
(Osnovan 1784 / Founded 1784)

Predsednik Izdavačkog saveta / President of the Publishers Board
Prof. dr Dragoš Stojanović

Adresa uredništva / Editorial Address
Vukova 9, 11080 Zemun-Beograd, 011/377-2692,
e-mail: KBCZemunMateriaMedica@gmail.com

Priprema za štampu i grafička obrada / Prepress and layout:
Radojica Đurić

Štampa / Printed by:
Vili trade d.o.o., Zemun

Nacionalni uređivački odbor National Editorial Board

Atanasijević Tatjana, ISM, Beograd
Cvetković Zorica, KBC Beograd
Dejan Stevanovic, KBC Beograd
Dragoš Stojanovic, KBC Beograd
Gluvić Zoran, KBC Beograd
Isenović Esma, INN Vinca Beograd
Jović Nebojša, VMA Beograd
Jovanović Milan, KBC Zemun
Libek Vesna, KBC Beograd
Marinković Tatjana, ASSZS, Užice
Miodrag Vukčević, KBC Beograd
Mitrović Nebojša, KBC Beograd
Nešković Aleksandar, KBC Beograd
Panjković Milana, KC Vojvodine, Novi Sad
Perović Milan, GAK Narodni front, Beograd
Puškaš Laslo, MF Beograd
Ratko Tomašević, KBC Beograd
Štrbac Mile, KBC Zemun
Tamara Jemcov, KBC Beograd
Vidaković Radoslav, KBC Beograd
Vojvodić Marko, VZSSŠ "Visan", Beograd

Međunarodni uređivački odbor International Editorial Board

Priebe Stefan, London, UK
Tot Tibor, Falun, Sweden
Andrejević Predrag, Pieta, Malta
Podvinec Mihael, Aarau, Switzerland
Begum Najma, Bethesda, USA
Nina Gale, Ljubljana, Slovenia
Galizia Caruana Gordon, Pieta, Malta
Stojanović-Susulić Vedrana, Randor, USA
Attard Alex, Pieta, Malta
Vujanić Gordan, Cardiff, UK



KLINIČKO BOLNIČKI CENTAR
ZEMUN - BEOGRAD

ORIGINALNI RADOVI

Prevalenca i efekat infekcije respiratornim sincicijalnim virusom na klinički tok kod dece do dve godine starosti hospitalizovane zbog infekcije malih disajnih puteva

Sladana Pekmezović, Nevena Tasić, Mladen Tasić

Ispitivanje uticaja i posledica pandemije COVID-19 na mentalno zdravlje stanovništva u Republici Srbiji u populaciji starosti 30-50 godina

Bojana Petrović, Milanović Anita, Božović Katarina

Kliničke i morfološke karakteristike kolorektalnog adenokarcinoma-naša iskustva

Janko Žujovića, Batrić Vukčevića, Novica Bojanić, Elvira Špirtović, Nina Jančić

Informisanost o neophodnosti skrininga grlića materice kao imperativ zdravlja

Igor Plješa, Sladana Pekmezović, Mina Ivanov

REVIJALNI RAD

Oštećenje zdravlja zaposlenih usled profesionalne izloženosti jonizujućem zračenju

Svetlana Banović, Kristina Vojvodić, Dušan Vešović, Ivana Živanović

PRIKAZI SLUČAJA

Degenerativne promene na mitralnoj valvuli po tipu Barlow's disease i papilarni fibroelastom:prikaz slučaja

Marija Milinković, Vesna Božić, Ivana Jovanović, Olga Petrović, Duško Terzić

Primena brahiterapije kod pacijenta sa lokalnim recidivom adenokarcinoma prostate nakon radikalne zračne terapije: prikaz slučaja

Nikola Kolarović, Perica Jockić, Predrag Petrašević, Vesna Libek, Vuk Aleksić

ORIGINAL ARTICLES

Prevalence and effect of respiratory syncytial virus infection on clinical course in children up to two years of age hospitalized for small airways infection

Sladjana Pekmezovic, Nevena Tasic, Mladen Tasic

Examination of the impact and consequences of the COVID-19 pandemic on the mental health of the population in the Republic of Serbia in the population aged 30-50

Bojana Petrovic, Anita Milanovic, Katarina Bozovic

Clinical and morphological characteristics of colorectal adenocarcinoma - our experience

Janko Zujovic, Batic Vukcevic, Novica Bojanic, Elvira Spirtovic, Nina Jancic

Awareness of the necessity of cervical screening as a health imperative

Igor Pljesa, Sladjana Pekmezovic, Mina Ivanov

REVIEW AERTICLE

Damage to the health of employees due to occupational exposure to ionizing radiation

Svetlana Banovic, Kristina Vojvodic, Dusan Vesovic, Ivana Zivanovic

CASE REPORTS

Degenerative changes on the mitral valve type Barlow's disease and papillary fibroelastoma: a case report

Marija Milinkovic, Vesna Bozic, Ivana Jovanovic, Olga Petrovic, Dusko Terzic

Application of brachytherapy in a patient with local recurrence of prostate adenocarcinoma after radical radiation therapy: a case report

Nikola Kolarovic, Perica Jockic, Predrag Petrashenovic, Vesna Libek, Vuk Aleksic

Odloženi epiduralni hematom zadnje lobanjske jame: prikaz slučaja

Milenko Stanić, Lidija Mikić, Sofija Marković, Kristina Krstić, Marina Stojić, Aleksandra Živković, Vesna Libek, Vuk Aleksić

2193

Delayed epidural hematoma of posterior cranial fossa: a case report

Milenko Stanic, Lidija Mikic, Sofija Markovic, Kristina Krsticc, Marina Stojic, Aleksandra Zivkovic, Vesna Libek, Vuk Aleksic

SEMINARSKI RADOVI

Histološke tehnike: Imunocitohemijska bojenja

Dimitrije Milenković, Vanja Stanojević, Biljana Drobac

2199

SEMINAR ARTICLES

Histological techniques: Immunocytochemical staining

Dimitrije Milenković, Vanja Stanojević, Biljana Drobac

UPUTSTVO ZA AUTORE

2207

Prevalenca i efekat infekcije respiratornim sincicijalnim virusom na klinički tok kod dece do dve godine starosti hospitalizovane zbog infekcije malih disajnih puteva

Sladana Pekmezović^{1,2}, Nevena Tasić³, Mladen Tasić³

¹Bolnica za pedijatriju, Kliničko bolnički centar Zemun, Beograd, Srbija

²Visoka zdravstveno-sanitarna škola strukovnih studija „Visan“, Beograd, Srbija

³Služba kardiologije, Klinika za internu medicinu, Kliničko bolnički centar Zemun, Beograd, Srbija

Apstrakt

Cilj rada bio je ispitivanje razlike u dužini hospitalizacije i dužini primene oksigenoterapije kod RSV infekcija malih disajnih puteva i infekcija malih disajnih puteva druge etiologije. Ispitivana populacija su deca lečena od infekcije malih disajnih puteva u KBC Zemun u periodu od dve godine (2020.-2021.), u uzrastu od rođenja do kraja druge godine života i ispitivani su ishodi lečenja: trajanje hospitalizacije, dužina primene oksigenoterapije, udružene pneumonije (potvrđene RTG snimkom). Ukupno je selektovano 78 dece sa kliničkom slikom teže infekcije. Podaci su uzeti iz postojeće dokumentacije KBC Zemun. Za statističku obradu podataka je korišćen program SPSS ver. Sprovedenim ispitivanjem utvrdili smo da u prvoj godini je veći procenat RSV pozitivnih devojčica 76,19%, nego dečaka 73,91 %, kao i u drugoj godini 78,57% RSV pozitivnih devojčica a 60% dečaka. Utvrđeno je da mala telesna masa na rođenju, prevremeni porođaj kao i deca koja su hranjenja adaptiranim mlečnim formulama imaju veću šansu da obole od RSV bronhiolitisa. Trajanje dužine hospitalizacije je bilo duže kod RSV bronhiolitisa, kao i kod pridružene bakterijske infekcije. Na dužinu primene kiseonične terapije nije uticalo prisustvo RSV infekcije, ali deca sa bronhiolitisom komplikovanim pneumonijom bila su duže na oksigenoterapiji. Naše istraživanje je u saglasju sa dosadašnjim istraživanjima, postojećim protokolima lečenja. Izvesna odstupanja mogu se objasniti malim ispitivanim uzorkom što daje potrebu za sistematskim i širim ispitivanjem odnosa faktora rizika, etioloških faktora u infekcijama malih respiratornih puteva.

Ključne reči: bronhiolitis, respiratorni sincicijalni virus, bolesti pluća, odojč

Prevalence and effect of respiratory syncytial virus infection on clinical course in children up to two years of age hospitalized for small airways infection

Sladjana Pekmezovic^{1,2}, Nevena Tasic³, Mladen Tasic³

¹Pediatric Hospital, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

²Sanitary Medical School of Applied sciences "Visan", Belgrade, Serbia

³Department of Cardiology, Clinic for Internal Medicine, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

Abstract

The aim of this study was to examine the difference in RSV small respiratory tract infections and small respiratory tract infections of other etiologies, regarding length of hospitalization and need of oxygen therapy. The examined populations were children treated for small respiratory tract infections in KBC Zemun during 2 years, aged from birth to the end of the second year of life. Treatment outcomes were examined: duration of hospitalization, length of oxygen therapy, combined pneumonia (confirmed by X-ray). A total of 78 children with a clinical picture of severe infection were selected. The data were taken from the existing documentation of KBC Zemun. The study found that in the first year a higher percentage of RSV positive girls was 76.19% than boys 73.91%, and in the second year 78.57% of RSV positive girls and 60% of boys. Children with low birth weight, premature birth as well, fed adapted formulas are more likely to develop RSV bronchiolitis. The duration of hospitalization was longer in RSV bronchiolitis, as well as in associated bacterial infection. The length of oxygen therapy was not affected by the presence of RSV infection, but children with bronchiolitis complicated by pneumonia were longer on oxygen therapy. Our research is in line with previous research, existing treatment protocols. Certain deviations can be explained by a small sample, which gives the need for systematic and broader examination of the relationship between risk factors, etiological factors in small respiratory tract infections.

Key words: bronchiolitis, respiratory syncytial virus, lung diseases, infants

Uvod

Respiratorni sincicijalni virus (RSV) je jedan od najčešćih uzroka respiratornih infekcija do druge godine života sa visokim stepenima hospitalizacije i mortalitetom u prvoj godini života^{1,2}. To je najčešći uzrok bronhiolitisa i virusnih pneumonija u dece ispod dve godine³. Takođe prethodna infekcija je kauzalno povezana sa rekurentnim bronhoopstrukcijama i pedijatrijskom astmom. Infekcije RSV imaju sklonost da budu teške kod pacijenata do 6 meseci, prevremeno rođene dece, kongenitalnih srčanih bolesti, neuromišićnih bolesti i imunodeficijencija. Ne postoji specifičan tretman za RSV infekciju dok kod teških slučajeva potrebna je suportivna terapija, uglavnom oksigenoterapija i rehidracija i mnogo ređe ventilatorna podrška. Pošto ne postoji vakcina za prevenciju imunoprofilaksa sa Pavilizumabom je jedini način za redukciju oboljevanja kod visokorizične novorođenčadi.

RSV infekcija prenosi se kapljičnim putem i direktnim kontaktom sa inficiranom osobom. Čovek je jedini prirodni domaćin virusa. Ulazno mesto infekcije su sluzokoža konjunktive, nosa i usta. RSV je visoko kontagiozni virus, može preživeti i do sedam sati na odeći i plastičnim igračkama. Period inkubacije je 3 do 8 dana a izlučivanje respiratornim tečnostima traje 1 do 3 nedelje. Česte su reinfekcije tokom čitavog života. RSV infekcija se može pojaviti sporadično ili u epidemijama⁴.

Bronhiolitis je zapaljenje malih disajnih puteva, bronhiola, malih po prečniku ali veoma velikoj površini. Sluzokoža bronhiola je zadebljala usled zapaljenja i pritom stvara veliku količinu sekreta koji dovodi do suženja malih disajnih puteva⁵. Najčešći uzročnici su virusi kao što su RSV, virus parainfluenze, adenovirusi, humani metapneumovirus od kojih je najčešći uzročnik respiratorni sincicijalni virus^{6,7}. Ovi virusi su najaktivniji krajem jeseni i tokom cele zime ali se sporadično javljaju tokom cele godine^{8,9}. Bolest se javlja već u prvim mesecima života, ali može da se javi u toku cele prve godine, nekada i nešto kasnije. Bebe imaju slabiji imunitet, pa su virusi jako opasni kada stignu u disajne organe. Pored toga disajni putevi su manjeg promera nego kod veće dece, a snaga mišića koji učestvuju u disanju je prilično mala. Kod većine beba bolest počinje kao obična kijavica, a kasnije količina sekreta u plućima postaje sve veća, dete se bori da savlada gust i lepljiv sekret pa počinju sve teže da dišu i sve slabije da jedu.

U osnovi patogeneze, infekcija epitelnih ćelija dovodi do povećane sekrecije mukusa, nekroze ćelija i njihovih otpadanja, stvaranje peribronhijalnih limfocitnih infiltrata i submukoznog edema, pa dolazi do delimične ili potpune obstrukcije disajnih puteva¹⁰. Tokom ekspirijuma dodatno dinamičko suženje bronhiola uzrokuje dalje opadanje protoka vazduha u delimično zapuštenim disajnim putevima sa pojavom "zarobljavanja" vazduha i hiperinflacije. Nastaje kolaps dela pluća distalno od mesta opstrukcije. Oba procesa dovode do poremećaja odnosa ventilacije i perfuzije i nastaje hipoksemija. Napor u disanju je povećan zbog smanjene rastegljivosti prekomerno naduvenih pluća, a u teškoj kliničkoj formi bolesti razvija se respiratorna insuficijencija¹¹.

Materijal i metode

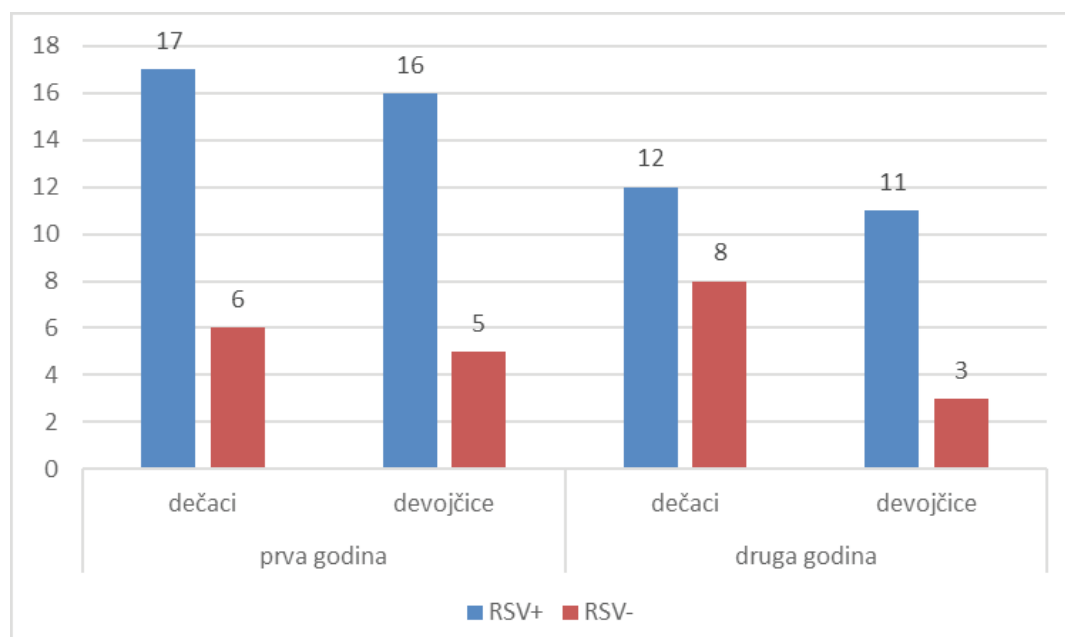
Istraživanje je po tipu kohortne, opservacione retrospektivne studije. Primarni cilj istraživanja je ispitivanje razlike u dužini hospitalizacije kod RSV infekcija donjih disajnih puteva i infekcija donjih disajnih puteva druge etiologije. Ispitivana populacije su deca lečena od infekcije donjih disajnih puteva u KBC Zemun u periodu od dve godine (2020.-2021.), u uzrastu od rođenja do kraja druge godine života i ispitivani su ishodi lečenja: trajanje hospitalizacije, dužina primene kiseonične terapije, udružene pneumonije (potvrđene RTG snimkom). Ukupno je selektovano 78 dece sa kliničkom slikom teže infekcije. Teža klinička slika je definisana kao potreba za adjunktivnom terapijom (inhalaciona bronhodilatatorna terapija i/ili kortikosteroidna terapija) uz znake respiratornog napora i febrilnosti. Posmatrane su dve kohorte: grupa sa bronhiolitisom izazvanim RSV virusom, potvrđenim u nazofaringealnom aspiratu i grupa dece sa bronhiolitisom bez RSV dokazane infekcije. Praćeni parametri su:

pol, uzrast, porođajna telesna masa, način završetka porođaja (prirodni ili carski rez), termin porođaja, način ishrane deteta, bronhijalna hiperreaktivnost definisana kao nalaz bronhoopstrukcije, prisustvo atopije, bronhoppstrukcije u porodici, prethodne dokumentovane bronhoopstrukcije/i ili dijagnostifikovane bronhijalne astme, prethodne respiratorne infekcije udruženog nazofaringitisa, udružene infekcije srednjeg uha i dokazane bakterijske infekcije u nazofaringealnom aspiratu. Virus je izolovan uz pomoć brzog imunohromatografskog testa CerTest Biotec. Podaci su uzeti iz postojeće dokumentacije KBC Zemun. Za statističku obradu podataka je korišćen program SPSS ver. Za testiranje normalnosti raspodele obeležja korišćen je Kolmogorov-Smirnov test. Za utvrđivanje zavisnosti između pojedinih obeležja koristili smo Fišerov ili Pirsonov X^2 test uz određivanje koeficijenta kontigencije kako bi smo odredili jačinu utvrđene veze. Binarnom logističkom regresijom smo utvrdili uticaj pojedinih promenljivih na RSV infekciju uz određivanje količnika šanse (odds ratio). Logističkom regresijom smo ispitali uticaj varijabli na ishode: dužinu primene oksigenoterapije i dužinu hospitalizacije.

Rezultati

Ukupan uzorak činilo je 78 dece obolele od infekcije donjih disajnih puteva podeljeni u dve kohorte: RSV pozitivni dokazano imunohemisijskim testom, ukupno 56 ispitanika i druga grupa RSV negativni 22. Analizirajući distribuciju po uzrastu i polu, iako nismo našli statističku značajnost između polovima ni u prvoj (p 1,0) ni u drugoj godini (p 0,295), utvrdili smo da u prvoj godini je veći procenat RSV pozitivnih devojčica 76,19% (17/23), nego dečaka 73,91% (16/21) (Dijagram 1.). U drugoj godini iako bez statističke značajnosti (p 0,295) utvrđeno je 60% dečaka (12/20) i 78,57% RSV pozitivnih devojčica (11/14).

Veći je procenat RSV pozitivnih dečaka u prvoj godini 73,91% nego u drugoj 60%, ali bez statističke značajnosti (p 0,515), kao i devojčica 76,19% u prvoj u odnosu na 78,57% u drugoj godini, takođe bez statističke značajnosti (p 1,0).



Dijagram 1. Učestalost ispitanika u odnosu na pol i uzrast

Ukupno 40,9% (9/22) u grupi RSV negativnih infekcija donjih disanih puteva nije imalo pridruženih infekcija dokazanih nazofaringealnim brisom, dok 37,5% u grupi RSV pozitivnih nije imalo pridruženih bakterijskih infekcija. Nije bilo statistički značajne razlike među ispitivanim grupama. ($p=0,163$) (Tabela 1.).

RSV * NF Crosstabulation									
		Pridružene bakterijske infekcije izolovane u nazofaringealnom aspiratu							ukupno
		Nije izolovan uzročnik	H. spp.	Klebs. Pneum.	Staphiloc. koagulaza negativan	Streptoc. mitis	Streptoc. Pneumo.	Morax. Catarrh.	
RSV	nema	9	7	1	0	1	2	2	22
	ima	21	13	0	4	0	14	4	56
ukupno		30	20	1	4	1	16	6	78
Chi-Square Tests									
		Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)					
Pearson Chi-Square		9,193 ^a	6	,163					
Contingency Coefficient			,325	,163					

Tabela 1. Prisustvo pridruženih infekcija dokazanih nazofaringealnim brisom između dve grupe ispitanika (pozitivnih/negativnih na RSV)

Pojava pneumonije se javlja u 36,4% kod RSV negativnih, 25% kod RSV pozitivnih ($p=0,403$), bez statističke značajnosti (Tabela 2.).

RSV * J18 Crosstabulation				
		pneumonija		ukupno
		nema	ima	
RSV	nema	14	8	22
	ima	42	14	56
ukupno		56	22	78

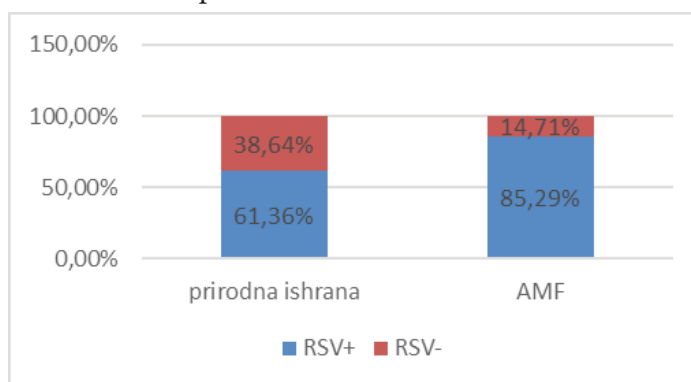
Tabela 2. Učestalost pneumonije između dve grupe ispitanika (pozitivnih/negativnih na RSV)

U grupi dece koja su dojena bilo je 61,36% RSV pozitivnih u odnosu na grupu dece na adaptiranoj mlečnoj formuli kojih je bilo 85,29%. Fišerovim X^2 testom je utvrđena statistički značajna razlika

($r = 0,024$) između dece na prirodnoj ishrani i adaptiranoj formuli, sa koeficijentom kontingencije 0,25 što nam ukazuje da je slaba povezanost ishrane i RSV infekcije, ali da ipak postoji (Tabela 3. i Dijagram 2.).

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Fisher's Exact Test				,403	,232
Linear-by-Linear Association	,994	1	,319		
Contingency Coefficient	,113			.316	
RSV * ishrana Crosstabulation		ishrana		ukupno	
		prirodna	Adaptirana mlečna formula		
RSV	nema	17	5	22	
	ima	27	29	56	
ukupno		44	34	78	

Tabela 3. Povezanost načina ishrane i pozitivnosti na RSV



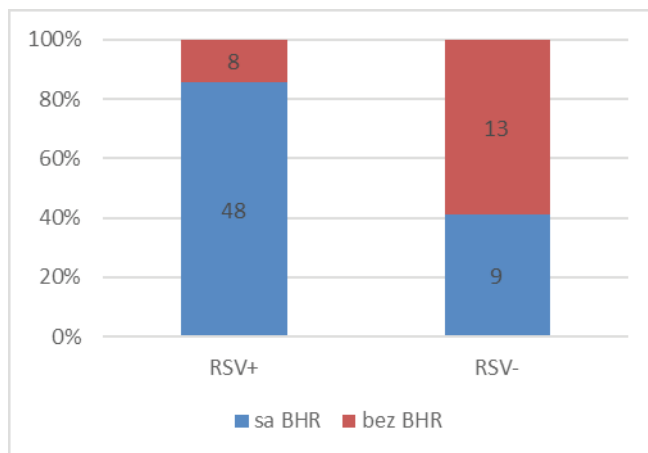
Dijagram 2. Učestalost RSV pozitivnosti u odnosu na način ishrane

Kada posmatramo bronhijalnu hiperreaktivnost, utvrđena je statistički značajna razlika u grupi RSV pozitivnih i negativnih ($p = 0,000$) sa koeficijentom kontingencije 0,41 što ukazuje na umereno jaku povezanost (Tabela 4.).

Chi-Square Tests	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Fisher's Exact Test				,000	,000
Contingency Coefficient	,414			,000	

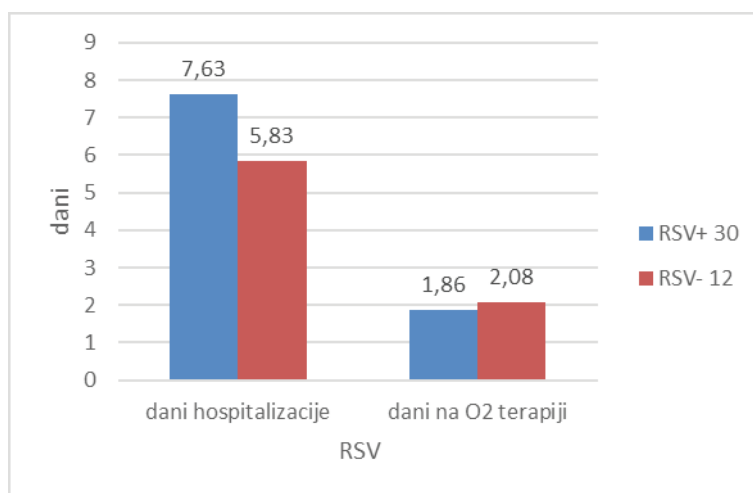
Tabela 4. Učestalost bronhijalne hiperreaktivnosti između ispitivanih grupa

U grupi RSV pozitivnih 85,71% (48/56) je imalo bronhijalnu hiperreaktivnost u odnosu na grupu RSV negativnih gde je taj procenat 40,91% (9/22) (Dijagram 3.).



Dijagram 3. Učestalost bronhijalne hiperreaktivnosti između ispitivanih grupa

Na dužinu primene kiseonika u terapiji, ne utiče postojanje RSV infekcije, odnosno deca sa RSV infekcijom nisu bila duže na terapiji od dece sa RSV negativnim bronhiolitisom ($p = 0,081$) (Dijagram 4.)



Dijagram 4. Dužina primene kiseonika u terapiji između ispitivanih grupa

Kada se uporedi porođajna telesna masa i RSV infekcija, nije bilo statistički značajne razlike u ovim grupama ($p = 0,465$). Pomoću binarne logističke regresije smo dokazali da telesna masa na rođenju utiče na RSV infekciju ($p = 0,039$), exp B odnosno Odds ratio je 0,138, tj. što je manja masa na rođenju veća je šansa za oboljevanje od RSV bronhiolitisa. Takođe postoji povezanost dana hospitalizacije i RSV infekcije ($p = 0,012$), exp B odnosno odds ratio je 1,542, tj. trajanje hospitalizacije je duže kod RSV pozitivnih za 54%, kao i povezanost termina porođaja sa RSV infekcijom ($p = 0,089$), odds ratio 15,26, tj. kad se radi o prevremenom porođaju šansa za RSV bronhiolitis je 15 puta veća nego kod terminskog porođaja. Način ishrane je takođe važan faktor, jer kod dece koja su na adaptiranoj mlečnoj formuli šansa za RSV bronhiolitis je 28 puta veća (OR 16,029, $r = 0,001$) (Tabela 5.).

Variables in the Equation		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for exp B	
Step								lower	upper
3 ^a	pol	2,595	1,042	6,198	1	,013	13,396	1,737	103,326
	telesna masa na rođenju	-1,982	,962	4,247	1	,039	,138	,021	,907
	termin porođaja	2,726	1,603	2,892	1	,089	15,269	,660	353,336
	ishrana	3,341	,994	11,292	1	,001	28,253	4,024	198,343
	brnh.hip erreaktiv nost	3,185	,924	11,888	1	,001	24,179	3,954	147,863
	Constant	-3,588	1,444	6,177	1	,013	,028		
a. Variable(s) entered on step 1: pol, ptm, porođaj, porođajni put, ishrana, brnh. hiperreaktivnost, atopija.									
Variables in the Equation		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for exp B	
Step 4 ^a								lower	upper
Step 4 ^a	dani hospitalizacije	,433	,172	6,299	1	,012	1,542	1,099	2,162
	dani O2th	-,304	,153	3,954	1	,047	,738	,547	,996
	Constant	-1,465	1,059	1,916	1	,166	,231		
a. Variable(s) entered on step 1: dani hospitalizacije, bronhoopst.u.porodici, prethodne bronhoopstrukcije, prethodne resp.inf., dani O2th.									

Tabela 5. Poređenje praćenih varijabli

Linearnom regresijom smo našli da postoji zavisnost dužine hospitalizacije od upale srednjeg uha ($r = 0,010$), pri čemu je zavisnost 32% ($R^2 = 0,321$), a da nema zavisnosti dužine hospitalizacije i ostalih varijabli (Tabela 6.).

Coefficients ^a						
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	5,082	,918		5,533	,000
	pol	-,305	,547	-,073	-,558	,579
	uzrast	-,219	,348	-,097	-,630	,531
	Porođajna telesna masa	,486	,430	,156	1,132	,262
	Vrsta porođaja	1,265	,962	,197	1,315	,193
	Način završetka porođaja	-,585	,601	-,128	-,973	,334
	ishrana	,408	,612	,099	,668	,507
	atopija	2,067	1,057	,432	1,956	,055
	bronhoopst.u.porodici	,068	,915	,013	,074	,941
	Pridružene bakterijske infekcije	-,208	,116	-,226	-1,791	,078
	RSV	1,120	,593	,245	1,887	,064
	komorbiditeti	,858	,520	,202	1,650	,104
	Akutna inf.srednjeg uva	-1,618	,609	-,325	-2,657	,010
	Bronhijalna astma	-1,497	1,329	-,294	-1,126	,264
	Prethodne bronhoopstrukcije	-,546	1,155	-,114	-,473	,638
	Prethodne resp.inf.	1,277	,695	,239	1,839	,071

Tabela 6. Poređenje praćenih varijabli sa zavisnom varijablom dani hospitalizacije

Zavisnost postoji i između dužine primene kiseonične terapije i pridružene infekcije iz nazofaringealnog aspirata ($r = 0,05$) pri čemu je zavisnost 20% ($R^2 = 0,20$) (Tabela 7.).

Coefficients ^a						
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	2,016	1,061		1,899	,062
	pol	,192	,634	,043	,303	,763
	uzrast	,418	,396	,170	1,055	,296
	Porodajna telesna masa	,260	,489	,077	,532	,597
	Vrsta porođaja	,242	1,111	,035	,218	,828
	Način završetka porođaja	-1,100	,695	-,223	-1,582	,119
	ishrana	,326	,709	,073	,460	,647
	atopija	1,039	1,195	,201	,870	,388
	bronhoopst.u.porodici	,833	1,053	,148	,791	,432
	RSV	-,145	,687	-,029	-,211	,834
	Pridružene bakterijske infekcije	-,257	,130	-,259	-1,978	,052
	komorbiditeti	-,295	,598	-,064	-,493	,624
	Akutna infekcija srednjeg uva	-,600	,705	-,112	-,851	,398
	Bronhijalna astma	-1,286	1,522	-,234	-,845	,401
	Prethodne bronhoopstrukcije	-,144	1,327	-,028	-,109	,914

Tabela 7. Poređenje praćenih varijabli sa zavisnom varijablom dužina kiseonične terapije

Logističkom regresijom je utvrđena statistička značajnost dužine trajanja oksigenoterapije i pridružene bakterijske infekcije ($p = 0,052$) (Tabela 8.)

pneumonija * dužina kiseonične terapije Crosstabulation		Dužina kiseonične terapije dani								Total
		0	1	2	3	4	5	6	8	9
pneumonija	ne ma	21	3	2	20	7	1	2	0	0
	ima	14	0	0	1	4	0	0	1	2
Total		35	3	2	21	11	1	2	1	2

Tabela 8. Odnos dužine trajanja oksigenoterapije i pridružene bakterijske infekcije

χ^2 Fišerovim testom postoji povezanost pola i pneumonije ($p = 0,004$) sa koeficijentom kontigencije 0,327, kao i pneumonije (Tabela 9.) i upale srednjeg uva ($p = 0,030$) sa koeficijentom kontigencije 0,25 (Tabela 10.)

Crosstab			pol		Total
			muški	ženski	
pneumonija	nema		39	17	56
	ima		7	15	22
Total			46	32	78
Chi-Square Tests	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Fisher's Exact Test				,004	,003
contingency coefficient	.327			.002	

Tabela 9. Povezanost pola i pneumonije

pneumonia* inf.srednjeg uva Crosstabulation		Infekcija srednjeg uva		Total
		nema	ima	
pneumonija	nema	40	16	56
	ima	21	1	22
Total		61	17	78
Chi-Square Tests	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	
Pearson Chi-Square	19,245 ^a	8	,014	
Contingency Coefficient	,445		,014	

Tabela 10. Povezanost pneumonije i infekcije srednjeg uva

Postoji jaka zavisnost pneumonije i dužine primene kiseonične terapije ($p = 0,014$) sa CC 0,445, (imajući u vidu da oba ishoda predstavljaju pogoršanje osnovne bolesti) takođe postoji jaka povezanost pojave pneumonije i pridružene sekundarne infekcije dokazane nazofaringealnim brisom ($p = 0,020$) sa CC 0,402.

Diskusija

Uobičajeni faktori rizika prema epidemiološkim podacima su muški pol, porođajna težina na rođenju, prevremeno rođena deca, deca dojena veštačkom hranom. Fizička i imunološka nezrelost uzrokovala je da deca mlađa od tri meseca budu najsklonija teškoj formi bolesti. Veličina disajnih puteva, posebno, je problem kod neonatusa i mladih novorođenčadi zato što je opstrukcija deskvamiranog epitela, sluzi, fibrina i zapaljenskih produkata glavni faktor patogeneze bolesti. Prvi meseci posle rođenja su period dramatičnog razvoja arhitekture pluća i ćelijskih funkcija¹², uključujući aktiviranje i edukaciju imunoloških mehanizama koji moraju da dođu u kontakt sa saprofitnim i patogenim mikroorganizmima¹³.

Prema našim podacima učestalost RSV infekcije među decom uzrasta do dve godine je 72% ukupnog broja bronhiolitisa. Procenat hospitalizovanih korelira sa postejećom literaturom¹⁴ gde incidence u dece hospitalizovane zbog bronhiolitisa ide do 92%, praktično do druge godine sva deca su bila izložena nekom obliku RSV infekcije. Među faktorima koji predisponiraju teži klinički ishod našli smo da infekcija RSV virusom korelira sa dužim trajanjem hospitalizacije, odnosno dužim vremenom do oporavka dece, dok korišćenje kiseonične terapije kao znak teške forme bolesti nije povezan sa tipom infekcije i može se pretpostaviti da je posledica kliničkog statusa zbog koje su ispitanici hospitalizovani. Uočili smo i tendenciju da infekcija RSV virusom, kao prethodne respiratorne infekcije i pridružene bakterijske infekcije imaju tendenciju da utiču na trajanje dužine hospitalizacije, ali bez jasne statističke značajnosti. Koinfekcija pre svega sa humanim rinovirusom, prema ranijim istraživanjima povećava rizik od produžene hospitalizacije¹⁵.

Prema našim rezultatima unutar celoukupne populacije najveći efekat na trajanje hospitalizacije ima udružena infekcija srednjeg uha koja je i najčešća koinfekcija¹⁶ podaci u literaturi ne ukazuju nejasan efekat na dužinu lečenja i klinički tok bolesti u toku infekcije RSV i drugim virusima. Treba napomenuti da 36% otitisa ima pozitivan nalaz bakterijske infekcije koja je istovremeno i ko-faktor koji komplikuje klinički tok. Razlike u podacima mogu biti zbog različitih protokola lečenja koji uključuju rano uvođenje antibiotske terapije i invazivno lečenje (timpanocentezu) koja se ne primenjuje rutinski u našem centru.

Naše istraživanje je u jednom centru i zbog malog broja ispitanika, oba tipa greške mogu biti prisutna. Treba napomenuti da je istraživanje u saglasju da dosadašnjim istraživanjima, postojećim protokolima lečenja i da se izvesna odstupanja mogu objasniti molim ispitivanim uzorkom što daje potrebu za sistematskim i širim ispitivanjem odnosa faktora rizika, etioloških faktora u infekcijama malih respiratornih puteva.

Literatura

1. Ogra PL. Respiratory Syncytial Virus: the virus, the disease and the immune response. *Paediatr respir rev* 2004;5(Suppl a):S119–26.
2. Kimpen JL, Simoes Ea. Respiratory syncytial virus and reactive airway disease. New developments prompt a new review. *Am J respir Crit Care Med* 2001;163(3 Pt 2):S1
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095–128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
4. Yıldız P, Özdil M. Respiratory syncytial virüs infections in neonates and infants. *Türk pediatri arsivi* 2018;53(2):63-70.
5. Eiland LS. Respiratory syncytial virus: diagnosis, treatment and prevention. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2009;14(2):75-85.

6. Vandini S, Biagi C, Lanari M. Respiratory syncytial virus: the influence of serotype and genotype variability on clinical course of infection. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8):1717.
7. Anderson EJ, Carbonell-Estrany X, Blanken M, Lanari M, Sheridan-Pereira M, Rodgers-Gray B, et al. Burden of severe respiratory syncytial virus disease among 33–35 weeks' gestational age infants born during multiple respiratory syncytial virus seasons. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(2):160–7.
8. Haynes AK, Prill MM, Iwane MK, Gerber SI. Respiratory syncytial virus—United States, July 2012–June 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63:1133–1136.
9. Haynes AK, Manangan AP, Iwane MK. Respiratory syncytial virus circulation in seven countries with Global Disease Detection Regional Centers. *J Infect Dis.* 2013;208(suppl 3):S246–S254.
10. Florin AT, Plint CA, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. *Lancet.* 2017;389(10065):211–224.
11. Walsh EE, Hall CB. Respiratory Syncytial Virus (RSV). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 2015;1948–1960.
12. Burri PH. Structural aspects of postnatal lung development - alveolar formation and growth. *Biol Neonate.* 2006;89:313–322.
13. Dowling DJ, Levy O. Ontogeny of early life immunity. *Trends Immunol.* 2014;35:299–310.
14. Schauer U, Hoffjan S, Bittscheidt J, Köchling A, Hemmis S, Bongartz S, Stephan V. RSV bronchiolitis and risk of wheeze and allergic sensitisation in the first year of life. *Eur respir J* 2002; 20: 127
15. Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, Clark S, et al. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166(8):700–706.
16. Shazberg G, Revel-Vilk S, Shoseyov D, Ben-Ami A, Klar A, Hurvitz H. The clinical course of bronchiolitis associated with acute otitis media. *Arch Dis Child.* 2000;83(4):317–9.

