



# BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

Časopis Medicinskog fakulteta Foča,  
Univerzitet u Istočnom Sarajevu

Godište 10, broj 1, jun 2019.

Journal of the Faculty of Medicine Foča,  
University of East Sarajevo

Volume 10, No 1, June 2019

**BIOMEDICINSKA  
ISTRAŽIVANJA**

Časopis  
Medicinskog fakulteta Foča,  
Univerzitet u Istočnom Sarajevu

ISSN 1986-8529 (Print)  
ISSN 1986-8537 (Online)  
UDK 57+61

**Izdavač**

Medicinski fakultet Foča  
Univerzitet u Istočnom Sarajevu  
Studentska 5, 73 300 Foča

**Za izdavača:**

Prof. dr Milan Kulić, dekan

**Adresa uredništva**

Medicinski fakultet Foča  
Studentska 5, 73 300 Foča  
Telefon: 058/210-420  
Fax: 058/210-007  
E-mail: urednistvo@  
biomedicinskaistrazivanja.com

Članci su u cjelosti dostupni  
na internet stranici:  
<http://biomedicinskaistrazivanja.com>

**Prelom teksta i priprema za štampu**

Goran Lečić

**Štamparija**

PPGD "Comesgrafika" d.o.o.

**Tiraž**

300 primjeraka

Časopis "Biomedicinska istraživanja" je indeksiran u Directory of Open Access Journals, Google Scholar, Directory of Research Journal Indexing, CrossRef, DOI Srpska.

**Izdavački savjet**

**Predsjednik**

Prof. dr Milan Kulić  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

**Članovi**

Akademik Drenka Šećerov-Zečević  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Akademik Mirko Šošić  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Akademik Marko Vuković  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Prof. dr Veljko Marić  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Prof. dr Stevan Trbojević  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Prof. dr Ranko Škrbić  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

**Uređivački odbor**

**Glavni i odgovorni urednik**

Prof. dr Siniša Ristić  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

**Savjetnici urednika**

Prof. dr Ljubica Đukanović  
(Srbija)

Prof. dr Biljana Mijović  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

**Pomoćnici glavnog urednika**

Prof. dr Dejan Bokonjić  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Prof. dr Nedeljka Ivković  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Prof. dr Snežana Marjanović  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Prof. dr Maja Račić  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

**Članovi Uređivačkog odbora**

Prof. dr Tatjana Bućma  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Prof. dr Semra Čavaljuga  
(Bosna i Hercegovina)

Prof. dr Radoslav Gajanin  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Prof. dr Ranko Golijanin  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Doc. dr Divna Kekuš  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Prof. dr Tamara Kovačević  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Doc. dr Jelena Krunić  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Doc. dr Sanja Marić  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Doc. dr Irena Mladenović  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

**Međunarodni uređivački odbor**

Prof. dr Nebojša Arsenijević (Srbija)

Prof. dr Athanasios Athanasiou (Grčka)

Prof. dr Marc De Broe (Belgija)

Akademik Miodrag Čolić (Srbija)

Prof. dr Dragana Čukić (Crna Gora)

Prof. dr Slobodanka Đukić (Srbija)

Prof. dr Marleen H.J.M. Janssen (Holandija)

Prof. dr Wolfgang Jelkmann (Njemačka)

Prof. dr Nadica Jovanović-Simić (Srbija)

Prof. dr Vladimir Jurišić (Srbija)

Prof. dr Igor Kocijančić (Slovenija)

Prof. dr Zvezdana Kojić (Srbija)

Prof. dr Ružica Kozomara (Srbija)

Prof. dr Christos Lionis (Grčka)

Prof. dr Zvonko Magić (Srbija)

Prof. dr Michael Marberger (Austrija)

Jussi Meriluoto, Dr sc. (Finska)

Akademik Dragan Micić (Srbija)

Prof. dr Mirjana Mirić (Srbija)

Prof. dr Goran Nedović (Srbija)

Prof. dr Milomir Ninković (Njemačka)

Akademik Miodrag Ostojić (Srbija)

Prof. dr Dragan Rapačić (Srbija)

Prof. dr Luca Rosi (Italija)

Prof. dr Hans-Günther Sonntag (Njemačka)

Paola Stefanelli, Dr sc. (Italija)

Prof. dr Satoshi Toh (Japan)

Prof. dr Goran Trajković (Srbija)

Georgios Vergoulas MD, PhD (Grčka)

Prof. dr Davorka Vrdoljak (Hrvatska)

**Uredništvo**

**Sekretari urednika**

Dr Đorđe Božović, Mr sc.

Sandra Joković, Mr zdrav. njege

Ing. Srđan Mašić, Mr sc.

Jelena Pavlović, Mr zdrav. njege

Dr Danijela Radulović

Dr Danijela Stanković, Mr sc.

Dr Milena Tanasković Dubravac

Dr Maja Vuković

Dr Aleksandra Žuža, Mr sc

**Sekretar uredništva**

Ana Simović

**Lektor za srpski jezik**

Aleksandra Bokonjić

**Lektor za engleski jezik**

Svetlana Vuksanović

**BIOMEDICINSKA  
ISTRAŽIVANJA**

Journal of the Faculty of Medicine Foča,  
University of East Sarajevo

ISSN 1986-8529 (Print)  
ISSN 1986-8537 (Online)  
UDC 57+61

**Published by**

Faculty of Medicine Foča  
University of East Sarajevo  
Studentska 5, 73 300 Foča

**On behalf of the publisher**

Prof. Milan Kulić, PhD, Dean

**Editorial office**

Medicinski fakultet Foča  
Studentska 5, 73 300 Foča  
Telephone: 058/210-420  
Fax: 058/210-007  
E-mail: urednistvo@  
biomedicinskaistrazivanja.com

All articles are available on the  
following website:  
<http://biomedicinskaistrazivanja.com>

**Text capture and processing**

Goran Lečić

**Print**

PPGD "Comesgrafika" d.o.o.

**Printing**

300 copies

The journal "Biomedicinska istraživanja"  
is indexed in Directory of Open Access  
Journals, Google Scholar, Directory of  
Research Journal Indexing, CrossRef,  
DOI Srpska.

**Publishing Council**

**President**

Prof. Milan Kulić, PhD  
(the Republic of Srpska, B&H)

**Members**

Academician Drenka Šećerov-Zečević  
(the Republic of Srpska, B&H)  
Academician Mirko Šošić  
(the Republic of Srpska, B&H)  
Academician Marko Vuković  
(the Republic of Srpska, B&H)  
Prof. Veljko Marić, MD, PhD  
(the Republic of Srpska, B&H)  
Prof. Stevan Trbojević, MD, PhD  
(the Republic of Srpska, B&H)  
Prof. Ranko Škrbić, MD, PhD  
(the Republic of Srpska, B&H)

**Editorial Board**

**Editor-in-Chief**

Prof. Siniša Ristić, MD, PhD  
(the Republic of Srpska, B&H)

**Advisory Editors**

Prof. Ljubica Djukanović, MD, PhD  
(Serbia)  
Prof. Biljana Mijović, MD, PhD  
(the Republic of Srpska, B&H)

**Associate Editors**

Prof. Dejan Bokonić, MD, PhD  
(the Republic of Srpska, B&H)  
Prof. Nedeljka Ivković, DMD, PhD  
(the Republic of Srpska, B&H)  
Prof. Snežana Marjanović, MD, PhD  
(the Republic of Srpska, B&H)  
Prof. Maja Račić, MD, PhD  
(the Republic of Srpska, B&H)

**Members of the Editorial Board**

Prof. Tatjana Bućma, MD, PhD  
(the Republic of Srpska, B&H)  
Prof. Semra Čavaljuga, MD, PhD  
(Bosnia and Herzegovina)  
Prof. Radoslav Gajanin, MD, PhD  
(the Republic of Srpska, B&H)  
Prof. Ranko Golijanin, DMD, PhD  
(the Republic of Srpska, B&H)  
Assoc. Prof. Divna Kekuš, MD, PhD  
(the Republic of Srpska, B&H)  
Prof. Tamara Kovačević, MD, PhD  
(the Republic of Srpska, B&H)  
Assoc. Prof. Jelena Krunić, DMD, PhD  
(the Republic of Srpska, B&H)  
Assoc. Prof. Sanja Marić, MD, PhD  
(the Republic of Srpska, B&H)  
Assoc. Prof. Irena Mladenović, DMD, PhD  
(the Republic of Srpska, B&H)

**International Editorial Board**

Prof. Nebojša Arsenijević, MD, PhD (Serbia)  
Prof. Athanasios Athanasiou, MD, PhD (Greece)  
Prof. Marc De Broe, MD, PhD (Belgium)  
Academician Miodrag Čolić (Serbia)  
Prof. Dragana Čukić, MD, PhD (Montenegro)  
Prof. Slobodanka Đukić, MD, PhD (Serbia)  
Prof. Marleen H.J.M. Janssen, PhD (the Netherlands)  
Prof. Wolfgang Jelkmann, MD, PhD (Germany)  
Prof. Nadica Jovanović-Simić, PhD (Serbia)  
Prof. Vladimir Jurišić, MD, PhD (Serbia)  
Prof. Igor Kocijančič, MD, PhD (Slovenia)  
Prof. Zvezdana Kojić, MD, PhD (Serbia)  
Prof. Ružica Kozomara, MD, PhD (Serbia)  
Prof. Christos Lionis, MD, PhD (Greece)  
Prof. Zvonko Magić, MD, PhD (Serbia)  
Prof. Michael Marberger, MD, PhD (Austria)  
Jussi Meriluoto, PhD (Finland)  
Academician Dragan Micić (Serbia)  
Prof. Mirjana Mirić, MD, PhD (Serbia)  
Prof. Goran Nedović, PhD (Serbia)  
Prof. Milomir Ninković, MD, PhD (Germany)  
Academician Miodrag Ostojić (Serbia)  
Prof. Dragan Rapaić, PhD (Serbia)  
Prof. Luca Rosi, MD, PhD (Italy)  
Prof. Hans-Günther Sonntag, MD, PhD (Germany)  
Paola Stefanelli, PhD, Senior Scientist (Italy)  
Prof. Satoshi Toh, MD, PhD (Japan)  
Prof. Goran Trajković, MD, PhD (Serbia)  
Georgios Vergoulas MD, PhD (Greece)  
Prof. Davorka Vrdoljak, MD, PhD (Croatia)

**Editorial Office**

**Editor Assistants**

Đorđe Božović, DMD, MSc  
Sandra Joković, MHSc  
Srđan Mašić, MSc  
Jelena Pavlović, MHSc  
Danijela Radulović, MD  
Danijela Stanković, MD, MSc  
Milena Tanasković Dubravac, MD  
Maja Vuković, MD  
Aleksandra Žuža, DMD, MSc

**Technical secretary**

Ana Simović

**Serbian language lector**

Aleksandra Bokonić

**English language editor**

Svetlana Vuksanović, MA

## Sadržaj

### ORIGINALNI NAUČNI RADOVI

<b>Karakteristike perioptičke i intraoptičke arterijske vaskularizacije vanlobanjskog dijela vidnog živca</b> Radmila Balaban-Đurević, Samra Hajrović, Siniša Šolaja, Vanja Pljevaljčić, Valvita Reçi, Stefan Kulić, Milan Milisavljević .....	1
<b>Efekti kratkotrajne kombinovane insulinske terapije na glikoregulaciju i insulinosekretornu funkciju kod bolesnika sa tipom 2 dijabetesa i sekundarnim neuspjehom oralne terapije</b> Aleksandra Grbić, Gabrijela Malešević, Slavko Grbić, Milorad Grujičić, Vesna Jelača .....	8
<b>Analiza dejstva antidepressivnog lijeka venlafaksina na dužinu QT intervala kod pacijenata sa depresivnim poremećajem i alkoholnom zavisnošću</b> Sanja Vukadinović Stojanović, Zlatan Stojanović .....	15
<b>Akustička struktura glasa kod ispitanika sa umjereno teškim oštećenjem sluha</b> Slađana Čalasan, Mirjana Petrović-Lazić, Nadica Jovanović-Simić, Snežana Babac .....	24
<b>Uticaj obrazovanja na kvalitet života laringektomisanih bolesnika pre i posle vokalne rehabilitacije</b> Mila Bunijevac, Mirjana Petrović-Lazić, Siniša Maksimović .....	30
<b>Analiza nivoa stresa i sindroma sagorijevanja na poslu kod ljekara različitih specijalnosti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti</b> Kosana Stanetić, Brankica Marković, Verica Petrović, Bojan Stanetić .....	38
<b>Agresivno ponašanje žena sa intelektualnom ometenošću smještenih u instituciji za trajni smještaj</b> Bojana Mastilo, Bojana Vuković, Stevan Šeatović, Slađana Čalasan .....	47
<b>Partnerski odnosi osoba sa anksioznim i depresivnim poremećajima</b> Mira Spremo, Nada Vaselić .....	56

### PRIKAZ

<b>Zamena bevacizumaba afliberceptom kod bolesnika sa senilnom degeneracijom žute mrlje, dijabetesnim makularnim edemom i cistoidnim makularnim edemom zbog retinalne venske okluzije</b> Dijana Risimić, Jelena Karadžić, Miroslav Jeremić, Nada Avram .....	64
--	----

### PREGLEDNI RADOVI

<b>Preoperativno lečenje karcinoma gastrointestinalne regije u stadijumu lokalno uznapredovale bolesti</b> Ljiljana Vasić .....	71
<b>Neoadjuvantna terapija HER2 pozitivnog karcinoma dojke</b> Nikolina Dukić, Zdenka Gojković, Nenad Lalović, Jelena Vladičić-Mašić, Dragana Jokanović, Srđan Mašić, Slađana Popović .....	83
<b>Kliničke karakteristike, prognoza i ishod operisanih od tetralogije Fallot</b> Biljana Milinković, Dejan Bokonjić, Bojan N. Joksimović, Verica Prodanović .....	91

### ZA PRAKSU

<b>Sprečavanje prenošenja virusnih infekcija u stomatološkoj praksi</b> Jovana Hrisa Samardžija, Biljana Mijović, Marina Milinković .....	101
--	-----

## Contents

### ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLES

<b>Characteristics of perioptric and intraoptric arterial vascularization of extracranial segment of optic nerve</b> Radmila Balaban-Đurević, Samra Hajrović, Siniša Šolaja, Vanja Pljevaljčić, Valvita Reçi, Stefan Kulić, Milan Milisavljević .....	1
<b>Effects of short-term combination therapy with insulin on glycoregulation and insulin secretory function in patients with type 2 diabetes mellitus and secondary failure to treatment with oral antidiabetic agents</b> Aleksandra Grbić, Gabrijele Malešević, Slavko Grbić, Milorad Grujičić, Vesna Jelača .....	8
<b>Analysis of effect of antidepressant drug venlafaxine on length of QT interval in patients with depressive disorder and alcohol dependence</b> Sanja Vukadinović Stojanović, Zlatan Stojanović .....	15
<b>Acoustic characteristics of voice in examinees with moderately-severe hearing loss</b> Sladjana Čalasan, Mirjana Petrović-Lazić, Nadica Jovanović-Simić, Snežana Babac .....	24
<b>Impact of education on quality of life of laryngectomized patients before and after vocal rehabilitation</b> Mila Bunijevac, Mirjana Petrović-Lazić, Siniša Maksimović .....	30
<b>Analysis of stress level and burnout syndrome among physicians of different medical specialties in primary health care</b> Kosana Stanetić, Brankica Marković, Verica Petrović, Bojan Stanetić .....	38
<b>Aggressive behavior among women with intellectual disabilities receiving institutional long-term care</b> Bojana Mastilo, Bojana Vuković, Stevan Šeatović, Sladjana Čalasan .....	47
<b>Partnership relations of persons with anxiety and depressive disorders</b> Mira Spremo, Nada Vaselić .....	56

### CASE

<b>Switching therapy in patients with age-related macular degeneration, diabetic macular edema and cystoid macular edema due to retinal vein occlusion</b> Dijana Risimić, Jelena Karadžić, Miroslav Jeremić, Nada Avram .....	64
---	----

### REPORTS

<b>Preoperative treatment of locally advanced gastrointestinal cancer</b> Ljiljana Vasić .....	71
<b>Neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer</b> Nikolina Dukić, Zdenka Gojković, Nenad Lalović, Jelena Vladičić-Mašić, Dragana Jokanović, Srdjan Mašić, Sladjana Popović .....	83
<b>Clinical characteristics, prognosis and outcome of patients with repaired tetralogy of Fallot</b> Biljana Milinković, Dejan Bokonjić, Bojan N. Joksimović, Verica Prodanović .....	91

### FOR PRACTICE

<b>Prevention of viral infection transmission in dental practice</b> Jovana Hrisa Samardžija, Biljana Mijović, Marina Milinković .....	101
---	-----



Original article

## Characteristics of perioptic and intraoptic arterial vascularization of extracranial segment of optic nerve

**Radmila Balaban-Djurević<sup>1</sup>,  
Samra Hajrović<sup>2</sup>, Siniša Šolaja<sup>3</sup>,  
Vanja Pljevaljić<sup>1</sup>, Valvita Reçi<sup>4</sup>,  
Stefan Kulić<sup>5</sup>,  
Milan Milisavljević<sup>6</sup>**

<sup>1</sup>University of East Sarajevo, Faculty of Medicine Foča, Department of Anatomy, Foča, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>2</sup>General Hospital, Ophthalmology Division, Novi Pazar, Serbia

<sup>3</sup>University Hospital Foča, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>4</sup>State University of Tetovo, Faculty of Medicine, Department of Anatomy, Tetovo, The Republic of North Macedonia

<sup>5</sup>Health Care Center, Nikšić

<sup>6</sup>University of Belgrade, Faculty of Medicine, Institute of Anatomy, Belgrade, Serbia

Received – Primljen: 29/12/2018  
Accepted – Prihvaćen: 31/01/2019

*Corresponding author:*  
Prof. Milan Milisavljević, MD, DSc.  
Dr Subotića 4/2, 11000 Belgrade, Serbia  
milmilli@eunet.rs

**Copyright:** ©2019 Balaban-Djurević R, et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

### Summary

**Introduction.** The optic nerve is supplied by the arterial branches of the superficial pial plexus and direct intraneural branches. The aim of the study was to study the morphological characteristics (origin, number of arteries, calibers, and branching pattern) of perioptic arterial vascularization and intraoptic vascular network of the extracranial sections of the optic nerve: canalicular and intraorbital.

**Methods.** The study included 18 pairs of the optic nerves of both sexes (11 males and 7 females), aged 51 to 78 years, with no signs of changes in the structures of the nervous system. The vasculature of the optic nerves was microdissected and examined under the stereoscopic microscope, after injecting their arteries with 10% mixture of India ink and gelatin, and 5% formaline fixation.

**Results.** The intracanalicular part of the optic nerve received fine blood vessels from the ophthalmic artery, usually in two branches in 29 (82.9%) cases, while in 6 (17.1%) specimens there was only one branch for the nerve. The intraorbital segment of the optic nerve was supplied by two interconnected systems of blood vessels, peripheral and axial, both coming from the central retinal artery.

**Conclusion.** On the basis of the obtained results, it has been confirmed that both segments of the optic nerve have a rich and very delicate vascular network. The superficial pial arterial plexus of the intracanalicular segment of the optic nerve has been identified as the only source of its vascular supply. The intraorbital part of the optic nerve has two interconnected systems of blood vessels: peripheral and axial.

**Keywords:** optic nerve, arteries, perioptic vascularization, intraoptic vascularization

### Introduction

Opticus (Latin) is an ancient Greek word (optikós), and it means seeing, sight or vision. The first description of the optic nerve dates from the period around 500 BC, and it comes from Alcmaeon of Croton (Croton was a Greek colony in the south of Italy). For a long period of time, it was considered that the optic nerve was hollow and that contained spiritual fluid. The more modern description of the optic nerve came from an Italian anatomist Costanzo Varolio. Constantius Varolius (Latinized) (1543-1575) was a professor of anatomy and surgery in Bologna, and later in Rome, and the subject of his anatomical interest was the brain. The pons as part of the brainstem were described in his book „De nervis opticis“, published in Padua in 1573 [1]. Optic chiasm, as the place of decus-

sation and partial crossing of the optic nerves, was first described by Rufus of Ephesus, around 50 AD. Hundreds of years later, it was showed that chiasm was responsible for the coordination of the eye bulb movements. Hermann Ludwig Ferdinand von Helmholtz (1821-1894), was a German physicist, a professor of philosophy, pathology, and anatomy. With his discovery and introduction of ophthalmoscope in 1851, he showed the inner part of eyeball with the area around the optic disc. In 1856, he published the first volume of his „Handbook of physiological optics“, being one of the most important works on this subject [2, 3, 4].

We have accepted the division of the optic nerve (ON) into two parts: 1) cranial part and 2) extracranial part, whereby the extracranial part can be subdivided into two segments: a) intracanalicular part (in the optic canal) and b) intraorbital part (in the orbit) [5].

The earliest descriptions have pointed out that pial arterial plexus vascularize optic nerve over its entire length [6]. This vascular scheme was completed with the findings of other researchers, who described more branches, 1-3, coming from the ophtalmic artery (OA), as it passed through the optic canal [7-9]. The intracanalicular part is vascularized from recurrent ophthalmic artery (lateral and ventral), while intraorbital part is supplied from the posterior ciliary arteries and the central retinal artery [9]. The already-mentioned perioptical arterial network gives even smaller branches, which enter the optic nerve and supply all deep structures [10]. Therefore, we clearly differentiate between two mutually connected vascular systems of blood vessels: peripheral and axial [11].

Traumatic optic neuropathy is a condition in which acute injury of the optic nerve, caused by direct or indirect trauma, results in vision loss. Orbital hemorrhage, hematoma of the optic nerve coverings, or direct injury of the optic canal walls by bony fragments can lead to this condition. Vision loss is usually the result of the compression or injury of fine vascular network of the optic nerve, which is of utmost importance for our research [12].

The aim of the study was to investigate the

micromorphological characteristics (origin, the numbers of arteries, calibers and the way of branching) of perioptic arterial vascularization and intraoptic vascular network of the extracranial section of the optic nerve, composed of intracanalicular and intraorbital parts.

## Methods

The study included 18 pairs of the optic nerves, obtained from persons of both sexes (11 males and 7 females), aged from 51 to 78 years, without any signs of change concerning the optic system structure, using the collection of the Laboratory for Vascular Anatomy of the Brain of the Institute of Anatomy at the Faculty of Medicine in Belgrade. The material was obtained during the regular autopsies at the Institute of Pathology of the Faculty of Medicine in Belgrade. The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine, University of Belgrade.

The optic nerve, regardless of its size, is fragile and positioned deep in the optic canal and in the orbit. Therefore, a special method of approaching and cutting the nerve was used. Intraorbital and intracanalicular sections of the optic nerve were taken in a block with surrounding bones of the skull base and dural covering, to the level of the eyeball, including carvenous segment of the internal carotid artery and ophthalmic artery. A plastic tube was fixed in the isolated segment of the internal carotid artery, and the arterial system of the optic nerve was injected, first with saline solution, then with 5% formaldehyde, and finally with 10% mixture of melted gelatin and India ink.

Microdissection of injected blood vessels was performed with the help of micro-instruments, and all measurements were obtained under Leica MZ6 stereo microscope using 35 well-injected nerves. All specimens were photographed with Canon Power Shot A710 digital camera, and all details recorded by using Leica DFC 295 digital camera under stereo microscope. Vascular network of the optic nerves and topographic relations were sketched in the already prepared schemes. An original software Leica Interactive Measurements was used for morphometric analysis.



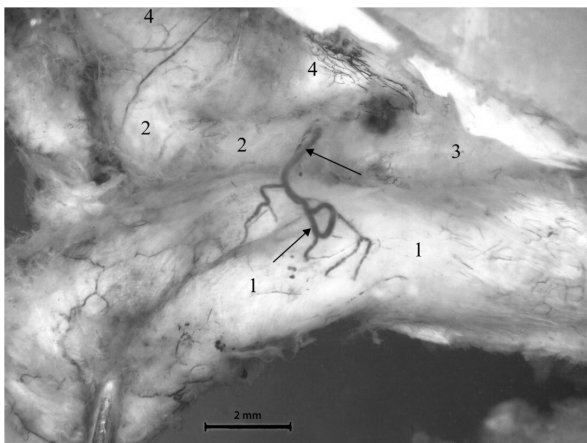
## Results

The intracranial and intraorbital segments of the optic nerve had prominent and delicate vascular network.

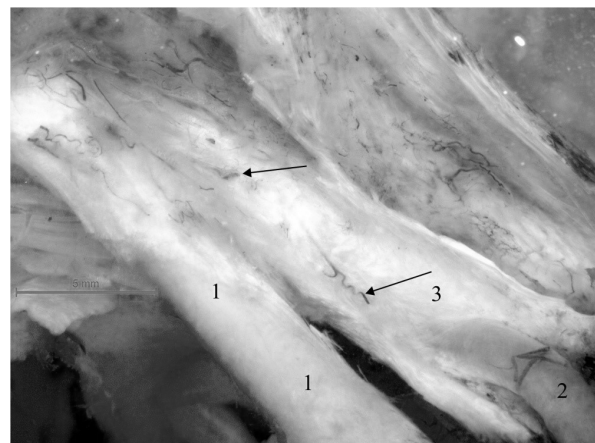
A) An intracranial part of the optic nerve received the gracile blood vessels from the ophthalmic artery on which it lay. With respect to the point of entrance of the ophthalmic artery in a fibrous tissue of the dural sheath of the optic nerve, we described two groups of intracranial optic branches: extradural and intradural. a) Optic branches, which were separated from the ophthalmic artery before its entrance into the dural layer of the optic nerve covering, were present in 14 (40%) cases, always one artery (Figure 1); b) Optic branches, which were coming from the ophthalmic artery after its entrance into the dural

sheath of the optic nerve covering, were present in all cases (100%), one artery in 20 (57.1%) cases, and two arteries in 15 (42.9%) cases (Figure 2).

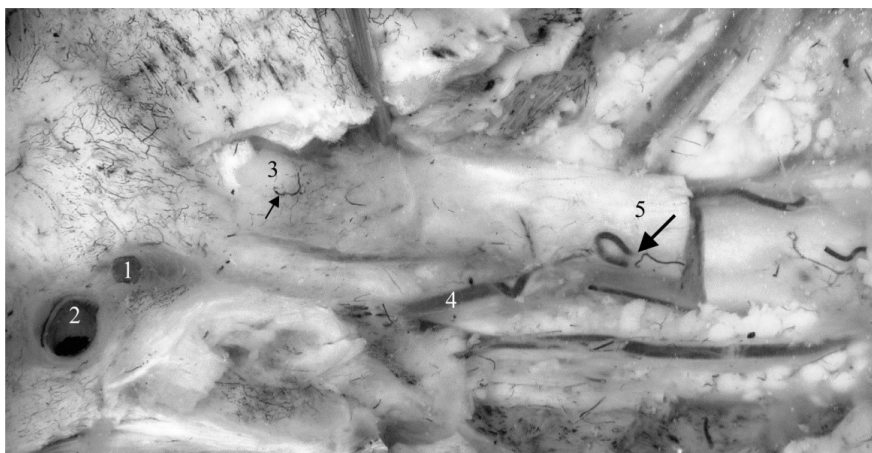
Overall, the intracranial part of the optic nerve most commonly received two small arteries, branches of the ophthalmic artery, in 29 (82.9%) cases, while on 6 (17.1%) specimens there was only one branch for the nerve supply, from 104.3 to 162.9  $\mu\text{m}$ , an average of 148.3  $\mu\text{m}$ . Having been separated from the ophthalmic artery, these branches continued to branch upwards and backwards through intracranial segment of the optic nerve, oriented towards the orbital opening of the optic canal. They anastomosed with branches coming from the cranial cavity, as well as with branches from the orbit, forming the pial arterial network or plexus of this part of



**Figure 1.** Optic branch (arrows) for the supply of intracranial segment of the optic nerve (1) (elevated) coming from the ophthalmic artery (2) before its entrance into the dural sheath of the optic nerve (3); (4) internal carotid artery (dissection, India ink and gelatin).



**Figure 2.** Intracranial segment of the optic nerve (1), elevated to show two optic branches (arrows) coming from the ophthalmic artery (2) after its entrance into the dural sheath of the optic nerve (3) (dissection, India ink and gelatin).



**Figure 3.** Ophthalmic artery (1), branch of the internal carotid artery, cut (2), besides little branch (small arrow) for the intracranial segment of the optic nerve (3) gives off central retinal artery (4), which enters (large arrow) in the intraorbital segment of the optic nerve (5) (dissection, India ink and gelatin).

the optic nerve. At this level, we did not notice the existence of any kind of axial arterial blood vessel of the segment.

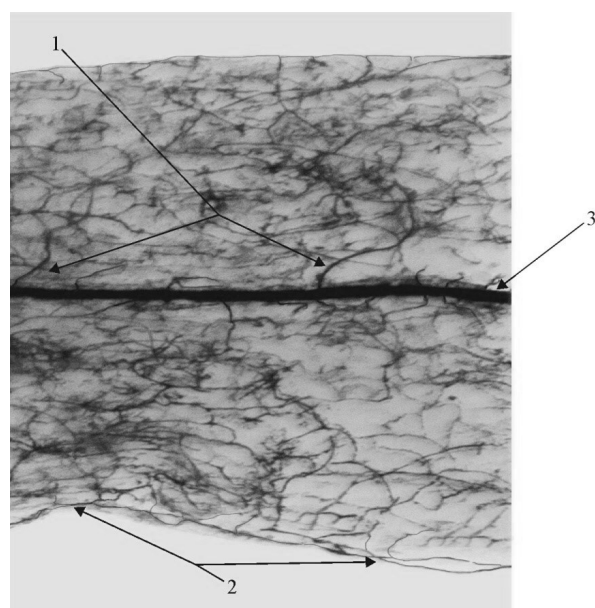
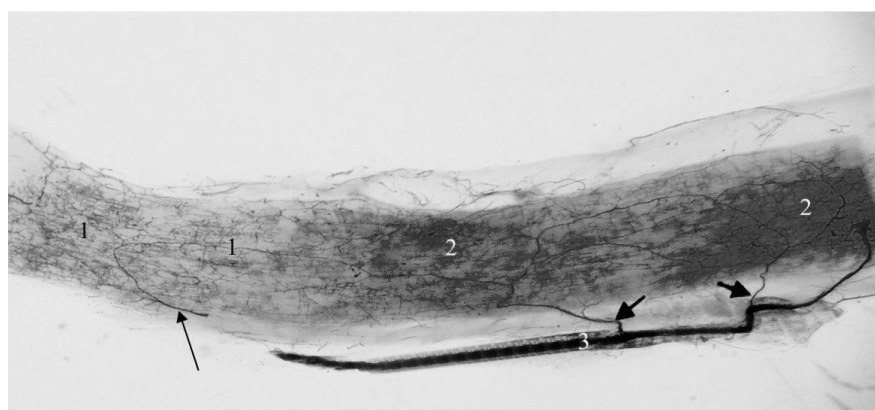
B) The intraorbital part of the optic nerve was the only one vascularized by two, interconnected, separated systems of blood vessels: peripheral and axial. a) The peripheral vascular system consisted of the pial arterial network, formed by two or three branches of the central retinal artery (CRA). They branched from the CRA before it entered into the lower surface of the optic nerve (Figures 3, 4). Each of these branches, most frequently in 3 in 27 (77.1%) cases, ramified over the lower part of the nerve, proceeding to

its upper part. b) The axial vascular system was composed of many branches, separated radially from the central retinal artery and located in the central part of the optic nerve. These small intraneural branches are the main source of vascularization of the central part of the nerve, and are connected with the superficial pial arterial plexus via capillary anastomoses (Figures 5, 6).

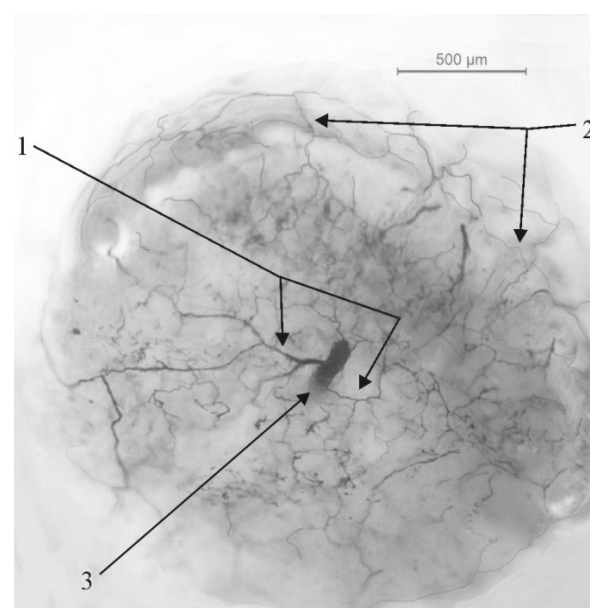
## Discussion

Anatomical variations of the origin of branches forming pial arterial plexus of the optic nerve, as well as the morphometric results of our study,

**Figure 4.** Vascular system of the intracanalicular (1) and intraorbital (2) parts of the optic nerve. Optic branch (arrow) coming from the ophthalmic artery, and optic branches (red arrows) from the central retinal artery (3) (dissection of the isolated optic nerve, India ink and gelatin).



**Figure 5.** Axial (1) and peripheral (2) vascular systems of the intraorbital part of the optic nerve; (3) central retinal artery (longitudinal section of the isolated optic nerve, India ink and gelatin).



**Figure 6.** Axial (1) and peripheral (2) vascular systems of the intraorbital part of the optic nerve; (3) central retinal artery (transverse section of the isolated optic nerve, India ink and gelatin).

are important not only for understanding variability of arterial vascularization of the intracanalicular and intraorbital segments, but also for developing practical strategies for the surgical interventions in this region [11].

The intracanalicular part of the optic nerve normally gave off two small arteries, ophthalmic artery branches, in 29 (82.9%) cases, while on 6 (17.1%) specimens there was only one branch for the nerve. On the surface of the optic nerve, the small arteries were interconnected with branches coming from the cranial cavity, as well as with branches from the orbit, forming the pial arterial network or plexus covering this part of the nerve. The fragility of the intracanalicular arterial system of the optic nerve was noticeable only on the specimens injected with India ink and gelatin. Mainly due to this, there are not so many descriptions of the blood vessels of this part of the optic nerve, except from one author. He stated that more small branches (one to three), coming from the ophthalmic artery during its passage through the optic canal, pierced dural sheath and ended up in the optic nerve [7]. The mentioned author did not document his results by means of photographs.

The intraorbital segment of the optic nerve was the only one who had two, mutually connected, segregated systems of the blood vessels: peripheral (made of the pial arterial network) and axial. The results of the authors who gave detailed descriptions of the existence of the central artery of the optic nerve showed that it proceeded to the retina. Nevertheless, they estimated that it did not participate in vascularization of the optic nerve [6]. The other groups of authors had doubts about the existence of this kind of vascular division. Our study has also showed that axial vascular system is made of numerous branches, which are radially directed from the central retinal artery, situated centrally in the optic nerve, and originated from the ophthalmic artery [13]. Those small intraneural branches are the main source of vascularization of the central part of the nerve and are interconnected

with the superficial pial arterial network via capillary anastomoses.

The optic nerve can be damaged by the compression of different origin. The disruption in vascularization of intracanalicular and intraorbital parts of the optic nerve is commonly accepted as the cause of visual loss in traumatic optic neuropathy, an irreversible process resulting in neuronal loss. In this case, the damage to the endothelial cells of the nutritive arteries of the optic nerve can lead to thrombocytes aggregation, as well as to thrombus formation. This trauma can also cause reflex vasospasm, as the reaction to the injury of the smooth musculature of the arterial wall, which leads to ischemic optic neuropathy. Hemorrhages in the optic nerve, dural sheath and the spaces between the optic coverings, soft tissue edema, tearing of nerves, as well as the contusion necrosis of the nerve, are primary lesions in indirect trauma of the optic nerve. All these data show special sensibility of the perineural and intraneural capillary networks of the optic nerve to traumatic damage, emphasize their recognition, and acknowledge the importance of our research [12-16].

## Conclusion

The intracanalicular part of the optic nerve most commonly received two small arteries, branches of the ophthalmic artery, in 29 (82.9%) cases, while on 6 (17.1%) specimens there was only one branch for each nerve. The intraorbital segment of the optic nerve was the only one that had two, interconnected with anastomoses, separated systems of blood vessels: peripheral and axial. The peripheral vascular system of the optic nerve was made of superficial pial arterial plexus, made from three branches of the central retinal artery, in 27 (77.1%) cases. The axial vascular system was formed from numerous branches that were radially separated from central retinal artery, located centrally in the optic nerve. The results showed that both segments of the optic nerve had a rich and very delicate vascular network.

**Funding source.** This work was supported by grant No. 175030 from the Ministry of Education, Science and Technological Development of the Republic of Serbia.

**Ethical approval.** The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, University of Belgrade approved the study.

**Conflicts of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Sakai T, Ikeda R, Tsukisawa M. Galen „On the anatomy of nerves“: translation from the Greek text and discussion. *Nippon Ishigaku Zasshi* 2003;49(3):403–54.
2. Singer Ch. A short history of anatomy from the Greeks to Harvey. New York: Dover Publications, Inc; 1957.
3. Skinner HA. The origin of medical terms. New York: Hafner Publishing Company; 1970.
4. Persaud TVN. A history of anatomy. Springfield: Charles Thomas Publisher Ltd; 1997.
5. FitzGerald MJT. Neuroanatomy, basic and clinical. London-Tokyo: WB Saunders Compmany; 1996. p. 164–70.
6. Francois J, Neetens A, Collete JM. Vascularization of the primary optic pathways. *Br J Ophthalmol* 1958;42:65–80.
7. Hayreh SS, Dass R. The ophthalmic artery. I. Origin and intra-cranial and intra-canalicular course. *Br J Ophthalmol* 1962;46:65–98.
8. Hayreh SS. The ophthalmic artery. III. Branches. *Br J Ophthalmol* 1962;46:212–47.
9. Chou PI, Sadun AA, Lee H. Vasculature and Morphometry of the optic canal and intracanalicular optic nerve. *J Neurol ophthalmol* 1995;15:186–90.
10. Haines DE, Harkey HL, Al-Mefty O. The “subdural” space: a new look at an outdated concept. *J Neurosurg* 1993;32:111–20.
11. Nagulic M, Ćetković M, Manojlović R, Nikolić I, Alempijević Đ, Vitošević Z. Vaskularizacija distalnog dela vidnog živca. *Vojnosanit pregl* 2010;67(4):297–302.
12. Marinković S, Milisavljević M, Kostić V. Funkcionalna i topografska neuroanatomija. Beograd: Nauka; 1998.
13. Yu-Wai-Man P. Traumatic optic neuropathy - Clinical features and management issues. *Taiwan J Ophthalmol* 2015;5(1):3–8.
14. Koppersmith RB, Alford EL, Patrinely JR, et al. Combined transconjunctival/ intranasal endoscopic approach to the optic canal in traumatic optic neuropathy. *Laryngoscope* 1997;107:311–5.
15. Warner J, Lessell S. Traumatic optic neuropathy. *Int Ophthalmol Clin* 1995;35:57–62.
16. Lohmror I, Hada M, Agarwal V, Khilnani K. Optic nerve avulsion associated with central retinal artery occlusion following rotational globe injury. *Indian J Ophthalmol* 2018;66:1040–1.

## Karakteristike perioptičke i intraoptičke arterijske vaskularizacije vanlobanjskog dijela vidnog živca

Radmila Balaban-Đurević<sup>1</sup>, Samra Hajrović<sup>2</sup>, Siniša Šolaja<sup>3</sup>,  
Vanja Pljevaljčić<sup>1</sup>, Valvita Reçi<sup>4</sup>, Stefan Kulić<sup>5</sup>, Milan Milisavljević<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Medicinski fakultet Foča, Katedra za normalnu anatomiju čovjeka, Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

<sup>2</sup>Opšta bolnica, Očno odeljenje, Novi Pazar, Srbija

<sup>3</sup>Univerzitetska bolnica Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

<sup>4</sup>Državni univerzitet u Tetovu, Medicinski fakultet, Institut za anatomiju, Tetovo, Republika Severna Makedonija

<sup>5</sup>Dom zdravlja Nikšić

<sup>6</sup>Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za anatomiju, Beograd, Srbija

**Uvod.** Optički nerv je vaskularizovan arterijskim granama površinskog pijalnog pleksusa i direktnim intraneuralnim granama. Cilj našeg istraživanja bio je ispitivanje morfoloških karakteristika (porijeklo, broj arterija, kalibri i način grananja) perioptičke arterijske vaskularizacije i intraoptičke vaskularne mreže vanlobanjskih segmenata vidnog živca: intrakanalikularnog i intraorbitalnog.

**Metode.** Istraživanje je obavljeno na 18 parova vidnih živaca, osoba oba pola (11 muških i 7 ženskih), starosti od 51 do 78 godina, bez znakova promjena na strukturama nervnog sistema. Arterije namijenjene vaskularizaciji vidnih živaca su mikrodisekovane i proučavane korišćenjem stereo mikroskopa i mikroinstrumenata a po injiciranju 10% mješavinom tuša i želatina i fiksiranju u 5% rastvoru formaldehida.

**Rezultati.** Intrakanalikularni segment vidnog živca je dobijao gracilne krvne sudove iz oftalmičke arterije, najčešće po dvije, u 29 (82,9 %) slučajeva, dok je na 6 (17,1 %) preparata postojala samo po jedna grana za nerv. Vaskularizovan je isključivo penetrantnim granama koje polaze od pijalne arterijske mreže. Intraorbitalni segment vidnog živca dobija arterijsku vaskularizaciju iz dva međusobno povezana sistema krvnih sudova, perifernog i aksijalnog, oba porijeklom iz središnje arterije mrežnjače.

**Zaključak.** Poštujući postavljeni cilj, analizom dobijenih rezultata zaključili smo da intrakanalikularni i intraorbitalni segment vidnog živca posjeduju bogatu i vrlo osjetljivu vaskularnu mrežu. U našem istraživanju vaskularizacija intrakanalikularnog segmenta vidnog živca potiče iz površinske pijalne arterijske mreže ovog dijela nerva. Intraorbitalni dio vidnog živca imao je dva povezana sistema krvnih sudova, periferni i aksijalni.

**Ključne riječi:** vidni živac, arterije, perioptička vaskularizacija, intraoptička vaskularizacija

Originalni naučni rad

## Efekti kratkotrajne kombinovane insulinske terapije na glikoregulaciju i insulinosekretornu funkciju kod bolesnika sa tipom 2 dijabetesa i sekundarnim neuspjehom oralne terapije

**Aleksandra Grbić<sup>1,2</sup>,  
Gabrijela Malešević<sup>1,2</sup>,  
Slavko Grbić<sup>1,2</sup>,  
Milorad Grujičić<sup>1,2</sup>,  
Vesna Jelača<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Univerzitetski Klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

<sup>2</sup>Univerzitet u Banjaluci, Medicinski fakultet, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

<sup>3</sup>Bolnica "Dr Mladen Stojanović", Prijedor, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Primljen – Received: 22/10/2018  
Prihvaćen – Accepted: 18/02/2019

*Adresa autora:*  
Doc. dr Aleksandra Grbić, primarijus  
Univerzitetski Klinički centar Republike Srpske  
Dvanaest beba bb, 78000 Banja Luka  
dr.aleksandra.grbic@gmail.com

**Copyright:** ©2019 Grbić A, et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

### Kratak sadržaj

**Uvod.** Sekundarni neuspjeh oralne terapije se definiše kao izostanak povoljnog reagovanja na oralnu terapiju koja je u prethodnom periodu bila efikasna. Cilj rada je da se ispitaju rezidualni efekti kratkotrajne kombinovane insulinske terapije na glikoregulaciju i insulinosekretornu funkciju.

**Metode.** Istraživanje je obuhvatilo 53 ispitanika sa tipom 2 dijabetesa i sekundarnim neuspjehom oralne terapije koji su tri mjeseca liječeni kombinovanom insulinskom terapijom (bazalni insulin plus metformin). Nakon procjene akutnih efekata insulinske terapije, ispitanici su naredna tri mjeseca liječeni oralnim antihiperглиkemicima koje su koristili u momentu dijagnoze sekundarnog neuspjeha, nakon čega su procjenjivani rezidualni efekti.

**Rezultati.** Tromjesečna kombinovana terapija dovela je do značajnog poboljšanja glikoregulacije (glikemija natašte: 9,4 mmol/l vs. 6,1 mmol/l; postprandijalna glikemija: 11,5 mmol/l vs. 7,3 mmol/l; dnevni profil glikemije: 10,0 mmol/l vs. 7,2 mmol/l) i parametara insulinosekretorne funkcije (insulinemija: 16,63 mU/l vs. 10,8 mU/l; C-peptid: 1,53 µg/ml vs. 1,81 µg/ml) u odnosu na period kada je konstatovan sekundarni neuspjeh oralne terapije (akutni efekti). Tri mjeseca po prekidu insulinske terapije zabilježeno je samo manje pogoršanje glikoregulacije i insulinosekretorne funkcije – rezidualni efekat (glikemija: 7,1 mmol/l; postprandijalna glikemija: 8,3 mmol/l; dnevni profil glikemije: 8,4 mmol/l; insulinemija: 13,3 mU/l; C-peptid: 1,72 µg/ml).

**Zaključak.** Ponovno uvođenje oralnih antidijabetika nakon kratkotrajne primjene insulinske terapije uslovljava lagano pogoršanje insulinosekretorne funkcije, ali su ipak svi posmatrani parametri metaboličkog statusa u prosjeku značajno bolji u odnosu na period prije kratkotrajne primjene insulina.

**Glavne riječi:** dijabetes melitus tip 2, sekundarni neuspjeh oralne terapije, kombinovana terapija, C-peptid, insulin

### Uvod

Sekundarni neuspjeh oralne terapije kod bolesnika sa tipom 2 dijabetesa se definiše kao izostanak povoljnog reagovanja na oralnu terapiju koja je u prethodnom periodu bolesti bila efikasna. Momentat ispoljavanja sekundarnog neuspjeha oralne terapije, ukoliko nije udružen sa evidentno prisutnim kriterijumima za primjenu trajne insulinske terapije, predstavlja kritičnu tačku terapijske dileme. Dijabetes melitus tipa 2 (DM2) je prevashodno bolest koja se bazira na funkcionalnim, a znatno manje

na strukturnim poremećajima, te u tom smislu postoji mogućnost reverzije patofizioloških promjena. Ovakav stav se velikim dijelom zasniva na činjenici da su alteracije u insulinskoj sekreciji i insulinskom djelovanju u izvjesnom stepenu reverzibilne u uslovima korigovane hiperglikemije, odnosno u uslovima uklonjenog djelovanja glukozne toksičnosti. Sklonost djelimičnoj remisiji u DM2 treba u praksi uvijek imati na umu.

Kada se kod oboljelih od DM2 dijagnostikuje sekundarni neuspjeh oralne terapije, na raspolaganju je nekoliko mogućnosti [1]. Uvođenje strože dijeta se najčešće pokaže kao nedovoljna mjera u postizanju zadovoljavajuće regulacije šećerne bolesti. Ponekad je promjena oralnog sredstva ili dodatak drugog uz postojeću terapiju efikasna metoda [2]. Uvođenje insulina, po režimu kombinovane ili monoinsulinske terapije, je sljedeća mogućnost i uglavnom najčešće primjenjivan terapijski postupak. Kombinovana terapija (insulin plus oralni agens) je prvi put predložena pedesetih godina prošlog vijeka. Ubrzo je ovaj režim potisnut zbog nepostojanja pravih dokaza o racionalnosti primjene ove terapije sa patofiziološkog aspekta. Međutim, ranih sedamdesetih godina, ponovo dolazi do interesovanja za ovaj terapijski režim, nakon prezentovanja prvih rezultata ispitivanja koji su pokazali izvjesne prednosti u odnosu na monoinsulinsku terapiju. Najvažnija prednost ovog režima je postizanje istog ili sličnog nivoa regulacije šećerne bolesti sa primjenom značajno manjih doza insulina [3]. Režim intenzivirane insulinske terapije (četiri dnevne doze insulina dnevno), ne može se smatrati racionalnim izborom, najviše zbog rizika od neželjenog dobijanja u tjelesnoj težini. Otkako je metformin u drugoj polovini osamdesetih godina prošlog vijeka ponovo počeo široko da se primjenjuje u liječenju dijabetesa, poraslo je interesovanje za kombinovanu terapiju insulinom i metforminom [4]. Kliničke studije su pokazale dobre efekte kombinacije insulina i metformina i na regulaciju tjelesne težine i lipidnog profila. Djelimična reverzibilnost osnovnih defekata u lučenju i djelovanju insulina, u uslovima korigovane glikemije, predstavlja patofiziološku osnovu primjene kratkotrajne insulinske terapije kod pacijenata sa DM2 i ispoljenim sekundarnim neuspjehom oralne terapije. Chen i sar. [5] koji su

procijenili efekte kratkotrajne insulinske terapije na beta-ćelijsku funkciju i insulinsku senzitivnost, pokazali su značajno poboljšanje praćenih parametara ali i održavanje dugoročnih efekata kratkotrajne kombinovane insulinske terapije na kontrolu glikemije i u periodu poslije kratkotrajne primjene insulina. Iako patogeneza sekundarnog neuspjeha oralne terapije nije u potpunosti rasvijetljena, uticaj glukozotoksičnog djelovanja na nastanak sekundarnog neuspjeha oralne terapije je nesumnjiv [6].

Cilj istraživanja je bio da se ispitaju rezidualni efekti kratkotrajne kombinovane insulinske terapije na glikoregulaciju i insulinosekretornu funkciju beta ćelija pankreasa.

## Metode rada

Prospektivno istraživanje je sprovedeno u Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma i Endokrinološkoj ambulanti Kliničkog centra Banja Luka. U studiju su uključena 62 ispitanika oboljela od DM2 sa potvrđenim sekundarnim neuspjehom oralne terapije, starosne dobi od 48-60 godina. Kriterijumi za ulazak u studiju su bili sljedeći: glikemija natašte veća od 7 mmol/l, postprandijalna veća od 9 mmol/li HbA1c >7,5%, prema preporukama Nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse [7, 8]. U studiju nisu bili uključeni stariji pacijenti sa oslabljenom funkcijom jetre ili bubrega, drugim endokrinološkim bolestima, infektivnim bolestima, bolesnici koji su primali kortikosteroidnu terapiju mjesec dana prije početka istraživanja, kao i bolesnici sa izrazito lošom glikoregulacijom (HbA1c >10%). Troje ispitanika je razvilo srčanu insuficijenciju, jedan malignu bolest dok su četiri ispitanika "izgubljena" tokom istraživanja, tako da su studiju završila ukupno 53 ispitanika. Svim ispitanicima je na početku studije i tri mjeseca nakon insulinske terapije procijenjen stepen kontrole bolesti kroz glikemiju natašte (vrijednost jutarnjeg šećera prije doručka), postprandijalnu glikemiju (vrijednosti šećera 2h nakon obroka), dnevni profil glikemije (prosjeck vrijednosti šećera tokom mjerenja u sedam tačaka tokom dana), dok je insulinosekretorna funkcija procjenjivana na osnovu parametara ove funkcije - insulina i C-peptida. Protokol istraživanja odobrio je Etič-

ki komitet Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske. Svi bolesnici su dali saglasnost pismenim putem za učestvovanje u ispitivanju.

Biohemijske analize krvi za laboratorijsku obradu uzimane su ujutro nakon 12-satnog pre-kočnonog gladovanja za sljedeće analize: glikemiju natašte, C-peptid i insulin. Izračunavanje indeksa tjelesne mase (Body Mass Index, BMI) za procjenu stanja uhranjenosti vršeno je prema Quetelet-ovoj formuli:  $BMI = \text{tjelesna težina u kg/kvadrat tjelesne visine u metrima}(\text{kg/m}^2)$ . Vrijednost šećera je određivana metodom heksokinaze, referentne vrijednosti ove metode su 4,1-5,9 mmol/l. Insulin je određivan metodom elektrohemiluminiscencije (ECLIA), na aparatu COBAS E411, Roche proizvođača, referentne vrijednosti 2,6-24,9 mU/l. C-peptid je određivan ECLIA metodom, referentne vrijednosti 1,1-4,4 ng/ml. Insulinosekretorna funkcija je ispitivana testom standardnog obroka koji se sastojao od približno 300 kcal: 60 gr hljeba (2 kriške) i 250 gr jogurta sa 3,2% mliječne masti. U cilju sprečavanja uticaja supresije endogene insulinske sekrecije egzogenim insulinom, test je nakon insulinske terapije sproveden u razmaku od 60 h od prethodne insulinske doze.

Ispitanici su tokom prve faze istraživanja, u trajanju od tri mjeseca, tretirani kombinovanom insulinskom terapijom (bazalni insulin plus metformin), nakon čega su procijenjeni akutni efekti terapije na regulaciju šećera i funkciju lučenja insulina. Tokom druge faze istraživanja, takođe u trajanju od tri mjeseca, a koja predstavlja procjenu zaostalih (rezidualnih) efekata kratkotrajne insulinske terapije na glikoregulaciju i insulinosekretornu funkciju, ispitanici su ponovo koristili oralne antidijabetike iz perioda prije insulinske terapije. Vrijednosti svih ispitivanih parametara u ovoj fazi upoređivani su sa vrijednostima tih parametara prije uvođenja insulinske terapije i vrijednostima neposredno nakon tromjesečnog

korišćenja insulinske terapije. Početna dnevna doza bazalnog insulina (detemir, glargine) je iznosila 10-15 jedinica u 22 h, uz podešavanje doze tokom praćenja, do postizanja individualnih ciljnih vrijednosti glikemije natašte manje od 7 mmol/l. Doza metformina je iznosila 2000 mg/dan, podijeljeno u dvije dnevne doze.

Za obradu i analizu podataka u radu primijenjene su metode deskriptivne statistike. Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina i standardna devijacija. Za upoređivanje razlika između ispitivanih parametara izmjenjenih u tri vremenske tačke posmatranja korišćena je analiza varijanse (ANOVA test). Granična vrijednost za prihvatanje hipoteze o postojanju značajne razlike između testiranih varijabli postavljena je na  $p < 0,05$ . U cilju izvođenja neophodnih statističkih testiranja korišćen je statistički programski paket SPSS for Windows 17.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA).

## Rezultati

Osnovne karakteristike ispitanika prikazane su u tabeli 1.

Pedeset tri bolesnika sa DM2, koji su zbog sekundarnog neuspjeha oralne terapije bili tretirani kombinovanom insulinskom terapijom, vraćeni su na terapiju peroralnim antidijabeticima, koje su koristili prije započinjanja studije. Korišćenjem ANOVA testa pokazali smo statistički značajne razlike u prosječnim vrijednostima svih posmatranih parametara mjerenih u različitim vremenskim tačkama studije. Aritmetička sredina jutarnjeg šećera u ovoj grupi pacijenata prije primjene intenzivirane insulinske terapije je iznosila  $9,4 \pm 0,9$  mmol/l. Tri mjeseca nakon primjene insulinske terapije srednja vrijednost glikemije natašte iznosila je  $6,1 \pm 0,2$  mmol/l, dok je tri mjeseca nakon isključenja insulinske terapije, odnosno od ponovnog uvođenja oralne antidijabetesne terapije iznosila  $7,1 \pm 0,7$  mmol/l (Tabela 2).

**Tabela 1.** Osnovne karakteristike ispitivanih bolesnika

Pol muški/ženski	Starost, godine	Trajanje dijabetesa, godine	Indeks tjelesne mase, kg/m <sup>2</sup>
28/25	54,8 ± 4,8	7,3 ± 2,0	28,1 ± 1,1

Podaci prikazani kao broj ili kao aritmetička sredina ± standardna devijacija.



**Tabela 2.** Glikoregulacija u toku svih faza ispitivanja

	Prije insulinske terapije	Poslije tromjesečne insulinske terapije	Tri mjeseca poslije isključenja insulinske terapije	p (ANOVA)
Glikemija natašte, mmol/l	9,4 ± 0,9	6,1 ± 0,4	7,1 ± 0,7	p < 0,001*
2h postprandijalna glikemija (mmol/l)	11,5 ± 1,9	7,3 ± 0,5	8,3 ± 0,8	p < 0,001*
Dnevni profil glikemije (mmol/l)	10,0 ± 0,9	7,2 ± 0,3	8,4 ± 0,58	p < 0,001*
Glikozilirani hemoglobin-HbA1c (%)	8,9 ± 0,5	6,8 ± 0,2	7,3 ± 0,98	p = 0,01*

\*Statistički značajna razlika između sve tri vrijednost (post hoc Bonferroni)

Slična kretanja kao i glikemija natašte, pokazivala je i srednja vrijednost postprandijalne glikemije, kao srednja vrijednost cjelodnevne glikemije i glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) (Tabela 2). Uvidom u dobijene vrijednosti praćenih parametara šećera, može se zaključiti da postoji značajno poboljšanje svih posmatranih parametara kontrole šećerne bolesti u odnosu na period kada je konstatovan sekundarni neuspjeh oralne terapije ali i da postoji izvjesno pogoršanje u odnosu na period od tri mjeseca neposredno nakon korištenja insulinske kombinovane terapije.

Tri mjeseca nakon ponovnog uvođenja oralne terapije određivan je i nivo bazalnih parametara za procjenu insulinske sekretrone funkcije pankreasa, procijenjene kroz bazne vrijednosti insulinemije i C-peptida (Tabela 3). Srednja vrijednost bazalne insulinemije u ovoj grupi ispitanika prije primjene insulinske terapije iznosi 16,63±3,62 mU/l, tri mjeseca nakon insulinske terapije 10,86±1,53mU/l dok je u periodu poslije kratkotrajne primjene insulina ova vrijednost iznosila 13,30±2,33mU/l. Posmatranjem C-peptida u istom vremenu vidi se da je prosječna vrijednost ovog parametra prije primjene insulinske terapije 1,53±0,09 ng/ml, neposredno nakon perioda primjene insulina 1,81±0,19ng/ml dok je nakon tri mjeseca ponovnog korištenja oralne antidiabetesne terapije ova vrijednost iznosila 1,72±0,19 ng/ml.

Analiza varijanse pokazala je statistički značajne razlike u prosječnim vrijednostima insulinemije mjerene prije insulinske terapije, tri mjeseca nakon terapije i tri mjeseca nakon isključenja terapije. Tako je vrijednost insulinemije kod praćene grupe pacijenata tri mjeseca nakon primjene insulinske terapije u prosjeku bila manja za 5,77 mU/l u odnosu na period prije terapije, da bi se tri mjeseca nakon isključenja terapije vrijednost insulinemije povećala u prosjeku za 2,44 mU/l u odnosu na period primjene terapije. (Tabela 3). Dakle, poređenjem bazalnih vrijednosti parametara insulinosekretrone funkcije u sva tri vremena posmatranja može se uočiti da su bazalne vrijednosti insulina u periodu neposredno nakon korištenja insulinske terapije pokazivale pad vrijednosti u odnosu na period prije insulinske terapije. Međutim, u periodu poslije kratkotrajne primjene insulina se bilježi porast u odnosu na period neposredno nakon insulinske terapije, ali ovaj porast je značajno niži u odnosu na period prije insulinoterapije.

Bazalni C-peptid je pokazao značajan porast nakon perioda insulinske terapije u odnosu na bazalne vrijednosti prije insulinske terapije dok je u periodu nakon kratkotrajne primjene insulina došlo do pada vrijednost C-peptida ali je ova vrijednost statistički značajno viša u odnosu na period prije insulinske terapije (Tabela 3).

**Tabela 3.** Promjena koncentracije insulina i C-peptida u serumu tokom šestomjesečne studije

	Prije insulinske terapije	Poslije tromjesečne insulinske terapije	Tri mjeseca poslije isključenja insulinske terapije	p (ANOVA)
Insulin, (mU/l)	16,63 ± 3,62	10,86 ± 1,53	13,30 ± 2,33	p < 0,001*
C - peptid (ng/ml)	1,53 ± 0,09	1,81 ± 0,15	1,72 ± 0,19	p = 0,011*

\*Statistički značajna razlika između sve tri vrijednost (post hoc Bonferroni)

## Diskusija

Momentat ispoljavanja sekundarnog terapijskog neuspjeha kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa, ukoliko nije udružen sa evidentno prisutnim kriterijumima za primjenu insulinske terapije, predstavlja kritičnu tačku terapijske dileme [9]. Dilema se prvenstveno odnosi na pacijente kod kojih ne postoje jasni klinički i biohemijski dokazi o značajnom insulinskom deficitu. Upravo zbog toga, pojavio se povećan interes za primjenu kratkotrajne insulinske terapije sa osnovnim ciljem uklanjanja glukoze toksičnosti kod ovih pacijenata [10]. Campos [11] u svom istraživanju stavlja naglasak na negativne efekte hroničnog izlaganja beta-ćelija visokim koncentracijama koncentrovane glukoze, koje oštećuju insulinski odgovor i povećava otpornost na djelovanje insulina. Stoga, hiperglikemija posmatrana ne samo kao posljedica već i kao uzrok destabilizacije metaboličkog statusa u dijabetesu, predstavlja teren pogodan za terapijske intervencije, s ciljem prekidanja začaranog kruga u kome hiperglikemija rađa višu i novu hiperglikemiju [12]. Pod pojmom rezidualni efekti podrazumijevaju se zaostali efekti na glikoregulaciju i insulinosekretornu funkciju nakon ponovnog uvođenja oralne terapije. Dakle, nakon tromjesečne kombinovane insulinske terapije ispitivali smo njene rezidualne efekte u periodu od tri mjeseca nakon njenog ukidanja [13]. Cilj nam je bio da procijenimo da li takav kratkotrajani režim terapije može biti alternativa trajnoj insulinskoj suplementaciji kod pacijenata koji su pokazali znake rezistencije na oralnu terapiju. Insulinska terapija u našoj studiji trajala je tri mjeseca. Period od tri mjeseca insulinske terapije je izabran na osnovu ranije publikovanih rezultata ispitivanja efikasnosti različitih perioda liječenja bolesnika sa DM2 insulinom. Ranija ispitivanja *in vitro* pokazala su da je čak i samo 20 sati normoglikemije dovoljno za djelimičan oporavak insulinosekretorne funkcije. U momentu dijagnoze sekundarnog terapijskog neuspjeha, na početku istraživanja, konstatuju se više vrijednosti bazalne insulinemije [14]. Ovakav nalaz povišenih vrijednosti bazalne insulinemije u ambijentu visoke glikemije, su posljedica ili insulinske rezistencije ili povećanih koncentracija biološki manje aktivnih insulinskih pre-

kusora. Nakon tromjesečne insulinske terapije, konstatuje se pad bazalne insulinemije što može biti logična posljedica pada jutarnje glikemije i snižene stimulacije glukozom. Drugo moguće objašnjenje za sniženu bazalnu insulinemiju leži u mogućnosti opadanja nivoa insulinskih prekusora (proinsulina i njegovih produkata) nakon metaboličke stabilizacije. Značajno je naglasiti da je i pored postojanja insulinske rezistencije, nakon uključenja insulinske terapije, uspostavljena zadovoljavajuća glikoregulacija, što ide u prilog tome da insulinska rezistencija nije dominantan faktor neregulirane glikemije već da postoje i drugi faktori koji remete glikoregulaciju [15].

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da su efekti tromjesečne insulinske terapije na sve posmatrane parametre glikoregulacije, bili zadovoljavajući. U postinsulinskom periodu (rezidualni efekti), svi posmatrani parametri su pokazali u prosjeku više vrijednosti u odnosu na vrijednosti odmah nakon primjene kratkotrajne insulinske terapije. Međutim, značajno je istaći da je tada konstatovan u prosjeku značajno niži nivo svih parametara glikoregulacije u poređenju sa vrijednostima dobijenim prije uvođenja insulinske terapije, odnosno u periodu kada je ispoljen sekundarni neuspjeh. Kao što pogoršanje defekta u sekreciji insulina predstavlja ključni faktor nastanka sekundarnog neuspjeha oralne terapije, tako i oporavak insulinosekretorne funkcije predstavlja značajan faktor prevazilaženja tog neuspjeha u odnosu na umanjenje insulinske rezistencije. Istraživanja pokazuju da normalizacija glikemije bilo kojom terapijskom metodom može rezultirati oporavkom beta-ćelijske funkcije i umanjenjem stepena insulinske rezistencije, što je pokazano i u našem istraživanju [16, 17]. Ponovno uvođenje oralne terapije uslovljava lagano pogoršanje vrijednosti šećera i insulinske sekretorne funkcije. Međutim, ipak su i u ovom periodu poslije kratkotrajne primjene insulina i parametri glikoregulacije i insulinosekretorne funkcije u prosjeku značajno bolji u odnosu na period prije kratkotrajne primjene insulina.

## Zaključak

Intermitentna kratkotrajna insulinoterapija, predstavlja racionalnu alternativu trajnoj insulinskoj

terapiji u dobro odabranim slučajevima. Ona može usloviti stanje ponovne senzitivnosti na oralnu terapiju i odložiti trajni insulinski tretman. Kombinovana kratkotrajna insulinska terapija

kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa dovodi do poboljšanja glikoregulacije i do djelimičnog oporavka insulinosekretorne funkcije.

**Izvor finansiranja.** Autori nisu dobili sredstva namijenjena ovom istraživanju.

**Funding source.** The authors received no specific funding for this work.

**Etičko odobrenje.** Etički komitet Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske odobrio je studiju, a svi ispitanici su dali svoju saglasnost za učešće u studiji. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom.

**Ethical approval.** The Ethics is Committee of the University Clinical Center of the Republic of Srpska approved the study and informed consent was obtained from all individual respondents. The research was conducted according to the Declaration of Helsinki.

**Sukob interesa.** Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

**Conflicts of interest.** The authors declare no conflict of interest

## Literatura

- Davies JM, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018;61(12):2461–98.
- American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. *Diabetes Care* 2018;41(1):73–85.
- Laimer M, et al. Insulin therapy in type 2 diabetes: a review of “when” over “how” up to “why”. *Praxis* 2015;104(4):181–5.
- Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia* 2017;60(9):1566–76.
- Chen HS, Wu TE, Jap TS, Hsiao LC, Lee SH, Lin HD. Beneficial effects of insulin on glycemic control and  $\beta$ -cell function in newly diagnosed type 2 diabetes with severe hyperglycemia after short-term intensive insulin therapy. *Diabetes Care* 2008;31(10):1927–32.
- Kabadi UM, Kabadi MU, Weber S, Bubolz A, Finnerty E. Progressive  $\beta$ -cell failure in type 2 diabetes mellitus: Microvascular pancreatic isletopathy? *J Diabetes Mellitus* 2015;5:21–7.
- Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse Diabetes mellitus. Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije; 2012.
- Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Bergman Marković B, i sar. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Liječ Vjesn* 2016;138:1–21.
- American Diabetes Association. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes - 2018. *Diabetes Care* 2018;41(1):55–64.
- Herring R, Russell-Jones DDL. Lessons for modern insulin development. *Diabet Med* 2018;35(10):1320–8.
- Campos C. Chronic hyperglycemia and glucose toxicity: pathology and clinical sequel. *Postgrad Med* 2012;124(6):90–7.
- Brereton MF, Iberl M, Shimomura K, Zhang Q, Adrienssens AE, Proks P, et al. Reversible changes in pancreatic islet structure and function produced by elevated blood glucose. *Nat Commun* 2014;5:4639.
- Wang Z, York NW, Nichols CG, Remedi MS. Pancreatic  $\beta$  cell dedifferentiation in diabetes and redifferentiation following insulin therapy. *Cell Metab* 2014;19(5):872–82.
- McGovern A, Tippu Z, Hinton W, Munro N, Whyte M, de Lusignan S. Comparison of medication adherence and persistence in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(4):1040–3.
- Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164(11):740–51.
- The Japan Diabetes Association. Diabetes treatment guidebook 2016-2017. Bunkodo:Tokio; 2016. p. 29–32.
- Chatterje S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet* 2017;389(10085):2239–51.

## Effects of short-term combination therapy with insulin on glycoregulation and insulin secretory function in patients with type 2 diabetes mellitus and secondary failure to treatment with oral antidiabetic agents

Aleksandra Grbić<sup>1,2</sup>, Gabrijela Malešević<sup>1,2</sup>, Slavko Grbić<sup>1,2</sup>,  
Milorad Grujičić<sup>1,2</sup>, Vesna Jelača<sup>3</sup>

<sup>1</sup>University Clinical Center of the Republic of Srpska, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>2</sup>University of Banja Luka, Faculty of Medicine, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>3</sup>Dr Mladen Stojanović Hospital, Prijedor, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

**Introduction.** Secondary failure to treatment with oral antidiabetic agents is defined as the absence of a favorable reaction to the oral therapy which had proved effective in the previous course of the treatment. The aim of the study is to investigate the residual effects of the short-term combination therapy with insulin on glycoregulation and insulin secretory function.

**Methods.** The sample comprised 53 patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) and secondary failure to treatment with oral antidiabetic agents who had been receiving combination therapy (basal insulin plus metformin) for three months. Following the evaluation of acute effects of insulin therapy, the patients had been receiving oral antihyperglycemic medications, used at the time of secondary failure, for three months, after which the residual effects of insulin therapy were estimated.

**Results.** Three-month combination therapy significantly improved glycoregulation (fasting glycemia: 9.4 mmol/l vs. 6.1 mmol/l; postprandial glycemia: 11.5 mmol/l vs. 7.3 mmol/l; daily glycemic profile: 10.0 mmol/l vs. 7.2 mmol/l) and insulin secretory parameters (insulinemia: 16.63 mU/l vs. 10.8 mU/l; C-peptid: 1.53 µg/ml vs. 1.81 µg/ml) compared with the period when secondary failure to oral therapy was observed (acute effects). Three months after the insuline therapy, glycoregulation and insulin secretory function were slightly poorer – residual effects (glycemia: 7.1 mmol/l; postprandial glycemia: 8.3 mmol/l; daily glycemic profile: 8.4 mmol/l; insuline-mia: 13.3 mU/l; C-peptid: 1.72 µg/ml).

**Conclusion.** The reinclusion of oral antidiabetic agents after short-term insulin therapy led to mild deterioration in insulin secretory function. Nevertheless, all observed parameters of metabolic status were significantly better compared with the period prior to short-term use of insulin.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, secondary failure of oral antidiabetic agents, combination therapy, C-peptide, insulin

Originalni naučni rad

## Analiza dejstva antidepresivnog lijeka venlafaksina na dužinu QT intervala kod pacijenata sa depresivnim poremećajem i alkoholnom zavisnošću

Sanja Vukadinović Stojanović<sup>1</sup>,  
Zlatan Stojanović<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

<sup>2</sup>Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Primljen – Received: 10/04/2018  
Prihvaćen – Accepted: 14/11/2018

Adresa autora:  
Prof. dr sc. med. Zlatan Stojanović  
Stepe Stepanovića 175, 78000 Banja Luka  
szlatan@blic.net

Copyright: ©2019 Vukadinović Stojanović S & Stojanović Z. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

### Kratak sadržaj

**Uvod.** Depresivni poremećaj je čest kod pacijenata sa dijagnozom alkoholizma. Komorbiditet depresije i alkoholizma umnogome pogoršava kliničko stanje pacijenta i predstavlja veliki terapijski izazov. Cilj ovog istraživanja je bio da se istraži dejstvo antidepresivnog lijeka venlafaksina na dužinu QT intervala pacijenata sa depresivnim poremećajem i alkoholnom zavisnošću.

**Metode.** Istraživanjem je obuhvaćeno 49 pacijenata muškog pola (stariji od 18 godina) s alkoholnom zavisnošću kod kojih je na početku hospitalizacije na osnovu DSM-IV kriterijuma i pozitivne Hamiltonove skale za procjenu depresije (HRSD) dijagnostikovao depresivni poremećaj. Pacijentima je ordiniran antidepresivni lijek venlafaksin, u dozi 37,5 mg, dva puta dnevno, tokom dvadeset dana. Globalni QTc interval (12-odvodni) određivan je automatski primjenom EKG aparata Schiller Cardiovit AT-1 koji koristi "SCHILLER ECG Measurement and Interpretation Software for Children and Adult ECGs". Statistička obrada podataka urađena je u SPSS 16.0 programskom paketu za Windows.

**Rezultati.** Uočena je statistički značajna pozitivna povezanost između HRSD skora (intenziteta depresije) i koncentracije kreatin kinaze izoenzima MB u serumu tj. stepena oštećenja miokarda ( $p = 0,048$ ). Statistički značajna pozitivna povezanost utvrđena je između koncentracije gama glutamil transferaze u serumu i dužine QTc intervala ( $p < 0,001$ ). Nije utvrđena statistički značajna razlika u dužini QTc intervala prije i nakon ordiniranja venlafaksina ( $p = 0,827$ ), a prosječno produženje QTc intervala bilo je 0,776 ms (95% CI = -6,323 ms – 7,874 ms).

**Zaključak.** U našoj studiji nismo utvrdili negativan uticaj antidepresivnog lijeka venlafaksina na dužinu QT intervala pacijenata sa depresivnim poremećajem i alkoholnom zavisnošću. Kod pacijenata ovisnika o alkoholu terapija depresije mora imati prioritet zbog ustanovljene negativne povezanosti između depresije i stepena oštećenja miokarda.

**Ključne riječi:** alkoholna zavisnost, depresija, komorbiditet, QT interval, venlafaksin

### Uvod

Visoka zastupljenost komorbidnih psihijatrijskih poremećaja kod osoba sa dijagnostikovanim alkoholizmom je utvrđena u više epidemioloških studija [1, 2], a neke studije ukazuju da je alkoholizam češći kod osoba sa psihijatrijskim poremećajima nego u opštoj populaciji [3, 4]. Prema epidemiološkoj studiji Šaponje i Vučkovića [5] 24% muškaraca zavisnih o alkoholu bolovalo je od depresivnog

poremećaja tokom života, što je tri puta više nego u opštoj populaciji. U istoj studiji depresija je pronađena kod 48,5% žena zavisnih o alkoholu, što je četiri puta više nego u opštoj populaciji. Alkoholizam se uočavao kod 34% depresivnih pacijenata na psihijatrijskom liječenju, a depresija kod 24-59% pacijenata na liječenju od alkoholizma [5].

Komorbiditet depresije i alkoholizma mnogome pogoršava kliničko stanje pacijenta i predstavlja veliki terapijski izazov. Pojedini psihotropni lijekovi (psihofarmaci) imaju kao jedan od neželjenih efekata produženje QT intervala koje predstavlja faktor rizika za razvoj opasnih srčanih aritmija (Torsade de pointes – TdP) i iznenadnu smrt pacijenta [6]. Takav je i venlafaksin, lijek s dualnim djelovanjem tj. pripada grupi selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI). U visokoj dozi učincima serotonina i noradrenalina pridodaju se i učinci dopamina. Venlafaksin je racemat s dva aktivna enantiomera. Glavni mu je metabolit O-demetilvenlafaksin. Venlafaksin i O-demetilvenlafaksin su snažni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina, slabiji inhibitori ponovnog preuzimanja noradrenalina i vrlo slabi inhibitori ponovnog preuzimanja dopamina. Ne pokazuju afinitet za alfa-1 adrenergičke receptore, muskarinske receptore ni H1 histaminske receptore, što venlafaksinu osigurava dobar sigurnosni profil [7].

Cilj našeg istraživanja je bio da se ispita dejstvo antidepresivnog lijeka venlafaksina na dužinu QT intervala u populaciji pacijenata sa komorbidnim depresivnim poremećajem i alkoholnom zavisnošću, budući da su ovi pacijenti zbog oštećenja jetre i srca alkoholom i poremećenog metabolizma lijekova posebno osjetljivi na neželjena dejstva lijekova. Pratili smo, takođe, promjene koncentracija enzima gama glutamil transferaze (GGT) kao indirektnog pokazatelja intenziteta alkoholizma, i enzima kreatin kinaze izoenzima MB (CK-MB) kao jednog od pokazatelja stepena oštećenja miokarda kod pacijenata prije i nakon ordiniranja venlafaksina.

## Metode rada

Istraživanjem je obuhvaćeno 49 pacijenata muškog pola (stariji od 18 godina) sa alkoholnom zavisnošću koji su liječeni na odjeljenju za bolesti za-

visnosti Klinike za psihijatriju Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske u Banjoj Luci i Klinike za psihijatriju Univerzitetsko-kliničkog centra u Novom Sadu, kod kojih je na početku hospitalizacije na osnovu DSM-IV kriterijuma [8] i pozitivne Hamiltonove skale za procjenu depresije [9] dijagnostikovao depresivni poremećaj. Hamiltonova skala (HRSD: Hamilton Rating Scale for Depression) je korišćena za kvantifikovanje težine depresije. Korišćena je verzija sa 17 ajtema. Težina depresije određivana je skorovanjem na sljedeći način: a) skor 0-7 je pokazatelj da depresija nije prisutna; b) skor 8-15 govori u prilog postojanja minor (male) depresije; c) skor  $\geq 16$  govori u prilog postojanja major (velike) depresije [9].

Da bi bili uključeni u ovu studiju, pacijenti su morali da zadovoljavaju sljedeće kriterijume: da imaju normalne referentne vrijednosti nalaza elektrolita, da nemaju poremećaj srčanog ritma i da su bez dijagnostikovanih srčanih oboljenja. Kao referentne vrijednosti elektrolita smatrane su vrijednosti koje se koriste u Kliničkom centru Banja Luka: natrijum 130-147 mmol/L, kalijum 3,2-5,2 mmol/L, kalcijum 2,2-2,7 mmol/L, i magnezijum 0,5-1,1 mmol/L. U istraživanje nisu bili uključeni pacijenti sa dijagnostikovanom kongenitalnim sindromom produženog QT intervala ("Long QT syndrome"), Brugada sindromom, akutnim infektivnim oboljenjima, autoimunskim i malignim oboljenjima, te pacijenti koji primaju lijekove koji produžavaju QT interval. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske u Banjoj Luci, a pacijenti su dali pismeni pristanak za učestvovanje u studiji.

Svim pacijenatima je ordiniran antidepresiv venlafaksin tokom 20 dana pri čemu su se koristile optimalne terapijske doze lijeka tj. doze preporučene od strane proizvođača lijeka (dva puta dnevno po 37,5 mg). Zbog neophodnosti primjene anksiolitika u ublažavanju i sprečavanju simptoma alkoholnog apstinencijalnog sindroma kod ispitivanih pacijenata u toku istraživanja je ordiniran anksiolitik u jednakim dozama (bromazepam a 3 mg: 1+1+2).

Produžen QT interval predstavlja marker za potencijalni razvoj ventrikularnih aritmija (Torsade de pointes – TdP) i iznenadne smrti. Elektrokardiografski snimak (EKG) sa mjerenjem dužine QT

intervala je rađen kod pacijenata tokom hospitalizacije u sljedećim vremenskim periodima: 1. na početku studije, prije ordiniranja venlafaksina u 11h; 2. 20-tog dana nakon ordiniranja venlafaksina u 11h. Vremenskim sparivanjem perioda EKG pregleda pacijenata vršeno je usklađivanje cirkadijalnih promjena elektrofizioloških karakteristika srca [10]. Zbog uticaja sinusnog ritma na dužinu QT intervala i mogućnosti adekvatnog upoređivanja između subjekata, QT interval je korigovan za vrijednost srčane frekvencije tzv. QTc interval [11]. Zbog odložene adaptacije QT intervala na vrijednosti frekvencije srca, EKG mjerenje je rađeno nakon uspostavljanja ravnomjerne stabilne srčane frekvencije [12]. Mjerenje je vršeno kod pacijenta u mirovanju, u ležećem položaju, tokom 20 sekundi.

U našoj studiji globalni QTc interval (12-odvodni) [13, 14], određivan je automatski primjenom EKG aparata proizvođača i tipa "Schiller Cardiovit AT-1" koji koristi "SCHILLER ECG Measurement and Interpretation Software for Children and Adult ECGs" (razvijen od SCHILLER AG, Altgasse 68, CH-6341 Baar, Switzerland, vidi <http://www.schiller.ch>). Globalni QTc interval predstavlja interval sa najranijim QRS početkom i najkasnijim T krajem u bilo kojem odvodu. Globalni QRS kompleks u našoj studiji je bio kraći od 120 ms, čime je isključen uticaj produžene depolarizacije komora na dužinu QT intervala. U EKG analizu su uključivani pacijenti sa tehnički urednim EKG zapisima (bez interferencije, pozadinskog šuma, pomijeranja "wandering" izoelektrične linije). Vršena je provjera automatskog mjerenja podudaranjem srčanih frekvencija u V3 odvodu klasičnom metodom. Pacijenti sa dvostrukim i bifazičnim T talasima nisu uključeni u studiju, a amplituda T talasa je bila veća od 0,2 mV [13].

Kod ispitivanih pacijenata je mjerena koncentracija gama glutamil transferaze (GGT) u serumu kao indirektnog indikatora intenziteta alkoholizma i lezije jetrenih ćelija (hepatocita), elektrolitni status (natrijum, kalijum, kalcijum i magnezijum), te vrijednosti kreatin kinaze izoenzima MB (CK-MB) na početku studije i dvadesetog dana po prijemu na liječenje. Kao normalne vrijednosti GGT smatrane su vrijednosti < 30 U/L, a kao normalne vrijednosti CK-MB vrijednosti < 4,94

ng/ml. Mjerenje je rađeno na Olympus AU680 hemijskom analizatoru (Olympus America Inc; Centerville, Pa, USA).

Podaci dobijeni istraživanjem statistički su obrađivani korišćenjem SPSS 16.0 programskog paketa za Windows. Korišćene su metode deskriptivne statistike i metode statističkog testiranja hipoteza. Kao metode prvog izbora korišćene su parametrijske metode, a u slučaju narušavanja pretpostavki o normalnosti rasporeda i homogenosti varijansi odgovarajuće neparametrijske metode. Kontrola varijabilnosti i analiza mijenjanja uticaja (*confounding*) vršena je metodom ponovljenog mjerenja (*repeated measures test*) i primjenom multifaktorskih regresionih modela sa utvrđivanjem stepena kolinearnosti između ispitivanih nezavisnih varijabli. Analiziran je i efekat empirijskih vrijednosti na nagib ("slope") regresione prave (Cook-ova distanca i uporišne/leverage vrijednosti). Statistički zaključci izneseni su na osnovu dvosmjernih p vrijednosti i nivoa signifikantnosti  $p < 0,05$ .

Veličina eksperimentalnog uzorka određivana je na osnovu pilot uzorka veličine  $n = 10$  za snagu t testa zavisnih uzoraka (normalnog rasporeda) od 0,8 i nivoa signifikantnosti  $\alpha = 0,05$ . Pri tome je ustanovljena standardna devijacija diferencija/razlika dužine QTc intervala od  $SD = 24,189$  ms. Shapiro-Wilk test normalnosti rasporeda je iznosio  $p = 0,410$ . Na ovaj način nastojala se opovrgnuti nulta hipoteza sa vjerovatnoćom od 80% za prosječnu stvarnu razliku dužine QTc intervala prije i nakon ordiniranja antidepresiva od 9,9 ms, što iznosi 2,41% od srednje izmjerene vrijednosti QTc intervala prije ordiniranja venlafaksina. Izračunata veličina uzorka je iznosila  $n = 49$  subjekata [15].

## Rezultati

Studija je obuhvatila 49 pacijenata muškog pola (stariji od 18 godina) oboljelih od alkoholizma kod kojih je dijagnostikovana minor (52,38%) ili major (47,62%) depresija. U ispitivanoj grupi uočen je visok procenat alkoholizma kod osoba mlađih od 45 godina (89,2%), što ukazuje na veliki problem alkoholizma u visoko-produktivnoj radnoj populaciji u ovom području. U tabeli 1 prikazane su prosječne vrijednosti ispitivanih

parametara uključujući i dužinu QTc intervala prije i nakon ordiniranja venlafaksina.

Utvrđene su statistički značajno manje vrijednosti HRSD skora nakon ordiniranja venlafaksina 20-tog dana studije ( $p < 0,05$ ; Wilcoxon-ov test ranga sa znakom). Statistički značajno je smanjena koncentracija GGT u serumu pacijenata 20-tog dana studije ( $p < 0,001$ ; test parova sa znakom). Visoke vrijednosti standardne devijacije (SD) posljedica su prisustva većeg broja pacijenata sa izrazito visokim koncentracijama GGT u serumu uzrokovanim konzumiranjem alkohola. Nije ustanovljeno statistički značajno smanjenje vrijednosti CK-MB tj. ublažavanje stepena oštećenja miokarda nakon ordiniranja venlafaksina ( $p = 0,095$ ; Wilcoxon-ov test ranga) (Tabela 1).

U tabeli 1 takođe su prikazane dužine QTc intervala kod depresivnih pacijenata sa alkoholnom zavisnošću prije i nakon ordiniranja venlafaksina. Nije pokazano statistički značajno odstupanje razlika/diferencija u dužini QTc intervala prije i nakon ordiniranja venlafaksina od normalnog rasporeda (dif QTc Shapiro-Wilk test:  $p = 0,421$ ), zbog čega je za ispitivanje signifikantnosti razlike korišćen t- test zavisnih uzoraka (Paired-Samples T Test). Nije utvrđena statistički značajna razlika

u dužini QTc intervala prije i nakon ordiniranja venlafaksina ( $p = 0,827$ ) (Tabela 1). Uočeno je prosječno produženje QTc intervala od 0,776 ms (95% CI = -6,323 ms - 7,874 ms). Posmatrajući gornju granicu intervala povjerenja, statistička vjerovatnoća od 2.5% ukazuje da će produženje QTc intervala biti veće od 7.874 ms nakon ordiniranja venlafaksina kod depresivnih pacijenata sa alkoholnom zavisnošću.

Rezultati ispitivanja faktora povezanih sa dužinom QTc intervala kod depresivnih pacijenata sa alkoholnom zavisnošću prije ordiniranja venlafaksina prikazani su u tabeli 2.

Nije ustanovljeno statistički značajno odstupanje reziduala multiplog linearnog regresionog modela zavisnosti dužine QTc intervala prije ordiniranja venlafaksina od normalnog rasporeda (Shapiro-Wilk test  $p = 0,191$ ). Uočena je blaga heteroskedastičnost reziduala. Nije utvrđena statistički značajna povezanost između dužine QTc intervala i koncentracije CK-MB u serumu (stepena oštećenja miokarda), HRSD skora (intenziteta depresije), ali je utvrđena značajna povezanost sa koncentracijom GGT u serumu (intenziteta alkoholizma i oštećenja jetre) ( $p = 0,028$ ) (Tabela 2). Za dalje ispitivanje povezanosti koncentracije

**Tabela 1.** Vrijednosti ispitivanih parametara prije i nakon ordiniranja venlafaksina

Parametar	Prije ordiniranja venlafaksina	Nakon primjene venlafaksina	P
HRSD skor	20,02 ± 8,75	10,57 ± 5,25	< 0,001
GGT (U/L)	150,86 ± 170,04	91,36 ± 104,85	< 0,001
CK-MB (ng/L)	18,20 ± 2,41	18,78 ± 4,38	0,095
QTc (ms)	403,84 ± 20,89	404,61 ± 23,27	0,827

HRSD - Hamiltonova skala za procjenu depresije ; GGT - gama glutamil transferaza;  
CK-MB - kreatin kinaza izoenzim MB

**Tabela 2.** Varijable povezane sa dužinom QTc intervala kod pacijenata sa depresivnim poremećajem i alkoholnom zavisnošću prije ordiniranja venlafaksina (multipli linearni regresioni model)

	B	Standardna greška	Beta	t	p
(Konstanta)	395,298	22,673		17,435	< 0,001
GGT	0,040	0,018	0,329	2,273	0,028
CK-MB	-0,161	1,255	-0,019	-0,129	0,898
HRSD skor	0,268	0,339	0,112	0,791	0,433

GGT - gama glutamil transferaza; CK-MB - kreatin kinaza izoenzim MB;  
HRSD - Hamiltonova skala za procjenu depresije; Zavisna varijabla: Globalni QTc - bazni (ms)



**Tabela 3.** Povezanosti koncentracije gama-glutamil transferaze (GGT) u serumu i reflektovane vrijednosti kreatin kinaze izoenzima MB kao zavisne varijable kod pacijenata prije ordiniranja venlafaksina (generalizovani linearni regresioni model)

Parametar	B	Standardna greška	95% Wald-ov interval povjerenja		p
			Donji	Gornji	
(Odsječak)	1,667	0,0839	1,502	1,831	< 0,001
GGT	-0,0007	0,0003	-0,001	-0,0001	0,013
(Razmjer)	0,233a				

Izračunavato Pearson hi-kvadrat testom.

**Tabela 4.** Varijable povezane sa dužinom QTc intervala kod pacijenata sa depresivnim poremećajem poslije 20 dana primjene venlafaksina u alkoholnoj apstinenciji (generalizovani linearni regresioni model)

Parametar	B	Standardna greška	95% Wald-ov interval povjerenja		p
			Donji	Gornji	
(Odsječak)	390,745	11,6949	367,823	413,666	< 0,001
GGT	0,010	0,0388	-0,066	0,086	0,804
CK-MB	0,360	0,6335	-0,881	1,602	0,569
HRSD skor	0,589	0,5868	-0,562	1,739	0,316
(razmjer)	558,626a				

GGT - gama glutamil transferaza; CK-MB - kreatin kinaza izoenzim MB; HRSD - Hamiltonova skala za procjenu depresije; Zavisna varijabla: Global QTc 20-ti dan (ms)

GGT u serumu i dužine QTc intervala korišćen je generalizovani linearni model potklasa *LINEAR* robusni procjenitelj zbog prisutne heteroskedastičnosti reziduala linearnog modela. Potvrđena je statistički značajna pozitivna povezanost između koncentracije GGT u serumu i dužine QTc intervala prije ordiniranja venlafaksina: regresioni koeficijent  $B = 0,042$ ,  $p < 0,001$ , odnosno, više vrijednosti GGT statistički značajno su udružene sa višim vrijednostima QTc intervala. Uklanjanjem iz modela empirijske vrijednosti sa velikom Cook-ovom distancom i velikom *leverage* vrijednosti, razlika je ostala statistički značajna sa nivoom signifikantnosti  $p < 0,001$ .

Uočena je kolinearnost između ispitivanih nezavisnih varijabli (najmanja *eigenvalue* vrijednost 0,008, najveći kondicioni indeks 20,57). Primjenom generalizovanog linearnog modela (gama sa log linkom- robusni procjenitelj) ustanovljena je statistički značajna negativna povezanost između koncentracije GGT u serumu i reflektovanih vrijednosti kreatin kinaze R-CK-MB ( $p = 0,013$ ) (Tabela 3). Budući da reziduali CK-

MB odstupaju od normalnog rasporeda i pokazuju negativnu asimetriju (*skewness*), a kako je ista korišćena kao zavisna varijabla, vrijednosti CK-MB enzima su refleksijom transformisani u pozitivnu asimetriju (gama distribuciju). Refleksija je urađena na način da su od maksimalne vrijednosti CK-MB uvećane za jednu jedinicu ( $\max \text{CK-MB} + 1$ ) oduzimate empirijske vrijednosti CK-MB. Uzimajući ovo u obzir pri interpretaciji koeficijenata uočili smo da su više vrijednosti GGT kao parametra koji odražava intenzitet alkoholizma udružene sa višim vrijednostima CK-MB tj. stepenom oštećenja miokarda. Uklanjanjem iz modela empirijskih vrijednosti sa velikom Cook-ovom distancom i visokom *leverage* vrijednosti (pacijent sa vrijednosti GGT = 827,0 U/L i CK-MB = 19 ng/L, i pacijent sa vrijednosti GGT = 833,0 U/L i CK-MB = 19 ng/L), povezanost nije ostala statistički značajna ( $p = 0,055$ ). Nije ustanovljena statistički značajna povezanost između preostalih nezavisnih varijabli (HRSD/R-CK-MB:  $p = 0,267$ , HRSD/GGT:  $p = 0,217$ ).

**Tabela 5.** Varijable povezane sa reflektovanim vrijednostima kreatin kinaze izoenzima MB kod ispitivanih pacijenata nakon primjene venlafaksina (generalizovani linearni regresioni model)

Parametar	B	Standardna greška	95% Wald-ov interval povjerenja		p
			Donji	Gornji	
(Odsječak)	2,435	0,1786	2,085	2,785	< 0,001
GGT	-0,0009	0,0007	-0,002	0,0005	0,204
HRSD skor	-0,038	0,0177	-0,073	-0,003	0,032
(Razmjjer)	0,385a				

GGT - gama glutamil transferaza; HRSD - Hamiltonova skala za procjenu depresije;  
Zavisna varijabla: R\_CK-MB 20-ti dan (ng/L)

U tabeli 4 prikazani su rezultati ispitivanja varijabli povezanih sa dužinom QTc intervala kod pacijenata nakon dvadesetodnevne primjene venlafaksina u alkoholnoj apstinenciji. Nije ustanovljeno statistički značajno odstupanje reziduala multiplog linearnog regresionog modela zavisnosti dužine QTc intervala nakon ordiniranja venlafaksina od normalnog rasporeda (Shapiro-Wilk test  $p = 0,143$ ). Zbog prisutne heteroskedastičnosti reziduala, za ispitivanje signifikantnosti razlike korišćen je generalizovani linearni regresioni model potklasa *LINEAR*- robusni procjenitelj. Nije utvrđena statistički značajna povezanost između dužine QTc intervala (nakon ordiniranja venlafaksina) i koncentracije GGT u serumu ( $p = 0,804$ ), kao ni serumske koncentracije CK-MB ( $p = 0,569$ ) i HRSD skora ( $p = 0,316$ ) (Tabela 4).

Ustanovljene su visoke vrijednosti kolinearnosti između nezavisnih varijabli (najmanja *eigenvalue* vrijednost 0,025, najveći kondicioni indeks 11,602), zbog čega je vršena analiza korelacije primjenom generalizovanog linearnog modela potklasa gama sa log linkom robusni procjenitelj. Ustanovljena je statistički značajna negativna korelacija između serumskih vrijednosti GGT i R\_CK-MB (regresioni koeficijent  $B = -0,0013$ ,  $p = 0,022$ ). Daljim ispitivanjem, uočena je značajna negativna korelacija HRSD skora i R\_CK-MB (regresioni koeficijent  $B = -0,042$ ,  $p = 0,018$ ), dok korelacija između HRSD i GGT nije statistički značajna ( $p = 0,278$ ). Uočena je empirijska vrijednost sa značajnom Cook-ovom distancom i *leverage* vrijednosti kod zavisnosti HRSD/R\_CK-MB (pacijent HRSD skor = 23, CK-MB = 25), ali je isključivanjem iz modela povezanost ostala statistički značajna ( $p = 0,048$ ). Uvrštavan-

jem obje nezavisne varijable u model, potvrđena je zavisnost serumskih vrijednosti R\_CK-MB od HRSD skora (regresioni koeficijent  $B = -0,038$ ,  $p = 0,032$ ), ali ne i od GGT ( $p = 0,204$ ) (Tabela 5). Prema tome, veće vrijednosti HRSD skora (intenziteta depresije) statistički značajno su udružene sa višim vrijednostima CK-MB tj. stepenom oštećenja miokarda. Post hoc snaga statističkog testa generalizovanog linearnog modela potklasa gama sa log linkom robusni procjenitelj HRSD skora i R\_CK-MB (regresioni koeficijent  $B = -0,042$ ,  $p = 0,018$ ) iznosila je 0,674.

## Diskusija

U eksperimentalnoj grupi nakon ordiniranja venlafaksina uočena je statistički značajna pozitivna povezanost između HRSD skora (intenziteta depresije) i koncentracije CK-MB u serumu (stepena oštećenja miokarda). U slučaju odnosa HRSD skora i R\_CK-MB nakon ordiniranja venlafaksina (regresioni koeficijent  $B = -0,042$ ,  $p = 0,018$ ) ustanovljena je snaga (*post hoc*-observed power) statističkog testa generalizovanog linearnog modela potklasa gama sa log linkom robusni procjenitelj od 0,674 [16]. To znači da se nulta hipoteza (za nivo signifikantnosti od  $\alpha = 0,05$ , i veličinu uzorka od 49 pacijenata) odbacuje u 67,4% slučajeva, tako da ne čudi nalaz da ova povezanost nije otkrivena kod pacijenata prije ordiniranja venlafaksina. Utvrđena je statistički značajna pozitivna povezanost serumskih vrijednosti GGT i dužine QTc intervala ( $p < 0,001$ ).

Venlafaksin se dovodi u vezu sa produženjem QTc intervala i opasnim srčanim aritmijama, najčešće u kombinaciji sa drugim lijekovima ili u

slučaju predoziranja. Digby i saradnici [17] prikazuju slučaj stečenog sindroma prolongiranog QTc intervala i TdP kod pacijenta koji je primao venlafaksin, amiodaron i domperidon. Prisutne su bile i hipokalijemija i hipomagnezija. Autori ukazuju na udruženost više faktora rizika na pojavu ove opasne srčane aritmije. Howell i saradnici [18] u studiji od 235 slučajeva predoziranja venlafaksinom, pri prosječnoj dozi od 1500 mg (raspona 919-2800 mg), produžen QTc interval ( $> 450$  ms) registruju kod 11,1% muškaraca i 10,5% žena. Takođe je utvrđena pozitivna korelacija između korišćene doze venlafaksina i dužine QTc intervala. Tahikardija je uočena kod 40% pacijenata. Autori zaključuju da je predoziranje venlafaksinom udruženo sa simpatikomimetičkim kardiovaskularnim efektima i produženjem QTc intervala. Studija Whyte i saradnika [19] ukazuje da je venlafaksin manje produžavao QTc u odnosu na triciklike, ali ne i u odnosu na SSRI antidepressive. Autori ističu da venlafaksin ne bi trebalo da koriste pacijenti sa epilepsijom ili rizikom suicida. Takođe je opisana veća toksičnost predoziranja venlafaksinom sa produženjem QTc intervala u odnosu na druge selektivne antidepressive koji inhibiraju ponovno preuzimanje serotonina [20]. Wilson i saradnici [21] su kod 235 pacijenata kod kojih je dokazano predoziranje venlafaksinom (900-4350 mg), opisali konvulzije u 8,5% slučajeva. Takođe utvrđene su i visoke vrijednosti kreatin kinaze koje su bile u statistički značajnoj korelaciji sa količinom uzetog venlafaksina (kod osoba sa konvulzijama: Spearman-ov koeficijent rang korelacije  $r_s = 0,201$ , 95% CI 0,045-0,347; kod osoba bez konvulzija:  $r_s = 0,174$ , 95% CI 0,009-0,331). Autori zaključuju da je predoziranje venlafaksinom povezano sa akutnim mišićnim oštećenjem. U našoj studiji uočeno je blago povećanje vrijednosti CK-MB nakon ordiniranja venlafaksina, ali bez statističke značajnosti (srednja vrijednost CK-MB ng/L prije ordiniranja venlafaksina bila je  $18,20 \pm 2,406$  ng/L, a nakon ordiniranja  $18,78 \pm 4,384$  ng/L,  $p = 0,095$ ) (Tabela 1). Zbog vrijednosti statističke signifikantnosti ( $p < 0,10$ ) ovaj podatak ipak zahtijeva dalje istraživanje i analizu.

U literaturi se opisuju i studije koje negiraju ili umanjuju efekat venlafaksina na produženje QTc intervala. Isbister [22] u studiji koja je ukl-

jučila 369 slučajeva trovanja venlafaksinom pri prosječnoj dozi od 1500 mg (raspon 75-13500 mg), opisuje u 22 slučaja ili oko 6% abnormalnost QT intervala, koja je korespondirala sa većim dozama venlafaksina. Autori zaključuju da predoziranje venlafaksinom ne uzrokuje velike abnormalnosti u dužini QT intervala i da nije udruženo sa značajnijim srčanim aritmijama, osim možda pri vrlo velikim dozama. Kelly i sar. [23] u studiji od 225 pacijenata nisu utvrdili produženje QTc intervala u slučaju predoziranja venlafaksinom. Uočena je povećana frekvencija pulsa ( $p < 0,0001$ ). Isto tako Mbaya i sar. [24] u studiji koja je istraživala dejstvo visokih doza venlafaksina (srednja vrijednost doze 346,15 mg) na kardiovaskularne efekte kod 37 pacijenata sa major depresijom nisu utvrdili asocijaciju između doze venlafaksina i dužine QTc intervala.

Letsas i sar. [25] opisuju primjer osobe ženskog pola (60 godina) koja je liječena od depresije primjenom terapijskih doza venlafaksina sa pojavom sindroma produženog QTc intervala (582 ms). Terapijsko dozno zavisno produženje QTc intervala primjenom venlafaksina navodi i Bavle [26], dok nije uočeno produženje QTc intervala nakon terapijske administracije venlafaksina kod djece [27]. U našoj studiji su takođe korišćene terapijske doze preporučne od strane proizvođača (venlafaksin dva puta dnevno po 37,5 mg), i nismo uočili statistički značajne razlike u dužini QT intervala ( $p = 0,827$ ) (Tabela 1), iako se radilo o populaciji pacijenata osjetljivih na toksična dejstva lijekova zbog oštećenja jetre uslijed alkoholizma. Uočeno je blago povećanje dužine QTc intervala nakon ordiniranja venlafaksina od 0,776 ms sa 2,5 % vjerovatnoćom da je dužina QTc intervala veća od 7,874 ms.

Uočena je statistički značajna pozitivna korelacija HRSD skora (intenziteta depresije) i serumskih vrijednosti CK-MB (stepena oštećenja miokarda) ( $p = 0,048$ ). Takođe je utvrđena statistički značajna pozitivna povezanost između koncentracije GGT u serumu i dužine QTc intervala ( $p < 0,001$ ). Nije utvrđena statistički značajna razlika u dužini QTc intervala prije i nakon ordiniranja venlafaksina ( $p = 0,827$ ). Statistička vjerovatnoća od 2,5% ukazuje da će produženje QTc intervala biti veće od 7,874 ms nakon ordiniranja venlafaksina kod depresivnih pacijenata sa

alkoholnom zavisnošću. Takođe zaključujemo da kod pacijenata ovisnika o alkoholu terapija depresije mora imati prioritetni značaj zbog ut-

vrđenog negativnog uticaja depresije na stepen oštećenja miokarda.

**Izvor finansiranja.** Autori nisu dobili sredstva namijenjena ovom istraživanju.

**Funding source.** The authors received no specific funding for this work."

**Etičko odobrenje.** Etički odbor Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske u Banjoj Luci odobrio je studiju, a svi ispitanici su dali svoju saglasnost za učešće u studiji. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom.

**Ethical approval.** The Ethics Committee of the University Clinical Center of the Republic of Srpska in Banja Luka approved the study and informed consent was obtained from all individual respondents. The research was conducted according to the Declaration of Helsinki.

**Sukob interesa.** Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

**Conflicts of interest.** The authors declare no conflict of interest

## Literatura

- Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, Grant BF. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(7):830–42.
- Kringlen E, Torgersen S, Cramer V. A Norwegian psychiatric epidemiological study. *Am J Psychiatry* 2001;158(7):1091–8.
- Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, Grant BF. Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(10):1097–106.
- Dixon L. Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact on outcomes. *Schizophr Res* 1999;35(Suppl):S93–100.
- Šaponja N, Vučković N. Epidemiologija alkoholizma u Vojvodini. Novi Sad: Ortomedics; 1995.
- Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Kromhout D. Association between QT interval and coronary heart disease in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Circulation* 1994;90(2):779–85.
- Goldberg JF, Ernst CL. *Managing the Side Effects of Psychotropic Medications*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2012.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56–62.
- Lanjewar P, Pathak V, Lokhandwala Y. Issues in QT interval measurement. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2004;4(4):156–61.
- Hosmane B, Locke C, Morris D. QT interval: Correction for heart rate. *J Appl Res* 2006;6(4):288–99.
- Lokhandwala Y, Toal SC. The fallacies of QT correction. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2003;3(4):185–6.
- Pickham D, Hasanien AA. Measurement and rate correction of the QT interval. *AACN Adv Crit Care* 2013;24(1):90–6.
- Kligfield P, Tyl B, Maarek M, Maison-Blanche P. Magnitude, mechanism, and reproducibility of QT interval differences between superimposed global and individual lead ECG complexes. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2007;12(2):145–52.
- Dupont WD, Plummer WD. PS power and sample size program available for free on the Internet. *Controlled Clin Trials* 1997;18:274
- Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G\*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods* 2009;41(4):1149–60.
- Digby G, Machaalany J, Malik P, Methot M, Simpson CS, Redfearn D, Baranchuk A. Multifactorial QT interval prolongation. *Cardiol J* 2010;17(2):184–8.
- Howell C, Wilson AD, Waring WS. Cardiovascular toxicity due to venlafaxine poisoning in adults: a review of 235 consecutive cases. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64(2):192–7.
- Whyte IM, Dawson AH, Buckley NA. Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants. *QJM* 2003;96(5):369–74.
- Prescrire. Venlafaxine: more dangerous than most "selective" serotonergic antidepressants. *Prescrire Int* 2016;25(170):96–9.
- Wilson AD, Howell C, Waring WS. Venlafaxine ingestion is associated with rhabdomyolysis in adults: a case series. *J Toxicol Sci* 2007;32(1):97–101.