Autor za korespondenciju:

Dr Slađana Pekmezović

Bolnica za pedijatriju KBC Zemun

e-mail: sladjanapekmezovic@yahoo.com

Ispitivanje uticaja i posledica pandemije COVID-19 na mentalno zdravlje stanovništva u Republici Srbiji u populaciji starosti 30-50 godina

Bojana B. Petrović¹, Milanović Anita^{1,2}, Božović Katarina¹

¹Visoka zdravstveno-sanitarna škola strukovnih studija „Visan“, Zemun, Beograd, Srbija

²Klinika za psihijatrijske bolesti „Dr Laza K. Lazarević“, Beograd, Srbija

Apstrakt

Cilj ankete sprovedene u Apotekarskoj ustanovi „Galen Farm“ u Beogradu je analiza uticaja COVID-19 infekcije na mentalno zdravlje stanovništva starosti od 30 – 50 godina. Kraj 2019. godine označio je početak pandemije COVID-19 (Coronavirus disease 2019-korona virus bolest 2019) iz Kine, koja je zahvatila više od 214 zemalja i teritorija širom sveta. Preventivne strategije imaju glavnu ulogu u smanjenju širenja virusa. Pojavom vakcina se usporava prenošenje virusa i ublažavaju simptomi bolesti. Tekuća pandemija predstavlja ozbiljnu pretnju po ljudsko zdravlje i globalnu ekonomiju i rezultirala je ogromnim stresom na sisteme zdravstvene zaštite širom sveta, a mentalno i fizičko zdravlje su podjednako važne komponente ukupnog zdravlja. U istraživanje je uključeno 104 ispitanika, korisnika usluga Apotekarske ustanove „Galen Farm“ u Beogradu. Izrađen je originalni upitnik od 15 pitanja, a istraživanje je bilo anonimno. U istraživanju je korišćena DASS-21 skala (The Depression, Anxiety and Stress Scale-21 Items-Skala depresivnosti, anksioznosti i stresa. Na najveći broj ispitanika je pandemija uticala na kvalitet života, dok je manji broj ispitanika procenio da pandemija nije uticala. Najveći broj ispitanika je bilo pozitivno na virus, dok duplo manje ispitanika nije bilo pozitivno. Više od polovine ispitanika je bilo u obaveznoj izolaciji. Najveći broj ispitanika je izvestilo o tome da je neko od njima bliskih osoba bio pozitivan na virus. Najveći broj ispitanika nije imao iskustvo smrti bliske osobe. Kako bi se stekao uvid u uticaj COVID-19 infekcije na mentalno zdravlje ispitanika, detaljnije su obrađeni odgovori ispitanika na skali DASS-21. Ispitanici češće izveštavaju o doživljaju simptoma stresa tokom proteklog perioda. Medicinski radnici imaju statistički značajno više skorove u

Examination of the impact and consequences of the COVID-19 pandemic on the mental health of the population in the Republic of Serbia in the population aged 30-50

Bojana B. Petrovic¹, Anita Milanovic^{1,2}, Katarina Bozovic¹

¹Sanitary Medical School of Applied sciences “Visan”, Belgrade, Serbia

²Clinic for Psychiatric Diseases “Dr. Laza K. Lazarevic”, Belgrade, Serbia

Abstract

The aim of the survey conducted at the Galen Farm Pharmacy in Belgrade is to analyze the impact of the COVID-19 infection on the mental health of the population aged 30-50. The end of 2019 marked the beginning of the COVID-19 (Coronavirus disease 2019) pandemic from China, which affected more than 214 countries and territories around the world. Preventive strategies play a major role in reducing the spread of the virus. The advent of vaccines slows down the transmission of the virus and alleviates the symptoms of the disease. The ongoing pandemic poses a serious threat to human health and the global economy and has resulted in enormous stress on health care systems worldwide, and mental and physical health are equally important components of overall health. 104 respondents, users of the services of the “Galen Farm” Pharmacy in Belgrade, were included in the research. An original questionnaire of 15 questions was created, and the research was anonymous. The DASS-21 scale (The Depression, Anxiety and Stress Scale-21 Items) was used in the research. For the largest number of respondents, the pandemic affected their quality of life, while a smaller number of respondents estimated that the pandemic had no effect. The largest number of respondents were positive for the virus, while twice as many respondents were not positive. More than half of the respondents were in mandatory isolation. The largest number of respondents reported that someone close to them was positive for the virus. The largest number of respondents had no the experience of the death of a close person. In order to gain insight into the impact of the COVID-19 infection on the mental health of the respondents, the answers of the respondents on the DASS-21 scale were processed in more detail. The respondents more

proseku, na pojedinačnim skalama DASS upitnika, u odnosu na nemedicinske radnike, a to važi i za osobe kojima je neka bliska osoba preminula usled COVID-19. Dobijeni rezultati su delimično u skladu sa prethodnim istraživanjima. Tokom pojave bilo koje zarazne bolesti psihološke reakcije individua igraju važnu ulogu u širenju bolesti, kao i u učestalosti emocionalnog distresa i socijalnih poremećaja tokom i nakon pojave pandemije.

Ključne reči: COVID-19, mentalno zdravlje, uticaj, posledice, farmaceut

often report experiencing stress symptoms during the past period. Medical workers have statistically significantly higher scores on average, on the individual scales of the DASS questionnaire, compared to non-medical workers, and this also applies to people who have had someone close to them die due to COVID-19. The obtained results are partially consistent with previous research. During the outbreak of any infectious disease, the psychological reactions of individuals play an important role in the spread of the disease, as well as in the frequency of emotional distress and social disturbances during and after the outbreak of a pandemic.

Keywords: COVID-19, mental health, impact, consequences, pharmacist

Uvod

Kraj 2019. godine označio je početak pandemije bolesti COVID-19 (Coronavirus disease 2019- korona virus bolest 2019) iz Kine, koja je zahvatila više od 214 zemalja i teritorija širom sveta. SARS – CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome – teški akutni respiratorni sindrom) iz grupe β -korona virusa, odgovoran je za COVID-19¹. Prvi slučaj COVID-19 u Vuhanu u Kini prijavljen je 31. decembra 2019. Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je 11. marta 2020. godine proglasila globalnu pandemiju².

Virus SARS-CoV-2 pripada porodici Coronoviridae iz reda Nidovirales, podporodici Orthocoronavirinae i rodu β -koronavirusa koji predstavljaju sferične partikule, veličine 80 - 120 nm u prečniku, a od proglašenja pandemije desile su se hiljade mutacija u genomu SARS-CoV-2: Alfa soj, Beta varijanta, Gama soj, Delta soj i Omikron soj³. Dijagnoza se potvrđuje korišćenjem različitih testova: PCR (Polymerase chain reaction – polimerazna lančana reakcija) je dijagnostički test koji se zasniva na testiranju umnožavanjem nukleinske kiseline virusa, antigenski testovi se koriste za direktno otkrivanje SARS-CoV-2 proteina proizvedenih replikacijom virusa u gornjim respiratornim putevima (bris nosa ili nazofarinksa), a serološkim testovima se dokazuje prisustvo antitela na virus (IgM, IgG)⁴.

U Republici Srbiji, po podacima SZO, na dan 23. avgusta 2022. godine ukupno je 2,253,282 potvrđenih slučajeva COVID-19, uključujući 16,561 smrtnih ishoda. Procenat smrtnosti iznosi 0,73%. Do 12. juna 2022. godine primljeno je ukupno 6,708,547 doza vakcina⁵.

Postoje indicije o neurotrofnim svojstvima SARS – CoV - 2, međutim, izgleda da se još malo zna o tačnim mehanizmima o tome kako utiče na funkcionisanje centralnog sistema⁶. Dosadašnja istraživanja su pokazala da su problemi mentalnog zdravlja, kao npr. depresija, anksioznost, nesanicu i posttraumatski stresni poremećaj, naglo porasli nakon izbijanja COVID-19. Ovi mentalno zdravstveni problemi su zastupljeniji, kod osoba koje su preležale virus, kao i kod zdravstvenih radnika⁷. Pandemija COVID-19 izložila je javno zdravlje dramatičnim rizicima i rezultiralo neprihvatljivim mentalnim stresovima.

Istraživanje koje je sprovedla Sofia Pappa u Velikoj Britaniji, u aprilu 2020. godine, pruža sveobuhvatne statističke rezultate u vezi sa uticajem COVID-19 na mentalno zdravlje pojedinca kroz obimnu meta-analizu⁸.

Posle višemesečnog suočavanja sa pandemijom i na osnovu psiholoških posledica COVID-19, može se zaključiti da one nisu striktno identične dijagnozi akutnog stresnog poremećaja. Osnovna razlika se odnosi i na vreme izlaganja traumi i trajanju simptoma. Danas se ne može mnogo reći o dugoročnim posledicama izloženosti pandemijskoj traumi. Mentalni poremećaji koji se otkrivaju i koji su direktno vezani za pandemiju, uglavnom se manifestuju stanjem anksioznosti, panike, opsesivnim poremećajima u vezi sa obrazloženim preporukama za pranje, dezinfekciju i sterilizaciju, koji se mogu preuveličati do štetnog oblika. Najtipičnija i najčešća karakteristika kliničke slike akutnog stresnog poremećaja tokom pandemije je produžena anksioznost. Uočava se produženi period straha i osećaja bespomoćnosti, stanja panike i beznada. Uobičajena reakcija je reakcija odbrambeno-mobilizacionog tipa koja se manifestuje prekomernom budnošću i motoričkom anksioznošću, pažnja je usmerena na jedini problem – epidemiju. Javlja se strah od zaraze i strah za porodicu, povećana je spremnost na agresivno ponašanje (povećana budnost i agresivno reagovanje na neutralne stimuluse), bes i verbalizovanu agresiju, neprikladne i nenamerne aktivnosti, nesposobnost da se pomiri sa gubitkom prethodnog životnog stila, vrednosti i dobra, strah od gubitka osnova egzistencije zbog ograničenih mogućnosti za zaradu, brže rastući mentalni zamor.

U ekstremnim slučajevima, posebno kod ljudi koji su prethodno bili mentalno nestabilni i podložni su dezinformacijama, može se naići na egzacerbacije psihoze. Takođe se ne može isključiti da ljudi sa pozitivnim rezultatom testa na koronavirus, oboleli, osobe u karantinu, i njihove porodice neće razviti simptome akutnog stresnog poremećaja. Dodatno opterećenje je saznanje o nedostatku efikasnog lečenja nastale bolesti. Bez obzira na trajanje stresora (iznenadno ili dugotrajno), psihofizički odgovor na distres je destruktivan. Kao posledica korona virusa, sve što je bilo konstantno i predvidljivo u racionalnom oblikovanju egzistencije postalo je neizvesno, a nešto što je nekad imalo značenje postalo je potpuno beskorisno (uključujući prethodna terapijska iskustva)⁹.

Cilj rada je da na osnovu ankete sprovedene u Apotekarskoj ustanovi „Galen Farm“ u Beogradu analizira uticaj COVID-19 infekcije na mentalno zdravlje stanovništva starosti od 30-50 godina.

Materijal i metode

Ispitanici su bili korisnici usluga Apotekarske ustanove „Galen Farm“ u Beogradu, starosti između 30 i 50 godina. Anonimna anketa je sprovedena u periodu od 2. februara do 3. maja 2021. godine. Apotekarska ustanova „Galen farm“ je lanac apoteka koji čini 143 apoteke širom Srbije. Od toga je 25 apoteka u Beogradu, 11 u Novom Sadu, 21 u Subotici, 22 u Somboru i drugim mestima širom Vojvodine. Ova apotekarska ustanova je osnovana 2007. godine u Beogradu i ima više od 800 zaposlenih farmaceuta i farmaceutskih tehničara. Pitanja su bila koncipirana kroz tematske grupe i ukupno je bilo 15 pitanja (Tabela 1.).

Tematska grupa	Ukupan broj pitanja po grupi
Opšti podaci	6
Pitanja vezana za uticaj COVID-19 pandemije na svakodnevni život	4
Pitanja vezana za iskustvo sa COVID-19 infekcijom	4
Pitanja vezana za mentalni status ispitanika u poslednjih 7 dana infekcije	1

Tabela 1. Broj pitanja po tematskoj strukturi u anonimnoj anketi

U istraživanju je korišćena DASS21-skala (Depression, Anxiety, Stress 21 items scale). Skala depresivnosti, anksioznosti i stresa je jedna od najčešće korišćenih instrumenata za procenu neprijatnih emocionalnih stanja i trenutno jedna od najpopularnijih mera za procenu simptoma depresivnosti, anksioznosti i stresa na kliničkim i nekliničkim uzorcima¹⁰.

Za statističku obradu dobijenih podataka iz DASS-21 skale korišćen je program za statističku obradu podataka IBMSPSS 20. Numerički podaci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom. Za izračunavanje aritmetičke sredine i standardne devijacije korišćen je Microsoft Excel (verzija 2010) i proračun aritmetičke sredine i standardne devijacije grupisanih podataka. U radu je urađena i potrebna deskriptivna statistika.

Rezultati

Podaci iz anketnog upitnika su obrađeni statistički i prezentovani tabelarni ili grafički. Rezultati su prikazani numerički i deskriptivno, odnosno kvantitativno i kvalitativno. Prvih 6 pitanja iz anketnog upitnika odnose se na opšte podatke o ispitanicima (opšti sociološko-demografskim karakteristikama ispitanika).

Istraživanjem je obuhvaćeno ukupno 104 ispitanika, a nešto više od polovine uzorka su činile osobe ženskog pola (59,62%). Istraživanjem su obuhvaćeni ispitanici starosti između 30 i 50 godina i više bilo ispitanika starosti od 30 do 40 godina (Tabela 2.), a takođe je utvrđeno da je u obe starosne grupe bilo više ispitanika ženskog pola (Tabela 2.)

Starost	Muškarci	Žene	Ukupan broj
30-40 godina	29 (27.89%)	33 (31.74%)	62 (59.62%)
40-50 godina	13 (12.5%)	29 (27.88%)	42 (40.38%)

Tabela 2. Distribucija ispitanika prema godinama starosti i polu

Nešto više od dve trećine ispitanika obuhvaćenih ovim istraživanjem živi u gradu (71,15%), manji broj ispitanika živi u prigradskim naseljima (24,04%), dok najmanji broj ispitanika obuhvaćenih ovim istraživanjem živi na selu (5%). Nešto manje od polovine ispitanika obuhvaćenih ovim istraživanjem ima završenu srednju školu (39,42%), trećina ispitanika ima završen fakultet /master /poslediplomske studije (34,62%), manji broj ispitanika obuhvaćenih ovim istraživanjem ima više ili osnovno strukovno/akademsko obrazovanje(23,08%), dok najmanji broj ispitanika ima završene postdiplomske studije, odnosno završenu samo osnovnu školu. Kada se struktura uzorka ispitanika u odnosu na stepen obrazovanja analizira prema polu, može se zaključiti da su ispitanici relativno polno ujednačeni prema stepenu obrazovanja, izuzev kada je reč o višem obrazovanju/osnovnim strukovnim studijama, s obzirom na to da pet puta veći broj ispitanika ženskog pola ima više obrazovanje, u poređenju sa ispitanicima muškog pola (Tabela 3.).

Obrazovanje	muškarci	žene	Ukupan broj
Osnovna škola	0 (0%)	1 (0.96%)	1 (0.96%)
Srednja škola/Gimnazija	18 (17.3%)	23 (22.12%)	41 (39.42%)
Više obrazovanje/strukovne studije	4 (3.85%)	20 (19.23%)	24 (23.08%)
Fakultet/Integrisane master(diplomske studije	19 (18.27%)	17 (16.35%)	36 (34.62%)
Poslediplomske studije	1 (0.96%)	1 (0.96%)	2 (1.92%)

Tabela 3. Odnos stepena obrazovanja i pola ispitanika

Istraživanjem je obuhvaćen najveći broj ispitanika nemedicinske struke, dok je jedna četvrtina ispitanika obuhvaćenih ovim istraživanjem medicinske struke. Od ukupnog broja ispitanika nešto manje od polovine (44%) njih nije ni zadovoljno ni nezadovoljno svojom finansijskom situacijom, a sličan je i procenat nezadovoljnih (37%), što u ukupnom skoru daje sliku nedovoljno dobre finansijske situacije ispitanika. Takođe je signifikantan rezultat da nijedan ispitanik nije dao odgovor „veoma zadovoljan“. Ispitanici obuhvaćeni ovim istraživanjem su u najvećem procentu zadovoljni odnosima sa ukućanima, od početka pandemije COVID-19. Naime, nešto više od polovine ispitanika izjavljuje da je veoma zadovoljno odnosima sa ukućanima (56%), manji i relativno ujednačen broj ispitanika izjavljuje da je zadovoljan (18%), odnosno, ni zadovoljan (19%), ni nezadovoljan odnosima sa ukućanima, dok je najmanji broj ispitanika nezadovoljan 6%, odnosno veoma nezadovoljan (1%) odnosima sa ukućanima, od početka pandemije. Najveći broj ispitanika obuhvaćenih ovim istraživanjem 90,38% nije imao iskustvo smrti bliske osobe usled COVID-19.

Na osnovu stavki DASS-21 skale za ukupni uzorak ispitanika se može zaključiti da ispitanici generalno izveštavaju o manje učestalom doživljavanju simptoma psihološkog distresa. Najveći broj ispitanika izveštava o tome da ponekad ili često doživljava simptome stresa, odnosno, nikad ili ponekad doživljava anksiozne i depresivne simptome (Tabela 4a, 4b, 4c i 4d.).

Rb.	DASS-21 SKALA	Ocene	Broj ispitanika	%	Prosečni skor
1.	Bilo mi je teško da se smirim	0	31	29.8	Stres 1,13
		1	35	33.7	
		2	31	29.8	
		3	7	6.7	
2.	Primetio sam da mi se suše usta	0	81	77.9	Anksioznost 0,27
		1	18	17.3	
		2	4	3.8	
		3	1	1.0	
3.	Nisam imao nikakvo lepo osećanje	0	53	51.0	Depresivnost 0,59
		1	42	40.4	
		2	7	6.7	
		3	2	1.9	
4.	Imao sam poteškoće sa disanjem	0	59	56.7	Anksioznost 0,50
		1	39	37.5	
		2	4	3.8	
		3	2	1.9	
5.	Primetio sam da mi je teško da pokrenem inicijativu i započnem bilo šta	0	24	23.5	Depresivnost 1,17
		1	47	46.1	
		2	20	19.6	
		3	11	10.8	

Tabela 4a. Prikaz izjava ispoljavanja simptoma stresa, anksioznosti i depresivnosti u odnosu na postavljeno pitanje prema DASS-21 skali

Rb.	DASS-21 SKALA	Ocene	Broj ispitanika	%	Prosečni skor
6.	Preterano reagujem u nekim situacijama	0	16	15.4	Stres 1,55
		1	34	32.7	
		2	34	32.7	
		3	20	19.2	
7.	Osetio sam da se tresem (npr. tresle su mi se ruke)	0	67	64.4	Anksioznost 0,48
		1	25	24.0	
		2	11	10.6	
		3	1	1.0	
8.	Primetio sam da koristim dosta „nervozne energije“	0	13	12.5	Stres 1,52
		1	42	40.4	
		2	30	28.8	
		3	19	18.3	
9.	Bojao sam se situacija u kojima bih mogao da se uspaničim i „napravim budalu od sebe“	0	77	74.0	Anksioznost 0,32
		1	20	19.2	
		2	7	6.8	
		3	0	0.0	
10.	Osećao sam da nemam čemu da se nadam	0	59	56.7	Depresivnost 0,53
		1	35	33.7	
		2	9	8.7	
		3	1	1.0	
11.	Primetio sam da se nerviram	0	24	23.1	Stres 1,41
		1	30	28.8	
		2	33	31.7	
		3	17	16.3	
12.	Teško mi je da se opustim	0	30	28.8	Stres 1,23
		1	33	31.7	
		2	28	26.9	
		3	13	12.5	

Tabela 4b. Prikaz izjava ispoljavanja simptoma stresa, anksioznosti i depresivnosti u odnosu na postavljeno pitanje prema DASS-21 skali - nastavak

Rb.	DASS-21 SKALA	Ocene	Broj ispitanika	%	Prosečni skor
11.	Primetio sam da se nerviram	0	24	23.1	Stres 1,41
		1	30	28.8	
		2	33	31.7	
		3	17	16.3	
12.	Teško mi je da se opustim	0	30	28.8	Stres 1,23
		1	33	31.7	
		2	28	26.9	
		3	13	12.5	
13.	Osećao sam se tužno i jadno	0	51	49.0	Depresivnost 0,75
		1	25	33.7	
		2	11	10.6	
		3	7	6.7	
14.	Nerviralo me je kada me nešto prekida u onome što radim	0	36	34.6	Stres 1,16
		1	29	27.9	
		2	25	24.0	
		3	14	13.5	
15.	Osećao sam da sam blizu panike	0	56	53.8	Anksioznost 0,58
		1	35	33.7	
		2	13	12.5	
		3	0	0.0	
16.	Ništa nije moglo da me zainteresuje	0	70	67.3	Depresivnost 0,43
		1	26	25.0	
		2	5	4.8	
		3	3	2.9	

Tabela 4c. Prikaz izjava ispoljavanja simptoma stresa, anksioznosti i depresivnosti u odnosu na postavljeno pitanje prema DASS-21 skali – nastavak

Rb.	DASS-21 SKALA	Ocene	Broj ispitanika	%	Prosečni skor
17.	Osećao sam se da kao osoba ne vredim mnogo	0	82	78.8	Depresivnost 0,23
		1	21	20.2	
		2	0	0.0	
		3	1	1.0	
18.	Bio sam jako osetljiv	0	38	36.5	Stres 1,09
		1	31	30.8	
		2	20	19.2	
		3	14	13.5	
19.	Osetio sam rad srca iako se nisam fizički zamorio	0	62	59.6	Anksioznost 0,54
		1	31	29.8	
		2	7	6.7	
		3	4	3.8	
20.	Osećao sam se uplašeno bez razloga	0	53	51.0	Anksioznost 0,63
		1	37	35.6	
		2	13	12.5	
		3	1	1.0	
21.	Osećao sam da je život besmislen	0	91	87.5	Depresivnost 0,12
		1	13	12.5	
		2	0	0.0	
		3	0	0.0	

Tabela 4d. Prikaz izjava ispoljavanja simptoma stresa, anksioznosti i depresivnosti u odnosu na postavljeno pitanje prema DASS-21 skali – nastavak

Ispitanici generalno izveštavaju o manjoj učestalosti doživljavanja simptoma depresivnosti, anksioznosti i stresa. U domenu depresivnih simptoma može se uočiti da ispitanici sa nešto većom učestalošću (ponekad do često), u odnosu na ostale depresivne simptome, izveštavaju o tome da su tokom proteklog perioda приметili da im je bilo teško da ostvare inicijativu i započnu bilo šta. Sa najmanjom učestalošću (nikada do ponekad), u odnosu na ostale depresivne simptome, izveštavaju o tome da su tokom proteklog perioda osećali da je život besmislen. U domenu anksioznih simptoma može se uočiti da ispitanici sa relativno jednakom učestalošću (nikada do ponekad), izveštavaju o učestalosti doživljavanja anksioznih simptoma tokom proteklog perioda. Slična, ujednačena, distribucija odgovora se uočava i u domenu simptoma stresa, pri čemu ispitanici sa relativno jednakom učestalošću (ponekad do često), izveštavaju o učestalosti doživljavanja simptoma stresa tokom proteklog perioda.

Deskriptivni pokazatelji za subskale Stres, Anksioznost i Depresivnost su prikazani u Tabeli 5. Kao što se može videti, ispitanici ostvaruju ispod prosečne skorove na svim subskalama DASS-21 skale. Može se zaključiti da ispitanici generalno ređe izveštavaju o doživljavanju simptoma stresa, anksioznosti i depresivnosti, tokom proteklog perioda. Ipak, u poređenju sa simptomima anksioznosti i depresivnosti, ispitanici ipak nešto češće izveštavaju o doživljavanju simptoma stresa, tokom proteklog perioda.

	AS	Md	SD	Raspon
Depresivnost	7.78	6	6.02	0-30
Anksioznost	6.73	4	6.71	0-26
Stres	18.25	16	10.25	0-40

Tabela 5. Deskriptivni pokazatelji za subskale depresivnost, anksioznost i stres

U Tabeli 6. je prikazana distribucija ispitanika u odnosu na težinu izraženosti simptoma stresa, anksioznosti i depresivnosti. Najveći procenat ispitanika ima normalnu izraženost simptoma stresa, anksioznosti i depresivnosti.

Težina simptoma	Depresivnost		Anksioznost		Stres	
	N	%	N	%	N	%
Normalno	67	65.7	67	64.4	49	47.1
Blago	13	12.7	4	3.8	14	13.5
Umereno	20	19.6	22	21.2	6	5.8
Ozbiljno	1	1.0	3	2.9	26	25.0
Veoma ozbiljno	1	1.0	8	7.7	9	8.7

Tabela 6. Distribucija ispitanika u odnosu na težinu izraženosti simptoma stresa, anksioznosti i depresivnosti

Statistički značajne razlike (na nivou $p > 0.05$ – nema statističke značajne razlike) u prosečnim skorovima na pojedinačnim skalama DASS-21 skale (stres, anksioznost i depresija) dobijaju se za nezavisne varijable zanimanje (medicinski i nemedicinski radnici) i nezavisnu varijablu smrt bliske osobe (da li je bliska osoba preminula od COVID-19 infekcije). Za testiranje je korišćen je t-test za nezavisne uzorke i nezavisne varijable su testirane zasebno (Tabela 7).

	F	p	Razlika proseka
Depresivnost	0.08	0.04	4.61
Anksioznost	0.23	0.01	4.28
Stres	0.23	0.01	3.75

Tabela 7. t-test za nezavisne uzorke: razlike u izraženosti simptoma depresivnosti, anksioznosti i stresa u kontekstu zanimanja

U Tabeli 7. su registrovane značajne razlike na svim subskalama DASS-21 skale u kontekstu zanimanja. Naime, rezultati t-testa za nezavisne uzorke upućuju na to da medicinski radnici ostvaruju više skorove na subskalama depresivnosti, anksioznosti i stresa, u poređenju sa ispitanicima nemedicinske struke.

Registrovane su značajne razlike na subskalama anksioznosti i stresa, u kontekstu smrti bliske osobe (Tabela 8). Naime, rezultati t-testa za nezavisne uzorke upućuju na to da osobe kojima je neka bliska osoba preminula od virusa COVID-19 ostvaruju više skorove na subskalama anksioznosti i stresa, u poređenju sa ispitanicima koji nemaju iskustvo smrti bliske osobe.

	F	p	Razlika proseka
Depresivnost	2.84	0.00	2.46
Anksioznost	2.76	0.01	4.28
Stres	1.86	0.09	11.67

Tabela 8. t-test za nezavisne uzorke: razlike u izraženosti simptoma depresivnosti, anksioznosti i stresa u kontekstu gubitka bliske osobe

Diskusija

Polna struktura uzorka u ovom istraživanju je slična polnoj strukturi uzoraka u većini prethodno sprovedenih istraživanja (npr. Istraživanja sprovedena u Aziji i Velikoj Britaniji), u kojima celokupni uzorak činilo nešto više od polovine ispitanika ženskog pola. U Pakistanu je 52,6%, a na Tajlandu 76,8% ispitanika su bila ženskog pola^{11,12,13}.

Za razliku od većine prethodnih istraživanja sprovedenih sa istim ciljem u Kini i Bangladešu, ovim istraživanjem su obuhvaćeni ispitanici srednjeg odraslog doba, dok su u prethodnim istraživanjima u najvećoj meri bili obuhvaćeni ispitanici mladog odraslog doba^{12,14}. U ispitivanju koje je sprovedeno u Bangladešu su dve trećine ispitanika su bili starosti 20-40 godina. Razlike u starosnoj strukturi uzorka između ovog istraživanja i prethodno sprovedenih istraživanja je neophodno uzeti u obzir prilikom interpretacije rezultata u kontekstu indikatora mentalnog zdravlja, s obzirom na to da se u prethodnim istraživanjima kod ispitanika mladog odraslog doba (mlađih od 30 godina) registrovao viši nivo psihološkog distresa i veći uticaj pandemije na mentalno zdravlje u odnosu na starije ispitanike^{12,15}. Uzimajući u obzir prethodno pomenute rezultate, može se očekivati registrovanje nešto manje izraženih simptoma depresivnosti, anksioznosti i stresa kod ispitanika obuhvaćenih ovim istraživanjem, nego što bi to bio slučaj da su uzorkom obuhvaćeni ispitanici mladog odraslog doba, odnosno, ispitanici mlađi od 30 godina.

Struktura uzorka ispitanika u pogledu obrazovnog statusa je slična strukturi uzoraka u prethodnim istraživanjima. U istraživanju u Brazilu je zabeleženo da je 70,1% ispitanika fakultetski obrazovano. To povećava mogućnost poređenja dobijenih rezultata u ovom istraživanju sa rezultatima istraživanja prethodno sprovedenih istraživanja, s obzirom na to da se pretpostavlja da su ispitanicima sa višim obrazovanjem dostupnije naučno proverene informacije o samom virusu, načinu zaštite, te da u većoj meri mogu da se pridržavaju obaveznih i preporučenih epidemioloških mera, a da istovremeno održe određen nivo funkcionalnosti u različitim životnim sferama¹⁶. Takođe, moguće je da su individue sa višim stepenom obrazovanja angažovane u profesijama koje su fleksibilnije po pitanju načina rada, odnosno da imaju veću mogućnost da se zaštite na radnom mestu, ili je moguće da rade u kućnim uslovima, te je veoma važno uzeti i razmatranje obrazovni status ispitanika prilikom interpretacije i poređenja rezultata različitih istraživanja. Struktura uzorka ispitanika u pogledu zanimanja je slična distribuciji uzoraka ispitanika u prethodnim istraživanjima koja su imala za cilj ispitivanje uticaja pandemije virusa COVID-19 na mentalno zdravlje pojedinaca^{17,18}. Na ovaj način je povećana validnost poređenja rezultata u ovom istraživanju sa rezultatima prethodnih istraživanja sa sličnom distribucijom ispitanika nemedicinske i medicinske struke. Struktura uzorka ispitanika u pogledu zanimanja je slična distribuciji uzoraka ispitanika u prethodnim istraživanjima koja su imala za cilj ispitivanje uticaja pandemije virusa COVID-19 na mentalno zdravlje pojedinaca u Italiji^{17,18}. Tu je zabeleženo 28,5% ispitanika koja su bila zdravstveni radnici, a 39,9% njih je bilo u direktnom kontaktu sa pacijentima obolelom od COVID-19 virusa. Na ovaj način je povećana validnost poređenja rezultata u ovom istraživanju sa rezultatima prethodnih istraživanja sa sličnom distribucijom ispitanika nemedicinske i medicinske struke. Struktura uzorka ispitanika u ovom istraživanju se razlikuje u odnosu na strukturu uzoraka u prethodnim istraživanjima (npr. u Kini i Velikoj Britaniji), s obzirom na to da su u prethodnim istraživanjima u značajnom procenu pored zaposlenih ispitanika bili obuhvaćeni i studenti¹³. U prethodnim istraživanjima je kod studenata posebno registrovan nešto izraženiji uticaj pandemije na njihovo mentalno zdravlje, što su autori objašnjavali potencijalno doživljavanjem većeg nivoa emocionalnog distresa usled zatvaranja fakulteta, otkazivanja socijalnih događaja, odlaganjem ispita¹⁹. Međutim, u trenutku sprovedenja istraživanja veliki broj studenata je već imao mogućnost odlaska na predavanja, ili njihovog praćenja putem onlajn nastave, a ispiti su redovno organizovani, te se pretpostavlja da uključenost studenata u ovom uzorku ne bi značajno uticala na dobijene rezultate. Svakako, skoro isključiva zastupljenost zaposlenih ispitanika u uzorku u ovom istraživanju smanjuje generalizabilnost dobijenih rezultata na populaciju nezaposlenih pojedinaca u Republici Srbiji.

Registrovano manje zadovoljstvo finansijskom situacijom kod ispitanika može biti posledica pada ekonomije uzrokovanog pandemijom COVID-19, sve većim poskupljenjima, i finansijskoj nesigurnosti, što

može otežati pristup zdravstvenim servisima, ostvarujući štetan efekat na fizičko i mentalno zdravlje individua, kao i na opšti kvalitet života. Dobijeni rezultati su ohrabrujući ukoliko se uzmu u obzir rezultati prethodnih istraživanja koji sugeriraju značajno izmenjeno funkcionisanje porodičnih sistema tokom pandemije, te ističu zadovoljavajuće i bliske porodične odnosa kao rezilijentni faktor u kontekstu negativnog uticaja pandemije²⁰.

Najveći broj ispitanika obuhvaćenih ovim istraživanjem je bilo pozitivno na COVID-19 (57,69%) do trenutka sprovođenja ovog istraživanja, dok duplo manje ispitanika nije bilo pozitivno na COVID-19 (24,04%). Najmanji broj ispitanika obuhvaćenih ovim istraživanjem se nije testiralo na virus COVID-19 (18,27%). U ovom istraživanju je registrovan značajno veći broj testiranih ispitanika, te veći broj ispitanika pozitivnih na COVID-19. U istraživanju koje je sproveo Serafim AP. i saradnici u Brazilu je zabeleženo 6,4% ispitanika koja su bila u kontaktu sa virusom. Istraživanje je sprovedeno preko anonimnog upitnika korišćenjem različitih internet platformi. To je omogućilo da se dođe do ljudi širom zemlje. Centar istraživanja je bio u gradu Sao Paulu¹⁶. Podaci su prikupljeni u periodu od 22. maja do 5. juna 2020. godine, pokrivajući 26 brazilskih država. U Aziji je zabeleženo 3,1% ispitanika koji su bili pozitivni na virus. Ova studija je imala za cilj da istraži uticaj pandemije na fizičko i mentalno zdravlje u sedam azijskih zemalja (Kina, Iran, Malezija, Pakistan, Filipini, Tajland, Vijetnam). Upitnik je dizajnirao Nacionalni Univerzitet u Singapuru, a istraživanje sproveo Wang Cuiyan sa saradnicima, u oktobru 2020. godine¹³. Međutim, ove inkonzistentnosti u frekvenciji testiranih i pozitivnih ispitanika su očekivane, s obzirom na to da su prethodna istraživanja sprovedena na početku pandemije.

Procenat ispitanika koji je imao iskustvo smrti bliske osobe je u skladu sa zvaničnim izveštajima Instituta za javno zdravlje Republike Srbije da je kod oko 10% obolelih od COVID-19 nastupio smrtni ishod. Ovaj procenat je ipak manji u odnosu na procenat ispitanika koji izveštavaju o smrtnom ishodu u prethodnim istraživanjima. U Brazilu je 22,7% ispitanika je imalo smrtnu slučajevu u porodici. Međutim, treba istaći da je prethodnim istraživanjima obuhvaćen značajno veći broj ispitanika, te da je procenjeno iskustvo smrti kod šire kategorije osoba¹⁶.

Identifikovana manja učestalost doživljavanja simptoma psihološkog distresa je u suprotnosti sa rezultatima pojedinih istraživanja, poput istraživanja koje je sprovedeno u Kini. Istraživanje su sveli Huang Y. i Zhao N. Podaci su se prikupljali u periodu od 3. do 17. februara 2020. godine. U tom istraživanju je registrovana visoka prevalenca generalizovanog anksioznog poremećaja, depresivnih simptoma i lošeg kvaliteta sna u opštoj populaciji¹⁵.

Slično je istraživanje u Izraelu, koje je sproveo Horesh D. i saradnici na Odseku za psihologiju Univerziteta Bar-Ilan u Izraelu. Istraživanje je obavljeno u kratkom vremenskom periodu, tokom poslednje dve nedelje marta 2020. godine. Ona je jedinstvena jer su se procenili odgovori tokom početne, akutne faze pandemije (prvih deset dana u Izraelu). Inkonzistentnosti u rezultatima mogu biti objašnjene pre svega periodom sprovođenja istraživanja. Ovim ispitivanjem je utvrđeno da je većina učesnika je prijavila umereni nivo stresa (59,1%), zatim niski nivo stresa (38,4%). Najmanji broj ispitanika je imao simptome visokog nivoa stresa (2,5%). Nivoi anksioznosti kod ispitanika su bili niski²¹.

Naime, za razliku od prethodnih studija, poput studija u Kini i Izraelu, koje su uglavnom sprovedene na početku pandemije, kada u zdravstvu nisu još uvek bili uspostavljeni jasni protokoli za zbrinjavanje pacijenata obolelih od COVID-19, kada su na snazi bile različite preventivne mere, koje su uključivale samoizolaciju/kućni karantin, zatvaranje obrazovnih institucija, policijski čas za celokupno stanovništvo, itd., sa ciljem smanjenja socijalnih kontakata, trenutno istraživanje je sprovedeno u kasnijoj fazi pandemije^{15,21}. Naime, od početka pandemije su uspostavljeni novi i jasni protokoli zbrinjavanja pacijenata, smanjio se broj zaraženih osoba, a većina preventivnih mera ukinuta, što je moglo smanjiti učestalost doživljavanja simptoma psihološkog distresa u odnosu na učestalost doživljavanja simptoma psihološkog distresa početkom pandemije^{15,21}.

Dobijeni rezultati su konzistentni sa rezultatima prethodnih istraživanja. U Brazilu je zabeleženo 46,4% ispitanika sa simptomima depresije, 39,7% anksioznosti i 42,2% ispitanika sa simptomima stresa¹⁶. Može se zaključiti da ispitanici generalno ispoljavaju veće teškoće u opuštanju, nervnu napetost i razdražljivost,

koja može biti posledica različitih faktora povezanih pandemijom, poput izmenjenog načina socijalnog i poslovnog funkcionisanja, prisutnog straha od zaražavanja, negativnih ekonomskih posledica, a izloženost medijima i informacijama o broju novoobolelih naročito može uticati na teškoće u opuštanju i napetost. Dobijeni rezultati u odnosu na izraženost depresije, anksioznosti i stresa su delimično u skladu sa rezultatima istraživanja u Brazilu¹⁶. Naime, konzistentno sa rezultatima prethodno pomenutog istraživanja, i u ovom istraživanju je kod najvećeg broja ispitanika registrovana normalna izraženost simptoma depresivnosti, anksioznosti i stresa. Studije u Brazilu, koje je sproveo Serafim AP, su dokazale da skoro polovina ispitanika je doživelo simptome depresije (46,4%), anksioznosti (39,7%) i stresa (42,2%). Međutim, u ovom istraživanju su kod značajno većeg broja ispitanika registrovani ozbiljni i veoma ozbiljni simptomi depresivnosti, anksioznosti i stresa¹⁶. Objašnjenje inkonzistentnosti u rezultatima ovog istraživanja i istraživanja u Brazilu se potencijalno može naći u razlikama u demografskim karakteristikama uzoraka obuhvaćenih u ovom istraživanju¹⁶. Naime, u ovom istraživanju je obuhvaćen značajno manji broj ispitanika u odnosu na prethodno pomenuto istraživanje, čime je smanjena mogućnost identifikovanja osoba sa izraženijim simptomima, koji su potencijalno mogli biti manje zainteresovani za učešće u istraživanju. Takođe, u ovom istraživanju je obuhvaćen značajno veći broj ispitanika ženskog pola, čak 83% uzorka su činili ispitanici ženskog pola¹⁶. Uzimajući u obzir da mnoga istraživanja ukazuju na veću prevalencu simptoma psihološkog distresa kod ispitanika ženskog pola, postoji mogućnost da je specifična struktura uzorka u studiji u Brazilu mogla doprineti identifikovanju ozbiljnije izraženosti simptoma depresivnosti, anksioznosti i stresa, u odnosu na sprovedeno istraživanje¹⁶.

Jedno od istraživanja je sprovedeno u Saudijskoj Arabiji od strane Deemah A. Alteeq na Medicinskom fakultetu, u martu 2020. godine. Više od polovine ispitanika je imao neki oblik depresije (55,2%)²². Studije koje je radio Lai Jianbo u Kini, sprovedene krajem januara 2020. godine, pokazuju da je polovina ispitanika prijavila simptome depresije (50,4%), a skoro polovina je prijavila simptome anksioznosti (44,6%)²³.

Dakle, na osnovu datih rezultata se može zaključiti da su tokom proteklog perioda medicinski radnici češće doživljavali simptome depresivnosti, anksioznosti i stresa, u odnosu na nemedicinske radnike, što je u skladu sa rezultatima većine prethodno sprovedenih istraživanja²³.

Tokom pandemije, kada se zaustavljaju ili usporavaju mnoge svakodnevne aktivnosti većine pojedinaca koji se podstiču da primenjuju socijalno distanciranje u cilju smanjenja interakcija sa drugim individua-ma, a posledično i smanjenja mogućnosti novih infekcija, svakodnevne aktivnosti zdravstvenih radnika obično idu u potpuno suprotnom smeru. Naime, usled izrazitog povećanja potrebe za zdravstvenom negom i zaštitom, zdravstveni radnici se suočavaju sa dugim radnim smenama, često ograničenim resursima i nošenjem lične zaštitne opreme koja može uzrokovati fizičku nelagodnost i teškoće u disanju²⁴. Pored toga, mnogi zdravstveni radnici se mogu osećati nespremno za sprovođenje intervencija nad pacijentima zaraženim virusom, o kojem se još uvek nedovoljno zna, i za koji (barem inicijalno) nisu postojali dobro uspostavljeni klinički protokoli ili tretmani²⁵. Takođe, kod zdravstvenih radnika se može razviti i strah od mogućnosti zaražavanja, kao i zabrinutost u vezi sa mogućnošću prenošenja virusa članovima porodice, bliskim prijateljima ili kolegama²⁶. Zdravstveni radnici tokom pandemije COVID-19 najčešće rade u uslovima ekstremnog pritiska i često moraju da donose teške odluke koje uključuju raspodelu ograničenih resursa podjednako ugroženim pacijentima, usklađivanje sopstvenih fizičkih i mentalnih zdravstvenih potreba sa potrebama pacijenata, usklađivanje dužnosti prema pacijentima sa dužnosti prema porodici i prijateljima²⁵. Sve prethodno navedeno može voditi ka povećanoj izolaciji zdravstvenih radnika od porodice i prijatelja, menjanja navika i smanjenju socijalne mreže podrške, što može rezultovati u različitim nivoima psihološkog pritiska i uzrokovati različite mentalne probleme, poput osećanja usamljenosti i beznadežnosti, ili disforična emocionalna stanja, poput stresa, iritabilnosti, fizičkog i mentalnog zamora, očaja²⁷.

Preopterećenost poslom i simptomi u vezi sa stresom čine zdravstvene radnike naročito podložnim psihološkoj patnji, te učestalijem doživljavanju simptoma depresivnosti, anksioznosti i stresa, u odnosu na ispitanike koji nisu zaposleni u medicinskim profesijama²⁸. U skladu sa prethodno pomenutim, moglo bi se pretpostaviti da osobe koje su imale iskustvo smrti bliske osobe usled virusa u mogu razviti

uverenja da se i sami mogu zaraziti i imati ozbiljne posledice koje mogu biti opasne po život, što dalje vodi ka razvijanju akutnih reakcija straha, teškoćama u opuštanju, preteranim reakcijama na druge stresne događaje, itd. Sa druge strane, osobe koje nisu imale iskustvo smrti bliske osobe usled virusa COVID-19, mogu imati izraženiju optimističnu pristrasnost, koja može doprineti većem izbegavanju negativnih emocija, odnosno, manje učestalom doživljanju stresnih i anksioznih simptoma. Takođe, osim zabrinutosti za mogućnost sopstvenog zaražavanja, pojedinci kojima je bliska osoba preminula od virusa, mogu ispoljavati i veću zabrinutost za druge članove porodice. Javlja se i veći strah da će se oni zaraziti i imati ozbiljne posledice. Primećuje se i porast prisutnosti straha od zaražavanja i razvoja bolesti sa ozbiljnim konsekvencama, što potvrđuje i studija sprovedena u Kini, tokom 2020. godine od strane Cuiyan sa saradnicima na Pedagoškom fakultetu. Rezultati ukazuju na drastičan porast simptoma stresa i anksioznosti¹².

Zaključak

COVID-19 je uticao na ljude na mnogo načina. Neki su imali iskustva sa blažim simptomima, dok su neki imali teži oblik i bili hospitalizovani. Najveći broj ispitanika je bilo pozitivno na virus ili je imao blisku osobu koja je bila zaražena. Mali broj ispitanika je imao iskustvo sa smrtnim slučajem bliske osobe. Više od polovine ispitanika je veoma zadovoljno odnosom sa porodicom tokom pandemije COVID-19. Dobijeni rezultati su ohrabrujući. Odnosi u porodici, po odgovorima ispitanika, uglavnom nisu mnogo narušeni, što je dobar rezultat istraživanja, i što je sigurno imalo značajnog udela u očuvanju mentalnog zdravlja ispitanika. Tokom pojave bilo koje zarazne bolesti psihološke reakcije individua igraju važnu ulogu u širenju bolesti, kao i u učestalosti emocionalnog distresa i socijalnih poremećaja tokom i nakon pojave pandemije. Najveći broj ispitanika je imalo simptome stresa, a nešto manji simptome anksioznosti i depresije. Može se zaključiti da su ispitanici su imali poteškoće u opuštanju, nervnu napetost i razdražljivost. To može biti posledica različitih faktora povezanih pandemijom, poput izmenjenog načina socijalnog i poslovnog funkcionisanja, prisutnog straha od zaražavanja, negativnih ekonomskih posledica. Izloženost medijima i informacijama o broju novoobolelih naročito može uticati na teškoće u opuštanju i napetost.

Literatura

1. Al-Qahtani AA. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Emergence, history, basic and clinical aspects. *Saudi J Biol Sci.* 2020;27(10):2531-2538.
2. Gómez-Mesa JE, Galindo-Coral S, Montes MC, Muñoz Martin AJ. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Curr Probl Cardiol.* 2021;46(3):100742.
3. Čipić M. SARS-CoV-2: Genetic variability, mutations and variants of concern for the global world. *Medicinski podmladak* 2021;72(3):1-7.
4. Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC, Chen H, Mubareka S, Gubbay JB, Chan WCW. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano.* 2020 Apr 28;14(4):3822-3835.
5. Serbia: WHO Coronavirus Disease (COVID-19): <https://covid19.who.int/region/euro/country/rs>, pristupljeno: 09.08.2022.
6. Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun.* 2020 Oct;89:531-542.
7. Robinson JD, Johnson N, Brand-Eubanks DC, Kim AP. A call to action: Community pharmacists to address COVID-19-related behavioral health concerns. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2021 May-Jun;61(3):e75-e77.

8. Pappa S, Ntella V, Giannakas T, Giannakoulis VG, Papoutsis E, Katsaounou P. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Brain Behav Immun*. 2021;92:247.
9. Hayden JC, Parkin R. The challenges of COVID-19 for community pharmacists and opportunities for the future. *Ir J Psychol Med*. 2020;37(3):198-203.
10. Kakemam E, Navvabi E, Albelbeisi AH, Saeedikia F, Rouhi A, Majidi S. Psychometric properties of the Persian version of Depression Anxiety Stress Scale-21 Items (DASS-21) in a sample of health professionals: a cross-sectional study. *BMC Health Serv Res*. 2022 Jan 26;22(1):111.
11. Vaughan RS, Edwards EJ, MacIntyre TE. Mental Health Measurement in a Post Covid-19 World: Psychometric Properties and Invariance of the DASS-21 in Athletes and Non-athletes. *Front Psychol*. 2020;11:590559. 2020 Oct 22.
12. Wang C, Tee M, Roy AE, Fardin MA, Srichokchatchawan W, Habib HA, et al. The impact of COVID-19 pandemic on physical and mental health of Asians: A study of seven middle-income countries in Asia. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246824. 2021 Feb 11.
13. Wang C, Tripp C, Sears SF, Xu L, Tan Y, Zhou D, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on physical and mental health in the two largest economies in the world: a comparison between the United States and China. *J Behav Med*. 2021 Dec;44(6):741-759.
14. Repon MAU, Pakhe SA, Quaiyum S, Das R, Daria S, Islam MR. Effect of COVID-19 pandemic on mental health among Bangladeshi healthcare professionals: A cross-sectional study. *Sci Prog*. 2021;104(2):368504211026409.
15. Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey [published correction appears in *Psychiatry Res*. 2021 May; *Psychiatry Res*. 2020;288:112954.
16. Serafim AP, Durães RSS, Rocca CCA, Gonçalves PD, Saffi F, Cappellozza A, et al. Exploratory study on the psychological impact of COVID-19 on the general Brazilian population. *PLoS One*. 2021;16(2):e0245868.
17. Demartini B, Nisticò V, D'Agostino A, Priori A, Gambini O. Early Psychiatric Impact of COVID-19 Pandemic on the General Population and Healthcare Workers in Italy: A Preliminary Study. *Front Psychiatry*. 2020;11:561345.
18. Rossi R, Socci V, Talevi D, Mensi S, Niolu C, Pacitti F, Di Marco A, Rossi A, Siracusano A, Di Lorenzo G. COVID-19 Pandemic and Lockdown Measures Impact on Mental Health Among the General Population in Italy. *Front Psychiatry*. 2020 Aug 7;11:790.
19. Cao W, Fang Z, Hou G, Han M, Xu X, Dong J, Zheng J. The psychological impact of the COVID-19 epidemic on college students in China. *Psychiatry Res*. 2020 May;287:112934.
20. Prime H, Wade M, Browne DT. Risk and resilience in family well-being during the COVID-19 pandemic. *Am Psychol*. 2020;75(5):631-643.
21. Horesh D, Kapel Lev-Ari R, Hasson-Ohayon I. Risk factors for psychological distress during the COVID-19 pandemic in Israel: Loneliness, age, gender, and health status play an important role. *Br J Health Psychol*. 2020;25(4):925-933
22. AlAteeq DA, Aljhani S, Althiyabi I, Majzoub S. Mental health among healthcare providers during coronavirus disease (COVID-19) outbreak in Saudi Arabia. *J Infect Public Health*. 2020;13(10):1432-1437.
23. Lai J, Ma S, Wang Y, Cai Z, Hu J, Wei N, Wu J, Du H, Chen T, Li R, Tan H, Kang L, Yao L, Huang M, Wang H, Wang G, Liu Z, Hu S. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020 Mar 2;3(3):e203976. doi: 10.1001/jamanetworkopen.

24. Holland M, Zaloga DJ, Friderici CS. COVID-19 Personal Protective Equipment (PPE) for the emergency physician. *Vis J Emerg Med.* 2020;19:100740.
25. Greenberg N, Docherty M, Gnanapragasam S, Wessely S. Managing mental health challenges faced by healthcare workers during covid-19 pandemic. *BMJ.* 2020;368:m1211.
26. Taylor S, Landry CA, Rachor GS, Paluszek MM, Asmundson GJG. Fear and avoidance of healthcare workers: An important, under-recognized form of stigmatization during the COVID-19 pandemic. *J Anxiety Disord.* 2020;75:102289.
27. Moreno C, Wykes T, Galderisi S, Nordentoft M, Crossley N, Jones N, Cannon M, Correll CU, Byrne L, Carr S, Chen EYH, Gorwood P, Johnson S, Kärkkäinen H, Krystal JH, Lee J, Lieberman J, López-Jaramillo C, Männikkö M, Phillips MR, Uchida H, Vieta E, Vita A, Arango C. How mental health care should change as a consequence of the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020 Sep;7(9):813-824.
28. Hall H. The effect of the COVID-19 pandemic on healthcare workers' mental health. *JAAPA.* 2020;33(7):45-48.

Autor za korespondenciju:

Bojana Petrović

e-mail: bojanapetrovich@yahoo.com

Kliničke i morfološke karakteristike kolorektalnog adenokarcinoma-naša iskustva

Janko Žujović¹, Batrić Vukčević¹, Novica Bojanić², Elvira Špirtović³, Nina Jančić²

¹Klinički Centar Crne Gore, Centar za abdominalnu hirurgiju, Podgorica Crna Gora

²Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet Niš, Srbija

³Dom zdravlja Prijepolje, Srbija

Apstrakt

Cilj rada je ispitivanje povezanosti kliničko-patoloških karakteristika kolorektalnog karcinoma sa pokazateljima progresije bolesti. Ispitivanu grupu su činile operativne biopsije kolorektalnog karcinoma (n=75), a kontrolnu grupu (n=75) su činile biopsije susjednog ne-tumorskog tkiva kolona sa operativnog preparata dostavljenog Službi za patologiju Kliničkog centra CG. Nakon rutinske histopatološke obrade, na presecima debljine 4 µm primenjene su klasična Hematoxylin-Eosin i imunohistohemijska ABC metoda sa anti-Ki67 antitelima. Histološki gradus tumora je značajno povezan sa indeksom proliferacije, dok pT status zavisi od invazije limfnih sudova, metastaza u limfnim čvorovima i Astler-Coller stadijuma. Metastaze u limfnim čvorovima su visoko signifikantno povezane sa invazijom limfnih sudova i Astler-Coller stadijumom tumora. Udaljene metastaze su u značajnoj vezi sa invazijom krvnih sudova, perineuralnom invazijom i Astler-Coller stadijumom. Histološki gradus tumora, limfovaskularna i perineuralna invazija, prisustvo metastaza u limfnim čvorovima, udaljenih metastaza i Astler-Coller stadijum zavise od proliferativnog indeksa tumorskih ćelija. Ekspresija Ki67 je zbog visoke senzitivnosti i specifičnosti dobar marker progresije kolorektalnog karcinoma

Ključne reči: kolorektalni karcinom, pokazatelji progresije, histopatologija, ekspresija Ki67

Clinical and morphological characteristics of colorectal adenocarcinoma-ours experiences

Janko Žujović¹, Batrić Vukčević¹, Novica Bojanić², Elvira Špirtović³, Nina Jancić²

¹Clinical Center of Montenegro, Center for Abdominal Surgery, Podgorica Montenegro

²University of Niš, Faculty of Medicine Niš, Serbia

³Health Center Prijepolje, Serbia

Abstract

The aim of the work is to examine the relationship between the clinical and pathological characteristics of colorectal cancer and indicators of disease progression. The examined group consisted of operative biopsies of colorectal carcinoma (n=75), and the control group (n=75) consisted of biopsies of adjacent non-tumor tissue of the colon from the operative preparation submitted to the Pathology Centre of the Clinical Center of Montenegro. After routine histopathological processing, classic Hematoxylin-Eosin and immunohistochemical ABC method with anti-Ki67 antibodies were applied to the 4 µm sections. The histological grade of the tumor is significantly related to the proliferation index, while the pT status depends on the invasion of lymphatic vessels, metastases in the lymph nodes and the Astler-Coller stage. Metastases in lymph nodes are highly significantly associated with invasion of lymphatic vessels and Astler-Coller tumor stage. Distant metastases are significantly related to blood vessel invasion, perineural invasion and Astler-Coller stage. The histological grade of the tumor, lymphovascular and perineural invasion, the presence of metastases in the lymph nodes, distant metastases and the Astler-Coller stage depend on the proliferative index of the tumor cells. Ki67 expression is a good marker of colorectal cancer progression due to its high sensitivity and specificity.

Key words: colorectal cancer, indicators of progression, histopathology, Ki67 expression

Uvod

Kolorektalni karcinom je jedan od tri najučestalija maligna tumora u ljudi, pri čemu su poslednje tri decenije incidenca i mortalitet u stalnom porastu, sa prosečnom godišnjom stopom rasta od oko 3% ili sa više od 400.000 novoobolelih u toku jedne godine. Upadljivo povećanje incidence zabeleženo je u zemljama u tranziciji^{1,2}, a takođe je zapaženo da je incidenca kolorektalnog karcinoma skoro tri puta veća u visoko, nego u slabo ekonomski razvijenim zemljama^{3,4}.

Kolorektalni karcinom se retko javlja ispod 40-te godine, a najčešće se dijagnostikuje u sedmoj deceniji života. Rizik za nastanak ovog tumora se povećava nakon 50-te godine i udvostručuje se u svakoj sledećoj deceniji^{5,6}, tako da je kod osoba životne dobi oko 80-85 godina rizik za nastanak ovog tumora 7-8 puta veći nego kod osoba starosti od 50-55 godina. Ovo se objašnjava smanjenjem imunološke otpornosti organizma, što dovodi do kumulacije mutacija koje uspevaju da izbegnu reper mehanizme i tako postaju žarište tumorogeneze^{1,5,6}. Međutim poslednjih decenija se registruje povećana incidenca ovog tumora u mlađoj populaciji⁷. Primećeno je da su kolorektalni karcinomi kod mlađih osoba najčešće posledica perzistirajućeg ulceroznog kolitisa ili nekog od FAP sindroma. Takođe je zapaženo da se u mlađih osoba kolorektalni karcinom češće lokalizuje u desnom kolonu⁸.

Incidenca kolorektalnog karcinoma je oko 30% veća kod muškaraca nego kod žena, dok je mortalitet veći oko 40%. Tako je u SAD incidenca karcinoma kolona 64/100000 za muškarce i 46/100000 za žene⁹, dok je u Srbiji stopa incidence 33.5/100000 za muškarce i 21.6/100000 za žene¹⁰. Postoji mišljenje da ovu razliku u incidenci uslovljavaju razlike u izloženosti faktorima rizika (konzumacija alkohola, pušenje cigareta, polni hormoni idr.) i interakcije između faktora rizika⁹.

Kolorektalni karcinom je multifaktorska bolest uzrokovana uzajamnim dejstvom genetskih, epigenetskih i faktora okoline^{1,4,11}. Većina kolorektalnih karcinoma su sporadični, a oko 10% ovih tumora čini nasledni karcinom koji se otkriva u ranim godinama života^{1,12}. U patogenezi kolorektalnog karcinoma postoje tri patogenetska puta. Najčešći je APC β kateninski put koji je poznat i kao sekvenca adenom-karcinom ili put hromozomske nestabilnosti- CIN. Ovaj karcinogeni mehanizam je otkriven u oko 85% kolorektalnih karcinoma^{13,14,15}. Promene koje nastaju na APC genu su odgovorne za promene u ćelijskoj proliferaciji, atheziji i apoptozi^{14,16}. Mehanizmom mikrosatelitske nestabilnosti (MSI) nastaje oko 15% kolorektalnih adenokarcinoma. Za ove tumore se smatra da imaju bolju prognozu od mikrosatelitski stabilnih (MSS) tumora, ali se pokazalo da su otporni na lečenje 5-fluorouracilom^{17,18}. Hipermetilacija genoma (CIMP) je treći mehanizam karcinogeneze. Ovim putem nastaje inaktivacija transkripcije gena koji imaju ulogu tumorskih supresora. U ranoj fazi nastanka CIMP tumora registrovane su BRAF mutacije. U oko 19% sporadičnih kolorektalnih karcinoma identifikovane su BRAF 600 mutacije¹⁶. Drugi, promenljivi faktori koji povećavaju rizik za nastanak kolorektalnog karcinoma su hrana bogata mesom i mastima životinjskog porekla, pušenje, konzumacija alkohola, gojaznost i fizička neaktivnost^{19,20,21,22}.

Simptomi kolorektalnog karcinoma uglavnom zavise od anatomske lokalizacije tumora u kolonu. Tumor lokalizovan u ceko-ascedentnom kolonu, gde je lumen širi nego u ostalim delovima kolona, dugo ne izazivaju opstruktivne simptome. Tumori lokalizovani u poprečnom kolonu, u kome je lumen už, obično prstenasto zahvataju čitav zid kolona, pa je vodeći symptom opstrukcija sa bolovima, meteorizmima i naizmeničnom smenom opstipacije i dijareje. U ascedentnom kolonu tumori koji najčešće imaju ulcerativni način rasta, dovode do hroničnog gubitka krvi, pa se kao vodeći simptom javlja anemija sa umorom, slabošću, angioznim bolovima i dr. Tumori lokalizovani u rektumu i sigmoidnom kolonu se prezentuju sa lažnim pozivima na stolicu, suženim promerom stolice i pojavom svetle krvi u stolici^{23,24}.

Najveći diferencijalno-dijagnostički problem su tumori sa nespecifičnim simptomima, u ranoj fazi bolesti. Njih je kliničko-dijagnostički, na osnovu simptoma, teško razlikovati od drugih malignih tumora lokalizovanih u jetri i žučnim putevima, pankreasu, želucu ili u genitalnim organima kod žena. Tada kolonoskopija i radiološke dijagnostičke procedure imaju glavnu ulogu u dijagnozi i lečenju²⁵. Kolonoskopija je endoskopska visokospecifična metoda za skrining, dijagnostiku i terapiju bolesti kolona. U kliničkoj praksi se koristi od 1963. god. i ubrzo je postala „zlatni standard“ za otkriće karcinoma i prekanceroznih lezija u kolonu. Smatra se da je senzitivnost metode veća od 95%. Osim što omogućuje uzimanje biopsij-

skih uzoraka kolonoskopijom je moguće pregledati čitavu mukozu kolona, a pruža mogućnost i uklanjanja pridruženih adenoma^{26,27}. Za procenu kliničkog stadijuma bolesti, odnosno postojanja eventualnih metastaza koriste se konvencionalna kompjuterizovana tomografija (CT) ili magnetna rezonanca (MR), kao i „Positron emission tomography“ (PET)²⁸.

Patohistološka dijagnostika je jedna od najvažnijih procedura kako u preoperativnom, tako i u postoperativnom tretmanu bolesnika sa kolorektalnim karcinomom. Patohistološki izveštaj posle mikroskopske analize uzoraka dobijenih endoskopskom biopsijom ima značajan uticaj na izbor operativnog tretmana, dok je definitivna patohistološka analiza uzoraka tkiva dobijenih iz resektovanog segmenta kolona značajna za prognozu bolesti i planiranje postoperativnih terapijskih protokola²³.

Cilj ove studije je ispitivanje povezanosti kliničko-patoloških karakteristika kolorektalnog karcinoma sa pokazateljima progresije bolesti, odnosno sa indeksom proliferacije (proIDX), limfovaskularnom invazijom, metastazama u limfnim čvorovima, udaljenim metastazama i sa stadijumom tumorske bolesti po Astler-Coller klasifikaciji.

Materijal i metode

Pacijenti i tkivni uzorci

Za istraživanje je korišćen biopsijski operativni materijal Centra za abdominalnu hirurgiju Kliničkog Centra Crne Gore (KCCG), dobijen resekcijom kolorektalnog karcinoma u periodu od januara 2010. do decembra 2012. godine. U Centru za patologiju KCCG je prema protokolu, od svakog operativnog preparata, u zavisnosti od veličine tumora, uzimano 5 do 15 biopsija, uključujući i po 2-4 biopsije susednog ne-tumorskog tkiva kolona. Nakon fiksacije u 4% neutralnom puferizovanom rastvoru formaldehida, biopsijski material je rutinski obrađivan, kalupljen u parafin i arhiviran. Na osnovu standardnih patohistoloških izveštaja formirana je eksperimentalna (ispitivana) grupa koju su činile operativne biopsije kolorektalnog adenokarcinoma (n=75). Kontrolnu grupu (n=75) su činile operativne biopsije ne-tumorskog tkiva kolona, iz okoline tumora, koje se po protokolu uzimaju iz operativnog preparata koji je dostavljen Centru za patologiju. Ovom studijom su obuhvaćeni pacijenti sa kolorektalnim adenokarcinomom koji je kolonoskopski verifikovan i potvrđen patohistološkim pregledom. Iz studije su isključeni ispitanici kod kojih je sprovedena preoperativna zračna ili hemoterapija, pacijenti kod kojih je resekcija rađena zbog recidivantne bolesti, pacijenti sa kolorektalnim adenokarcinomom nastalim na bazi inflamativnih bolesti creva i pacijenti kod kojih je patohistološki potvrđen drugi histološki subtip kolorektalnog karcinoma.

Histopatologija i imunohistohemija

Sa parafinskih blokova 75 operisanih pacijenta su na mikrotomu pravljene presece debljine 3-4µm, na kojima je primenjena rutinska HE metoda za diferencijaciju patohistoloških lezija i imunohistohemijska ABC metoda (Vectastain ABC Elite-kit, Vector Laboratories, Burlingame, CA) sa anti-Ki67 antitelima (Abcam, Burlingame, CA, USA, clone SP6, 1:100). Za određivanje indeksa ekspresije proliferativnog Ki67 uzimane u obzir samo one imunoreaktivne ćelije kod kojih je antigen akumuliran u jedru ćelija. Gustina Ki67 imunopozitivnih ćelija je određivana po jedinici površine u mm², pri čemu je korišćen mnogona-menski testni sistem M42 po Weibelu. Objektivnim mikrometrom (Reichert Wien 2mm/200) je kalibrisan testni sistem na mikroskopu Nikon Eclipse Ni (MBP 99 400) na uvećanju 400 (10 okular x 40 objek-tiv), pri čemu je određeno merno polje od 0,016 mm². Za evaluaciju gustine imunopozitivnih ćelija/mm² se brojalo sukcesivno po 10 „vrućih tačaka“. Apsolutna vrednost gustine imunopozitivnih ćelija u „vrućoj tački“ je određivana sterometrijski²⁹. Aritmetička sredina dobijenih vrednosti „vrućih tačaka“ je predstavljala konačan broj imunopozitivnih ćelija u mm² za slučaj. Zatim je određena medijana i ispitanici su podeljeni u dve grupe: oni sa niskim indeksom ekspresije Ki67 (vrednosti manje ili jednake vrednosti medijane) i oni sa visokim indeksom ekspresije (vrednosti veće od vrednosti medijane).

Statistička analiza

Za statističku analizu rezultata korišćen je komercijalni programski paket SPSS (verzija 13). Najpre su sve varijable opisane klasičnim deskriptivnim metodama statistike. Atributivna obeležja opisana su apsolut-

nim i relativnim brojevima, a numerička merama varijabiliteta i merama centralne tendencije. Dobijeni rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Normalnost raspodele evaluirana je Kolmogorov-Smirnov testom. Analiza signifikantnosti razlika parametarskih i neparametarskih obeležja između i unutar grupa rađena je primenom χ^2 testa. Mann Whitney U testa, Kruskal Walis i student t-testa. Povezanost između posmatranih parametara ispitivana je Pirsonovim (parametarski podaci) i Spirmanovim (neparametarski podaci) koeficijentima korelacije. Pomoću ROC (Receiver Operating Characteristic) analize je ispitivana mogućnost da li je Ki67 pouzdan marker i opredeljena granična vrednost za ispitivan marker. Granična vrednost za prihvatanje radne hipoteze postavljena je na $p < 0.05$.

Rezultati

U grupi pacijenata kojima je operativno odstranjen kolorektalni karcinom bilo je 45 osoba muškog pola (60%) i 30 žena (40%). Ova razlika u zastupljenosti ispitanika po polu nije statistički značajna ($p = 0.083 > 0.05$). Glavne kliničko-patološke karakteristike kolorektalnog adenocarcinoma u ispitivanoj grupi su prikazane na Tabeli 1.

Kliničko patološke karakteristike	Broj slučajeva (%)	Starost (%) <51/ 51-60/ 61-70/ >70
Muškarci	45(60)	6,7 / 22,2 / 33,3/37,8
Žene	30(40)	26,7 / 10,0 / 33,3/30,0
Makroskopski tip tumora	Broj slučajeva (%)	
Ulceroinfiltrativni / Infiltrativni / Vegetantno-infiltrativni / Vegetantni i ulcerovegetantni	27(37.5) / 25(34.7) / 16(22.2) / 3(4.2) / 1(1.4)	
Lokalizacija tumora	Broj slučajeva (%)	
Rektum/ Sigma/Descendentni kolon/Tranverzalni kolon/ Ascendentni kolon/Cekum	49(65,3) / 9(12,0) / 2(2,7) / 1(1,3) / 11(14,7) / 3(4)	
Histološki gradus	Broj slučajeva (%)	
Gradus I / Gradus II / Gradus III	4(5,3) / 65(86,7) / 6(8,0)	
Invazija limfnih sudova	Broj slučajeva (%)	
Nije identifikovana/ Prisutna	34(45,3) / 41(54,7)	
Invazija krvnih sudova	Broj slučajeva (%)	
Nije identifikovana/ Prisutna	63(84,0) / 12(16,0)	
Perineuralna invazija	Broj slučajeva (%)	
Nije identifikovana/ Prisutna	61(81,3) / 14(18,7)	
Patološki stadijum tumora (pT)	Broj slučajeva (%)	
pT ₁ / pT ₂ / pT ₃ / pT ₄	2(2,7) / 12(16,0) / 56(74,7) / 5(6,7)	
Metastaze u limfnim čvorovima	Broj slučajeva (%)	
Bez depozita / Depoziti u 1-3 limfna čvora / Depoziti u 4-6 limfnih čvorova / Depoziti u 7 i više limfnih čvorova	36(48,0) / 22(29,3) / 8(10,7) / 9(12,0)	
Udaljene metastaze	Broj slučajeva (%)	
Nisu prisutne/ Prisutne	67(89,3) / 8(10,7)	
Astler-Coller stadijum tumora	Broj slučajeva (%)	
B1 / B2 / C1 / C2 / D	11(14,7) / 25(33,3) / 1(1,3) / 31(41,3) / 7(9,3)	

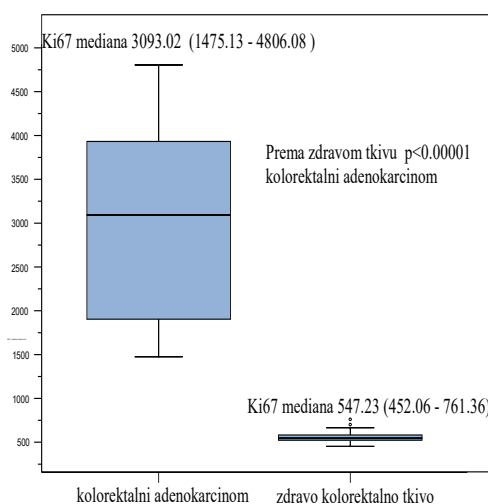
Tabela 1. Kliničko-patološke karakteristike pacijenata sa kolorektalnim adenokarcinomom

Pacijenti sa kolorektalnim adenokarcinomom se ne razlikuju značajno ni u odnosu na starosno doba. Zapaža se da je veća zastupljenost ispitanika u starosnim intervalima od 61-70 i preko 70 godina u odnosu na intervalnu starosnu grupu od 51-60 i do 51 godine starosti u oba pola, ali bez statističke značajnosti. Muški pacijenti su imali u proseku 65.9 ± 10.8 , a žene 60.8 ± 14.5 godina ($p = 0.111$). Najmlađi operisani muškarac imao je 34 a najstariji 89 godina, dok je najmlađa operisana žena imala 27 a najstarija 83 godine.

Najčešća lokalizacija kolorektalnog karcinoma je rektum. Učestalost ove lokalizacije sa 65.3% slučajeva je statistički visoko signifikantna u odnosu na ostale lokalizacije. U odnosu na način tumorskog rasta (makroskopski tip) kolorektalni adenokarcinom je najčešće ulceroinfiltrativni (37.5%), a zatim slede infiltrativni (34.7%) i vegetantno-infiltrativni (22.2%) način rasta. Između ovih, najčešćih makroskopskih tipova tumora, nema statistički značajne razlike u zastupljenosti na ovom ispitivanom uzorku pacijenata. Većina ispitivanih kolorektalnih karcinoma (86.7%) bila je srednje diferentovan tip odnosno (histološki gradus 2). Veoma mali broj slučajeva nižeg ili višeg gradusa predstavlja ograničavajući uslov u uporednim analizama, ali predstavlja učestalost koja je tipična za pojavu ovog tipa karcinoma. Na osnovu lokalne invazije primarnog tumora smo konstatovali da je najveći broj ispitivanih slučajeva (74.7%) u pT3 stadijumu, što se značajno razlikuje u odnosu na broj slučajeva (16%) dijagnostikovanih kao stadijum pT2, pT1 (2.7%) i pT4 (6.7%). Postoji mala razlika u učestalosti broja slučajeva kolorektalnog adenokarcinoma sa invazijom limfnih sudova u odnosu na slučajeve kod kojih invazija limfatika nije identifikovana (54.7% prema 45.3% slučajeva). Statističkim testiranjem je utvrđeno da razlika između ovih učestalosti nije značajna. (χ^2 -test=0.653, $p=0.419$).

U signifikantno velikom broju slučajeva (84,0% slučajeva, χ^2 -test, $p<0.001$), invazija krvnih sudova nije identifikovana u pacijenata sa kolorektalnim adenokarcinomom. Takođe, u značajno visokom broju slučajeva (81.3%) u kolorektalnom adenokarcinomu nije identifikovana ni perineuralna invazija (χ^2 -test, $p<0.001$). Metastaze u limfnim čvorovima su nađene kod 39 pacijenata (52%), dok kod 36 (48%) pacijenata nisu identifikovane metastaze u limfnim čvorovima. Skoro jedna trećina, 22 pacijenta (29.3%) je imala depozite u 1-3 limfna čvora, dok su depoziti u 4-6 limfnih čvorova nađeni u 8 pacijenata (10.7%), a u 7 i više limfnih čvorova sekundarne depozite je imalo 9 pacijenata (12%). Prisustvo depozita u 1-3 limfna čvora javlja se sa statistički značajno većom učestalošću u odnosu na broj slučajeva depozita u 4-6 ili 7 i više limfnih čvorova (χ^2 -test, $p=0.031<0.05$). Udaljene metastaze nisu identifikovane u značajno visokom broju pacijenata (89.3%), odnosno verifikovane su kod 8 (10.7%) ispitanika.

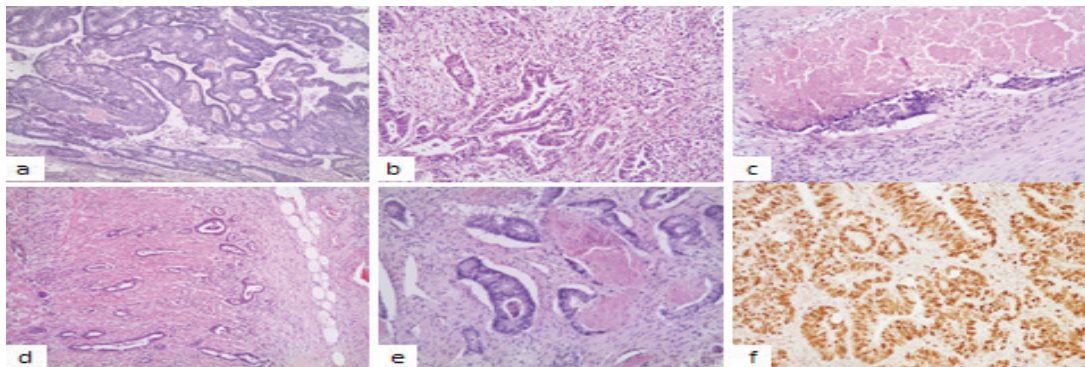
Po Astler-Coller klasifikacionom sistemu, kolorektalni karcinom pokazuje najmanju učestalost u C₁ stadijumu (jedan slučaj, 1.3%) i u stadijumu D (7 pacijenata, 9.3%), a po učestalosti sledi B₁ stadijumu (11 slučajeva, 14.7%). Najveća je učestalost pacijenata u B₂ (25 pacijenata, 33.3%) i C₂ stadijumu (31 slučaj, 41.3%). Proliferativna aktivnost malignih ćelija je, u ovoj studiji, izražena preko indeksa proliferacije, dobijenim imunohistohemijskim ispitivanjem ekspresije proliferativnog Ki67 antigena. Medijana Ki67 imunopozitivnih ćelija u jedinici površine (mm²) iznosi 3093.02 (1475.13 - 4806.08) što je signifikantno više od medijane Ki67 imunopozitivnih ćelija u susednom ne-tumorskom tkivu (547.23 (452.06 - 761.36), ($p<0.001$) (Grafikon 1).



Grafikon 1. Karakteristike nuklearnog proliferativnog antigena Ki67–rasprostranjenost pozitivnih ćelija u mm² po grupama ispitivanog tkiva.

Međusobni odnosi ispitivanih kliničko-patohistoloških parametara kolorektalnog adenokarcinoma

Međugrupnom analizom u odnosu na pol ispitanika, dokazano je da postoji značajna povezanost ženskog pola sa ulceroinfiltrativnim makroskopskim tipom tumora u 53.3% slučajeva (Mann-Whitney U-test =492.5, $p=0.037$). Starosno doba ispitanika i lokalizacija tumora u kolonu nisu u značajnoj vezi ni sa jednim kliničko-patološkim parametrom kolorektalnog adenokarcinoma.



Slika 1. Kolorektalni karcinom: a) srednje diferentovan tip (HEx100); b) tumorsko pupljenje (HEx100); c) invazija krvnih sudova (HEx100); d) infiltracija mišićnog i perikoličnog masnog tkiva tumorskim plazama (HEx 50); e) komedo nekroze (HEx100); f) visok indeks proliferacije u tumorskom tkivu (Ki67x200)

Histološki gradus tumora je, zbog ograničenja u raspodeli ovog parametra, gde je većina kolorektalnih karcinoma umereno diferentovan tip (Slika 1.), jedino značajno povezan sa indeksom proliferacije / Ki67 (Tabela 2. i Tabela 3.). Ova veza je, iako visoko značajna ($p=0.01$), definisana ne tako visokim koeficijentom korelacije ($cc=0.30$). Inače, histološki gradus tumora je u pozitivnoj korelaciji sa indeksom proliferacije, tako da najveći broj slučajeva sa visokim indeksom proliferacije (83,3%) nalazimo u grupi slabo diferentovanih tumora, odnosno u tumora visokog histološkog gradusa (HG3) (Tabela 2.).

Kliničko patološke karakteristike	Indeks proliferacije Ki67	
	Nizak n(%)	Visok n(%)
Muškarci	25(55,6)	20(44,4)
Žene	14(46,7)	16(53,3)
značajnost	$p = 0,453$	
Godine starosti		
≤60;	12(50)	12(50)
>60	27(52,9)	24(47,1)
značajnost	$p = 0,813$	
Makroskopski tip tumora		
Ulceroinfiltrativni / Infiltrativni / Vegetantno-infiltrativni/	11(39,3); 15(55,6); 13(65,0)	17(60,7); 12(44,4); 7(35,0)
značajnost	$p = 0,196$	
Lokalizacija tumora		
Rektum/ Sigma/Descendentni kolon/Tranverzalni kolon/ Ascendentni kolon/Cekum	26(53,1); 6(66,7); 0(0); 1(100); 5(45,5); 1(33,3)	23(46,9); 3(33,3); 2(100); 0(0); 6(54,5); 2(66,7)
značajnost	$p = 0,212$	
Histološki gradus		

Gradus I / Gradus II / Gradus III	4(100); 34(52,3); 1(16,7)	0(0); 31(47,7); 5(83,3)
<i>značajnost</i>	p = 0,032	
Invazija limfnih sudova		
Nije identifikovana/ Prisutna	28(82,4); 11(26,8)	6(17,6); 30(73,2)
<i>značajnost</i>	p = 0,014	
Invazija krvnih sudova		
Nije identifikovana/ Prisutna	38(60,3); 1(8,3)	25(39,7); 11(91,7)
<i>značajnost</i>	p = 0,01	
Perineuralna invazija		
Nije identifikovana/ Prisutna	38(62,3); 1(7,1)	23(37,7); 13(92,9)
<i>značajnost</i>	p < 0,001	
Patološki stadijum tumora (pT)		
pT ₁ / pT ₂ / pT ₃ / pT ₄	2(100); 9(75,0); 26(46,4); 2(40,0)	0(0); 3(25,0); 30(53,6); 3(60,0)
<i>značajnost</i>	p = 0,047	
Metastaze u limfnim čvorovima		
Bez depozita / Depoziti u 1-3 limfna čvora / Depoziti u 4-6 limfnih čvorova / Depoziti u 7 i više limfnih čvorova	31(86,1); 7(31,8); 1(12,5); 0(0)	5(13,9); 15(68,2); 7(87,5); 9(100,0)
<i>značajnost</i>	p < 0,001	
Udaljene metastaze		
Nisu prisutne/ Prisutne	39(58,2); 0(0)	28(41,8); 8(100)
<i>značajnost</i>	p = 0,003	
Astler-Coller stadijum tumora		
B1 / B2 / C1 / C2 / D	9(81,8); 22(88,0); 1(100,0); 7(22,6); 0(0)	2(18,2); 3(12,0); 0(0); 24(77,4); 7(100,0)
<i>značajnost</i>	p = 0,029	

Tabela 2. Povezanost indeksa proliferacije Ki 67 sa kliničko patološkim karakteristikama kolorektalnog adenokarcinoma

pT status tumora je visoko značajnim vezama ($p=0.00$), definisanim dobrim koeficijentima korelacije ($cc= 0.60, 0.44$ i 0.44) povezan sa Astler-Coller stadijumom, sa metastazama u limfnim čvorovima i sa invazijom limfnih sudova (Tabela 3). U slučajevima sa invazijom limfnih sudova postoji u signifikantno visokom broju slučajeva (73.2%) visok indeks proliferacije ($p= 0.00$; $cc=0.55$) (Slika 1., tabela 2). Visoko značajni su i visoki koeficijenti korelacije koji pokazuju da je invazija limfnih sudova u pozitivnoj vezi sa metastazama u limfnim čvorovima i sa Astler-Coller stadijumom ($cc= 0.79$ i 0.78). Nešto slabiji, ali visokoznačajni ($p=0.00$) koeficijenti korelacije povezuju invaziju limfnih sudova sa pT statusom, invazijom krvnih sudova, perineuralnom invazijom i udaljenim metastazama ($cc=0.44, 0.40, 0.37$ i 0.31) (Tabela 3). Invazija krvnih sudova (Slika 1.) je u signifikantnih 91.7% slučajeva povezana sa visokim indeksom proliferacije (Tabela 2.). Ova veza je definisana visoko značajnim ($p=0.00$), pozitivnim koeficijentom korelacije ($cc=0.38$). Invazija krvnih sudova je u najboljoj, visoko značajnoj vezi sa udaljenim metastazama ($p=0.00, cc= 0.67$) i sa Astler-Coller stadijumom ($p=0.00$), $cc=0.51$). Slabija, ali značajna povezanost postoji između invazije krvnih sudova sa invazijom limfnih sudova, perineuralnom invazijom i metastazama u limfnim čvorovima ($cc=0.40, 0.35$ i 0.29) (Tabela 3.). Perineuralna invazija je u značajnom broju slučajeva (92.9%) povezana sa visokim proliferativnim indeksom

(Tabela 2). Ova veza je visoko značajna ($p=0.00$) sa pozitivnim koeficijentom korelacije ($cc=0.43$). Perineuralna invazija najbolje korelira sa udaljenim metastazama ($p=0.00$, $cc=0.61$). Visoko značajna povezanost perineuralne invazije ($p=0.00$) postoji i sa Astler-Coller stadijumom bolesti i proliferativnim indeksom /Ki67 ($cc=0.46$, 0.43). Perineuralna invazija je nešto slabijoj ali signifikantnoj vezi sa invazijom limfnih i krvnih sudova i sa metastazama u limfnim čvorovima ($p=0.00$, $cc=0.37$, 0.35 i 0.34) (Tabela 3). Metastaze u limfnim čvorovima su u najboljoj korelaciji sa Astler-Coller stadijumom, invazijom limfnih sudova i proliferativnim indeksom/Ki67 ($p=0.00$; $cc=0.84$, 0.79 i 0.68), ali su istovremeno u dobroj pozitivnoj i visokoznačajnoj vezi sa pT statusom tumora i perineuralnom invazijom ($p=0.00$, $cc=0.44$ i 0.34). Slabiji, ali značajan koeficijent korelacije povezuje metastaze u limfnim čvorovima sa invazijom krvnih sudova ($p=0.01$, $cc=0.29$) (Tabela 3.).

		pro IDX	HG	pT status	AC stadijum	Meta u l. č.	UM	ILS	IKS	PNI
pro IDX	cc	1.00	0.30*	0.25*	0.64*	0.68*	0.36*	0.55*	0.38*	0.43*
	p	.	0.01	0.03	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Histološki gradus tumora	cc	0.30*	1.00	0.18	0.14	0.22	-0.03	0.14	0.07	0.06
	p	0.01	.	0.12	0.23	0.06	0.82	0.23	0.57	0.62
pT status	cc	0.25	0.18	1.00	0.60*	0.44*	0.17	0.44*	0.19	0.12
	p	0.03	0.12	.	0.00	0.00	0.13	0.00	0.11	0.29
Astler Coller stadijum	cc	0.64*	0.14	0.60*	1.00	0.84*	0.54*	0.78*	0.51*	0.46*
	p	0.00	0.23	0.00	.	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Meta u limfnim čvorovima	cc	0.68*	0.22	0.44*	0.84*	1.00	0.23	0.79*	0.29*	0.34*
	p	0.00	0.06	0.00	0.00	.	0.05	0.00	0.01	0.00
Udaljene metastaze	cc	0.36*	-0.03	0.17	0.54*	0.23	1.00	0.31*	0.67*	0.61*
	p	0.00	0.82	0.13	0.00	0.05	.	0.01	0.00	0.00
Invazija limfnih sudova	cc	0.55*	0.14	0.44*	0.78*	0.79*	0.31*	1.00	0.40*	0.37*
	p	0.00	0.23	0.00	0.00	0.00	0.01	.	0.00	0.00
Invazija krvnih sudova	cc	0.38*	0.07	0.19	0.51*	0.29*	0.67*	0.40*	1.00	0.35*
	p	0.00	0.57	0.11	0.00	0.01	0.00	0.00	.	0.00
Perineuralna invazija	cc	0.43*	0.06	0.12	0.46*	0.34*	0.61*	0.37*	0.35*	1.00
	p	0.00	0.62	0.29	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	.