22. Isbister GK. Electrocardiogram changes and arrhythmias in venlafaxine overdose. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67(5):572–6.
23. Kelly CA, Dhaun N, Laing WJ, Strachan FE, Good AM, Bateman DN. Comparative toxicity of citalopram and the newer antidepressants after overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42(1):67–71.
24. Mbaya P, Alam F, Ashim S, Bennett D. Cardiovascular effects of high dose venlafaxine XL in patients with major depressive disorder. *Hum Psychopharmacol* 2007;22(3):129–33.
25. Letsas K, Korantzopoulos P, Pappas L, Evangelou D, Efremidis M, Kardaras F. QT interval prolongation associated with venlafaxine administration. *Int J Cardiol* 2006;109(1):116–7.
26. Bavle A. Venlafaxine induced QTc interval prolongation in a therapeutic dose. *Asian J Psychiatr* 2015;16:63–4.
27. Uchida M, Spencer AE, Kenworthy T, Chan J, Fitzgerald M, Rosales AM, et al. A Pilot Study: Cardiac Parameters in Children Receiving New-Generation Antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2017;37(3):359–62.

## Analysis of effect of antidepressant drug venlafaxine on length of QT interval in patients with depressive disorder and alcohol dependence

Sanja Vukadinović Stojanović<sup>1</sup>, Zlatan Stojanović<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University Clinical Center of the Republic Srpska, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>2</sup>University of Banja Luka, Faculty of Medicine, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

**Introduction.** Depressive disorder is common in patients with the diagnosis of alcoholism. Comorbidity of depression and alcoholism significantly worsens the clinical status of patients and represents a major therapeutic challenge. The aim of the study was to investigate the effect of the antidepressant drug venlafaxine on the length of QT interval in patients with depressive disorder and alcohol dependence.

**Methods.** The research included 49 male patients (>18 years of age) with alcohol dependence, who were also diagnosed with depressive disorder by using DSM-IV criterion and positive Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) at the very beginning of hospitalization. The patients had been given 37.5 mg of the antidepressant drug venlafaxine twice a day for twenty days. The global QTc interval (12 leads) was determined automatically using ECG device *Schiller Cardiovit AT-1*, which used "SCHILLER ECG Measurement and Interpretation Software for Children and Adult ECGs". Statistical data processing was performed using SPSS 16.0 programme package for Windows.

**Results.** There was a statistically significant positive association between HRSD score (depression intensity) and the serum levels of creatine kinase isoenzyme MB, i.e. the degree of myocardial damage ( $p = 0.048$ ). A statistically significant positive correlation between serum gamma-glutamyltransferase levels and the length of QTc interval ( $p < 0.001$ ) was also found. There was no statistically significant difference in the length of QTc interval before and after venlafaxine administration ( $p = 0.827$ ), and the average prolongation of the QTc interval was 0.776 ms (95% CI = -6.323 ms–7.874 ms).

**Conclusion.** In our study, we did not prove the negative effect of antidepressant drug venlafaxine on QT interval in patients with depressive disorder and alcohol dependence. In patients with alcohol dependence, the therapy for depression must have a priority due to the proven negative association between depression and the degree of myocardial damage.

**Keywords:** alcohol dependence, depression, comorbidity, QT interval, venlafaxine

Originalni naučni rad

## Akustička struktura glasa kod ispitanika sa umjereno teškim oštećenjem sluha

**Slađana Čalasan<sup>1</sup>,  
Mirjana Petrović-Lazić<sup>2</sup>,  
Nadica Jovanović-Simić<sup>2</sup>,  
Snežana Babac<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Univerzitet u Istočnom Sarajevu,  
Medicinski fakultet, Foča,  
Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

<sup>2</sup>Univerzitet u Beogradu, Fakultet za  
specijalnu edukaciju i rehabilitaciju,  
Beograd, Srbija

Primljen – Received: 12/09/2018  
Prihvaćen – Accepted: 15/03/2019

*Adresa autora:*  
Viši asist. Slađana Čalasan,  
magistar logopedije  
Studentska 5, 73 300 Foča  
calasansladjana@gmail.com

**Copyright:** ©2019 Čalasan S, et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

### Kratak sadržaj

**Uvod.** Glas je produkt vibratnog kretanja glasnica i rezonantnih efekata vokalnog trakta, stoga je instrumentalno praćenje samog vibratnog procesa jedan od bitnih aspekata objektivnog instrumentalnog ispitivanja glasa. Neodgovarajuća visina i neprimjerena glasnost, kao i pojačana nazalnost, predstavljaju osnovne karakteristike glasa kod osoba sa oštećenim sluhom. Cilj istraživanja je bio da se uradi detaljna analiza i poređenje akustičke strukture vokala A kod ispitanika sa oštećenim sluhom i ispitanika sa urednim sluhom i normalnim glasom.

**Metode.** Ukupan uzorak je činilo 40 ispitanika, uzrasta od 17 do 20 godina ( $18,50 \pm 1,13$ ), oba pola (50% muškog), koji su podijeljeni u dvije grupe. Prvu grupu je činilo 20 ispitanika sa umjereno teškim oštećenjem sluha (56-70 dB), dok je druga grupa obuhvatila 20 ispitanika bez oštećenja sluha. Ispitanici obje grupe su međusobno ujednačeni po polu i uzrastu ( $\pm 3$  mjeseca). Istraživanje je realizovano tokom maja 2018. godine u srednjim školama i Medicinskom fakultetu u Foči, i specijalnoj školi sa domom učenika „Bubanj” u Nišu.

**Rezultati.** Statistički značajna razlika između ispitanika sa urednim i oštećenim sluhom utvrđena je za 11 od 14 ispitivanih akustičkih parametara vokala A: standardna devijacija osnovne frekvencije (STD), ukupan jitter (Jitta), jitter procenat (Jitt), relativna srednja vrijednost perturbacije (RAP), koeficijent varijacije osnovne frekvencije ( $vFo$ ), shimmer (Shdb), shimmer procenat (Shim), koeficijent perturbacije amplitude (APQ), odnos šuma i harmonika (NHR), indeks prigušene fonacije (SPI) i indeks intenziteta osnovne frekvencije i tremora (FTRI), pri čemu ispitanici sa oštećenim sluhom ostvaruju veće vrijednosti navednih parametara.

**Zaključak.** Prikazani rezultati ukazuju na patološke promjene u glasu kod ispitanika sa oštećenim sluhom i potrebu za rehabilitacijom glasa ovih ispitanika.

**Glavne riječi:** poremećaji glasa, akustička analiza glasa, umjereno teško oštećenje sluha

### Uvod

Prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije oštećenja sluha se dijele na: blago oštećenje sluha (26-40 dB), umjereno oštećenje sluha (41-55 dB), umjereno teško oštećenje sluha (56-70 dB), teško oštećenje sluha (71-90 dB), veoma teško oštećenje sluha (prag sluha preko 91 dB) i totalnu gluvoću (nema ostataka sluha) [1]. Na našem području skoro da uopšte nisu rađena detaljna istraživanja akustičke strukture glasa kod djece i osoba sa oštećenjem sluha, te su teorijska i istraživačka sazna-

nja na ovom polju veoma oskudna. Poznato je da se kao sekundarna posljedica oštećenja sluha u ovoj populaciji često javljaju poremećaji glasa koji se manifestuju u vidu problema sa intenzitetom, visinom i bojom glasa. Neodgovarajuća visina i neprimjerena glasnost, kao i pojačana nazalnost predstavljaju osnovne karakteristike glasa kod osoba sa oštećenim sluhom [2].

Promjene u kvalitetu ili trajanju glasa ukazuju na prisustvo oboljenja i zahtijevaju adekvatnu dijagnozu i rehabilitaciju [3]. S obzirom da je glas produkt vibratornog kretanja glasnica i rezonantnih efekata vokalnog trakta, instrumentalno praćenje samog vibratornog procesa je jedan od bitnih aspekata objektivnog instrumentalnog ispitivanja glasa [4]. Kvalitetna procjena glasa je veoma značajna, jer na osnovu nje vokalni terapeut osmišljava plan i program tretmana, i sprovodi adekvatne metode i tehnike koje podrazumijevaju ultimativnu brigu o glasu svakog pacijenta [5]. Akustička analiza glasa kao objektivna metoda ima brojne prednosti jer je lako primjenjiva, ne iziskuje velika novčana sredstva ili mnogo vremena za sprovođenje, a ugodnija je za samog pacijenta. Istovremeno su mjerenja dobijena akustičkom analizom standardizovana i na taj način je subjektivnost terapeuta pri procjeni pacijentovog glasa svedena na najmanju moguću mjeru [5]. Kompjuterizovana laboratorija za glas ima sposobnost da obezbijedi vizuelne, akustičke ili aerodinamičke informacije, odnosno objektivne podatke koji mogu poslužiti kao podrška subjektivnoj procjeni glasa, ili u svrhu potvrde komparativnosti podataka [6]. Takođe je na osnovu akustičke analize glasa moguće krajnje objektivno provjeriti uspješnost sprovedenih terapijskih procedura, ponovljenim analiziranjem akustičkih parametara na kraju tretmana poremećaja glasa. U osnovi ove metode nalazi se digitalno snimanje uzoraka glasa, koji kasnije bivaju podvrgnuti brojnim analizama različitih akustičkih parametara.

Cilj istraživanja je bio da se uradi detaljna analiza akustičke strukture vokala A kod ispitanika sa oštećenim sluhom i ispitanika sa urednim sluhom i normalnim glasom, kako bi se utvrdilo da li postoje razlike u ispitivanim parametrima glasa između ove dvije grupe ispitanika.

## Metod rada

**Uzorak.** Uzorak je činilo 40 ispitanika, uzrasta od 17 do 20 godina ( $18,50 \pm 1.13$  godina), oba pola (50% muškog) koji su podijeljeni u dvije grupe. Prvu grupu je činilo 20 ispitanika sa umjereno teškim oštećenjem sluha (55-70 dB), dok je druga grupa obuhvatila 20 ispitanika bez oštećenja sluha. Ispitanici obje grupe su međusobno ujednačeni po polu i uzrastu ( $\pm 3$  mjeseca). Istraživanje je realizovano u srednjim školama i Medicinskom fakultetu u Foči, i specijalnoj školi sa domom učenika „Bubanj“ u Nišu, tokom maja 2018. godine. Studija je sprovedena u skladu sa etičkim principima koji se zasnivaju na Helsinškoj deklaraciji, a nadležni Etički odbor Medicinskog fakulteta u Foči odobrio je sprovođenje istraživanja. Od svih ispitanika uključenih u studiju tražena je i dobijena pismena saglasnost za njihovo učešće u istraživanju.

**Instrumenti istraživanja.** Za akustičku analizu vokala A primijenjen je multidimenzionalni kompjuterski program (MDVP; model 4300 korporacije „Kay Elemetrics“) kojim je moguće izdvojiti i do 33 različita parametra analize glasa koji se mogu grafički ili numerički uporediti sa referentnim vrijednostima. Za potrebe ovog istraživanja posmatrano je 14 akustičkih parametara glasa:

*Tri parametra signala* – srednja vrijednost osnovne frekvencije (Fo u Hz), standardna devijacija osnovne frekvencije (STD u Hz) i broj pitch perioda (PER);

*Četiri parametra kratkotrajnih i dugotrajnih perturbacija frekvencije* – ukupan jitter (Jita u  $\mu$ s), jitter procenat (Jitt u %), relativna srednja vrijednost perturbacije (RAP u %), koeficijent varijacije osnovne frekvencije ( $vFo$  u %);

*Tri parametra kratkotrajnih i dugotrajnih perturbacija amplitude* – shimmer (SHDB u dB), shimmerprocenat (SHIM u %), koeficijent perturbacije amplitude (APQ u %);

*Tri parametra šuma* – odnos šuma i harmonika (NHR), indeks turbulencije glasa (VTI), indeks prigušene fonacije (SPI);

*Jedan parametar tremora* – indeks intenziteta osnovne frekvencije i tremora (FTRI u %).

**Procedura istraživanja.** Snimanje glasa je obavljeno u adekvatnoj prostoriji. Ispitanici su

imali zadatak da produženo foniraju vokal A, optimalnom jačinom i visinom glasa, u trajanju od najmanje pet sekundi. Snimanje je ponavljano tri puta, a za akustičku analizu je korišćen najkvalitetniji snimak glasa.

Statistička analiza podataka je urađena pomoću SPSS 20.0 softverskog statističkog paketa (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY, USA: IBM Corp.). Za prikazivanje prosječnih vrijednosti korišćene su aritmetičke sredine i standardne

devijacije. Za prikazivanje razlika između grupa korišćen je t test nezavisnih uzoraka. Kao nivo statističke značajnosti razlika uzeta je uobičajena vrijednost  $p < 0,05$ .

## Rezultati

U tabeli 1 prikazane su minimalne i maksimalne vrijednosti, aritmetičke sredine i standardne devijacije analiziranih parametara vokala A, kao i rezultati t testa kojim je ispitivana razlika između

**Tabela 1.** Razlike između ispitanika sa oštećenim sluhom i ispitanika bez oštećenja sluha u odnosu na postignute vrijednosti ispitivanih parametara vokala A

Parametri vokala A	Ispitanici sa oštećenim sluhom	Ispitanici bez oštećenja sluha	P
Fo	231,97 ± 108,14 97,25-467,80	194,60 ± 50,65 145,23-243,97	0,170
STD	27,54 ± 33,33 2,92-143,00	2,03 ± 0,70 1,35-2,72	0,002
PER	651,65 ± 355,38 143,00-1446,00	573,16 ± 7,54 433,14-713,19	0,366
Jita	109,79 ± 78,97 21,73-326,33	34,28 ± 7,54 26,93-41,63	< 0,001
Jitt	2,13 ± 1,40 0,39-4,99	0,61 ± 0,02 0,59-0,63	< 0,001
RAP	1,24 ± 0,78 0,22-2,59	0,36 ± 0,01 0,35-0,38	< 0,001
vFo	11,51 ± 13,69 1,51-54,87	1,04 ± 0,10 0,94-1,15	0,002
ShdB	0,87 ± 0,38 0,42-1,73	0,19 ± 0,02 0,18-0,22	< 0,001
Shim	9,22 ± 3,79 4,69-17,91	2,26 ± 0,26 2,00-2,52	< 0,001
APQ	7,46 ± 2,86 3,65-12,88	1,69 ± 0,30 1,40-1,99	< 0,001
VTI	0,66 ± 0,08 0,01-0,04	0,49 ± 0,00 0,05-0,05	0,358
SPI	9,18 ± 4,45 1,74-17,31	7,15 ± 0,39 6,77-7,53	0,049
NHR	0,30 ± 0,16 0,11-0,70	0,25 ± 0,00 0,11-0,12	0,001
FTRI	5,12 ± 9,61 0,11-0,70	0,30 ± 0,00 0,30-0,31	0,031

Podaci su prikazani kao aritmetička sredina ± standardna devijacija i kao opseg (min - max)

Fo – srednja vrijednost osnovne frekvencije; STD – standardna devijacija osnovne frekvencije; PER – broj pitch perioda; Jita – ukupan jitter (fizički korelat perceptivne procjene promuklosti i hrapavosti); Jitt – jitter procenat; RAP – relativna srednja vrijednost perturbacije; vFo – koeficijent varijacije osnovne frekvencije; ShdB – shimmer (varijacije u amplitudi osnovnog laringealnog tona); Shim – shimmer procenat; APQ – koeficijent perturbacije amplitude; VTI – indeks turbulencije glasa; SPI – indeks prigušene fonacije; NHR – odnos šuma i harmonika; FTRI – indeks intenziteta osnovne frekvencije i tremora



đu ispitanika sa urednim i oštećenim sluhom.

Uvidom u tabelu 1 možemo uočiti da ispitanici sa oštećenim sluhom imaju veće srednje vrijednosti svih 14 ispitivanih akustičkih parametara vokala A, u odnosu na ispitanike bez oštećenja sluha. Kod ispitanika sa oštećenim sluhom zabilježene su čak tri puta veće srednje vrijednosti jittera (arit. sredina /AS/ 109,79) i shimmera (AS = 9,22), u odnosu na vrijednosti tih istih parametara kod ispitanika sa urednim sluhom (AS = 34,28 i AS = 2,26).

Statistički značajna razlika između ispitanika sa urednim i oštećenim sluhom utvrđena je za 11 od 14 ispitivanih parametara vokala A. U parametrima kratkotrajnih i dugotrajnih perturbacija frekvencije, Jita, Jitt, RAP i vFo, kao i tri parametra kratkotrajnih i dugotrajnih perturbacija amplitude, Shdb, Shim i APQ, uočena razlika između ispitanika je bila visoko statistički značajna ( $p < 0,001$ ). Za parametre šuma utvrđeno je postojanje značajne razlike u pogledu zastupljenosti NHR, kao i u SPI, ali ne i u VTI. Kada govorimo o dva preostala parametra signala, Fo i PER, između dvije grupe ispitanika nije uočena statistički značajna razlika u srednjoj vrijednosti Fo glasa i broju pitch perioda.

## Diskusija

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da ispitanici sa oštećenim sluhom imaju veće srednje vrijednosti svih 14 ispitivanih akustičkih parametara vokala A, što je očekivan rezultat koji potvrđuje postojanje lošijeg kvaliteta glasa kod ovih ispitanika u odnosu na one bez oštećenja sluha. Prosječna Fo predstavlja srednju vrijednost osnovne frekvencije izraženu u Hz za sve izdvojene vrijednosti momenta osnovne frekvencije [3]. Naši ispitanici sa oštećenim sluhom su imali veće srednje vrijednosti Fo u odnosu na ispitanike sa urednim sluhom. Heđever i saradnici [7] su sproveli istraživanje u okviru kojeg su istraživali 25 akustičkih parametara vokala E kod dvadesetoro djece sa oštećenjem sluha. Na osnovu rezultata istraživanja, ovi autori su zaključili da veći gubitak sluha ima za posljedicu nekontrolisano povećanje osnovne frekvencije (Fo) pri foniranju vokala E [7].

Kod naših ispitanika sa oštećenim sluhom

zabilježene su tri puta veće srednje vrijednosti jittera i shimmera u odnosu na vrijednosti istih parametara kod ispitanika sa urednim sluhom. Veliki broj istraživanja je utvrdio da se normalan i patološki glas najčešće razlikuju u parametrima Jita, Jitt, Shdb, Shim, RAP [8-10], pri čemu patološki glas karakterišu povišene vrijednosti navedenih parametara. Jitter je inače prihvaćen kao jedan od najvažnijih fizičkih korelata perceptivne procjene promuklosti i hrapavosti, dok shimmer izražava varijacije u amplitudi osnovnog larinkealnog tona [3]. Stoga se povišena vrijednost jittera manifestuje kao glas lošijeg kvaliteta, dok se veće vrijednosti shimmera u govornom glasu percipiraju kao promuklost [11].

Srednje vrijednosti akustičkih parametara APQ, VTI i SPI takođe su bile veće kod naših ispitanika sa oštećenim sluhom. Heđever [11] ističe da je glas sa povećanim vrijednostima APQ (amplitudni koeficijent perturbacije) promukao i hrapav, a da veće vrijednosti VTI ukazuju na pojačani šum u glasu. Isti autor navodi da povišene vrijednosti SPI ne moraju nužno ukazivati na poremećaj glasa [11].

Upotrebom t testa ispitivana je razlika između ispitanika sa urednim i oštećenim sluhom u vrijednostima ispitivanih parametara vokala A. Statistički značajna razlika između ispitanika sa urednim i oštećenim sluhom utvrđena je za 11 od 14 ispitivanih parametara vokala A: STD, Jitta, Jitt, RAP, vFo, Shdb, Shim, APQ, NHR, SPI i FTRI, pri čemu ispitanici sa oštećenim sluhom ostvaruju veće vrijednosti navedenih parametara.

Iako je deskriptivna analiza ukazivala da ispitanici sa oštećenim sluhom imaju povećane vrijednosti Fo, statistička analiza je pokazala da ta razlika nije dovoljno velika da bi se na osnovu nje tvrdilo da postoje značajne razlike u srednjoj vrijednosti osnovne frekvencije glasa između ispitanika sa urednim i oštećenim sluhom. Ovakav rezultat je pomalo neočekivan, ali se može objasniti činjenicom da srednja vrijednost Fo nije specifičan parametar za poremećaje glasa [12, 13].

Kod ispitanika u našem uzorku u parametrima kratkotrajnih i dugotrajnih perturbacija frekvencije (Jita, Jitt, RAP, vFo) uočena je visoka statistički značajna razlika između ispitanika sa urednim i oštećenim sluhom. U literaturi se pak često navodi da patološki glas karakterišu poseb-

no visoke vrijednosti perturbacije frekvencije (Jitta, Jitt) kao i perturbacije amplitude (Shdb, Shim) [14]. Razlika između tri parametra kratkotrajnih i dugotrajnih perturbacija amplitude, Shdb, Shim i APQ takođe je bila visoko statistički značajna između ispitanika u našem uzorku. Petrović-Lazić i saradnici [10] su sprovedeli istraživanje koje je imalo za cilj da uradi detaljnu analizu akustičke strukture vokala A prije i poslije terapije glasa kod pacijenata sa čvorićima na glasnicama. Multidimenzionalna akustička analiza patološkog glasa u navedenoj studiji je takođe pokazala visoko statistički značajne i jednake razlike za sva tri parametra kratkotrajnih i dugotrajnih perturbacija amplitude [10].

Razlika između ispitanika u pogledu zastupljenosti šuma u analiziranom signalu (NHR) je bila visoko statistički značajna u korist ispitanika sa urednim sluhom. Povećane vrijednosti NHR se tumače kao povećani spektralni šum, koji može biti uzrokovan varijacijama u amplitudi i frekvenciji, prisustvom turbulentnog šuma, komponentama subharmonika ili prekidima u glasu [15]. Šum koji je prisutan u analiziranom signa-

lu degradira kvalitet vokala, a ukoliko njegov energetska udio u spektru vokala pređe izvjesnu granicu, ta činjenica postaje pouzdan pokazatelj patoloških promjena u glasu [15].

Kada je u pitanju posljednji ispitivani parametar, indeks intenziteta osnovne frekvencije i tremora, u literaturi se ne mogu pronaći podaci o navedenom parametru, s obzirom da je najveći broj istraživanja koja su se bavila akustičkom analizom bio zasnovan na ispitivanju većeg broja vokala i manjeg broja parametara, u odnosu na broj ispitivanih akustičkih parametara u našem istraživanju [14, 16]. Ovo nam onemogućava da rezultate naših nalaza o ispitivanom parametru FTRI uporedimo sa drugim istraživačkim podacima.

## Zaključak

Dobijeni rezultati ukazuju na patološke promjene u glasu kod ispitanika sa oštećenim sluhom i potrebu za rehabilitacijom glasa u tretmanu kod ovih pacijenata.

**Izvor finansiranja.** Autori nisu dobili sredstva namijenjena ovom istraživanju.

**Etičko odobrenje.** Etički odbor Medicinskog fakulteta u Foči odobrio je studiju, a svi ispitanici su dali svoju saglasnost za učešće u studiji. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom.

**Sukob interesa.** Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

**Funding source.** The authors received no specific funding for this work.

**Ethical approval.** The Ethics Committee of the Faculty of Medicine in Foča approved the study and informed consent was obtained from all individual respondents. The research was conducted according to the Declaration of Helsinki.

**Conflicts of interest.** The authors declare no conflict of interest

## Literatura

1. World Health Organization. International classification of impairments, disabilities, and handicaps. Geneva: WHO;1980.
2. Vranić Đ, Behlul B. Analysis of formants values in nasal spectrum of children with cochlear implants. Prvi međunarodni znanstveni skup u BIH na temu: Kohlearni implant u funkciji razvoja slušanja, jezika i govora. 2007, Sarajevo. Zbornik rezimea. Sarajevo: Centar za slušnu i govornu rehabilitaciju; 2007; p. 48-9.
3. Petrović-Lazić M, Babac S, Tatović M, Ivanković Z. Voice analysis before and after vocal tiredness. *Vojnosanit pregl* 2011;68(3):209-13.
4. Petrović-Lazić M, Jovanović-Simić N, Šehović I, Čalasan S. Uticaj zamora na akustičke karakteristike glasa kod vokalnih profesionalaca. *Biomedicinska istraživanja* 2016;7(1):6-10.
5. Sapienza C, Ruddy BH. Voice disorders, 3rd edition. San Diego, CA: Plural Publishing Inc; 2016.
6. Bunijevac M, Petrović-Lazić M, Jovanović-Simić N, Vuković M. Voice analysis before and after vocal rehabilitation in patients following open surgery on vocal cords. *Vojnosanit pregl* 2016;73(2):165-8.
7. Heđever M, Sardelić S, Zovko I. Acoustic characteristics of phonation in children with hearing impairment. Prvi znanstveni skup s međunarodnim sudjelovanjem *Glas/Voice*. 2001, Opatija. Zbornik rezimea. Opatija: 2001.
8. Kandogan T, Seifert E. Influence of aging and sex on voice parameters in patients with unilateral vocal cord paralysis. *Laryngoscope* 2005;115(4):655-60.

9. Selby JC, Gilbert HR, Lerman JW. Perceptual and acoustic evaluation of individuals with laryngopharyngeal reflux pre-and post-treatment. *J Voice* 2016;17(4):557-70.
10. Petrović-Lazić M, Babac S, Ivanković Z, Kosanović R. Multidimensional acoustic analysis of pathological voice. *Srp Arh Celok Lek* 2009;137(5-6):234-8.
11. Heđever M. Osnove fiziološke i govorne akustike. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet; 2012.
12. Holmberg EB, Doyle P, Perkell JS, Hammarberg B, Hillman RE. Aerodynamic and acoustic voice measurements of patients with vocal nodules: variation in baseline and changes across voice therapy. *J Voice* 2003;17(3):269-82.
13. Manfredi C, d'Aniello M, Brusciaglioni P, Ismaelli A. A comparative analysis of fundamental frequency estimation methods with application to pathological voices. *Med Eng Phys* 2000;22(2):135-47.
14. Sorensen D, Horii Y. Frequency characteristics of male and female speakers in the pulse register. *J Commun Dis* 1984;17(1):65-73.
15. Petrović-Lazić M, Jovanović N, Kulić M, Babac S, Jurišić V. Acoustic and Perceptual Characteristics of the Voice in Patients With Vocal Polyps After Surgery and Voice Therapy. *J Voice* 2015;29(2):241-6.
16. Amir O, Dukas M, Shnaps-Baum R. The effect of a 'voice course' on the voices of people with and without pathologies: preliminary observations. *Logoped Phoniatr Vocol* 2005;30(2):63-71.

## Acoustic characteristics of voice in examinees with moderately-severe hearing loss

Sladjana Čalasan<sup>1</sup>, Mirjana Petrović-Lazić<sup>2</sup>, Nadica Jovanović-Simić<sup>2</sup>, Snežana Babac<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University of East Sarajevo, Faculty of Medicine, Foča, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>2</sup>University of Belgrade, Faculty of Special Education and Rehabilitation, Belgrade, Serbia

**Introduction.** Voice is the result of vocal cord vibrations and resonance effects of the vocal tract, therefore, the instrumental monitoring of the vibrations themselves is one of the essential aspects of objective instrumental assessment of voice. Inadequate height and volume, as well as increased nasality, represent the basic characteristics of voice in hearing-impaired persons. The aim of the study was to perform a detailed analysis of the acoustic structure of vowel /a/ in the hearing-impaired persons and in those with normal hearing and voice.

**Methods.** The sample comprised 40 participants, aged 17 to 20 years ( $18.50 \pm 1.13$ ), both sexes (50% males), divided into two groups. The first group consisted of 20 participants with moderately-severe hearing loss (56-70 dB), while the second group included 20 normal-hearing participants. Members of both groups were equal to each other in sex and age ( $\pm 3$  months). The research was conducted in secondary schools, the Faculty of Medicine in Foča, as well as in Special School with a Student's Dormitory "Bubanj" in Niš during May 2018.

**Results.** A statistically significant difference between hearing-impaired and normal-hearing speakers was found in 11 out of 14 tested acoustic parameters of vowel /a/: Standard Deviation of Fundamental Frequency (STD), Absolute Jitter (Jitta), Percentage of Jitter (Jitt), Relative Average Perturbation (RAP), Fundamental Frequency Variation (vFo), Shimmer (Shdb), Percentage of Shimmer (Shim), Amplitude Perturbation Quotient (APQ), Noise-to-Harmonic Ratio (NHR), Soft Phonation Index (SPI) and Frequency Tremor Intensity Index (FTRI) whereby the hearing-impaired participants showed higher values of the above-mentioned parameters.

**Conclusion:** The obtained results show pathological changes in the voice of hearing-impaired persons, as well as the need for voice rehabilitation.

**Keywords:** voice disorders, acoustic voice analysis, moderately-severe hearing loss

Originalni naučni rad

## Uticaj obrazovanja na kvalitet života laringektomisanih bolesnika pre i posle vokalne rehabilitacije

**Mila Bunijevac<sup>1</sup>,  
Mirjana Petrović-Lazić<sup>2,3</sup>,  
Siniša Maksimović<sup>1,4</sup>**

<sup>1</sup>Bolnica „Sveti Vračevi“, Bijeljina, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

<sup>2</sup>Kliničko-bolničkog centara „Zvezdara“, Klinika za otorinolaringologiju, Beograd, Srbija

<sup>3</sup>Univerzitet u Beogradu, Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju, Beograd, Srbija

<sup>4</sup>Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Primljen – Received: 21/07/2018  
Prihvaćen – Accepted: 01/03/2019

Adresa autora:  
Doc. dr Mila Bunijevac  
JZU Bolnica „Sveti Vračevi“  
76300 Bijeljina  
bunijevacmila@yahoo.com

Copyright: ©2019 Bunijevac M, et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

### Kratak sadržaj

**Uvod.** Karcinom larinksa je jedan od najčešćih malignih tumora gornjeg aerodigestivnog trakta, koji dovodi do promene normalnih anatomskih odnosa u vratu, što izaziva poremećaj komunikacije i socijalne interakcije. Cilj rada je ispitati uticaj obrazovanja na kvalitet života laringektomisanih bolesnika.

**Metode.** Istraživanje je obuhvatilo 50 bolesnika kojima je urađena totalna laringektomija, starosne dobi od 51 do 83 godine. Sprovedena je subjektivna procena glasa instrumentima Indeks glasovnog oštećenja (Voice Handicap Index – VHI) i Kvalitet života pacijenata sa karcinomom glave i vrata Univerziteta u Michigan-u (University of Michigan Head & Neck Quality of Life instrument—HNQOL). Pacijenti su upitnike popunjavali pre i posle vokalne rehabilitacije.

**Rezultati.** Poređenje prosečnih vrednosti skorova svih ispitivanih laringektomisanih bolesnika pre i posle vokalne rehabilitacije pokazalo je značajnu razliku u ukupnom skor na VHI skali ( $107,20 \pm 8,46$  vs.  $21,32 \pm 13,29$ ;  $p < 0,001$ ) i na HNQOL skali ( $52,50 \pm 17,71$  vs.  $93,57 \pm 6,36$ ;  $p < 0,001$ ) kao i na svim subskalama. Između skorova dobijenih pomoću obe skale kod bolesnika sa različitim stepenom obrazovanja nije bilo razlike pre vokalne rehabilitacije. Posle vokalne rehabilitacije dokazana je statistički značajna razlika između bolesnika sa srednjim u odnosu na one sa višim/visokim obrazovanjem kako u skrovim svih VHI subskala i ukupnom VHI skor ( $23,60 \pm 13,54$  vs.  $18,83 \pm 11,59$ ;  $p = 0,012$ ), tako i u skorovima pojedinih domena i ukupnom skor na HNQOL instrumenta ( $88,90 \pm 6,58$  vs.  $99,80 \pm 4,25$ ;  $p = 0,048$ ).

**Zaključak.** Vokalna rehabilitacija nakon totalne laringektomije pozitivno je uticala na kvalitet života bolesnika, a bolesnici sa višim obrazovanjem imali su tendenciju ka boljem kvalitetu života u odnosu na one sa nižim obrazovanjem.

**Ključne reči:** totalna laringektomija, obrazovanje, vokalna rehabilitacija, kvalitet života

### Uvod

Tumori glave i vrata mogu zahvatiti i oštetiti važne anatomske i funkcionalne strukture vezane za fizički izgled osobe, sposobnost govora i komunikacije, takođe mogu narušiti socijalnu interakciju pacijenta i dovesti do pada kvaliteta života [1]. Karcinom larinksa je jedan od najčešćih malignih tumora gornjeg aerodigestivnog trakta. Totalna laringektomija je radikalna zahvat čiji je rezultat trajna

traheostoma, nemogućnost govora i komunikacije pacijenta. Ona dovodi do fizičkih i funkcionalnih promena koje mogu uticati na emocionalno blagostanje pacijenta i neke od najosnovnijih funkcija života, uključujući disanje, gutanje i komunikaciju [2].

Totalna laringektomija značajno utiče na kvalitet života bolesnika. Kvalitet života – QOL trenutno predstavlja jedan od najaktuelnijih koncepata savremene nauke. Koncipiran je kao multidimenzionalni pojam jer obuhvata fizičko, funkcionalno, emocionalno i socijalno blagostanje, i zadovoljstvo. Kvalitet života podrazumeva ispunjenje socijalnih i kulturnih uslova vezano za materijalnu sigurnost, društveni status i psihološko blagostanje [3]. Procena kvaliteta života vezanog za zdravlje razlikuje se od procene kvaliteta života u širem konceptu, precizna je i mnogo više odgovara upotrebi u kliničkom istraživanju i praksi, jer je usmerena na aspekte života koji su pogođeni zdravstvenim intervencijama [4-6]. To je subjektivna procena, jer se može razumeti samo sa bolesnikove tačke gledišta [7, 6].

Kvalitet života laringektomisanih pacijenata zavisi od više činilaca, a jedan od njih je i obrazovanje pacijenata. Obrazovanje predstavlja važan faktor u životu svakog pojedinca, jer ga priprema za buduće zanimanje i tržište rada. Akcenat se stavlja na socijalni kontekst čiji je pojedinac integralni deo. Obrazovanje ima veliki uticaj na razvoj ličnosti [8], i posmatramo ga kao jedan od važnih aspekata kvaliteta života [9].

Rehabilitacija glasa bolesnika kod kojih se planira laringektomija počinje od trenutka kada im se saopšti da se larinks mora odstraniti hirurškim putem. Predstavlja veoma bitan vid rehabilitacije koji omogućava bolesnicima s teškim govornim hendikepom lakšu resocijalizaciju i time maksimalno ublažavanje teških psiholoških, socijalnih i profesionalnih problema [10]. Govorna rehabilitacija u sebi integriše i elemente psihološke i socijalne rehabilitacije. Postoje tri modela govora za pacijente posle totalne laringektomije: ezofagealni govor, elektrolaringealni govor i trahoezofagealni govor.

Cilj rada je da se ispita uticaj obrazovanja na kvalitet života laringektomisanih bolesnika.

## Metode rada

Istraživanje je obuhvatilo 50 bolesnika starosne dobi od 51 do 83 godine kojima je urađena totalna laringektomija u JZU Bolnici „Sveti Vračevi“ u Bijeljini i Vojnomedicinskoj akademiji u Beogradu. Među ispitanicima su bila četiri (8%) bolesnika sa osnovnim obrazovanjem, 31 (62%) sa srednjim obrazovanjem i 15 (30%) sa višim i visokim obrazovanjem. Podaci o starosti, polu, obrazovanju, pušačkom stažu, modelu vokalne rehabilitacije i dužini tretmana prikupljeni su putem upitnika i intervjuom sa bolesnicima. Istraživanje je odobrio Etički komitet JZU Bolnice „Sveti Vračevi“ u Bijeljini, a svi pacijenti su dali pismeni pristanak za učestvovanje u studiji.

Sprovedena je subjektivna procena govora i glasa skalama Likertovog tipa: Indeks Glasovnog oštećenja (*Voice Handicap Index – VHI*) [11] i Instrument za procenu kvaliteta života bolesnika sa karcinomom glave i vrata Univerziteta u Michigan-u (*University of Michigan Head & Neck Quality of Life Instrument – HNQOL*) [12].

VHI skala se koristi za merenje ishoda vokalne terapije, kao i ocenu težine glasovnog problema. Ona obuhvata tri područja: P – fizičko, E – emocionalno, F – funkcionalno. Svako područje sadrži 10 pitanja. Na ovaj način ispitanici iznose svoje mišljenje o doživljaju svog glasa i govora kada je u pitanju fizičko, emocionalno i funkcionalno stanje. Ovom subjektivnom procenom glasa može se doći do informacije o stepenu govorne invalidnosti koju doživljava sam pacijent i uticaju koji ima vokalna rehabilitacija na kvalitet njegovog života pre i posle tretmana.

HNQOL skala se koristi za procenu kvaliteta života pacijenata sa karcinomom glave i vrata. Prevedena je na veliki broj jezika i prilagođena raznim kulturama. Za naše govorno područje adaptirana je od strane Petrović-Lazić, Bunijevac 2014. godine [13]. Instrument sadrži 30 ponuđenih pitanja, od kojih se 20 koristi za bodovanje četiri domena kvaliteta života: komunikacija (4 ajtema), žvakanje/gutanje hrane (6 ajtema), bol (4 ajtema) i emocije (6 ajtema). HNQOL skala se koristi za procenu zadovoljstva bolesnika primenjenim lečenjem ili tretmanom, ali i uticajem koji ima rehabilitacija govora na kvalitet njegovog života pre i nakon tretmana.

U statističkoj obradi podataka korišćene su deskriptivne mere, aritmetička sredina sa pripadajućom standardnom devijacijom. Za testiranje razlika između aritmetičkih sredina pojedinih podgrupa korišćen je t-test za zavisne uzorke i jednofaktorska analiza varijanse (ANOVA). Statistička obrada i analiza urađena je u kompjuterskom programu SPSS verzija 20 (Statistical Package for the Social Sciences, Inc, Chicago, IL, USA).

## Rezultati

Istraživanje je obuhvatilo 50 laringektomisanih bolesnika starosne dobi od 51 do 83 godine. U istraživanju su učestvovala 4 ili 8% ispitanika sa osnovnim obrazovanjem, 31 ili 62% ispitanika sa srednjim obrazovanjem i 15 ili 30% sa višim i visokim obrazovanjem. Svi ispitanici u ovoj studiji bili su aktivni pušači, a dužina pušačkog staža kretala se od 20 do 55 godina, prosečno  $35,8 \pm 6,16$  godina. Bolesnici su ovladali sa dva modela govora, ezofagealnim i elektrolaringealnim govorom.

Vokalna rehabilitacija je trajala manje od mesec, do godinu dana, a prosečna dužina vokalne rehabilitacije iznosila je  $3,3 \pm 1,8$  meseci. Kod bo-

lesnika koji su ovladali ezofagealnim govorom vokalna rehabilitacija je trajala duže dok je kod onih koji su ovladali elektrolaringealnim govorom bilo dovoljno tri do pet tretmana. Sa ovim pacijentima radilo se na pronalasku adekvatnog mesta na vratu gde bi se postavio aparat, čije vibracije aktiviraju vazduh u ždretnoj i usnoj šupljini, što bi omogućilo izgovaranje fraza i rečenica, a zatim i dobru konverzaciju.

Jednofaktorskom analizom varijanse (ANOVA) ispitano je da li se ispitanici različitog obrazovanja razlikuju prema skorovima dobijenih VHI skalom. Ustanovljeno je da statistički značajne razlike ne postoje niti na jednoj supskali između ispitanika različitog obrazovanja kao ni u ukupnom skoru (Tabela 1).

Ispitano je zatim da li se ispitanici različitog nivoa obrazovanja razlikuju prema skorovima posle tretmana na VHI skali. Ustanovljeno je da statistički značajna razlika postoji na svim subskalama između podgrupa bolesnika kao i u ukupnom skoru skale (Tabela 2). Na osnovu dobijenih aritmetičkih sredina možemo da zaključimo da ispitanici sa višim i visokim obrazovanjem imaju bolja postignuća na VHI skali od ispita-

**Tabela 1.** Skorovi dobijeni Indeksom glasovnog oštećenja pre početka vokalne rehabilitacije u zavisnosti od obrazovanja bolesnika

	Fizička subskala	Emocionalna subskala	Funkcionalna subskala	Ukupno
Srednje obrazovanje n = 31	$36,87 \pm 2,49$	$34,80 \pm 3,7$	$35,48 \pm 3,21$	$107,16 \pm 7,80$
Više i visoko obrazovanje n = 15	$35,73 \pm 3,78$	$34,86 \pm 4,37$	$35,60 \pm 4,04$	$106,20 \pm 10,59$
Ukupno n = 46	$36,50 \pm 2,98$	$34,82 \pm 3,88$	$35,52 \pm 3,46$	$106,84 \pm 8,70$
F	1,48	0,002	0,011	0,121
p	0,230	0,961	0,916	0,730

Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija

**Tabela 2.** Skorovi dobijeni Indeksom glasovnog oštećenja posle vokalne rehabilitacije u zavisnosti od obrazovanja bolesnika

	Fizička subskala	Emocionalna subskala	Funkcionalna subskala	Ukupno
Srednje obrazovanje n = 31	$12,73 \pm 4,43$	$5,20 \pm 4,92$	$7,66 \pm 5,18$	$23,60 \pm 13,54$
Više i visoko obrazovanje n = 15	$9,29 \pm 4,38$	$3,09 \pm 3,56$	$4,45 \pm 4,80$	$18,83 \pm 11,59$
Ukupno n = 46	$10,76 \pm 4,42$	$4,13 \pm 4,48$	$5,84 \pm 5,04$	$20,73 \pm 12,87$
F	12,07	4,00	3,58	7,45
p	0,005	0,046	0,035	0,012

Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija

**Tabela 3.** Skorovi dobijeni pomoću „University of Michigan Head & Neck Quality of Life Instrument“ pre početka vokalne rehabilitacije u zavisnosti od obrazovanja bolesnika

	Žvakanje/gutanje hrane	Komunikacija	Emocije	Bol	Ukupno
Srednje obrazovanje n = 31	50,67 ± 25,48	5,24 ± 7,75	15,72 ± 14,62	47,58 ± 18,30	49,58 ± 18,30
Više i visoko obrazovanje n = 15	59,16 ± 30,54	6,66 ± 9,87	18,33 ± 17,80	53,75 ± 16,67	55,75 ± 16,67
Ukupno n = 46	53,91 ± 25,45	5,75 ± 8,64	16,66 ± 15,17	50,50 ± 17,71	52,50 ± 17,71
F	0,604	0,140	0,154	1,38	1,38
P	0,551	0,870	0,858	0,259	0,259

Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina ± standardna devijacija

**Tabela 4.** Skorovi dobijeni pomoću „University of Michigan Head & Neck Quality of Life Instrument“ posle vokalne rehabilitacije u zavisnosti od obrazovanja bolesnika

	Žvakanje/gutanje hrane	Komunikacija	Emocije	Bol	Ukupno
Srednje obrazovanje n = 31	92,71 ± 4,00	90,36 ± 8,22	85,99 ± 9,00	87,74 ± 7,23	88,90 ± 6,58
Više i visoko obrazovanje n = 15	99,16 ± 8,30	94,58 ± 13,90	96,38 ± 5,09	98,33 ± 4,99	99,80 ± 4,25
Ukupno n = 46	96,66 ± 5,77	93,37 ± 10,28	90,58 ± 8,23	92,25 ± 6,98	93,57 ± 6,36
F	12,10	11,66	13,25	13,03	15,12
P	,033	,040	,032	,038	,048

Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina ± standardna devijacija

nika sa srednjim obrazovanjem posle tretmana.

Primenom ANOVA ispitano je da li se pre tretmana ispitanici različitog nivoa obrazovanja razlikuju prema skorovima na HNQOL skali. Ustanovljeno je da statistički značajne razlike ne postoje niti na jednoj subskali između grupa (Tabela 3).

Poređenje skorova na HNQOL skali posle tretmana pokazalo je da statistički značajna razlika postoji na svim subskalama (Tabela 4). Na osnovu ovih rezultata možemo da zaključimo da

ispitanici sa višim i visokim obrazovanjem imaju bolja postignuća na HNQOL skali od ispitanika sa srednjim obrazovanjem, što je pozitivno uticalo na njihov kvalitet života.

Primenom t-testa za zavisne uzorke utvrđeno je statistički značajno poboljšanje na svim VHI subskalama posle vokalne rehabilitacije, odnosno fizičko, emocionalno i funkcionalno stanje pacijenata bolje je nakon tretmana (Tabela 5). Takođe je utvrđeno statistički značajno poboljšanje na svim subskalama HNQOL skale posle vokalne

**Tabela 5.** Skorovi dobijeni Indeksom glasovnog oštećenja (VHI) pre i posle vokalne rehabilitacije

	Vreme procene	VHI skor	t	p
Fizička subskala	pre tretmana	36,60 ± 2,93	32,7	< 0,001
	posle tretmana	10,84 ± 4,41		
Emocionalna subskala	pre tretmana	34,96 ± 3,79	39,9	< 0,001
	posle tretmana	4,42 ± 4,63		
Funkcionalna subskala	pre tretmana	35,64 ± 3,37	35,4	< 0,001
	posle tretmana	6,06 ± 5,25		
Ukupno	pre tretmana	107,20 ± 8,46	39,10	< 0,001
	posle tretmana	21,32 ± 13,29		

**Tabela 6.** Skorovi dobijeni primenom „University of Michigan Head & Neck Quality of Life Instrument“ (HNQO) pre i posle vokalne rehabilitacije

	Vreme procene	HNQO skor	t	p
Žvakanje/ gutanje hrane	pre tretmana	53,91 ± 26,45	-12,07	< 0,001
	posle tretmana	96,66 ± 5,77		
Komunikacija	pre tretmana	5,75 ± 8,64	-43,28	< 0,001
	posle tretmana	93,37 ± 10,28		
Emocije	pre tretmana	16,66 ± 15,17	-31,94	< 0,001
	posle tretmana	90,58 ± 8,23		
Bol	pre tretmana	50,50 ± 17,71	-15,96	< 0,001
	posle tretmana	92,25 ± 6,98		
Ukupno	pre tretmana	52,50 ± 17,71	-16,06	< 0,001
	posle tretmana	93,57 ± 6,36		

rehabilitacije, a ovo statističko poboljšanje bilo je naročito izraženo na subskalama komunikacija i emocije (Tabela 6).

## Diskusija

Maligni tumori larinksa čine 1-3% svih malignih tumora. Totalna laringektomija se sprovodi kod većih karcinoma larinksa, kada su iscrpljene sve mogućnosti parcijalnog zahvata. U ovoj studiji uglavnom su bili zastupljeni ispitanici muškog pola, što je u skladu sa prethodnim istraživanjima [14, 15]. Starost ispitanika u ovoj studiji kretala se od 51 do 83 godine, prosečna starost ispitanika je  $62,6 \pm 7,32$  godine. Najveći broj ispitanika bio je starosne dobi od 61 do 70 godine, što je slično rezultatima dosadašnjih istraživanja [16, 17].

Jedan od osnovnih uzročnika koji dovodi do nastanka karcinoma larinksa jeste pušenje. U našoj studiji svi ispitanici bili su aktivni pušači sa prosečnom dužinom pušačkog staža  $35,8 \pm 6,16$  godina. Mnogi autori ističu negativne efekte pušenja kada je u pitanju nastanak karcinoma larinksa [18-20] ali govore i o udruženom dejstvu pušenja i konzumiranja alkohola [21].

Dužina vokalne rehabilitacije kretala se od mesec dana do jedne godine. Kod pacijenata koji su uspešno ovladali ezofagealnim govorom vokalna rehabilitacija je trajala duže, dok su pacijenti koji su uspešno ovladali elektrolaringealnim govorom imali tri do pet tretmana. Prema rezultatima drugih istraživača kontinuirana rehabilitacija govora trajala je od tri do osam meseci [22],

a ovladavanje ezofagealnim govorom od šest do dvanaest meseci [20]. Vokalna rehabilitacija treba da traje onoliko dugo koliko je potrebno da se postignu optimalni rezultati.

Kod bolesnika nakon totalne laringektomije prisutan je generalizovan osećaj smanjenja kvaliteta života [17]. Ona izlaže pacijenta velikom psihičkom stresu, kako zbog osnovne bolesti, tako i zbog gubitka vrlo važnog organa u opštem funkcionisanju organizma i organa koji učestvuje u ostvarivanju komunikacije [23]. U našoj studiji dokazano je da postoji veza između stepena obrazovanja i kvaliteta života. Posle završenog tretmana bolje rezultate na svim subskalama i ukupnom skorom obe skale (VHI i HNQOL) imali su bolesnici sa višim i visokim obrazovanjem. Bolesnici sa višim obrazovanjem imaju tendenciju ka boljem kvalitetu života u odnosu na one sa nižim obrazovanjem [18]. Pacijenti sa višim socijalnim, kulturnim, ekonomskim statusom i nivoom obrazovanja lakše prihvataju saznanje da boluju od zloćudne bolesti i posledicama koje ona nosi, dok se pacijenti sa nižim obrazovanjem javljaju uglavnom sa uznapredovalom bolešću, kod njih se dijagnoza kasno postavlja i imaju više komplikacija i posledica [21]. Nizak socioekonomski status negativno utiče na kvalitetnu zdravstvenu zaštitu, pre svega, zbog toga što se ovi bolesnici javljaju kad je bolest već uznapredovala [16]. Mnogi od njih nakon završenog lečenja nisu u mogućnosti da nastave sa aktivnostima koje su obavljali pre postavljanja dijagnoze, što smanjuje priliv prihoda domaćinstvu i narušava svakod-



neveni kvalitet života bolesnika [21].

Prisustvo traheostome menja proces disanja, a samim tim utiče na sposobnost obavljanja različitih fizičkih aktivnosti. Gubitak govora i stalna traheostoma su ozbiljni poremećaji koji utiču na kvalitet života bolesnika [24]. Uključivanje bolesnika nakon totalne laringektomije u proces vokalne rehabilitacije i ovladavanje nekim od modela govora bitan je faktor poboljšanja kvaliteta života, omogućava povratak normalnim životnim aktivnostima i pozitivno utiče na poboljšanje emocionalnog stanja ovih pacijenata [25, 26]. Bolji kvalitet života nakon završenog tretmana imaju bolesnici koji su bili zaposleni u odnosu na one bez zaposlenja [27, 28]. Perry i saradnici [29] su zaključili da je pored vokalne rehabilitacije bitno raditi na unapređenju psihološkog stanja bolesnika, što će uticati i na poboljšanje njihovog kvaliteta života.

**Zahvalnost.** Autori zahvaljuju Prof. dr Jeffrey Terrell-u otorinolaringologu u Ann Arbor, Michigan koji je dozvolio da u ovom istraživanju koristimo njegovu skalu University of Michigan Head & Neck Quality of Life instrument (HNQOL).

**Izvor finansiranja.** Autori nisu dobili sredstva namijenjena ovom istraživanju.

**Etičko odobrenje.** Etički odbor JZU Bolnice „Sveti Vračevi“ u Bijeljini odobrio je studiju, a svi ispitanici su dali svoju saglasnost za učešće u studiji. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom.

**Sukob interesa.** Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

## Zaključak

Prethodnih 30 godina došlo je do povećanja svesti o kvalitetu života bolesnika u onkologiji, što je od velikog značaja i za bolesnike i za lekare. Bolesnici sa karcinomom glave i vrata moraju naučiti da se nose sa posledicama takve bolesti, fizičkim izgledom, promenom nekih osnovnih elementarnih funkcija tela: disanjem, gutanjem i govorom, njenim lečenjem i rehabilitacijom, kao i psihološkim i socijalnim posledicama koje nosi ta bolest. Dobijeni rezultati u ovom istraživanju su pokazali da bolesnici sa višim nivoom obrazovanja imaju tendenciju ka boljem kvalitetu života, u odnosu na bolesnike sa nižim obrazovanjem. Vokalna rehabilitacija bolesnika nakon totalne laringektomije imala je veliki značaj i bila je usmerena na uspešno ovladavanje nekom od metoda govora što predstavlja izlaz iz društvene izolacije i snažno je povezano sa poboljšanjem kvaliteta života čime se omogućava brži povratak u socijalnu i radnu sredinu.

**Acknowledgement.** The authors would like to thank Prof. Jeffrey Terrell, MD, PhD, the Department of Otorhinolaryngology in Ann Arbor, Michigan, for granting us the permission to use the University of Michigan Head & Neck Quality of Life instrument (HNQOL) in the research.

**Funding source.** The authors received no specific funding for this work."

**Ethical approval.** The Ethics Committee of the Public Health Hospital „St Vračevi“ in Bijeljina approved the study and informed consent was obtained from all individual respondents. The research was conducted according to the Declaration of Helsinki.