Tabela 3. Korelaciona matrica (*signifikantno $p<0.05$, cc/Spearman/koeficijent korelacije)

Udaljene metastaze su, osim visoko značajne veze sa invazijom krvnih sudova i perineuralnom invazijom ($p=0.00$, $cc=0.67$ i 0.61), signifikantno povezane i sa Astler-Coller stadijumom i indeksom proliferacije/Ki67 ($p=0.00$, $cc=0.54$ i 0.36). Najslabija, ali značajna povezanost postoji između udaljenih metastaza i invazije limfnih sudova ($p=0.01$, $cc=0.31$) (Tabela 3.). Astler-Coller stadijum je, osim sa metastazama u limfnim čvorovima ($p=0.00$, $cc=0.84$), signifikantno povezan dobrim koeficijentima korelacije i sa invazijom limfnih sudova, indeksom proliferacije/Ki67, pT statusom tumora, udaljenim metastazama, invazijom krvnih sudova i perineuralnom invazijom ($p=0.00$, $cc=0.78$; 0.64 ; 0.60 ; 0.54 ; 0.51 i 0.46) (Tabela 3.).

Indeks proliferacije /Ki67 (proIDX) je u najboljoj vezi sa metastazama u limfnim čvorovima i to tako da je visok indeks proliferacije (Slika 1.) u 68.2% slučajeva prisutan u pacijenata sa metastazama u 1-3 limfna čvora, u 87.5% u pacijenata sa depozitima u 4-6 i u 100% slučajeva sa metastazama u više od 7 limfnih čvorova, dok je nizak proliferativni indeks prisutan u značajnih 86.1% bolesnika bez metastaza u limfnim čvorovima (Tabela 2.). Ova visoko značajna veza je definisana pozitivnim, dobrim koeficijentom korelacije ($p=0.00$; $cc=0.68$). Po jačini zatim sledi značajna veza proliferativnog indeksa sa Astler-Coller stadijumom ($p=0.00$, $cc=0.64$) (Tabela 3.). Naime visok indeks proliferacije je u 77,4%

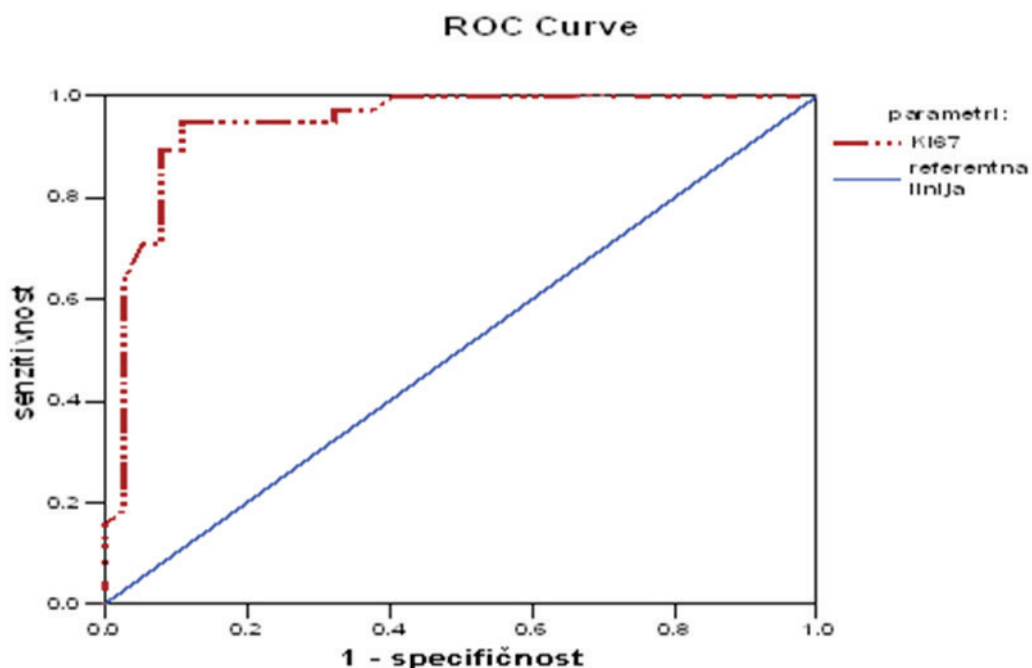
slučajeva nađen u C₂ i u 100% slučajeva u D Astler-Coller stadijumu. Nizak indeks proliferacije je u značajnih 81.8% slučajeva identifikovan u B₁ i 88.0% slučajeva u B₂ stadijumu po Astler-Coller klasifikaciji (Tabela 2.). Visoko značajnu povezanost indeksa proliferacije ($p=0.00$) smo identifikovali i sa invazijom limfnih sudova ($cc=0.55$), perineuralnom invazijom ($cc=0.43$), invazijom krvnih sudova ($cc=0.38$) i udaljenim metastazama ($cc=0.36$). Značajno visok indeks proliferacije je nađen u 73.2% bolesnika kod kojih postoji invazija limfatika, dok je nizak detektovan u značajnih 82.4% onih gde nije nađena invazija limfatika (Tabela 3.). Visok indeks proliferacije je prisutan u značajnih 91.7% slučajeva sa invazijom krvnih sudova dok je nizak nađen u 38% pacijenata u koh nije prisutna invazija krvnih sudova. U pacijenata sa udaljenim metastazama je visok indeks proliferacije prisutan u 100% slučajeva (Tabela 2.). Indeks proliferacije /Ki67 je u slabijoj ali značajnoj vezi sa histološkim gradusom ($p=0.01$, $cc=0.30$) i sa pT statumom tumora ($p=0.03$, $cc=0.25$) (Tabela 3.). Visok pro IDX je nađen u značajnih 83.3% slučajeva u loše diferentovanih tumora (HG3). Nizak proIDX je nađen u signifikantnih 75.5% slučajeva sa pT₂ statusom tumora (Tabela 2.). Proliferativni indeks ne zavisi od pola, starosti ispitanika, makroskopskog tipa i lokalizacije tumora u kolonu.

Parametar	AUC	P	CI (95%)	Cut off	Senzitivnost	Specifičnost
Ki67	0.945	<0.0001	0.891-0.999	3045.45*	89.5%	91.9%

Tabela 4. Karakteristike graničnih vrednosti (cut-off) Ki67 - ROC analiza

*broj imunoreaktivnih ćelija u tkivu mm2 CI-interval poverenja

Primenom ROC (Receiver Operating Characteristic) analize određena je granična vrednost nuklearnog proliferativnog antigena (Ki67) koja je značajna ($p=0.0001$) i iznosi 3045,45. Senzitivnost proliferativnog antigena za kolorektalni karcinom je 89,5%, a specifičnost 91.9% (Grafikon 2., Tabela 4.)



Grafikon 2. ROC kriva opredeljuje graničnu (cut off) vrednost nuklearnog proliferativnog antigena (Ki67)

Diskusija

Kolorektalni karcinom u Svetu čini 9,5% svih karcinoma u muškaraca i 8,3% u žena³⁰. U SAD je incidenca karcinoma kolona 64/100000 za muškarce i 46/100000 za žene⁴⁶, dok je u Srbiji stopa incidence 33.5/100000 za muškarce i 21.6/100000 za žene¹⁰. U Srbiji je kolorektalni karcinom drugi najčešći maligni tumor. Tokom 2015. godine je samo u Centralnoj Srbiji registrovano 1947 novoobolelih muškaraca i 1247 novoobolelih žena. U istoj godini je kolorektalni karcinom sa stopom mortaliteta od 13.4% za muškarce i 10.1% za žene predstavljao drugi najčešći uzrok smrti iza karcinoma pluća za muškarce i iza karcinoma dojke za žene¹⁰. U našoj studiji je kolorektalni karcinom identifikovan u 60% pacijenata muškog i 40% ženskog pola. U literaturi je potvrđeno da je kolorektalni karcinom učestaliji kod muškaraca na svim anatomskim segmentima debelog creva povećavajući se progresivno od cekuma do rektuma^{9,31}.

Brojni izveštaji ukazuju da je više od 90% pacijenata sa kolorektalnim karcinomom starije od 55 godina^{2,3,29}. Ovom studijom su obuhvaćeni pacijenti starosne dobi od 27 do 89 godina. Prosečna starost muškaraca je 65,9 god. $10.8 \pm \text{god}$, a žena $60.8 \pm 14.5 \text{god}$. Zapaženo je da rizik za nastanak kolorektalnog karcinoma raste posle četrdesete godine života. Međutim poslednjih decenija se zapaža porast stope učestalosti kolorektalnog karcinoma, za oko 2% godišnje, kod ljudi ispod 55god.³². Kod osoba mlađih od 50 godina incidenca kolorektalnog karcinoma je u periodu od 2000. do 2013. godine porasla za 22%, uglavnom zbog tumora distalnog creva i rektuma³³. Siegel i sar. 2017. su izvestili da je u periodu od 1970. do 2014. god. u SAD umrlo 242.637 ljudi u srednjoj životnoj dobi od 49god (starosti od 20 do 54 godina)³⁴. U našoj zemlji i u zemljama u okruženju se takođe uočava porast broja obolelih kod osoba mlađih od 40 godina³⁵. Primećeno je da je kolorektalni karcinom kod mlađih osoba najčešće posledica perzistirajućeg ulceroznog kolitisa ili nekog od FAP sindroma⁸.

Najučestaliji makroskopski tip kolorektalnog karcinoma je ulcero-infiltrativni tip, koji smo verifikovali u nešto više od polovine ispitivanih tumora. Karakteriše se tumorskom masom pečurkastog izgleda sa ulceracijom u centru. Tumor koji raste na ovaj način ima dominantno intramuralni rast i ponekad infiltruje čitavu debljinu zida kolorektuma²⁴. Smatra se da makroskopski aspekt, odnosno način rasta uglavnom zavisi od faze rasta u kojoj se tumor nalazi u vreme dijagnoze. Bez obzira na način rasta svi karcinomi debelog creva u kasnijim fazama evolucije infiltrišu čitavu debljinu zida^{1,18}.

U našoj studiji je skoro dve trećine kolorektalnih karcinoma lokalizovano u rektumu, što je u skladu sa izveštajima drugih autora^{32,36}. Druga učestala lokaliacija primarnog tumora je sigmoidni kolon, a zatim slede descedentni, transferzalni, ascendentni kolon i cekum. Stinzing i saradnici su istakli da su tumori desnog kolona češći kod starijih osoba, žena i kod crnaca³⁷. Walsh i sar, 2013, su zapažili da tumori lokalizovani u desnom kolonu obično pripadaju vegetantnom makroskopskom tipu, mekane su konzistencije i retko izazivaju opstrukciju, a da se u levom kolonu najčešće sreće anularni način tumorskog rasta, odnosno tumori infiltruju čitav zid kolona, pa iako su manjih dimenzija češće izazivaju opstrukciju²⁴. Takođe je zapaženo da učestalost rektalnog i rektosigmoidnog karcinoma raste kod pacijenata mlađih od 40 godina⁸.

Od strane više autora je zapaženo da tumori koji su lokalizovani u desnom kolonu češće metastaziraju u peritoneum, dok veći broj tumora lokalizovanih u levom kolonu najčešće daje metastaze u jetru i pluća^{23,37}. Pored toga Petrelli i sar. 2017, su u meta-analizi koja je obuhvatila 1 437 846 bolesnika sa ranim i uznapredovanim kolorektalnim karcinomom pokazali da su bolesnici sa primarnim tumorom smeštenim u levom kolonu imali 20% smanjen rizik od smrti u poređenju sa bolesnicima kod kojih je karcinom lokalizovan u desnom kolonu³⁸.

Desno i levostrano lokalizovani kolorektalni karcinomi se razlikuju i po molekularno-genetičkim osobinama. Hromozomska nestabilnost je otkrivena u oko 75% karcinoma smeštenih u levom kolonu i u oko 35% karcinoma desnostrane lokalizacije³⁹. Mutacija RAS i BRAF gena i fenotip CpG sekvenci (CIMP) su zastupljenije u karcinomima desnog kolona⁴⁰. Postoji zapažanje da se učestalost mutacija KRAS / BRAF progresivno smanjuje od cekuma prema sigmoidnom kolonu⁴⁰. Sa druge strane u tumorima lokalizovanim u levom kolonu se znatno češće javljaju mutacije u APC, KRAS, SMAD4 i TP53 geni-

ma³⁷. Pored toga tumori ove lokalizacije su povezani sa češćom prekomernom ekspresijom Vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF-1), Epidermalnog faktora rasta (EGFR) i Receptora epidermalnog faktora rasta 2 (HER2), u odnosu na karcinome desnog kolona^{37,41}. Različite kliničke i biološke osobine karcinoma lokalizovanih u desnom i u levom kolonu sugerišu da bi lokalizacija primarnog tumora mogla imati uticaja na prognozu bolesti.

U odnosu na histološki gradus, u našoj studiji, su ubedljivo najučestaliji umereno diferentovani (HG₂) kolorektalni karcinomi, što je saglasno sa rezultatima drugih autora³². Histološki gradus tumora je pokazao jedino značajnu povezanost sa indeksom proliferacije /Ki67, pri čemu je najveći broj slučajeva sa visokim indeksom proliferacije (83,3%) nalazimo u grupi slabo diferentovanih tumora, odnosno u tumora visokog histološkog gradusa (HG₃). Tong i sar., 2020 takođe ukazuju na značajnu povezanost indeksa proliferacije sa histološkim gradusom u kolorektalnom karcinomu⁴². Step en diferencijacije tumora se generalno smatra nezavisnim prognostičkim faktorom, što ide u prilog činjenici da su niske stope preživljavanja povezane sa loše diferentovanim tumorima³².

U našoj studiji je zapaženo da je u značajno visokom broju slučajeva (74.7%) kolorektalni karcinom bio sa pT₃, a zatim slede tumori sa pT₂, pT₄ i pT₁ statusom. Sličnu distribuciju kolorektalnih karcinoma u odnosu na pT status su opisali i rumunski autori koji su takođe najveći broj slučajeva tumora verifikovali sa pT₃, a zatim sa pT₂ i pT₁ statusom³⁶, dok su Pollak i sar., na četvorogodišnjem materijalu sa 59.076 kolorektalnih karcinoma našli da je 57% pacijenata u vreme dijagnoze imalo tumor sa pT₃ i pT₄ statusom⁴³. Autori ističu da je većina ovih pacijenata imala nizak socijalno-ekonomski status. Veliki broj slučajeva kolorektalnih karcinoma sa pT₃ statusom u našoj studiji je verovatno u vezi sa slabim ekonomskim statusom, niskim nivoom zdravstvene kulture, neadekvatnom ishranom ili neadekvatno sprovedenim skriningom, ili sve zajedno.

pT stadijum je u našoj ispitivanoj grupi umerenim visoko značajnim koeficijentima korelacije povezan sa proliferativnim indeksom, Astler-Coler stadijumom, invazijom limfnih sudova i metastazama u limfnim čvorovima. pT status je definisan dubinom invazije tumora, a smatra se da infiltracija mišićnog sloja zida ima prognostički značaj koji ne zavisi od limfonodalnog statusa⁴³. pT status tumora predstavlja nezavistan prognostički faktor i značajan je faktor rizika za pojavu recidiva i metastaza. Na 35. ekspertske konsenzus konferenciji CAP (*College of American Pathologists Consensus Statement*) pT status je svrstan u prvu kategoriju prognostičkih faktora⁴⁴. U našoj ispitivanoj grupi invazija limfatika je nađena u više od polovine (%54.2) kolorektalnih karcinoma, ali bez statističke značajnosti u odnosu na slučajeve bez invazije, dok je izostanak invazije krvnih sudova identifikovan u signifikantno visokom broju kolorektalnih karcinoma (%84.7). Vaskularna invazija je sastavni deo patohistološkog izveštaja, a o značaju limfovaskularne invazije za prognozu kolorektalnog karcinoma govori i činjenica da je CAP ovaj parametar uvrstio u prvu kategoriju prognostičkih faktora⁴⁵.

Invazija tumorskih ćelija u krvne i limfne sudove predstavlja krucijalni korak u metastatskom procesu. Zbog činjenice da invazija limfatika tumorskim ćelijama rezultuje metastazama u limfnim čvorovima, a invazija vena metastazama u visceralnim organima, postoji preporuka da se u patohistološkom izveštaju napravi razlika između invazije limfnih i invazije krvnih sudova⁴⁴. U našoj studiji je potvrđeno da je invazija limfnih sudova visoko signifikantnim koeficijentima korelacije povezana sa metastazama u limfnim čvorovima i sa Astler-Coler stadijumom. Umereni, ali značajni koeficijenti korelacije povezuju invaziju limfnih sudova sa pT statusom tumora, invazijom krvnih sudova, perineuralnom invazijom i sa udaljenim metastazama. U slučajevima sa invazijom limfnih sudova postoji, u signifikantno visokom broju slučajeva (73.2%) visok indeks proliferacije. Za razliku od invazije limfatika, invazija krvnih sudova je u najboljoj i visoko značajnoj vezi sa udaljenim metastazama i sa Astler-Coler stadijumom. Slabija, ali značajna povezanost postoji između invazije krvnih sudova sa invazijom limfnih sudova, perineuralnom invazijom i metastazama u limfnim čvorovima. Invazija krvnih sudova je u signifikantnih 91.7% slučajeva povezana sa visokim indeksom proliferacije. Razlikuju se intramuralna i ektramuralna venska invazija. Intramuralna invazija podrazumeva invaziju krvnih sudova u submukozi ili muskularis propriji, a ektramuralna podrazumeva invaziju krvnih sudova izvan muskularis proprije²³. Treba naglasiti da ektramuralna invazija vena ima prognostički značaj jer predstavlja faktor rizika za poja-

vu metastaza. Saopšteno je da verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja iznosi 72% ukoliko je ekstramuralna invazija vena odsutna, dok u prisustvu invazije vena verovatnoća preživljavanja iznosi 35%⁴⁵. Invazija vaskularnih struktura je češća kod tumora sa većim histološkim gradusom i kod tumora koji su metastazirali u limfne čvorove i u jetru⁴⁶. U brojnim studijama se vaskularna invazija pokazala kao snažan nezavistan faktor ishoda kolorektalnog karcinoma^{45,46,47}, a Betge i sar. su zaključili da je prognostički uticaj venske invazije uporediv i jači od uticaja pT statusa ali je inferioran u odnosu na status limfnih čvorova⁴⁸. Imajući sve navedeno u vidu za bolesnike sa ekstramuralnom invazijom vena je preporučena adjuvantna hemioterapija, kao za one u III stadijumu TNM^{45,48}.

Izveštaji o zastupljenosti limfovaskularne invazije u kolorektalnom karcinomu su heterogeni, ali je sumiranjem različitih izveštaja, saopšteno da incidenca limfovaskularne invazije u kolorektalnom karcinomu iznosi između 10% i 89.5%^{48,49}. U značajno visokom broju slučajeva (81.3%), u našoj studiji, nije identifikovana perineuralna invazija, ali ukoliko postoji, u značajnom broju slučajeva (92.9%) je povezana sa visokim proliferativnim indeksom. Perineuralna invazija je u najjačoj vezi sa udaljenim metastazama i sa Astler-Coller stadijumom bolesti, dok je u nešto slabijoj ali signifikantnoj vezi sa invazijom limfnih i krvnih sudova i sa metastazama u limfnim čvorovima. U literaturi je istaknuto da je perineuralna invazija u korelaciji sa češćom pojavom recidiva i sa agresivnim biološkim ponašanjem tumora⁵⁰. Hu i sar. 2020. su u kohortnoj studiji kojom je obuhvaćeno 1412 pacijenata sa kolorektalnim karcinomom perineuralnu invaziju verifikovali u 21,5% slučajeva. Pri tome su zapazili da se perineuralna invazija značajno češće javlja kod pacijenata sa nižom diferencijacijom, višim stadijumom tumora, vaskularnom invazijom, višim prečnikom tumora, MMR/KRAS/NRAS/BRAF mutacijama i pozitivnim limfnim čvorovima. U istoj studiji je dokazano da je perineuralna invazija nezavistan faktor prognoze za preživljavanje pacijenata⁵¹. Postoji mišljenje da se perineuralno širenje tumora javlja u oko 14%-32% kolorektalnih karcinoma⁵². Status perineuralne invazije predstavlja sastavni element patohistološkog izveštaja i u mnogim studijama je nezavistan prediktor loše prognoze kolorektalnog karcinoma^{23,51,53}. Od strane američkog Nacionalnog Instituta za rak perineuralna invazija je, čini se nepravedno, svrstana u IIb kategoriju prognostičkih parametara⁴⁵.

Metastaze u limfnim čvorovima su nađene u više od polovine (%52) naših ispitanika. Skoro jedna trećina njih (%29.3) je imala depozite u 3-1 limfna čvora, dok su depoziti u 6-4 limfnih čvorova nađeni u oko 11%, a u 7 i više limfnih čvorova sekundarne depozite je imalo 12% ispitanika. Prisustvo depozita u 1-3 limfna čvora javlja se sa statistički značajno većom učestalošću u odnosu na broj slučajeva depozita u 4-6 ili 7 i više limfnih čvorova. Yim i sar. 2017. su limfonodalne metastaze identifikovali u 12.3% kolorektalnih karcinoma. U njihovoj studiji su dubina i širina submukozne invazije, limfna invazija, tumorsko pupljenje i prisustvo slabo diferenciranih klastera bili značajno povezani sa učestalošću limfonodalnih metastaza⁵⁴. U našoj studiji su metastaze u limfnim čvorovima značajnim koeficijentima korelacije povezane sa Astler-Coller stadijumom, invazijom limfnih sudova, proliferativnim indeksom/Ki67, pT statusom tumora, perineuralnom invazijom i sa invazijom krvnih sudova. Metastaze se obično šire od jednog ka drugom limfnom čvoru prateći limfnu drenažu. Kolorektalni karcinomi mogu metastazirati u mezenterične ali i u ingvinalne limfne noduse. Kod karcinoma rektalne regije mogu biti prisutne metastaze u ingvinalne limfne noduse kada je obično prisutna unilateralna metastaza, ali u jedne trećine bolesnika i bilateralne⁵⁵.

Zbog velikog prognostičkog značaja metastaza u limfnim čvorovima, postoje preporuke da treba pregledati sve limfne žlezde u operativnom materijalu jer su ponekad metastaze prisutne i u limfnim čvorovima prečnika 1-2mm⁵⁶. Po smernicama AJCC za kvalitetno stadiranje tumora je neophodno analizirati najmanje 12 regionalnih limfnih čvorova, što je naročito važno kod II stadijuma bolesti zbog određivanja adjuvantne terapije. Broj limfnih žlezda u resektatu zavisi od anatomske varijacije, od hirurške tehnike i od upornosti patologa da ih detektuje⁴⁴. Ukoliko se u limfnom čvoru nađe tumorsko tkivo potrebno je pregledati i tkivo neposredno uz limfni čvor jer tumorski depoziti često probijaju kapsulu limfnog čvora i zahvataju okolne vene²³. Histološke karakteristike tumora u limfnom nodusu su uglavnom različite. Nekada su to mali fokusi tkiva adenokarcinoma, dok je nekad čitav nodus ispunjen tumorom bez vitalnog tkiva, a nekada mogu biti sa izraženom dezmozoplazijom i dovesti do skle-

roze nodusa⁵⁵. Metastaze u limfnim čvorovima su zbog velikog prognostičkog značaja klasifikovane u I kategoriju prognostičkih parametara⁴⁵.

Petogodišnje preživljavanje je u obrnutoj korelaciji sa brojem zahvaćenih limfnih nodusa. Vjerovatnoća petogodišnjeg preživljavanja kod bolesnika sa 6 i više zahvaćenih limfnih čvorova iznosi svega 10%, a ukoliko je zahvaćeno preko 16 limfnih čvorova verovatnoća je 0%. Zahvatanje apikalnih limfnih čvorova je posebno loš prognostički znak⁴⁵.

Udaljene metastaze su verifikovane su kod 8 (10.7%) ispitanika. Udaljene metastaze su, osim visoko značajne veze sa invazijom krvnih sudova i perineuralnom invazijom, signifikantno povezane i sa Astler-Coller stadijomom, indeksom proliferacije/Ki67 i invazijom limfnih sudova. Procenjeno je da oko 20% pacijenata sa karcinomom kolona ima prisutne metastaze u vreme dijagnoze⁵⁶. Kolorektalni karcinomi najčešće metastaziraju u jetru i to češće oni tumori kod kojih je prisutna intravaskularna invazija. Jetra je najčešći organ u kome metastaziraju tumorske ćelije zbog činjenice da veći deo crevne mezenterijalne drenaže ulazi u hepatični portni sistem. Ako se ne leče, metastaze u jetri pokazuju nepovoljnu prognozu sa srednjim ukupnim preživljavanjem od 5–20 meseci⁵⁷. Druge česte lokalizacije metastaza su pluća, peritoneum i jajnici. Zapaženo je da su metastaze u plućima češće kod pacijenata koji su imali metastaze u kostima. Metastaze se ređe viđaju u CNS, kostima, testisima, uterusu i dr.^{23,58}. Smatra se da oko 40% bolesnika sa lokalizovanom bolešću na kraju ipak razvije udaljene metastaze⁵⁶. Postoje mišljenja da se u vreme dijagnoze tumora istovremeno postoje metastaze u jetri u oko 15–25% bolesnika, kod 5%–50% prisutne su metastaze u plućima, a kod 5–8% bolesnika u mozgu⁵⁹. U 8. izdanju AJCC TNM klasifikacije je od kategorije “metastaze u udaljenim organima” odvojena kategorija „peritonealne metastaze“ i formirana je nova M_{1c} kategorija. Tong i sar. 2018. su pokazali da su peritonealne metastaze loš prognostički parametar i izvestili o kraćem preživljavanju bolesnika sa peritonealnim metastazama u odnosu na one bez prisustva metastaza⁵⁶. Znatno ranije su Yonemura i sar. 2013., izvestili da je zahvatanje peritoneuma nezavistan prognostički parametar i da može zameniti ostale parametre prognoze kolorektalnog karcinoma i istakli da je prognoza ovih bolesnika loša sa smanjenom stopom preživljavanja⁶⁰.

Najveću učestalost kolorektalnog karcinoma, u našoj studiji, smo verifikovali u B₂ (33.3%) i C₂ stadijumu (41.3%) po Astler-Coller klasifikacionom sistemu⁶¹, a zatim po učestalosti slede B₁ stadijum (14.7%), D (9.3%) i C₁ stadijum (1.3%). Za razliku od nas, u studiji Sulžyc-Bielicka i sar. 2018. god., kolorektalni karcinom se najčešće dijagnostikuje u B₂ stadijumu⁶². Astler-Coller stadijum je, osim sa metastazama u limfnim čvorovima (p=0.00, cc=0.84), signifikantno povezan dobrim koeficijentima korelacije i sa invazijom limfnih sudova, indeksom proliferacije/Ki67, pT statusom tumora, udaljenim metastazama, invazijom krvnih sudova i perineuralnom invazijom (p=0.00, cc=0.78, 0.64, 0.60, 0.54, 0.51 i 0.46).

Tong i sar. 2018. su procenili da verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja, ukoliko se kolorektalni karcinom otkrije u I stadijumu, iznosi oko 97%, ali ukoliko se tumor dijagnostikuje u IV stadijumu bolesti verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja iznosi svega oko 11%⁵⁶. U nedavnom izveštaju Constantin i sar. 2020., je zabeleženo petogodišnje preživljavanje za pacijente u II stadijumu 87%, za III stadijum 15–13%, a za IV stadijum 12%²⁵.

U našoj studiji nije identifikovana nijedna značajna povezanost pola, starosne dobi, makroskopskog tipa i lokalizacije primarnog tumora ni sa jednim kliničko-patološkim parametrom. Proliferativna aktivnost malignih ćelija je, u ovoj studiji, izražena preko indeksa proliferacije, dobijenim imunohisto-hemijskim ispitivanjem ekspresije proliferativnog Ki67 antigena. Medijana Ki67 imunopozitivnih ćelija u jedinici površine u tkivu kolorektalnog karcinoma je signifikantno veća od medijane Ki67 imunopozitivnih ćelija u susednom ne-tumorskom tkivu. Indeks proliferacije /Ki67 (proIDX) je u najboljoj vezi sa metastazama u limfnim čvorovima i to tako da je visok indeks proliferacije u 68.2% slučajeva prisutan u pacijenata sa metastazama u 1–3 limfna čvora, u 87.5% u pacijenata sa depozitima u 4–6 i u 100% slučajeva sa metastazama u više od 7 limfnih čvorova, dok je nizak proliferativni indeks prisutan u značajnih 86.1% bolesnika bez metastaza u limfnim čvorovima. Ova visoko značajna veza je definisana pozitivnim, dobrim koeficijentom korelacije (p=0.00; cc=0.68). po jačini zatim sledi značaj-

na veza proliferativnog indeksa sa Astler-Coller stadijumom ($p=0.00, cc=0.64$). Naime visok indeks proliferacije je u 77,4% slučajeva nađen u C_2 i u 100% slučajeva u D Astler-Coller stadijumu. Nizak indeks proliferacije je u značajnih 81.8% slučajeva identifikovan u B_1 i 88.0% slučajeva u B_2 stadijumu po Astler-Coller klasifikaciji. Visoko značajnu povezanost indeksa proliferacije smo identifikovali i sa invazijom limfnih sudova ($cc=0.55$), perineuralnom invazijom ($cc=0.43$), invazijom krvnih sudova ($cc=0.38$) i udaljenim metastazama ($cc=0.36$). Značajno visok indeks proliferacije je nađen u 73.2% bolesnika kod kojih postoji invazija limfatika, dok je nizak detektovan u značajnih 82.4% onih gde nije nađena invazija limfatika. Visok indeks proliferacije je prisutan u značajnih 91.7% slučajeva sa invazijom krvnih sudova dok je nizak nađen u 38% pacijenata u koh nije prisutna invazija krvnih sudova. U pacijenata sa udaljenim metastazama je visok indeks proliferacije prisutan u 100% slučajeva. Indeks proliferacije /Ki67 je u slabijoj ali značajnoj vezi sa histološkim gradusom ($p=0.01, cc=0.30$) i sa pT statusom tumora ($p=0.03, cc=0.25$). Visok proIDX je nađen u značajnih 83.3% slučajeva u loše diferentovanih tumora (HG3). Nizak proIDX je nađen u signifikantnih 75.5% slučajeva sa pT₂ statusom tumora. U najzastupljenijem pT₃ stadijumu visok proliferativni indeks je zastupljen u visokom broju slučajeva (61.1%), dok je u pT₂ stadijumu u signifikantno visokom broju slučajeva (91,7%) uočen nizak proliferativni indeks (proIDX)/ekspresija Ki67. Korelaciona analiza je pokazala da između proliferativnog indeksa i pT statusa tumora postoji ne tako jaka, ali značajna uzajamna povezanost koja je definisana slabijim ali značajnim koeficijentom korelacije ($r=0.352$). Od strane drugih autora takođe je zapažena povezanost proIDX sa pT statusom kolorektalnog karcinoma^{6,42}. Međutim, u studiji Bădulescu i sar. 2016. nije nađena povezanost ekspresije Ki67 sa pT statusom uz komentar da kolorektalni karcinomi sa pozitivnom ekspresijom Ki67 u preko 35% imaju veći rizik od recidiva i zbog toga i lošiju prognozu³⁶. Proliferativni indeks ne zavisi od pola, starosti ispitanika, makroskopskog tipa i lokalizacije tumora u kolonu. U saglasnosti sa našim rezultatima Lou i sar. 2019. su u opsežnoj meta analizi takođe zapazili značajnu povezanost ekspresije Ki67/proIDX sa stadijumom tumora i istakli da visoka ekspresija Ki67 značajno predviđa loše opšte preživljavanje i preživljavanje bez bolesti, uz sugestiju da visoka ekspresija Ki-67 može poslužiti kao vredan prediktivni biomarker za lošu prognozu kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom⁶³. Lin i sar. 2008. i Bădulescu i sar. 2016. su takođe pokazali značajnu povezanost ekspresije Ki67 sa stopom preživljavanja pacijenata sa kolorektalnim karcinomom^{64,36}. Potpuno suprotna zapažanja nalazimo u studiji Melling i sar. 2016. koji su saopštili povezanost visoke ekspresije Ki67 sa niskim stadijumima kolorektalnog karcinoma⁶⁵.

Mi smo primenom ROC (Receiver Operating Characteristic) analize odredili granične vrednosti nuklearnog proliferativnog antigena (Ki67), iznad kojih se, sa visokom pouzdanošću, može tvrditi da će kolorektalni adenokarcinom biti u progresiji sa pojavom i uvećanjem metastatskog potencijala. Visoko signifikantna vrednost površine ispod krive AUC (area under the curve), pokazuje da su dobijene cut off vrednosti, uz visoku senzitivnost (89,5%) i specifičnost (91,9%), pouzdan dijagnostički marker progresije kolorektalnog karcinoma. Granična vrednost ("cut off") je vrednost testa od kojih počinje otkriće pozitivnih slučajeva, odnosno u slučaju kolorektalnog karcinoma, od kojih bolest ulazi u uznapredovani stadijum praćen metastazama. Dijagnostičke karakteristike testa se ogledaju u sposobnosti testa da identifikuje bolesnike koji se stvarno nalaze u uznapredovanoj fazi bolesti (senzitivnost testa), kao i sposobnosti testa da isključi postojanje progresije karcinoma sa metastazama gde ih stvarno nema (specifičnost testa)⁶⁶.

Zaključak

Kolorektalni karcinom se najčešće javlja u sedmoj deceniji života, sa predominantnom lokalizacijom u rektumu i ulcero-infiltrativnim načinom rasta. Najveći broj adenokarcinoma kolona se dijagnostikuje kao umereno diferentovan tip u pT3 stadijumu i C_2 Astler-Coller stadijumu. U više od polovine pacijenata su prisutne metastaze u limfnim čvorovima koje su visoko signifikantno povezane sa invazijom limfnih sudova i Astler-Coller stadijumom tumora. Udaljene metastaze su prisutne kod svakog desetog ispitanika i u značajnoj su vezi sa invazijom krvnih sudova, perineuralnom invazijom i Astler-Coller

stadijumom. Ekspresija Ki67 značajno utiče na histološki gradus tumora, limfovaskularnu i perineuralnu invaziju, na prisustvo metastaza u limfnim čvorovima, udaljenih metastaza i na C₂ i D Astler-Coller stadijum.

Literatura

1. Hamilton SR, Bosman FT, Lyas M, Morreau H, Nakamura SJ, Riboli E, Sobin LH. Carcinoma of the colon and rectum. In: Bosman FT, Carniero F, Hruban RH, Theise D (eds): WHO Classification of Tumours Of the Digestive System (4th Edn), IARC, Lyon 2010, pp 132-146.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136 (5):359-386.
4. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, and Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* 2017, 683-691
5. Ciarrocchi A, Amicucci G. Sporadic carcinoma of the colon-rectum in young patients: a distinct disease? A critical review *J Gastrointest Cancer.* 2013;44(3):264-9.
6. Neuman HB, Weiss JM, Levenson G, O'Connor ES, Greenblatt DY, Loconte NK, Greenberg CC, Smith MA. Predictors of short-term postoperative survival after elective colectomy in colon cancer patients $\geq$ 80 years of age. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(5):1427-35.
7. O'Connell JB. Rates of colon and rectal cancers are increasing in young adults. *Am Surg.* 2003;69(10):866-72.
8. Amini AQ, Samo KA, Memon AS. Colorectal cancer in younger population: our experience. *J Pak Med Assoc.* 2013;63(10):1275-7
9. Murphy G, Devesa SS, Cross AJ, Inskip PD, McGlynn KA, Cook MB. Sex disparities in colorectal cancer incidence by anatomic subsite, race and age. *Int J Cancer.* 2011;128: 1668-75.
10. Institut za zaštitu zdravlja Srbije „dr Milan Jovanović Batut“. Incidencija i mortalitet od raka u Centralnoj Srbiji. Registar za rak u Centralnoj Srbiji Beograd, 2017
11. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC Cancer Base, Globocan 2008, No 10, pp 1027-1056, IARC Lyon.
12. Gala M, Chung DC. Hereditary colon cancer syndromes. *Semin Oncol.* 2011;38(4):490-9.
13. Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology.* 2020 ;158(2):291-302.
14. Müller MF, Ibrahim AE, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Arch.* 2016;469(2):125-34.
15. Armaghany T, Wilson JD, Chu Q, Mills G. Genetic Alterations in Colorectal Cancer. *Gastrointest Cancer Res.* 2012;5(1):19-27
16. Tariq K, Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. *Cancer Biol Med.* 2016;13(1):120-35.
17. Fujiyoshi K, Yamamoto G, Takenoya T, Takahashi A, Arai Y, Yamada M, et al. Metastases Pattern of Stage IV Colorectal Cancer with High-Frequency Microsatellite Instability as a Prognostic Factor. *Anticancer Res.* 2017;31(1):239-247.
18. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SE, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol.* 2012 Sep;3(3):153-73

19. Williams CD, Satia JA, Adair LS, et al. Associations of Red Meat, Fat, and Protein Intake With Distal Colorectal Cancer Risk. *Nutr Cancer*. 2010;62(6):701-9.
20. James WP. Obesity-a modern pandemic: the burden of disease. *Endocrinol Nutr* 2013;60 Suppl 1:3-6.
21. Na HK, Lee JY. Molecular Basis of Alcohol-Related Gastric and Colon Cancer. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1116.
22. Bishehsari F, Mahdavinia M, Vacca M, Malekzadeh R, Mariani-Costantini R. Epidemiological transition of colorectal cancer in developing countries: environmental factors, molecular pathways, and opportunities for prevention. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6055-72.
23. Rosai J: Colon. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 10th edition, Elsevier. 2011, pp:752-771
24. Walsh SV, Carey FA. Malignant epithelial neoplasms of the large bowel. In: Shepherd NA, Warren BF, Williams GT, Greenson JK, Lauwers GY, Novelli MR, editors. *Morson and Dawson's gastrointestinal pathology*. 5th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2013. pp. 685-732.
25. Constantin GB, Firescu D, Voicu D, Ștefănescu B, Serban RMC, Berbec S, Panaitescu E, Bîrla R, Marica C, Constantinoiu S: Analysis of Prognostic Factors in Complicated Colorectal Cancer Operated in Emergency. *Chirurgia (Bucur)*, 2020 ;115(1):23-38.
26. Popović D, Alempijević T, Kovačević N, Špuran M, Tomić D, Đuranović S, Krstić M. Metode skrininga kolorektalnog karcinoma. *Materia Medica* 2016,32(3):1453-1458
27. Wallace MB. New Strategies to Improve Polypectomy During Colonoscopy. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017;13(10 Suppl 3):1-12.
28. Sun L, Wu H, Guan YS. Colonography by CT, MRI and PET/CT combined with conventional colonoscopy in colorectal cancer screening and staging. *World J Gastroenterol*. 2008;14(6):853-63.
29. Russ JC, Dehoff RT. *Practical Stereology*, Springer 2nd ed, 2013
30. Frazier AL, Colditz GA, Fuchs CS, Kuntz KM. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in the general population. *JAMA* 2000;284:1954-61.
31. Zenger S, Gurbuz B, Can U, Balik E, Bugra D. Clinicopathologic features and prognosis of histologic subtypes in the right-sided colon cancer. *J BUON*. 2020;25(5):2154-2159.
32. Florescu-Țenea RM, Kamal AM, Mitruț P, Mitruț R, Ilie DS, Nicolaescu AC, Marinescu SA. Colon cancer: clinical, macroscopic and microscopic aspects. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(4):1179-1188.
33. Weinberg BA, Marshall JL, Salem ME. The Growing Challenge of Young Adults With Colorectal Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2017;31(5):381-9.
34. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Colorectal Cancer Mortality Rates in Adults Aged 20 to 54 Years in the United States, 1970-2014. *JAMA*. 2017;318(6):572-574.
35. Vlajinac H., Šipetić-Grubičić S, Janković S, et al. Burden of cancer in Serbia. *CMJ* 2006; 47:134-141.
36. Bădulescu F, Mihai GM, Bădulescu A, Prejbeanu I. Histoprognostic markers role in colorectal cancer. *Rom J Morphol Embryol*. 2016;57(2):445-50.
37. Stintzing S, Tejpar S, Gibbs P, Thiebach L, Lenz HJ. Understanding the role of primary tumour localisation in colorectal cancer treatment and outcomes. *Eur J Cancer*. 2017;84:69-80
38. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, Ghidini M, Turati L, Dallera P, et al. Prognostic survival associated with left-sided vs right-sided colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*; 2017;3(2):211-219.

39. Shen H, Yang J, Huang Q, Jiang MJ, Tan YN, Fu JF, et al. Different treatment strategies and molecular features between right-sided and left-sided colon cancers. *World J Gastroenterol* 2015;21(21):6470–8.
40. Lan YT, Jen-Kou L, Lin CH, Yang SH, Lin CC, Wang HS, et al. Mutations in the RAS and PI3K pathways are associated with metastatic location in colorectal cancers. *J Surg Oncol* 2015;111(7):905–10.
41. Lee MS, McGuffey EJ, Morris JS, Manyam G, Baladandayuthapani V, Wei W, et al. Association of CpG island methylator phenotype and EREG/AREG methylation and expression in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2016;114(12):1352–61.
42. Tong G, Zhang G, Liu J, et al. Cutoff of 25% for Ki67 expression is a good classification tool for prognosis in colorectal cancer in the AJCC8stratification. *Oncol Rep.* 2020;43(4):1187–1198.
43. Pollack LA, Gotway CA, Bates JH, Parikh-Patel A, Richards TB, Seeff LC, Hodges H, Kassim S. Use of the spatial scan statistic to identify geographic variations in late stage colorectal cancer in California (United States). *Cancer Causes Control.* 2006;17(4):449–57
44. Obrocea FL, Sajin M, Marinescu EC, Stoica D. Colorectal cancer and the 7th revision of the TNM staging system: review of changes and suggestions for uniform pathologic reporting. *Rom J Morphol Embryol.* 2011;52(2):537–44.
45. Micev M. Patološka ispitivanja kolorektalnog karcinoma. U: Krivokapić Z (ed) :Karcinom rektuma. Beograd: Zavod za udžbenike; 2012, str.361–374.
46. van Wyk, Hester C. The detection and role of lymphatic and blood vessel invasion in predicting survival in patients with node negative operable primary colorectal cancer. *Critical Reviews in Oncology / Hematology.* 2013;90 (1):77 - 90
47. Sato T, Ueno H, Mochizuki H, et al. Objective criteria for the grading of venous invasion in colorectal cancer. *Am J Surg Pathol.* 2010; 34: 454–462.
48. Betge J MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Schlemmer A, Rehak P et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer, Pollheimer[†] Prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer* 2012;118(3):628–638
49. Shin YM, Pyo JS, Park MJ. The Impact of Extramural Venous Invasion in Colorectal Cancer: A Detailed Analysis Based on Tumor Location and Evaluation Methods. *Int J Surg Pathol.* 2020 ;28(2):120–127
50. Poeschl EM, Pollheimer MJ, Kornprat P, Lindtner RA, Schlemmer A, Rehak P, Vieth M, Langner C. Perineural invasion: correlation with aggressive phenotype and independent prognostic variable in both colon and rectum cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:e358–e360; author reply e361–e362.
51. Hu G, Li L, Hu K. Clinical implications of perineural invasion in patients with colorectal cancer. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(17):e19860.
52. Ueno H, Shirouzu K, Eishi Y, Yamada K, Kusumi T, Kushima R, Ikegami M, Murata A, Okuno K, Sato T, Ajioka Y, Ochiai A, Shimazaki H, Nakamura T, Kawachi H, Kojima M, Akagi Y, Sugihara K. Study Group for Perineural Invasion projected by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR). Characterization of perineural invasion as a component of colorectal cancer staging. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(10):1542–9
53. Micev M. Rana, preoperativna i intraoperativna histopatološka dijagnostika kolorektalnog karcinoma. *Konferenz konferencija – dijagnostika i lečenje carcinoma debelog creva.* Beograd, 2003:56–66.
54. Yim K, Won DD, Lee IK, Oh ST, Jung ES, Lee SH. Novel predictors for lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2017 Aug 28;23(32):5936–5944.

55. Dušek M, Chlumská A, Mukenšnabl P, Zámečník M. Examination of lymph nodes in resected colon segments with colorectal carcinoma. *Rozhl Chir.* 2013;92(5):250-4.
56. Tong GJ, Zhang GY, Liu J, et al. Comparison of the eighth version of the American Joint Committee on Cancer manual to the seventh version for colorectal cancer: A retrospective review of our data. *World J Clin Oncol.* 2018;9(7):148-161.
57. Filip S, Vymetalkova V, Petera J, Vodickova L, Kubecek O, John S, Cecka F, Krupova M, Manethova M, Cervena K, Vodicka P. Distant Metastasis in Colorectal Cancer Patients-Do We Have New Predicting Clinicopathological and Molecular Biomarkers? A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):5255
58. Pratap Singh A, Kumar A, Dhar A, Agarwal S, Bhimaniya S. Advanced colorectal carcinoma with testicular metastasis in an adolescent: a case report. *J Med Case Rep.* 2018 ;12(1):304.
59. Sang W. Lee, Laparoscopic Procedures for Colon and Rectal Cancer Surgery. *Clin Colon Rectal Surg.* Nov 2009; 22(4): 218-224
60. Yonemura Y, Canbay E, Ishibashi H. Prognostic factors of peritoneal metastases from colorectal cancer following cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy. *ScientificWorldJournal.* 2013;2013:978394.
61. Astler VB, Collier FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1954;139:846
62. Sulzyc-Bielicka V, Kołodziejczyk L, Jaczewska S, Bielicki D, Safranow K, Bielicki P, Kładny J, Rogowski W. Colorectal cancer and *Cryptosporidium* spp. infection. *PLoS One.* 2018 Apr 19;13(4):e0195834.
63. Luo ZW, Zhu MG, Zhang ZQ, Ye FJ, Huang WH, Luo XZ. Increased expression of Ki-67 is a poor prognostic marker for colorectal cancer patients: a meta analysis. *BMC Cancer.* 2019 Feb 6;19(1):123.
64. Lin MX, Wen ZF, Feng ZY, He D, Chin J. Expression and significance of Bmi-1 and Ki67 in colorectal carcinoma tissues. *Chinese Journal of Cancer,* 2008 27:12, 568-573
65. Melling N, Kowitz CM, Simon R, Bokemeyer C, Terracciano L, Sauter G, Izbicki JR, Marx AH. High Ki67 expression is an independent good prognostic marker in colorectal cancer. *J Clin Pathol.* 2016 Mar;69(3):209-14
66. Glaros A.G, Kline RB. Understanding the accuracy of tests with cutting scores: the sensitivity, specificity, and predictive value model. *Clinical Psychology* 1988,44:1013-1023

Autor za korespondenciju:

dr Janko Žujović

Centar za abdominalnu hirurgiju

Klinički centar Crne Gore

mob:+38267321214

e-mail: drjzujovic@gmail.com

Informisanost o neophodnosti skrininga kao imperativ zdravlja

Igor Plješa^{1,2}, Slađana Pekmezović^{1,3}, Mina Ivanov¹

¹Visoka zdravstveno-sanitarna škola strukovnih studija „Visan“, Zemun, Beograd, Srbija

²Kliničko bolnički centar „Dr Dragiša Mišović“, Beograd, Srbija

³Kliničko bolnički centar Zemun, Beograd, Srbija

Awareness of the necessity of screening as a health imperative

Igor Pljesa^{1,2}, Sladjana Pekmezovic^{1,3}, Mina Ivanov¹

¹Sanitary Medical School of Applied sciences “Visan”, Belgrade, Serbia

²Clinical Hospital Center “Dr. Dragiša Mišović”, Belgrade, Serbia

³Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

Apstrakt

Rak grlića materice u Srbiji predstavlja jedan od vodećih uzroka oboljevanja i umiranja u ženskoj populaciji. Svake godine oko 1.300 žena oboli i približno 500 izgubi život zbog ove bolesti. Značaj skrininga ove bolesti je jako velik, ali nažalost nedovoljno poznat u populaciji. Sproveli smo kratko ispitivanje na 30 žena starosne dobi od 20 do 40 godina koje su popunjavale unapred pripremljen upitnik o skriningu karcinoma grlića materice. Rezultati ukazuju da je zdravstvena prosvjećenost ženske populacije po pitanju skrininga na karcinom grlića materice u Srbiji jako niska, ali takođe postoji jasan uvid u značajnost informisanja i smatramo da ova studija doprinosi podizanju svesti o skriningu na karcinom grlića materice, što je u skladu sa trendom opšte populacione politike u svetu, s obzirom da je januar 2023. godine proglašen mesecom posvećenim prevenciji karcinoma grlića materice sa temom: Okončanje raka grlića materice u roku od nekoliko generacija“.

Ključne reči: Karcinom cerviksa, karcinom grlića materice, skrining, ginekološki pregled, prevencija.

Abstract

Cervical cancer in Serbia is one of the leading causes of illness and death in the female population. Every year, about 1,300 women fall ill and approximately 500 lose their lives due to this disease. The importance of screening for this disease is very high, but unfortunately insufficiently known in the population. We conducted a short survey on 30 women aged 20 to 40 who filled out a pre-prepared cervical cancer screening questionnaire. The results indicate that the health awareness of the female population regarding cervical cancer screening in Serbia is very low, but there is also a clear insight into the importance of getting new informations, and we believe that this study contributes to raising awareness about cervical cancer screening, which is in line with the general trend population policy in the world, given that January 2023 was declared the month dedicated to the prevention of cervical cancer with the theme: Ending cervical cancer within a few generations”.

Keywords: Cervical cancer, screening, gynecological examination, prevention.

Uvod

Primarni uzrok raka grlića je perzistentna, hronična infekcija genitalnog trakta specifičnim tipovima humanog papiloma virusa (HPV), koji je prisutan u većini cervikalnih lezija koje se kasnije razvijaju u karcinom. Rak grlića materice u našoj zemlji već dugi niz godina nastavlja da bude jedan od vodećih uzroka oboljevanja i umiranja u ženskoj populaciji. Svake godine oko 1.300 žena oboli i približno 500 izgubi život zbog ove bolesti. Takođe, Srbija se nalazi na visokom petom mestu u Evropi po oboljevanju i umiranju od ove bolesti koja se može sprečiti. Upravo zato, neophodno je istaći značaj intenziviranja aktivnosti kojima se pažnja žena usmerava ne samo na mogućnost, već i na neophodnost korišćenja dostupnih mera prevencije^{1,2}.

Prema podacima Populacionog registra za rak, na području grada Beograda preko 8.800 žena živi sa ovom bolešću, dok svake godine od nje umre oko 100 pacijentkinja. Samo u toku 2018. godine registrovano je 167 novih slučajeva bolesti. Iako je najveći broj obolelih žena iz starosne grupe 40-59 godina, poslednjih godina primetno je povećanje broja slučajeva u mlađoj populaciji, upravo u generativnom dobu od 15-49 godina. Jedan od razloga velike smrtnosti od ovog oboljenja u našoj populaciji jeste i činjenica da je u prvoj fazi ova bolest uglavnom bez simptoma, ili su oni nespecifični, pa se gotovo 2/3 žena prvi put javi ginekologu kada je bolest već uzela maha. Tada samo lečenje postaje teško i neizvesno, i pored operativnog zahvata zahteva primenu agresivne radioterapije, što dovodi do značajnog produženja lečenja i različitih komplikacija, a sve to značajno povećava troškove i umanjuje šanse za izlečenje. Većina ovih slučajeva mogla se sprečiti da je bolest otkrivena u ranoj fazi i da se na vreme pristupilo lečenju^{2,3,4,5}.

Cilj ovog rada jeste da se pre svega podigne svest o značaju preventivnih ginekoloških pregleda, odnosno skrining testova, koji neće oduzeti mnogo vremena, a u mnogim situacijama spasavaju život. RFZO jednom u toku godine refundira kompletnu skrining dijagnostiku, koja je svima lako dostupna kod izabranog ginekologa u ustanovama primarne zdravstvene zaštite, odnosno domovima zdravlja.

Materijal i metode

U radu su korišćene metode deskriptivne statistike. Naime, ispitanice su izabrane metodom slučajnog uzroka i anonimno su popunjavale unapred pripremljen upitnik, a analiza upitnika nakon popunjavanja je bila jednostruko slepa. Ukoliko je ispitanica bila u starosnoj dobi od 20 do 40 godina, uključena je u studiju, dok ispitanice iz drugih starosnih dobi nisu ušle u dalju analizu. Upitnik je sadržavao sledeća pitanja: (1) koliko imate godina, (2) da li znate šta su skrining testovi, (3) da li redovno posećujete ginekologa u domu zdravlja, (4) da li ste rađali, (5) da li ste nakon porođaja odlazili na redovne kontrole i ako nemate tegobe, (6) da li znate kakve bolesti skrining može na vreme otkriti, (7) da li smatrate da je informisanost važna. Rezultati su pokazani tabelarno. Odgovori na pitanja su dihotomo strukturisana, odnosno ispitanice su odgovarale sa da ili ne. Rezultati su prikazani brojevima, kao i procentima.

Rezultati

Rezultati ispitivanja su prikazani tabelarno u Tabeli 1. Sve ispitanice su bile starosne dobi između 20 i 40 godina. Veći broj ispitanica, odnosno 63,4% nije znao šta je skrining test. Čak 100% ispitanica ne posećuje ginekologa redovno u domu zdravlja. Sve ispitanice su rađale (100%). Svega 30% ispitanica je išlo na redovne kontrole. Većina ispitanica, odnosno čak 76,7% ispitanica nije upoznato sa bolestima koje skrining može otkriti. Sve ispitanice (100%) su smatrale da je bolest važna. Rezultati ispitivanja su prikazani tabelarno u Tabeli 1.

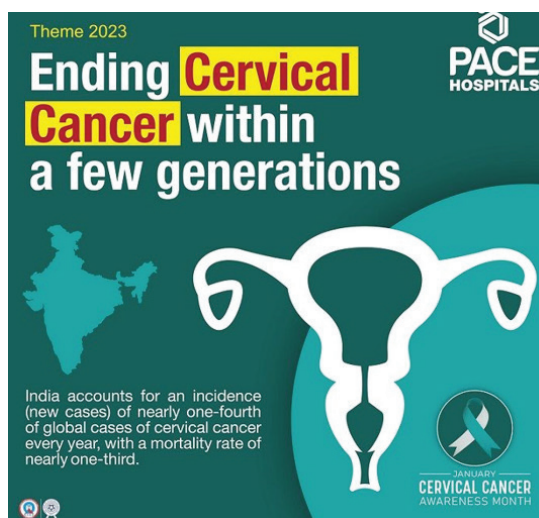
Pitanje	Odgovor	
	DA	NE
2. Da li zante šta je skrining test?	11 (36,6%)	19 (63,4%)
3. Da li redovno posećujete ginekologa?	0 (0%)	30 (100%)
4. Da li ste rađali?	30 (100%)	0 (0%)
5. Da li ste nakon porođaja odlazili na redovne kontrole?	9 (30%)	21 (70%)
6. Da li znate koje bolesti skrining na vreme može otkriti?	7 (23,3)	23 (76,7%)
7. Da li smatrate da je informisanost važna?	30 (100%)	0 (0%)

Tabela 1. Rezultati istraživanja kod 30 nasumično odabranih ispitanica.

Diskusija i zaključak

U užem smislu, zdravstveno vaspitanje predstavlja kontinuirani proces usvajanja i promene navika i stavova. U primarnoj zdravstvenoj zaštiti, programi zdravstvenog vaspitanja imaju prioritetni značaj. Zdravstveno vaspitanje je vid zdravstvene zaštite koji obavezno sprovode sve zdravstvene ustanove i svi zdravstveni radnici bez razlike. Zbog izuzetnog značaja, zdravstveno vaspitanje je uvršćeno u obavezne vidove zdravstvene zaštite kao obavezna mera koju zajednica po prioritetu obezbeđuje svima pod istim uslovima. Razvijanje osećanja svesti i odgovornosti za sopstveno zdravlje i zdravlje okruženja predstavlja osnovno načelo zdravstvenog vaspitanja. Nažalost, rak grlića materice u Srbiji već dugi niz godina nastavlja da bude jedan od vodećih uzroka oboljevanja i umiranja u ženskoj populaciji. Svake godine oko 1.300 žena oboli i približno 500 izgubi život zbog ove bolesti. Najčešće se javlja u periodu od 30 do 50 godine^{3,4,6,7,8}. U našoj studiji obuhvaćene su ispitanice starosne dobi od 20 do 40 godina, kako bi se videla zdravstvena prosvećenost kod žena koje su pod visokim rizikom, ali i kod mlađih žena za koje se smatra da imaju veću zdravstvenu prosvećenost.

Svega 14% svih karcinoma se dijagnostikuje zahvaljujući skriningu^{6,7,8,9}. U našoj studiji većina ispitanih žena nije znalo šta je skrining (63,4%), a od onih koje su znale, čak preko 75% nije znalo koje bolesti se mogu detektovati skriningom. Posebno je zabrinjavajuće što su sve ispitanice već rađale i imale priliku da provedu izvesno vreme u razgovoru sa svojim ginekologom, ali čak nijedna ispitanica ne posećuje svog ginekologa redovno. Iako moguće da su se zbog suočavanja sa svojim sopstvenim negativnim odgovorima sve pacijentkinje izjasnile da misle da je informisanost važna, svakako je potrebno povećati zdravstvenu prosvećenost opšte populacije. Pa tako skrining na karcinom pluća kod pušača smanjuje smrtnost od ove bolesti za 20%, dok je kod karcinoma prostate taj broj i veći. Potrebno je edukovati žene o potrebama skrininga na karcinom dojke, kao i karcinom grlića materice^{1,8}. Jaunar 2023. godine je mesec posvećen svesti o karcinomu grlića materice, a tema meseca je „Okončanje raka grlića materice u roku od nekoliko generacija“, sa ciljem podizanja svesti o raku grlića materice i vakcinaciji protiv humanog papiloma virusa. Januar je na medicinskom kalendaru označen upadljivom tirkiznom trakom (Slika 1) i nadamo se da će naši rezultati takođe podići svest kod sledećih generacija o važnostima skrininga karcinoma grlića materice¹⁰.



Slika 1. Januar 2023. godine je proglašen mesecom svest o karcinomu grlića materice, a tema je podizanje svesti o ovoj bolesti sa nazivom: „Okončanje raka grlića materice u roku od nekoliko generacija“.

Literatura

1. Gradski Zavod za javno zdravlje Beograd, dostupno na sajtu: <https://www.zdravlje.org.rs/index.php/lat/>
2. Johnson CA, James D, Marzan A, Armaos M. Cervical Cancer: An Overview of Pathophysiology and Management. *Semin Oncol Nurs.* 2019;35(2):166-174.
3. Randal T: Loop Electrosurgical Excision Procedures Gaining Acceptance for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *JAMA*, 1991
4. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189(1):12-19.
5. Zhao S, Huang L, Basu P, et al. Cervical cancer burden, status of implementation and challenges of cervical cancer screening in Association of Southeast Asian Nations (ASEAN) countries. *Cancer Lett.* 2022;525:22-32.
6. Lungu O, Sun XW, Felix J, Richart RM, Silverstein S, Wright TC Jr. Relationship of human papillomavirus type to grade of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA.* 1992;267(18):2493-2496.
7. Armstrong BK, Munoz N, Bosch FX: Epidemiology of cancer of the cervix. In Coppleson M (ed) *Gynecologic Oncology*, 2nd ed, Churchill Livingstone, 1992
8. Bosch XF, Manos MM, Munos N: Prevalence of Human Papillomavirus in Cervical Cancer: a Worldwide Perspective. *J Natl Cancer Inst*, 1995
9. Schwartzberg LS. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: clinician and patient perspectives. *J Support Oncol.* 2007
10. Informator za pacijente, služba ginekologije i akušerstva, Opšta bolnica Užice

Autor za korespondenciju:

Dr sc dr Igor Plješa
iggy72@gmail.com

Oštećenje zdravlja zaposlenih usled profesionalne izloženosti jonizujućem zračenju

Svetlana Banović, Kristina Vojvodić, Dušan Vešović, Ivana Živanović

Visoka zdravstveno-sanitarna škola strukovnih studija „Visan“, Zemun, Beograd, Srbija

Apstrakt

Elektromagnetno zračenje predstavlja prenošenje energije kroz nematerijalnu sredinu u vidu toka energetskih čestica ili kvanata energije. Pri prolasku kroz materijalnu sredinu nastaje interakcija sa sredinom kroz koju prolaze i dolazi do prenošenja energije na čestice materijalne sredine. Jonizujuće zračenje (JZ) je elektromagnetno zračenje koje se sastoji od EM – talasa ili čestica koje raspolažu kinetičkom energijom, dovoljnom da proizvedu jonizaciju supstance kroz koju prolaze. Pri jonizaciju iz atoma sredine se izbacuju orbitalni elektroni kao negativni joni, a od ostatka atoma nastaje pozitivan jon. Tako nastali joni narušavaju biohemijske procese u ćelijama, što može dovesti do poremećaja u njihovom funkcionisanju i deljenju, pa čak i do nastanka oboljenja, poput tumora. Dejstvo jonizujućeg zračenja ogleda se u: dejstvu na proteine, lipide, ugljene hidrate i nukleinske kiseline. Kao profesionalno oboljenje se može priznati: akutni radiodermatitis, akutna radiaciona bolest, akutna radiaciona katarakta, hronični radiodermatitis u slučaju ekspozicije jonizujućeg zračenja od najmanje 10 godina, hronična radiaciona katarakta u slučaju ekspozicije jonizujućeg zračenja od najmanje 5 godina, maligne bolesti i oštećenje hematopoetnog sistema. Potrebno je edukovati celokupno stanovništvo o posledicama koje jonizujuće zračenje ima po zdravlje ljudi, obezbediti punu zaštitu radnicima koji rade u zonama radioaktivnog zračenja, primeniti sve preventivne i zaštitne mere od dejstva jonizujućeg zračenja na radnom mestu i pružati adekvatnu, pravovremenu i stručnu pomoć svim radnicima koji su bili izloženi dejstvu jonizujućeg zračenja.

Ključne reči: profesionalne bolesti, jonizujuće zračenje, rizik

Damage to the health of employees due to occupational exposure to ionizing radiation

Svetlana Banovic, Kristina Vojvodic, Dusan Vesovic, Ivana Zivanovic

Sanitary Medical School of Applied sciences "Visan", Belgrade, Serbia

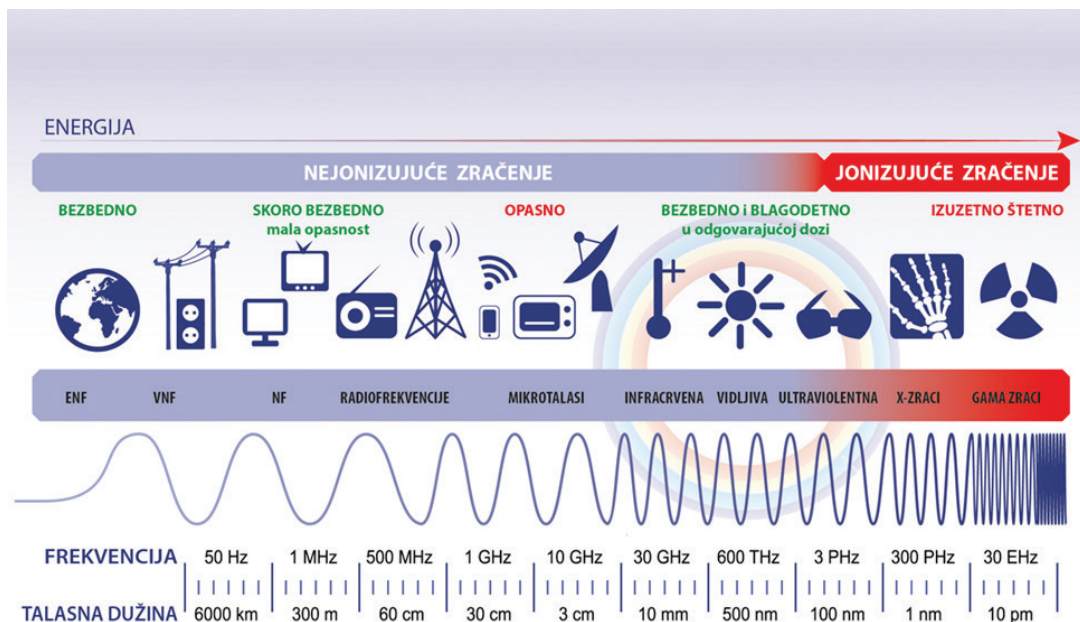
Abstract

Electromagnetic radiation represents energy transmission through an immaterial medium through a flow of energy particles or quanta of energy. When passing through the material medium, there is an interaction with the medium through which they pass, and energy is transferred to the particles of the material medium. Ionising radiation (JZ) is electromagnetic radiation consisting of EM - waves or particles with kinetic energy sufficient to ionise the substance they pass. During ionisation, orbital electrons are ejected from the atoms of the environment as negative ions and positive ions are formed from the rest of the particles. The ions formed in this way disturb the biochemical processes in the cells, which can lead to disturbances in their functioning and division and even to the occurrence of diseases, such as tumours. The effect of ionising radiation is reflected in the impact on proteins, lipids, carbohydrates and nucleic acids. The following can be recognised as occupational diseases: acute radiodermatitis, acute radiation sickness, acute radiation cataract, chronic radiodermatitis in case of exposure to ionising radiation for at least ten years, regular radiation cataract in case of exposure to ionising radiation for at least five years, malignant diseases and damage to the hematopoietic system. It is necessary to educate the entire population about the consequences that ionising radiation has on human health, provide complete protection to workers who work in radioactive radiation zones, apply all preventive and protective measures against the effects of ionising radiation in the workplace, and provide adequate, timely and professional assistance to all workers who were exposed to ionising radiation.

Keywords: occupational diseases, ionising radiation, risk

Uvod

Elektromagnetno zračenje predstavlja prenošenje energije kroz nematerijalnu sredinu u vidu toka energetske čestice ili kvanta energije. Pri prolasku kroz materijalnu sredinu nastaje interakcija sa sredinom kroz koju prolaze i dolazi do prenošenja energije na čestice materijalne sredine¹. U zavisnosti od energije, elektromagnetno zračenje poseduje ili ne poseduje sposobnost da izvrši jonizaciju atoma ili molekula sredine kroz koju se prostire i može podeliti na: zračenje jonizujućeg i nejonizujućeg spektra (Slika 1.).

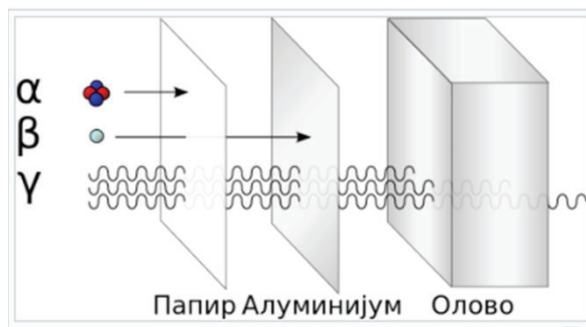


Slika 1. Jonizujuće i nejonizujuće zračenje²

Jonizujuće zračenje (JZ) je elektromagnetno zračenje koje se sastoji od EM – talasa ili čestica koje raspolažu kinetičkom energijom, dovoljnom da proizvedu jonizaciju supstance kroz koju prolaze. Pri jonizaciju iz atoma sredine se izbacuju orbitalni elektroni kao negativni joni, a od ostatka atoma nastaje pozitivan jon. Tako nastali joni narušavaju biohemijske procese u ćelijama, što može dovesti do poremećaja u njihovom funkcionisanju i deljenju, pa čak i do nastanka oboljenja, poput tumora. Ukoliko se taj proces odvija u nekoj ćeliji tkiva kao posledica nastale jonizacije pojavljuju se biološki efekti^{3,4}. Najznačajnije fizičke veličine koje definišu jonizujuće zračenje su: **Apsorbovana doza JZ (D)** (jedinica je Grej, 1 Grej iznosi 1J/1kg i to je energija jonizujućeg zračenja koja se apsorbira po jedinici mase $D=dD/dt$); **Jačina apsorbovane doze JZ (D)** (jedinica je Grej u sekundi i to je priraštaj apsorbovane doze u vremenskom intervalu $D=dD/dt$); **Efektivna doza (E)** je zbir svih ekvivalentnih doza u svim organima i tkivima korigovanih težinskim faktorima tkiva; **Ekvivalentna doza (H)** (jedinica je Sivert, $Si=J/kg$ i pokazuje sposobnost apsorbovane doze zračenja da izazove oštećenje u organizmu, a jednaka je proizvodu apsorbovane doze i faktora kvaliteta; **Aktivnost (A)** (jedinica je Bekerel ili Kiri. i to je prosečan broj spontanih dezintegracija atoma radioaktivnog izvora koji se desi u jedinici vremena; **Ekspoziciona doza (H)** (jedinica je Kulon po kilogramu ili Rendgen); **Jačina ekspozicione doze (H)** (jedinica je Kulon po kilogramu u sekundi); **Vreme poluraspada** je vreme za koje se desi dezintegracija jedne polovine atoma nekog radioaktivnog izvora⁵.

Vrste jonizujućeg zračenja

Vrste jonizujućeg zračenja i njihova sposobnost penetracije su (Slika 2.):



Slika 2. Penetracija jonizujućeg zračenja⁶

Alfa zračenje. U toku dezintegracije jezgra atoma nekih teških elemenata se emituju alfa čestice, na primer Radium se dezintegriše na Gas rado i Jezgro atoma helijuma, koje predstavlja alfa česticu. Alfa čestice izazivaju vrlo gustu jonizaciju, zbog svoje velike mase, te im je zato prodornost mala, zaštita od spoljnog zračenja je laka. Velika opasnost postoji ukoliko dođe do unutrašnje kontaminacije. Dakle, šire se brzo od 1/20 brzine svetlosti, čime izazivaju jako jonizujuće delovanje. Zbog svoje veličine se često sudaraju sa nekim od atoma, usled čega gube energiju, domet im je mali, pa ih zbog toga može zaustaviti koža ili list papira;

Beta zračenje. Beta čestice su brzi elektroni koji se emituju iz jezgra atoma nekih radionukleida. Nastaju pri transformaciji neutrona u jezgru u proton, zatim dolazi do emitovanja negativnog elektrona ili pri transformaciji protona u netron, pri čemu se emituje pozitivan elektron. Inače su, beta čestice, male pa imaju veliku prodornu moć. Na svom putu proizvode mnogo manju jonizaciju u poređenju sa alfa česticama. Zaustavlja ga ploča od aluminijuma ili stakla, nekoliko mm debljine. U ljudsko telo beta čestice prodiru do nekoliko santimetara dubine i ukoliko se izvor unese u organizam, jako je opasno po zdravlje.

Gama zračenje. EM zračenje je nešto kraće talasne dužine od rendgenskog zračenja. Razlika između gama i rendgenskog zračenja jeste što gama zračenje potiče iz jezgra atoma, a rendgensko iz njegovog omotača. Oba zračenja imaju veliku prodornu moć i veliki domet. Dejstvo se može redukovati pomoću gustog materijala, na primer debelog sloja betona ili vode.

Rendgensko zračenje. X zračenje je elektromagnetno zračenje koje se proizvodi u rendgenskim cevima, tako što se zagrevanjem katode emituju elektroni koji se onda visokim električnim naponom usmeravaju i ubrzavaju ka anodi. Imaju veliku prodornost.

Neutronska zračenje. Ono nastaje iz jezgra atoma koje je postalo nestabilno ili zbog sudara sa brzim naelektrisanim česticama ili zbog fisije kojoj je jezgro podleglo, emituju se neutroni. Na svom putu neutroni predaju velike iznose energije, tako što proizvode velike radiobiološke efekte^{7,8,9}.

Izvori ekspozicije

Izvori jonizujućeg zračenja mogu biti prirodni i veštački. Prirodni izvori jonizujućeg zračenja su: *Radionukleidi zemaljskog porekla* (od značaja su oni čije je vreme poluraspada dugo, poput 40K, 238U, 232Th su od manjeg značaja, kao i 87Pb i 235U. Tehnološki izmenjeni prirodni izvori jonizujućeg zračenja se nalaze u ostacima sagorevanja uglja i nafte, takođe ih ima i u veštačkom đubrivu. Posebno je značajan gas radon koji se oslobađa iz zemljišta i građevinskog materijalau atmosferu gde se zadržava. *Kosmičko zračenje* koje nastaje u svemiru i prodire kroz atmosferu sve do površine zemlje. Zavisí od nadmorske visine i geografske širine. Uglavnom ga čini gama i neutronska zračenje¹⁰. Veštački izvori

jonizujućeg zračenja su: rad nuklearnih postrojenja i akcidenti na njima, proizvodnja radioaktivnih izvora, upotreba i probe nuklearnog oružja i primena radiaktivnih izvora¹⁰.

Dejstvo jonizujuće zračenja na organizam čoveka

Jonizujuće zračenje na organizam čoveka može ispoljiti kao direktno i kao indirektno dejstvo. Direktno dejstvo označava nastanak bioloških efekata kao posledicu direktnog jonizujućeg dejstva zračenja na organske molekule u organizmu pri čemu apsorbivana energija zračenja dovodi do jonizacije. Indirektno dejstvo označava nastanak bioloških efekata kao posledicu jonizacije vode u organizmu pri čemu nastaju reaktivni slobodni radikali (H , OH , HO_2 , H_2 , O_2 i H_2O_2) koji reaguju sa organskim molekulima u ćelijama, pri čemu dolazi do kidanja molekulskih veza i stvaranja organskih slobodnih radikala od ostataka molekula. Organski slobodni radikali stupaju u reakciju sa drugim radikalima, stvarajući nove tipove molekula koji nemaju normalnu biološku funkciju.

Dejstvo jonizujućeg zračenja ogleda se u: dejstvu na proteine (pod dejstvom najčešće dolazi do kidanja bočnih lanaca u molekulu proteina, što može dovesti do promena u redosledu aminokiselina u peptidnom lancu i do kidanja slabih nepolarnih veza koje održavaju sekundaru, tercijalnu i kvaternarnu strukturu proteina i kao posledica ovih promena proteini gube svoju osnovnu funkciju što dovodi do brojnih poramećaja, zavisno od vrste proteina), dejstvu na lipide (slobodni radikali nastaju dejstvom jonizujućeg zračenja i dovode do degradacije lipida), dejstvu na ugljene hidrate (visoke doze jonizujućeg zračenja dovode do razlaganja molekula ugljenih hidrata na razne produkte) i dejstvu na nukleinske kiseline (kako je difuzija slobodnih radikala u jedro, mala, pretpostavlja se da jonizujuće zračenje oštećuje DNK direktnim dejstvom, u slučaju kada radioaktivne čestice prolazu kroz samu DNK ili hromatin i sva energija zračenja se tada deponuje u malom delu hromatina i DNK, što izaziva velike promene na genetičkom materijalu u smislu mutacija i poremećaja sinteze belančevina).

Zavisnost biološkog efekta od doze zračenja može biti: linearna zavisnost (kod stohastičkih efekata, gde ne postoji prag doze, tako da svaka izloženost, čak i najmanja, može dovesti do oštećenja kao na primer što su genetička kancerska oštećenja), prag zavisnosti (kod nestohastičkih efekata, gde postoji prag doze ispod koje nema efekata, a iznad koje efekti postaju intezivniji sa porastom doze kao na primer katarakta oka).

Radijacioni sindrom

Radijacioni sindrom može biti akutni i hronični. **Akutni radijacioni sindrom (bolest)** nastaje nakon kratkog, relativno ravnomernog ozračivanja celog organizma velikim dozama jonizujućeg zračenja, što je moguće pri raznim akcidentima na reaktorima, akceleratorima u nuklearnim centralama, u laboratorijama, usled nepravilne distribucije radioaktivnog otpada, i drugim mestima gde se koriste jonizujući izvori zračenja, kao i pri upotrebi nuklearnog oružja³. U zavisnosti od doze ozračivanja, razlikuju se tri oblika akutne radijacione bolesti

HEMATOLOŠKI OBLIK koji predstavlja dejstvo jonizujućeg zračenja na koštanu srž, pa tako i male doze zračenja dovode do poremećaja produkcije krvnih ćelija. Nakon dejstva zračenja nastaje: a) leukocitoza nastaje zbog ubrzanog otpuštanja leukocita iz rezervnih marginalnih odeljaka i brzo prelazi u granulocitopeniju jer se troše rezerve leukocita zato što matične ćelije postaju nesposobne za dalje razmnožavanje; b) anemija se javlja kasnije, jer eritrociti u perifernoj krvi žive i do 120 dana, a drugi razlog anemije može biti krvarenje; c) limfocitoza koja prelazi u limfopeniju i kako je limfocit najosetljivija zrela ćelija u krvi, može brzo doći do potpunog nestanka limfocita, a time je odbrambeni sistem organizam ugrožen; d) trombocitopenija ispoljava već nakon 2-3 dana i doprinosi razvoju hemoragičkog sindroma.