**Conflicts of interest.** The authors declare no conflict of interest

## Literatura

1. McGrouther DA. Facial disfigurement: the last bastion of discrimination. *Br Med J* 1997;314(7086):991.
2. Doyle PC, Keith RL. Contemporary considerations in the treatment and rehabilitation of head and neck cancer: Voice, speech and swallowing. Austin, TX: Pro-Ed; 2005. pp. 76-7.
3. Houser A, Kramp B, Richter J, Däßler, U. Quality of life for patients with head and neck cancer, especially following laryngectomy. *J Laryngo-Rhino-Otologic* 2001;80(8):458-63.
4. Fayers P, Machin D. *Quality of Life Assessment, Analysis and Interpretation*. New York: John Wiley & Sons, Ltd; 2000.
5. Schwartz S, Patric LD, Yuck B. Quality-of-life outcomes in the evaluation of head and neck cancer treatments. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127(6):673-8.
6. Bowling A. *Measuring health – A review of quality of life measurement scales*. 3ed. Berkshire, England: Open University Press; 2005.
7. Cella DF. Quality of life: the concept. *J Palliat Care* 1992;8: 8-13.
8. Sakač MD, Cvetičanin S, Sučević V. Mogućnosti organiziranja odgojnoobrazovnog procesa u cilju zaštite životne sredine. *Socijalna ekologija* 2012;21(1):89-98.

9. Pejatović AP. Pogled na obrazovanje kroz kvalitet života. *Andragoške studije* 2004;(1-2):51-63.
10. Petrović-Lazić M, Ivanković Z, Kosanović R. Moćnosti komunikacije laringektomisanih bolesnika. *Opšte medicina* 2004;10(2):43-5.
11. Jacobson BH, Johnson A, Grywalski C, Silbergleit A, Jacobson G, Benninger MS, et al. The Voice Handicap Index (VHI): development and validation. *Am J Speech Lang Pathol* 1997;6(3):66-70.
12. Terrell JE, Nanavati KA, Esclamado RM, Bishop JK, Bradford CR, Wolf GT. Head and Neck cancer-specific quality of life: Instrument validation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123(10):1125-32.
13. Bunijevac M. Uticaj vokalne rehabilitacije na Kvalitet života laringektomisanih pacijenata. Doktorska disertacija. Univerzitet u Beogradu, Fakultet za Specijalnu edukaciju i rehabilitaciju; 2017.
14. Rosso M, Kraljik N, Mihaljević I, Sirić L, Sos D, Vranjes Z. Epidemiology of laryngeal cancer in Osijek-Baranja County (eastern Croatia). *Coll Antropol* 2012;36(2):107-10.
15. Dragičević D. Govorna rehabilitacija totalno laringektomisanih pacijenata ugradnjom vokalnih proteza. Doktorska disertacija. Univerzitet u Novom Sadu, Medicinsko fakultet; 2013.
16. Woodard TD, Oplatek A, Petruzzelli GJ. Life after total laryngectomy: a measure of long-term survival, function, and quality of life. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133(6):526-32.
17. Neilson K, Pollard A, Boonzaier A, Corry J, Castle JD, Smith D, et al. A longitudinal study of distress (depression and anxiety) up to 18 months after radiotherapy for head and neck cancer. *Psychooncology* 2013;22(8):1843-8.
18. Duffy SA, Terrel JA, Valenstein M, Ronis DL, Copeland LA, Connors M. Effect of smoking, alcohol and depression on the quality of life of head and neck cancers patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2002;24(3):140-7.
19. Laccourreye O, Ishoo E, de Mones E, Garcia D, Kania R, Hans S. Supracricoid hemilaryngopharyngectomy in patients with invasive squamous cell carcinoma of the pyriform sinus. Part I: Technique, complications, and long-term functional outcome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114:25-34.
20. Bunijevac M, Petrović-Lazić M. Značaj rane vokalne rehabilitacije i kvalitet života laringektomisanih pacijenata. *Specijalna edukacija i rehabilitacija* 2016;15(4):379-93.
21. Vartanian JG, Carvahlo AL, Toyota J, Kowalski IS, Kowalski LP. Socioeconomic effect of and risk factors for disability in long-term survivors of head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132(1):32-5.
22. Sokal W, Kordylewska M, Golusiński W. An influence of some factors on the logopedic rehabilitation of patients after total laryngectomy. *Otolaryngol Pol* 2011;65(1):20-5.
23. Petrović-Lazić M, Kosanović R, Vasić M. Rehabilitacija laringektomiranih bolesnika. Beograd: Nova naučna; 2010.
24. Ramírez MJ, Ferriol EE, Doménech FG, Llatas MC, Suárez-Varela MM, Martínez RL. Psychosocial adjustment in patients surgically for laryngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(1):92-7.
25. Bunijevac M, Petrović-Lazić M, Maksimović S. Quality of life of patients after total laryngectomy. Saarbrücken, Germany: Lambert Academic Publishing; 2017.
26. Bunijevac M, Petrović-Lazić M, Jovanović-Simić N, Maksimović S. The Beginning of Vocal Rehabilitation and Quality of Life of Laryngectomized Patients. *CPQ Medicine* 2018;1(2):1-12.
27. Allison PJ, Locker D, Wood-Dauphinee S, Black M, Feine JS. Correlates of health-related quality of life in upper aerodigestive tract cancer patients. *Qual Lif Res* 1998;7(8):713-22.
28. Fang FM, Chiu HC, Kuo WR, Wang CJ, Leung SW, Chen HC, et al. Health-related quality of life for nasopharyngeal carcinoma patients with cancer-free survival after treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(4):959-68.
29. Perry A, Casey E, Cotton S. Quality of life after total laryngectomy: functioning, psychological well-being and self-efficacy. *Int J Lang Commun Disord* 2015;50(4): 467-75.

## Impact of education on quality of life of laryngectomized patients before and after vocal rehabilitation

Mila Bunijevac<sup>1</sup>, Mirjana Petrović-Lazić<sup>2,3</sup>, Siniša Maksimović<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Public Health Hospital "St Vračevi", Bijeljina, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>2</sup>Clinical and Hospital Center "Zvezdara", Clinic of ENT and MFS, Belgrade, Serbia

<sup>3</sup>University of Belgrade, Faculty of Special Education and Rehabilitation, Belgrade, Serbia

<sup>4</sup>University of Banja Luka, Faculty of Medicine, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

**Introduction.** Larynx carcinoma is one of the most common malignant tumors of the upper aerodigestive tract that causes the change in normal anatomical relationships in the neck, which leads to communication and social interaction disorders. The aim of the paper is to examine the impact of education on the quality of life of laryngectomized patients.

**Methods.** The study included 50 laryngectomized patients, aged 51 to 83 years. The subjective voice assessment was carried out using the Voice Handicap Index (VHI) and the University of Michigan Head & Neck Quality of Life Instrument (HNQOL). The patients filled in the questionnaires before and after vocal rehabilitation.

**Results.** The comparison of average scores of all examined laryngectomized patients before and after vocal rehabilitation showed a statistically significant difference in the total score on VHI scale ( $107.20 \pm 8.46$  vs.  $21.32 \pm 13.29$ ;  $p < 0.001$ ), HNQOL scale ( $52.50 \pm 17.71$  vs.  $93.57 \pm 6.36$ ;  $p < 0.001$ ), as well as on all subscales. Prior to vocal rehabilitation, there was no statistically significant difference between the scores on these two scales in patients with different level of education. After vocal rehabilitation, there was a statistically significant difference between the patients with secondary education and the ones with tertiary education in the scores on all VHI subscales, and total VHI score ( $23.60 \pm 13.54$  vs.  $18.83 \pm 11.59$ ;  $p = 0.012$ ), as well as in the scores for individual domains and the total score of HNQOL instrument ( $88.90 \pm 6.58$  vs.  $99.80 \pm 4.25$ ;  $p = 0.048$ ).

**Conclusion.** Vocal rehabilitation after total laryngectomy had a positive effect on patients' quality of life, and patients with higher education showed a tendency towards better quality of life compared to the ones with lower education.

**Keywords:** total laryngectomy, education, vocal rehabilitation, quality of life

Original article

## Analysis of stress level and burnout syndrome among physicians of different medical specialties in primary health care

**Kosana Stanetić<sup>1,2</sup>,  
Brankica Marković<sup>1</sup>,  
Verica Petrović<sup>1,2</sup>,  
Bojan Stanetić<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup>Primary Health Center Banja Luka,  
The Republic of Srpska,  
Bosnia and Herzegovina

<sup>2</sup>University of Banja Luka,  
Faculty of Medicine, Banja Luka,  
The Republic of Srpska,  
Bosnia and Herzegovina

<sup>3</sup>University Clinical Center Banja Luka,  
The Republic of Srpska,  
Bosnia and Herzegovina

Received – Primljen: 04/11/2018  
Accepted – Prihvaćen: 13/02/2019

Corresponding author:  
Prof. Kosana Stanetić, MD, PhD  
Sime Matavulja bb, 78000 Banja Luka  
stanetic.kosana@gmail.com

Copyright: ©2019 Stanetić K, et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

### Summary

**Introduction.** Burnout syndrome is a common problem among healthcare workers. The aim of the study was to investigate the level of stress, components of burnout syndrome and the most common causes of workplace stress among the physicians working in the Primary Health Care Center Banja Luka, after which the obtained results concerning family physicians and the physicians of other specialties were compared.

**Methods.** The observational study was conducted by interviewing physicians during the period March to May 2018. All employed physicians were provided with the following questionnaires: The socio-demographic questionnaire, The questionnaire for self-assessment of the level of stress, The questionnaire about the most frequent causes of stress at work and the Maslach Burnout Inventory.

**Results.** The study included 211 physicians, out of a total of 246 physicians (127 family physicians and 84 physicians of other specialties) working in the Primary Health Care Center Banja Luka. There was a significantly higher level of stress ( $p = 0.011$ ), emotional exhaustion ( $p < 0.001$ ) and depersonalization ( $p < 0.001$ ) among family physicians compared to the physicians of other specialties. There was a significant difference in the presence of all causes of stress among family physicians, except the stress concerning the patients requiring emergency care. The multivariate logistic regression analysis found that stress was significantly associated with emotional exhaustion in both groups and with personal accomplishment in family physicians. In family physicians, there was a significant association between a high level of depersonalization and personal accomplishment. In physicians of other specialties significant association was found between education and emotional exhaustion as well as personal accomplishment, and between female gender and high level of depersonalization.

**Conclusion.** The level of stress and the burnout syndrome were considerably more present in family physicians compared to physicians of other specialties.

**Keywords:** stress, burnout syndrome, causes of stress, family physicians, primary health care

### Introduction

Burnout syndrome is a psychological syndrome of emotional exhaustion, depersonalization and reduced personal accomplishment [1]. The syndrome usually develops in persons working with other people. There is a higher risk for burnout syndrome onset among medical profession [2, 3].

Burnout syndrome is characterized by psychological or emotional exhaustion, fatigue and depression, whereas there is a greater accent on psychological than physical symptoms. Affected persons mostly complain about fatigue, malaise, sadness, pessimism, constant tightness, hypersensitivity, insomnia, as well as about physical symptoms (headache, back pain, insomnia, gastric problems etc.). To alleviate the symptoms, affected persons often use alcohol, medicines or drugs [4].

Chronic stress at workplace mostly precedes the burnout syndrome occurrence. During the last few decades, all of us have been exposed to different types of stress, mostly caused by our working environment, which leads to professional stress. Professional stress presents one of the most considerable harms for health care workers who are exposed to numerous workplace changes and demands on a daily basis. If the causes of stress are considered in relation to the working environment, then we can speak about workplace stress representing the greatest risk factor for the burnout syndrome development [5].

In the Republic of Srpska and Bosnia and Herzegovina, there is a small number of studies on the presence of stress in the workplace, as well as on the burnout syndrome in health professionals. Moreover, studies the aim of which would be to investigate the most common causes of workplace stress among physicians are not conducted. The aim of the present study was to investigate the presence of workplace stress and the risk for burnout syndrome onset in physicians working in the Primary Health Care Center, as well as to compare the obtained results concerning family physicians and physicians of other specialties.

## Methods

*Design and Setting.* The research is an observational study, conducted by interviewing doctors working in the Primary Health Care Center Banja Luka. The research was anonymous, and all examinees were informed about the purpose of the research. The physicians working in the Primary Health Care Center Banja Luka were invited to participate in the study and to fill in: the Socio-demographic questionnaire, the Ques-

tionnaire for self-assessment of the level of stress (Girdin, Everly, Dusek, 1996) [6], the Questionnaire about the most frequent causes of workplace stress and the Maslach Burnout Inventory (MBI) [7]. The study was conducted during the period March to May 2018. The Ethics Committee of the Primary Health Care Center Banja Luka evaluated and approved the study protocol.

*Participants.* The study included 211 physicians, out of a total of 246 physicians working in the Primary Health Care Center Banja Luka (85.77% response rate). The study was anonymous, and the participants voluntarily participated in it by filling in the above-mentioned questionnaires. The physicians working in different departments and of various specialties were interviewed: 127 family physicians, 22 emergency physicians, 4 psychiatrists, 5 physiatrists, 7 gynaecologists, 13 paediatricians, 5 radiologists, 4 epidemiologists, 3 medical biochemists and 21 dentists. The participants were divided into two groups: the first group consisted of family physicians, while the second group included the physicians working in other departments of the Primary Health Care Center.

*Questionnaires and measuring.* As research tools, we used the Socio-demographic questionnaire, the Questionnaire for self-assessment of the level of stress (Gyrdin, Everly, Dusek), The Questionnaire about the most frequent causes of stress at work and the Maslach Burnout Inventory (MBI).

The socio-demographic questionnaire included the data on gender, age, workplace, years of service, marital status, the number of children in family, shift work (one or two shifts), as well as the data on weekend and holiday work and additional tasks performance.

The Questionnaire for self-assessment of the level of stress contains ten questions, and includes four basic factors of overworking (chronic lack of time, exaggerated responsibility, lack of support and exaggerated self-expectation and expectations from one's surrounding). Participants answer the questions as follows: almost always (4 points), often (3 points), rarely (2 points) and almost never (1 point). The total score is the sum of all the points, and the maximal score is 40. The participants whose total score is between 25 and

40 are classified as the ones with high level of stress, while those whose total score is  $\leq 25$  are classified as the ones whose stress level is normal.

The questionnaire about the most frequent causes of workplace stress was created to meet the needs of the research.

The original version of the Maslach Burnout Inventory contains 22 questions and the participants answer them as follows: never (0 point), a few times per year (1 point), once a month (2 points), a few times per month (3 points), once a week (4 points), a few times per week (5 points) and daily (6 points). All the questions are divided into three subscales that serve as indicators for the evaluation of the level of emotional exhaustion, depersonalization and personal accomplishment. The first subscale, concerning the emotional exhaustion level, accentuates the exaggerated requests directed towards service providers. The second subscale measures the presence of depersonalization characterized by negative relation between service providers and receivers. The third subscale measures the level of personal accomplishment. Emotional exhaustion is evaluated on the basis of 9 answered questions, and the maximal score is 54 ( $< 17$  score indicates low; 18-29 moderate and  $> 30$  high level of emotional exhaustion). Depersonalization is tested by means of 5 questions, and the maximal score is 30 ( $< 5$  score indicates low; 6-11 moderate and  $> 12$  high level of depersonalization), while personal accomplishment is evaluated by means of 8 answered questions and the maximal score is 48 ( $< 33$  score indicates high; 34-39 moderate and  $> 40$  low level of personal accomplishment).

*Statistical methods.* The data obtained in the research were statistically processed using the SPSS-20 program. The descriptive analysis in the form of frequencies and percentages was used for sample analysis, as well as the analysis of answers to each question in turn. We used  $\chi^2$  test for categorical variable interactions. The multivariate logistic regression models were used to assess the association between burnout syndrome components and all other variables examined in the study. The level of significance was  $p < 0.05$  in the applied analytical methods.

## Results

The study included 211 physicians, out of 246 physicians employed at the Primary Health Care Center Banja Luka (85.77% response rate). There were 127 family physicians, while the remaining 84 examinees were from other departments of the Primary Health Care Center. The majority of participants were female (85.8%), but there was a statistically significant higher number of female physicians ( $p < 0.001$ ) among family physicians compared to physicians working in other departments. Participants differed in terms of age and years of service. The majority of interviewed physicians were married (77.7%), and the greatest number of them had two children in the family (45.1%). More than half of the participants worked in shifts (81.0%), and only 12.3% of interviewed physicians were engaged on additional jobs (Table 1).

The statistical processing ( $\chi^2$  test) of obtained results showed that family physicians had statistically significant higher level of stress ( $p = 0.011$ ) compared to the physicians in other departments. There was statistically significant higher level of emotional exhaustion ( $p < 0.001$ ) and depersonalization ( $p < 0.001$ ) among family physicians compared to physicians of other specialties. There was no a statistically significant difference in the level of personal accomplishment ( $p = 0.540$ ) between family physicians and other doctors (Table 2).

The physicians included in the study filled in the questionnaire about the most common causes of workplace stress. The analysis revealed that the most common causes of stress were: administrative burden, constant legislation change, a great number of patients and requests of health care insurance. Comparing the results between two groups of participants (family physicians and physicians of other specialties), it was found that family physicians had statistically significant: burden concerning a great number of patients ( $p = 0.048$ ); lack of time to examine all patients ( $p = 0.003$ ); treatment of acute health problems ( $p = 0.030$ ); treatment of chronic health problems ( $p = 0.001$ ); greater administrative burden ( $p < 0.001$ ); burden concerning constant legisla-

**Tabela 1.** Socio-demographic data of examined physicians employed at the Primary Health Care Center Banja Luka

Variables	Physicians from department		Total N (%)	P
	Family medicine N (%)	Other departments N (%)		
<i>Gender</i>				
Male	7 (5.5)	23 (27.4)	30 (14.2)	< 0.001
Female	120 (94.5)	61 (72.6)	181 (85.8)	
<i>Age (years)</i>				
≤ 42	40 (31.5)	32 (38.1)	72 (34.1)	0.531
43 to 50	43 (33.9)	22 (26.2)	65 (30.8)	
51 ≥	44 (34.6)	30 (35.7)	74 (35.1)	
<i>Length of service (years)</i>				
≤ 13	38 (29.9)	33 (39.3)	71 (33.6)	0.201
14 to 23	47 (37.0)	22 (26.2)	69 (32.8)	
≥ 24	42 (33.1)	29 (34.5)	71 (33.6)	
<i>Marital status</i>				
Married	103 (81.1)	61 (72.6)	164 (77.7)	0.202
Unmarried	14 (11.0)	13 (15.5)	27 (12.8)	
Divorced	9 (7.1)	6 (7.1)	15 (7.1)	
Widowed	1 (0.8)	4 (4.8)	5 (2.4)	
<i>The number of children in family</i>				
No children	22 (17.3)	15 (17.9)	37 (17.5)	0.444
One child	37 (29.1)	27 (32.1)	64 (30.3)	
Two children	56 (44.2)	39 (46.4)	95 (45.1)	
Three children	12 (9.4)	3 (3.6)	15 (7.1)	
<i>Shift work</i>				
Yes	108 (85.0)	63 (75.0)	171 (81.0)	0.051
No	19 (15.0)	21 (25.0)	40 (19.0)	
<i>Being on call during night, weekends, holidays</i>				
No	37(29.1)	43 (51.2)	80 (37.9)	0.001
Yes	90 (70.9)	41 (48.8)	131 (62.1)	
<i>Engagement on additional jobs</i>				
No	113 (89.0)	72 (85.7)	185 (87.7)	0.309
Yes	14 (11.0)	12 (14.3)	26 (12.3)	

**Tabela 2.** Comparison between the level of stress and three components of burnout syndrome of family doctors and doctors in other departments

Variables	Level	Family doctors N (%)	Other doctors N (%)	Total N (%)	$\chi^2$	P
Stress	Low	21 (16.5)	26 (31.0)	47 (22.3)	6.070	0.011
	High	106 (83.5)	58 (69.0)	164 (77.7)		
Emotional exhaustion	Low	17 (13.4)	27 (32.1)	44 (20.9)	20.411	< 0.001
	Moderate	27 (21.3)	28 (33.3)	55 (26.1)		
	High	83 (65.3)	29 (34.6)	112 (53.0)		
Depersonalization	Low	38 (29.9)	53 (63.1)	91 (43.2)	22.944	< 0.001
	Moderate	54 (42.5)	17 (20.2)	71 (33.6)		
	High	35 (27.6)	14 (16.7)	49 (23.2)		
Personal accomplishment	Low	38 (29.9)	28 (33.3)	66 (31.3)	1.232	0.540
	Moderate	44 (34.6)	23 (27.4)	67 (31.8)		
	High	45 (35.5)	33 (39.3)	78 (36.9)		

tion change ( $p = 0.000$ ); requests of health care insurance ( $p < 0.001$ ); solving patients' complex problems ( $p = 0.042$ ) and dealing with exaggerated requests of patients with chronic health problems ( $p < 0.001$ ). Where emergency care was concerned, there was no statistically significant difference ( $p = 0.129$ ) between two groups of examinees (Tabela 3).

The multivariate logistic regression models were used to assess the relationship between analysed variables (gender, age, years of service,

marital status, the number of children in family, shift work, data concerning engagement on additional jobs, levels of education) and components of burnout syndrome at workplace among family physicians and physicians working in other departments of Primary Health Care Center Banja Luka. The results of the analysis showed that female gender and high level of stress were selected as a statistically significant variables associated with emotional exhaustion in a group of family physicians, so females and physicians

**Tabela 3.** The presence of some causes of workplace stress in family physicians and physicians of other specialties

Question	Family doctors					Other doctors					$\chi^2$	P
	None N (%)	Some N (%)	Moderately N (%)	Greatly N (%)	Mostly N (%)	None N (%)	Some N (%)	Moderately N (%)	Greatly N (%)	Mostly N (%)		
Burden of a great number of patients	3 (2.4)	2 (1.6)	17 (13.4)	53 (41.7)	52 (40.9)	5 (6.0)	5 (6.0)	19 (22.6)	31 (36.8)	24 (28.6)	9.611	0.048
Lack of time to examine all of the patients	4 (3.1)	9 (7.1)	26 (20.5)	54 (42.5)	34 (26.8)	5 (6.0)	16 (19.0)	24 (28.6)	31 (36.9)	8 (9.5)	16.387	0.003
Emergency patients	11 (8.7)	26 (20.5)	60 (47.1)	19 (15.0)	11 (8.7)	15 (17.9)	17 (20.2)	27 (32.2)	17 (20.2)	8 (9.5)	7.134	0.129
Patients with acute health problems	13 (10.2)	20 (15.7)	57 (45.0)	29 (22.8)	8 (6.3)	17 (20.2)	16 (19.0)	23 (27.5)	17 (20.2)	11 (13.1)	10.714	0.030
Patients with chronic health problems	6 (4.7)	12 (9.4)	35 (27.6)	44 (34.7)	30 (23.6)	10 (11.9)	21 (25.0)	17 (20.2)	28 (33.4)	8 (9.5)	17.961	0.001
Administration burden	2 (1.6)	0 (0.0)	13 (10.2)	44 (34.6)	68 (53.6)	6 (7.1)	14 (16.7)	16 (19.0)	24 (28.6)	24 (28.6)	35.967	0.000
Constant legislation change	2 (1.6)	3 (2.4)	17 (13.4)	42 (33.1)	63 (49.5)	11 (13.1)	23 (27.4)	19 (22.6)	17 (20.2)	14 (16.7)	57.110	0.000
Requests of health care insurance	2 (1.6)	6 (4.7)	15 (11.8)	51 (40.2)	53 (41.7)	25 (29.8)	19 (22.6)	17 (20.2)	13 (15.5)	10 (11.9)	72.643	0.000
Solving patients' complex problems	5 (3.9)	12 (9.4)	51 (40.3)	39 (30.7)	20 (15.7)	9 (10.7)	13 (15.5)	20 (23.8)	31 (36.9)	11 (13.1)	9.893	0.042
Exaggerated requests of patients with chronic diseases	2 (1.6)	9 (7.1)	30 (23.6)	50 (39.4)	36 (28.3)	12 (14.3)	12 (14.3)	22 (26.2)	19 (22.6)	19 (22.6)	20.054	0.000

**Tabela 4.** The association of analyzed variables and components of burnout syndrome in both groups of participants

Dependent variable	Variables	Family medicine (n=127)		Other departments (n=84)	
		OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Emotional exhaustion- high level	Gender, female	7.82 (0.98-62.36)	<b>0.05</b>	0.82 (0.22-3.01)	0.76
	Education degree	0.94 (0.79-1.12)	0.48	1.25 (1.03-1.53)	<b>0.03</b>
	Stress (HL)	0.06 (0.01-0.28)	<b>&lt;0.01</b>	0.15 (0.03-0.68)	<b>0.01</b>
Depersonalization- high level	Female	1.71 (0.16-17.97)	0.66	0.15 (0.03-0.68)	<b>0.01</b>
	Personal accomplishment (LL)	0.16 (0.04-0.58)	<b>&lt;0.01</b>	0.49 (0.08-2.93)	0.44
Personal accomplishment- low level	Education degree	1.01 (0.87-1.18)	0.90	0.75 (0.62-0.92)	<b>&lt;0.01</b>
	Stress (HL)	6.88 (1.83-25.88)	<b>&lt;0.01</b>	2.24 (0.66-7.58)	0.20
	Depersonalization (HL)	0.16 (0.04-0.61)	<b>&lt;0.01</b>	0.79 (0.16-3.81)	0.77



with considerable amount of stress had statistically significant higher level of emotional exhaustion. In a group of family physicians, there was a statistically significant association between a high level of depersonalization and a low level of personal accomplishment. High stress level in family physicians led to low level of personal accomplishment.

In a group of interviewed physicians working in other departments, the results of the multivariate logistic regression analysis showed that there was a statistically significant association between education as well as high level of stress and emotional exhaustion. Female gender was selected as a statistically significant independent variable associated with a high level of depersonalization, but there was a statistically significant association between level of education and low level of personal accomplishment (Table 4).

## Discussion

Our study included 211 physicians in primary health care, 127 family physicians and 84 physicians of other specialties. The results obtained showed high level of stress and burnout syndrome in all interviewed physicians, but family physicians had statistically significant higher level of stress, emotional exhaustion and depersonalization compared to physicians of other specialties. There was statistically significant higher presence of all causes of stress among family physicians, except for the patients requiring emergency care.

The results of studies from other countries showed high physician vulnerability in burnout syndrome occurrence. Large-scale study on the presence of burnout syndrome in family physicians that included 12 European countries (Bulgaria, Croatia, France, Greece, Hungary, Italy, Poland, Portugal, Sweden, Spain, The United Kingdom and Turkey) showed that 43% of participants had high level of emotional exhaustion, 35% of them had high level of depersonalization, 32% had low level of personal accomplishment, and 12% showed symptoms of burnout syndrome in all three dimensions. The conclusion is that burnout syndrome is a common problem in primary care physicians [8]. In

our study, 53% of physicians had high level of emotional exhaustion, 23.2% of them had high level of depersonalization, and 31.3% had low level of personal accomplishment.

Research results in Lybia also showed that physicians in primary health care had high level of emotional exhaustion (69.5%). Patient pressure, disorganized patient flow at clinics, exaggerated paperwork and poor cooperation with colleagues were identified as the most important causes of emotional exhaustion [9].

In the Republic of Srpska (Bosnia and Herzegovina) similar studies were conducted in 2011 and 2015. In 2011 the study conducted among family physicians of the Republic of Srpska (Bosnia and Herzegovina) included 259 family physicians working in seven primary health care centers, as well as family physicians doing their residency programs. The number of physicians with high level of stress was extremely high (75.3%). The majority of interviewed physicians had high level of emotional exhaustion (46.0%), high level of depersonalization (21.3%) and low level of personal accomplishment (43.1%) [10]. During 2015 the study examining the level of stress and burnout syndrome among physicians working in hospital and family physicians was conducted in the Republic of Srpska. The study comprised 151 physicians, out of which 49% were family physicians and 51% hospital physicians. The results of the study showed that 51.7% of participants had high level of stress (52.7% of family physicians and 50.6% of hospital physicians, respectively). High level of emotional exhaustion was found in 27.2% of participants (29.7% of family physicians and 24.6% of hospital physicians, respectively); high level of depersonalization in 23.8% of participants (25.7% of family physicians and 22.1% of hospital physicians, respectively), while low level of personal accomplishment was found in 39.7% of physicians (37.8% of family physicians and 41.6% of hospital physicians, respectively). Although occupational stress exposure was higher in family physicians than in hospital physicians, there was no statistically significant difference [11].

Considering the results of previous studies conducted in the Republic of Srpska, it is obvi-

ous that there is greater percentage of emotional exhaustion in our study (53.1%) compared to studies carried out in 2011 (46%) and 2015 (29.7%). As it is case in our study, the results of study carried out in Denmark have showed that there is an increasing prevalence of high level of burnout syndrome in family physicians. In this country, the level of burnout syndrome among family physicians increased from 2.8% in 2004 to 5.3% in 2012. It is considered that the causes of the syndrome represent a combination of individual factors and surrounding conditions. However, the consequent effect of the syndrome on family physicians and their patients has not received enough testing [12]. The results of large-scale study in Belgium, conducted among physicians and nurses, have showed that 6% of health professionals have displayed the symptoms of burnout syndrome and also have had positive score in all three dimensions (emotional exhaustion, depersonalization, personal accomplishment), while 13% of them have had positive score in two dimensions [13]. Positive correlation have been found where workload, role conflicts, emotional burden and work-home interference have been concerned. On the other hand, negative correlation have been found where learning and development opportunities, as well as co-workers support have been concerned.

The review article from the USA has shown that burnout syndrome among physicians in this country has reached epidemic proportions, and has been present in approximately 50% of medical students, resident physicians and practicing physicians. There has been negative impact of the syndrome on physicians themselves, as well as patients, associates, family members, friends and the healthcare system as a whole. The possible causes of burnout syndrome have been considerable changes in the society, medical profession and healthcare system [14]. The results of our study were similar. The presence of emotional exhaustion was found in approximately 50% of participants, almost one-third of them had low level of personal accomplishment, while high level of depersonalization was found in approximately one-fourth of physicians. As it

has been shown in the USA study, the causes of burnout syndrome are related to constant changes in the society.

During the last fifteen years, the primary health care reform has been effectively implemented in the Republic of Srpska. The reforms had negative impact on physicians' health condition, which caused the level of burnout syndrome to increase. Although physicians of various specialties work in primary health care, the most significant changes concerning healthcare reform take place in family medicine. The healthcare system reform in the Republic of Srpska built family medicine model into primary care. Family physicians became "gatekeepers" of healthcare system. Population/patients could register with a desired physician. The infrastructure of primary care facilities was renewed. A new mechanism for health care resource allocation was established, so that primary care facilities could be organized in a better way to implement and develop national health policies, strategies and programs [15].

The primary healthcare reform brought considerable changes where family medicine was concerned. The responsibility concerning population registration, financial responsibility, constant legislation change and other additional tasks certainly had its influence in the greater level of stress and burnout syndrome occurrence among family physicians compared to physicians in other departments.

Family medicine is found to be partially implemented, mainly because of weak collective action of stakeholders, different degrees of consolidation and lack of coordination between primary and secondary health care [16]. Special emphasis in family medicine is placed on the holistic approach concerning the disease prevention and health promotion. Unfortunately, our population is not educated enough for complicated enforcement and prevention [17]. A family physician is burdened with great number of chronic disease patients, as well as with social and other problems for which a patient is not able to find an effective solution. Patients often have unrealistic expecta-

tions where their family physician is concerned, which cause chronic stress. Furthermore, family physicians are also burdened with large-scale administration, lack of time for patient admission, as well as with patients' social problems. Freeman et al. [18] have shown the relation between implementation of the reform in primary health care and increased risk for burnout syndrome in health care professionals.

**Funding source.** The authors received no specific funding for this work.

**Ethical approval.** The Ethics Committee of the Primary Health Care Center in Banja Luka approved the study and informed consent was obtained from all individual respondents. The research was conducted according to the Declaration of Helsinki.

**Conflicts of interest.** The authors declare no conflict of interest

## Conclusion

The results of our study show high level of stress in all three components of the burnout syndrome among all interviewed physicians. There is statistically significant higher level of stress, emotional exhaustion and depersonalization in family physicians compared to physicians in other departments.

## References

- Maslach C, Leiter MP. Early predictors of job burnout and engagement. *J Appl Psychol* 2008;93:498–512.
- Tremolada M, Schiavo S, Tison T, Sormano E, De Silvestro G, Marson P, et al. Stress, burnout, and job satisfaction in 470 health professionals in 98 apheresis units in Italy: A SidEm collaborative study. *J Clin Apher* 2015;30:297–304.
- Shanafelt TD, Boone S, Tan L, Dyrbye LN, Sotile W, Satele D, et al. Burnout and satisfaction with work-life balance among US physicians relative to the general US population. *Arch Intern Med* 2012;172:1377–85.
- Silva SC, Nunes MA, Santana VR, Reis FP, Machado Neto J, Lima SO. Burnout syndrome in professionals of the primary healthcare network in Aracaju, Brazil. *Cien Saude Colet* 2015;20:3011–20.
- Maslach C. Job burnout: New directions in research and intervention. *Curr Dir Psychol Sci* 2003;12:189–92.
- Brody DS. A physician's guide to personal stress management. *Compr Ther* 2002;28: 160–4.
- Maslach C, Jackson S. The measurement of experienced burnout. *J Organ Behav* 1981;2:99–113.
- Soler JK, Yaman H, Esteva M, Dobbs F, Asenova RS, Katic M, et al. European General Practice Research Network Burnout Study Group. Burnout in european family doctors: the EGPRN study. *Fam Pract* 2008;25:245–65.
- Bawakid K, Abdulrashid O, Mandoura N, Shah HBU, Ibrahim NM, et al. Burnout of physicians working in primary health care centers under Ministry of Health Jeddah, Saudi Arabia. *Cureus* 2017;25;9:e1877.
- Stanetić K, Tešanović G. Influence of age and length of service on the level of stress and burnout syndrome. *Med Pregl* 2013;66:153–62.
- Stanetić K, Savić S, Račić M. The prevalence of stress and burnout syndrome in hospital doctors and family physicians. *Med Pregl* 2016;69:356–65.
- Pedersen AF, Andersen CM, Olesen F, Vedsted P. Stress and burnout increase among general practitioners in Denmark. *Ugeskr Laeger* 2014;20 (2):135–8.
- Vandenbroeck S, Van Gerven E, De Witte H, Vanhaecht K, Godderis L. Burnout in Belgian physicians and nurses. *Occup Me (Lond)* 2017;167:546–54.
- Rothenberger DA. Physician burnout and well-being: a systematic review and framework for action. *Dis Colon Rectum* 2017;60:567–76.
- Račić M. Family medicine in Republic of Srpska. *Opšta medicina* 2015;21:75–80.
- Račić M, Pekez-Pavlisko T, Jokovic S. Barriers and facilitators for implementation of family medicine-oriented model of primary care in Bosnia and Herzegovina: A quantitative study. *Int J Health Plann Manage* 2018; 33(1):e378–e290.
- Masic I, Hadziahmetovic M, Donev D, Pollhozani A, Ramadani N, Skopljak A, et al. Public health aspects of the family medicine concepts in South eastern Europe. *Mater Sociomed* 2014; 26(4):277–86.
- Freeman T, Baum F, Labonte R, Javanparast S, Lawless A. Primary health care reform, dilemmatic space and risc of burnout among health workers. *Health (London)* 2018;22(3):277–97.

## Analiza nivoa stresa i sindroma sagorijevanja na poslu kod ljekara različitih specijalnosti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

Kosana Stanetić<sup>1,2</sup>, Brankica Marković<sup>1</sup>, Verica Petrović<sup>1,2</sup>, Bojan Stanetić<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Dom zdravlja, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

<sup>2</sup>Univerzitet u Banjaluci, Medicinski fakultet, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

<sup>3</sup>Univerzitetski klinički centar, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

**Uvod.** Sindrom sagorijevanja na poslu je čest problem kod zdravstvenih radnika. Obolijevanju od ovog sindroma uglavnom prethodi hronični radni stres. Uzroci radnog stresa su brojni, a autori najčešće navode opterećenje velikim brojem pacijenata, nedostatak vremena da se svi pacijenti pregledaju i opterećenje administracijom. Cilj rada je: ispitati nivo stresa, komponenti sindroma sagorijevanja na poslu i najčešćih uzroka radnog stresa kod ljekara u Domu zdravlja Banja Luka, te uporediti dobijene rezultate između ljekara u porodičnoj medicini i ljekara drugih specijalnosti.

**Metode.** Istraživanje je opservaciona studija, a sprovedena je metodom anketiranja ljekara u JZU Dom zdravlja Banja Luka, u periodu mart-maj 2018. godine. Istraživanje je anonimno. Svim zaposlenim ljekarima su ponuđeni anketni upitnici: sociodemografski upitnik, Upitnik za samoprocjenu nivoa stresa, anketa o najčešćim uzrocima stresa na poslu i Maslach Burnout Inventory (MBI).

**Rezultati.** Istraživanjem je obuhvaćeno 211, od ukupno 246 ljekara zaposlenih u Domu zdravlja u Banjoj Luci. U porodičnoj medicini je anketirano 127, a u ostalim službama 84 ispitanika. Ljekari u porodičnoj medicini su imali statistički značajno veći nivo stresa ( $p = 0,011$ ), emocionalne iscrpljenosti ( $p = 0,000$ ) i depersonalizacije ( $p = 0,000$ ) u odnosu na ljekare drugih specijalnosti. Porodični ljekari su imali statistički značajno više prisutne sve uzroke stresa, osim u zbrinjavanju pacijenata sa hitnim stanjima.

**Zaključak.** Nivo stresa i sindroma sagorijevanja na poslu je značajno više prisutan kod ljekara u porodičnoj medicini u odnosu na ljekare u drugim službama.

**Ključne riječi:** stres, sindrom sagorijevanja na poslu, uzroci radnog stresa, porodični ljekari, primarna zdravstvena zaštita

Originalni naučni rad

## Agresivno ponašanje žena sa intelektualnom ometenošću smještenih u instituciji za trajni smještaj

**Bojana Mastilo<sup>1</sup>,  
Bojana Vuković<sup>1</sup>,  
Stevan Šeatović<sup>2</sup>,  
Slađana Čalasan<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Univerzitet u Istočnom Sarajevu,  
Medicinski fakultet Foča, Republika  
Srpska, Bosna i Hercegovina

<sup>2</sup>JU "Sunce", Prijedor, Republika Srpska,  
Bosna i Hercegovina

Primljen – Received: 05/12/2018  
Prihvaćen – Accepted: 15/01/2019

*Adresa autora:  
Viši asistent Bojana Mastilo,  
Magistar specijalne edukacije i rehabilitacije  
Krajiška 23, 73 300 Foča  
bojana.mastilo@ues.rs.ba*

**Copyright:** ©2019 Mastilo B, et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

### Kratak sadržaj

**Uvod.** Agresivnim se smatra ponašanje koje ima takav intenzitet, učestalost i trajanje da ozbiljno ugrožava fizičku bezbjednost osobe/osoba ili koje ozbiljno ograničava njihovo socijalno funkcionisanje. Cilj ovog istraživanja je da se utvrdi intenzitet i pojavnici oblici agresije kod žena sa intelektualnom ometenošću smještenih u instituciji u odnosu na težinu intelektualne ometenosti, starosnu dob i dužinu boravka u instituciji.

**Metode.** Uzorak je obuhvatio 115 ispitanica na trajnom smještaju u JU "Dom za osobe sa invaliditetom" u Višegradu. Za procjenu agresivnog ponašanja korišćena je Skala neprijateljstva i agresije za odrasle, Reaktivna/Proaktivna (The Adult Scale Of Hostility and Agression, Reactive/ Proactive A- SHARP; Matlock & Aman, 2011).

**Rezultati.** Žene sa lakom intelektualnom ometenošću pokazuju visok nivo agresivnog ponašanja na svim subskalama pri čemu su najviši skorovi na supskali neprijateljstvo ( $26,37 \pm 7,37$ ). U grupi ispitanica starijih od 51 godinu utvrđen je statistički značajno veći skor na supskali verbalna agresija u odnosu na ispitanice mlađe od 30 godina ( $13,89 \pm 9,23$  vs.  $6,12 \pm 9,39$ ;  $p = 0,025$ ). Kod ispitanica koje su u instituciji boravile duže od 10 godina utvrđeno je veće ispoljavanje neprijateljske agresije u odnosu na one koje su boravile kraće ( $22,49 \pm 11,22$  vs.  $17,58 \pm 13,14$ ;  $p = 0,033$ ).

**Zaključak.** Ispitanice sa lakom intelektualnom ometenošću su pokazale najveći nivo agresivnog ponašanja na svim subskalama pri čemu su najviši skorovi na supskali neprijateljstva. Ispitanice starije od 51 godine ispoljavale su najviši stepen verbalne agresije, dok su ispitanice sa boravkom u instituciji dužim od 10 godina ispoljavale najviše neprijateljske agresije usmjerene ka drugima.

**Ključne riječi:** agresivno ponašanje, intelektualna ometenost, institucija

### Uvod

Osobe sa intelektualnom ometenošću (IO) imaju predispoziciju za ozbiljne poremećaje u ponašanju. Oni se manifestuju u eksternalizovanoj i/ili internalizovanoj formi. Forme eksternalizovanog problematičnog ponašanja osoba sa IO su motorički nemir, impulsivnost, agresija, tantrumi, destruktivnost i stereotipije [1-3]. Približno 10-20% odraslih osoba sa IO ispoljava probleme u ponašanju (agresivnost, destruktivnost i samopovređivanje), koji su često praćeni osjećanjima bijesa [4]. Unutar šireg spektra problematičnog ponašanja, proučavanje agresivnog ponašanja osoba sa IO ima poseban značaj [5].

Pojam „agresija” se široko definiše da označi bilo koje ili sva od navedenih ponašanja: fizičke napade na vršnjake, osoblje ili članove porodice različitog oblika i intenziteta; verbalne prijetnje i neprijateljske izjave; prijeteće gestove, tantrume kao i uništavanje imovine [6, 7]. Konfuzija nastaje zbog upotrebe pojmova koji nisu „agresija”, a koji se odnose na manje ili više slične forme ponašanja. Na primjer: „nasilje”, „ekstremni negativizam”, „prkosna” i nasilnička ponašanja [8, 9]. Zbog toga se agresivnim smatra ponašanje koje ima takav intenzitet, učestalost i trajanje da ozbiljno ugrožava fizičku bezbjednost osobe/osoba ili koje ozbiljno ograničava socijalno funkcionisanje [6]. Agresivno ponašanje ponekad je uzrokovano nedovoljno stimulativnim okruženjem kao i nižim nivoom kvaliteta života [10].

U radovima različitih autora postoje neslaganja kako u pogledu prevalencije tako i u pogledu suptipova agresivnog ponašanja. Prema rezultatima pojedinih istraživanja, prevalencija agresivnog ponašanja u populaciji osoba sa IO kreće se u opsegu od 2% do 51,8% [11-15]. Tyrer i saradnici [16] i Crocker i sar. [12] su ispitali prevalenciju agresivnog ponašanja kod više od 3000 osoba sa IO i zaključili da se ona kreće između 14% i 24,4%, dok drugi navode da se ta prevalencija kreće od 30% do 60% [12, 17-19]. Istraživanja koja su poredila život u instituciji i otvorenoj zajednici su utvrdila veću prevalenciju agresivnog ponašanja među institucionalizovanim ispitanicima [16, 17, 21] te tako Borthwick-Duffy [11] navodi da se u populaciji odraslih osoba sa IO koje žive samostalno ili u manjim zajednicama, učestalost agresije kreće u rasponu od 3% do 9%, a kod osoba sa IO koje su institucionalizovane čak do 49%.

U literaturi se navode i različiti suptipovi agresivnog ponašanja. Crocker i sar. [12] tvrde da verbalna agresija predstavlja najučestaliju formu problematičnog ponašanja u cjelokupnoj populaciji osoba sa IO, ali ovaj zaključak se ne može generalizovati na sve kategorije osoba sa IO, pa su tako osobe sa lakom i umjerenom IO sklonije verbalnoj agresiji od osoba sa težom IO kod kojih su najzastupljenije forme fizičke agresije. Adams i Allen [22] zaključuju da je kod osoba sa težim oblikom IO najzastupljenija fizička agresija: šamaranje, bacanje predmeta, udaranje,

uništavanje okruženja, guranje i čupanje za kosu. Iako verbalna agresija i uništavanje imovine može biti izuzetno uznemirujuća za njegovatelje, fizička agresija prema drugima predstavlja teži izazov za one koji pružaju kliničku i svakodnevnu brigu, ali takođe utiče na fizičku sigurnost njegovatelja i okoline [16].

Uobičajena je tvrdnja da je agresivno ponašanje povezano sa muškim polom [12, 14, 16, 20] i to je slučaj posebno za verbalnu agresiju, fizičku agresiju i uništavanje imovine [12], mada, postoje i istraživanja koja navode da je pojava agresije češća kod žena [9, 24]. Neki autori naglašavaju da je kod žena češće zastupljena verbalna agresija [25-27] dok drugi [6, 28] izvještavaju o sve težoj ukupnoj kao i pojedinačnim tipovima agresije kod žena. Ovi kontradiktorni rezultati se objašnjavaju upotrebom različitih instrumenata za skrining agresivnog ponašanja ili razlikom u samom uzorku (različiti smještaj, nacionalnost, nivo inteligencije) [29].

Starenje je praćeno promjenama u agresivnom ponašanju zbog pridružene psihičke bolesti, gubitka nezavisnosti i otežanog fizičkog funkcionisanja [13]. Crocker i saradnici [12] nisu pronašli statistički značajnu razliku u ispoljavanju agresivnog ponašanja osoba različitog uzrasta, dok Adams i Allen [22] ističu da agresivno ponašanje kod osoba sa IO svoj maksimum dostiže u kasnoj adolescenciji i da je manje prisutno kod odraslih osoba. Prema nekim autorima starosna dob je u negativnoj korelaciji sa agresivnim ponašanjem usmjerenim ka imovini, seksualnim agresivnim ponašanjem i fizičkom agresijom [23], dok drugi imaju stav da starenjem pojedine osobe sa IO razvijaju agresivno ponašanje ili samopovređivanje kao način manipulisanja i kontrolisanja okruženja [30].

Problem agresivnog ponašanja nije ograničen samo na jedan tip smještaja, npr. institucionalni ili rezidencijalni pa se kao takav odražava na članove porodice, medicinsko osoblje i druge [5]. Istraživači navode da agresivno ponašanje osoba sa IO često prate negativne emocionalne reakcije osoba u okruženju [31], ali i da takvo ponašanje može dovesti do povređivanja osoblja, povećanja troškova pružanja usluga i iscrpljivanja inače ograničenih resursa [25, 30].

Cilj istraživanja je utvrđivanje intenziteta i pojavnih oblika agresivnosti kod žena sa IO smještenih u instituciji u odnosu na težinu IO, starosnu dob i dužinu boravka u instituciji.

## Metode rada

*Uzorak i procedura istraživanja.* Podaci o starosti, stepenu intelektualne ometenosti i dužini boravka u instituciji preuzeti su iz dosijea JU "Dom za osobe sa invaliditetom", Višegrad. Uzorkom je obuhvaćeno 115 ispitanica od čega je 13,9% ispitanica sa lakom intelektualnom ometenošću, 40,9% ispitanica sa umjerenom intelektualnom ometenošću, 32,2% sa težom intelektualnom ometenošću i 13 % sa dubokom IO. Najmlađa ispitanica imala je 19, a najstarija 79 godina ( $47,54 \pm 13,56$  godina). Mlađih od 30 godina je bilo 13,9%, između 31-55 godina 43,5%, a 42,6% ispitanica je bilo starije od 51 godine. U odnosu na dužinu boravka u instituciji, najkraći period boravka bio je dvije godine, a najduži 25 godina ( $12,03 \pm 5,08$  godina). Do 10 godina u instituciji je boravilo 48 (41,7%) a više od 10 godina 67 (58,3%) ispitanica.

Istraživanje je sprovedeno početkom avgusta 2017. godine. Skalu agresivnosti su popunjavale dvije osobe (defektolog i pedagog-vaspitač) koje su zaposlene u ustanovi, poznaju ispitanice više od dvije godine i svakodnevno dolaze u kontakt sa njima.

Istraživanja prikazana u ovom radu odobrio je Etički komitet Medicinskog fakulteta u Foči. Pojedinačna saglasnost za učešće u istraživanju dobijena je od svake osobe uključene u studiju u onoj mjeri u kojoj je ta osoba imala sposobnost donošenja odluke ili direktora, odnosno stručnih saradnika kada je osobi nedostajala ta sposobnost.

*Instrumenti istraživanja.* Za procjenu agresivnog ponašanja korišćena je Skala neprijateljstva i agresije za odrasle, Reaktivna/Proaktivna (The Adult Scale Of Hostility and Agression, Reactive/ Proactive A- SHARP [32] namijenjena utvrđivanju forme i funkcije agresivnog ponašanja odraslih osoba sa IO. Instrument obuhvata 58 ajtema od kojih svaki daje kratak opis nekog oblika agresivnog ponašanja. Faktorskom analizom koju su radili autori skale dobijeno je pet pod-

skala koje se odnose na pet vidova agresivnog ponašanja: verbalna agresija, buling, prikrivena agresija, neprijateljstvo i fizička agresija. Skala je Likertovog tipa čije se ocjene kreću u rasponu od 0 – nikad se ne dešava do 3 – veoma često se dešava. Pored učestalosti skala procjenjuje da li je agresivno ponašanje primarno izazvano željom da se postigne određeni cilj tj. proaktivno ili je više impulsivno, izazvano dosadom ili nastaje kao reakcija na određene postupke – reaktivno [32]. Autori skale su izvršili procjenu unutrašnje konzistentnosti za cjelokupnu skalu kao i pojedinačne subskale i oni iznose za cjelokupnu skalu ( $\alpha = 0,95$ ), a za pojedinačne skale: verbalnu agresiju ( $\alpha = 0,92$ ); fizičku agresiju ( $\alpha = 0,89$ ); neprijateljstvo ( $\alpha = 0,92$ ); prikrivenu agresiju ( $\alpha = 0,82$ ); buling ( $\alpha = 0,80$ ) što ukazuje na visok nivo pouzdanosti instrumenta [33].

Koeficijent unutrašnje konzistentnosti na našem uzorku (Crombach alpha) za cjelokupnu skalu iznosi 0,975. Crombach-ov koeficijenti za pojedinačne subskale su sljedeći: 0,969 za verbalnu agresiju, 0,851 za fizičku agresiju, 0,953 za neprijateljstvo, 0,866 za prikrivenu agresiju i 0,819 za buling što ukazuje na visok nivo pouzdanosti instrumenta. Vrijednost Kolmogorov-Smirnov testa pokazuje da empirijska distribucija statistički značajno ne odstupa od normalne.

*Statistička obrada podataka* je urađena pomoću SPSS softverskog statističkog paketa. Za prikazivanje prosječnih vrijednosti korišćene su aritmetičke sredine i standardne devijacije. Od statističkih testova korišćen je t-test za nezavisne uzorke i jednofaktorska analiza varijanse (ANOVA).

## Rezultati

Među institucionalizovanim ispitanicama prisutni su svi oblici agresivnog ponašanja. Od pet suptipova agresije najmanje je zastupljena prikrivena agresija i buling, dok su verbalna agresija i neprijateljsko ponašanje najzastupljenije.

Jednofaktorskom analizom varijanse (ANOVA) je ispitivan odnos između težine IO i agresivnog ponašanja (Tabela 1.). Rezultati pokazuju da na subskalama verbalna agresija ( $p < 0,001$ ), neprijateljstvo ( $p < 0,001$ ), prikrivena agresija

**Tabela 1.** Posječne vrijednosti skorova agresivnog ponašanja (A-SHARP) u odnosu na stepen intelektualne ometenosti (IO)

Subtest	Stepen IO	N	Skor	P (ANOVA)
Verbalna agresija	Laka	16	20,86 ± 7,04	< 0,001
	Umjerena	47	14,95 ± 10,21	
	Teška	37	9,97 ± 10,15	
	Duboka	15	3,73 ± 4,39	
Fizička agresija	Laka	16	8,06 ± 7,10	0,35
	Umjerena	47	7,55 ± 6,18	
	Teška	37	7,67 ± 6,74	
	Duboka	15	4,46 ± 6,12	
Buling	Laka	16	7,68 ± 4,86	< 0,001
	Umjerena	47	6,10 ± 4,52	
	Teška	37	5,24 ± 4,60	
	Duboka	15	2,13 ± 2,38	
Neprijateljska agresija	Laka	16	26,37 ± 7,37	< 0,001
	Umjerena	47	23,42 ± 12,69	
	Teška	37	18,48 ± 11,80	
	Duboka	15	9,60 ± 8,30	
Prikrivena agresija	Laka	16	10,56 ± 5,08	< 0,001
	Umjerena	47	6,68 ± 5,65	
	Teška	37	4,43 ± 4,59	
	Duboka	15	1,13 ± 1,40	

Prikazana je aritmetička sredina ± standardna devijacija skora.