DIGESTIVNI OBLIK nastaje jer su matične ćelije crevnog epitela radiosenzitivne i to dovodi do brzog propadanja, a kako se epitelne ćelije ne obnavljaju, nastaju prazni prostori između crevnih resica. Plazma izlazi u lumen creva, a bakterije prodiru u krv.

NERVNI OBLIK nastaje kada je doza preko 20 Gispilon i tada nastaje oštećenja CNS-a, KVS-a, i RES-a¹¹.

Klinički stadijumi bolesti su:

1. Prodromalni stadijum koji počinje 2 do 24 časa nakon ozračivanja i traje 1-4 dana. Simptomi su: anoreksija, muka, dijareja i povraćanje, povišena temperatura i opšta slabost.
2. Latentni stadijum koji traje od 1 do 2 nedelje, i u ovom stadijumu se mogu registrovati laboratorijski pokazatelji oštećenja ćelija i tkiva.
3. Manifestni stadijum karakteriše otežano disanje i tahikardija, krvarenja iz kože i prirodnih otvora, sepsa, poremećaji svesti, grčevi mišića i sekundarne infekcije.
4. Stadijum oporavka: obično traje više meseci¹².

Hronični radijacioni sindrom (HRS) predstavlja kontinuiranu izloženost uticaju jonizujućeg zračenja duže od 5 godina, i najčešće je izloženost profesionalna. To su doze bliske prirodnom fonu. Na gornjoj granici počinju da se javljaju različita radiacona oštećenja, i gornja granica malih doza je različita za tkiva⁹. HRS je skup znakova i simptoma koji su posledica efekata malih doza jonizujućeg zračenja na dva ili više radiosenzitivna tkiva. Može se nastaviti kao posledica spoljašnjeg ozračivanja pri radu sa zatvorenim radioaktivnim izvorima ili unutrašnjeg ozračivanja, pri radu sa otvorenim izvorima. Dugotrajno i kontinuirano izlaganje malim dozama jonizujućeg zračenja može dovesti do iscrpljenja mehanizma za prevenciju oštećenja, pri čemu se javljaju patološki kumulativni efekti malih doza, koji si prvo ispoljavaju na enzime unutar ćelija periferne krvi i kosne srži. Posledice su: usporena maturacija i diferencija krvnih prekursora, poremećaj u metabolizmu zrelih krvnih ćelija, poremećaji u eritrocitima zbog poremećaja u procesu glikoze, životni vek eritrocita je skraćeni to dovodi do kompenzatornog povećanja produkcije eritrocita, koji posle dužeg vremena dovode do hipoplazije eritrocitne loze, poremećaja sinteze Hg zbog slabijeg ugrađivanja gvožđa u hem, poremećaja u granulocitima usled smanjene aktivnosti njihovih enzima, poremećaja u trombocitima zbog smanjene aktivnosti enzima trombocita i to može da utiče na njihovu ulogu u procesu hemostaze i poremećaja u limfocitima koji su radiosenzitivni zbog obilnog DNK materijala može doći do mutacija i aberacija. Kao posledica dugotrajnom izlaganju jonizujućem zračenju, vremenom dolazi do hipoplazije koštane srži, a potom i do aplazije, fibroze i displazije koštane srži. Kao posledice oštećenja hematopoeznog sistema malim dozama zračenja, može doći do nastanka: anemije, leukimije, trombocitopenije, trombocitoastenije, itd¹³.

Kontrola jonizujućeg zračenja u radnoj sredini

Radijaciona dozimetrijska kontrola podrazumeva: dozimetrijsku kontrolu radne sredine i dozimetrijsku kontrolu lica koja rade sa izvorima jonizujućih zračenja. U cilju kontrole radne sredine najčešće se koriste rendgen gama dozimetri koji se sastoje iz dva dela. Jedan deo predstavlja jonizaciona komora, a u drugom delu se nalaze baterije kao izvor jednosmernog napona. U unutrašnjosti komore se nalazi gas. Jonizujuće zračenje ulaskom u komoru proizvodi pozitivne i negativne jonske parove od satoma gasa. Njihovo kretanje je usmereno u električnom polju u unutrašnjosti komore u zavisnosti od naelektrisanja anode ili zida komore (katoda). Ovo kretanje naelektrisanja unutar komore izaziva proticanje struje koja se odvodi u drugi deo dozimetra gde se pojačava i prikazuje na mernom instrumentu. Na ovaj način očitavamo jačinu apsorbovane doze i apsorbovanu dozu zračenja u Grej-ima (Gy)⁷.

Na principu jonizacije radi i Prenosni dozimetar Babyline koji ima jonizacionu komoru i baterije. Koristi se za merenje jačine apsorbovane doze zračenja i za merenje apsorbovane doze zračenja u Gy. Kondenzatorska jonizaciona komora se koristi samo za određivanje ekspozicionih doza zračenja (izražava se u Kulon -u po kg u jednoj sekundi). Ona se sastoji od komore u kojoj se nalazi elektroda. Komora je ispunjena vazduhom pod normalnim atmosferskim pritiskom. Pomioću posebnog uređaja se očitava izmerena ekspoziciona doza zračenja⁴.

U cilju kontrole radioaktivne kontaminacije površina najčešće se koriste Gajger Miler-ovi brojači. Oni rade na principu jonizacije. Pri prolasku jonizujućeg zračenja kroz određenu zapreminu gasa u GM (Gajger Miler) cevi, stvaraju se pozitivni i negativni joni i nastaje određena količina električne energije. Pristizanje negativnih jona na anodi GM cevi registruje se kao strujni impuls na elektronskom instrumentu. Ovi strujni impulsi su proporcionalni aktivnosti (odnosno broju raspada u jedinici vremena) mernog izvora jonizujućeg zračenja, ali ne zavise od energije zračenja. Strujni impuls samo daje podatak o trenutku prolaza jonizujuće čestice kroz osetljivu zapreminu GM cevi, ali ne daje podatak o prirodi i energiji zračenja. Zbog toga GM brojači spadaju u neproporcionalne brojače, jer se pomoću njih ne može odrediti energija jonizujućeg zračenja već samo relativna aktivnost, odnosno brzina brojanja izražena u impulsima u jedinici vremena⁵.

Dozimetrijska kontrola lica koja rade sa izvorima jonizujućeg zračenja - lična dozimetrija i u upotrebi su tri vrste ličnih dozimetara: penkalo dozimetar (radi na principu jonizacione komore, ima izgled penkala i u njemu se može svakog momenta očitati primljena doza, a loša strana mu je što je veoma neprecizan, film dozimetar (radi na principu rendgenskog filma, nosi se 30 dana i posle tog perioda se na osnovu stepena zatamnjenja filma određuje primljena doza, a loša strana je u tome što se tek posle 30 dana razvija film i određuje primljena doza, dok mu je dobra strana što je vrlo precizan) i termoluminiscentni dozimetri (oni su najprecizniji, sadrže materiju koja kada se ozrači, a potom zagreje emituje svetlost određene boje i na osnovu boje i intenziteta svetlosti određuje se primljena doza, dok mu je loša strana to što se očitavanje primljene doze vrši nakon 30 dana⁷.

Zaštita od jonizujućeg zračenja

Imajući u vidu da i najmanja doza zračenja može imati štetne efekte po zdravlje, preporuka je da treba izbegavati svako nepotrebno izlaganje zračenju, i da nivo izlaganja pri radu bude što je moguće niži. Tehničke mere zaštite su: izvor zračenja mora biti osiguran kako ne bi došlo do oštećenja ili nestručnog rukovanja, veličina prostorija i njihov broj moraju da zadovolje sve norme od kojih zavisi vrsta izvora, za izgradnju objekta se koriste standardni materijali, a kao dodatna zaštita se koriste i specijalni materijali poput, olovnog stakla, olovnog lima, itd., zaštitne barijere moraju da budu projektovane tako da na spoljašnjoj površini jačina apsorbirane doze ne sme biti veća od vrednosti koja može izazvati prekoračenje propisane granice ekvivalentne doze (zaštitne barijere može da zameni beton odgovarajuće debljine u izgradnji zidova i podova), obavezna je veštačka ventilacija u prostorijama u kojima se koriste izvori jonizujućeg zračenja, a poseban značaj imaju mere zaštite od požara⁵.

Zakonodavne mere zaštite podrazumevaju da srednja dozvoljena doza za period od 5 godina za profesionalno izlaganje iznosi 20mSv godišnje pod uslovom da u toku jedne godine izlaganje ne sme biti veće od 50mSv. U ovu dozu nije uračunato ozračivanje od prirodnog fona i u toku medicinskih procedura, a srednja dozvoljena doza za stanovništvo za isti period je znatno manja, i iznos svega 1mSv godišnje.

Diskusija i zaključak

Profesionalna izloženost jonizujućem zračenju čak u granicama preporuka dovodi do promene redoks sredine sa povećanjem ROS, posebno superoksida (O_2^-). Pokazalo se da hronični oksidativni stres doprinosi mnogim patološkim stanjima uključujući upalu, fibrozu i nekrozu, kao i oštećenje DNK. Pored toga, postoji potencijalni mutageni i kancerogeni rizik od izlaganja jonizujućem zračenju. Zračenje izaziva kancerogenezu, pretežno izazivajući oštećenje DNK, što dovodi do nestabilnosti hromozoma. Ne sme ostati neprimećeno da postoje i drugi faktori koji doprinose kancerogenezi izazvanoj zračenjem, kao što su zapaljenje i stalna aktivacija imunog sistema¹⁴. Sve veći broj dokaza ukazuje na imunološke promene izazvane izlaganjem jonizujućem zračenju. Proučavano je dejstvo jonizujućeg zračenja na odabrane indekse ćelijskog i humoralnog imuniteta kod radnika koji su profesionalno izloženi niskim nivoima. Utvrđeno je da su klaster diferencijacije (CD)4(+) T-limfocita i nivoi humoralnog imunog odgovora značajno niži kod radnika izloženih zračenju u poređenju sa kontrolnom grupom¹⁵. Studije o uticaju niskih doza izlaganja jonizujućem zračenju na limfocite periferne krvi pokazale su značajno

povećanje serumskog interleukina (IL)-2 i smanjenje serumskog IL-4 kod radnika izloženih zračenju u poređenju sa kontrolnom grupom¹⁶. Druge studije sprovedene na miševima pokazuju da su limfociti podložni akutnom i hroničnom izlaganju zračenju, a imunosupresija je izazvana hroničnim izlaganjem jonizujućem zračenju. Zbog toga je važno periodično proveravati nivoe imunološkog odgovora kod radnika izloženih zračenju kako bi se otkrili rani imunološki nedostaci¹⁷. Međutim, dostupne studije ne odražavaju kako se ovi efekti menjaju sa različitim radnim okruženjima sa različitim dozama zračenja na radiografiji. Šta više, ne postoje podaci koji bi razjasnili vezu između promena imunog odgovora i nivoa O₂ kod radnika izloženih radijaciji¹⁴.

Opšti kriterijumi za verifikaciju profesionalnih oboljenja izazvanih jonizujućim zračenjem su: da je radnik radio na poslovima i radnim mestima na kojima postoji ekspozicija otvorenim i zatvorenim izvorima zračenja, i to najmanje 5 godina uz priložen dokaz o intezitetu ekspozicije koji je dobijem ličnom dozimetrijom (pozitivan biodozimetrijski test). Postojanje oštećenja jednog od sledeća četiri radiosenzitivna tkiva ili organa: oštećenje kože (podrazumeva ireverzibilni radiodermatitis uz ekspoziciju H ili gama zračenju od 10 ili više godina), oštećenje oka (podrazumeva obostranu kataraktu uz ekspoziciju H ili gama zračenju od 10 ili više godina), oštećenje hematopoeznog sistema (podrazumeva na terapiju refraktorna odstupanja u broju, morfologiji i funkciji krvnih elemenata uz ekspoziciju zračenju od najmanje 10 godina), oštećenje tireoideje (podrazumeva radiotireoditis ili hipotireozu izazvana radioaktivnim jodom)^{7,12}.

Kao profesionalno oboljenje se može priznati: akutni radiodermatitis, akutna radiaciona bolest, akutna radiaciona katarakta, hronični radiodermatitis u slučaju kspozicije jonizujućeg zračenja od najmanje 10 godina, hronična radiaciona katarakta u slučaju ekspozicije jonizujućeg zračenja od najmanje 5 godina, maligne bolesti i oštećenje hematopoeznog sistema (anemija usled ekspozicije jonizujućeg zračenja od 3 godine, maligne alteracije koštane srži usled ekspozicije jonizujućeg zračenja od najmanje 10 godina, leukocitoza i trombocitopenija usled ekspozicije jonizujućeg zračenja od najmanje 1 godine)⁷.

Radnici su često na svom radnom mestu izloženi istovremeno većem broju različitih nepovoljnih faktora radne sredine. Najveći broj profesionalnih oboljenja nastaje kao posledica dejstva profesionalnih štetnosti koje su vezane za tehnološke procese, a, takođe, mogu nastati i zbog loših uslova rada ili zbog nedostatka sanitarno-higijenskih uslova i uređaja na radnom mestu. Dok su svi izloženi prirodnom elektromagnetnom zračenju, radnici, takođe, mogu biti izloženi jonizujućem zračenju na radnim mestima. Profesionalno izlaganje jonizujućem zračenju može predstavljati zdravstveni rizik za radnike ako se ne kontroliše na odgovarajući način. Prosečan nivo profesionalne izloženosti je generalno sličan globalnom proseku, ali neki radnici primaju više od ovoga. Izloženost jonizujućem zračenju može izazvati oštećenje kože i krvi, kataraktu, neplodnost, urođene mane i rak. Verovatnoća štetnih efekata zračenja na zdravlje je proporcionalna primljenoj dozi, ali nijedan nivo izloženosti zračenju nije potpuno bezbedan. Uprkos brojnim naporima nije moguće postići apsolutnu bezbednost na radu. Ne postoje poslovi ni radno okruženje koje ne uključuje i određeni stepen rizika po zdravlje zaposlenih. Pravilna procena opasnosti pri radu mora uključivati posao, radno okruženje i fizička i psihološka obeležja radnika. Potrebno je edukovati celokupno stanovništvo o posledicama koje jonizujuće zračenje ima po zdravlje ljudi, obezbediti punu zaštitu radnicima koji rade u zonama radioaktivnog zračenja, primeniti sve preventivne i zaštitne mere od dejstva jonizujućeg zračenja na radnom mestu i pružati adekvatnu, pravovremenu i stručnu pomoć svim radnicima koji su bili izloženi dejstvu jonizujućeg zračenja.

Literatura

1. Šinik V, Despotović Z, Ketin S, Marčeta U. Radiation of high frequency electromagnetic fields biological effects and health consequences. Conference: IX International Conference Industrial Engineering and Environmental Protection 2019, p. 403-410.
2. (<https://perunprotect.rs/elektromagnetno-zracenje/>).
3. Vidaković A. (1997). Medicina rada II. Beograd: Udruženje za medicinu rada.
4. Stojanović D. (2012). *Higijena sa medicinskom ekologijom: Praktikum za studente medicine*. Niš; Medicinski fakultet.
5. Jovanović J, Arandžević M. (1998). *Praktikum iz medicine rada*. Niš: Savez studenata Medicinskog fakulteta.
6. <https://sr.wikipedia.org/wiki/Зрачење>
7. Arandžević M, Jovanović J. (2009.). Medicina rada. Niš: Medicinski fakultet
8. Kutlešić Č. (2010). Patologija. Niš: Medicinski fakultet.
9. Radić S. (2012). Opšta patofiziologija. Niš: Medicinski fakultet.
10. https://sr.wikipedia.org/wiki/Jonizujuće_zračenje
11. López M, Martín M. Medical management of the acute radiation syndrome. Reports of practical oncology and radiotherapy: journal of Greatpoland Cancer Center in Poznan and Polish Society of Radiation Oncology, 2011;16(4):138–146.
12. Đorđević, V. (2001). Profesionalne bolesti. Beograd: Arsenal komerc.
13. Grammaticos P, Giannoula E, Fountos GP. Acute radiation syndrome and chronic radiation syndrome. Hellenic journal of nuclear medicine, 2013;16(1): 56–59.
14. Ahmad IM, Abdalla MY, Moore TA, Bartenhagen L, Case AJ, Zimmerman MC. Healthcare Workers Occupationally Exposed to Ionizing Radiation Exhibit Altered Levels of Inflammatory Cytokines and Redox Parameters. Antioxidants (Basel). 2019 Jan 1;8(1):12. doi: 10.3390/antiox8010012.
15. Ahmad IM, Temme JB, Abdalla MY, Zimmerman MC. Redox status in workers occupationally exposed to long-term low levels of ionizing radiation: A pilot study. Redox Rep. 2016 May;21(3):139-45.
16. Jacob P, Rühm W, Walsh L, Blettner M, Hammer G, Zeeb H. Is cancer risk of radiation workers larger than expected? Occup Environ Med. 2009 Dec;66(12):789-96.

Autor za korespondenciju:

Banović Svetlana

e-mail: banovicsvetlana@gmail.com

Degenerativne promene na mitralnoj valvuli po tipu Barlow's disease i papilarni fibroelastom: prikaz slučaja

Marija Milinković¹, Vesna Božić¹, Ivana Jovanović², Olga Petrović², Duško Terzić³

¹Služba za patohistologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, Beograd, Srbija

²Klinika za kardiologiju, odsek za kliničku ehokardiografiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, Beograd, Srbija

³Klinika za kardiohirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, Beograd, Srbija

Apstrakt

Prikazujemo slučaj pacijenta kome su na ehokardiografskom pregledu uočeni klasični znaci za Barlow-u bolest i diskretna masa na zadnjem miksotomozno izmenjenom kuspisu. Barlow-a bolest je degenerativna bolest mitralne valvule u kojoj dolazi do prolapsa listića i mitralne regurgitacije što je značajan uzrok kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta. Papilarni fibroelastom srca je redak benigni tumor srca, uglavnom se nalazi na valvulama, otkriva se incidentalno, ali može biti uzrok prolaznih neuroloških defekata i ishemije srca zbog embolizacije ili prolapsa u ušća koronarki. Diferencijacija degenerativnih oštećenja mitrale valvule je bitna za izbor hirurških tehnika korekcije, a patohistološka analiza promena (klasična, histohemijska i imunohisto-hemijska bojenja) doprinosi potvrdi dijagnoze, što je važno za dalje praćenje.

Ključne reči: Barlow-a bolest, papilarni fibroelastom, mitralna valvula

Degenerative mitral valve disease, type of Barlow's disease and papillary fibroelastoma: a case report

Marija Milinković¹, Vesna Božić¹, Ivana Jovanović², Olga Petrović², Duško Terzić³

¹Department of Pathohistology of the University Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

²Clinic of Cardiology, Department of Clinical Echocardiography, University Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

³Clinic for Cardiac Surgery of the University Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

Abstract

In this article, we present the case of a patient with classic signs of Barlow's disease and discrete mass on the posterior myxomatously altered cusp that were observed on echocardiographic examination. Barlow's disease is a degenerative disease of the mitral valve in which leaf prolapse and mitral regurgitation occur, which is a significant cause of cardiovascular mortality and morbidity. Papillary fibroelastoma of the heart is a rare benign tumor of the heart, mostly located on the valves, it is detected incidentally, but it can be the cause of transient neurological defects and ischemia of the heart due to embolization or prolapse in the coronary ostia. Differentiating degenerative mitral valve disease is important, because choice of surgical correction techniques depend on this distinction, and pathohistological analysis (classical, histochemical and immunohistochemical staining) contributes to the confirmation of the diagnosis, which is important for future outcome research.

Key words: Barlow's disease, papillary fibroelastoma, mitral valve.

Uvod

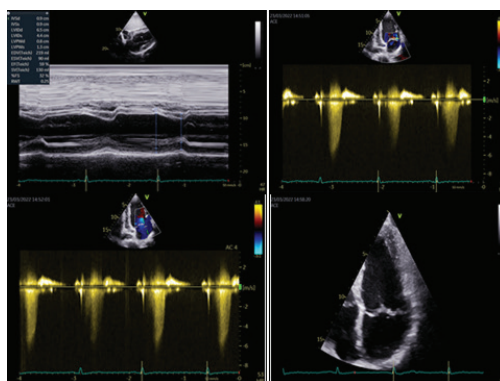
Barlow's disease je degenerativna bolest mitralne valvule gde dolazi do mikroidne infiltracije valvularnog tkiva tako da ona izgleda miksomatozno i zadebljano. Degenerativna oštećenja mitralne valvule obuhvataju spektar promena u vezivnom tkivu i strukturi mitralne valvule, koje ometaju njenu normalnu funkciju, dovode do prolapsa listića i mitralne regurgitacije. U te promene spada povećanje površine kuspisa, izduženje i ruptura hordi, dilatacija i/ili kalcifikacija anulusa. Degenerativna oštećenja valvule su jedan od značajnih uzroka kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.¹ Povezana su sa progresivnom mitralnom regurgitacijom (MR), trombo-embolizacijom, infektivnim endokarditisom i iznenađenom smrću.² Sama diferencijacija degenerativnih bolesti mitralne valvule olakšava odabir hirurških tehnika u remodelovanju mitralne valvule i značajno utiče na ishod. Papilarni fibrolastom srca je redak benigni tumor srca, nalazi se uglavnom na valvulama.

Mi prikazujemo slučaj pacijenta kome su na ehokardiografskom pregledu uočeni klasični znaci za Barlow's disease i tanka filamentozna struktura na zadnjem miksomatozno izmenjenom kuspisu.

Prikaz slučaja

Muškarac starosti 67 godina primljen je na odeljenje kardiohirurgije zbog planiranog hirurškog lečenja mitralne valvule. U istoriji bolesti se navodi da je preležao COVID-19 infekciju (pre godinu dana, blaža klinička slika, lečen u kućnim uslovima), SARS-CoV-2 revakcinisan (Sinofarm, 2 doze). **Negira druge značajne komorbiditete** (HTA, HLP, DM, HOBP). Od tegoba navodi zamaranje i nedostatak vazduha koji su posebno izraženi u poslednje dve godine, a od pre 7-8 godina zna i za aritmiju. Kardiološki nije lečen. Na prijemu je srčana radnja aritmična po tipu ekstrasistola, tonovi jasni, prisutan endsistolni šum nad prekordijumom i mezosistolni klik.

Na ehokardiografiji su opisani voluminozni mitralni listići, (aspekt Barlow valvule). Postoji prolaps mitralnog zaliska sa suspektnom rupturom neke od hordi. Na zadnjem mitralnom listiću se stiče utisak da "leprša" tanka filamentozna struktura u levu pretkomoru. Magnetna rezonanca pokazuje kompatibilne promene sa ehokardiografijom (Slika 1.).



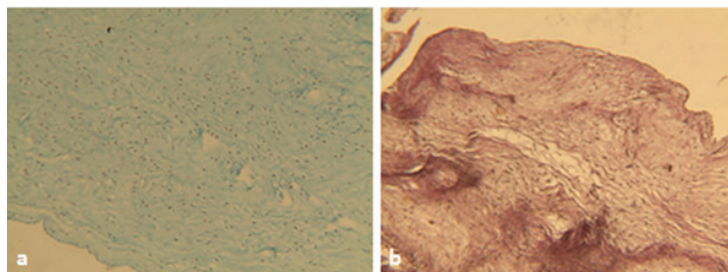
Slika 1. Nalaz MR kompatibilan sa ehokardiografijom

Indikovana je hirurška korekcija mitralne valvule. Prilikom operacije konstatovana je zadebljana valvula, miksomatozno izmenjena, sa suspektnim tumorom i cističnim promenama. Učinjena je ekscizija mitralne valvule i materijal poslat na patohistološku analizu.

Uzorci koji su poslani na patohistološku analizu, ukupno četiri fragmenta, od kojih su dva sitna, resičaste površine (prečnika 2mm i 3mm) i dva veća promera 25x8mm i 14x16mm čija se debljina kreće od 1mm do 4mm, beličaste boje, na preseku staklastog izgleda sa cističnim promenama prečnika do 1,5mm, elastične konzistencije.

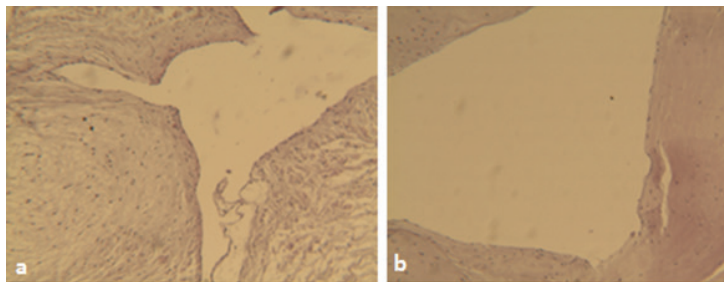
Mikroskopski nalaz i imunohistohemijska analiza

U poslatim većim uzorcima kuspisa mitralne valvule prisutna je izražena proliferacija spongioze (uz zadiranje u fibrozu) i akumulacija miksoidne komponente (pozitivno AB bojenje (Slika 2a.)).



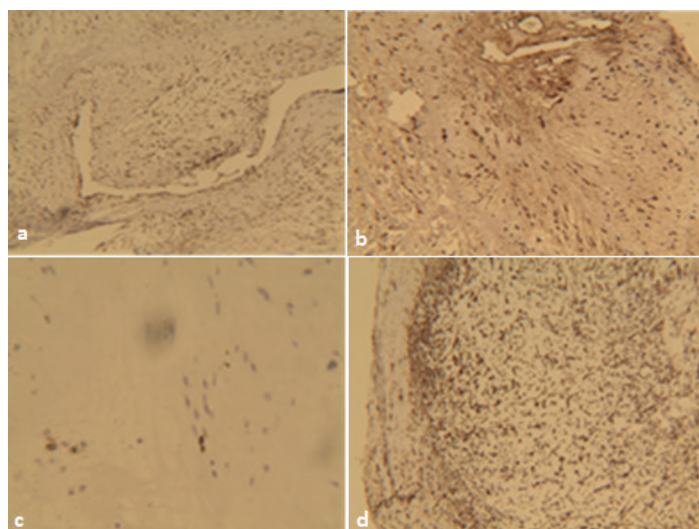
Slika 2. a. Značajna fibroza i miksoidna komponenta (AB bojenje); b. Značajna fibroza (Van Gieson elastica bojenje)

zatim smanjenje kolagena i fragmentacija elastina (Slika 2b.). Uočena su proširenja izgleda cističnih prostora (Slika 3a. i Slika 3b.) uz pojavu akumulacije amorfnih grudvica i akumulacije intersticijskih ćelija nalik na miofibroblaste (SMA+).



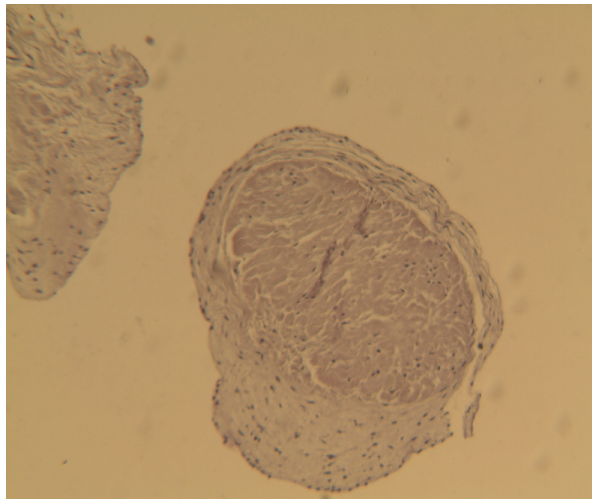
Slika 3a i b. Cistični prostori (H&E)

Prisutna je fibroza i zadebljanje intime atrijalnog sloja kuspisa. Ekspresija filamina (Slika 4a.) i MMP2 (Slika 4b.) pokazuje remodeliranje ekstracelularnog matriksa, dok je Ki67 korišćen za prikaz proliferacije ćelija (Slika 4c.). Antitelo CD34 ukazuje na migraciju i prisustvo hematopoetskih matičnih ćelija (Slika 4d.). Prisutne su i malobrojne inflamatorne ćelije (CD45+).

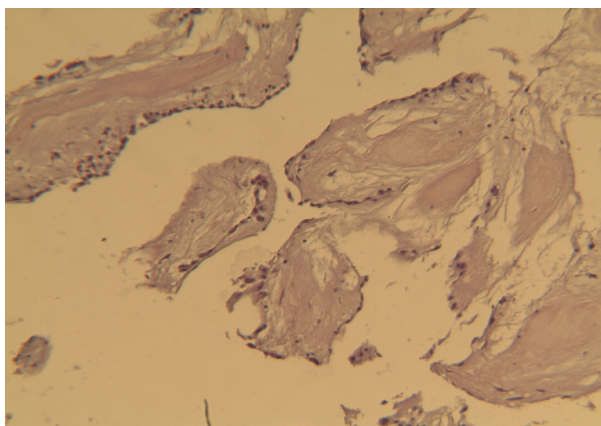


Slika 4. Imunohistohemijska bojenja na: a) anti Filamin; b) anti MMP2; c) anti Ki67; d) anti CD34

Vaskularizacija nije razvijena. Horde (Slika 5.) pokazuju miksoidnu infiltraciju i akumulaciju intersticijskih ćelija nalik na miofibroblaste (SMA+). Ove promene bi mogle da odgovaraju Barlow's disease. Dva sitna uzorka tkiva su građena od avaskularnih papilarnih struktura, koje su relativno acelularne i sadrže elastična i kolagena vlakna, okružene miksomatoznim matriksom i obložene endotelijalnim ćelijama, što odgovara papilarnom fibroelastomu (Slika 6.).



Slika 5. Horde tendine (H&E bojenje)



Slika 6. Papilarni fibroelastom (H&E bojenje)

Diskusija

Zdravi mitralni kuspisi su građeni od četiri jasno definisana sloja, to su atrijalni, spongiozni, fibrozni i ventrikularni. Svaki je građen od karakterističnih ćelija i ekstracelularnog matriksa prema odgovarajućoj funkciji.³ Atrijalni sloj uglavnom čine elastična vlakna, zonu spongiozu glikozaminoglikani (GAG), fibrozu gusto, uniformno raspoređena kolagena vlakna.⁴ McDonald i autori su merili debljinu normalnog kuspisa mitralne valvule i pokazali da je prosečna debljina 0,7-0,9mm³. Olsen i autori su proučavali procenat spongioze u odnosu na debljinu valvule, ona čini 10-20% ukupne debljine normalne valvule i preko 60% kod prolapsa valvule⁵. Degenerativna bolest mitralne valvule obuhvata niz promena u vezivnom tkivu i strukturi mitralne valvule koje ometaju njenu normalnu funkciju, dovode do prolapsa listića i mitralne regurgitacije.

Etiologija je nepoznata, neki slučajevi imaju značajnu genetičku ili familijarnu komponentu, kao što su Marfan's syndroma, Turner's syndroma, Ehlers-Danlos syndrom, osteogenesis imperfecta, pseudoxantoma elasticum, većina su sporadični^{6,7,8,9}. Marfan's syndrom je poremećaj vezivnog tkiva, često udružen sa mitralnom regurgitacijom i njegov patohistološki supstrat je sličan Barlow disease, a čini ga obilna mikroidna infiltracija koja stvara višak tkiva. Za razliku od Barlow-a u Marfan-u su promene na elastičnim vlaknima, prisutne i u valvuli i u ekstrakardijalnom tkivu^{9,10}.

Degenerativne promene mitralne valvule su jedan od značajnih uzroka kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta i povezane su sa progresivnom mitralnom regurgitacijom, trombo-embolizacijom, infektivnim endokarditisom, i iznenađenom smrću^{1,2}. Carpentier i saradnici su klasifikovali degenerativnu bolest mitralne valvule na dve forme prema kliničkoj slici i makroskopskom izgledu na Barlow's disease (billowing mitral leaflet syndrome) i fibroelastičnu deficijenciju (FED). Diferencijacija ove dve forme bolesti mitralne valvule je značajna zbog odabira hirurških tehnika korekcije valvule⁹. Ehokardiografija je zlatni standard za preoperativnu diferencijaciju degenerativnih bolesti mitralne valvule⁹. Barlow's disease obično pokazuje talasanje (lepršanje) jednog ili oba kuspisa sa prolapsom. Valvula je tipično velika, sa zadebljanim i glomaznim kuspisima. Debljina kuspisa merena u M-modu ehokardiografski često bude veća od 3mm⁹.

Barlow i kolege su prvi ukazali, direktnim dokazima (upotrebom ventrikulografije) da sistolni šum i sistolni klik mitralne valvule nastaju zbog mitralne regurgitacije, i da je mehanizam nastanka regurgitacije prolaps voluminoznog zadnjeg kuspisa u atrijum tokom sistole.² Histološkim pregledom valvula i nalazom mikroidne degeneracije zaključeno je da se radi o degenerativnoj a ne reumatskoj etiologiji⁹. Abnormalna akumulacija mukopolisaharida u spongiosi i infiltracija između kolagenih vlakana u fibrozi, oštećuje slojevitost građu, i dovodi do zadebljanja kuspisa, dajući izgled cističnih prostora^{10,11}. Prisutno je oštećenje kolagena, pojedinačni snopovi su fragmentirani i izuvijani. Slične promene nastaju i u hordama, što može dovesti do njihovog izduženja, što je češće, a i do ruptura¹². Horde su nekad tanke, a mogu biti i zadebljane ili kalcifikovane.

Papilarni fibrolastom srca je redak benigni tumor srca, nalazi se uglavnom na valvulama, često su asimptomatski tako da je tačna prevalenca nepoznata i prema nekim studijama je 10%¹³. Mnoge hirurški ekscidirane valvule sadrže male fibroelastome koji se bez detaljnog pregleda ne mogu uočiti^{14,15}. Patogeneza je nepoznata, nejasno je da li se radi o reaktivnoj promeni ili hamartomu. Verovatno je papilarni fibroelastom preuveličana forma Lambll's ekskrescence, oba nastaju na mestima najvećeg hemodinamskog stresa, na slobodnoj ivici kuspisa, kod pacijenta koji boluju od srčane bolesti^{16,17}. Javljaju se u svim uzrastnim grupama, ali češće se uočavaju kod starijih pacijenata. Otkrivaju se incidentalno na kontrolnim, redovnim ehokardiografskim pregledima^{18,19}. Makroskopski imaju brojne papile koje su peteljkom vezane za površinu endokarda (podsećaju na morsku anemonu). Generalno su male veličine, mogu biti od 2 do 70mm (presečno 9mm). Histološki fibroelastom je građen od avaskularnih papila u čijem se središtu nalaze elastična i kolagena vlakana, okružena miksomatoznim matriksom i obložene endotelnim ćelijama. Na površini tumora mogu biti prisutni trombi (sveži ili sa znacima organizacije), od kojih se ne vide papilarne strukture. Obično se javljaju pojedinačno. Multipli tumori su opisani u 9% slučajeva¹⁹. Lezije koje se javljaju u levoj strani srca mogu prouzrokovati simptome embolizacijom (tumorskih fragmenata ili pričvršćenog tromba) ili prolapsom u ušća koronarki^{20,21}. Najčešći simptomi su prolazni neurološki defekti, ishemija miokarda kao i iznenađena smrt²⁰.

Zaključak

Diferencijacija degenerativnih bolesti mitralne valvule je veoma bitna zbog odabira hirurških tehnika korekcije, od kojih zavisi dalja prognoza. Patohistološka analiza doprinosi potpunoj dijagnostici promena na mitralnoj valvuli.

Literatura

1. Avierinos JF, Gersh BJ, Melton LJ 3rd, Bailey KR, Shub C, Nishimura RA, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation*. 2002 Sep 10;106(11):1355-61.
2. Barlow JB, Pocock WA. Mitral valve billowing and prolapse: perspective at 25 years. *Herz*. 1988 Aug;13(4):227-34.
3. McDonald PC, Wilson JE, McNeill S, Gao M, Spinelli JJ, Rosenberg F, Wiebe H, McManus BM. The challenge of defining normality for human mitral and aortic valves: geometrical and compositional analysis. *Cardiovasc Pathol*. 2002 Jul-Aug;11(4):193-209.
4. Hjortnaes J, Keegan J, Bruneval P, Schwartz E, Schoen FJ, Carpentier A, Levine RA, Hagege A, Aikawa E. Comparative Histopathological Analysis of Mitral Valves in Barlow Disease and Fibroelastic Deficiency. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Winter;28(4):757-767.
5. Tessler I, Reshef N, Shpitzen S, Gilon D, Durst R. Mitral valve prolapse: From new mechanisms to diagnostic challenges. *Kardiol Pol*. 2022;80(9):891-896.
6. Disse S, Abergel E, Berrebi A, Houot AM, Le Heuzey JY, Diebold B, Guize L, Carpentier A, Corvol P, Jeunemaitre X. Mapping of a first locus for autosomal dominant myxomatous mitral-valve prolapse to chromosome 16p11.2-p12.1. *Am J Hum Genet*. 1999 Nov;65(5):1242-51.
7. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet*. 2009 Apr 18;373(9672):1382-94.
8. Nesta F, Leyne M, Yosefy C, Simpson C, Dai D, Marshall JE, Hung J, Slaughter SA, Levine RA. New locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 13: clinical insights from genetic studies. *Circulation*. 2005 Sep 27;112(13):2022-30.
9. Anyanwu AC, Adams DH. Etiologic classification of degenerative mitral valve disease: Barlow's disease and fibroelastic deficiency. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Summer;19(2):90-6.
10. Fornes P, Heudes D, Fuzellier JF, Tixier D, Bruneval P, Carpentier A. Correlation between clinical and histologic patterns of degenerative mitral valve insufficiency: a histomorphometric study of 130 excised segments. *Cardiovasc Pathol*. 1999 Mar-Apr;8(2):81-92.
11. Matsumaru I, Eishi K, Hashizume K, Kawano H, Tsuneto A, Hayashi T. Clinical and pathological features of degenerative mitral valve disease: billowing mitral leaflet versus fibroelastic deficiency. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;20(6):987-94.
12. Akhtar S, Meek KM, James V. Ultrastructure abnormalities in proteoglycans, collagen fibrils, and elastic fibers in normal and myxomatous mitral valve chordae tendineae. *Cardiovasc Pathol*. 1999 Jul-Aug;8(4):191-201.
13. Tazelaar HD, Locke TJ, McGregor CG. Pathology of surgically excised primary cardiac tumors. *Mayo Clin Proc*. 1992 Oct;67(10):957-65.
14. Butany J, Nair V, Naseemuddin A, Nair G.M, Catton C, Yau T. Cardiac tumours: diagnosis and management. *Lancet Oncol*. 2005;6(4):219-228.
15. Bruce C.J. Cardiac tumours: diagnosis and management. *Heart*. 2011;97(2):151-160.
16. Boone SA, Campagna M, Walley VM. Lambl's excrescences and papillary fibroelastomas: are they different? *Can J Cardiol*. 1992 May;8(4):372-6.
17. Ladich E, Virmani R. Tumors of the cardiovascular system: heart and blood vessels. Chapter Cardiovascular pathology (fourth edition) 2016;735-772.
18. Gowda RM, Khan IA, Nair CK, Mehta NJ, Vasavada BC, Sacchi TJ. Cardiac papillary fibroelastoma: a comprehensive analysis of 725 cases. *Am Heart J*. 2003;146:404-410

19. Sun JP, Asher CR, Yang XS, Cheng GG, Scalia GM, Massed AG, Griffin BP, Ratliff NB, Stewart WJ, Thomas JD. Clinical and echocardiographic characteristics of papillary fibroelastomas: a retrospective and prospective study in 162 patients. *Circulation*. 2001 Jun 5;103(22):2687-93.
20. Valente M, Basso C, Thiene G, Bressan M, Stritoni P, Cocco P, et al. Fibroelastic papilloma: a not-so-benign cardiac tumor. *Cardiovasc Pathol* 1992;1(2):161-166.
21. Mann J, Parker D.J. Papillary fibroelastoma of the mitral valve: a rare cause of transient neurological deficits. *Br Heart J*. 1994;71 (1):6.

Autor za korespodenciju:

Marija Milinković, Služba za patohistologiju
Univerzitetskog kliničkog centra Srbije,
Koste Todorovića 8,
tel. 064 1933481,
e-mail: marija.milinkovic@yahoo.co.uk

Primena brahiterapije kod pacijenta sa lokalnim recidivom adenokarcinoma prostate nakon radikalne zračne terapije: prikaz slučaja

Nikola Kolarović¹, Perica Jockić¹, Predrag Petrašinović², Vesna Libek³, Vuk Aleksić⁴

¹ Služba urologije, Kliničko bolnički centar Zemun, Beograd, Srbija

² Institut za Onkologiju i radiologiju Srbije, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

³ Služba transfuziologije, Kliničko bolnički centar Zemun, Beograd, Srbija

⁴ Služba neurohirurgije, Kliničko bolnički centar Zemun, Beograd, Srbija

Apstrakt

Mi prikazujemo slučaj pacijenta starosne dobi 65 godina koji je zbog adenokarcinoma prostate lečen radikalnom zračnom terapijom uz androgen deprivacionu terapiju u trajanju od godinu dana, a potom zbog lokalnog relapsa bolesti oko 6 godina nakon inicijalne terapije lečen "salvage" brahiterapijom. Pored izvesnih preporuka za sprovođenje ove terapije koje smo naveli u tekstu, u ovakvim slučajevima svakako savetujemo personalizovani medicinski pristup. Karcinom prostate čini drugi najčešći karcinom kod muškaraca, i peti najčešći uzrok smrti od karcinoma u svetu. Terapijske mogućnosti se dele na osnovu stejdžinga i tačne dijagnoze. S obzirom na nedostatak randomizovanih prospektivnih kontrolisanih studija o lečenju karcinoma prostate, ne može se dati prednost ni jednoj terapijskoj opciji, iako postoje izvesne preporuke. Kod intraprostatičnih tumora terapija može podrazumevati praćenje toka bolesti, radikalnu operaciju uklanjanja prostate ili zračnu terapiju. Radikalna radioterapija je alternativa hirurškom lečenju kod primarnog lokalizovanog oblika karcinoma prostate. Lečenje radioterapijom pokazalo je dobre rezultate. U slučaju lokalnog recidiva bolesti, preporuke su još oskudnije.

Ključne reči: karcinom prostate, adenokarcinom prostate, brahiterapija, zračna terapija

Application of brachytherapy in patient with local recurrence of prostate adenocarcinoma after radical radiation therapy: a case report

Nikola Kolarović¹, Perica Jockić¹, Predrag Petrašinović², Vesna Libek³, Vuk Aleksić⁴

¹ Department of Urology, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

² Oncology and Radiology Institute of Serbia, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

³ Department of Transfusiology, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

⁴ Department of Neurosurgery, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

Abstract

Prostate cancer is the second most common cancer in men, and the fifth most common cause of cancer death in the world. Therapeutic options are divided on the basis of staging and accurate diagnosis. Due to the lack of randomized prospective controlled studies on the treatment of prostate cancer, no therapeutic option can be preferred, although there are some recommendations. Therapy options for intraprostatic tumor include: monitoring the course of the disease, radical prostatectomy, or radiation therapy. Radical radiotherapy is an alternative to surgical treatment in the localized form of primary prostate cancer. Radiotherapy treatment has shown good results. In case of local recurrence of the disease, the recommendations are even more scarce.

We present a case of a 65-year-old patient who was treated for prostate adenocarcinoma with radical radiation therapy combined with androgen deprivation therapy for one year and then about 6 years after initial therapy he was successfully treated with adjuvant salvage brachytherapy because of local carcinoma recurrence. In addition to certain recommendations for the implementation of this therapy which we proposed in the following text, we certainly recommend a personalized medical approach in such cases.

Keywords: prostate cancer, prostate adenocarcinoma, brachytherapy, radiation therapy.

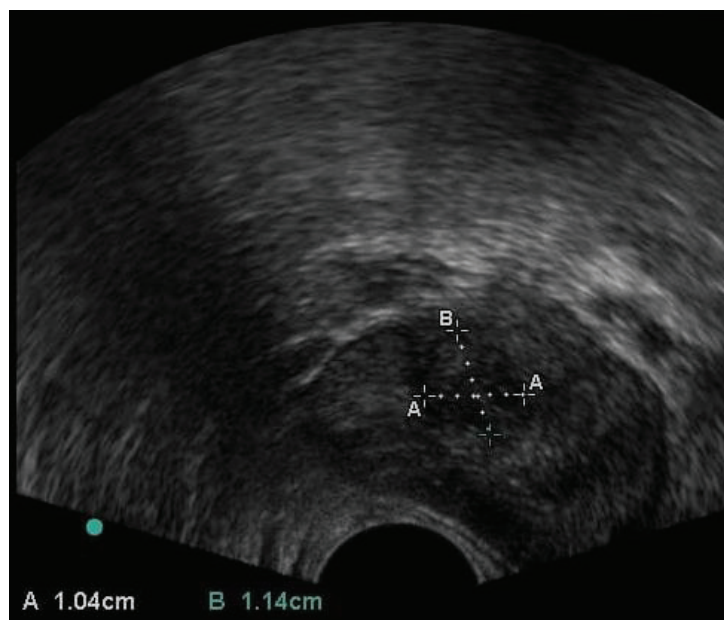
Uvod

Karcinom prostate čini drugi najčešći karcinom kod muškaraca, i peti najčešći uzrok smrti od karcinoma u svetu. Kod lokalizovanog karcinoma prostate radikalna prostatektomija pruža efikasan onkološki rezultat¹. Druge metode lečenja koje se takođe primenjuju pored operacije su transkutana zračna terapija, kao i intersticijalno zračenje. Ipak, i pored relativno jasno definisanih kriterijuma, kod velikog broja pacijenata može doći do recidiva bolesti koji je često lokalizovan. Mogućnosti i efikasnost lečenja u ovim slučajevima (recidiva) uključujući operativno lečenje ili adjuvantu radioterapiju nisu jasno definisane².

Prikazujemo slučaj pacijenta starosne dobi 65 godina koji je zbog adenokarcinoma prostate lečen radikalnom zračnom terapijom, a potom zbog lokalnog relapsa bolesti oko 6 godina nakon inicijalne terapije lečenog "salvage" brahiterapijom i koji su se pokazali kao uspešna terapija lokalnog recidiva.

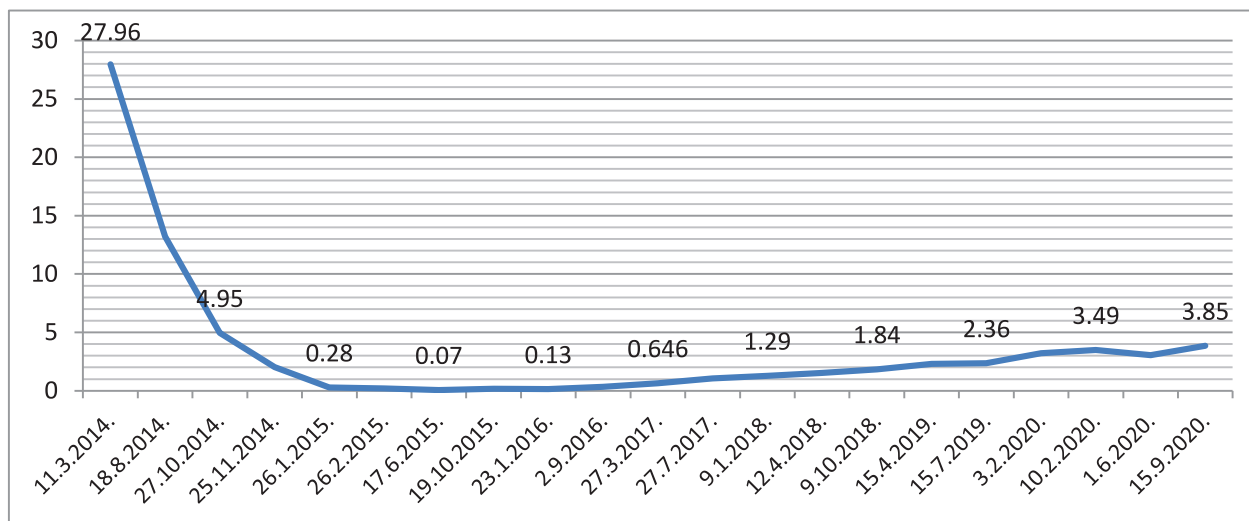
Prikaz slučaja

Prikazujemo slučaj pacijenta starosne dobi 65 godina koji se inicijalno javio na pregled zbog tegoba u vidu otežanog i učestalog mokrenja, kao i osećaja zadržavanja urina. Inicijalni nivo prostata specifičnog antigena (PSA) u serumu iznosio je 29,76 ng/mL. Digitalni rektalni pregled ukazao je na uvećanju, lobuliranu, tvrdnu prostatu. Transrektalni ultrazvučni pregled (TRUS) je ukazao na lako uvećanu prostatu i suspektno prisustvo tumora u oba lobusa prostate (Slika 1.), zbog čega je uređena transrektalna ultrazvučna biopsija prostate (TRUS-biopsija) kojom prilikom je potvrđeno da se radi o slabo-diferencijovanom adenokarcinomu prostate prisutnom u oba lobusa, odnosno Gleason skor u desnom lobusu iznosio je 7 (3+4), a u levom lobusu Gleason skor iznosio je 8 (5+3) i gledano na ukupno analiziranu površinu svih preseka, tumor je zauzimao oko 20 do 30% volumena. Neposredno pre biopsije urađena je i kompjuterizovana tomografija karlice na kojoj je nalaz bio uredan, a limfni nodusi parailijačno su bili veličine do 10mm.



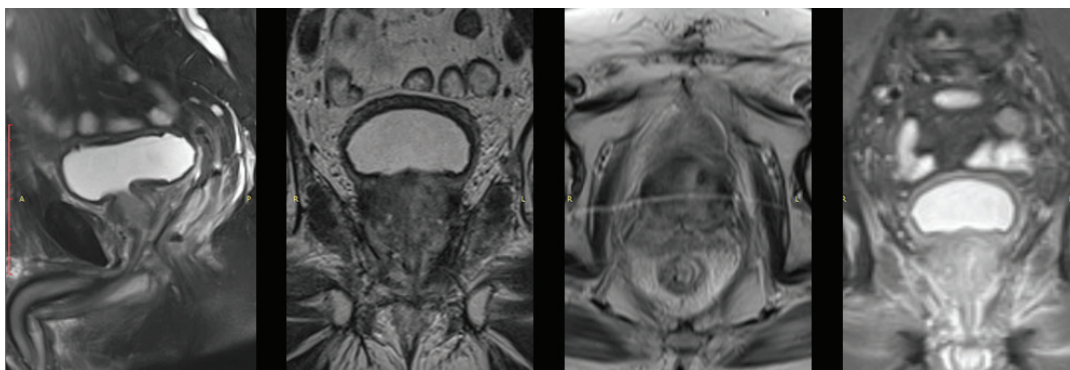
Slika 1. Ultrazvučni nalaz koji ukazuje na prisustvo tumora u prostati

Pacijent je potom lečen agonistima hormona oslobađanja luteinizirajućeg hormona (engl. luteinising hormone-releasing hormone-LHRH, kao i radikalnom zračnom terapijom prostate kojom prilikom je aplikovana doza od 72 Gy u 36 frakcija, nakon čega je klinički, radiološki i biohemijski određivanjem nivoa PSA u serumu (Grafikon 1.) potvrđeno odustvo tumora.



Grafikon 1. Grafikon pokazuje dinamiku kretanja nivoa PSA u serumu po datumima

Zbog porasta nivoa PSA u serumu oko 6 godina nakon sprovedene zračne terapije i terapije agonistima LHRH, kao i pojave tegoba u vidu učestale nokturije, indicovana je magnetna rezonanca karlice iako kliničkim pregledom, kao i redovnim ultrazvučnim pregledima nisu viđeni znaci relapsa bolesti. Magnetna rezonanca je ukazala na uvećanu prostatu, zapremine oko 50cm³ uz nodularno izmenjenu strukturu po tipu hiperplazije sa hipointenznom zonom u perifernoj zoni levo, pri apeksu, promera oko 11 mm, restriktivne difuzije i intenzivne opacifikacije nakon primene kontrastnog sredstva dominantno u srednjoj i odloženoj dinamskoj fazi. Ovaj nalaz odgovarao je suspektom fokusu relapsa bolesti sa PI-RADS (engl. Prostate Imaging-Reporting and Data System) skorom 4. Ostali nalaz je bio uredan. Odmah je učinjena i scintigrafija skeleta radi dodatne evaluacije bolesti, a nalaz nije ukazao na širenje osnovne bolesti. Zbog novonastalih tegoba urađen je i uroflow koji je ukazao na opstruktivnu krivu mokrenja. Pacijent je potom prikazan onkološkom konzilijumu kojom prilikom je odlučeno da se zbog dobrog opšteg stanja pacijenta (performans status 0), dužine mirovanja bolesti (engl. progression free survival-PFS) od 6 godina, sporog porasta nivoa PSA u serumu, kao i poslednjeg nalaza nivoa PSA u serumu koji je bio 3,85 ng/mL, odnosno ispod 10 ng/mL, kod pacijenta sprovede "salvage" brahiterapija lokalnog recidiva adenokarcinoma prostate, što je i urađeno, kojom prilikom je aplikovana doza od 26Gy u dve frakcije od po 13Gy. Pacijent je dobro podneo proceduru i indicovano mu je dalje redovno praćenje. Tokom daljeg praćenja evidentirano povlačenje tegoba, kao i pad nivoa PSA u serumu, koji je na prvom kontrolnom pregledu, oko dva meseca nakon sprovedene brahiterapije iznosio 1,63 ng/mL. U daljem toku evidentiran pad nivoa PSA u serumu tokom sledećih godinu dana i 4 meseca, odnosno poslednji nivo PSA u serumu, urađen oko godinu dana i 4 meseca nakon sprovedene brahiterapije iznosio je 0,224 ng/mL. Takođe je tokom kontrolnih pregleda ultrazvučnim pregledom prostate evidentirano da se zapremina prostate postepeno smanjuje, da bi na poslednjem pregledu bilo evidentirano da je volumen prostate iznosio oko 30mL i da je prostata normalnog položaja, heteroehogene, odnosno dominantno hipoehogene strukture, kao i da je ostali nalaz u onkološkom smislu uredan, a u mokraćnoj bešici nije evidentiran rezidualni urin. Pacijent na poslednjoj kontrolni, odnosno godinu dana i 4 meseca nakon sprovedene brahiterapije nema tegobe, kontrola magnetna rezonanca je ukazala da nema relapsa (slika 2), zbog čega je indicovano dalje praćenje pacijenta.



Slika 2. Kontrolna magnetna rezonanca karlice godinu dana i 4 meseca nakon brahiterapije koja je bez znakova relapsa bolesti.

Diskusija

Karcinom prostate je trenutno drugi najčešći uzrok smrtnosti od karcinoma kod muškaraca. U razvijenim zemljama karcinom prostate čini oko 15% karcinoma kod muškaraca dok je u zemljama u razvoju taj broj niži i iznosi oko 4%^{1,3}. Karcinom prostate se dijagnostikuje transrektalnom ultrazvučno vođenom biopsijom prostate i danas savremenije transperinalnom ultrazvučno vođenom biopsijom prostate u specifičnim slučajevima, kod pacijenata sa povišenim PSA ili abnormalnim rektalnim preglednom prostate, što je navedeno i u većini uroloških vodiča³. U našem slučaju, pacijent je imao sve indikacije za TRUS-biopsiju prostate koja je i potvrdila prisustvo slabodiferentovanog adenokarcinoma prostate. Iako je dijagnostička uspešnost prve biopsije prostate oko 40-50%, mi je savetujemo uvek kada je suspektno prisustvo karcinoma prostate.

Po sedmom izdanju TNM klasifikacije malignih tumora, utvrđeno je da se kod našeg bolesnika, usled biopsijom potvrđenog adenokarcinoma u oba lobusa prostate radi o T2c primarnom tumoru, zbog čega je prema vodiču Evropskog udruženja urologa, kao i Udruženja urologa Srbije utvrđeno da se kod pacijenta sprovede radikalna zračna terapija (T2c, nivo preporuke B: "za pacijente sa očekivanim godinama života više od 10, koji su prihvatili lečenje i komplikacije savetuje se radioterapija"³. Dakle, kod novootkrivenog primarnog tumora prostate, indikacije za lečenje su relativno jasne, dok problem nastaje kod lokalnog recidiva bolesti, gde je radi uspešnosti terapije potrebno sagledati sve aspekte stanja pacijenta. Kako ne postoje velike prospektivne randomizovane studije koje bi poredile različite terapijske modalitete lečenja lokalnog recidiva adenokarcinoma prostate, odabir najboljeg tretmana mora biti personalizovanim medicinskom pristupom sa pažljivim sagledavanjem karakteristika bolesti kod svakog pacijenta, kao i rizika od neželjenih efekata samih metoda lečenja^{4,5}. U našem slučaju odlučili smo se za brahiterapiju za lečenje lokalnog recidiva slabodiferentovanog adenokarcinoma prostate i savetujemo razmotriti ovaj modalitet lečenja kada je: (a) pacijent mlad i očekivano preživljavanje je preko 10 godina, (b) pacijent dobrog opšteg stanja i dobrog performans statusa (PS 0 ili 1), (c) nivo porasta PSA u serumu spor, (d) nivo porasta PSA u serumu ne prelazi 20ng/mL, (e) recidiv je uhvaćen rano redovnim praćenjem, (f) pacijent nije motivisan za hirurško lečenje, (g) postoje jasne kontraindikacija za hirurško lečenje. U slučajevima lokalnog recidiva svakako savetujemo personalizovani medicinski pristup. Opisana "salvage" brahiterapija lokalnog recidiva je dokazano uspešnija ukoliko se primeni u ranoj fazi recidiva i dok su vrednosti nivoa PSA u serumu niske (ispod 10 ng/mL)⁵, zbog čega svakako savetujemo redovno praćenje pacijenta.

Zaključak

Brahiterapija kao modalitet lečenja lokalnog recidiva slabodiferentovanog adenokarcinoma prostate predstavlja efikasan način lečenja ovog stadijuma bolesti.

Literatura

1. Kolarović N, Cvetković B, Grebenarović D, Mažibrada S, Potpara G, Argirović A, Antić A, Aleksić V, Jokić P. Značaj Charlsonovog indeksa komorbiditeta u proceni višegodišnjeg preživljavanja bolesnika sa karcinomom prostate. *Materia Medica*. 2016;32(1):1392-1396.
2. Corral DA, Pisters LL, von Eschenbach AC. Treatment options for localized recurrence of prostate cancer following radiation therapy. 1996;23(4):677-684
3. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F. Vodič za karcinom prostate. Evropsko udruženje urologa, Udruženje Urologa Srbije. Vodič za 2012. godinu.
4. Budaus L, Huland H, Graefen M. Controversies in the management of localised prostate cancer: radical prostatectomy still the standard of care. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;84:24-29.
5. Stephenson AJ, Scardino PT, Bianco FJ Jr, Eastham JA. Salvage therapy for locally recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy. *Curr Treat Options Oncol* 2004;5:357-365.

Autor za korenspondenciju

Mr sc dr Nikola Kolarović

e-mail: nikola.kolarovic@yahoo.com

Delayed epidural hematoma of posterior cranial fossa

Milenko Stanić¹, Lidija Mikić¹, Sofija Marković¹, Kristina Krstić¹, Marina Stojić¹, Aleksandra Živković², Vesna Libek³, Vuk Aleksić¹

¹ Department of Neurosurgery, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

² Department of Anesthesiology, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

³ Department of Transfusiology, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

Abstract

We present a 51-year-old patient who sustained multiple brain injuries after falling from a height of 5 meters. The patient was treated conservatively with barbiturate sedation, antiedematous and other supportive therapy. He recovered well. However, fifteen days after injury control, a brain-computer tomography (CT) scan revealed a posterior cranial fossa epidural hematoma on the right side, without signs of brain compression and midline shift. Since the patient was in good condition, without complaints, and with normal neurological findings, and since de novo hematoma didn't show signs of brain compression, he was observed for a few days and discharged from the hospital in good condition. According to the literature, and which is in our case, occipital bone fracture, antiedematous therapy, and sedation are risk factors for delayed posterior fossa epidural hematoma occurrence after traumatic brain injury, so in similar circumstances, we suggest more frequent control brain CT scans. The most common localization of the epidural hematoma is in the temporal region due to middle meningeal artery injury in temporal bone fractures. Other localizations of epidural hematomas are rare. Posterior cranial fossa epidural hematomas are exceedingly uncommon findings. Also, most epidural hematomas have an acute clinical picture, and delayed epidural hematomas are atypical. So, delayed posterior cranial fossa epidural hematomas are unique findings with an incidence of less than 0.1% of all epidural hematomas.

Keywords: Epidural hematoma, Posterior cranial fossa epidural hematoma, Delayed epidural hematoma.

Redak slučaj odloženog epiduralnog hematoma lokalizovanog u zadnjoj lobanjskoj jami

Milenko Stanić¹, Lidija Mikić¹, Sofija Marković¹, Kristina Krstić¹, Marina Stojić¹, Aleksandra Živković², Vesna Libek³, Vuk Aleksić¹

¹ Služba neurohirurgije, Kliničko bolnički centar Zemun, Beograd, Srbija

² Služba anesteziologije, Kliničko bolnički centar Zemun, Beograd, Srbija

³ Služba transfuziologije, Kliničko bolnički centar Zemun, Beograd, Srbija

Apstrakt

Prikazujemo slučaj muškarca starosne dobi 51 godinu koji je zadobio višestruke povrede mozga nakon pada sa visine od 5 metara. Pacijent je lečen konzervativno, barbituratnom sedacijom, antiedematoznom i drugom suportivnom terapijom i dobro se oporavio. Ipak, petnaest dana nakon povrede mozga, kontrolna kompjuterizovana tomografija mozga (CT) otkrila je epiduralni hematoma zadnje lobanjske jame sa desne strane, bez znakovna kompresije mozga i pomeranja srednje linije. Pošto je pacijent bio u dobrom stanju, bez tegoba, sa normalnim neurološkim nalazom, a kako novi hematoma nije pokazivao znake kompresije mozga, pacijent je opserviran nekoliko dana, nakon čega je u dobrom stanju otpušten iz bolnice. Prema literaturi, a što je u skladu i sa našim slučajem, prelom okcipitalne kosti, antiedematozna terapija i sedacija pacijenta su faktori rizika za nastanak odloženog epiduralnog hematoma zadnje lobanjske jame nakon povrede mozga, pa u sličnim slučajevima predlažemo da se kontrolni CT endokranijuma radi češće. Najčešća lokalizacija epiduralnih hematoma je u temporalnoj regiji usled povrede srednje meningealne arterije kod preloma temporalne kosti. Druge lokalizacije epiduralnih hematoma su retke. Epiduralni hematomi zadnje lobanjske jame su izuzetno redak nalaz. Takođe, većina epiduralnih hematoma ima akutnu kliničku sliku, a odloženi epiduralni hematomi predstavljaju atipičan nalaz. Dakle, odloženi epiduralni hematomi zadnje lobanjske jame su jedinstveni nalaz sa incidencom manjom od 0,1% svih epiduralnih hematoma.

Ključne reči: epiduralni hematoma, epiduralni hematoma zadnje lobanjske jame, odloženi epiduralni hematoma.

Introduction

Epidural hematomas occur most commonly after head trauma^{1,2}. Usual occurrence of epidural hematoma is result of the middle meningeal artery injury due to the fracture of temporal bone³. Rare form of epidural hematomas can occur in the posterior cranial fossa⁴. These infratentorial hematomas represent approximately 0,2% of intracranial hematomas, and about 10% of all epidural hematomas^{1,2,4}. In most cases posterior fossa epidural hematomas have acute presentation and due to their expansion towards the vital brain structures, can often be fatal¹. However, in extremely rare cases, the initial brain computed tomography (CT) scan do not show any signs of epidural hematoma, but it can be seen on the control CT scans after some time^{4,5}. We present a case of a patient who developed a delayed epidural hematoma located in posterior cranial fossa.

Case report

The patient (male, 51 years old) was admitted to Clinical hospital center Zemun after falling from a height of 5 meters. At the admission he was conscious (Glasgow coma scale - GCS 15) and had retrograde amnesia. He didn't show any signs of neurological deficit, and complained of back pain. Initial head CT scan showed signs of multiple fractures of the right occipital bone with propagation to the right temporal bone, including the right mastoid region, and to the base of the skull. Pneumocephalus was seen in the left temporobasal region. He also had diffuse traumatic subarachnoid hemorrhage dominantly in the region of the left sphenoid fossa and small acute subdural hematoma in the same region, brain contusions in the left frontal lobe and right hemisphere of cerebellum (Figure 1.). Trauma scan of whole body was also performed and showed signs of left scapulae fracture, multiple rib fractures, as well as fracture of Th11 and L2 vertebrae without dislocation and without signs of the spinal cord injury. Parenchymal organs didn't show signs of trauma, except for small zones of opacification in the right lung.

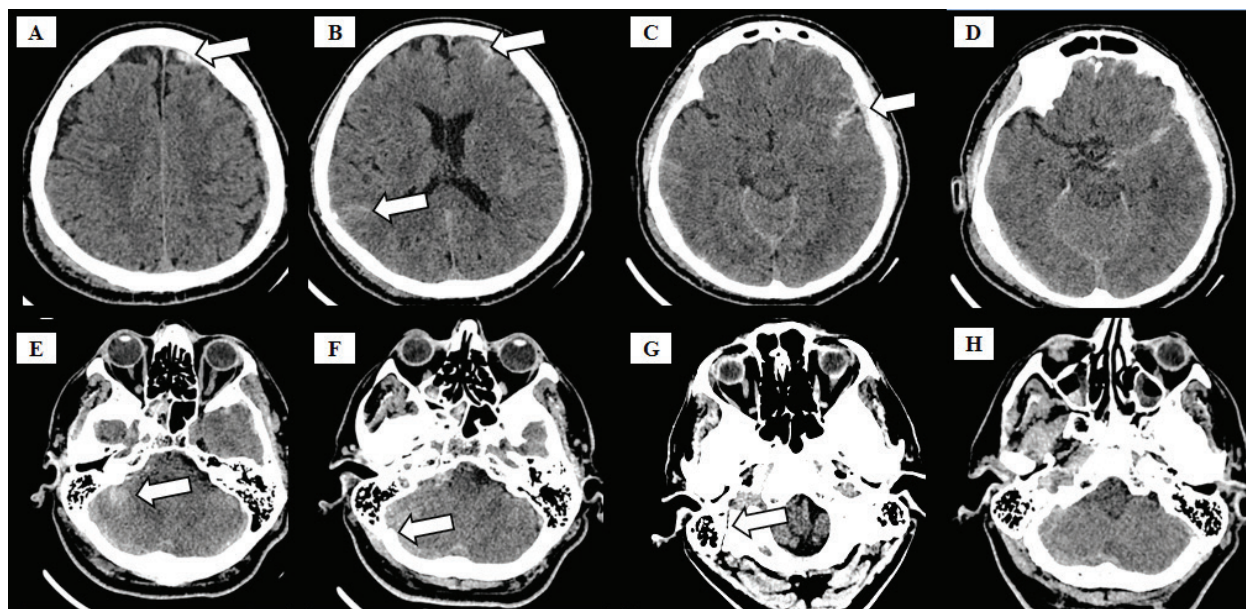


Figure 1. Initial brain CT scan. (A) Frontal brain contusion (contra coup lesion). (B) Arrows are pointing at traumatic subarachnoid hemorrhage. (C) Pneumocephalus, subarachnoid hemorrhage and laminar acute subdural hematoma (D) Traumatic subarachnoid hemorrhage in left Sylvian fissure. (E) Contusion of right cerebellar hemisphere (coup lesion). (F) Fracture of occipital bone without signs of epidural hematoma. (G) Right mastoid fracture. (H) Posterior fossa without signs of epidural hematoma.

During the first several hours after the admission, the patient became slightly disoriented and control brain CT scan was performed, and the finding was stationary. Due to deterioration, we decided to treat patient with barbiturate sedation, so patient was sedated for 3 days, after which he woke up and presented conscious, oriented, and communicative, without signs of any neurological deficit. He was treated orthopedically with thoracolumbar bracing and was regularly controlled by the otorhinolaryngology specialist. Fortunately, no signs of otoliquorrhea occurred. Control CT scan of the head was done five days after injury and showed signs of recovery (Figure 2)..

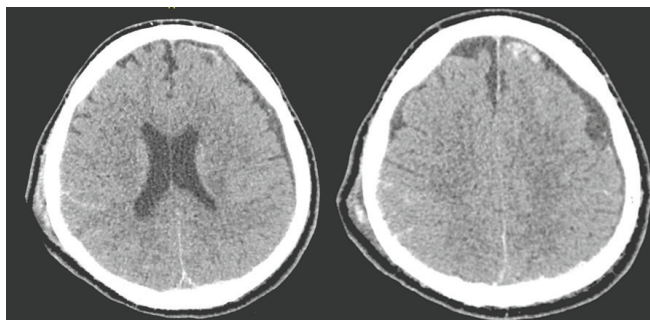


Figure 2. First control brain CT scan showing regression of brain contusion, subarachnoid hemorrhage, pneumocephalus and acute subdural hematoma.

Fifteen days after the trauma, another control brain CT scan was performed, and it showed signs of regression of brain contusions and traumatic subarachnoid hemorrhage, but it also showed a laminar subdural hematoma in the left parietal region, as well as an exceedingly uncommon finding of small epidural hematoma in the posterior cranial fossa on the right side, 8,7 mm in diameter, without compressive effect on brain parenchyma (Figure 3.). Since hematomas didn't show any form of compression or clinical significance, the conservative treatment was continued, and after observation for several days, the patient was discharged from the hospital without any complaints and with normal neurological finding.

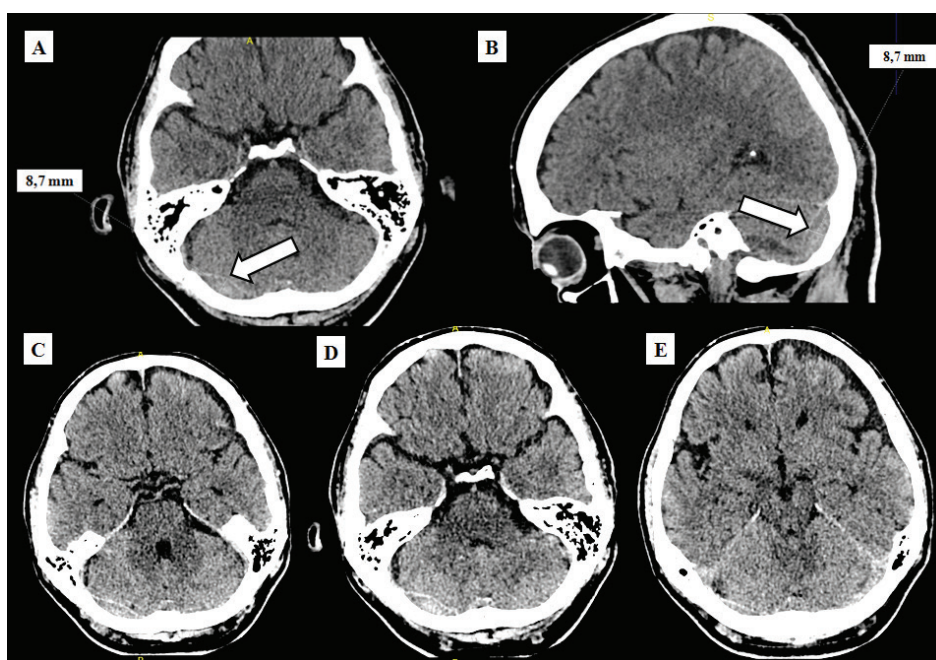


Figure 3. Control brain CT scan fifteen days after trauma showing unusual finding of delayed posterior fossa epidural hematoma near the fracture of occipital bone on the right side. (A) Arrow is showing epidural hematoma in axial plane. (B) Posterior fossa epidural hematoma is seen on sagittal plane. (C-E) Delayed posterior fossa epidural hematoma.

Discussion

Although this case of delayed epidural hematoma in the posterior cranial fossa didn't show clinical significance, and the patient didn't have any symptoms of brain damage due to its presence, it is important to present the case regarding its extremely rare occurrence. Epidural hematomas of the posterior cranial fossa represent about 10% of all epidural hematomas^{1,2}, and delayed form of hematoma, defined as hematoma found on control brain CT scan, without signs of hematoma on initial CT finding are exceedingly uncommon. In the large study of Kirchelli et al. the incidence of the epidural hematomas located in the posterior cranial fossa is between 4 and 12% of all epidural hematomas⁴. Borovich et al. found that the delayed presentation can be seen in less than 10% posterior fossa epidural hematomas, which is then less than 1% of all epidural hematomas. Most commonly epidural hematomas of posterior fossa are of acute onset^{5,6}. Hooper made a classification of posterior fossa epidural hematomas based on the time the symptoms occur after the injury, and divided them into acute, presenting in the first 24 hours, subacute, when symptoms occur in less than 7 days, and chronic in which symptoms occur more than 7 days after the injury⁷. However, delayed onset epidural hematomas do not necessarily need to manifest any symptoms, and since they are not seen on the first brain CT scan after injury, they appear later on the CT scans done as control imaging^{4,5}. In our case, the patient didn't have any symptoms fifteen days after the injury, but the control CT scan showed 8,7 mm wide epidural hematoma in the posterior cranial fossa, without clinical significance and without signs of brain compression. According to Hoopers classification this was chronic type of epidural hematoma. Only conservative treatment was conducted. Regarding Kirchelli et al. most patients with delayed onset posterior fossa epidural hematomas had at least one symptom, such as nausea, vomiting or disorientation and all the cases undergo surgery to evacuate the hematoma. Our case showed that patient with delayed epidural hematoma located in the posterior cranial fossa can be totally asymptomatic with normal neurological finding. Nevertheless, Bor-Seng-Shu and others stated that there is an increase in cases of delayed epidural hematomas of posterior fossa that do not show mass effect and are treated conservatively. However, all three of their patients that were treated conservatively were children, for which is generally believed to have the better prognosis⁸. Although most cases of delayed onset posterior fossa epidural hematomas need to be seriously monitored and treated, even in the 1982 Bullock et al. stated that there are cases with minimal signs and symptoms⁹. It is necessary to develop a scoring system based on the low and high risk criteria for deterioration, however, since these findings are very rare, data from prospective studies are lacking. Wong gave the CT criteria for treating posterior fossa epidural hematomas conservatively. He found that it is best to treat patient conservatively if the hematoma has less than 15 mm thickness, less than 10 ml volume and if the midline shift is less than 5 mm¹⁰. There are other predictive factors, such as the age of the patient, and level of consciousness at the admission^{1,8}. Our patient was a middle-aged man with GCS 15, and he was feeling relatively well considering all the injuries he suffered. According to Wong criteria's, our patient had indication for conservative treatment, although this criteria's are not tested in delayed type of epidural hematomas.

Kirchelli et al. found that probability of delayed posterior fossa epidural hematoma development after linear fracture is more than 10 times greater than the probability of delayed supratentorial epidural hematoma development after a supratentorial fracture¹. Fracture of the occipital bone is definitely the greatest risk factor, and it is suggested that every patient with occipital swelling or injury to the occipital region undergoes brain CT scan, and if the fracture is present, occurrence of delayed hematomas should be kept in mind⁶. In our case patient had typical fracture of occipital bone. One of the most extensive studies to the pathogenesis of the delayed posterior fossa epidural hematomas was of Borovich et al. They suggested that the fracture of the occipital bone is one, but not only contributing factor for delayed epidural hematoma located in the posterior fossa development. Many other factors, such as hyperventilation, mannitol treatment, surgical decompression, otorrhoea, low blood pressure and usage of thiopental can contribute to the development of delayed epidural hematoma in posterior cranial fossa⁵. The main hypothesis was that these factors led to loss of the tamponade effect of the

brain tissue towards the small blood vessels and caused bleeding^{5,11}. In our case the patient was treated with barbiturate sedation and mannitol, which may have been contributing factors. There are also references from the literature that describe cases of delayed posterior fossa epidural hematoma after decompression craniectomy^{12,13}, which furthermore approves Borovich's theory. Khawaja and others found that 87,5% patients with posterior fossa epidural hematoma had other craniocerebral injuries, and that the direct injury to the occipital region is the most common cause of posterior fossa epidural hematoma². Falling from a height and traffic incidents represent typical mechanisms of trauma^{4,6,8}. The patient in our case had fallen from a height of 5 meters and had a direct impact into occipital region, resulting in a fracture of occipital and temporal bone. He showed multiple substrates of craniocerebral injury, coup and contra coup lesions, and developed a delayed epidural hematoma at the site of the fracture, which is all consistent with the data from the literature. It is interesting that there is a greater risk for men to develop a posterior fossa epidural hematoma than for women, and that most patients are younger than 50 years^{1,4,6}. Our patient is 51-year-old male, so the case is almost typical.

It is important to note that in the modern age, with wide use of the CT scans, it is easier to diagnose posterior fossa epidural hematoma, and to treat them in time, preventing life threatening complications. There is a clear difference in prognosis of the cases described by Campbell and others in 1953 where the diagnosis was established mainly by the clinical picture without the use of CT scan. Many patients died, and others had worse prognosis. Today it is easier to recognize and manage all forms of epidural hematomas. We recommend more frequent control brain CT scans in patients with occipital bone fractures, especially if patient is sedated, since in such cases neurologic exam is not valid.

Literatura

1. Ašanin B. Traumatic epidural hematomas in posterior cranial fossa. *Acta Clin Croat.* 2009;48(1):27–30.
2. Khwaja HA, Hormbrey PJ. Posterior cranial fossa venous extradural haematoma: an uncommon form of intracranial injury. *Emerg Med J.* 2001;18(6):496–497.
3. Jacobson WHA. On middle meningeal haemorrhage. *Guys Hosp Rep.* 1886;43:147–308.
4. Kircelli A, Özel Ö, Can H et al. Is the presence of linear fracture a predictor of delayed posterior fossa epidural hematoma. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2016;22(4):355–360.
5. Borovich B, Braun J, Guilburd JN et al. Delayed onset of traumatic extradural hematoma. *J Neurosurg.* 1985;63(1):30–34.
6. Bor-Seng-Shu E, Aguiar PH, De Almeida Leme RJ, et al. Epidural hematomas of the posterior cranial fossa. *Neurosurg Focus.* 2004;16(2).
7. Hooper RS. Extradural hemorrhages of the posterior fossa. *Br J Surg.* 1954; 42:19–26.
8. Malik NK, Makhdooni R, Indira B, et al. Posterior fossa extradural hematoma: our experience and review of the literature. *Surg Neurol.* 2007;68(2):155–158.
9. Bullock R, Van Dellen JR. Chronic extradural hematoma. *Surg Neurol.* 1982; 18(4):300–302.
10. Wong CW. The CT criteria for conservative treatment – but under close clinical observation – of posterior fossa epidural hematoma. *Acta Neurochir (Wien)* 1994;126:124–7.
11. Cervantes LA. Concurrent delayed temporal and posterior fossa epidural hematomas: Case report. *J Neurosurg.* 1983;59(2): 351–353.
12. Wu R, Shi J, Cao J, et al. Two occurrences of delayed epidural hematoma in different areas following decompressive craniectomy for acute subdural hematoma in a single patient: a case report. *BMC Surg.* 2017;17(1).

13. Campbell E, Whitefield RD, Greenwood R. Extradural Hematomas of the Posterior Fossa. Ann Surg. 1953; 138(4):509.

Corresponding author:

Vuk Aleksić

Department of Neurosurgery, Clinical Hospital Center Zemun,

Vukova 9, Belgrade, Serbia

Phone: +381 (0)65 220 7845

E-mail: aleksicvuk@hotmail.com

Histološke tehnike: Imunocitohemijska bojenjaDimitrije Milenković¹, Vanja Stanojević², Biljana Drobac²¹Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu (student), Srbija²Služba kliničke patologije KBC Zemun, Srbija**Apstrakt**

Cilj ovog seminarskog rada je da prikaže osnovne metodologije imunocitohemijskih i imunohistohemijskih bojenja, preduslove za uspešnost u njihovom izvođenju i praktičan značaj njihove primene u rutinskoj praksi. Nasuprot ICH, ICC detektuje molekule u ćelijama bez mogućnosti analize mikrookruženja. Osnovna razlika između ICC i IHC je što se IHC uzvodi na tkivu bez destrukcije histološke arhitekture i moguće je i analiza ekspresije molekula i u mikrookruženju. Imunohemijska bojenja su moćna tehnika koja se rutinski koristi za otkrivanje, utvrđivanje lokalizacije i određivanje broja (kvantifikacija) ćelijskih makromolekula u očuvanim tkivima. Bez obzira na specifičnu metodu koja se koristi, prvi korak ove tehnike je uvek, selektivno vezivanje primarnog antitela sa njegovom specifičnom antigenom. Imunohistohemija (IHC) je metoda koja se koristi za određivanje ekspresija biomarkera u tkivu. Ona se koristi u istraživačke i dijagnostičke svrhe u patologiji i srodnim granama medicine.