**Tabela 2.** Rezultati dobijeni ispitivanjem agresivnog ponašanja u odnosu na starosnu dob ispitanika

Subtest	Starost, godine	Broj	Skor	P (ANOVA)
Verbalna agresija	≤ 30	16	6,12 ± 9,39	0,025
	31-50	50	13,40 ± 11,14	
	> 51	49	13,89 ± 9,23	
Fizička agresija	≤ 30	16	9,93 ± 8,68	0,195
	31-50	50	7,06 ± 5,94	
	> 51	49	6,59 ± 6,15	
Buling	≤ 30	16	5,00 ± 5,34	0,881
	31-50	50	5,66 ± 4,43	
	>51	49	5,57 ± 4,58	
Neprijateljska agresija	≤ 30	16	14,87 ± 12,82	0,146
	31-50	50	21,28 ± 12,50	
	>51	49	21,40 ± 11,54	
Prikrivena agresija	≤ 30	16	2,81 ± 4,21	0,063
	31-50	50	6,08 ± 5,81	
	> 51	49	6,42 ± 5,29	



( $p < 0,001$ ) i buling ( $p = 0,004$ ) postoji statistički značajna razlika između osoba sa različitim stepenom IO. Tukey HSD testom naknadnog poređenja na pojedinačnim subskalama su utvrđene statističke značajnosti, redom: (1) verbalna agresija – laka IO vs. teška IO ( $p = 0,003$ ), laka IO vs. duboka IO ( $p < 0,001$ ); (2) neprijateljska agresija – laka IO vs. duboka IO ( $p < 0,001$ ); (3) prikrivena agresija – laka IO vs. umjerena IO ( $p = 0,03$ ), laka IO vs. teška IO ( $p < 0,001$ ), laka IO vs. duboka IO ( $p < 0,001$ ) i (4) buling – laka IO vs. duboka IO ( $p = 0,003$ ).

Primjenom ANOVA je utvrđivana razlika u agresivnom ponašanju ispitanika različitog uzrasta. Rezultati prikazani u tabeli 2 sugerišu da je razlika u ispoljavanju agresivnog ponašanja između ispitanika različite starosne dobi statistički značajna jedino na supskali verbalna agresija. Naknadnim poređenjem među starosnim kategorijama na istoj supskali utvrđene su statistički značajne razlike između osoba mlađih od 30 godina i onih između 31 i 50 godina ( $p = 0,014$ ) i između onih mlađih od 30 godina i starijih od 51 godine ( $p = 0,009$ ).

T- testom nezavisnih uzoraka je ispitivana razlika u ispoljavanju različitih oblika agresivnog ponašanja između ispitanica sa manje od 10 godina boravka u instituciji i onih sa više od 10 godina boravka u instituciji i utvrđena statistički značajna razlika na supskali neprijateljska agresija ( $p = 0,033$ ), gdje ispitanice koje su duže boravile u instituciji (preko 10 godina) imaju veće srednje vrijednosti skora agresivnog ponašanja ( $22,4 \pm 11,22$ ) u odnosu na ispitanice koje su boravile kraće od 10 godina ( $17,58 \pm 13,14$ ). Na ostalim supstestovima nije utvrđena statistički značajna razlika u odnosu na dužinu boravka u instituciji (Tabela 3).

## Diskusija

Rezultati istraživanja pokazuju da su među institucionalizovanim ispitanicama sa IO prisutni svi oblici agresivnog ponašanja. Od pet supstipova agresije najmanje je zastupljena prikrivena agresija

**Tabela 3.** Izraženost agresije u zavisnosti od dužine boravka u instituciji

Subtest	Dužina boravka	Skor	t	p
Verbalna agresija	≤10 god.	10,43 ± 10,83	-1,91	0,058
	>10 god.	14,14 ± 9,83		
Fizička agresija	≤ 10 god	7,04 ± 6,90	-0,305	0,750
	>10 god	7,41 ± 6,24		
Buling	≤ 10 god	4,72 ± 4,76	-1,594	0,114
	>10 god	6,10 ± 4,41		
Neprijateljska agresija	≤ 10 god	17,58 ± 13,14	-2,153	0,033
	>10 god	22,49 ± 11,22		
Prikrivena agresija	≤ 10 god	5,14 ± 5,36	-1,038	0,301
	>10 god	6,22 ± 5,57		

i buling, dok su verbalna agresija i neprijateljsko ponašanje najzastupljeniji. Uzimajući u obzir da u našem istraživanju najviše agresivnog ponašanja pokazuju ispitanice sa lakom IO moguće je da je ovakav rezultat posljedica činjenice da ispitanice sa težim kognitivnim oštećenjima imaju i teža jezička ograničenja pa ispoljavaju neke od internalizovanih oblika agresije. Nalazi drugih autora pokazuju da se stope prevalencije opšte agresije među institucionalizovanim i deinstitutionalizovanim osobama sa IO kreću u rasponu između 2% i 60% [11, 12, 16]. Cooper i saradnici [13] navode, da su ove razlike moguće zbog razlika u uzrastu ispitanika, razlika u karakteristikama uzorka, metodama prikupljanja podataka kao i kriterijumima koji se koriste za definisanje agresije. Slično tome, Crocker i sar. [12] u Quebec-u su radili studiju procjene razlika u učestalosti jedne od pet vrsta agresivnog ponašanja i intenziteta njihovog ispoljavanja obuhvativši 3165 odraslih muškaraca i žena, anketirajući njihove njegovatelje pomoću modifikovane skale agresivnog ponašanja. Rezultati dobijeni nakon 12 mjeseci ispitivanja su pokazali da se agresivno ponašanje manifestovalo u 51,8 % od ukupnog broja ispitanika od toga, 37,6% verbalna agresija, 24,4% samopovrjeđivanje, 24% oštećenje imovine, 24,4% fizička agresija i 9,8% seksualno agresivno ponašanje. Najmanji procenat ispitanika 4,95 % je ispoljio agresiju usmjerenu ka drugome. Kod ispitanica sa lakom IO na svim subskalama su utvrđene najveće srednje vrijednosti učestalo-

sti ispoljavanja agresivnog ponašanja. To nam ukazuje da je težina IO negativno povezana sa ispoljavanjem agresivnog ponašanja. Tsiouris i saradnici [23] takođe prikazuju da se učestalost agresivnog ponašanja smanjuje sa povećanjem težine inetelektualne ometenosti. Verbalna agresija prema drugima je manja za 23% na svakom nivou IO od prethodne, a fizička agresija protiv objekata i osoba smanjena je za 10%. Međutim, učestalost samopovrjeđivanja raste za 38% na svakom nivou IO (od lake IO do duboke IO), kontrolišući sve ostale varijable. Slične rezultate pronalazimo kod Embergets-a i saradnika [6] koji izvještavaju o većoj stopi agresije kod umjerenih i lako IO žena u odnosu na muškarce. Deb i saradnici [24] pronalaze slične rezultate kod osoba sa lakom IO. U njihovom uzorku 30% žena sa lakom IO su pokazale fizičku agresivnost u poređenju sa 16% muškaraca sa lakom IO. Međutim, većina studija sugerišu da je niži nivo IO povezan sa većim rizikom od agresije tj. da se stopa agresije povećava sa težinom IO [26]. McClintock i saradnici [20] pronalaze da će pojedinci sa težom i dubokom IO vjerovatnije ispoljavati samopovrjeđivanje nego oni sa lakom ili umjerenom IO. Neki autori zaključuju da će osobe sa lakom i umjerenom IO češće ispoljavati verbalnu agresiju, dok će oni sa dubokom i teškom IO vjerovatnije ispoljavati fizičku agresiju, uništavanje imovine i samopovrjeđivanje [19, 23]. Jacobson i saradnici [34] su utvrdili da 5,5% odraslih sa lakom IO, 8,5% sa umjerenom IO, 13,9% sa teškom IO i 17,3% sa dubokom IO ispoljavaju različite oblike fizičke agresije. Prema nalazima ovih autora sa težinom IO povećava se ne samo učestalost već i ekspresivnost agresije.

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da je na supskali verbalna agresija utvrđena statistički značajna razlika u odnosu na starosnu dob. Ispitanici stariji od 50 godina su pokazali najveći nivo agresivnog ponašanja. Za razliku od našeg istraživanja u istraživanju Tyrer-a i saradnika [16] veću stopu agresivnog ponašanja su pokazali mlađi ispitanici gdje je u grupi ispitanika starosti od 20 do 29 godina pronađen najveći broj agresivnih ispitanika kod kojih je najviše zastupljena fizička agresija. Adams i Allen [22] navode da je u odnosu na uzrast, najveća prevalenca agresiv-

nog ponašanja (šamaranje, udaranje, uništavanje imovine) u kasnoj adolescenciji, a smanjuje se kod starijih ispitanika.

Kako je institucionalno stanovanje obično u korelaciji sa nivoom IO ne iznenađuje činjenica da je najveći procenat agresivnog ponašanja pronađen među pojedincima koji žive u instituciji ili drugim oblicima grupnog rezidencijalnog smještaja. Agresivno ponašanje se češće javlja tokom pružanja njege od strane osoblja. Istraživači smatraju da osobe sa IO reaguju na ovaj način jer je njihov lični prostor i privatnost narušena zbog čega se osjećaju ugroženima [35]. Faktori životne sredine mogu takođe dovesti do agresivnosti kada uzrokuju bol (npr. uzimanje uzoraka krvi), nelagodnost ili frustraciju (npr. zaključana vrata) ili kada se tumače kao prijatna. Takođe, pridruženi faktori kao što su buka, neugodna temperatura, neadekvatno osvjetljenje i preseljenje pacijenata iz jednog paviljona u drugi mogu biti okidač za agresiju [36]. Oni koji žive u svojim porodicama su manje skloni verbalnoj agresiji dok oni koji žive u stanovima uz podršku će manje ispoljiti fizičku agresiju, uništavanje imovine, samopovrjeđivanje i agresivno seksualno ponašanje [12]. Deinstitutionalizacija ne znači nužno i smanjivanje nivoa agresivnosti i agresivno ponašanje može da se nastavi ili da se pojavi po prvi put nakon što osoba promijeni okruženje, odnosno pređe da živi u okviru društvene zajednice. Pojava agresije u novom okruženju može biti faktor rizika za hospitalizaciju ili reinstitutionalizaciju [21].

## Zaključak

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da žene sa lakom IO pokazuju najveći nivo agresivnog ponašanja na svim subskalama pri čemu su najviši skorovi na supskali neprijateljstva. U odnosu na starosnu dob razlika u ispoljavanju agresivnog ponašanja u tri starosne kategorije je utvrđena samo kod verbalne agresije tj. sa porastom starosne dobi rastu i srednje vrijednosti agresivnog ponašanja. Ispitanice koje su boravile u instituciji duže od 10 godina su ispoljile najviše neprijateljske agresije usmjerene ka drugima u odnosu na

ostale suptipove agresivnog ponašanja.

Jedini način kontrole agresivnog ponašanja kod nas su još uvijek psihofarmaci. Veliki broj autora naglašava da funkcionalna analiza faktora koji doprinose agresiji i bihevioralni tretman predstavljaju efikasniji pristup u tretiranju agresivnog ponašanja. U vremenu kada je deinstitutionalizacija svjetski trend, još uvijek je pream-

**Izvor finansiranja.** Autori nisu dobili sredstva namijenjena ovom istraživanju.

**Etičko odobrenje.** Etički odbor Medicinskog fakulteta u Foči odobrio je studiju, a saglasnost za učešće u studiji dobijena je od ispitanica ili njihovih staratelja. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom.

**Sukob interesa.** Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

biciozno očekivati da će prelazak korisnika iz veće u manju grupu rezultirati smanjenjem ili izostankom agresivnog ponašanja. Timovi stručnjaka koji rade na procesu deinstitutionalizacije moraju pažljivo pristupiti ovoj problematici imajući u vidu različitost kliničkih slika svojih korisnika kao i kompleksnost činilaca koji utiču na pojavu agresivnosti.

**Funding source.** The authors received no specific funding for this work..

**Ethical approval.** The Ethics Committee of the Faculty of Medicine in Foča approved the study and informed consent was obtained from each respondent or her guardian. The research was conducted according to the Declaration of Helsinki.

**Conflicts of interest.** The authors declare no conflict of interest

## Literatura

1. Buha N, Gligorović M. Problemi u ponašanju kod osoba sa intelektualnom ometenošću: osnovni pojmovi, učestalost i faktori rizika. *Specijalna edukacija i rehabilitacija* 2013;12(2):203-19.
2. Došen A. Mentalno zdravlje djece sa mentalnom retardacijom. *Medicina* 2005;42(41):101-6.
3. Tamaš D, Glumbić N. Faktori problema u ponašanju i tip stanovanja osoba sa intelektualnom ometenošću. *Specijalna edukacija i rehabilitacija* 2015;14(1):55-74.
4. Griffith GM, Jones R, Hastings RP, Crane RS, Roberts J, Williams J, Edwards RT. Can a mindfulness-informed intervention reduce aggressive behaviour in people with intellectual disabilities? Protocol for a feasibility study. *Pilot Feasibility Stud* 2016;2:58
5. Banković S, Đorđević M. Zastupljenost agresivnih oblika ponašanja u populaciji osoba sa intelektualnom ometenošću. U: Gligorović M (Ur.), *Zbornik radova II naučnog skupa „Stremljenja i novine u specijalnoj edukaciji i rehabilitaciji“*. Beograd: Univerzitet u Beogradu, Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju 2012; p. 163-70.
6. Embregts P, Didden R, Schreuder N, Huitink C, Van Nieuwenhuijzen M. Aggressive behavior in individuals with moderate to borderline intellectual disabilities who live in a residential facility: An evaluation of functional variables. *Res Dev Disabil* 2009;30(4):682-8.
7. Amore M, Bertell M, Villani D, Tamborini S, Rossi M. Olanzapine vs. risperidone in treating aggressive behaviours in adults with intellectual disability: a single blind study. *J Intellect Disabil* 2011;55(2):210-8.
8. Oliver-Africano P, Murphy D, Tyrer P. Aggressive behavior in adults with intellectual disability. *CNS Drugs* 2009;23(1):903-13.
9. Tenneij NH, Koot HM. Incidence, types and characteristics of aggressive behaviour in treatment facilities for adults with mild intellectual disability and severe challenging behaviour. *J Intellect Disabil Res* 2008;52(2):114-24.
10. Tamaš D. Tip stanovanja i kvalitet života osoba sa intelektualnom ometenošću. Doktorska disertacija. Univerzitet u Beogradu, Fakultet za Specijalnu edukaciju i rehabilitaciju, 2015.
11. Borthwick-Duffy SA. Epidemiology and prevalence of psychopathology in people with mental retardation. *J Consult Clin Psychol* 1994;62(5):17-27.
12. Crocker AG, Mercier C, Lachapelle Y, Brunet A, Morin D, Roy ME. Prevalence and types of aggressive behaviour among adults with intellectual disabilities. *J Intellect Disabil Res* 2006;50(9):652-61.
13. Cooper SA, Smiley E, Morrison J, Allan L, Williamson A. Prevalence of and associations with mental ill-health in adults with intellectual disabilities. *BJPsych* 2007;190:27-35.
14. Emerson E, Kiernan C, Alborz A, Reeves D, Mason H, Swarbrick R, Mason L, Hatton, C. The prevalence of challenging behaviours: A total population study. *Res Dev Disabil* 2001;22(4):77-93.
15. Holden B, Gitlesen JP. A total population study of challenging behaviour in the county of Hedmark, Norway: Prevalence, and risk markers. *Res Dev Disabil* 2006;27(4):456-65.

16. Tyrer F, McGrother CW, Thorp CF, Donaldson M, Bhaumik S, Watson JM, Hollin, C. Physical aggression towards others in adults with learning disabilities: prevalence and associated factors. *J Intellect Disabil Res* 2006;50(4):295-304.
17. Sigafos J, Elkins J, Kerr M, Attwood T. A survey of aggressive behaviour among a population of persons with intellectual disability in Queensland. *J Intellect Disabil Res* 1994;38(2):369-8.
18. Lowe K, Allen D, Jones E, Brophy S, Moore K. & James W. Challenging behaviours: prevalence and topographies. *J Intellect Disabil Res* 2007;51(8):625-36.
19. Cohen I, Tsiouris J, Flory M, Kim SY, Freedland R, Heaney G, et al. A Large Scale Study of the Psychometric Characteristics of the IBR Modified Overt Aggression Scale: Findings and Evidence for Increased Self-Destructive Behaviors in Adult Females with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord* 2010;40(5):599-609.
20. McClintock K, Hall S, Oliver C. Risk markers associated with challenging behaviours in people with intellectual disabilities: a meta-analytic study. *J Intellect Disabil Res* 2003;47:405- 16.
21. Antonacci JD, Manuel C, Davis E. Diagnosis and treatment of Aggression in Individuals with Developmental Disabilities. *Psychiatr Q* 2008;79(4):225-47.
22. Adams D, Allen D. Assessing the need for reactive behavior management strategies in children with intellectual disability and severe challenging behaviour. *J Intellect Disabil Res* 2001;45(4):335-43.
23. Tsiouris JA, Kim SY, Brown WT, & Cohen IL. Association of aggressive behaviours with psychiatric disorders, age, sex and degree of intellectual disability: a large-scale survey. *J Intellect Disabil Res* 2011;55(7):636-49.
24. Deb S, Thomas M, Bright C. Mental disorder in adults with intellectual disability. The rate of behavior disorder among a community based population aged between 16 and 64 years. *J Intellect Disabil Res* 2001;45(9):506-14.
25. Cooper SA, Smiley E, Allan LM, Jackson A, Finlayson J, Mantry D, & Morrison J. Adults with intellectual disabilities: prevalence, incidence and remission of self-injurious behaviour, and related factors. *J Intellect Disabil Res* 2009;53(3):200-16.
26. Cooper SA, Smiley E, Jackson A, Finlayson J, Allan L, Mantry D, & Morrison, J. Adults with intellectual disabilities: prevalence, incidence and remission of aggressive behaviour and related factors. *J Intellect Disabil Res* 2009; 53(3): 217-232.
27. Lundqvist LO. Prevalence and risk markers of behaviour problems among adults with intellectual disabilities: A total population study in Örebro County, Sweden. *Res Dev Disabil* 2013;34(4):1346-56.
28. Drieschner KH, Marrozos I, Regenboog M. Prevalence and risk factors of inpatient aggression by adults with intellectual disabilities and severe challenging behaviour: A long-term prospective study in two Dutch treatment facilities. *Res Dev Disabil* 2013;34(3):2407-18.
29. Prokić A. Aggression and co-morbid disorders among adults with an intellectual disability living in the community. Doctoral thesis. McGill University Montreal, Quebec, 2011.
30. Matson JL, Bamberg JW, Cherry KE, Paclawskyj TJ. A validity study on the Questions About Behavioral Function (QABF) Scale: predicting treatment success for self-injury, aggression, and stereotypies. *Res Dev Disabil* 1999;20(2):163-75.
31. Armstrong H, Dagnan D. Mothers of children who have an intellectual disability: their attributions, emotions and behavioural responses to their child's challenging behaviour. *J Appl Res Intellect Disabil* 2011;24 (5):459-67.
32. Matlock ST, Aman MG. Development of the adult scale of hostility and aggression: Reactive/proactive (A-SHARP). *Am J Intellect Dev Disabil* 2011;116(4):130-41
33. Matlock MA. Development of an interpersonal aggression scale for people with intellectual and developmental disabilities. Doctoral thesis. Ohio State University, Columbus, OH, USA, 2009.
34. Jacobson JW. Problem behavior and psychiatric impairment within a developmentally disabled population: 1. Behavior frequency. *Appl Res Ment Retard* 1982;3(4):121-39.
35. Voyer P, Verreault R, Azizah GM, Desrosiers J, Champoux N, Bédard A. Prevalence of physical and verbal aggressive behaviours and associated factors among older adults in long-term care facilities. *BMC Geriatrics* 2005;5(1):1-13.
36. Hall KA, O'Connor DW. Correlates of aggressive behavior in dementia. *Int Psychogeriatr* 2004;16(2):141-58.

## Aggressive behavior among women with intellectual disabilities receiving institutional long-term care

Bojana Mastilo<sup>1</sup>, Bojana Vuković<sup>1</sup>, Stevan Šeatović<sup>2</sup>, Sladjana Čalasan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University of East Sarajevo, Faculty of Medicine Foča, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>2</sup>PI "Sunce", Prijedor, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

**Introduction.** Aggressive behavior is defined as the behavior of such intensity, frequency and duration that it seriously threatens the physical safety of a person/persons or the one which seriously limits their social functioning. The aim of the paper is to determine the intensity and forms of aggression in institutionalized women with intellectual disabilities, in relation to the severity of their intellectual disability, age, as well as the length of stay in the institutional settings.

**Methods.** The sample comprised 115 female examinees receiving institutional long-term care in PI "The Center for People with Disabilities" in Visegrad. The Adult Scale of Hostility and Aggression, Reactive/Proactive A- SHARP (Matlock & Aman, 2011) was used for the assessment of aggressive behavior.

**Results.** The results revealed that women with mild intellectual disabilities showed high aggression on all subscales, with the highest scores on the Hostility subscale ( $26.37 \pm 7.37$ ). In the group of examinees aged  $\geq 51$  years, there was a statistically significant difference on the Verbal aggression subscale compared to the group of women aged  $\leq 30$  years ( $13.89 \pm 9.23$  vs.  $6.12 \pm 9.39$ ;  $p = 0.025$ ). In the group of examinees who had stayed in the institutional settings for  $\geq 10$  years, a display of hostile aggression was more extreme compared to the group of patients with shorter length of stay in the institutional settings ( $22.49 \pm 11.22$  vs.  $17.58 \pm 13.14$ ;  $p = 0.033$ ).

**Conclusion.** Women with mild intellectual disabilities showed the highest level of aggressive behavior on all subscales, whereby the highest scores were recorded on the Hostility subscale. Women aged  $\geq 51$  years showed the highest level of verbal aggression, while the examinees who had stayed in the institutional settings for  $\geq 10$  years displayed the highest level of hostile aggression towards others.

**Keywords:** aggressive behavior, intellectual disability, institution

Originalni naučni rad

## Partnerski odnosi osoba sa anksioznim i depresivnim poremećajima

Mira Spremo<sup>1,2</sup>  
Nada Vaselić<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Univerzitetski klinički centar Banja Luka, Klinika za psihijatriju, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

<sup>2</sup>Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultete, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

<sup>3</sup>Univerzitet u Banjoj Luci, Filozofski fakultet, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Primljen – Received: 11/10/2018  
Prihvaćen – Accepted: 15/01/2019

Adresa autora:  
Prof. dr Mira Spremo  
Branka Čopića 15, 78 000 Banja Luka  
spremom@gmail.com

Copyright: ©2019 Spremo M, & Vaselić N. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

### Kratak sadržaj

**Uvod.** Prisutnost anksioznih i depresivnih poremećaja kod barem jednog partnera negativno utiče na kvalitet partnerskog odnosa. Cilj istraživanja je utvrditi zadovoljstvo partnerskim odnosima u odnosu na postojanje anksioznih i depresivnih poremećaja.

**Metode.** Uzorkom je obuhvaćeno 107 ispitanika podijeljenih u dvije grupe zavisno od prisustva poremećaja: (grupa 1 – 52 ispitanika sa anksioznim i depresivnim poremećajima, grupa 2 – 55 ispitanika bez poremećaja). Primijenjeni su sljedeći upitnici: Spielberger-ov upitnik za samoprocjenu anksioznosti – STAI, Beck-ov inventar depresije – BDI, Skala za mjerenje odnosa u vezama – RAS i Upitnik o sociodemografskim podacima ispitanika.

**Rezultati.** Nisu utvrđene statistički značajne razlike između dvije grupe u socio-demografskim karakteristikama ali su ispitanici iz grupe 1 imali češće bolesti zavisnosti kod roditelja ( $\chi^2 = 20,90$ ,  $p < 0,001$ ) i strahova u svom porodičnom kontekstu ( $\chi^2 = 13,62$ ,  $p < 0,001$ ) u odnosu na kontrolnu grupu. Ispitanici sa postavljenom dijagnozom anksioznih i depresivnih poremećaja ostvarili su više rezultate na svim skalama. Između grupe 1 i grupe 2 postojala je statistički značajna razlika velikog intenziteta na skali zadovoljstva partnerskom vezom ( $25,56 \pm 6,86$  vs.  $30,26 \pm 4,47$ ;  $p < 0,001$ ). Depresivnost, anksioznost kao crta ličnosti i kao trenutno stanje ostvaruju statistički značajnu negativnu korelaciju sa skalom zadovoljstva partnerskom vezom, pri čemu je najjača veza ove skale sa anksioznošću kao osobinom ličnosti ( $p < 0,01$ ).

**Zaključak.** Rezultati istraživanja ukazuju da postoji povezanost između anksioznih i depresivnih poremećaja i partnerskih odnosa, što može biti polazna osnova za edukaciju i savjetovanje parova, ali i za istraživanja u ovoj oblasti.

**Ključne riječi:** anksiozni i depresivni poremećaji, partnerski odnosi

### Uvod

Prema jednoj od najpoznatijih “neutralnih” definicija, anksioznost je strah koji nema izvor u spoljašnjem okruženju, za razliku od realnog straha (od stvarnih situacija, predmeta i bića) i neurotskog straha, koji je neadekvatan realnoj opasnosti [1]. Anksioznost upozorava organizam da angažuje svoje snage kako bi se odbranio od prijeteće percipirane opasnosti. Za razliku od straha, anksioznost je mnogo više psihopatološka kategorija koja predstavlja posebno emocionalno stanje okarakterisano bolnim afektivnim tonom uz osjećaj bespomoćnosti i nezaštićenosti, a da subjekt nije ni svjestan zbog čega do toga dolazi [2]. Ukoliko se javlja izvan opasne situacije, traje dugo nakon djelovanja

stresora ili opasnosti, ometa funkcionisanje pojedinca i u negativnom smislu mijenja njegovo mišljenje i ponašanje, izlazi iz okvira kontrole i predstavlja patološku formu anksioznosti [3]. Anksioznost može biti shvaćena kao osobina ili crta ličnosti i podrazumijeva opštu sklonost osobe da anksiozno reaguje. Osobe sa izraženom crtom anksioznosti doživljavaju česte i intenzivne epizode anksioznih stanja. Pomoću crte anksioznosti moguće je predviđati buduće anksiozne simptome na osnovu prošlih, sličnih iskustava [4]. Takođe, anksioznost može biti prolazno emotivno stanje koje se pojavljuje u zavisnosti od trenutne nepovoljne situacije i karakteriše se svjesnim osjećanjem napetosti i straha, a označava se kao trenutna, reaktivna ili situaciona anksioznost.

Depresija je čest poremećaj raspoloženja, a prepoznavanje depresije nije uvijek uspješno. Na subjektivnom nivou depresija uzrokuje značajne psihološke promjene, redukuje kvalitet života, povećava rizik kardiovaskularnih bolesti i suicida [5]. Osjećanje tuge je sastavni i prateći dio depresije, ali ova dva pojma ne treba poistovjećivati [2]. Depresija je praćena ozbiljnim ličnim, međuljudskim i socijalnim posljedicama. U ozbiljnijim slučajevima depresija može dovesti do porodičnih i egzistencijalnih problema. Pojavljivanje i liječenje depresije osoba koje su u partnerskom odnosu povezano je s neadekvatnim partnerskim funkcionisanjem [6].

Anksioznost i depresivnost su često isprepletane, i na prvi pogled mogu se činiti veoma sličnima, ali je bitno naglasiti da depresivnost i anksioznost nisu isto. Istraživanja su pokazala da 60-70% ljudi oboljelih od kliničke depresije ima i osjećaj anksioznosti i obrnuto, 50% pacijenata čiji je glavni simptom anksioznost pati i od depresije. Reakcija na stres je pretjerana kod oba poremećaja [5].

U kliničkom radu je prepoznatljiva i česta pojava narušenih partnerskih odnosa upravo kod osoba sa anksioznim i depresivnim poremećajima, a o tome postoji vrlo malo istraživačkih podataka. Partnerski odnos koji je opterećen stresom, neadekvatnim strategijama suočavanja sa stresom i smanjenom podrškom je osnova za razvoj depresivnih simptoma. Više autora je saglasno da je smanjeno zadovoljstvo partnerskim odnosom povezano sa razvojem depresivnih simptoma [7-

10]. Kada je zadovoljstvo partnerskim odnosom pojedinca manje nego obično, povećan je rizik za pojavu depresivnih simptoma ili za njihovo intenziviranje ukoliko su već bili prepoznatljivi. Istraživanja rađena 1990-tih godina pokazala su da je partnersko nezadovoljstvo prethodilo depresivnim epizodama. Whisman [11] u metaanalitičkoj studiji navodi da je partnersko nezadovoljstvo statistički značajno povezano sa depresivnim simptomima i sa dijagnostikovanom depresijom (66% varijanse u velikoj depresivnoj epizodi objašnjeno je bračnim nesuglasicama). Takođe, Teo i saradnici [12] navode da partnerski odnosi imaju prediktivni značaj u velikim depresivnim epizodama, odnosno osobe sa problematičnim partnerskim vezama imaju više od dva puta veći rizik da razviju depresiju nego oni koji imaju kvalitetne i podržavajuće veze.

Rezultati istraživanja o anksioznosti su neusklađeni. Do 2005. godine nije potvrđena povezanost između partnerskih odnosa i anksioznih poremećaja ispitanika [13], dok su kasnija istraživanja potvrdila ovu vezu. Utvrđeno je da su anksiozni poremećaji partnera povezani sa zadovoljstvom partnerskim odnosima [14], a partnersko zadovoljstvo je niže među osobama sa poremećajima anksioznosti u odnosu na osobe bez ovog poremećaja [15]. Učestalost pojavljivanja anksioznih i depresivnih poremećaja je veća u disfunkcionalnim partnerskim odnosima, što je primjetno u kliničkom radu.

Cilj istraživanja je da se provjeri pretpostavka o povezanosti zadovoljstva partnerskim odnosima sa anksioznim i depresivnim poremećajima što je potvrđeno u više istraživačkih studija. Rezultati istraživanja bi doprinijeli boljem razumijevanju partnerskih odnosa osoba sa anksioznim i depresivnim poremećajima, a time bi se postepeno fokus terapijskih intervencija pomjerao sa pojedinca na partnere što bi terapijske pristupe anksioznosti i depresivnosti učinilo efikasnijim.

## Metode rada

Istraživanje je anonimno, provedeno 2017/2018 godine u Banjoj Luci na prigodnom uzorku ispitanika (N = 107). Ispitanici su upoznati sa svrhom istraživanja i načinom korišćenja prikupljenih podataka, a ukratko im je objašnjen cilj istraživanja

i rečeno da će prikupljeni podaci biti korišćeni samo u istraživačke svrhe. Upitnike su ispunili oni koji su dobrovoljno prihvatili učešće. Ispitane su približno ujednačene dvije grupe ispitanika prema polu i starosti. Grupu 1 (klinički uzorak) su činila 52 ispitanika sa dijagnozama afektivnih ( $N = 28$ ) i anksioznih poremećaja ( $N = 23$ ) (prema međunarodno priznatom klasifikacionom sistemu MKB-10) [16], a obuhvatala je sljedeće dijagnostičke kategorije: F32.0 ( $N = 1$ ), F32.2 ( $N = 27$ ), F41.0 ( $N = 21$ ), F42.0 ( $N = 1$ ) i F43.2 ( $N = 1$ ). Klinički uzorak je prikupljen prilikom ambulantnih kontrolnih pregleda, a svi ispitanici su u vrijeme ispitivanja bili u zadovoljavajućoj remisiji, redovno su koristili propisanu terapiju i redovno su dolazili na kontrolne preglede. Veći dio uzorka činili su ispitanici koji imaju između 31-35 godina (26,9 %) i između 36-40 godina (21,2 %), dok je najmanje onih preko 40 godina starosti (9,6 %). Što se tiče polne strukture u kliničkoj grupi bilo je više žena (61,5 %) nego muškaraca

Grupa 2 je obuhvatala 55 (51,4%) ispitanika iz opšte populacije koji su bez dijagnoze, a koji su ispitani prilikom obavljanja sistematskih psihijatrijskih pregleda. Ispitanici iz opšte populacije pretežno su pripadali starosnoj grupi od 20-25 godina (58,2%), dok je najmanje onih koji imaju preko 40 godina (3,6%). Ovu grupu su pretežno činile osobe ženskog pola (74,5%).

Etički odbor Medicinskog fakulteta u Banjoj Luci procijenio je i odobrio studiju, a ispitanici obje grupe su dali svoju saglasnost za učešće u studiji.

U istraživanju su primijenjena četiri upitnika, a popunjavanje seta upitnika po jednom ispitaniku zahtjevalo je 30-45 minuta.

1. Za ispitivanje anksioznosti korišten je Spielberger-ov upitnik za samoprocjenu – STAI [17]. STAI se koristi za mjerenje anksioznosti, a sastoji se iz dvije forme. Jedna se odnosi na tranzitorno emotivno stanje karakterisano svjesnim osjećajem napetosti i straha i označava se kao „trenutna“, a druga se odnosi na relativno stabilne individualne razlike u tendenciji ka anksioznosti i označena je kao „osobina“. Oba oblika upitnika se preporučuju za proučavanje anksioznosti u medicinskim i psihološkim istraživanjima. Obje skale se sastoje od po 20 pitanja na koja se odgovara prema četverostepenoj skali. Ispitani-

ci treba za svaku tvrdnju da zaokruže jedan od četiri odgovora. Na skali anksioznosti kao stanje ponuđena su četiri odgovora: uopšte ne, malo, umjereno, uvijek tako. Na skali anksioznosti kao osobine ponuđeni su odgovori: gotovo nikad, katkad, često i gotovo uvijek.

U „trenutnoj“ skali ispitanici treba da se fokusiraju na to kako se osjećaju sada, dok se u „osobina“ skali traži da opišu kako se osjećaju uopšte. Od ispitanika se traži da obje skale ispunje za 20 minuta, kako bi se moguće promjene u nivou anksioznosti svele na minimum. Testovi validnosti u posljednjih 35 godina su pokazali da Spielberger-ove skale imaju visoku internu i konkurentnu validnost. Koeficijent pouzdanosti za skalu „osobina“ kretao se između 0,65 i 0,86, dok je za skalu „stanje“ varirao od 0,16 do 0,62. U ovom istraživanju koeficijent interne konzistentnosti Cronbach's alpha mjeren za skalu „stanje“ je 0,93, a za skalu „osobina“ je 0,94.

2. Za ispitivanje depresivnosti korišten je Beck-ov inventar depresije (eng. Beck Depression Inventory-BDI) [18]. Inventar se sastoji od 21 čestice kojima se procjenjuje ozbiljnost depresije kod adolescenata i odraslih. Skor na ovoj skali postiže se jednostavnim sabiranjem rezultata procjene na 21 tvrdnji, a koje uključuju: raspoloženje, pesimizam, osjećaj neuspjeha, nezadovoljstvo sobom, krivicu, kaznu, mržnju prema sebi, samooptuživanje, suicidalne misli, plakanje, iritabilnost, socijalno povlačenje, neodlučnost, promjenu slike o tijelu, teškoće na poslu, nesanicu, umor, gubitak apetita, gubitak težine, somatske preokupacije i gubitak libida. Svaka čestica se sastoji od četiri izjave koje se boduju od nula do tri. Ispitanik treba da označi onu tvrdnju koja najbolje odgovara, odnosno opisuje kako se on osjećao prošle dvije sedmice, uključujući i dan kada ispunjava inventar. Ozbiljnost depresije interpretira se na ovaj način: 0-9 – minimalna, 10-16 – blaga; 17-29 – umjerena i 30-63 – ozbiljna [19]. U ovom istraživanju BDI je pokazao visoku unutrašnju konzistentnost čiji koeficijent Cronbach's alpha iznosi 0,89.

3. Skala za mjerenje odnosa u vezama (Relationship assessment scale - RAS) čiji je autor Hendrick [20] mjeri osnovno zadovoljstvo u vezama, a sastoji se od sedam ajtema. Kratka je, lako se popunjava, nije ograničena bračnim odnosima i



može biti korisna u kliničkoj praksi kao poseban instrument koji može pomoći kliničarima da prikupe više informacija o trenutnom zadovoljstvu partnerskim vezama svojih ispitanika. Ispitanici odgovaraju na petostepenoj skali. Ukupan skor skale rangiran je od 7 (nisko zadovoljstvo) do 35 (visoko zadovoljstvo). RAS ima dobru konzistenciju mjerenu Cronbach's alpha koeficijentom koji iznosi 0,86 [20]. U ovom istraživanju postignut je visok koeficijent interne konzistentnosti i iznosi 0,90.

4. Upitnik o sociodemografskim podacima ispitanika sastoji se od 12 pitanja: pol, godine

života, školska sprema, zanimanje, zaposlenost, bračni status, struktura porodice, redoslijed rođenja i podatak o bolestima zavisnosti i izraženim strahovima u primarnoj porodici ispitanika.

Podaci su podvrgnuti deskriptivnoj analizi, poređenju grupa putem t-testa i korišćen je Spearman-ov koeficijent rang korelacije sa ciljem da se utvrde odnosi korišćenih skala unutar ove dvije grupe. Za procjenu veličine efekata korišćena je Cohen-ova klasifikacija [21] prema kojoj se koeficijenti korelacija od 0,10 do 0,30 smatraju kao mali efekti, koeficijenti od 0,30 do 0,50 kao srednji, i oni preko 0,50 kao efekti velikog intenziteta [22]. Ova klasifikacija se odnosi i na mjere povezanosti kategoričkih varijabli (npr.  $\phi$  koeficijent koji je korišćen u ovom istraživanju) [23]. Klasifikacija veličine efekata ovog autora je korišćena i za utvrđivanje intenziteta razlika između grupe iz opšte populacije i kliničke grupe (razlike izražene kroz Cohen-ovo  $d$  od 0,20 do 0,55 se smatraju kao male razlike, od 0,55 do 0,80 kao razlike srednjeg intenziteta i razlike preko 0,80 kao razlike visokog intenziteta) [21].

**Tabela 1.** Socio-demografske karakteristike ispitanika sa anksioznim i depresivnim poremećajima (grupa 1) i kontrolne grupe zdravih osoba (grupa 2)

Socio-demografske varijable		Grupa 1 N=52	Grupa 2 N=55
Šifra dijagnoze	F 32.0	1 (1,9)	
	F 32.2	28 (53,8)	
	F 41.0	21 (40,4)	
	F 42.0	1 (1,9)	
	F 43.2	1 (1,9)	
Stepen obrazovanja	Osnovna škola	2 (3,8)	1 (1,8)
	Srednja škola	32 (61,5)	39 (70,9)
	Viša ili visoka škola	18 (34,6)	15 (27,3)
Bračni status	Oženjen/udata	27 (51,9)	9 (16,4)
	Razveden/a	1 (1,9)	2 (3,6)
	Udovac/udovica	1 (1,9)	2 (3,6)
	Samac	16 (30,8)	40 (72,7)
	Nedostajući	7 (13,5)	2 (3,6)
Mjesto stanovanja	Selo	9 (17,3)	8 (14,5)
	Grad	31 (59,6)	38 (69,1)
	Prigradsko naselje	12 (23,1)	8 (14,5)
	Nedostajući	0	1 (1,8)
Zaposlenost	Zaposleni	27 (51,9)	15 (27,3)
	Nezaposleni	17 (32,7)	10 (16,4)
	Nedostajući	8 (14,4 %)	30 (54,5)
Red rođenja	Prvorođeno	26 (50,0)	36 (65,5)
	Drugorođeno	16 (30,8)	16 (29,1)
	Trećerođeno	1 (1,9)	0
	Nedostajući	9 (17,3)	3 (5,5)
Prisutnost zavisnosti u porodici	Da	19 (36,5)	2 (3,6)
	Ne	33 (63,4)	53 (96,4)
Prisutnost strahova u porodici	Da	21 (40,4)	2 (3,6)
	Ne	31 (59,6)	53 (96,4)

Prikazan je broj (%) ispitanika.

## Rezultati

Deskriptivna statistika je predstavljena u tabeli 1. Najveći broj ispitanika ima završenu srednju školu (66,4%), potom visoku ili višu školu (30,8%) a ostali, neznatan broj ispitanika završio je osnovno obrazovanje. Ispitanici u ovom uzorku uglavnom su samci (52,3%), nešto manje ih je u bračnoj zajednici (33,6%), dok je najmanji broj razvedenih (2,8%) i udovica/udovaca (2,8%). Značajan je podatak da 44,9% ispitanika živi kod roditelja, a ostali žive sami (7,5%), samo sa partnerom (16,8%) ili samo sa djecom (6,5%). Više od polovine ispitanika živi u gradu (64,5%), potom u prigradskom naselju (18,7%), a njih 15,9% na selu. Od ukupnog broja ispitanika 34,6%

**Tabela 2.** Prosječne vrijednosti skorova dobijenih primjenom četiri korišćene skale kod osoba sa anksioznim i depresivnim poremećajima (grupa 1) i kontrolne grupe (grupa 2)

Skale	Grupa 1	Grupa 2		$\alpha$	$\omega$	t	p	d
STAT	48,70 ± 12,84	37,45 ± 9,24	9,24	0,93	0,94	5,60	< 0,001	1,08
STAI	48,00 ± 12,84	37,88 ± 10,90	10,90	0,95	0,95	4,41	< 0,001	0,86
BDI	34,58 ± 8,97	25,49 ± 6,54	6,54	0,90	0,91	6,05	< 0,001	1,17
RAS	25,56 ± 6,96	30,26 ± 4,47	4,47	0,90	0,90	-3,62	< 0,001	-0,82

Podaci su prikazani kao aritmetička sredina ± standardna devijacija;  $\alpha$ - Cronbach-ov alfa koeficijent interne konzistencije;  $\omega$ - McDonald-ov Omega koeficijent interne konzistencije; t- t statistika; p- nivo statističke značajnosti t statistika; d- Cohen-ovo d

se nije izjasnilo po osnovu radnog statusa, dok je 39,3% zaposlenih, odnosno 24,3% nezaposlenih. Najveći broj ispitanika su prvorođena djeca (57,9%), potom drugorođena (29,9%). Većina ispitanika (72,9%) potiče iz potpunih porodica. Manji broj ispitanika navodi problem zavisnosti nekog od članova porodice (19,6%) i prisutnost strahova (18,7%).

Provjerene su razlike između dvije grupe ispitanika u svim socio-demografskim varijablama koje su prikazane u tabeli 1. Statistički značajne razlike su dokazane za varijablu postojanje bolesti zavisnosti roditelja ( $\chi^2 = 20,90$ ,  $p < 0,001$ ) i prisutnosti strahova kod članova porodice ( $\chi^2 = 13,62$ ,  $p < 0,001$ ), pri čemu oni ispitanici koji su klasifikovani u grupu 1 imaju češće slučajeve prisutnosti bolesti zavisnosti i strahova u svom porodičnom kontekstu u odnosu na kontrolnu grupu.

Rezultati prikazani u tabeli 2 pokazuju da sve korišćene skale imaju zadovoljavajuću internu konzistenciju. Identifikovane su statistički značajne razlike između grupa 1 i grupe 2 ispitanika. Veoma izražena statistički značajna razlika je ustanovljena na skali depresivnosti i anksioznosti kao osobine ličnosti. U sva tri slučaja, evidentno je da ispitanici sa anksiozno depresivnim poremećajima ostvaruju više rezultate. Statistički značajna razlika velikog intenziteta je identifikovana na skali zadovoljstva partnerskom vezom, s tim da na skali partnerskih odnosa više rezultate ostvaruju ispitanici iz opšte populacije (grupa 2). Testirane su i potencijalne polne razlike

u odnosu na sve korišćene skale, pri čemu nisu dobijene statistički značajne razlike.

Rezultati u tabeli 3 se odnose na korelacije između skorova dobijenih pomoću svih korišćenih skala kod dvije grupe ispitanika - onih sa anksiozno-depresivnim poremećajima i onih bez ovih poremećaja. Što se tiče druge grupe ispitanika, evidentno je da su u statistički značajnoj korelaciji skale anksioznosti kao crte ličnosti, anksioznosti kao trenutnog stanja i depresivnosti, pri čemu su obje skale anksioznosti u identičnoj jačini korelacije sa depresivnosti. Što se tiče zadovoljstva partnerskom vezom, ova skala je jedino u statistički značajnoj korelaciji sa anksioznošću kao osobinom ličnosti, pri čemu je korelacija negativnog smjera. Primjetna je identična visina korelacije između anksioznosti kao trenutnog stanja i osobine ličnosti kao i u prvoj grupi, a gotovo identična je visina korelacije ove dvije skale sa skalom depresivnosti, s tim da je anksioznost kao trenutno stanje, iako blago, ipak jače povezana sa skalom depresivnosti. Za razliku od rezultata korelacija iz druge grupe, ovdje sve tri već pomenute skale

**Tabela 3.** Korelacija između skorova dobijenih korišćenjem četiri skale kod ispitanika sa anksioznim i depresivnim poremećajima (grupa 1) i ispitanika kontrolne grupe (grupa 2)

	STAT	STAI	BDI	RAS
Grupa 1	STAT	0,76 (< 0,001)	0,68 (< 0,001)	-0,47 (< 0,01)
	STAI		0,69 (< 0,001)	-0,40 (< 0,01)
	BDI			-0,41 (< 0,01)
	RAS			
Grupa 2	STAT	0,76 (< 0,001)	0,51 (< 0,01)	-0,45 (< 0,01)
	STAI		0,51 (< 0,01)	-0,31 (0,09)
	BDI			0,02 (0,92)
	RAS			

Prikazan je Spirman-ov koeficijent korelacije, a u zagradu p vrijednosti.

ostvaruju statistički značajne korelacije negativnog smjera sa skalom zadovoljstva partnerskom vezom, pri čemu je najjača veza ove skale sa anksioznosti kao osobinom ličnosti.

## Diskusija

Zajedničko za obje grupe ispitanika – onih sa anksiozno-depresivnim poremećajima i onih bez ovih poremećaja, je da je anksioznost kao osobina ličnosti statistički značajno povezana sa kvalitetom partnerskih odnosa. Ta veza je negativnog predznaka što znači da što je izraženija anksioznost to je niži kvalitet partnerskih odnosa, a što je pokazano i u sličnim istraživanjima [24]. Grupa ispitanika sa poremećajima anksioznosti i depresivnosti razlikuje se od grupe ispitanika bez ovih poremećaja u pogledu anksioznosti kao trenutnog stanja i depresivnosti. Dok kod ispitanika bez poremećaja anksioznost kao trenutno stanje i depresivnost nisu statistički značajno povezani sa partnerskim odnosima, kod grupe ispitanika sa poremećajima ukoliko su anksioznost i depresivnost viši zadovoljstvo partnerskim odnosom je slabije. Jedno od mogućih objašnjenja je da su ispitanici sa anksioznim i depresivnim poremećajima neotporniji na stres i konflikte vezane za partnerske odnose, te ih procjenjuju složenijim nego što stvarno jesu. Drugo moguće objašnjenje je da su anksioznost i/ili depresivnost uslijedili nakon dugotrajnog nezadovoljstva u partnerskom odnosu. Ispitanici sa anksioznim i depresivnim poremećajima značajno su nezadovoljniji partnerskim vezama u odnosu na ispitanike bez poremećaja (Tabela 2). Anksiozne osobe su opterećene prekomjernim razmišljanjem i planiranjem najgorih ishoda i sklone su traženju stalne podrške. U partnerskom odnosu imaju izraženu želju za komunikacijom, bliskošću i podrškom partnera, a ako to izostane smatraju da ih partner ne voli dovoljno. Slične rezultate dobili su i drugi istraživači [12, 24, 30].

Slabo partnersko funkcionisanje povezano je sa depresijom, povećavajući nivo stresa i smanjujući podršku i pozitivne strategije suočavanja sa stresom [25]. U provedenom istraživanju nije pronađena razlika između ispitanika različitog pola što je najvjerojatnije povezano sa malim brojem ispitanika. Druga istraživanja ukazuju da

je stepen nestabilnosti i zadovoljstva u partnerskim vezama udružen sa ozbiljnošću depresivnih simptoma kod žena čije zadovoljstvo partnerskom vezom fluktuiraju te one imaju veće nivo depresivnih simptoma. Nivo zadovoljstva u vezi je dobar prediktor depresije [25]. Fluktuacije promjena u zadovoljstvu doživljene kao stresogene mogu biti rizik za nastanak depresije. Nestabilnost i nezadovoljstvo partnerskim odnosima i smanjena predanost odnosu sugerišu da takve fluktuacije mogu oštetiti emocionalnu sigurnost i povjerenje u odnos, čime se podstiču depresivni simptomi [26, 27]. Većina osoba sa lošim kvalitetom partnerske veze ima dvostruko veći rizik da razvije depresiju nego oni koji imaju zadovoljavajuću partnersku vezu [15].

Prisutnost anksioznih poremećaja kod barem jednog partnera negativno utiče na kvalitet partnerskog odnosa. Kod parova u kojima ženski partneri imaju anksiozni poremećaj to se posebno odražava na partnerski odnos [28]. Ukoliko bi se smanjilo nezadovoljstvo u partnerskim vezama, što je moguće postići odgovarajućom edukacijom i savjetovanjem partnera, moglo bi se za 20% do 30% smanjiti nastanak depresivnih epizoda [29].

Autori studije provedene 1999. godine na preko 900 oženjenih pojedinaca koji su u početku studije klasifikovani kao pojedinci bez velike depresije, zaključili su da bi se pojava novoidentifikovanih depresivnih epizoda mogla spriječiti ako bi se bračno nezadovoljstvo moglo otkloniti. Studijom koja je obuhvatila 33 para u kojima je supruga imala dijagnostikovani poremećaj anksioznosti pronađena je povezanost između anksioznosti i nezadovoljstva u vezi [30]. Anksiozni poremećaji su hronični, a parovi koji žive u dugotrajnim nezadovoljavajućim odnosima svakodnevno su u riziku od anksioznosti [30].

## Zaključak

Rezultati istraživanja pokazuju da su razlike u demografskim karakteristikama između ispitivanih grupa male. U porodicama anksioznih i depresivnih ispitanika evidentirano je znatno više slučajeva zavisnosti od psihoaktivnih supstanci i strahova u porodici. Zabilježena je negativna povezanost između anksioznih i depresivnih pore-

mećaja i partnerskih odnosa. Navedeni rezultati ukazuju na potrebu za savjetodavnim radom o partnerskim odnosima kako sa osobama koje već imaju dijagnostikovane mentalne poremećaje (anksioznost, depresivnost i dr.) tako i sa njihovim partnerima. Takođe, potrebno je više edu-

**Izvor finansiranja.** Autori nisu dobili sredstva namijenjena ovom istraživanju.

**Etičko odobrenje.** Etički komitet Medicinskog fakulteta u Banjoj Luci odobrio je studiju, a svi ispitanici su dali svoju saglasnost za učešće u studiji. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom.

**Sukob interesa.** Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

kovati profesionalce o partnerskim odnosima i njihovoj povezanosti sa mentalnim zdravljem.

U budućim istraživanjima trebalo bi koncipirati istraživanja na većim uzorcima i identifikovati individualne i partnerske faktore koji bi mogli da doprinesu kvalitetu partnerskih odnosa.

**Funding source.** The authors received no specific funding for this work.

**Ethical approval.** The Ethics Committee of the Faculty of Medicine in Banja Luka approved the study and informed consent was obtained from all individual respondents. The research was conducted according to the Declaration of Helsinki.

**Conflicts of interest.** The authors declare no conflict of interest

## Literatura

- Regier A, Narrow WE, Rae DS. The epidemiology of anxiety disorders: The Epidemiologic Catchment Area (ECA) experience. *J Psychiatr Res* 1990;24(2):3.
- Kaličanin P. Klinička psihijatrija. Beograd: Institut za mentalno zdravlje; 2003.
- Caster JB, Inderbitzen HM, Hope D. Relationship between youth and parent perceptions of family environment and social anxiety. *J Anxiety Disord* 1999;3:237-51.
- Taylor S. Issues in the conceptualization and measurement of anxiety sensitivity. *J Anxiety Disord* 1995;9:163-74.
- Baldwin DS, Birtwistle J. *An Atlas of Depression*. Southampton: University of Southampton; 2002.
- Whisman MA, Kaiser R. Marriage and relationship issues. In: Dobson KS, Dozois DJA, editors. *Risk factors in depression*. San Diego: Academic Press; 2008. p. 363-84.
- Beach SRH, Sandeen EE, O'Leary KD. *Depression in marriage: A model for etiology and treatment*. New York: Guilford Press; 1990.
- Beach SRH, Katz J, Kim S, Brody GH. Prospective effects of marital satisfaction on depressive symptoms in established marriages: A dyadic model. *J Soc Pers Relatsh* 2003;20:355-71.
- Fincham FD, Beach SRH, Harold GT, Osborne LN. Marital satisfaction and depression: Different causal relationships for men and women? *Psychol Sci* 1997;8:351-7.
- Whisman MA, Uebelacker LA. Prospective associations between marital discord and depressive symptoms in middle-aged and older adults. *Psychol Aging* 2009;24:184-9.
- Whisman MA. The association between depression and marital dissatisfaction. In SRH Beach, editor. *Marital and family processes in depression: A scientific foundation for clinical practice*. Washington DC: American Psychological Association; 2001. p. 3-24.
- Teo AR, Choi H, Valenstein M. Social Relationships and Depression: Ten-Year Follow-Up from a Nationally Representative Study. *PLOS ONE* 2013;8(4):e62396.
- Trudel G, Goldfarb MR. Marital and sexual functioning and dysfunctioning, depression and anxiety. *Sexologies* 2010;19(3):137-42.
- McLeod JD. Anxiety disorders and marital quality. *J Abnorm Psychol* 1994;103(4):767-76.
- Whisman MA, Sheldon TC, Goering P. Psychiatric disorders and dissatisfaction with social relationships: does type of relationship matter? *J Abnorm Psychol* 2000;109:803-8.
- Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja, klinički opisi i dijagnostička uputstva-MKB 10. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1992.
- Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene PR, Vagg PR, Jacobs GA. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory Consulting Psychologists*. Palo Alto: Press; 1983.
- Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty - five years of evolution. *Clin Psychol Rev* 1988;8(1):77-100.
- Beck AT, Ward C, Mendelson M. Beck Depression Inventory (BDI). *Arch Gen Psychiatry* 1961;4(6):561-51.
- Hendrick SS. A generic measure of relationship satisfaction. *J Marriage Fam* 1988;50:93-8.
- Cumming G. *Understanding the new statistics: Effect sizes, confidence intervals and meta-analysis*. New York: Taylor and Francis Group; 2012.

22. Sawilowsky S. New effect size rules of thumb. *J Mod Appl Stat Methods* 2009;8(2):597-9.
23. Dunn T, Baguley T, Brunsten V. From alpha to omega: A practical solution to the pervasive problem of internal consistency estimation. *Br J Psychol* 2014;105(3):399-412.
24. Reiss S. Trait anxiety: It's not what you think it is. *J Anxiety Disord* 1997;11:201-14.
25. Beach SRH, Sandeen EE, O'Leary KD. Depression in marriage: A model for etiology and treatment. New York: Guilford Press; 1990.
26. Arriaga XB. The ups and downs of dating: Fluctuations in satisfaction in newly formed romantic relationships. *J Pers Soc Psychol* 2001;80:754-65.
27. Whitton SW, Olmos-Gallo PA, Stanley SM, Prado LM, Kline GH, St. Peters M, et al. Depressive symptoms in early marriage: Predictions from relationship confidence and negative marital interaction. *J Fam Psychol* 2007;21:297-306.
28. Pankiewicz P, Majkovicz M, Grzegorz Krzykowski G. Anxiety disorders in intimate partners and the quality of their relationship. *J Affect Disord* 2012;140(2):176-80.
29. Whisman MA. The association between depression and marital dissatisfaction. In Beach SRH, editor. *Marital and family processes in depression: A scientific foundation for clinical practice*. Washington DC: American Psychological Association; 2001. p. 3-24.
30. Zaidler TI, Heimberg RG, Iida M. Anxiety Disorders and Intimate Relationships: A Study of Daily Processes in Couples. *J Abnorm Psychol* 2010;119(1):163-73.

## Partnership relations of persons with anxiety and depressive disorders

Mira Spremo<sup>1,2</sup>, Nada Vaselić<sup>3</sup>

<sup>1</sup>University Clinical Center Banja Luka, Psychiatry Clinic, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>2</sup>University of Banja Luka, Faculty of Medicine, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>3</sup>University of Banja Luka, Faculty of Philosophy, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

**Introduction.** The presence of anxiety and depressive disorders in at least one partner adversely affects the quality of partnership relations. The aim of the study is to determine the degree of partner relationship satisfaction in relation to the existence of anxiety and depressive disorders.

**Methods.** The sample included 107 subjects divided into two groups depending on the presence of the above-mentioned disorders: Group 1, 52 examinees with anxiety and depressive disorders; Group 2, 55 examinees without diagnosed anxiety and depressive disorders. The following questionnaires were used: The Spielberger State-Trait Anxiety Inventory- STAI, The Beck's Depression Inventory - BDI, The Relationship Assessment Scale- RAS and The Socio-demographic questionnaire.

**Results.** There was no a statistically significant difference between the two groups in socio-demographic characteristics, but the substance use disorder ( $\chi^2 = 20.90$ ,  $p < 0.001$ ) and fears in the family ( $\chi^2 = 13.62$ ,  $p < 0.001$ ) were more prevalent among the members of group 1 compared to the control group. The patients who were diagnosed with anxiety and depressive disorders achieved higher scores on all the scales. There was a statistically significant difference of high intensity between group 1 and group 2 on the Relationship Satisfaction Scale ( $25.56 \pm 6.86$  vs.  $30.26 \pm 4.47$ ;  $p < 0.001$ ). There was a statistically significant negative correlation between depression and anxiety as personality trait and current state and the Relationship Satisfaction Scale, whereby there was the strongest correlation between the Scale and anxiety as personality trait ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion.** The results of the study indicate the connection between anxiety and depressive disorders and partnership relations, which can be the starting point for the relationship education and counseling, as well as for the further research in this field.

**Keywords:** anxiety and depressive disorders, partnership relations

Case series

## Switching therapy in patients with age-related macular degeneration, diabetic macular edema and cystoid macular edema due to retinal vein occlusion

**Dijana Risimić<sup>1,2</sup>,  
Jelena Karadžić<sup>1,2</sup>,  
Miroslav Jeremić<sup>2</sup>,  
Nada Avram<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>University of Belgrade, Faculty of  
Medicine, Belgrade, Serbia

<sup>2</sup>Clinic for Eye Diseases, Clinical Centre  
of Serbia, Belgrade, Serbia

<sup>3</sup>University Hospital, Foča,  
The Republic of Srpska,  
Bosnia and Herzegovina

Received – Primljen: 11/02/2019  
Accepted – Prihvaćen: 02/04/2019

*Corresponding author:*  
Assoc. Prof. Dijana Risimić, MD, PhD  
Faculty of Medicine  
Dr Subotić 8, 11000 Belgrade  
risimic@gmail.com

**Copyright:** ©2019 Risimić J, et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

### Summary

**Introduction.** Intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) agents has revolutionized the management of age-related macular degeneration (AMD), diabetic macular edema (DME), macular edema in retinal vein occlusions (RVO), and other retinal diseases accompanied by neovascular and macular edema. The aim of the study is to show the effect of switching from bevacizumab to aflibercept in patients with recalcitrant wet AMD as the best clinical approach and regimen for patients with neovascular and macular edema accompanied retinal diseases.

**Methods.** All our patients received the intravitreal injections of 1.25 mg (0.1 mL) bevacizumab as the first treatment option, and we switched to aflibercept or triamcinolon acetonid when the therapy including bevacizumab seemed not to be effective enough, according to visual acuity and optical coherent tomography (OCT) findings.

**Case presentations.** We presented four cases: two patients with wet AMD, one patient with macular edema due to central retinal vein occlusion (CRVO) and one patient with DME in non-proliferative diabetic retinopathy (nPDR). The majority of our patients felt visual and anatomical improvement. Some patients felt anatomical improvement although their visual acuity did not improve. Switch to aflibercept had prolonged the positive effect of bevacizumab for approximately 2 months. When regular therapy including bevacizumab was reintroduced, the therapeutic effect would be prolonged. The effective clinical approach was not only the switching therapy but the combination therapy as well. Individual treatment approach and pro re nata regimen were most commonly used in our patients.

**Conclusion.** Switching anti-VEGF drug showed positive results in patients with refractory or recurrent wet AMD and macular edema.

**Keywords:** vascular endothelial growth factor agents, wet age-related macular degeneration, macular edema, switching therapy

### Introduction

The list of diseases having angiogenesis as an underlying mechanism is becoming larger and larger every year. By using new medical treatments that either inhibit or stimulate angiogenesis, doctors have managed to prolong the lives of cancer patients, prevent limb amputations, reverse vision loss, and improve general health [1]. In ophthalmology, intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) agents have revolutionized the management of age-related macular degen-

eration (AMD), diabetic macular edema (DME), macular edema in retinal vein occlusions (RVO), and other neovascular and macular edema accompanied retinal diseases [2, 3]. In patients with recalcitrant AMD, despite prior anti VEGF treatments, intravitreal aflibercept can result in short-term anatomic improvement, reduction in subretinal fluid (SRF) and Pigment epithelium detachment (PED) dimensions, while preserving visual acuity [4, 5]. In Serbia, all patients are concerned with the cost and number of injections needed for successful treatment. Along with the fear of injections, patients are worried about losing their vision, the possibility of disease recurrence, as well as about the impact on family/social life. Some of the patients have difficulties in attending their clinic appointments. In Serbia, patients are also worried about the cost of treatment, because there is no reimbursement. Therefore, the aim of the treatment is to try and optimize visual and anatomical outcomes, while at the same time reducing the overall burden of the disease, as well as the number of injections.

The aim of the study is to show the effect of switching from bevacizumab to aflibercept in patients with recalcitrant wet AMD, as well as to present the best clinical approach and regimen for patients with neovascular and macular edema accompanied retinal diseases.

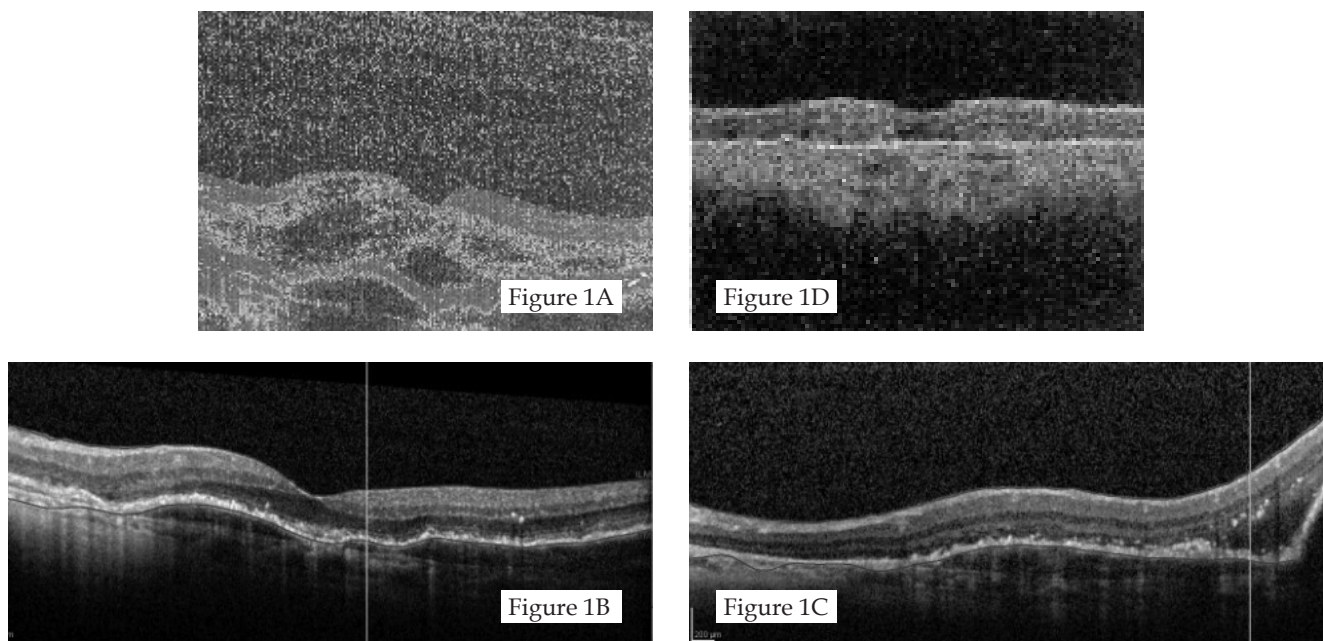
## Methods

We presented four cases, two patients with wet AMD, one patient with macular edema due to CRVO, and one patient with DME in non-proliferative diabetic retinopathy (nPDR). The written informed consent was obtained from all patients prior to treatment. The study was conducted according to WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Furthermore, the study protocol was approved by the Ethics Committee of the Clinic for Eye Diseases at the Clinical Centre of Serbia, where patients were treated. All patients received intravitreal injection (IVI) of bevacizumab (1.25 mg/0.1 mL; Avastin; Roche, Switzerland), as a primary therapy. The strategy for the injection was based on an “as needed” or “pro re nata” (PRN) regimen. Spectral domain optical coher-

ence tomography (SD-OCT, Copernicus, Optopol Technologies, Zawierci, Poland) was performed once a month for the purpose of evaluation, and IVI of anti-VEGF antibody treatment was applied in the case of recurrence of retinal bleeding or fluid accumulation on SD-OCT. All the patients had been followed up at the OCT for at least 4 to 6 weeks. In all of them, we switched the therapy from one anti-VEGF drug, bevacizumab, (Avastin- Roche, Basel, Switzerland) to aflibercept (Eylea-Bayer, Barmen, Germany) or to triamcinolone acetonide (Kenalog- Bristol-Myers Squibb, Italy), the corticosteroide, or dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex-Allergan, Dublin, Ireland). Effects of anti-VEGF drugs and corticosteroids on visual acuity were recorded by using Snellen chart, while the effects on macular anatomy were recorded by SD-OCT. Our patients were evaluated every month and were injected every 4 to 8 weeks, according to a PRN regimen. The patients received an intravitreal injections of 1.25 mg (0.1 mL) of bevacizumab (Avastin®) as the first treatment option, and the therapy was switched to aflibercept (Eylea®) or triamcinolon acetamid when the therapy with bevacizumab seemed not to be effective enough, according to visual acuity and SD-OCT findings. Due to precautionary measures, we estimated the potential ocular and systemic side effects of administered medications in all our patients.

## Case presentations

**Case 1.** A 77-year-old man presented with an acute deterioration of central vision in the left eye lasting for about 3 weeks and poor vision in the right eye due to wet AMD. Best corrected visual acuity (BCVA) was 3/60 in the right eye and 0.1 in the left eye. Fundus examination revealed fibrovascular scar in his right eye and active subretinal neovascularisation in his left eye (Figure 1A). The patient was treated with intravitreal bevacizumab (1.25 mg). He received nine injections of bevacizumab in his left eye during the period of one month and his BCVA improved, (the recorded value was 0.3) and stayed stable (Figure 1 B). He missed one visit due to the flood in the city where he lived and attended the next visit with huge pigment epithelial detachment



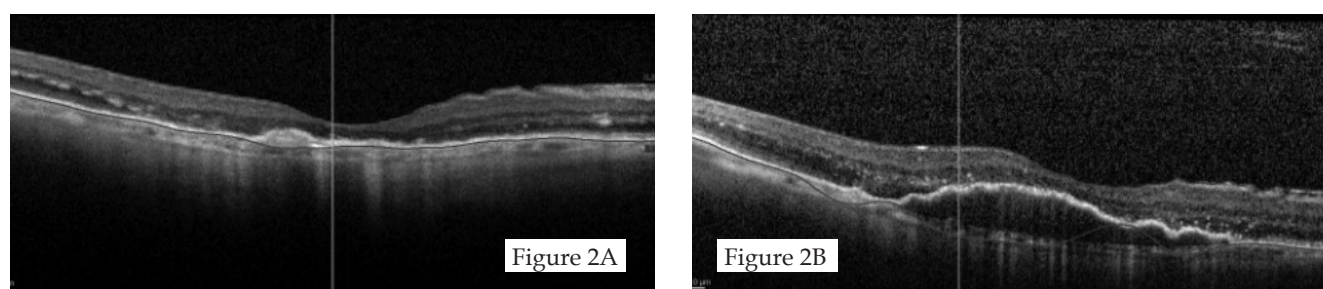
**Figure 1.** Optical coherence tomography (OCT) scans demonstrating the layers of the retina at the fovea in cross-section of the right eye before anti-VEGF treatment [A] and after anti-VEGF treatment [B, C, D]. There is resolution of the macular haemorrhages and subretinal fluid.

(PED) on the SD-OCT and BCVA 0.2 in his left eye (Figure 1C). We decided to switch therapy to aflibercept (Eylea®) and after only one injection in his left eye, his BCVA improved reaching 0.4, while PED disappeared. The follow-up was performed every four weeks and his vision had continuously been stable during the follow-up period of three months (Figure 1D).

**Case 2.** A 76-year-old woman was admitted to hospital due to loss of vision in the right eye that had begun a week earlier. Her BCVA was 0.5 in the right eye and fundus examination revealed wAMD. In the left eye, she had dry AMD and BCVA was 0.8. She was treated with intravitreal bevacizumab (1.25 mg), three injections every four weeks (Figure 2A). Visual acuity and OCT findings did not change, so it was decided

to switch therapy to aflibercept (2 mg), two injections every four weeks (Figure 2B). After the treatment with intravitreal aflibercept injections, there was anatomical improvement, visible on OCT, but her BCVA did not change. Due to the fact that she did not feel visual improvement, the patient was not satisfied with the result of the treatment, although there was a continuous anatomical improvement during the follow-up period lasting for three months.

**Case 3.** A 35-year-old male was hospitalized due to an acute, painless decrease in vision in his left eye during skiing on a very cold weather. Fundus examination revealed central retinal vein occlusion (CRVO) with pronounced macular edema and decrease in BCVA to 0.3 on the

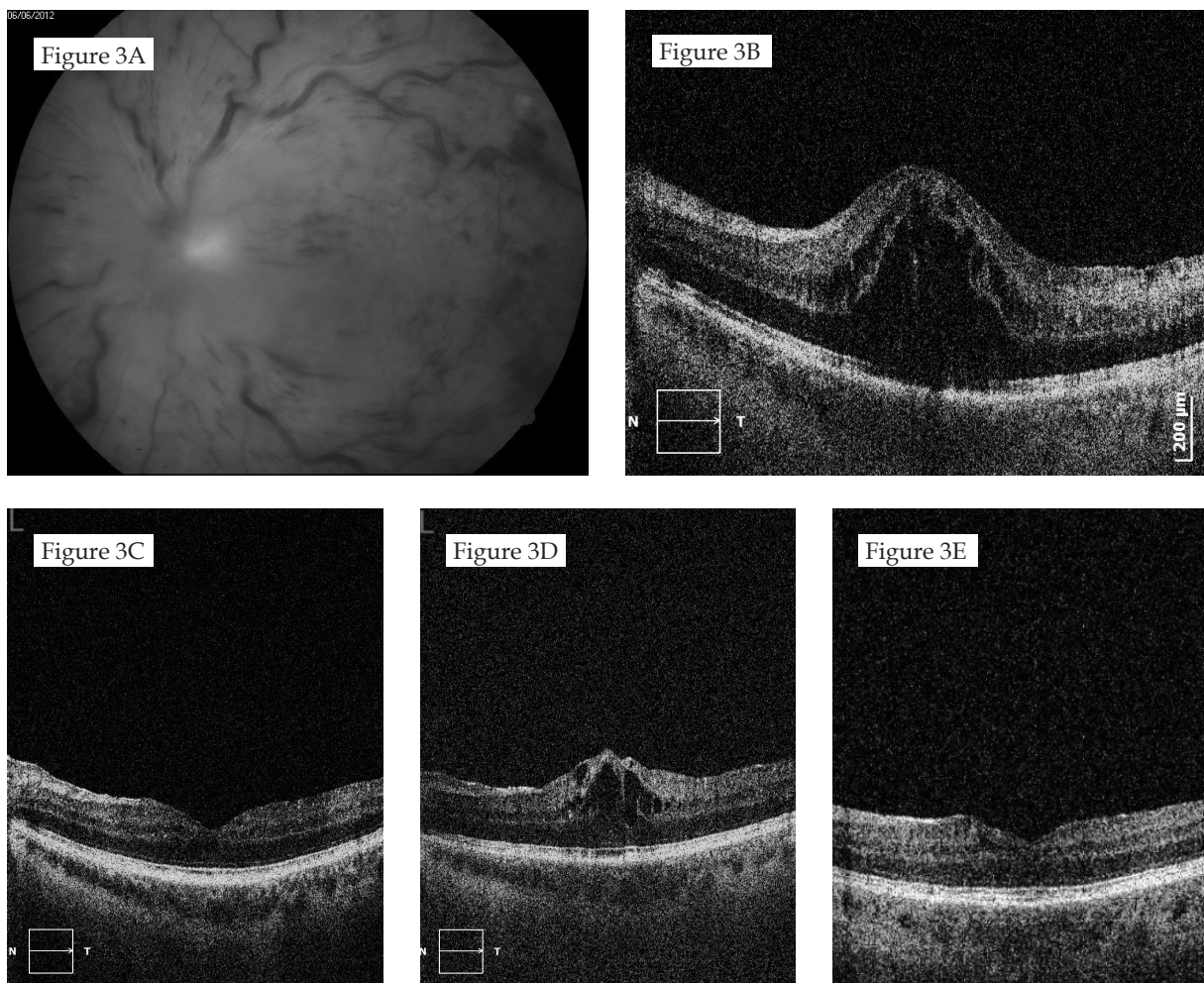


**Figure 2.** Optical coherence tomography (OCT) of the right eye after injection of bevacizumab intravitreally [A], the same eye after aflibercept intravitreally [B]. There is a resolution of RPE ablation [B].

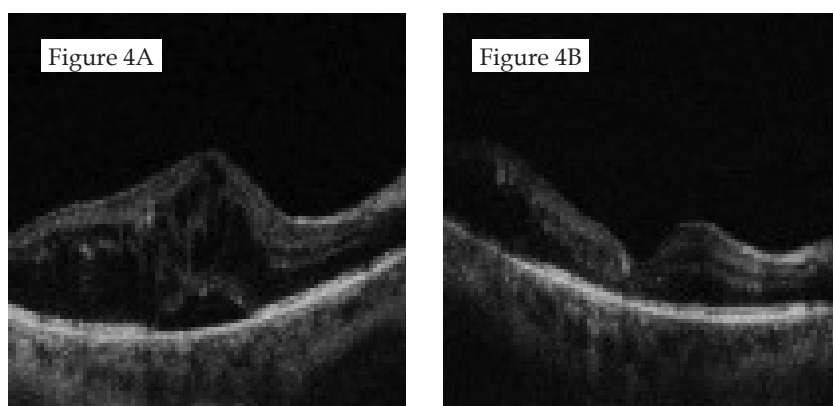


Snellen chart (Figure 3A, B). He was previously healthy, but hematological examination showed positive antiglicoprotein and anticardiolipin antibody IgM class, so he was diagnosed with primary antiphospholipid syndrome. The patient had been treated with nadroparin (Fraxiparine) 0.3 ml 2 times subcutaneously for 5 months, than one month with Warfarin (Farin) 10 mg per os, and finally he had been receiving Aspirin 100 mg for the next four months. Due to the failure of vision caused by macular edema, the patient received nine intravitreal injections of bevacizumab (1.25 mg) in 4-6 week intervals and was switched to triamcinolone-acetonide and later on to aflibercept. Due to a recurrent macular edema, we switched therapy from bevacizumab to triamcinolon-acetonide and aflibercept, and the patient received twenty one intravitreal injections of bevacizumab, one intravitreal injection of triamcinolon-acetonide (post-treatment complications with increased intraocular pressure lasting for six months), and seven intravitreal injections of aflibercept. Improvement of visual acuity and OCT findings after intravitreal administrations of bevacizumab after aflibercept indicated that aflibercept prolonged the effect of bevacizumab (Figure 3C-E). During the five-year follow-up, visual acuity in the left eye remained 1.0 per Snellen, hemorrhages were resorbed and, after the last application of aflibercept, did not recur (Figure 3D).

**Case 4.** A 55-year old female, with a history of uncontrolled Type 2 diabetes and with hemoglobin A1c values as high as 11%, was referred to for the management of diabetic macular edema (DME). On initial presentation, visual acuity



**Figure 3.** Color fundus [A]; photograph and optical coherence tomography (OCT) scans of the patient's left eye before anti-VEGF treatment [B] and after anti-VEGF treatment [C, D, E]. There is resolution of the macular edema.



**Figure 4.** Optical coherence tomography (OCT) scans of a patient's left eye before anti-VEGF treatment [A] and after anti-VEGF treatment [B]. There is resolution of intraretinal and subretinal fluid.

was 0.7 in the right and 0.3 in the left eye. Clinical examination and fundus photographs revealed non-proliferative diabetic retinopathy in both eyes, as well as chronic DME. The patient received five injections of bevacizumab, but her BCVA and OCT did not change, so we switched therapy to dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex®) (Figure 4). A month later, visual acuity improved from 0.3 to 0.5 in the left eye, but after three months she came back with DME and BCVA 0.4. She received aflibercept and the visual acuity improved to 0.7. It had stayed stable for three months when aflibercept intravitreally was again administered and it had not changed for the next four months.

## Discussion

Anti-VEGF therapy has become the standard of care for the treatment of wet AMD and many other retinal diseases, such as diabetic retinopathy and retinal vein occlusion. Different strategies for the use of pro re nata (PRN) treat and extend (T&E), and monthly regimens with intravitreal anti-VEGF agents (bevacizumab, ranibizumab or aflibercept) in patients with retinal diseases such as neovascular AMD, diabetic macular edema and macular edema due to retinal vein occlusion, have been discussed world-wide [6-8]. The main focus

of our study was to present the effectiveness and visual outcomes of PRN, as well as the importance of switch therapy and individual approach. Switching anti-VEGF drug has showed positive results in patients with refractory or recurrent wet AMD and macular edema [9-12]. There were visual and anatomical improvements in the majority of our patients. Some patients felt anatomical improvements although

their visual acuity did not improve. Switching to aflibercept had prolonged the positive drug effect for approximately 2-4 months. When regular therapy with bevacizumab was reintroduced, the therapeutic effect would be prolonged. The effective clinical approach in our patients was not only switching therapy but combination therapy as well. Individual treatment approach and PRN regimen were most commonly used as effective treatment regimes in our patients. Nowadays, there is an increasing interest in establishing a regimen that offers the best visual outcome in conjunction with reduced injection frequency. Furthermore, the reduction in treatment burden by individualizing treatment and minimizing the number of injections, as well as cost reduction, are of considerable interest.

## Conclusion

Switching anti-VEGF drug showed positive results in patients with refractory or recurrent wet AMD and macular edema. The PRN regimen requires frequent clinic visits to monitor disease status. Intravitreal treatment, switching therapy and combination therapy can have positive effects on visual outcomes and treatment cost in the selected group of patients.

**Acknowledgment.** This material was presented as a free paper at the X Regional Congress of Ophthalmology with international participation, Timisoara, 20-22 April, 2017.

**Funding source.** The authors received no specific funding for this work.

**Ethical approval.** The Ethics Committee of the Clinic for Eye Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade approved the study and informed consent was obtained from all individual respondents. The research was conducted according to the Declaration of Helsinki.

**Conflicts of interest.** The authors declare no conflict of interest

## References

- Vinoth Prabhu V, Chidambaranathan N, Gopal V. A historical review on current medication and therapies for inducing and inhibiting angiogenesis. *J Chem Pharm Res* 2011;3(2):526-33.
- Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331(22):1480-7.
- Holekamp NM, Yeh WS, Chia Y, Kiss S, Almony A, Kowalski JW. Real-world utilization of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents in common retinal diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(6):4179.
- Klein KA, Cleary TS, Reichel E. Effect of intravitreal aflibercept on recalcitrant diabetic macular edema. *Int J Retina Vitreous* 2017;3:16.
- Rahimy E, Shahlaee A, Khan MA, Ying GS, Maguire JJ, Ho AC, et al. Conversion to aflibercept after prior anti-VEGF therapy for persistent diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2016;164:118-27.
- Hufendiek K, Pielon A, Framme C. Strategies of Intravitreal Injections with Anti-VEGF: "Pro re Nata versus Treat and Extend". *Klin Monbl Augenheilkd* 2018;235(8):930-9.
- Hatz K, Prunte C. Treat and Extend versus Pro Re Nata regimens of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: a comparative 12 Month study. *Acta Ophthalmol* 2017;95(1):e67-e72.
- Kvannli L, Krohn J. Switching from pro re nata to treat-and-extend regimen improves visual acuity in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2017;95(7):678-82.
- Pinheiro-Costa J, Costa JM, Beato JN, Freitas-da-Costa P, Brandão E, Falcão MS, et al. Switch to Aflibercept in the Treatment of Neovascular AMD: One-Year Results in Clinical Practice. *Ophthalmologica* 2015;233:155-61.
- Wood EH, Karth P, Moshfeghi DM, Leng T. Short-term outcomes of aflibercept therapy for diabetic macular edema in patients with incomplete response to ranibizumab and/or bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015;46(9):950-4.
- Arcinue CA, Ma F, Barteselli G, Sharpsten L, Gomez ML, Freeman WR. One-year outcomes of aflibercept in recurrent or persistent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2015;159(3):426-36.
- Tozer K, Roller AB, Chong LP, Sadda S, Folk JC, Mahajan VB, et al. Combination therapy for neovascular age-related macular degeneration refractory to anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmology* 2013;120(10):2029-34.

## Zamena bevacizumaba afliberceptom kod bolesnika sa senilnom degeneracijom žute mrlje, dijabetesnim makularnim edemom i cistoidnim makularnim edemom zbog retinalne venske okluzije

Dijana Risimić<sup>1,2</sup>, Jelena Karadžić<sup>1,2</sup>, Miroslav Jeremić<sup>2</sup>, Nada Avram<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

<sup>2</sup>Klinički centar Srbije, Klinika za očne bolesti, Beograd, Srbija

<sup>3</sup>Univerzitetska bolnica Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

**Uvod.** Intravitrealna injekcija anti-vaskularnih endotelijalnih faktora rasta (anti-VEGF) je napravila revoluciju u lečenju senilne degeneracije makule (SDM), dijabetesnog makularnog edema (DME), makularnog edema uzrokovano okluzijom retinalnih venskih krvnih sudova (RVO) i drugim retinalnim bolestima koje su praćene neovaskularnim i makularnim edemom. Cilj ove serije prikaza slučajeva je da pokaže efekat zamene bevacizumaba afliberceptom kod pacijenata sa rekurentnom vlažnom formom SDM, kao i najbolji klinički pristup i režim za pacijente sa neovaskularnim i makularnim edemom udruženim sa retinalnim bolestima.

**Metode.** Kao terapiju, svi naši pacijenti su dobili intravitrealnu injekciju 1,25 mg (0,1 ml) bevacizumaba kao prvu opciju lečenja, a kada se terapija bevacizumabom činila nedovoljno efikasnom na osnovu nalaza vidne oštine i optički koherentne tomografije zamenili smo ga afliberceptom ili triamcinolon acetomidom.

**Prikazi bolesnika.** Prikazana su četiri bolesnika, dva sa SDM, jedan sa makularnim edemom usled RVO i jedan slučaj sa DME i neproliferativnom dijabetesnom retinopatijom (nPDR). Kod većine pacijenata došlo je do poboljšanja oštine vida i anatomskog poboljšanja. Neki pacijenti su imali anatomsko poboljšanje, mada se njihova oština vida nije poboljšala. Zamena afliberceptom je produžila pozitivno dejstvo leka tokom približno dva meseca, i ako bi se redovna terapija bevacizumabom ponovo uvela, terapijski efekat bevacizumaba bi nastavio da se produžava. Efikasan klinički pristup kod naših pacijenata možda nije samo zbog zamene terapije, već zbog kombinovanja nekoliko terapija zajedno. Pristup individualnom lečenju i pro re nata (PRN), po potrebi, bili su najčešće korišćeni u efikasnom režimu lečenja naših pacijenata.

**Zaključak.** Zamena anti-VEGF terapije je pokazala pozitivne rezultate kod pacijenata sa refraktarnom i rekurentnom vlažnom formom SDM i makularnog edema.

**Ključne reči:** vaskularni endotelijalni faktor rasta, eksudativna (vlažna forma) senilne degeneracije makule, makularni edem, zamena terapije

*Pregledni rad*

## Preoperativno lečenje karcinoma gastrointestinalne regije u stadijumu lokalno uznapredovale bolesti

### Ljiljana Vasić

Klinički centar Kragujevac,  
Centar za onkologiju i radiologiju,  
Odeljenje radioterapije,  
Kragujevac, Srbija

Primljen – Received: 29/08/2018  
Prihvaćen – Accepted: 19/04/2019

*Adresa autora:*  
Dr Ljiljana Vasić, Mr sc. med.  
Klinički centar Kragujevac  
Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac  
dr.ljiljana.vasic@gmail.com

**Copyright:** ©2019 Vasić Lj. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

### Kratak sadržaj

Isključivo hirurškim lečenjem lokalno uznapredovalog karcinoma gastrointestinalne regije ne postiže se zadovoljavajuća lokalna kontrola bolesti i preživljavanje. Prednost primene zračne i hemioterapije u ovom stadijumu je smanjenje verovatnoće razvoja lokalnog recidiva uz produžetak preživljavanja, ali su nedostaci povećanje postoperativnog mortaliteta i morbiditeta. Mnoge studije su bile posvećene ispitivanju kod kojih lokalizacija je preoperativno lečenje opravdano i kojim redosledom treba da se primeni radio i hemioterapiju, a da se pri tome ne ugrozi život bolesnika. Ovaj rad sažima postojeća saznanja i ukazuje na to kako je preoperativno lečenje uticalo na promenu hirurških indikacija za lečenje karcinoma ove regije. Primena preoperativnog lečenja karcinoma jednjaka, želuca, rektuma i anusa je opravdana jer smanjuje verovatnoću razvoja lokalnog recidiva, ali ne povećava dužinu preživljavanja bolesnika sa karcinomom rektuma i želuca. Pored toga, preoperativno lečenje povećava postoperativni mortalitet i morbiditet karcinoma jednjaka i anusa, dok je njegova primena u lečenju karcinoma pankreasa još uvek predmet kliničkih studija. U hirurgiji, preoperativno lečenje je dovelo do modifikacije tehnika u lečenju karcinoma rektuma, preispitivanju stepena limfadenektomije karcinoma jednjaka i želuca, a u slučaju karcinoma anusa operativno lečenje se više ne smatra inicijalnim vidom kurativne terapije u ovom stadijumu.

**Cljučne reči:** karcinom gastrointestinalnog trakta, lokalno uznapredovali stadijum, preoperativno lečenje, zračna terapija, hemioterapija

### Uvod

Stadijum lokalno uznapredovalog karcinoma (III stadijum) gastrointestinalnog trakta (GIT) je lokalno proširena bolest sa ili bez sekundarnih depozita u regionalnim limfnim nodusima.

Ako je lečenje bolesnika u ovom stadijumu isključivo hirurško, velika je verovatnoća razvoja lokoregionalnog recidiva i smanjenje ukupnog preživljavanja. Iz tog razloga multidisciplinarni pristup lečenja ovog stadijuma uključuje hemio i radio terapiju. Predmet mnogih kliničkih studija je opravdanost i redosled primene hemio i radio terapije sa ciljem kontrole bolesti uz minimalne toksične efekte.

Prednosti preoperativnog lečenja primenom hemio-radioterapije:

1. Preoperativni tumor je radio - i hemiosenzitivan više nego kada se ovi modaliteti lečenja sprovode postoperativno, jer lokalna vaskularizacija nije kompromitovana što doprinosi

maksimalnoj oksigenaciji tumora i njegovoj osetljivosti na radioterapiju.

2. Preoperativna hemio- i radioterapija može da smanji veličinu tumora (eng. downstage) što se registruje kao smanjenje zadebljanja infiltrisanog gastrointestinalnog zida i smanjenje broja metastatski transformisanih limfnih nodusa, pa čak odgovor na terapiju može da bude i kompletan. Time se postiže veći broj kompletnih resekcija (R0) i sfinkter-prezervativnih operacija za nisko lokalizovane tumore rektuma
3. Nakon preoperativne hemio - i radioterapije, u tumorskom tkivu zapažena je varijabilnost stepena nekroze i fibroze, smanjenje broja aktivnih tumorskih ćelija čime se jatrogeno rasejanje tumora u toku operacije značajno smanjuje.
4. S obzirom na to da pre započinjanja preoperativne radioterapije nema adhezija abdominalnih organa, akutna radijaciona toksičnost je minimalna čime se povećava i broj pacijenata koji dobro podnose radioterapiju u punoj, planiranoj dozi.
5. Preoperativna radioterapija može da poboljša lokalnu kontrolu tumora [1, 2].

Nedostaci preoperativnog lečenja:

1. Kod tumora koji su radiorezistentni i ne pokazuju odgovor na hemioterapiju, primena preoperativne terapije može da odloži resekciju zbog čega dolazi do napredovanja bolesti u toku preoperativnog lečenja.
2. Preoperativna radioterapija otežava hirurško lečenje, posebno kratkotrajni modalitet radioterapije. U trenutku resekcije, tumor i okolno tkivo su u stanju inflamacije, što se ispoljava kongestijom i edemom čime je povećano intraoperativno krvarenje. Nakon protrahovane zračne terapije, tkivo postaje fibrozno i tumor blisko naleže na okolne strukture, što otežava hiruršku separaciju uz veću verovatnoću postoperativnih komplikacija – disfunkcija anastomoze i dehiscencija perinealne rane [1, 2].

Navedene prednosti i nedostaci su opšteg karaktera. Anatomska lokalizacija i morfološki

odnosi u abdominalnoj duplji, vaskularna i limfna drenaža organa GIT, uslovljavaju specifičnost primene preoperativnog lečenja, zbog čega su ciljevi ovog rada:

- Prikaz opravdanosti primena preoperativne hemio - i radioterapije sa ciljem lokalne kontrole bolesti i dužine preživljanja ;
- Prikaz efekata preoperativne hemio - i radioterapije na operativno lečenje.

Selekcija bolesnika za preoperativno lečenje ovog stadijuma bolesti ne treba da bude izvršena samo na osnovu dijagnostičkih nalaza već, pri donošenju odluke, treba uzeti u obzir i opšti psihomotorni status, komorbiditete i godine života bolesnika. Poštovanje ličnosti je osnovni etički pristup obolelom od maligne bolesti. Neophodno je stvaranje poverenja i pozitivnog odnosa bolesnika prema svom lečenju. Mora se dati korektna informacija o mogućnostima lečenja, izboru terapije, zašto se ona smatra najcelishodnijom, a takođe i šta se očekuje od predloženog lečenja i koji su rizici. Bolesnik treba sam, bez ikakvih pritisaka lekara ili porodice, da donese odluku koji oblik terapije prihvata.

### Opravdanost primene preoperativne hemio i radioterapije sa ciljem lokalne kontrole bolesti i dužine preživljanja

**Karcinom jednjaka.** Isključivo operativno lečenje lokalno uznapredovalog karcinoma jednjaka postiže petogodišnje preživljanje od 33 do 41% [3]. Primenom preoperativne hemio - i radioterapije ukupno preživljanje je bolje uz smanjenje verovatnoće lokalnog recidiva zbog čega se smatra standardom u lečenju karcinoma jednjaka [4].

Preoperativna hemio - i radioterapija zasniva se na režimima koji uključuju 5-fluorouracil (5FU) i karboplatino-paklitaksel uz radioterapiju sa tumorskom dozom (TD) 41-45 Gy. Kompletan klinički odgovor opisan je u 29-33% slučajeva, i to češće kod planocelularnog u odnosu na adenokarcinom (49% vs. 23%,  $p = 0.008$ ) [5].

Primena ovog modaliteta lečenja još uvek je predmet kliničkih studija u slučaju lokalno uznapredovalog adenokarcinoma ezofago-gastričnog prelaza s obzirom na to da zadovoljavajući rezultati nisu dobijeni CROSS studijom [6].

**Karcinom rektuma.** Prema National Comprehensive Cancer Network (NCCN) preporukama, preoperativna hemio - i radioterapija je indicirana u lečenju lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma srednje i donje trećine. European Society for Medical Oncology (ESMO) preporuke su definisane prema faktorima rizika razvoja lokalnog recidiva procenjenih na osnovu inicijalnog pregleda magnetnom rezonancom (MR): dubina tumorske invazije (T stadijum), broj metastatski izmenjenih limfnih nodusa (N stadijum), udaljenost tumora od anusa, infiltracija mezorektalne fascije (MRF) i ekstramuralna vaskularna invazija [7]. Prema tim faktorima, preoperativna hemio - i radioterapija je indicirana u:

- umereno rizičnoj grupi (T2-3 i deo T4a - infiltrisan samo deo peritoneuma, dubina tumorske invazije manje od 5 mm prema MR pregledu, nezahvaćena MRF, i/ili metastatski izmenjeni limfni nodusi)
- visoko rizičnoj grupi (T3-T4b sa infiltrisanim MRF, i/ili metastatski izmenjenim ili brojnim limfnim nodusima).
- Ove preporuke su zasnovane na rezultatima dve randomizovane studije:
- holandske, koja je poredila totalnu mezorektalnu eksciziju kao jedini vid lečenja u odnosu na totalnu mezorektalnu eksciziju kojoj je prethodila preoperativna kratkotrajna radioterapija (5x5Gy). Primenom preoperativne radioterapije smanjena je verovatnoća razvoja recidiva za 50%, ali bez efekta na ukupno preživljavanje [8]
- evropske EORTC, koja je poredila preoperativnu radioterapiju kao jedini modalitet preoperativnog lečenja u odnosu na preoperativnu hemio - i radioterapiju. Preoperativna hemio - i radioterapija smanjila je verovatnoću razvoja lokalnog recidiva, ali bez uticaja na ukupno preživljavanje [9].

Studije koje su usledile pokazale su da je efikasnost primene oralnog capecitabina jednaka kao i 5FU-leukovorina, kao i da je primena 5FU-oxaliplatina efikasnija u odnosu na primenu isključivo 5FU u režimu preoperativnog hemioterapijskog lečenja [10, 11].

Preporuka je da se u modalitetu preopera-

tivnog hemio - i radioterapijskog lečenja primeni tumorska doza od 50 Gy uz oralni capecitabin.

**Karcinom anusa.** Karcinom anusa je najčešće planocelularnog porekla (80-95%). Njegovo lečenje u lokalno uznapredovalom stadijumu, sve do 1974. godine je sprovedeno abdominoperinealnom resekcijom često uz ingvinalnu limfadenektomiju. Ukupno preživljavanje je bilo 40-70% uz visoki morbiditet [12].

Nakon nekoliko studija koje su pokazale da je konkurentna hemio - i radioterapija efikasnija u poređenju sa lečenjem isključivo radioterapijom, u definitivnom režimu lečenja ovog stadijuma odustalo se od abdominoperinealne resekcije već je usvojen standard lečenja preoperativnom hemio - i radioterapijom. Modalitet lečenja podrazumeva primenu 5FU-mitomycin-C ili 5FU-cisplatina uz radioterapiju od 45 Gy [13]. U slučaju odgovora, dodaje se još 15-20 Gy, transkutano ili brahiterapijom, u skladu sa lokalnim nalažom [14]. Pacijenti lečeni na ovaj način imaju prosečno preživljavanje 7,6 godina od čega 70% bolesnika odgovori potpuno i nema potrebe za operativnim lečenjem [15]. Preostalih 30% nastavi lečenje abdominoperinealnom resekcijom, zbog ostatka tumora (10%) ili razvoja lokalnog recidiva (20%). Kolostomija često može biti neophodna zbog lokalnih post-terapijskih komplikacija kao što su: fekalna inkontinencija, analna struktura ili bolna defekacija. Abdominoperinealna resekcija kao opcija može biti ponuđena bolesniku sa inkontinencijom ili malignom fistulom [16].

Treba naglasiti da kod pacijenata sa analnim karcinomom hemio - i radioterapijsko lečenje primenjeno u preoperativnom modalitetu u ogromnom procentu slučajeva dobije karakter kurativnog, s obzirom na dobar odgovor, čime se objašnjava i veća primenjena tumorska doza u odnosu na karcinom rektuma. U nastavku lečenja, abdominoperinealna resekcija se može smatrati "spasonosnim" (eng. salvage) modalitetom kod 30% bolesnika sa ostatkom tumora nakon hemio - i radioterapije ili u slučaju relapsa bolesti [17].

**Karcinom želuca.** U studiji koja je obuhvatala 370 bolesnika, primena preoperativne radioterapije značajno je poboljšala preživljavanje u odnosu na one koji su lečeni isključivo operativno (30% vs 20%) [18]. Ova studija je pokazala da je primena preoperativne radioterapije

postigla značajno prevođenje neresktabilnog u resektabilni stadijum lokalno uznapredovalog adenokarcinoma želuca (89,5%) ukazujući da preoperativna radioterapija poboljšava i lokalnu kontrolu i ukupno preživljavanje. Konkomitantna primena hemio - i radioterapije (tumorska doza 45-50,4 Gy) u preoperativnom lečenju lokalno uznapredovalog adenokarcinoma želuca značajno doprinosi dužini preživljavanja što je pokazala studija koju su sprovedeli Moertel i dr. [19].

Studije koje su usledile (MAGIC, FLOT, FN-CLCC, CRITICS) pokazale su da preoperativno lečenje u sekvencijalnom režimu (preoperativna hemioterapija posle koje sledi hemio - i radioterapija, a nakon toga operativno lečenje) rezultuje boljim patohistološkim odgovorom i prevođenjem iz neresktabilnog u resektabilni stadijum, ali je toksičnost izražena i mali broj bolesnika uspe da u celosti ostvari lečenje [20-23].

Prema NCCN preporukama, preoperativno lečenje lokalno uznapredovalog adenokarcinoma želuca može biti dvojak:

- perioperativna hemioterapija (3 ciklusa preoperativno i 3 ciklusa postoperativno) sa režimima: 5FU i oksaliplatin ili 5Fu-Lv, oksaliplatin i docetaksela;
- preoperativna hemio - i radioterapija (uz radio - i hemioterapijske režime - paklitaksela i karboplatin ili 5Fu i oxaliplatin, sa preopruckom da 5Fu može biti zamenjen kapecitabinom) [24].

**Karcinom pankreasa.** Incidenca karcinoma pankreasa je u stalnom porastu [25]. U trenutku dijagnostikovanja, većina bolesnika već ima lokalno uznapredovalu bolest ili udaljene metastaze. Hirurška resekcija, jedini potencijalni kurativni modalitet lečenja, moguća je samo kod 15% bolesnika [26]. Adjuvantna hemioterapija omogućava povećanje dužine preživljavanja i smanjuje verovatnoću razvoja lokalnog recidiva. Studijama je potvrđeno da se 5FU i gemcitabin u adjuvantnom lečenju resektabilnog karcinoma pankreasa dobro tolerišu, ali i pored toga ishod lečenja nije zadovoljavajući: u prvoj godini recidiv je uzrok smrti polovine operisanih, a petoodišnje preživljavanje je manje od 20% [27, 28].

Loši prognostički faktori nakon resekcije su: pozitivni limfni nodusi i R1 nivo resekcije.

Međutim, oko 30% bolesnika nakon resekcije nije u stanju da nastavi adjuvatno hemioterapijsko lečenje zbog velikog postoperativnog morbiditeta ili se započeta hemioterapija ne može dovršiti u celosti čime se objašnjava i kratak period preživljavanja nakon kurativne resekcije [29].

Uloga radioterapije je još uvek kontraverzna. Rezultati ESPAC 1 studije su da adjuvantna radioterapija nije potrebna već su njeni toksični efekti neprihvatljivi [26]. U jednoj studiji je pokazano da kod karcinoma pankreasa u lokalno uznapredovalom stadijumu početno lečenog gemcitabinom i/ili erlotinibom adjuvatna radioterapija, nakon pune primene hemioterapije, nije unapredila ukupno preživljavanje u poređenju sa nastavkom lečenja isključivo hemioterapijom [30]. Razumljivo je da ovi rezultati vode diskusiji da li je preoperativna hemio - i radioterapijsko lečenje opravdano u cilju:

- postizanja nivoa R0 resekcije,
- poboljšanja lokalne kontrole bolesti i smanjenja verovatnoće zahvaćenosti limfnih nodusa,
- povećanja verovatnoće da će bolesnik moći u celosti da ostvari postoperativno hemioterapijsko lečenje [31].

Nijedna randomizovana studija do sada nije potvrdila opravdanost primene preoperativnog lečenja karcinoma pankreasa. Meta analiza je pokazala da se sprovođenjem preoperativne hemio - i radioterapije lokalno uznapredovalog karcinoma pankreasa može postići R0 nivo resekcije, ali poređenje ove grupe bolesnika i bolesnika koji su inicijalno bili sa resektabilnom bolešću je pokazalo da se ukupno preživljavanje nije razlikovalo. Zaključak ove meta analize je da je vrednost primene dobijenih rezultata u kliničkoj praksi diskutabilna s obzirom na varijabilnost u definisanju kriterijuma resektabilnosti kao i različitim hemio i radioterapijskim protokolima koji su korišćeni u analiziranim studijama [32].

## Uticaj preoperativne hemio i radioterapije na operativno lečenje

**Karcinom jednjaka.** Kada se, nakon sprovedenog preoperativnog hemio - i radioterapijskog lečenja, dijagnostikuje ostatak tumora, nast-



vak hirurškog lečenja je neminovan. Međutim, kontraverzno je pitanje kakav plan daljeg lečenja treba da bude kod pacijenata sa kompletnim kliničkim odgovorom (eng. clinical response) koji podrazumeva da se dijagnostičkim procedurama ne registruje primarni ni sekundarni tumor [33]. U tim slučajevima, dalje lečenje zavisi od usaglašenog mišljenja multidisciplinarnog tima koji u obzir mora da uzme faktore kao što su: godine života, komorbiditeti i bolesnikove želje. Bolesnika treba upoznati sa rizicima hirurškog lečenja, ali i sa rizikom progresije bolesti s obzirom na otežanost pravovremene dijagnostike ranog relapsa sa ciljem pravovremenog izvođenja "spasonosne" operacije i produžetka preživljavanja.

Da navedene faktore mogućeg "scenarija" u budućnosti treba predočiti pacijentu potvrđuju rezultati studije koja je pratila dve grupe bolesnika sa planocelularnim karcinomom jednjaka. Jednu grupu su činili bolesnici koji su praćeni, a drugu grupu operisani. U prvoj grupi, samo 3,4% bolesnika je moglo da bude operisano (salvage pristup) u odnosu na sve one kod kojih je došlo do relapsa. Grupa koja je inicijalno bila operisana imala je bolju lokalnu kontrolu bolesti i duže preživljavanje u odnosu na grupu koja je praćena. To se objašnjava činjenicom da je kod bolesnika koji su operisani, i pored odsustva dijagnostički vidljivog ostatka tumora nakon preoperativne hemio - i radioterapije, patohistološki dokazan ostatak tumora u 34,7% slučajeva i da je to vidljivo isključivo patohistološkom dijagnostikom, ali ne i kliničkim pregledima [34].

Ne postoji jasno definisan vremenski interval od završetka preoperativne hemio - i radioterapije i hirurškog lečenja. U publikovanim randomizovanim studijama, taj interval je varirao od 2 do 8 nedelja. S dužim vremenskim periodom od završetka preoperativne hemio- i radioterapije do operativnog lečenja, povećava se verovatnoća boljeg patohistološkog odgovora, ali po cenu veće verovatnoće operativnog morbiditeta [35]. Nijedna publikovana studija nije dala odgovor na ovo pitanje, ali su rezultati pokazali da ne postoji korist od odlaganja operacije, sem kod bolesnika sa izraženim toksičnim efektima nakon preoperativne hemio - i radioterapije [37-38].

Ne postoji konsenzus o tipu limfadenektom-

ije posle preoperativne hemio - i radioterapije. Studija koja je obuhvatila 4224 bolesnika sa adenokarcinomom jednjaka podeljenih u dve grupe u zavisnosti od toga da li je hirurgija bila inicijalna ili joj je prethodilo preoperativno hemio - i radioterapijsko lečenje. Svim bolesnicima je bilo uklonjeno najmanje 18 limfnih nodusa bez obzira da li je hirurgiji prethodila preoperativna hemio - i radioterapija. Kod bolesnika kod kojih je učinjena ekstenzivna limfadenektomija uz prethodnu preoperativnu hemio - i radioterapiju zabeleženo je duže preživljavanje čime je istaknut značaj sinergističkog efekta limfadenektomije i preoperativne hemio - i radioterapije [39].

Uzimajući u obzir veću incidencu planocelularnog u odnosu na adenokarcinom, u Kini je započeta III faza randomizovane studije sa ciljem da potvrdi vrednost preoperativne hemio - i radioterapije i pruži odgovor da li je neophodna D2 limfadenektomija posle preoperativnog lečenja [40]. Studija se zasniva na usvojenim preporukama u Japanu, USA i Evropi na osnovu randomizovanih studija o neophodnosti preoperativnog lečenja lokalno uznapredovalog karcinoma jednjaka, ali postoji neslaganje o ekstenzivnosti limfadenektomije [41-44].