Ključne reči: Imunohistohemija, imunocitohemija, tehnike

Histological techniques: Immunocytochemical stainingDimitrije Milenkovic¹, Vanja Stanojevic², Biljana Drobac²¹ Faculty of Dentistry, University of Belgrade (student), Serbia² department of Clinical Pathology, Clinical Hospital Center Zemun, Serbia**Abstract**

The aim of this seminar is to present the basic methodologies of immunocytochemical and immunohistochemical staining, prerequisites for success in their performance and the practical importance of their application in routine practice. The main difference between ICC and IHC is that IHC is performed on tissue without destroying the histological architecture and it is possible to analyze the expression of molecules in the microenvironment as well. Immunocytochemical staining is a powerful technique routinely used to detect, localize, and quantify (quantify) cellular macromolecules in preserved tissues. Regardless of the specific method used, the first step of this technique is always the selective binding of the primary antibody to its specific antigen. Immunohistochemistry (IHC) is a method used to determine the expression of biomarkers in tissue. It is used for research and diagnostic purposes in pathology and core branches of medicine.

Key words: Immunohistochemistry, immunocytochemistry, techniques

Uvod

Imunocitohemija (ICC) i imunohistohemija (IHC) su metode kojima se specifično vizualizuje distribucija i količina određenog molekula u ćeliji ili tkivu korišćenjem specifične reakcije antigen-antitela. Imunohistohemija je molekularna tehnika koja kombinuje principe i tehnike imunologije i biohemije u cilju identifikacije molekula u ćelijama i tkivima. Lokalizacija antigena (molekula) se postiže upotrebom antitela koje se vezuje za postojeći, specifičan antigen, a primenom reagenasa za vizualizaciju mi pod mikroskopom vidimo lokalizaciju vezivanja i imamo mogućnost da je i kvantitativno odredimo¹. Osnovna razlika između ICC i IHC je što se IHC uzvodi na tkivu bez destrukcije histološke arhitekture i moguće je i analiza ekspresije molekula i u mikrookruženju. Nasuprot ICH, ICC detektuje molekule u ćelijama bez mogućnosti analize mikrookruženja². ICC postaje nezamenljiva pomoćna metoda za postavljanje dijagnoze i procenu prognostičkih parametara kod pacijenata kod koji su samo citološki uzorci dostupni za dijagnostičku obradu³. Poseban značaj dijagnostičke primene ICC se opisuje kod karcinoma pluća iz sadržaja bronhoalveolarnog aspirata⁴.

Cilj ovog seminarskog rada je da prikaže osnovne metodologije imunocitohemijskih i imunohistoemijskih bojenja, preduslove za uspešnost u njihovom izvođenju i praktičan značaj njihove primene u rutinskoj praksi.

Materijal i metode

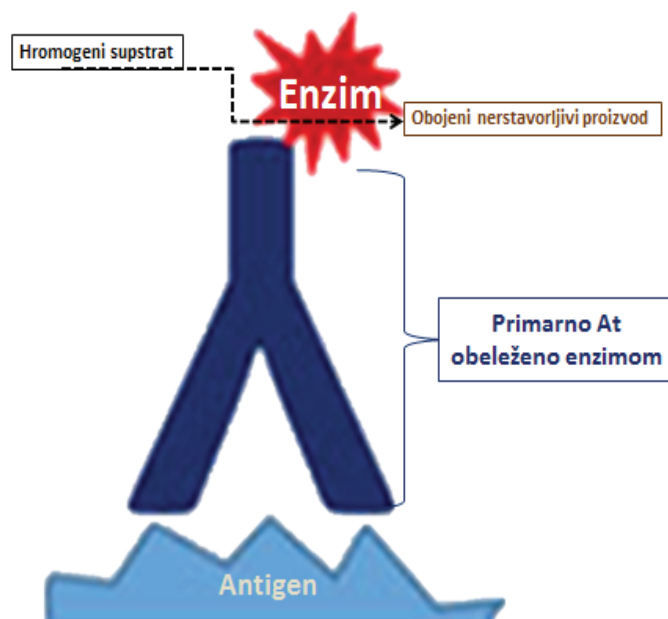
Za potrebe pisanja ovog seminarskog rada je urađen sistematsko pretraživanje akademskih revijalnih članaka, dostupnih na internetu korišćenjem ključnih reči: imunocitohemija, osnovni protokol i praktična primena (engl. Immunocytochemistry, basic protocol and practical application) uz dodatne zahteve da članci budu u pdf formatu. Mnogi od njih nisu bili dostupni za preuzimanje. Korišćenjem ključne reči za slobodno preuzimanje (engl. free download) su izabrani članci koji su navedeni u literaturi. Takođe korišćeni su i elektronski nastavni materijali dobijeni od mentora.

Rezultati

Osnovni principi ICC i IHC

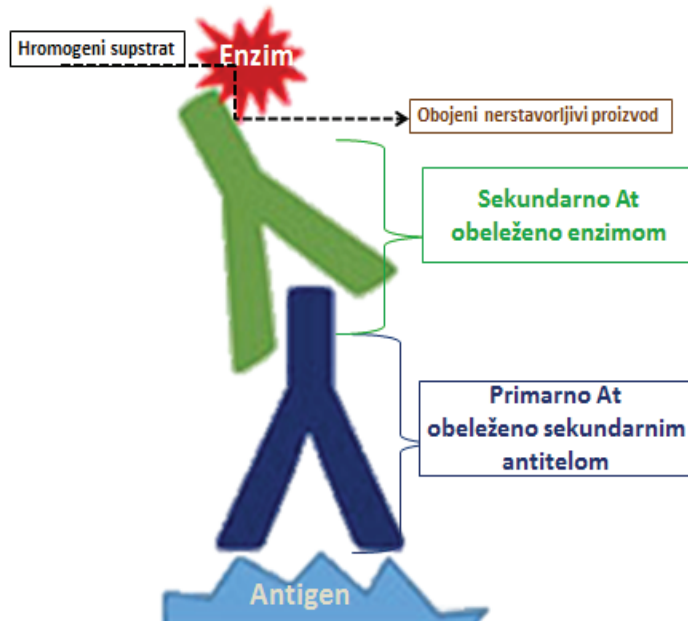
Imunohemijska bojenja su moćna tehnika koja se rutinski koristi za otkrivanje, utvrđivanje lokalizacije i određivanje broja (kvantifikacija) ćelijskih makromolekula u očuvanim tkivima. Bez obzira na specifičnu metodu koja se koristi, prvi korak ove tehnike je uvek, selektivno vezivanje primarnog antitela sa njegovom specifičnom antigenom. Ova interakcija se potom može vizuelizovati, direktno ili indirektno, sa hromogenom reakcijom koju katalizuju vezujući enzimi kao što su peroksidaza rena (HRP) ili alkalna fosfataza (AP). Hromogena reakcija podrazumeva da određeni supstrat pod dejstvom enzima menja boju i mi na taj način možemo da ga analiziramo u citološkim ili tkivnim uzorcima. Glavni koncept svih metoda je direktna i indirektna metoda bojenja⁵.

U slučaju **Direktna metode**, samo primarno antitelo (AtP) je obeleženo HRP ili AP enzimima (Slika 1.).



Slika 1. Direktna imunohemijska metoda

U praksi se mnogo češće koristi **Indirektna metoda**. Ona je malo složenija i u odnosu na Direktnu metodu jer sadrži jednu fazu više. Primarno antitelo se ne obeležava enzimom nego se obeležava sekundarnim antitelom



Slika 2. Jednostavna Indirektna metoda

Zajedničko za obe reakcije je da se na kraju hromogeni supstrat pod dejstvom enzima menja u nerastvorljivi obojeni precipitat i na taj način se vizuelizuje ciljani antigen. Indirektna metoda se češće koristi jer obezbeđuje pojačan signal i veću osetljivost. Ovom metodom se pojačava signal i osetljivost zato što nekoliko sekundarnih antitela može da se veže za različite epitope primarnog antitela.

Nekoliko najčešće korišćenih metoda detekcije su prikazane u Tabeli 1.

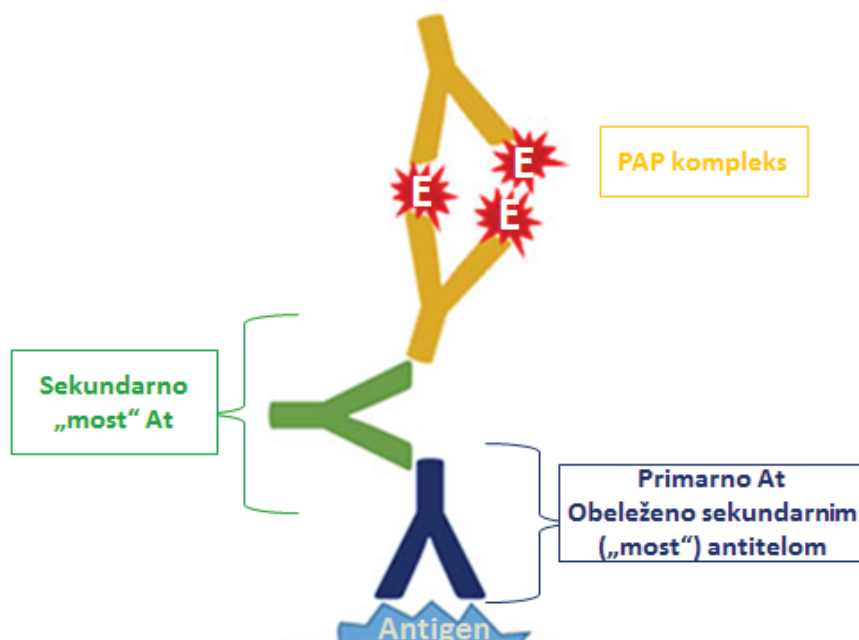
Naziv metode	Skraćenica
Metoda detekcije peroksidaza/antiperoksidaza tehnikom	PAP metoda
Detekcioni metod koji koristi Avidin-biotin kompleks	ABC metoda
Metod detekcije obeleženim streptavidin biotinom	LSAB metoda
Detekcioni metod baziran na polimerima	PBD metod

Tabela 1. Metode imunocito i imunohistohemijskog bojenja

Metode se međusobno razlikuju u svojim tehničkim performansama, ali i u odnosu na osetljivost, specifičnost i prateće fenomene. U daljem tekstu će biti ukratko opisana tehnika za svaku metodu.

PAP metoda

Sternberg je bio pionir kada je sedamdesetih godina 20-tog veka uveo PAP metodu⁶. U ovoj metodi, koja je složena indirektna metoda, se kompleks peroksidaza/antiperoksidaza povezuje sa primarnim antitelom preko sekundarnog tzv. „most“ (premošćavajućeg antitela). Koristeći bivalentna svojstva IgG, PAP kompleks sadrži tri molekula peroksidaze i dva anti-peroksidazna antitela (Slika 3).



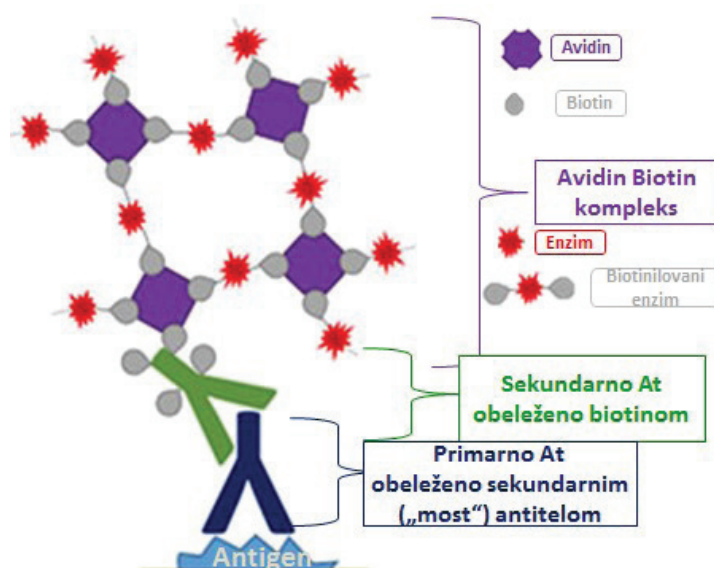
Slika 3. PAP metoda

U poređenju sa jednostavnom indirektnom detekcijom (kada je enzim direktno povezan sa sekundarnim antitelom), ovaj metod omogućava veću osetljivost jer je nekoliko molekula enzima lokalizovano po antigenskom mestu. Pored toga, pošto enzim nije hemijski modifikovan, postoji mali rizik od smanjenja njegove uobičajene aktivnosti.

ABC metoda

Ova, vrlo popularna metoda se zasniva na skoro nepovratnoj nekovalentnoj vezi između biotina i avidina⁷. Avidin je veliki tetramerni glikoprotein (67-68 kDa) koji se nalazi u belancima jaja vodozemaca, ptica i gmizavaca. Svaka podjedinica može da veže molekul biotina sa izuzetno visokim afinitetom, tako da se čak i četiri molekula biotina mogu vezati za isti molekul avidina. Biotin je mali vitamin (~244 Da, koji se takođe naziva vitamin H ili B7) koji deluje kao esencijalni koenzim za karboksilaze sisara u glukoneogenezi, sintezi masnih kiselina i metabolizmu aminokiselina. Nalazi u tkivima sisara u malim količinama, sa nešto višom koncentracijom u jetri. Zahvaljujući svojoj umerenoj veličini, može se konjugovati sa drugim makromolekulima bez promene sopstvene aktivnosti.

ABC metoda je metoda detekcije u tri koraka. U prvom koraku primarno antitelo se vezuje za antigen u tkivu. U drugom koraku za primarno antitelo se vezuje sekundarno antitelo koje sadrži biotin (koristi se termin biotinilovano antitelo). Istovremeno i enzim je obeležen biotinom (biotinilovan). U trećem koraku avidin se sa velikom snagom vezuje za biotin na sekundarnom antitelu, ali i za biotine na enzimima. Kako je avidin tetramer, on može da veže četiri biotinilovana biotina i tako se formiraju velike ABC "rešetke" koje sadrže nekoliko enzima, što snažno pojačava signala na antigenom mestu (Slika 4.).



Slika 4. ABC metoda

Povišen odnos enzim:antitelo dovodi do visoke osetljivosti i to je glavna prednost ove metode koja se i dalje najčešće koristi kako u istraživanju tako i u dijagnostici.

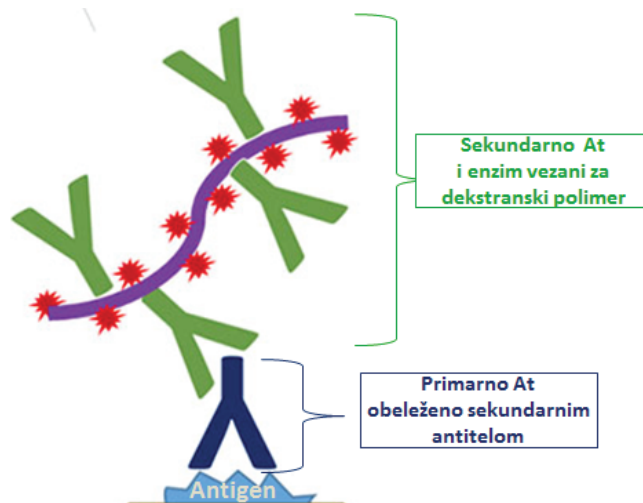
LSAB metoda

LSAB metoda se može smatrati usavršenom ABC metodom. Glavna razlika je što se umesto avidina koristi streptavidin. Potreba za usavršavanjem ABC metode je nastala zato što se javlja problem difundovanja velike ABC strukture kroz tkivo. Štaviše, prisustvo endogenog biotina (onog koji već postoji u tkivu) je potencijalni izvor javljanja pozadinskog bojenja. Takođe, sa svojom visokom izoelektričnom tačkom ($pI=10$), avidin je pozitivno naelektrisan i može da veže negativno naelektrisane molekule (npr. nukleinske kiseline). Pored toga, njegov deo ugljenih hidrata može da stupa u interakciju sa drugim molekulima kao što su lektini. Ovi problemi povezani sa avidinom mogu se prevazići primenom LSAB metode. Streptavidin koji se koristi u LSAB metodi je tetramerni protein izolovan iz bakterije *Streptomyces avidinii*. Ima malu homologiju sekvenci sa avidinom, ali su njihove kvarterne strukture veoma slične. Streptavidin, takođe može da veže četiri molekula biotina sa visokim afinitetom, ali nije glikoziliran (čime se eliminišu nespecifične interakcije sa molekulima sličnim lektinu) i ima neutralan pI (čime se ograničava rizik od elektrostatičkog vezivanja). Dakle, LSAB metoda smanjuje probleme sa bojenjem pozadine i deset puta je osetljivija od ABC metode. Slično ABC strategiji, ovo je postupak u tri koraka: biotinilovano sekundarno antitelo prepoznaje primarno antitelo, a streptavidin je direktno konjugovan sa enzimom⁸.

PBD metoda

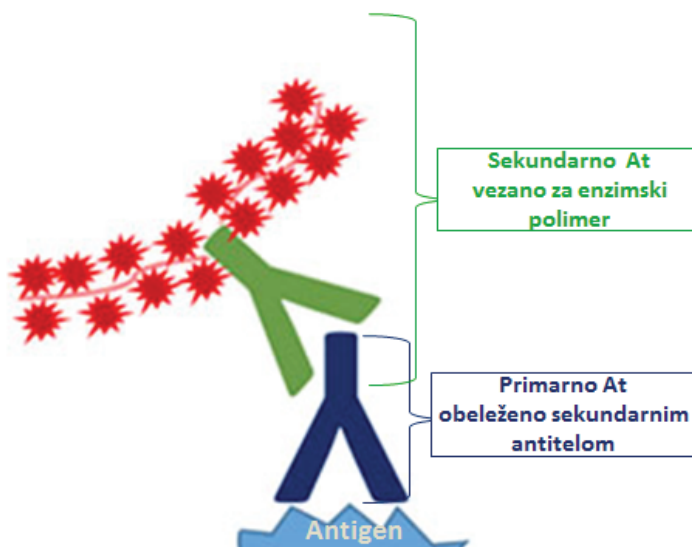
Uprkos poboljšanju osetljivosti, LSAB metoda daje lažne pozitivnih rezultata zbog prisustva endogenog biotina. Iako se koriste specifične procedure blokiranja aktivnosti endogenog biotina, ovaj potencijalni problem ostaje posebno kada se boje tkiva bogata biotinom (npr. jetra i bubrezi) ili u delovima smrznutog tkiva, u kojima je biotin bolje očuvan u poređenju sa uzorcima ukalupljenim u parafin. Potreba za specifičnom, osetljivijom i bržom metodom dovela je do razvoja metode detekcije zasnovane na polimerima, koja u potpunosti zaobilazi prepoznavanje biotina i koristi polimere za povećanje odnosa enzim:antitelo. Jedan od načina da se iskoristi tehnologija polimera je korišćenje kao velikog oslonca molekula dekstrana, konjugovanog i do 20 sekundarnih antitela i 100 molekula enzima (Slika 5.). Ovaj metod omogućava izuzetno osetljivu detekciju i podrazumeva protokol u dva koraka, brži je od do sada

opisanih metoda. Jedan od mogućih nedostataka je visoka molekularna težina dekstrana, koja može otežati prodiranje polimera u tkivo i interakciju sa antigenima u unutrašnjosti ćelije (npr. nuklearnim antigenima). Veličina polimera takođe smanjuje gustinu enzima na mestu primarnog antitela.



Slika 5. PBD metod

Daljim razvijanjem PBD metode ona se usavršavala u cilju dobijanja kompaktnijih kompleksa antite-lo-enzim. Uvedena je polimerizacije enzima u malim linearnim molekulima i vezivanja ovih kratkih polimera za antitela, čime se dobija visoka gustina aktivnih reportera i minimizira stereo interferencija polimera (Slika 6.). Ova, druga generacija tehnike detekcije zasnovane na polimerima snažno povećava osetljivost, specifičnost i intenzitet signala IHC-a, održavajući protokol u dva koraka prilagođen korisniku.



Slika 6. PBD metod druge generacije

Primena imunohemijskih bojenja u rutinskoj i istraživačkoj praksi

U današnje vreme većina laboratorija koristi automatizovano bojenje u aparatima za imunohistohemiju različitih poznatih svetskih proizvođača (Slika 7.). Bez obzira na način izvođenja ICH i IHH bojenja postoje prorokoli koje moraju da se poštuju.

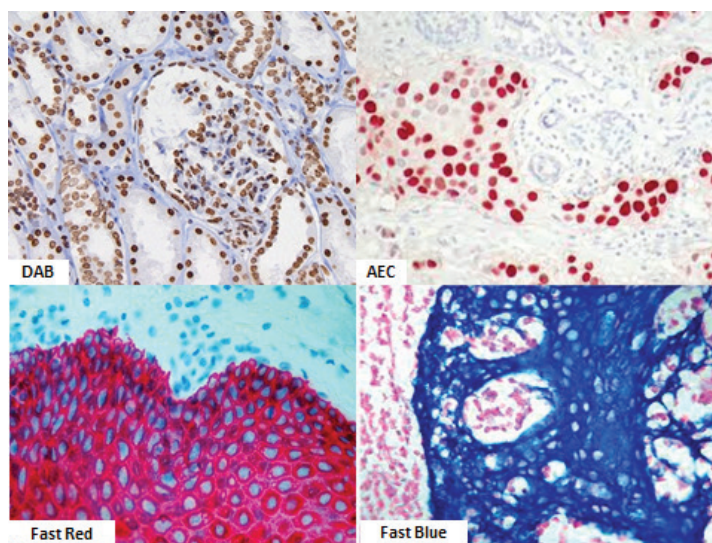


Slika 7. Aparati za imunocitohemijska i imunohistohemijska bojenja

Značaj osiguranja kvaliteta i standardizacija pri izvođenju imunohistohemijskih bojenja

Od početka razvoja imunohistohemije je postojala zabrinutost u vezi sa ponovljivošću primenjenih imunohistohemijskih metoda na uzorke tkiva fiksiranih u formalinu i ukalupljenim u parafin. Posledica nestandardizovanih postupaka u fiksaciji, obradi i bojenju je dovođila do loše ponovljivost, kako u jednoj laboratoriji, tako i između različitih laboratorija. Osiguranje kvaliteta je preduslov za bazična istraživanja, klinička ispitivanja i direktnu dijagnostiku bolesti kod pacijenata. U poslednje 3 decenije je održano više konferencija koje su se bavile ovom temom i tražile konstruktivna rešenja. To je dovelo do preporuka za proizvođače u vezi sa preciznim opisom i validacijom IHC reagenasa⁹.

To je danas dovelo do razvoja brojnih referentnih standarda i akreditacija laboratorija. Analitički proces ima 3 faze: preanalitičku, analitičku i postanalitičku¹⁰. U preanalitičkoj fazi se tkivo priprema (ili citološki razmazi) za imunohistohemijska bojenja. Ta faza podrazumeva uzimanje isečaka iz tkiva, pripremu razmaza, fiksaciju u neutralnom puferovanom formalinu, pripremu parafinskih kalupa i sečenje na 4 mikrona uz nanošenje tkivnih preseka na pločice kako bi se pristupilo bojenju, tj analitičkoj fazi.



Slika 8. Imunocitološka i imunohistohemijska bojenja korišćenje različitih hromogena za vizuelizaciju
<https://www.google.rs/search?q=immunohistochemistry+HROMOGEN>

Svako imunohistohemijsko bojenje ima svoj predtretman koji omogućava da se tkivo oslobodi dejstva endogene peroksidaze, da se oslobode antigena mesta i niz drugih postupaka i u moderno vreme se to obavlja u delovima aparata koji se naziva PT modul. Bojenje se vrši u aparatima koji su dizajnirani za veliku broj komercijalnih antitela. Po završenom bojenju se pod mikroskopom analiziraju dobijena bojenja (Slika 8.) i tumače nalazi.

Zaključak

Imunohistohemija (IHC) je metoda koja se koristi za određivanje ekspresija biomarkera u tkivu. Ona se koristi u istraživačke i dijagnostičke svrhe u patologiji i srodnim granama medicine. Faktori koji utiču na imunohistohemijska bojenja počinju u operacionoj sali i završavaju se tumačenjem bojenja od strane patologa, što na kraju dovodi do odluke o lečenju od strane onkologa. Svi koji se bave imunohistohemijom moraju biti srodni sa svakom stepenicom procesa u svim fazama analitičkog procesa, vodeći računa o protokolima i kontroli kvaliteta.

Literatura

1. Marinkovic T. Osnovi imunohistohemije. *Materia Medica* 2008;24(3):27-32.
2. Kim SW, Roh J, Park CS. Immunohistochemistry for Pathologists: Protocols, Pitfalls, and Tips. *J Pathol Transl Med* 2016;50(6):411-418.
3. Srebotnik Kirbiš I, Rodrigues Roque R, Bongiovanni M, Strojan Fležar M, Cochand-Priollet B. Immunocytochemistry Practices in European Cytopathology Laboratories—Review of European Federation of Cytology Societies (EFCs) Online Survey Results With Best Practice Recommendations. *Cancer Cytopathol* 2020;128(10):757-766.
4. Metovic J, Righi L, Delsedime L, Volante M, Papotti M. Role of immunocytochemistry in the cytological diagnosis of pulmonary tumors. *Acta Cytol.* 2020;64(1-2):16-29.
5. Key M. Immunohistochemistry Staining Methods. In. 4rd Edition, Boenisch T. ed., Dako Corporation, Carpinteria, 2006.pp. 66-70.
6. Sternberger LA, Hardy PH, Cuculis JJ, Meyer HG. The unlabeled antibody-enzyme method of immunohistochemistry. Preparation and properties of soluble antigenantibody complex (horseradish peroxidase-antihorse-radish peroxidase)and its use in identification of spirochetes. *J Histochem Cytochem* 1970;18:31 5.
7. Hsu SM, Raine L, Fanger H. Use of avidin-biotin peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques. A comparison between ABC and un labeled antibody (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem* 1981;29:577 -80.
8. Esposito R. What are the different detection methods for IHC?<https://www.enzolifesciences.com/science-center/technotes/2015/november/10-tips-for-successful-immunohistochemistry/>
9. Taylor CR. Quality assurance and standardization in immunohistochemistry.A proposal for the annual meeting of the biological stain commission, june, 1991. *Biotech Histochem* 1992;67:110-7.
10. CR Taylor, Rudbeck L. Immunohistochemical Staining Methods, Sixth Edition. Copyright 2013 | Dako Denmark A/S, An Agilent Technologies Company.

Autor za korespondenciju:

Vanja Stanojević

Služba kliničke patologije KBC Zemun

e-mail: vanjarobi@gmail.com

Časopis „Materia Medica” izlazi tri puta godišnje i objavljuje radove iz različitih oblasti biomedicine. Za publikovanje se primaju sledeće vrste radova: uvodnici (do 5 strana), originalni radovi (do 10 strana), revijalni radovi (do 12 strana), seminarski radovi (do 10 strana) prikazi slučaja (do 5 strana), pisma uredniku (do 2 strane), prikazi knjiga (do 2 strane), dopisi za rubriku u spomen - „In memoriam” (do 5 strana), istorija medicine (do 5 strana) i konferencijska saopštenja (do 5 strana). Uređivački odbor se striktno pridržava principa Dobre naučne prakse. Kada pripremaju rad za publikovanje autori moraju da se pridržavaju uputstva koje je predložio Internacionalni komitet za urednike medicinskih časopisa, a koje je publikovano na web sajtu Internacionalnog komiteta urednika medicinskih časopisa <http://www.icmje.org/>

UPUTSTVO ZA PRIPREMU RUKOPISA

Koristite Time New Roman, font 12, justify orijentaciju (Ctrl + J) i prored 1,5

1. strana

Naslov rada (do 12 reči ili 100 slovnih mesta sa proredima, pisati malim slovima poštujući pravopis o velikim slovima, ne stavljati tačku na kraju)

Prvi A. Autor¹, Drugi B. Autor², Treći C. Autor³... (puno ime i prezime sa srednjim slovom)

¹ Ustanova iz koje su autori (pun naziv)

² Ustanova iz koje su autori (pun naziv)

³ Ustanova iz koje su autori (pun naziv)

Autor za korespondenciju

Ime Prezime, institucija, adresa, telefon, e-mail

2. strana

Apstrakt (do 250 reči, strukturiran)

Pišite ga u: originalnom naučnom članku, preglednom članku, prikazu slučajeva, rubrici aktuelno i u rubrici seminarski radovi, a ne pišite ga u uvodnicima i pismima uredništvu

Apstrakt treba da sadrži sledeće delove

Cilj (Objective, Aims),

Metod (Methods),

Rezultate (Results)

Zaključak (Conclusion).

Ključne reči: ili kratke fraze do 10 (obavezno sa MeSH liste koja se može naći na web sajtu www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html)

I SADA PONOVI TE SVE NA ENGLJSKOM

3. strana

Uvod (idealno uvod je uvod do 25 rečenica na jednoj strani A4 formata)

1. **Paragraf** - 1-2 uvodne rečenice za centralnu rečenicu **Centralna rečenica, ključna rečenica prvog paragrafa je odgovor na pitanje „Šta mi znamo” (polje istraživanja)**. Posle centralne rečenice slede 1-2 završne rečenice za 1. paragraf ili 1-2 prelazne na sledeći paragraf. Poželjno je ovaj deo potkrepiti sa 1-2 reference, ne više od 5, a najbolje je da to budu poglavlja iz udžbenika ili revijalni radovi.

2. **Paragraf** - 1-2 uvodne rečenice ka centralnoj rečenici drugog paragrafa. **Centralna rečenica, ključna rečenica prvog paragrafa je odgovor na pitanje „Šta mi ne znamo” (problem istraživanja)**. Čitaoca upoznajete sa postojećim podacima (tuđim i sopstvenim) o problemu koji istražujete, o ograničenjima da se taj problem reši i o pitanjima na koja odgovori još nisu dati. Citirati samo one reference koje se neposredno odnose na istraživanje istog predmeta i koja su prethodila vašem istraživanju.

3. **Paragraf** - Cilj vašeg istraživanja.

Sugestije:

Ako preterate sa referencama u Uvodu izgubićete „blago“ za diskusiju i opteretit ćete spisak literature (većina časopisa dozvoljava, pa i mi najviše 25-30 referenci. Prilikom prikupljanja reference neophodno je citirati reference novijeg datuma, naravno da neka stara (“kapitalna”) može naći svoje mesto. Redosled referenci koje citirate treba da sledi logičan raspored paragrafa uvoda. Prve reference su one koje se odnose na uopšteno znanje o problem i reference o istraživačkom problem. Zatim slede reference vezane za nova istraživanja - prethodna, aktuelna istraživanja i njihove limitacije

Nikada u Uvodu ne iznositi svoje rezultate

Konkretni cilj se obično navodi u jednoj rečenici (poslednjoj rečenici Uvoda) koja postavlja očekivanja zbog kojih je istraživanje započeto i zbog kojeg se rad piše. Vodite računa da je prva rečenica strukturiranog apstrakta i poslednja rečenica Uvoda.

4. strana

Materijal i metode

Opišite kako ste došli do rezultata (precizan dizajn studije, metoda koju ste koristili i kako ste analizirali podatke). Tačni podaci gde je studija sprovedena. Budite koncizni (ne pišete turistički vodič). Ukoliko koristite standardni metod citirajte referentnu literaturu. Sve mere koje saopštavate u poglavlju rezultati, u poglavlju metode moraju imati opisan način kao se do njih došlo. Prilikom čitanja ovog metoda, treba omogućiti čitaocima da imaju kritički uvid u vaš rad i da ponove vašu studiju baš na onaj način kako ste je vi uradili. Podnaslovi koji se koriste u poglavlju metoda kao što su: učesnici, dizajn studije, specifične metode, analiza podataka... klasično određuju njen sadržaj. Neophodno je da date detalje o odobrenju vaše studije, koje je dao etički komitet vaše institucije u kojoj je istraživanje sprovedeno. Zbog toga što su etički principi fundamentalni za dobru istraživačku praksu, mnogi časopisi ne žele da publikuju članke koji ne uključuju detalje o etičkim odobrenjima (Materia Medica je prihvatila Principe dobre naučne prakse). Čitaoci žele da znaju na koji ste način uključili ljude u vašu studiju. Stoga, izbor učesnika mora biti jasno opisan i uključujući i isključujući detalji moraju biti opisani u sitnice. Prilikom opisivanja učesnika studije, njihova privatnost mora biti poštovana. Ne smete uključiti bilo kakve identifikacione informacije o njima, u tekstu, tabelama ili fotografijama. Ako se koristi fotografija, pismeni pristanak mora biti uzet od pacijenta ili ako su deca, od njihovih roditelja. Veličinu i karakteristike uzorka, ne stavljajte u poglavlje materijal i metode nego stavite na početak poglavlja rezultati. Mnoge istraživačke studije koriste upitnike pa u poglavlju metode morate dati precizne detalje o upitniku, koje ste koristili, kako ste ga razvili, i testirali za ponovljivost. U eksperimentalnim studijama, detalji intervencija i kako su primenjeni moraju biti u potpunosti opisane.

5. Strana

Rezultati

Posle metoda, predstavlja najlakše poglavlje za pisanje. Možete koristiti interesantne kombinacije teksta, tabli i figura da odgovorite na pitanje studije u vidu jasne priče. Ovo poglavlje iz praktičnih razloga je poželjno pisati posle poglavlja metode, a pre pisanja uvoda i diskusije. Osnovno je da sopstvene rezultate učinite jasnim za čitaoca kako bi razumeli šta ste radili i dokle ste stigli. Ovo poglavlje mora voditi čitaoca kroz proces istraživanja. Dužina ovog poglavlja je određena isključivo brojem rezultata koje želite da prikazete, a ne onim što vi želite da kažete o tome. Rezultate treba prikazivati postepeno.

Prvo se prikazuju elementi deskriptivne statistike koja opisuje karakteristike uzorka studije. To je prvi paragraf poglavlja rezultati i njegov cilj je da precizno i jasno prikaže detalje vašeg uzorka. To je veoma važno, jer epidemiolozi žele da znaju kako ste definisali karakteristike vašeg uzorka, a kliničari žele da znaju koliko su učesnici u vašoj studiji slični sa njihovim pacijentima. Po završetku statističke analize podaci i rezultati se mogu prikazati na tri načina: tekstualno, tabelama i figurama.

Tekst – pojedine rezultate je bolje prikazati jednostavnim rečenicama sa podacima stavljenim u zagradu. *Primer: srednja vrednost proliferativnog potencijala za PCNA (2.20%) je veća nego srednja vrednost za Ki-67 P (1.64%) i Cyclin D1 (1.36%).*

Tabele – predstavljaju popis brojeva ili teksta u rubrikama pri čemu je svaka rubrika obeležena. Tabele pored prikazivanja podataka na pregledan način omogućavaju i ekonomično raspologanje prostorom u članku. Ne treba ih koristiti da bi se pokazao način kretanja nekih rezultata (trend) ili veza između pojedinih rezultata i to je bolje prikazati figurama (dijagramima). Na primer ukoliko želite da prikazete veličinu uzorka i odnos polova vaših ispitanika bolje je da koristite tabelu. Međutim, ukoliko želite da prikazete način na koji je pol povezan sa uzorkom populacije onda je bolje koristiti dijagrame. Legenda tabele se stavlja ispod tabele, levo orjentisana. U mnogim eksperimentalnim i opservacionim studijama je neophodno da prikazete osnovu upoređivanje studijskih grupa koje takođe definišu sposobnost generalizacije vaših rezultata. Nikada ne nazovite osnovnu karakteristiku vašeg uzorka „demografskim“ jer shodno Oksfordskom rečniku, demografija je grana antropologiju u kojoj se proučava statistika, rođenja, smrti i bolesti i stoga, to nije prikladno za ovaj kontekst. U bilo kojoj studiji, procenat, srednja vrednost i njena standardna devijacija ili medijana i njen rang su najprikladnije metode deskriptivne karakteristike i zavise od informacija koje opisuju.

Figure – prikazivanje rezultata figurama podrazumeva korišćenje dijagrama, fotografija, šema, mapa i crteža kako bi se na jasan i pregledan način prikazali rezultati dobijeni u istraživanju. Postoji više vrsta dijagrama (štapišasti dijagram (*engl. bar chart*), histogrami učestalosti (*engl. histogram*), pogačasti dijagrami (*engl. pie chart*), linijski dijagrami (*engl. line graph*), i grafikoni sa slikama (*engl. pictograph*) prilagođenih za opisivanje i prikazivanje različitih vrsta obeležja i rezultata.

Sledeći paragraf poglavlja rezultati se odnosi na opisivanje bivarijantnih analiza.

U trećem paragrafu se opisuju multivarijantne analize i to je mesto gde se završava cilj ili testiranje hipoteze, navedeno na kraju poglavlja uvod. Prilikom pisanja ovog paragrafa jedino je bitno da kažete čitaocu ono što on želi da zna. Nemojte dodavati ili uključivati bilo kakve podatke koji se udaljavaju od glavnog cilja. Podsećamo vas da rezultati i podaci nisu ista stvar, nije potrebno da ponavljate brojeve u tekstu koje ste prikazali u tabelama ili figurama. Čitaoci žele da prime poruku iz tabela ili figura i ne treba im dozvoliti da sami interpretiraju.

6. Strana

Diskusija (1/3 vašeg teksta)

Diskusija je vrlo često najslabiji deo članka. Pojedine stvari u poglavlju diskusija praktično NE SMETE uraditi:

1. ne ponavljajte činjenice iz uvoda
2. izbegavajte ponavljanje rezultata
3. ne prikazujte rezultate koje niste prikazali u poglavlju rezultati
4. ne postoji ni jedan razlog da podvlačite koliko je „sjajan“ vaš rezultat, dozvolite da čitaoci sami o tome prosude

Diskusija ne predstavlja jednostavno ponavljanje rezultata ili potvrde njihove tačnosti. Svaka diskusija iznosi ono izvan očiglednosti (*engl. beyond the evidence*). Svaki članak sadrži zaključak koji se ne nalazi u poglavlju rezultati. Takođe svaki statistički značajan nalaz nema klinički značaj.

Diskusiju bi trebalo započeti, po mogućstvu jednom rečenicom - ponavljanjem glavnog nalaza. **1. paragraf** poglavlja diskusija se jednostavno može početi: „Naša studija pokazuje...” i izneti sažeto nalaz naše studije, po mogućstvu u jednoj rečenici.

2. paragraf - treba izneti jasno i precizno (praktično opširno) prednosti i nedostatke studije sa podjednakim naglaskom na oba elementa. Posebno treba imati na umu da će i urednici i čitaoci biti najzainteresovaniji baš za taj paragraf diskusije. Ukoliko urednik ili čitalac otkriju nedostatke u vašoj studiji, a vi ih niste opisali izgubiće poverenje u vašu studiju, jer praktično se postavlja pitanje: „Kolika je snaga vaše studije ako vi niste uočili nedostatak”.

3. paragraf se odnosi na studiju koja je izvedena. Neophodno je izneti doprinos studije. Ne treba iznositi da li je i u kojoj meri bolja od prethodnih studija na osnovu kvaliteta ili nedostataka koje ste izneli u prethodnom paragrafu, nego treba prednosti i nedostatke sopstvene studije uporediti sa prednostima i nedostacima drugih studija. Vrlo je važno da naglasite zašto ste vi dobili drugačije rezultate od ostalih ukoliko ste ih dobili. Pažnja! U ovom trenutku postoji opasnost da uđete u sferu špekulacija. Ukoliko ne znate zašto se vaši rezultati razlikuju od drugih iznesite to i ne pretendujte da su vaši ispravni, a tuđi pogrešni.