Dok je u Evropi prihvaćen standard preoperativnog lečenja uz D1 limfadenektomiju, u Japanu je standard da se uz preoperativno lečenje izvodi D2 limfadenektomija uz adjuvatnu hemioterapiju. U SAD je na osnovu rezultata INT 0116 studije prihvaćen standard D0/D1 limfadenektomije uz adjuvatnu hemioterapiju.

**Karcinom rektuma.** Kod bolesnika sa adenokarcinomom donje trećine rektuma, odgovor nakon preoperativne hemio - i radioterapije je u 80% slučajeva, što omogućava sfinkter poštednu operaciju. Da je takav pristup opravdan, potvrđuju rezultati GRECCAR 1 studije u kojoj je učestvovalo 207 bolesnika sa T3 tumorima donje trećine rektuma. Nakon preoperativne hemio - i radioterapije, sfinkter poštedne resekcije su izvedene kod 83% bolesnika, ali mnogo je važnija činjenica da je lokalni recidiv u toku dve godine bio nizak - 3-4% [4]. Ovi rezultati su u skladu sa rezultatima i drugih studija koje su usledile [45].

Kod 10-15% bolesnika nakon preoperativne hemio - i radioterapije postiže se kompletan odgovor [46]. U ovakvim slučajevima se postavlja pitanje

da li je politika „čekaj i posmatraj“ racionalna, a podrazumeva da se planirano hirurško lečenje odloži do pojave recidiva uzimajući u obzir morbiditet, mortalitet i funkcionalne posledice resekcije. U tim uslovima, predlaže se praćenje ili transanalna ekcizija u cilju potvrde odgovora [47].

U studiji koja je obuhvatila 71 bolesnika sa kompletnim odgovorom nakon preoperativne hemio- i radioterapije potvrđenog rektalnim pregledom, endoskopijom i biopsijom, a koji su praćeni 57 meseci, recidiv je registrovan u 3% slučajeva [46]. Godine 2012. objavljeni su rezultati studije sa 289 bolesnika sa kompletnim odgovorom bez daljeg operativnog lečenja, lokalni recidiv je varirao od 5 do 33%. Ovaj varijabilitet se može objasniti neusaglašenim kriterijumima za procenu odgovora nakon preoperativne hemio- i radioterapije [48]. Kada su ovi kriterijumi obuhvatili endoskopiju, endoluminalni ultrazvuk i biopsiju rezidualnog ožiljka, recidiv se nije pojavljivo duže od dve godine u 90% bolesnika, ali kada nisu obuhvaćeni svi navedeni pregledi, a odgovor na preoperativnu hemio- i radioterapiju proglašavan kompletnim na osnovu isključivo MSCT i MR male karlice, tada je lokalni recidiv bio 18% ili više, posle dve godine praćenja [49].

Studija iz 2015. godine koja je uključila 40 bolesnika sa kompletnim odgovorom, dokazanog rektalnim pregledom, endoskopijom sa biopsijom i MR pregledom, pokazala je da se u prvih godinu dana lokalni recidiv javio kod 15% bolesnika, a u dve godine praćenja taj procenat je bio 26%. Ova studija govori da aktivno praćenje nije zadovoljavajući pristup u lokalnoj kontroli bolesti već je resekcija neminovna nakon preoperativne hemio- i radioterapije bez obzira na odgovor [50].

Jedna do ponuđenih opcija za bolesnike sa potvrđenim kompletnim odgovorom nakon preoperativne hemio- i radioterapije je transanalna ekcizija. Studija koja je pratila ovako lečene bolesnike pokazala je da je lokalni recidiv u petogodišnjem praćenju bolesnika bio 4% [51, 52]. Međutim, nijedna randomizovana studija do sada nije potvrdila ovakav pristup lečenju kao standard već transanalna ekcizija ostaje kao opcija koja treba da se ponudi bolesniku.

Meta analiza koja je uključila 13 studija pokazala je da se produženjem intervala od završetka preoperativne hemio- i radioterapije do resekcije,

postiže veći procenat kompletnog kliničkog odgovora što nije praćeno većim postoperativnim morbiditetom [52]. Međutim, GRECCAR 6 randomizovana studija opovrgla je ovakav zaključak jer povećanje intervala na 11 nedelja, umesto standardnih 6-8 nedelja, nije dao statistički značajnu razliku u postizanju boljeg kliničkog odgovora, ali je uočen veći rizik da TME nije mogla da bude izvedena u potpunosti [53]. Zato se period od 6 do 8 nedelja, u kome treba da bude izvedena TME nakon završetka preoperativne hemio- i radioterapije, smatra standardom.

**Karcinom anusa.** Iako se abdominoperinealna resekcija kvalifikuje kao "spasavajuće" lečenje, u većini publikovanih radova, petogodišnje preživljavanje varira od 30% do 69% [54]. Kada se posle preoperativne hemio- i radioterapije klinički verifikuje kompletni odgovor, biopsija peritonealnog tkiva je visoko rizična zbog velike tumorske doze radioterapije jer je zarastanje rana usporeno i otežano zbog čega se biopsija predlaže samo u situacijama kada postoji sumnja na lokalni recidiv, a neinvazivnim dijagnostičkim procedurama ne može da se dokaže. Mesto biopsije treba da bude lokalizovano na osnovu postavljene sumnje prethodno učinjenim pregledima (MRI male karlice i anorektalni endoluminalni ultrazvuk), a u zoni koja će biti uklonjena eventualnom abdominoperinealnom resekcijom.

Karcinom anusa, bez obzira da li je u pitanju progresija bolesti ili recidiv nakon preoperativne hemio- i radioterapije, zahteva široku ekciziju. To podrazumeva uklanjanje kože perinealne regije, kompletnog sfinktera, rektuma i mezorektuma. Ako postoji infiltracija okolnih organa, ekcizija treba da obuhvati i njih često dovodeći do parcijalne kolpektomije ili prostatektomije. Operativna tehnika može biti i laparoskopska pod uslovom da se može obezbediti perinealna rekonstrukcija [55]. Ingvinalnu ili limfadenektomiju unutrašnjih ilijačnih limfnih nodusa ne treba sprovoditi rutinski zbog velikog rizika od nastanka limfocele i otežanog zarastanja zbog velikih tumorskih doza preoperativne radioterapije. Ingvinalna limfadenektomija je indikovana ako su ingvinalni limfni nodusi zahvaćeni, ali treba imati u vidu da njihova disekcija može dovesti do edema donjeg istostranog ekstremiteta.

**Karcinom želuca.** Prognoza bolesnika sa karcinomom želuca je loša jer samo 15% bolesnika ima petogodišnje preživljavanje, a skoro dve trećine bolesnika u trenutku dijagnostikovanja ima lokalno uznapredovalu bolest zbog čega je radikalna resekcija onemogućena što smanjuje dužinu preživljavanja [56]. Radikalnost podrazumeva R0 nivo resekcije (4 ili više cm od primarnog tumora) uz D2 disekciju limfnih nodusa (15 ili više) čime se povećava preživljavanje kod bolesnika sa lokalno uznapredovalim karcinomom [57].

I pored toga što studije ukazuju da se sa povećanjem broja uklonjenih limfnih nodusa povećava dužina preživljavanja, pitanje nivoa disekcije (D1 ili D2) ostaje kontraverzno. U Aziji je standard gastrektomija sa D2 limfadenektomijom, dok je u Evropi stav da nivo limfadenektomije daje uvid u stadijum bolesti, ali bez uticaja na preživljavanje [58, 59]. Taj stav potvrđuje holandska studija koja je obuhvatila 711 bolesnika, poređenjem D2 i D1 limfadenektomije, jer je ukazala da je postoperativni morbiditet i mortalitet veći kod D2 nivoa disekcije, ali bez poboljšanja preživljavanja. D2 nivo disekcije bio je udružen sa nižom verovatnoćom lokalnog recidiva [60].

Preoperativnom hemio - i radioterapijom postiže se značajano smanjenje broja metastatski izmenjenih limfnih nodusa čime se D1 nivo disekcije čini prihvatljivim jer se značajno smanjuje postoperativni morbiditet i postoperativno lečenje hemioterapijom omogućeno u punom trajanju sa većom verovatnoćom za duže preživljavanje [61].

**Karcinom pankreasa.** Posle rezultata francuske studije koja je pokazala da hemioterapija po režimu folfirinoks (5Fu + oxaliplatina + irinotekan + leukovorin) značajno doprinosi povećanju dužine preživljavanja bolesnika sa karcinomom pankreasa uz udaljene metastaze u poređenju sa primenom gemcitabina, započet je niz randomizovanih studija sa preoperativnom hemio - i radioterapijom koja je uključila folfirinoks sa ciljem prevođenja lokalno uznapredovalog karcinoma pankreasa iz neresektabilnog u resektabilni stadijum. Ovaj režim preoperativne hemio - i radioterapije uspeo je da u resektabilni stadijum prevede 26,1% bolesnika [62].

## Zaključak

Potvrđeno je da je primena preoperativne hemio - i radioterapije u lečenju lokalno uznapredovalog karcinoma jednjaka, želuca, rektuma i anusa opravdana, ali je primena u lečenju karcinoma pankreasa još uvek predmet kliničkih studija. Dosadašnje studije pokazale su sledeće rezultate:

- Preoperativna hemio - i radioterapija smanjuje verovatnoću lokalnog recidiva karcinoma GIT uz povećavanje verovatnoće ukupnog preživljavanja u slučaju karcinoma jednjaka, anusa i pankreasa, ali ne i karcinoma rektuma i želuca. Kod karcinoma rektuma ova terapija smanjuje verovatnoću lokalnog recidiva, ali ne utiče ne ukupno preživljavanje;
- Preoperativna hemio - i radioterapija je dovela do modifikacije operativnih tehnika u lečenju karcinoma rektuma i anusa, a kod karcinoma anusa čak i promenila indikacije kada se hirurška intervencija razmatra kao kurativni vid lečenja
- U lečenju karcinoma jednjaka i želuca, preoperativna hemio - i radioterapija dovela je do preispitavanja stepena limfadenektomije, ali konsenzus još uvek nije postignut.

Međutim, primena preoperativne hemio - i radioterapije povećava postoperativni morbiditet i morbiditet karcinoma jednjaka i anusa, a kod karcinoma rektuma ovo povećanje se ne registruje [63-67]. Kod karcinoma pankreasa preoperativna hemio - i radioterapija smanjuje stepen postoperativnog morbiditeta, bez uticaja na postoperativni morbiditet [68].

U budućnosti se očekuje da preoperativna hemio - i radioterapija dobije veći značaj u lečenju lokalno uznapredovalog stadijuma karcinoma GIT poboljšanjem radioterapijskih tehnika koje će smanjiti toksične efekte, a zaštitom okolnih organa smanjiti rizik od razvoja indukovanih, sekundarnih, karcinoma [69].

Primena biološke terapije u lečenju lokalno uznapredovalog karcinoma GIT zahteva jasno definisane prediktivne faktore, kao i način njihove detekcije, s obzirom na to da se mehanizmi

kancerogeneze GIT razlikuju od kancerogeneze solidnih tumora drugih lokalizacija. Ovo je posebno izraženo u biološkoj terapiji adenokarcinoma jednjaka i želuca, jer HER2 hiperekspresija ili amplifikacija još uvek nije jasno definisana kao prognostički i prediktivni faktor kao što je to učinjeno u lečenju karcinoma dojke [70, 71].

U multidisciplinarnom preoperativnom lečen-

ju lokalno uznapredovalog stadijuma karcinoma GIT, odgovor na hemio- i radioterapiju, omogućava da se hirurške indikacije i tehnike prilagode svakom pacijentu pojedinačno, posebno kod karcinoma jednjaka, anusa i pankreasa smanjujući time intraoperativni mortalitet i morbiditet koji imaju uticaja na ukupno preživljavanje.

**Izvor finansiranja.** Autor nije dobio sredstva namijenjena ovom istraživanju.

**Etičko odobrenje.** Članak ne sadrži nijednu studiju sa ljudima koju je izveo autor.

**Sukob interesa.** Autor izjavljuje da nema sukob interesa.

**Funding source.** The author received no specific funding for this work."

**Ethical approval.** This article does not contain any studies with human participants performed by the author.

**Conflicts of interest.** The author declares no conflict of interest

## Literatura

1. Vasić Lj. Prognostički faktori lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma koji utiču na razvoj lokalnog recidiva i tok bolesti. Rad uže specijalizacije. Univerzitet u Beogradu, 2017.
2. Langer R, Becker K. Tumor regression grading of gastrointestinal cancers after neoadjuvant therapy. *Virchows Arch* 2018;472(2):175-86.
3. Mariette C, Brouquet A, Tzanis D, Laurenzi A, de la Rochefordière A, Mariani P, et al. What is the impact of neoadjuvant chemoradiation on outcomes in gastro-intestinal cancer? *J Visc Surg* 2017;154(3):185-95.
4. Mariette C, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas PA, Meunier B, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol* 2014;32(23):2416-22.
5. Fan M, Lin Y, Pan J, Yan W, Dai L, Shen L, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable esophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011;12(7):681-92.
6. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366(22):2074-84.
7. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for esophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1090-8.
8. Vasić Lj. Importance of neoadjuvant treatment in management of locally advanced rectal cancer. *Biomedicinska istraživanja* 2018;9(1):83-91.
9. Gijn VW, Marijnen CA, Nagtegaal ID, the Dutch colorectal cancer group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomized controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011;12(6):575-82.
10. Bosset JF, Calais G, Daban A, Berger C, Radošević-Jelić L, Maingon P, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus preoperative radiotherapy in rectal cancer patients: assessment of acute-toxicity and treatment compliance. Report of the 22921 randomized trial conducted by the EORTC Radiotherapy Group. *Eur J Cancer* 2004;40(2):219-24.
11. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Beart RW, Wozniak TF, Pitot HC, et al. Neoadjuvant 5-FU or capecitabine plus radiation with or without oxaliplatin in rectal cancer patients: a phase III randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(11).
12. Rödel C, Graeven U, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Arnold D, et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and post-operative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):979-89.
13. Ayscue JM, Smith LE. Tumors of the anal region. In: Cameron JL, editor. *Current surgical therapy Philadelphia (PA): Mosby; 2008. p. 241-6.*

14. Stanković DT, Ristić SM, Vukadinović AA, Mirković MD, Vladimirov SS, Milanović Z, et al. Toxicity study of DE-EDCP as a potential drug for cancer therapy: Toxicity profile of DE-EDCP. *Hum Exp Toxicol* 2019;38(4):466–81.
15. Bartelink H, Roelofsens F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European organization for research and treatment of cancer radiotherapy and gastrointestinal cooperative groups. *J Clin Oncol* 1997;15(5):2040–9.
16. Peiffert D, Giovannini M, Ducreux M, Michel P, François E, Lemanski C, et al. High-dose radiation therapy and neoadjuvant plus concomitant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin in patients with locally advanced squamous-cell anal canal cancer: final results of a phase II study. *Ann Oncol* 2001;12(3):397–404.
17. Mariani P, Ghanneme A, De la Rochefordière A, Girodet J, Falcou MC, Salmon RJ. Abdominoperineal resection for anal cancer. *Dis Colon Rectum* 2008;51(10):1495–501.
18. Roohipour R, Patil S, Goodman KA, Minsky BD, Wong WD, Guillem JG, et al. Squamous-cell carcinoma of the anal canal: predictors of treatment outcome. *Dis Colon Rectum* 2008;51(2):147–53.
19. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Zhang DW, Zhang RG. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)—report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(5):929–34.
20. Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, Colby MY Jr, Holbrook MA. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969;2(7626):865–7.
21. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11–20.
22. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp HG, Haag GM, Luley KB, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(12):1697–708.
23. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29(13):1715–21.
24. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, Sikorska K, Lind P, Nordmark M, et al; CRITICS investigators. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(5):616–28.
25. Gastric Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Version 2.2018 – May 22, 2018. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/gastric.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf) Accessed August 12, 2018
26. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(1):9–29.
27. Huang L, Jansen L, Balavarca Y, Babaei M, van der Geest L, Lemmens V, et al. Stratified survival of resected and overall pancreatic cancer patients in Europe and the USA in the early twenty-first century: a large, international population-based study. *BMC Med* 2018;16(1):125.
28. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350(12):1200–10.
29. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297(3):267–77.
30. Valle JW, Palmer D, Jackson R, Cox T, Neoptolemos JP, Ghaneh P, et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. *J Clin Oncol* 2014;32(6):504–12.
31. Hammel P, Hugué F, van Laethem JL, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: the LAP07 randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315(17):1844–53.
32. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009;16(7):1727–33.

33. Gillen S, Schuster T, Meyer zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PloS Med* [serial on the internet]. 2010 Apr [cited];7(4): Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2857873/> Accessed August 12, 2018
34. Piessen G. The role for surgery when primary(radio)chemotherapy treatment of gastro-intestinal tumors results in clinical complete response. *J Visc Surg* 2014;151:423-4.
35. Castoro C, Scarpa M, Cagol M, Alfieri R, Ruol A, Cavallin F, et al. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy for squamous cell cancer of the thoracic esophagus: is surgery always necessary. *J Gastrointest Surg* 2013;17(8):1375-81.
36. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, Licata A, Shahied L, Venturi A, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004;53(7):925-30.
37. Kumagai K, Rouvelas I, Tsai JA, Mariosa D, Klevebro F, Lindblad M, et al. Meta-analysis of postoperative morbidity and perioperative mortality in patients receiving neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancers. *Br J Surg* 2014;101(4):321-38.
38. Gronnier C, Tréchet B, Duhamel A, Mabrut JY, Bail JP, Carrere N, et al. Impact of neoadjuvant chemoradiotherapy on postoperative outcomes after esophageal cancer resection: results of a European multicenter study. *Ann Surg* 2014;260(5):764-70.
39. Robb WB, Messenger M, Gronnier C, Tessier W, Hec F, Piessen G, et al. High-grade toxicity to neoadjuvant treatment for upper gastrointestinal carcinomas: what is the impact on perioperative and oncologic outcomes? *Ann Surg Oncol* 2015;22(11):3632-9.
40. Solomon N, Zhuge Y, Cheung M, Franceschi D, Koniaris LG. The roles of neoadjuvant radiotherapy and lymphadenectomy in the treatment of esophageal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2010;17(3):791-803.
41. Zheng Y, Li Y, Liu X, Zhang R, Wang Z, Sun H, et al. A phase III, multicenter randomized controlled trial of neoadjuvant chemotherapy paclitaxel plus cisplatin versus surgery alone for stage IIA-IIIb esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Dis* 2017;9(1):200-4.
42. Ando N, Iizuka T, Ide H, Ishida K, Shinoda M, Nishimaki T, et al. Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study--JCOG9204. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4592-6.
43. Ando N, Kato H, Igaki H, Shinoda M, Ozawa S, Shimizu H, et al. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol* 2012;19(1):68-74.
44. Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, Mortimer J, Estes NC, Haller DG, et al. Longterm results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(24):3719-25.
45. Rouanet P, Rivoire M, Lelong B, Rullier E, Dravet F, Mineur L, et al. Sphincter preserving surgery after preoperative treatment for ultra-low rectal carcinoma. A French multicenter prospective trial: GRECCAR 1. *J Clin Oncol* 2006;24(18):3527.
46. Madbouly KM, Hussein AM. Changing operative strategy from abdominoperineal resection to sphincter preservation in T3 low rectal cancer after downstaging by neoadjuvant chemoradiation: a preliminary report. *World J Surg* 2015;39(5):1248-56.
47. Lefevre JH, Benoist S. Controversies in the management of rectal cancer. A survey of French surgeons, oncologists and radiotherapists. *Colorectal Dis* 2016;18:128-34.
48. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240(4):711-7.
49. Glyne Jones R, Hughes R. Critical appraisal of the 'wait and see' approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation. *Br J Surg* 2012;99(7):897-909.
50. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SM, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(35):4633-40.
51. Appelt AL, Pløen J, Harling H, Jensen FS, Jensen LH, Jørgensen JC, et al. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2015;16(8):919-27.

52. Verseveld M, de Graaf EJ, Verhoef C, van Meerten E, Punt CJ, de Hingh IH, et al. Chemoradiation therapy for rectal cancer in the distal rectum followed by organ-sparing transanal endoscopic microsurgery (CARTSstudy). *Br J Surg* 2015;102(7):853-60.
53. Petrelli F, Coinu A, Lonati V, Barni S. A systematic review and meta-analysis of adjuvant chemotherapy after neoadjuvant treatment and surgery for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2015;30(4):447-57.
54. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, Rullier E, Rouanet P, de Chaisemartin C, et al. Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: a multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol* 2016; 34(31):3773-80.
55. Lefèvre JH, Corte H, Turet E, Boccard D, Chaouat M, Touboul E, et al. Abdominoperineal resection for squamous cell anal carcinoma: survival and risk factors for recurrence. *Ann Surg Oncol* 2012;19(13):4186-92.
56. Sideris L, Lasser P, Elias D, Pocard M. Salvage surgery for anal canal carcinomas. *Bull Cancer* 2004;91:839-44.
57. Uslu A, Zengel B, İlhan E, Aykas A, Şimşek C, Üreyen O, et al. Survival outcomes after D1 and D2 lymphadenectomy with R0 resection in stage II-III gastric cancer: Longitudinal follow-up in a single center. *Turk J Surg* 2018;34(2):125-130.
58. Smith DD, Schwarz RR, Schwarz RE. Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: data from a large US-population database. *J Clin Oncol* 2005;23(28):7114-24.
59. Schwarz RE1, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. *Ann Surg Oncol* 2007;14(2):317-28.
60. Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, Yohanathan L, Dixon M, Law C, Helyer L, Coburn NG. How many lymph nodes should be assessed in patients with gastric cancer? A systematic review. *Gastric Cancer* 2012;15 Suppl 1:S70-88.
61. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004;22(11):2069-77
62. Valentini V, Cellini F, Minsky BD, Mattiucci GC, Balducci M, D'Agostino G, et al. Survival after radiotherapy in gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2009;92(2):176-83.
63. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. Folfirinox versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364(19):1817-25.
64. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, Licata A, Shahied L, Venturi A, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004;53(7):925-30.
65. Kumagai K, Rouvelas I, Tsai JA, Mariosa D, Klevebro F, Lindblad M, et al. Meta-analysis of postoperative morbidity and perioperative mortality in patients receiving neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancers. *Br J Surg* 2014;101(4):321-38.
66. Gronnier C, Tréchet B, Duhamel A, Mabrut JY, Bail JP, Carrere N, et al. Impact of neoadjuvant chemoradiotherapy on postoperative outcomes after esophageal cancer resection: results of a European multicenter study. *Ann Surg* 2014;260(5):764-70.
67. Changjiang Q, Xuequn R, Kaiwu X, Chen Z, He Y, Songl X. Does preoperative radio(chemo) therapy increase anastomotic leakage in rectal cancer surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 910956. [
68. Howell AM, Jarral OA, Faiz O, Ziprin P, Darzi A, Zacharakis E. How should perineal wounds be closed following abdominoperineal resection in patients post-radiotherapy --primary closure or flap repair? Best evidence topic (BET). *Int J Surg* 2013;11(7):514-7.
69. Cheng TY, Sheth K, White RR, Ueno T, Hung CF, Clary BM, et al. Effect of neoadjuvant chemoradiation on operative mortality and morbidity for pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol* 2006;13(1):66-74.
70. Arbea L, Ramos LI, Martínez-Monge R, Moreno M, Aristu J. Intensitymodulated radiation therapy (IMRT) vs 3D conformal radiotherapy (3DCRT) in locally advanced rectal cancer (LARC): dosimetric comparison and clinical implications. *Radiat Oncol* [serial on the internet]. 2010 Feb [cited];5:17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2845593/>
71. Gómez-Martin C, Garralda E, Echarri MJ, Ballesteros A, Arcediano A, Rodríguez-Peralto JL, et al. HER2/neu testing for anti-HER2-based therapies in patients with unresectable and/or metastatic gastric cancer. *J Clin Pathol* 2012;65(8):751-7.

## Preoperative treatment of locally advanced gastrointestinal cancer

Ljiljana Vasić

Clinical Center Kragujevac, Center for Oncology and Radiology, Department of Radiotherapy, Kragujevac, The Republic of Serbia

Surgical treatment of locally advanced gastrointestinal cancer alone does not exhibit satisfactory local disease control and survival rate. The advantage of using radio and chemotherapy at this stage is to reduce the likelihood of developing local recurrence with an extension of survival time, while the disadvantages are the increase in postoperative mortality and morbidity. The subject of many studies has been to determine the localization in which preoperative treatment is justified, as well as the order for applying radio and chemotherapy, without endangering the patient's life. This paper summarizes the current findings on the investigated problem suggesting that preoperative treatment has influenced the change in surgical indications for the treatment of cancer in this region. The use of preoperative treatment in esophagus, stomach, rectum and anus cancer is justified since it reduces the likelihood of developing local recurrence. Nevertheless, it does not increase the survival rate where patients with the rectal and stomach cancer are concerned. Furthermore, preoperative treatment increases the postoperative mortality and morbidity of esophagus and anus cancer, while its use in the treatment of pancreatic cancer is still the subject of many clinical studies. In surgery, preoperative treatment has led to modification in the techniques used in the treatment of rectal cancer, as well as to the reconsideration of the extent of lymphadenectomy of the esophagus and stomach cancer, while in the case of anus cancers, surgical treatment is not considered to be the initial form of curative therapy at this stage.

**Keywords:** preoperative treatment, locally advanced stage, gastrointestinal tract, radiotherapy, chemotherapy, recurrence, survival rate



Pregledni rad

## Neoadjuvantna terapija HER2 pozitivnog karcinoma dojke

**Nikolina Dukić<sup>1,2</sup>,  
Zdenka Gojković<sup>3</sup>,  
Nenad Lalović<sup>2,4</sup>,  
Jelena Vladičić-Mašić<sup>1,2</sup>,  
Dragana Jokanović<sup>1,2</sup>,  
Srđan Mašić<sup>2</sup>,  
Slađana Popović<sup>1,2</sup>,  
Olivera Čančar<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Univerzitetska bolnica Foča, Centar za Internu medicinu, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina.

<sup>3</sup>Univerzitetski klinički Centar Republike Srpske Banja Luka, Klinika za Onkologiju, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina.

<sup>4</sup>Univerzitetska bolnica Foča, Centar za hirurške grane, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina.

<sup>2</sup>Univerziteta u Istočnom Sarajevu, Medicinski fakultet, Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Primljen – Received: 07/05/2019  
Prihvaćen – Accepted: 06/06/2019

Adresa autora:  
Dr Nikolina Dukić, Mr sc. med.  
Beogradska b.b, 73300 Foča  
nikolina.dukic1981@gmail.com

Copyright: ©2019 Dukić N. et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

### Kratak sadržaj

Receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 – HER2 (c-erb-B2) je prisutan kod 15-20% karcinoma dojke u trenutku postavljanja dijagnoze. Prekomjerna ekspresija HER2 receptora povezana je sa agresivnijom formom karcinoma dojke. Trastuzumab je humano monoklonsko antitijelo koje vezujući se za HER2 receptor blokira signalne puteve ćelijske proliferacije. S obzirom na moguću pojavu rezistencije na trastuzumab (vezuje se za poddomenu II HER2 receptora te ostvaruje ligand nezavisnu inhibiciju ćelijske proliferacije), tokom godina kreirano je drugo monoklonsko antitijelo pertuzumab (vezuje se poddomenu IV HER 2 receptora i ostvaruje ligand zavisnu inhibiciju ćelijske proliferacije) te zajedno čine temelj dualne blokade HER2 receptora. Brojne studije su pokazale korist od primjene trastuzumaba i pertuzumaba, prvobitno u metastatskom, a potom i u adjuvantnom i neoadjuvantnom režimu. Neoadjuvantna (preoperativna) terapija se ordinira kod inoperabilnih tumora, kod bolesnika sa visokim rizikom od lošeg ishoda (HER2 pozitivni tumori, nodus pozitivni tumori, inflamatorni karcinom dojke, veliki tumori), kao i kad postoje dodatni faktori rizika - HR negativni tumori kod kojih se ne očekuje korist od hormonalne terapije u adjuvantnom miljeu. Neoadjuvantna terapija, takođe, omogućava *in vivo* uvid u odgovor tumora na neoadjuvantnu terapiju. Kompletan patološki odgovor (pCR – pathological complete response) je rani parametar efikasnosti neoadjuvantnog tretmana koji takođe omogućava da se “na vrijeme” sazna senzitivost tumora i donese odluku o adjuvantnom tretmanu. pCR ima prediktivnu i prognostičku vrijednost. Naime, stopa pCR u korelaciji je sa vremenom do progresije bolesti i ukupnim preživljenjem. Brojne studije su na osnovu stope pCR pokazale da postoje podgrupe HER2 pozitivnih karcinoma dojke: podgrupa hormon negativnih tumora koji imaju dobar odgovor na postojeću antiHER2 terapiju i HER2 pozitivni karcinomi dojke, podgrupa hormon zavisnih tumora, kod kojih se postojećim terapijskim opcijama još uvijek ne postiže adekvatna stopa pCR što predstavlja područje za nova istraživanja i pronalaženje novih strategija liječenja.

**Ključne riječi:** karcinom dojke, HER2 receptor, neoadjuvantna terapija, pCR, trastuzumab, pertuzumab

### Uvod

Receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 – HER2 (c-erb-B2) je prisutan kod 15-20% karcinoma dojke u trenutku postavljanja dijagnoze. HER2 receptor je otkriven 1987. godine i povezan je sa agresivnijom formom karcinoma dojke [1]. HER-2/*neu* pripada tipu 1 familije receptora epitelijalnih faktora rasta na površini ćelije. On formira heterooligomere sa drugim članovima ove porodice receptora, kao što su HER-3 i HER-4, u cilju vezivanja specifičnih liganda zvanih neuregulatori/he-

regulatori. Aktivacija HER-2/*neu* rezultira povećanjem aktivnosti HER-2/*neu* kinaze, koja potom inicira signalni put transdukcije rezultirajući ćelijskom proliferacijom i diferencijacijom u zavisnosti od eksperimentalnih uslova [2].

U karcinomu dojke, *c-erb-B2* gen je amplifikovan u približno 15-20% slučajeva, tako da, umjesto dvije kopije gena po ćeliji (jedna na svakom hromozomu 17), može postojati i do 50 do 100 kopija gena *c-erb-B2* po ćeliji. Ovakva genska amplifikacija rezultira prekomjernom ekspresijom p185 HER-2/*neu* na transkripcijskom i proteinskom nivou, može postojati i do 2 000 000 HER-2/*neu* molekula po ćeliji u malignom tkivu, umjesto normalnih 20 000 do 50 000 molekula po ćeliji. Kada postoji abnormalno visoka ekspresija HER-2/*neu*, kinaza postaje aktivirana, moguće zbog autoaktivacije uzrokovane mnoštvom bliskih HER-2/*neu* molekula receptora u ćelijskoj membrani, dolazi do ligand nezavisne aktivacije p185 HER-2/*neu*, što rezultira povećanim mitogenim ćelijskim signalom i povećanjem ćelijske proliferacije [3].

Trastuzumab je humano monoklonsko antitijelo (prvi lijek iz porodice antiHER2 lijekova) koje vezujući se za HER2 receptor blokira signalne puteve ćelijske proliferacije [4].

Trastuzumab je otkriven 1990. godine, a 1998. godine FDA je odobrila trastuzumab za liječenje uznapredovalog HER2 pozitivnog karcinoma dojke. Godine 2005. prva pacijentkinja u Republici Srpskoj je dobila trastuzumab za metastatski HER2 pozitivni karcinom dojke.

### Adjuvantni antiHER2 pristup

Trastuzumab je prvobitno odobren u adjuvantnom pristupu. Ordinira se u početnoj dozi od 8 mg/kg, a potom 6 mg/kg intravenski na tri sedmice u trajanju od godinu dana. Najozbiljniji neželjeni efekat je srčana insuficijencija, te se stoga preporučuje kontrolni ultrazvuk srca sa praćenjem ejskione frakcije (EF) svaka tri mjeseca tokom primjene trastuzumaba [4]. Četiri velike randomizovane registracione studije, sada sa 10-godišnjim periodom praćenja, potvrdile su korist od primjene adjuvantnog trastuzumaba za HER2 pozitivni karcinom dojke stadijuma I-III konkomitantno sa hemioterapijom, a potom i kao

mono terapija. NSABP B-31, NCCCTG N9831, HERA and BCIRG 006 pokazale su korist od ordiniranja trastuzumaba kombinovano sa antracilin baziranom hemioterapijom, a BCIRG 006 sa platin-taksanskom hemioterapijom. U kombinovanoj analizi rezultata ovih studija nakon 10 godina potvrđena je korist u vremenu do progresije bolesti (engl. disease free survival time – DFS) od 73,7% i ukupnom preživljenju (engl. overall survival – OS) od 37% u grupama pacijentkinja koje su primale trastuzumab u odnosu na one koje nisu [5–8]. Neželjeni kardiovaskularni događaji su bili prisutni kod 1,9-3,8%, i bili su češći u grupi kojoj je primjenjen trastuzumab, osobito u kombinaciji sa antraciklinima, ali su ti neželjeni efekti uglavnom bili reverzibilnog karaktera ukoliko su prepoznati na vrijeme [8].

Već na početku uvođenja trastuzumaba u terapiju HER2 pozitivnog karcinoma dojke registrovana je, kod određenog broja pacijentkinja, rezistencija na trastuzumab tokom ordiniranja monoklonskog antitijela ili se rezistencija manifestovala ranim relapsom bolesti nakon potpunog ordiniranja trastuzumaba. Objašnjenje razvoja rezistencije na trastuzumab može se naći u samoj strukturi HER2 receptora. Naime, trastuzumab se vezuje za poddomenu II HER2 receptora, te inhibiše ligand nezavisnu ćelijsku proliferaciju. Međutim, putem poddomene IV HER2 receptor se dimerizuje sa drugim HER2 receptorom, ili HER1 ili HER3 receptorom, te se ostvaruje ligand zavisna ćelijska proliferacija. Da bi se prevazišao ovaj put ćelijske proliferacije, pronađeno je monoklonsko antitijelo koje se vezuje za poddomenu IV HER2 receptora-pertuzumab. Pertuzumab se kombinuje sa trastuzumabom, te se ostvaruje dualna blokada HER2 receptora. Prva studija koja je potvrdila korist od dualne HER2 blokade je CLEOPATRA studija za metastatski HER2 pozitivni karcinom dojke u kojoj je upoređena grupa bolesnica koje su primale trastuzumab sa taksanima i grupa koja je primala trastuzumab, pertuzumab i taksane, te je ostvarena korist u DFS od 6,3 mjeseca i korist u OS od 15,7 mjeseci za grupu koja je primala dualnu HER2 blokadu [9,10]. APHINITY studija predstavila je dualnu HER2 blokadu (pertuzumab + trastuzumab) u adjuvantnom pristupu - dodavanje pertuzumaba smanjilo je rizik za povrat bolesti za

dodatnih 19% za sve grupe. Najveću korist od 23% smanjenja rizika su imale bolesnice sa više od tri limfna čvora u aksili i sa negativnim hormonskim receptorima, odnosno one sa najvećim rizikom za povrat bolesti [11].

### Neoadjuvantni antiHER2 pristup

Neoadjuvantna (preoperativna) sistemska terapija indikovana je kod lokalno uznapredovalog karcinoma (LABC) i inflamatornog karcinoma dojke, gdje je cilj neoadjuvantne terapije da se smanjivanjem tumora dojke i/ili istostranih pazušnih limfnih čvorova omogući operabilnost inicijalno neoperabilnih tumora (smanjivanje stadijuma bolesti, „downstaging”), a kod inicijalno velikih tumora da se povećava mogućnost poštenog hirurškog zahvata (smanjivanje veličine tumora, „downsizing”), uz manju vjerojatnoću hirurških komplikacija.

Neoadjuvantna terapija, takođe, omogućava *in vivo* uvid u odgovor tumora na neoadjuvantnu terapiju. Kompletan patološki odgovor (pCR) je rani parameter efikasnosti neoadjuvantnog tretmana, a takođe, omogućava da se “na vrijeme” sazna senzitivnost tumora i donese odluku o adjuvantnom tretmanu. Različite su definicije pCR – odsustvo invazivnog karcinoma u dojki i/ili limfnim čvorovima ili odsustvo invazivnog i *in situ* karcinoma u dojka i limfnim čvorovima, ali je danas konsenzusom prihvaćena definicija pCR koja se koristi u svim kliničkim istraživanjima i u postupku registracije lijeka u neoadjuvantnom pristupu: istovremeno odsustvo invazivnog karcinoma u dojci i limfnim čvorovima, bez obzira na *in situ* komponentu [12].

Takođe, stepen pCR ima prediktivni i prognostički značaj i veća stopa postignutog pCR tokom neoadjuvantne terapije ukazuje na duže vrijeme do progresije bolesti (DFS) i ukupno preživljenje (OS). Osim toga, pCR daje podatke o senzitivnosti tumora na određenu vrstu hemioterapije i daje podatke o vrsti terapije koja će se primjenjivati postoperativno, odnosno, adjuvantno [12].

Godine 2014. FDA je napravila meta analizu (Collaborative trials in neoadjuvant breast cancer, CTNeoBC) koja je uključivala 11 955 pacijentkinja u 11 internacionalnih studija sa dužinom praćenja tri godine gdje se ispitivao pCR kao dugoročni

parameter ishoda karcinoma dojke. Rezultati meta analize pokazali su povezanost između pCR sa DFS, EFS i OS. Studije sa HER2 pozitivnim karcinomom dojke koje su analizirane su NOAH, GeparQuattro i TECHNO. Najveća stopa pCR je postignuta kod HER2 pozitivnih karcinoma dojke i triple negativnih karcinoma dojke (TNBC). Kod HER2 pozitivnih karcinoma dojke stopa pCR od 30,9% registrovana je kod bolesnica sa HR (hormonski receptori) pozitivnim karcinomom kojima je aplikovan trastuzumab nasuprot 18,3% kod onih koji nisu dobile trastuzumab, dok je kod HR negativnih kojima hemioterapiji dodat trastuzumab stopa pCR iznosila je 50,3% nasuprot 30,2% bez neoadjuvantnog trastuzumaba. Sve je to pokazalo da je pCR značajno povezan sa EFS i OS [12].

Broglio i saradnici [13] su 2016. godine objavili meta analizu koja je obuhvatala 5 768 pacijentkinja sa HER2 pozitivnim karcinomom dojke koja je još jedanput pokazala statistički značajnu povezanost između pCR i EFS i OS (hazard ratio od 0,63 za EFS i 0,29 za OS).

Prve studije o neoadjuvantnom antiHER2 tretmanu objavljene su još 2005. godine sa malim brojem pacijenata gdje je trastuzumab dodan antraciklin-taksanskoj terapiji i pokazale su pCR stopu znatno veću u korist trastuzumaba – 65,2% versus 26% [14]. Prva velika randomizovana studija faze 3 koja je dokazala korist od neoadjuvantne antiHER2 terapije kod lokalno uznapredovalog i inflamatornog karcinoma dojke bila je NOAH koja je dokazala dobit u dodavanju trastuzumaba hemioterapiji baziranoj na antraciklinima, taksanima, ciklofosfamid, fluorouracilu i metotrexatu. Rezultati NOAH studije su bili temelj kasnijim istraživanjima neoadjuvantne antiHER2 terapije [15].

U TECHNO studiji EC (epirubicin i ciklofosfamid) praćen je paclitaxelom sa trastuzumabom i postignuta je stopa pCR od 39% [16]. U GeparQuattro studiji nakon EC protokola ordiniran je docetaxel sa ili bez kapecitabina i sa ili bez trastuzumaba. Nivo kompletnog patološkog odgovora bio je 31,7% u grupi sa trastuzumabom i 15,7% u HER2 negativnoj grupi. Kapecitabin nije statistički značajno uticao na nivo pCR, ali je ova studija još jednom pokazala da je pCR značajan prognostički faktor za DFS i OS [17].

Tokom 2011. godine pet studija je pokazalo da dodavanje trastuzumaba hemioterapiji u neoadjuvantnom pristupu povećava nivo pCR u odnosu na hemioterapiju samu, te da dodavanje trastuzumaba ne povećava nivo toksičnosti (neutropenija, kardijalna toksičnost) u odnosu na samu hemioterapiju. Ove studije su, takođe, pokazale prognostički značaj pCR u smislu povećanja DFS i OS [18, 19].

Nakon uvođenja pertuzumaba (koji se vezuje za poddomenu IV HER2 receptora) u metastatski pristup (CLEOPATRA studija) dizajnirana je NeoSphere studija sa dualnom blokadom trastuzumab/pertuzumab u neoadjuvantnom pristupu. NeoSphere je randomizovana, multicentrična, dvostruko slijepa studija koja je uključivala 417 pacijentkinja sa HER2 pozitivnim karcinomom dojke koje su podijeljene u četiri grupe - grupa A (docetaxel i trastuzumab), grupa B (docetaxel, trastuzumab i pertuzumab), C (trastuzumab i pertuzumab) i D (docetaxel i pertuzumab). Svim grupama ordiniran je FEC protokol nakon hirurškog zahvata [20]. Kombinacijom hemioterapije i dualne HER2 blokade postignut je pCR od 45,8% u poređenju sa 29% za grupu docetaxel i trastuzumab, 24% za grupu docetaxel i pertuzumab, i 16,8% za dualnu blokadu bez hemioterapije. Nakon petogodišnjeg praćenja DFS je iznosio 81% za grupu A, 84% za grupu B, 80% za C i 75% za grupu D. Sve grupe pacijentkinja kod kojih je postignut pCR imale su duži DFS - 85% kod onih kod kojih je postignut pCR u odnosu na 76% kod onih kod kojih nije postignut pCR [21].

Sljedeća studija koja se, takođe, bavila dualnom HER2 blokadom sa neoadjuvantnog aspekta, ali čiji je primarni cilj bila kardiološka pouzdanost i koja je jedina imala grupu koja nije primala antracikline je TRYPHAENA. U studiju je uključeno 225 pacijentkinja koje su podijeljene u tri grupe - grupa A (primale tri ciklusa FEC + trastuzumab + pertuzumab, potom tri ciklusa docetaxel + trastuzumab + pertuzumab), grupa B (tri ciklusa FEC potom tri ciklusa docetaxel + trastuzumab + pertuzumab) i grupa C (carboplatin + docetaxel + trastuzumab + pertuzumab šest ciklusa). Nakon neoadjuvantnog tretmana slijedio je hiruruški zahvat, a potom su pacijentkinje iz svih grupa adjuvantno dobile trastuzumab do ukupno godinu dana. Stopa pCR se kretala od

57,3% do 66,2% i to 50,7% za grupu A, 45,3% za grupu B, i 51,9% za grupu C. Studija je, takođe, pokazala da dodavanje pertuzumaba hemioterapiji i trastuzumabu ne povećava kardiološku toksičnost [22].

U svim gore navedenim studijama trastuzumab, a potom i pertuzumab se obično kombinuju sa docetaxelom bilo da se radi o neoadjuvantnom, adjuvantnom ili metastatskom pristupu. Nakon tih saznanja prvi put je kreiran konjugat citostatika i antitijela-TDM1 (KadcylaR) koji predstavlja konjugat lijeka emtansina iz grupe taksana i trastuzumaba. Nakon studija koje su pokazale korist od TDM1 u metastatskom režimu (EMILIA) i adjuvantnom režimu (KATHERINE), u okviru studije KRISTINE (randomizovana, dvostruko slijepa, multicentrična studija) aplikovan je TDM1 u neoadjuvantnom režimu. Uključeno je 444 pacijentkinja sa ranim HER2 pozitivnim karcinomom dojke od kojih je jedna grupa primala TDM1 + pertuzumab, a druga docetaxel + carboplatin + trastuzumab + pertuzumab. Stopa pCR u grupi sa TDM1 postignuta je u 44,4% dok u grupi sa "klasičnom" neoadjuvantnom terapijom u 55,7%. KRISTINE studija nije promijenila standardne preporuke neoadjuvantne terapije, ali je pokazala da postoji grupa pacijentkinja sa ranim HER2 pozitivnim karcinomom dojke koje mogu postići kompletan pCR bez hemioterapije što predstavlja područje za nova istraživanja [23].

U svim studijama koje su se bavile problematikom anti HER2 terapije uočena je razlika u odgovoru na terapiju u podgrupama HR pozitivnih i HR negativnih karcinoma doke. Prisutnost HER2 receptora i HR pozitivnost prisutna je u oko 50% HER2 pozitivnih karcinoma dojke. Naime, kod HR negativnih pacijentkinja prisutan je veći rizik od ranog relapsa i konzistentni rizik tokom godina kod HR pozitivnih pacijentkinja [24]. Iz gore navedenih studija se jasno vidi da je pCR kod HR pozitivnih tumora imao znatno nižu vrijednost u odnosu na HR negativne prilikom ordiniranja neoadjuvantne antiHER2 terapije (Neosphere studija - pCR u grupi sa trastuzumabom 63,2% kod HR negativnih versus 26% HR pozitivnih; TRYPHAENA studija - pCR u grupi koja je primala TCHP 84% kod HR negativnih versus 50% kod HR pozitivnih, a kod primjene FECHP zatim THP 79% kod HR nega-

tivnih versus 46% kod HR pozitivnih, i u grupi kojoj je ordiniran FEC potom THP stopa pCR je bila 79% za HR negativne versus 49% za HR pozitivne). Pretklinički podaci ukazuju na to da signalni putevi poput PI3K / Akt/ mTOR i p42/44 MAPK put, PAX2 faktor, membranski ER su odgovorni za rezistenciju na endokrinu terapiju, ali moguće i na antiHER2 terapiju. Ovo ukazuje da će u perspektivi HER2 pozitivni i HR pozitivni karcinomi imati drugačiju strategiju liječenja u neoadjuvantnom pristupu (moguće kombinacija antiHER2 terapije i hormonske terapije bez hemioterapije) [25].

### Postadjuvantni pristup

U svim studijama koje su se bavile neoadjuvantnom antiHER2 terapijom u adjuvantnom pristupu primjenjivan je trastuzumab do ukupno godinu dana bez obzira na različitu stopu pCR (uz endokrinu terapiju ukoliko se radilo o HR pozitivnim tumorima i, eventualno, radioterapiju ukoliko je bilo potrebno). Studija koja je uključila pacijente sa niskim nivoom pCR (dakle, prognostički lošija grupa pacijenata) je KATHARINE studija, dvostruko slijepa, randomizovana, placebo kontrolisana, multicentrična studija. Sprovedena je na 1 486 pacijentkinja koje su prethodno primile neoadjuvantnu antiHER2 terapiju, operisane, a bez potpunog pCR (jedna grupa je primala trastuzumab što predstavlja standardnu terapiju, a druga TDM1). Studija je pokazala korist od ordiniranja TDM1 u odnosu na trastuzumab kod bolesnica bez postignutog pCR bez obzira na vrstu neoadjuvantne terapije koje su primale. Korist je bila oko 50% u TDM1 grupi u smislu smanjenja rizika od povrata bolesti i smrti od karcinoma dojke u odnosu na grupu kojoj je aplikovan trastuzumab, mada bi bio potreban duži period praćenja, naime, nakon tri godine praćenja 88,3% u TDM1

grupi i 77% u trastuzumab grupi bolesnica nije imalo povrat bolesti [26].

### Zaključak

Prema važećim smjernicama kandidati za neoadjuvantnu terapiju su pacijentkinje sa karcinomom dojke sa inoperabilnom bolešću [27], i sa visokim rizikom od lošeg ishoda (HER2 pozitivni tumori, nodus pozitivni tumori, inflamatorni karcinom dojke, veliki tumori) [28], a dodatni faktori rizika jesu HR negativni tumori kod kojih se ne očekuje korist od hormonalne terapije u adjuvantnom miljeu [29-31]. Neoadjuvantna terapija se preporučuje već od stadijuma IIA (tumori veći od 2 cm ili nodus pozitivni tumori) do stadijuma IIIC, dok u 8. izdanju American Joint Committee on Cancer iz 2018. godine po prvi put (u prethodnim izdanjima je HER2 pozitivost smatrana faktorom loše prognoze kod karcinoma dojke) sada, na osnovu brojnih dokaza o značaju primjene HER2 blokade, HER pozitivnost karcinoma dojke se prepoznaje kao faktor dobre prognoze [32].

Kada su u pitanju HER2 pozitivni tumori dojke, na osnovu gore navedenih studija može se zaključiti da je dualna antiHER2 blokada kombinovana sa hemioterapijom baziranom na taksanima postala standardna u neoadjuvantnom režimu (svakako i u adjuvantnom i metastatskom režimu). Takođe, neoadjuvantna terapija omogućila je eksperiment *in vivo* na tumorima, kao i prepoznavanje grupe HER2 pozitivnih tumora koji imaju odličan odgovor na dosadašnje opcije liječenja (u situacijama gdje se postigne pCR i koji imaju dobru prognozu s obzirom da pCR korelira sa DFS i OS), kao i prepoznavanje grupe tumora kod kojih se još uvijek sa postojećim opcijama liječenja ne postiže adekvatan odgovor (nizak nivo pCR) što predstavlja terapijski izazov i neophodno polje istraživanja u narednim godinama.

**Izvor finansiranja.** Autori nisu dobili sredstva namijenjena ovom istraživanju.

**Etičko odobrenje.** Članak ne sadrži nijednu studiju sa ljudima koju je izveo bilo ko od autora.

**Sukob interesa.** Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

**Funding source.** The authors received no specific funding for this work.

**Ethical approval.** This article does not contain any studies with human participants performed by any of the authors.

**Conflicts of interest.** The authors declare no conflict of interest

## Literatura

1. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/ neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82.
2. Gojković Z. Prognostički značaj markera neoangiogeneze kod bolesnica sa karcinomima dojke i uticaj na dužinu vremena do pojave recidiva i udaljenih metastaza. Doktorska disertacija. Univerzitet u Beogradu, 2009.
3. Dukić N. Primjena monoklonskih antitijela u adjuvantnoj terapiji HER 2 pozitivnog karcinoma dojke i uticaj na dužinu vremena do relapsa bolesti. Magistarski rad. Univerzitet u Istočnom Sarajevu, 2015.
4. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistori V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4: CD006243.
5. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.
6. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, et al; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.
7. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, Mackey J, et al; Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER-2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-83.
8. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE Jr, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014;32:3744-52.
9. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, et al. 2 year versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2 positive breast cancer (HERA): an open label randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1021-28.
10. Nagata Y, Lan KH, Zhou X, Tan M, Esteva FJ, Sahin AA, et al. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell* 2004;6(2):117-27.
11. Gunter von Minckwitz, Marion Procter, Evandro de Azambuja, Dimitrios Zardavas, Mark Benyunes, Giuseppe Viale, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer (the APHINITY trial). *N Engl J Med* 2017; 377:122-131.
12. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long term clinical benefit in breast cancer: the CTNEOBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384:164-72.
13. Broglio KR, Quintana M, Foster M, Olinger M, McGlathlin A, Berry SM, Boileau JF, Brezden-Masley C, Chia S, Dent S, Gelmon K, Paterson A, et al. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis. *JAMA Oncol* 2016;2(6):751-60.
14. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: Results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2 positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(16):367685.
15. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2 positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): A randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010;375:377-84.
16. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2 overexpressing breast cancer: Results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol* 2011; 29(25):33517.
17. Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro Study. *J Clin Oncol* 2010;2024-31.

18. Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, Chlouverakis G, Mavroudis D, Georgoulas V. Trastuzumab combined to neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast* 2011;20(6):485–90.
19. Zhang B, Hurvitz S. Long-term outcomes of neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. *Clin Adv Haematol Oncol* 2016;14(7):520–30.
20. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomized multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:25–32.
21. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):791–800.
22. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24:2278–84.
23. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Hwang Ch-S, Thompson AM, et al. Pathologic complete response rates after neoadjuvant trastuzumab emtansine + pertuzumab vs docetaxel + carboplatin + trastuzumab + pertuzumab treatment in patients with HER2-positive early breast cancer (KRISTINE). *J Clin Oncol* 2014;34(15\_suppl):500.
24. Schettini F, Buono G, Cardalesi C, Desideri I, De Placido S, Del Mastro L, et al. Hormone Receptor/ Human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: Where we are now and where we are going. *Cancer Treat Rev.* 2016;46:20–6.
25. Harbeck N. Insights into biology of luminal HER2 vs. enriched HER2 subtypes: Therapeutic implications. *Breast* 2015;24:S44–8.
26. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:617–28.
27. Kaufmann M, von Minckwitz G, Eleftherios P, Cameron D, Carey L, Cristofanilli M, et al. Recommendations from the International Consensus Conference on the Current Status and Future of Neoadjuvant Systemic Therapy in Primary Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1508–16.
28. Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, Gnant M, Dubsky P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 2017;28:1700–12.
29. Martei YM, Matro JM. Identifying patients at high risk of breast cancer recurrence: strategies to improve patient outcomes. *Breast Cancer* 2015;7:337–43.
30. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:2005–14.
31. Drukker CA, Bueno-de-Mesquita JM, Retèl VP, van Harten WH, van Tinteren H, Wesseling J, et al. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. *Int J Cancer* 2013;133:929936.
32. AJCC Breast Cancer Staging Manual, 8th Edition. Chicago, IL: American College of Surgeons (ACS); 2018

## Neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer

Nikolina Dukić<sup>1,2</sup>, Zdenka Gojković<sup>3</sup>, Nenad Lalović<sup>2,4</sup>, Jelena Vladičić-Mašić<sup>1,2</sup>,  
Dragana Jakanović<sup>1,2</sup>, Srdjan Mašić<sup>2</sup>, Sladjana Popović<sup>1,2</sup>, Olivera Čančar<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>University Hospital Foca, Center for Internal Medicine, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina.

<sup>3</sup>University Clinical Center of the Republic Srpska, Clinics in Oncology, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina.

<sup>4</sup>University Hospital Foca, Surgery Branch, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina.

<sup>2</sup>University of East Sarajevo, The Faculty of Medicine, Foca, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

The human epidermal growth receptor 2 (HER2, c-erb-B2) is present in 15-20% of breast cancer at the time of diagnosis. Overexpression of HER2 receptor is associated with more aggressive form of breast cancer. Trastuzumab is a human monoclonal antibody that blocks the signaling pathways of cell proliferation by binding to the HER2 receptor. Due to the possible occurrence of resistance to trastuzumab (binds to the subdomain of II HER2 receptor and thus achieves the ligand-independent inhibition of cell proliferation), another monoclonal antibody pertuzumab was produced in the course of time (binds to the subdomain of IV HER2 receptor and thus achieves the ligand-dependent inhibition of cell proliferation), forming the basis of dual HER2 receptor blockade. Numerous studies have shown the benefits of administering trastuzumab and pertuzumab, initially in metastatic, and then in adjuvant and neoadjuvant regimens. Neoadjuvant (preoperative) therapy is given in inoperable tumors, in patients at high risk of poor outcomes (HER2-positive tumors, nodus positive tumors, inflammatory breast cancer, large tumors), as well as in additional risk factors - HR negative tumors where no beneficial effect is expected from the hormonal therapy in the adjuvant setting. Neoadjuvant therapy also provides an "in vivo" insight into the tumor response to neoadjuvant therapy. A pathological complete response (pCR) is an early parameter of the effectiveness of neoadjuvant therapy which also allows us to discover the sensitivity of the tumor in time and make a decision on adjuvant treatment. pCR has a predictive and prognostic value. Namely, the rate of pCR is associated with disease-free survival and overall survival. On the basis of the rate of pCR, numerous studies have shown that there are subgroups of HER2-positive breast cancer: subgroup of hormone receptor-negative tumors that have a higher response rate to the existing anti-HER2 therapy and HER2-positive breast cancer; the subgroup of hormone-dependent tumors in which an adequate pCR rate is not achieved by existing therapeutic options, which represents a new area of research and the possibility for finding new treatment strategies.

**Keywords:** breast cancer, HER2 receptor, neoadjuvant therapy, pCR, trastuzumab, pertuzumab



*Pregledni rad*

## Kliničke karakteristike, prognoza i ishod operisanih od tetralogije Fallot

**Biljana Milinković<sup>1</sup>,  
Dejan Bokonjić<sup>2</sup>,  
Bojan N. Joksimović<sup>2</sup>,  
Verica Prodanović<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Univerzitetska bolnica Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

<sup>2</sup>Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Medicinski fakultet, Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Primljen – Received: 12/04/2019  
Prihvaćen – Accepted: 10/05/2019

*Adresa autora:*  
Dr sc. med. Biljana Milinković  
9. maja br. 4, 73 300 Foča  
milinkovic.biljana@yahoo.com

**Copyright:** ©2019 Milinković B, et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

### Kratak sadržaj

Napredak u dijagnostici i liječenju doveli su do značajnog poboljšanja sudbine djece rođene sa tetralogijom Fallot sa perioperativnim mortalitetom od 2-3% i tridesetogodišnjom stopom preživljavanja od 90%. Ipak, većina ovih pacijenata ima rezidualne postoperativne morfološke i hemodinamske poremećaje kao i poremećaje srčanog ritma, prvenstveno zbog volumena opterećenja desne komore uzrokovanog hroničnom pulmonalnom regurgitacijom. Unaprijeđene hirurške procedure smanjile su ranu smrtnost na manje od 3%, ali se godišnja stopa smrtnosti višestruko povećava 20-30 godina nakon inicijalne hirurške sanacije, uglavnom zbog neželjenih kardioloških događaja. U longitudinalnom praćenju pacijenata poslije operacije tetralogije Fallot veliki značaj ima rano otkrivanje morfoloških i hemodinamskih rezidualnih poremećaja kako kod asimptomskih tako i pacijenata sa simptomima radi pravovremenog opredjeljenja za nove terapijske mjere (npr. zamjena pulmonalne valvule), a sve u cilju poboljšanja toka i ishoda liječenja. Magnetna rezonanca srca je dijagnostička metoda koja pruža najprecizniju i najtačniju procjenu pojedinih parametara srčane disfunkcije i loših ishoda kao i definisanje prediktivne vrijednosti pojedinih parametara. Dosadašnja brojna istraživanja svjedoče da je povećanje rizika smrtnosti povezano sa progresivnom dilatacijom i disfunkcijom desne komore, a preko ventrikulo-ventrikularne interreakcije i disfunkcijom lijeve komore. Identifikacija parametara, koji mogu da predvide rizik za buduće neželjene kardijalne događaje kao što su ventrikularna tahikardija i srčana insuficijencija, može da pomogne prilagođavanju terapijskog pristupa, koji bi vodio unapređenju kvaliteta života i preživljavanja bolesnika.

**Ključne riječi:** Tetralogia Fallot, disfunkcija desne komore, magnetna rezonanca srca, prognoza

### Uvod

Tetralogia Fallot (TOF) je najčešća cijanogena urođena srčana mana (USM) koja čini 6-7% svih urođenih mana srca. Patoanatomski supstrat TOF čine: veliki perimembranozni defekt međukomorske pregrade, dekstroponirana aorta koja jaše nad septumom za 10-50%, opstrukcija izlaznog trakta desne komore i hipertrofija desne komore. Težinu bolesti određuje stepen opstrukcije izlaznog trakta desne komore, koja je obično infundibulo-valvularna, mada se značajne stenoze mogu javiti i na nivou trunkusa plućne arterije i grana plućne arterije. Krajnji stepen opstrukcija izlaznog trakta desne komore je plućna atrezija, kada se plućna cirkulacija napaja preko ductus arteriosus persistens ili patoloških aorto-pulmonalnih kolaterala [1, 2].

## Istorijski podaci

TOF je prvi opisao Niels Stenson 1671. godine, iako je precizan anatomski opis ilustrirao William Hunter iz "St Georges Hospital Medical School" u Londonu 1784. godine. Njegov opis velikog ventrikularnog ventrikuloseptalnog defekta, zajedno sa pulmonalnom stenozom, kao i posljedični poremećaj fiziologije, je opisao Etienne-Louis Fallot 1888. godine u svom opisu "L'anatomie pathologique de la maladie bleu", ali naziv tetralogija se pripisuje Maude Abbott-u 1924. godine [2]. U današnje vrijeme se TOF smatra porodicom bolesti koje karakteriše slična intrakardijalna anatomija, ali vrlo varijabilna u smislu anatomije plućne cirkulacije, povezanih abnormalnosti i ishoda.

## Incidenca i prevalenca

Od dojenčadi rođenih sa urođenim manama srca oko 3% do 5% će imati TOF odnosno 0,28 na 1000 ili 1 u 3600 živorođenih. Nema razlika u incidenci između muške i ženske djece [3]. Ispitivanja genetske podloge TOF pokazuju da je mikrodelecija regiona q11 hromozoma 22 prisutna kod 25% pacijenata. Tetralogija je blisko povezana i često dijagnostikovana kod pacijenata sa Di George-ovim sindromom ili kardiofacijalnim sindromom, te spada u grupu konotrunkalnih anomalija. Mogući načini nasljeđivanja TOF su: multifaktorijski (2,5-3%), autozomno dominantni (50% gen NKX2.5), autozomno recesivni (25% gen Jagged 1) i model tri gena (2,5-3% geni FOG2) [3-5].

## Anatomija, patofiziologija i hemodinamika tetralogije Fallot

Težinu bolesti TOF najvećim dijelom određuje stepen opstrukcije izlaznog trakta desne komore. Stenoza izlaznog trakta desne komore kod TOF može biti tako velika da je pritisak u desnoj komori isti ili veći nego u lijevoj komori, a u isto vrijeme se dio „jašuce aorte“ direktno puni iz desne komore, što dovodi do značajnog desno-lijevog šanta. Drugim riječima, krv iz desne komore se dijelom usmjerava u plućnu arteriju, a dijelom direktno u aortu, a stepen desno-lijevog šanta određuje stepen stenozе izlaznog trakta desne

komore. Kako je stenoza dijelom infundibularna tj. mišićna, a dijelom valvularna, težina desno-lijevog šanta može da se mijenja kod istog djeteta, posebno kada dolazi do konstrikcije infundibuluma desne komore [6, 7]. Pacijenti sa TOF preoperativno imaju oštećenu globalnu funkciju desne komore. S jedne strane, stenoza plućne arterije dovodi do povećanog pritiska u desnoj komori tako da se razvija kompenzaciono remodelovanje i hipertrofija desne komore. S druge strane, ventrikularni defekt septuma rezultira desno-lijevim šantom i hipoksijom miokarda. Hipertrofija desne komore i hipoksija doprinose smanjenju sistolne i dijastolne funkcije desne komore, a može doći i do fibroze miokarda [2, 6, 7].

## Kliničke karakteristike

Kliničke karakteristike TOF su direktno povezane sa težinom anatomske defekata. Većina novorođenčadi sa TOF ima poteškoća sa hranjenjem i često nemaju odgovarajući prirast u tjelesnoj težini. Djeca sa plućnom atrezijom mogu postati cijanotična kada se ductus arteriosus zatvori. Neka djeca imaju dovoljno plućnog krvotoka i ne izgledaju cijanotično tzv "Bijeli Fallot" i oni ostaju asimptomatski [1, 2, 6, 7].

Bolest se dobro toleriše u neonatalnom i ranom odojačkom uzrastu, kada cijanoza može biti klinički neprimjetna ili blaga. Sa rastom djeteta se povećava stepen opstrukcije izlaznog trakta desne komore i cijanoza postaje sve izraženija. Kod teških opstrukcija izlaznog trakta desne komore se između šestog i devetog mjeseca života mogu javiti „križe cijanoze“. One se javljaju u stanjima simpatičke stimulacije, npr. uznemirenosti, bola

**Tabela 1.** Simptomatologija tetralogije Fallot

Centralna cijanoza
Maljičasti prsti
Smanjena tolerancija napora (dispneja)
Usporen rast i razvoj
Neurološke komplikacije (glavobolja, usporen psihomotorni razvoj, konvulzije)
Cerebrovaskularni akcidenti
Spontana intravaskularna tromboza
Apscesi mozga

poslije kupanja i produženog plača, a odlikuju se progresivnim pogoršanjem cijanoze, tahipnejom i metaboličkom acidozom, sa mogućim gubitkom svijesti i posturalnog tonusa. Ove situacije su životno ugrožavajuće i bez urgentne terapije se mogu fatalno završiti. Veća djeca sa nekorigovanom TOF, koja prohodaju, u toku igranja često čučnu i loše tolerišu napor [1, 2, 8].

## Dijagnostika

U procjeni funkcije desne komore postoje brojne poteškoće uzrokovane nepravilnim geometrijskim oblikom, neposrednom retrosternalnom pozicijom, a postoji i dodatno deformisanje i postoperativno remodelovanje kod TOF. Ograničenja ehokardiografije (EHO), široko dostupne, relativno jeftine i bezbjedne dijagnostičke metode su poteškoće u vizuelizaciji određenih dijelova desnog srca i nemogućnost precizne kvantitativne procjene [8-10].

U brojnim studijama su rađena ispitivanja korelacije tradicionalnih ehokardiografskih parametara sistolne funkcije desne komore (amplituda longitudinalnog kretanja anulusa trikuspidne valvule-TAPSE, frakciono skraćanje desne komore i maksimalna brzina pokreta anulusa trikuspidne valvule) i parametara novih metoda kao što su longitudinalno naprezanje (longitudinal strain -LS) i parametri magnetne rezonance srca. Istraživanja su pokazala najveću korelaciju između longitudinalnog naprezanja slobodnog zida desne komore sa ejskcionom frakcijom desne komore na magnetnoj rezonanci srca. Globalna longitudinalna funkcija desne komore je oslabljena kod pacijenata sa TOF, posebno kod odraslih pacijenata. Globalno uzdužno naprezanje desne komore (engl. global longitudinal strain - GLS)

i brzina deformacije (engl. Global longitudinal strain rate - GLSRs) su signifikantno niži kod pacijenata sa TOF ali nema značajne razlike u ovim parametrima između djece i odraslih [9-13].

Kvantifikacija diferencijalnog toka krvi u svakom pojedinačnom segmentu pluća je korisna u procjeni hemodinamskog značaja stenoze plućne arterije ili plućnih vena. Ova mjerenja se izvode korišćenjem nuklearne scintigrafije. Kateterizacija srca se radi samo u slučaju kompleksnih formi TOF sa hipoplazijom pulmonalnog vaskularnog stabla ili kod sumnje na postojanje, za hirurgiju značajnih, pridruženih anomalija [9, 13].

Magnetna rezonanca srca se smatra referentnom dijagnostičkom metodom za kvantifikaciju veličine i funkcije desne komore i pulmonalne regurgitacije kod pacijenata sa operisanom TOF, jer omogućava sveobuhvatnu preciznu procjenu morfologije i fiziologije desnog i lijevog srca i doprinosi odluci optimalne vrste i vremena reintervencije. Magnetna rezonanca je skupa metoda i zahtjeva mnogo vremena, što ograničava široku kliničku primjenu [9].

## Liječenje

Liječenje TOF je hirurško, i to po tipu palijativne i kompletne korekcije. Danas se kod većine djece TOF kompletno hirurški koriguje, optimalno između šestog i dvanaestog mjeseca života. Palijativna korekcija se radi veoma rano, i to kod djece sa teškom hipoplazijom plućne arterije [2]. Sastoji se od kreiranja aorto-pulmonalnog šanta (modifikovani Blalock Taussig šant), gdje se interponira vaskularni sintetički graft između a. subclaviae i grane plućne arterije, sa ciljem da se izazove rast plućne arterije i da se kasnije omogućući kompletna korekcija mane [26, 29]. Blalock

**Tabela 2.** Dijagnostika tetralogije Fallot: karakteristični nalazi dobijeni pojedinim dijagnostičkim metodama

<p><b>Fizikalni nalaz:</b> snažan ejskcionni sistolni šum na bazi srca lijevo, sa širokom propagacijom, uz oslabljen drugi ton na pulmonalnom ušću.</p> <p><b>Rendgenske karakteristike TOF:</b> srčana silueta je u obliku klompe, naglašen pulmonalni zaliv, plućna vaskularna šara oskudna.</p> <p><b>EKG promjene:</b> desna srčana osovina sa znacima hipertrofije desne komore.</p> <p><b>Laboratorijski nalazi:</b> policitemija, hiperglobulija, povećan hematokrit</p>
---

i Taussig su opisali prvi sistemski arterijsko-pulmonalni šant 1945. godine. Prvu operaciju TOF na otvorenom srcu su objavili Lillehei i Varco 1954. godine [2, 15, 16].

Negativan uticaj starosti djeteta u vrijeme primarne kompletne operacije na kasniju smrtnost se može objasniti dužim trajanjem hipoksije i povećanog pritiska u desnoj komori, što povećava incidencu kasnijih aritmija. Kasna smrtnost i kardiovaskularni mortalitet je niži kod onih koji su operisani u mlađem uzrastu, naročito onih mlađih od tri godine. Zbog toga se predlaže da se operacije TOF izvode rano (tj. starost  $\leq 3$  godine) kako bi se izbjegli dugoročni efekti hipoksije i preopterećenja desne komore. Prisustvo patoloških aorto-pulmonalnih kolaterala je značajan prediktor rane i kasne srčane smrtnosti kod pacijenata sa TOF. Makro kolaterale ima 2,9% pacijenata sa jednostavnim oblikom TOF. Prisustvo patoloških aorto-pulmonalnih kolaterala često ukazuje na relativno male i kompleksne plućne arterije. Pored toga, dugotrajna izloženost ovih kolaterala visokom pritisku iz aorte može dovesti do remodelacije vaskularnog zida i do razvoja kasnije plućne hipertenzije. Uvođenje Ballock-Taussig-ovog šanta prije totalne reparacije i unifokalizacije patoloških aorto-pulmonalnih kolaterala na centralne grane plućne arterije može izazvati distorziju plućne arterije. Ovi faktori mogu pojačati pulmonalnu regurgitaciju koja uzrokuje prekomjerno opterećenje desne komore, a zatim pojavu kasnih aritmija i povećanu smrtnost [17, 18].

### Anatomija, patofiziologija i hemodinamika nakon operacije tetralogije Fallot

Po definiciji, TOF uključuje stenozu izlaznog trakta desne komore, ali i pored unaprijeđenih hirurških tehnika (konduit, patch) pacijenti sa hirurški korigovanom TOF skoro uvijek imaju rezidualnu postoperativnu deformaciju izlaznog trakta desne komore (suženje ili dilataciju). Rezidualna ili rekurentna opstrukcija izlaznog trakta desne komore može se desiti u bilo kom periodu nakon operacije, ali je najčešća u prvih nekoliko godina nakon inicijalne reparacije [19, 20].

Većina djece podvrgnute kompletnoj reparaciji

ima nekomplikovan postoperativni oporavak, a za manjinu postoperativni period je komplikovan zbog poremećene dijastolne funkcije desne komore uprkos očuvanju biventrikularne sistolne funkcije. Ovakvi pacijenti zahtjevaju duže trajanje inotropne potpore, produženu ventilaciju, veće doze diuretika i duži boravak u jedinicama intenzivne njege [21].

### Rezidualne postoperativne sekvele

Strukturne abnormalnosti nakon operacije TOF se mogu podijeliti u nekoliko grupa (Tabela 3) [9, 22].

Pulmonalna regurgitacija je najčešća rezidualna sekvela kod pacijenata sa operisanom TOF koja je povezana sa progresivnom dilatacijom i oštećenjem sistolne funkcije desne komore. Dilatacija i disfunkcija desnog srca negativno utiču na geometriju i funkciju lijevog srca zbog nepovoljne ventrikulo-ventrikularne interakcije [21]. Povećanje pritiska i volumena desne komore je povezano sa zaravnjenjem interventrikularnog septuma što rezultira u otežanom dijastolnom punjenju lijeve komore. Stoga je odnos volumena desne i lijeve komore, koji uključuje parametar neželjenih efekata pulmonalne regurgitacije na dilataciju desne komore i kompresiju lijeve komore, značajan prediktor težine pulmonalne regurgitacije i disfunkcije desnog i lijevog srca [22-24].

Mlađi pacijenti tolerišu dobro postoperativnu pulmonalnu regurgitaciju, ali u odraslom dobu hemodinamsko opterećenje hroničnom pulmonalnom regurgitacijom počinje da utiče na toleranciju napora i preživljavanje. Dugoročne studije ishoda pacijenata sa TOF bilježe promjenu krive preživljavanja u drugoj deceniji nakon hirurške korekcije [25, 26]. Pulmonalna regurgitacija je snažno povezana sa kasnim neželjenim događajima koji mogu da dovedu do iznenadne smrti. U početku, funkcija desne komore može biti kompenzovana povećanjem regurgitacionog volumena kod teške pulmonalne regurgitacije. Ovu kompenzaciju karakteriše povećanje end-dijastolnog volumena sa hipertrofijom desne komore, što dovodi do održavanja niskih pritisaka punjenja ove komore. Međutim, tokom vremena, nastavlja se hronično opterećenje volumenom i odnos mase prema volumenu se smanjuje, što dovodi

**Tabela 3.** Strukturne abnormalnosti nakon operacije tetralogije Fallot

1. **Sekundarne abnormalnosti** koje su posljedica hirurške intervencije: pulmonalna regurgitacija, ožiljak izlaznog trakta desne komore, ventrikuloseptalni defekt patch-a
2. **Rezidualne ili rekurentne lezije:** opstrukcija izlaznog trakta desne komore, stenoza grane plućne arterije, defekt interventrikularnog septuma, defekt interatrijalnog septuma
3. **Stečene lezije:** trikuspidalna regurgitacija, aneurizma izlaznog trakta desne komore, dilatacija korjena aorte, aortna regurgitacija, disfunkcija lijeve komore
4. **Povezane anomalije:** aortno-pulmonalne arterijske kolaterale

do povećanja pritiska punjenja i smanjenja funkcije miokarda [27-29].

Iako blaga do umjerena opstrukcija izlaznog trakta desne komore može biti dobro tolerisana u djetinjstvu i adolescenciji, incidenca oštećenja funkcionalnog statusa, srčanih poremećaja, aritmija i smrti se skoro utrostruče tokom treće postoperativne decenije [30, 31]. Dokazan je odnos između stepena i tipa remodelovanja desne komore i elektrofizioloških svojstava i utvrđen prag produženja QRS od 180 ms za pojavu simptomatske ventrikularne tahikardije i iznenadne smrti [32, 33].

Smanjenje odnosa masa-volumen desne komore, smanjena sistolna funkcija lijeve komore i atrijalna tahiaritmija povezani su sa rizikom od smrti ili ventrikularnom tahikardijom, dok volumen i ejskciona frakcija desne komore nisu povezani sa ovim rizicima [34-36]. Villafañe i sar. [17] ističu da su atrijalna i rientri tahikardija češće od ventrikularne tahikardije kod operisanih od TOF. Atrijalna tahikardija se registruje tokom evaluacije kod više od 30% pacijenata, a ventrikularne aritmije kod oko 10% pacijenata. Atrijalni flater ili fibrilacija i ventrikularna tahikardija se češće viđaju u trećoj i četvrtoj deceniji života [37-40].

Od ostalih rezidualnih poremećaja nakon operacije TOF opisani su trikuspidna regurgitacija, disfunkcija lijeve komore, dilatacija aortnog korjena i ascendentne aorte, aortna regurgitacija, rezidualni atrijalni i ventrikularni septalni defekt, aneurizma izlaznog trakta desne komore, stenoza grana pulmonalne arterije [43]. Prema podacima iz literature, prevalencija dilatacije aorte varira u širokom rasponu između 15% i 87%. Prediktori veće dimenzije dilatacije aortnog korjena i ascendentne aorte u TOF su: muški pol, plućna atrezija i prethodni operativni tretmani, što zahtjeva različitu strategiju praćenja i nadzora

kod muških pacijenata sa TOF s obzirom na veći rizik za ozbiljne komplikacije [84].

Kao faktori rizika za kardiovaskularnu smrtnost pacijenata operisanih od TOF identifikovani su povećana starost pri operaciji, prethodna operacija šanta i prisustvo patoloških aorto-pulmonalnih kolateralala [42-44]. Palijativne procedure odlažu kompletnu operaciju ali ne povećavaju stopu reintervencija. Vrijeme kompletne reparacije TOF nije povezano sa kliničkim ishodom ni sa stopom reoperacija [44].

### Zamjena plućne valvule

Indikacije za zamjenu plućne valvule kod pacijenata sa operisanom TOF razlikuju se kod bolesnika bez simptoma i onih sa simptomima.

A. *Asimptomski pacijenti* sa dva ili više sljedećih kriterijuma kao indikacije za zamjenu plućne valvule:

1. Enddijastolni pritisak desne komore  $>150$  mL/m<sup>2</sup> ili Z-skore  $> 4$
2. Odnos enddijastolnih volumena desne i lijeve komore  $>2$
3. Endsistolni volumen desne komore  $> 80$  mL/m<sup>2</sup>
4. Ejekciona frakcija desne komore  $< 47\%$
5. Ejekciona frakcija lijeve komore  $< 55\%$
6. Velika aneurizma izlaznog trakta desne komore
7. QRS trajanje  $>140$  ms
8. Tahiaritmija povezana sa volumen opterećenjem desnog srca

Pored ovih i druge hemodinamski značajne abnormalnosti su indikacija za zamjenu plućne valvule kod bolesnika bez simptoma:

1. Opstrukcija izlaznog trakta desne komore sa sistolnim pritiskom u desnoj komori  $\geq$

- 2/3 sistemskog
2. Teška stenoza grana pulmonalne arterije (< 30% protoka afektiranog pluća) koja nije pogodna za transkatetersku balon dilataciju
  3. Najmanje umjerena trikuspidalna regurgitacija; lijevo desni šant od rezidualnog atrijalnog ili ventrikularnog septalnog defekta sa odnosom pulmonalno sistemskog protoka  $\geq 1,5$
  4. Teška aortna regurgitacija
  5. Teška aortna dilatacija (dijametar  $\geq 5$  cm)

*B. Simptomski pacijenti.* Indikacije za zamjenu plućne valvule: 1. Intolerancija napora koja se ne može objasniti ekstrakardijalnim uzrocima (npr bolesti pluća, muskuloskeletne anomalije, genetske anomalije, gojaznost); 2. Simptomi i znaci srčane insuficijencije (u blagom naporu ili u toku odmora koje se ne mogu objasniti ekstrakardijalnim uzrocima, periferni edem); 3. Sinkopa koja se može pripisati aritmiji.

Neke studije objavljuju da su pacijenti sa najvećim vrijednostima preoperativno indeksiranog enddijastolnog pritiska desne komore nakon zamjene plućne valvule imali najveći pad postoperativnog volumena desne komore, ali su isti pacijenti imali najniže poboljšanje postoperativne NYHA funkcionalne klase odnosno kliničkog stanja što je dokazano metodom meta regresije. Istovremeno sistolna funkcija lijeve komore, izražena kao ejectiona frakcija se ne mijenja značajnije ni poslije zamjene plućne valvule [45, 46].

U najvećoj meta-analizi izvedenoj do danas koja je analizirala pacijente sa korigovanom TOF koji su razvili plućnu insuficijenciju nakon zamjene plućne valvule pokazano je: 1) nesumnjivo smanjenje frakcije pulmonalne regurgitacije; 2) poboljšanje indeksiranih volumena desne komore ali ne i poboljšanje ejectione frakcije; 3) poboljšanje sistolne funkcije lijeve komore mjerenom ejectionom frakcijom, uprkos porastu indeksiranog enddijastolnog volumena lijeve komore i nepromijenjenog indeksiranog enddijastolnog volumena lijeve komore; 4) smanjenje trajanja QRS-a; 5) poboljšanje simptoma; 6) stvarno poboljšanje sistolne funkcije desne komore; 7) najbolje odgovore u smislu geometrije desne komore u postoperativnom periodu kod pacijenta sa većim

preoperativnim indeksiranim enddijastolnim volumenom desne komore, ali uprkos poboljšanju geometrije desne komore bez značajnijeg poboljšanja kliničkog stanja i smanjenja simptoma; 8) najbolje odgovore u smislu geometrije desne komore u postoperativnom periodu kod osoba sa većim preoperativnim indeksiranim enddijastolnim volumenom desne komore; 9) da su bolesnici sa većim smanjenjem frakcije pulmonalne regurgitacije imali najbolji odgovor u smislu geometrije desne komore u postoperativnom periodu; 10) pacijenti sa većim brojem dodatnih procedura imali su najbolje odgovore u smislu geometrije desne komore u postoperativnom periodu [47,48].

Hirurška zamjena plućne valvule udružena je sa značajnim smanjenjem volumena desne komore i povećanjem sistolne funkcije desne i lijeve komore, skraćanjem trajanja QRS, poboljšanjem simptoma i funkcionalne klase NYHA [48]. Vrijeme zamjene plućne valvule je predmet debata zbog neusaglašenih stavova vezanih za kriterijume gdje većina istraživača koristi end-dijastolni volumen desne komore indeksiran na površinu tijela, dok drugi koriste odnos end-dijastolnog volumena desne i lijeve komore [49].

## Zaključak

Napredak u pedijatrijskoj kardiologiji i kardiologiji i revolucionarne promjene u praćenju i liječenju pacijenata omogućio je većini pacijenata sa TOF da prežive do odraslog doba. Međutim, unaprijeđene hirurške procedure ipak ne omogućavaju savršenu restauraciju normalnih anatomskih i funkcionalnih odnosa, tako da je za većinu pacijenata potrebno doživotno praćenje i mnogi zahtijevaju kasnije intervencije zbog rezidualnih strukturnih i hemodinamskih abnormalnosti.

Najčešća postoperativna komplikacija kod pacijenata nakon operacije TOF je pulmonalna regurgitacija koja je povezana sa progresivnom dilatacijom desne komore koja dovodi do poremećaja njenje sistolne funkcije, a preko ventrikulo-ventrikularne interreakcije utiče i na globalnu funkciju lijeve komore. Dilatacija desne komore odgovorna je za aritmije, intoleranciju fizičkog napora, srčanu insuficijenciju i smrt.

Međutim, u kliničkoj praksi pojavljuju se i

pacijenti sa umjerenom pulmonalnom regurgitacijom i disfunkcijom desne komore koja može biti uzrokovana oštećenjem miokarda tokom operacije, trikuspidalnom insuficijencijom, prisustvom šantova i brojnim drugim uzrocima. Sa druge strane, tokom postoperativne evaluacije se nađu pacijenti koji imaju veliku pulmonalnu regurgitaciju, a normalnu veličinu i funkciju desne komore i ne zahtijevaju reintervenciju. Adaptivni odgovor desne komore na volumen opterećenja koji je posljedica pulmonalne regurgitacije ne zavisi samo od stepena i dužine trajanja pulmonalne regurgitacije nego i od karakteristika desne komore i plućnih arterija. Volumen opterećenje desne komore uzrokuje povećanje enddiastolnog volumena desne komore, ali vremenom i povećanje endsistolnog volumena desne komore, što vodi progresivnom pogoršanju funkcije miokarda. U odraslom dobu loša adaptacija hipertrofisane i nekomplijantne desne komore na prekomjerno volumen opterećenje signifikantne pulmonalne

regurgitacije dovodi do progresivne disfunkcije i oštećenja desnog srca.

Hirurško popravljavanje TOF kod starije djece povezano je sa više operativnih komplikacija kao što su krvarenje, disfunkcija desne komore, sindrom niskog kardijalnog autputa, aritmije pa čak i smrtnost. Prednosti ranog popravka uključuju sprečavanje oštećenja organa hipoksijom, očuvanje miokarda, prevencije hipertrofije desne komore, fibroze, a u nekim slučajevima i poboljšanje razvoja plućnih arterija i pluća.

Kod odraslih pacijenata operisanih od TOF nakon zamjene plućne valvule dolazi do brzog poboljšanja sistolne funkcije dok je za poboljšanje diastolne funkcije potrebno duže vremena.

Kod pacijenata operisanih od TOF česti su poremećaji ritma: blok desne grane sa produženjem QRS kompleksa su prisutni kod većine pacijenata, a aatrijalni flater ili fibrilacija i ventrikularna tahikardija se pojavljuju tek u trećoj ili četvrtoj deceniji života.

**Izvor finansiranja.** Autori nisu dobili sredstva namijenjena ovom istraživanju.

**Etičko odobrenje.** Članak ne sadrži nijednu studiju sa ljudima koju je izveo bilo ko od autora.

**Sukob interesa.** Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

**Funding source.** The authors received no specific funding for this work.

**Ethical approval.** This article does not contain any studies with human participants performed by any of the authors.

**Conflicts of interest.** The authors declare no conflict of interest

## Literatura

1. Apitz C, Webb GD, Redington AN. Tetralogy of Fallot. *Lancet* 2009;374:1462-71.
2. Shinebourne EA, Anderson RH. Fallot's tetralogy. In: Paediatric cardiology. Anderson RH, Baker EJ, Macartney FJ, Rigby ML, Shinebourne EA, Tynan M, eds. 2nd edn. Toronto: Churchill Livingstone; 2002.
3. Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA, et al. A population-based study of the 22q11. 2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics* 2003;112(1):101-7.
4. Gioli-Pereira L, Pereira AC, Bergara D, Mesquita S, Lopes AA, Krieger JE. Frequency of 22q11. 2 microdeletion in sporadic non-syndromic tetralogy of Fallot cases. *Int J Cardiol* 2008;126(3):374-8.
5. Bassett AS, Chow EW, Husted J, Weksberg R, Caluseriu O, Webb GD, et al. Clinical features of 78 adults with 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 2005;138(4):307-13.
6. Geva T, Sandweiss BM, Gauvreau K, Lock JE, Powell AJ. Factors associated with impaired clinical status in long-term survivors of tetralogy of Fallot repair evaluated by cardiac magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(6):1068-74.
7. Norgard G, Gatzoulis MA, Moraes F, Lincoln C, Shore DF, Shinebourne EA, et al. Relationship between type of outflow tract repair and postoperative right ventricular diastolic physiology in tetralogy of Fallot: implications for long-term outcome. *Circulation* 1996;94(12):3276-80.
8. Chowdhury UK, Sathia S, Ray R, Singh R, Pradeep KK, Venugopal P. Histopathology of the right ventricular outflow tract and its relationship to clinical outcomes and arrhythmias in patients with tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132(2):270-7.
9. Valente AM, Cook S, Festa P, Ko HH, Krishnamurthy R, Taylor AM, Warnes CA, Kreutzer J, Geva T. Multimodality imaging guidelines for patients

- with repaired tetralogy of fallot: a report from the American Society of Echocardiography: developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and the Society for Pediatric Radiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27(2):111-41.
10. Moon TJ, Choueiter N, Geva T, Valente AM, Gauvreau K, Harrild DM. Relation of biventricular strain and dyssynchrony in repaired tetralogy of fallot measured by cardiac magnetic resonance to death and sustained ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 2015;115(5):676-80.
  11. Geva T. Repaired tetralogy of Fallot: the roles of cardiovascular magnetic resonance in evaluating pathophysiology and for pulmonary valve replacement decision support. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;13(9).
  12. Geva T. MRI Is the preferred method for evaluating right ventricular size and function in patients with congenital heart disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7(1):190-7.
  13. Focardi M, Cameli M, Carbone SF, Massoni A, De Vito R, Lissi M, et al. Traditional and innovative echocardiographic parameters for the analysis of right ventricular performance in comparison with cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(1):47-52.
  14. Kempny A, Fernández-Jiménez R, Orwat S, Schuler P, Bunck AC, Maintz D, et al. Quantification of biventricular myocardial function using cardiac magnetic resonance feature tracking, endocardial border delineation and echocardiographic speckle tracking in patients with repaired tetralogy of fallot and healthy control. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:32.
  15. Karl TR, Sano S, Pornviliwan S, Mee RB. Tetralogy of Fallot: favorable outcome of nonneonatal transatrial, transpulmonary repair. *Ann Thorac Surg* 1992;54(5):903-7.
  16. Kirklin JW, Blackstone EH, Pacifico AD, Kirklin JK, Barger JL. Risk factors for early and late failure after repair of tetralogy of Fallot, and their neutralization. *Thorac Cardiovasc Surg* 1984;32(4):208-14.
  17. Villafañe J, Feinstein JA, Jenkins KJ, Vincent RN, Walsh EP, Dubin AM, et al. Hot topics in tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(23):2155-66.
  18. Kirklin JW, Blackstone EH, Pacifico AD, Kirklin JK, Barger JL. Risk factors for early and late failure after repair of tetralogy of Fallot, and their neutralization. *Thorac Cardiovasc Surg* 1984;32(4):208-14.
  19. Chen S, Keegan J, Dowsey AW, Ismail T, Wage R, Li W, et al. Cardiovascular magnetic resonance tagging of the right ventricular free wall for the assessment of long axis myocardial function in congenital heart disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;13:80.
  20. Geva T. Cardiac magnetic resonance is the preferred method for evaluating right ventricular size and function in patients with congenital heart disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7(1):190-7.
  21. Alghamdi MH, Mertens L, Lee W, Yoo SJ, Grosse-Wortmann L. Longitudinal right ventricular function is a better predictor of right ventricular contribution to exercise performance than global or outflow tract ejection fraction in tetralogy of Fallot: A combined echocardiography and magnetic resonance study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14(3):235-9.
  22. Winter MM, Bernink FJ, Groenink M, Bouma BJ, van Dijk AP, Helbing WA, et al. Evaluating the systemic right ventricle by CMR: the importance of consistent and reproducible delineation of the cavity. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10(1):40.
  23. Spiewak M, Małek LA, Petryka J, Mazurkiewicz L, Werys K, Biernacka EK, et al. Repaired tetralogy of Fallot: Ratio of right ventricular volume to left ventricular volume as a marker of right ventricular dilatation. *Radiology* 2012;265(1):78-86.
  24. Yao Q, Hu X, Shen Q, Qiao Z, Pa M, Qian B, et al. Differential effect of the ratio of right ventricular volume to left ventricular volume in children with repaired tetralogy of Fallot. *Cardiology* 2016;133:135-40.
  25. Kato A, Drolet C, Yoo S, Redington AN, Grosse-Wortmann A, Grosse-Wortmann L. Vicious circle between progressive right ventricular dilatation and pulmonary regurgitation in patients after tetralogy of Fallot repair? Right heart enlargement promotes flow reversal in the left pulmonary artery. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016;18:34.
  26. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, et al. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet* 2000;356(9234):975-81.
  27. Valente AM, Gauvreau K, Assenza GE, Babu-Narayan SV, Evans SP, Gatzoulis M, et al. Rationale and design of an International Multicenter Registry of patients with repaired tetralogy of Fallot to define risk factors for late adverse outcomes: the INDICATOR cohort. *Pediatr Cardiol* 2013;34(1):95-104.
  28. Frigiola A, Tsang V, Bull C, Coats L, Khambadkone S, Derrick G, et al. Biventricular response after pulmonary valve replacement for right ventricular outflow tract dysfunction: is age a predictor of outcome?. *Circulation* 2008;118(14 suppl 1):S182-90.
  29. Muzzarelli S, Ordovas KG, Cannavale G, Meadows AK, Higgins CB. Tetralogy of Fallot: impact of the excursion of the interventricular septum on left ventricular systolic function and fibrosis after surgical repair. *Radiology* 2011;259(2):375-83.



30. Van Arsdell GS, Maharaj GS, Tom J, Rao VK, Coles JG, Freedom RM, et al. What is the optimal age for repair of tetralogy of Fallot?. *Circulation* 2000;102 (suppl 3):iii-123.
31. Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes Jr JF. Pathophysiology of congenital heart disease in the adult: part I: Shunt lesions. *Circulation* 2008;117(8):1090-9.
32. Cullen S, Shore D, Redington A. Characterization of right ventricular diastolic performance after complete repair of tetralogy of Fallot: restrictive physiology predicts slow postoperative recovery. *Circulation* 1995;91(6):1782-9.
33. Cavalcanti PE, Sá MP, Santos CA, Esmeraldo IM, de Escobar RR, de Menezes AM, et al. Pulmonary valve replacement after operative repair of tetralogy of Fallot: meta-analysis and meta-regression of 3,118 patients from 48 studies. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(23):2227-43.
34. Kuehne T, Saeed M, Gleason K, Turner D, Teitel D, Higgins CB, Moore P. Effects of pulmonary insufficiency on biventricular function in the developing heart of growing swine. *Circulation* 2003;108(16):2007-13.
35. Van Straten A, Vliegen HW, Hazekamp MG, Bax JJ, Schoof PH, Ottenkamp J, et al. Right ventricular function after pulmonary valve replacement in patients with tetralogy of Fallot. *Radiology* 2004;233(3):824-9.
36. Davlouros PA, Kilner PJ, Hornung TS, Li W, Francis JM, Moon JC, et al. Right ventricular function in adults with repaired tetralogy of Fallot assessed with cardiovascular magnetic resonance imaging: detrimental role of right ventricular outflow aneurysms or akinesia and adverse right-to-left ventricular interaction. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(11):2044-52.
37. Frigiola A, Tsang V, Nordmeyer J, Lurz P, van Doorn C, Taylor AM, et al. Current approaches to pulmonary regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34(3):576-81.
38. Therrien J, Provost Y, Merchant N, Williams W, Colman J, Webb G. Optimal timing for pulmonary valve replacement in adults after tetralogy of Fallot repair. *Am J Cardiol* 2005;95(6):779-82.
39. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. *Radiology* 2003;226(1):24-8
40. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation* 2008;117(13):1717-31.
41. Bankier AA, Levine D, Halpern EF, Kressel HY. Consensus interpretation in imaging research: is there a better way? *Radiology* 2010;257(1):14-7.
42. Graham TP. Ventricular performance in adults after operation for congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1982;50(3):612-20.
43. Diller GP, Kempny A, Liodakis E, Alonso-Gonzalez R, Inuzuka R, Uebing A, et al. Left ventricular longitudinal function predicts life-threatening ventricular arrhythmia and death in adults with repaired tetralogy of Fallot. *Circulation* 2012;125:2440-6.
44. Menon SC, Kaza AK, Puchalski MD. Effect of ventricular size and function on exercise performance and the electrocardiogram in repaired tetralogy of Fallot with pure pulmonary regurgitation. *Ann Pediatr Cardiol* 2012;5(2):151
45. Therrien J, Provost Y, Merchant N, Williams W, Colman J, Webb G. Optimal timing for pulmonary valve replacement in adults after tetralogy of Fallot repair. *Am J Cardiol* 2005;95(6):779-82.
46. Garson A, McNamara DG. Sudden death in a paediatric cardiology population: relationship to prior arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1988;5:134B-37B
47. Prakash A, Powell AJ, Geva T. Multimodality non-invasive imaging for assessment of congenital heart disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3(1):112-25.
48. Cavalcanti PEF, Oliveira Sá MPB, Santos CA, Esmeraldo IM, de Escobar RR, de Menezes AM, et al. Pulmonary valve replacement after operative repair of tetralogy of Fallot meta-analysis and meta-regression of 3,118 patients ,from 48 studies. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(23):2227-43.
49. Geva T, Gauvreau K, Powell AJ, Cecchin F, Rhodes J, Geva J, et al. Randomized trial of pulmonary valve replacement with and without right ventricular remodeling surgery. *Circulation* 2010;122(11 suppl 1):S201-8.
50. Milinković B. Parametri magnetne rezonance srca koji najbolje determinišu stepen remodelovanja i disfunkcije desnog srca kod bolesnika operisanih od Tetralogiae Fallot. Doktorska disertacija. Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Medicinski fakultet Foča, 2018.

## Clinical characteristics, prognosis and outcome of patients with repaired tetralogy of Fallot

Biljana Milinković<sup>1</sup>, Dejan Bokonjić<sup>2</sup>, Bojan N. Joksimović<sup>2</sup>, Vladimir Čančar<sup>1</sup>, Nada Avram<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University Hospital Foča, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>2</sup>University of East Sarajevo, Faculty of Medicine, Foča, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Progress in diagnosis and treatment has led to a significant improvement in the fate of children born with tetralogy of Fallot, with the perioperative mortality of 2-3% and a 30-year survival rate of 90%. However, the majority of these patients have residual postoperative morphological and hemodynamic disorders, as well as heart rhythm disorders, primarily due to the volume loading of the right ventricle caused by chronic pulmonary regurgitation. Improved surgical techniques have reduced early mortality to less than 3%, but the annual mortality rate has increased 20-30 years after initial surgical remediation, mainly due to unwanted cardiac events. In longitudinal monitoring of patients after repair of tetralogy of Fallot, early detection of morphological and hemodynamic residual disorders both in asymptomatic and symptomatic patients is of great importance. The purpose of this is a timely identification of new therapeutic measures (e.g. pulmonary valve replacement) in order to improve the course and outcome of treatment. Cardiovascular magnetic resonance imaging is a diagnostic method that provides the most precise and accurate estimation of individual parameters of cardiac dysfunction and poor outcomes. Furthermore, it plays a significant role in defining the predictive ability of individual parameters. Previous research has shown that the increase in mortality risk coincides with progressive dilation and right ventricular dysfunction, by means of ventriculo-ventricular interaction and left ventricular dysfunction. Identification of parameters that can predict the high-risk patients for future unwanted cardiac events such as ventricular tachycardia and cardiac insufficiency can assist the customization of a therapeutic approach leading to improvement in quality of life and patient's survival rate.

**Keywords:** tetralogy of Fallot, right ventricular dysfunction, cardiovascular magnetic resonance imaging, prognosis

*Za praksu*

## Sprečavanje prenošenja virusnih infekcija u stomatološkoj praksi

**Jovana Hrisa Samardžija,  
Biljana Mijović,  
Marina Milinković**

Univerzitet u Istočnom Sarajevu,  
Medicinski fakultet Foča, Republika  
Srpska, Bosna i Hercegovina

Primljen – Received: 19/11/2018  
Prihvaćen – Accepted: 07/05/2019

*Adresa autora:*  
*Dr Jovana Hrisa Samardžija*  
*Kralja Petra I br 6, 73300 Foča*  
*jovanahrisa@hotmail.com*

**Copyright:** ©2019 Hrisa Samardžija J, et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

### Kratak sadržaj

Virus hepatitisa B (HBV), virus hepatitisa C (HCV) i virus humane imunodeficijencije (HIV) predstavljaju patogene koji se prenose krvlju i od posebnog su interesa za stomatološki tim. U stomatološkoj ordinaciji HBV, HCV i HIV se mogu prenijeti direktnim kontaktom sa krvlju i pljuvačkom koja ima primjesa krvi, ili indirektnim kontaktom sa inficiranim instrumentima tokom i nakon rada. Upotreba oštih instrumenata pri radu, te susretanje sa pacijentima koji trpe bol i stres predstavljaju faktore rizika za nastanak ekspozicijskih incidenata. Zbog toga se moraju preduzeti i dosljedno sprovesti mjere zaštite od virusnih infekcija. Specifična zaštita protiv HBV je vakcina. Nespecifična zaštita podrazumjeva zaštitu osoblja, pacijenata, specifičan odnos u radu sa kontaminiranim instrumentima, specifičnu higijenu radnih površina i opreme u ordinaciji i zbrinjavanje medicinskog otpada. Prevencija ekspozicije je primarna strategija za smanjenje profesionalno nastalih infekcija, a pored toga, za HBV, HCV i HIV infekciju propisana je postekspozicijska profilaksa čija primjena ima zadovoljavajuću efikasnost.

**Ključne riječi:** virusi hepatitisa B i C, virus humane imunodeficijencije, stomatološka služba, specifične i nespecifične mjere zaštite

### Uvod

Rizik od infekcija koje se prenose krvlju (virusi hepatitisa B, C i humane imunodeficijencije) među zdravstvenim radnicima i dalje predstavlja problem u zemljama u razvoju.

Virus hepatitisa B (HBV) je hepatotropni DNK virus, složene strukture koji je veoma otporan u spoljnoj sredini. Viremija HBV postoji u inkubacionom periodu, koji traje od 30 do 180 dana, i u akutnoj fazi hepatitisa, ali može opstati kod 5–10% odraslih osoba dugo, čak i čitavog života. Perzistencija HBV tokom života češće se javlja kod djece koja su zaražena HBV perinatalnom transmisijom od majke [1].

Virus hepatitisa C (HCV) je hepatotropni RNK virus. Klinička slika akutnog virusnog hepatitisa C razvija se poslije asimptomatske inkubacije, koja traje od 15 do 150 dana, najčešće oko 50 dana. Za razliku od HBV, HCV se slabo razmnožava u organizmu čovjeka pa je količina virusnih čestica u krvi veoma mala (1,000–100,000 zaraženih čestica u mililitru krvi) [1].

Virus humane imunodeficijencije (HIV) pripada grupi retrovirusa iz familije lentivirusa, koji se sastoji od lipoproteinskog omotača i jednolančane RNK. Broj infektivnih čestica u tkivnoj tečnosti zavisi od stadijuma HIV infekcije i od toga da li pacijent prima visokoaktivnu antiretrovirusnu terapiju (HAART). Poznato je da je taj broj i u najvirulentnijem stadijumu značajno manji od broja infektivnih čestica kod HBV i HCV infekcije [2, 3].

Cilj rada je ukazati na načine prenošenja i predstaviti mjere prevencije i zaštite od infekcija virusima HIV, HBV i HCV u stomatološkoj praksi.

### Epidemiološki podaci o učestalosti HBV, HCV i HIV infekcije u svijetu i regionu

Na osnovu podataka Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), u 2015. godini u svijetu je registrovano oko 257 miliona ljudi sa hroničnom HBV infekcijom i 71 milion ljudi sa hroničnom HCV infekcijom [4]. Prema procjenama Zajedničkog programa Ujedinjenih naroda za borbu protiv HIV/AIDS (UNAIDS-a) u svijetu je krajem 2015. godine registrovano skoro 37 miliona osoba sa HIV infekcijom. Prema podacima Evropskog centra za sprečavanje i kontrolu bolesti (ECDC) i SZO u 2015. godini u regionu Evrope dijagnostikovano je novih 153 407 osoba inficiranih HIV, uključujući 98 177 slučajeva u Rusiji što čini 64% svih slučajeva u Evropi [5].

Pretpostavlja se da je broj zaraženih ljudi sa HBV i HCV u Srbiji oko 500 000. Prema dostupnim podacima, Srbija pripada grupi zemalja sa prosječnom incidencom hroničnih hepatitisa i to 4,1/100 000 stanovnika za hepatitis B i 7,7/100 000 stanovnika za hepatitis C [6]. Što se tiče HIV infekcija, u periodu od 1985. do 2015. godine registrovano je 3480 zaraženih u Republici Srbiji [7].

### Načini prenošenja virusnih infekcija u stomatološkoj praksi

Doktori stomatologije i ostali zdravstveni radnici u stomatološkom timu svakodnevno su izloženi ekspozicijskim incidentima, odnosno incidentima u kojima može doći do infekcije virusima koji se prenose krvlju. Ekspozicijski incident definiše se kao kontakt s krvlju, drugim tjelesnim tečnostima

ili tkivima bolesnika (perkutani kontakt ili povreda) koji nastaje nakon uboda oštrim predmetima (endodonski instrumenti, šuplje igle, injekcione igle, stomatološka sonda, poluga, kliješta, skalpel, makaze, boreri, itd).

Upotreba oštih instrumenata pri radu te susretanje s pacijentima koji trpe bol i stres doprinose nastanku incidenata ove vrste. HBV, HCV i HIV su glavni patogeni koji se prenose krvlju od interesa za stomatološko osoblje [8]. Ekspozicijski incidenti su najčešći oblik povređivanja stomatologa čemu doprinosi i činjenica da stomatolozi rade u ograničenom području, pri smanjenoj vidljivosti i da često koriste oštre predmete [9-12]. Na osnovu istraživanja Duspara i saradnika [13] iz 2015. godine, najučestaliji uzroci ekspozicijskog incidenta u stomatološkoj ordinaciji su: nepredviđena reakcija bolesnika (30%) i žurba prilikom izvođenja postupka (24%). Nepažnja i umor stomatologa (ukupno 21%) bili su sljedeća dva bitna faktora koja dovode do ekspozicijskog incidenta čime se pokazuje deficit stomatološkog kadra u odnosu na broj stanovnika koji ima potrebu za stomatološkim intervencijama [13]. Mnoge studije su u saglasnosti sa navedenim uzrocima ekspozicijskog incidenta kao faktorom rizika za prenos HBV infekcije [14-16].

Prema procjenama SZO incidenca povreda oštrim predmetima među zdravstvenim radnicima regiona Jugoistočne Evrope iznosi 0,64 incidenta po jednom zaposlenom [17]. Epidemiološki podaci otkrivaju sljedeće prevalencije profesionalnih infekcija putem pacijentove krvi kod zdravstvenog osoblja nakon incidenata: HBV infekcija 30%, HCV infekcija 3% i HIV infekcija 0,3% [9]. Virusne infekcije se mogu prenijeti u stomatološkoj ordinaciji, direktnim kontaktom sa krvlju i pljuvačkom pacijenata, ili na indirektni način, kontaktom sa inficiranim instrumentima tokom i nakon rada [18].

Prvi dokumentovani primjeri prenosa virusnih infekcija u stomatološkoj praksi bili su prije više od tri decenije. U Indijani je 1980-tih godina registrovana epidemija hepatitisa B sa devet obojelih. Osmoro su bili pacijenti istog stomatologa, koji je i sam imao hepatitis B, mada to nije znao, s obzirom na to da je infekcija bila asimptomatska [19]. Američki Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC) opisao je u julu 1990. godine

slučaj mlade djevojke sa Floride, kod koje se razvila HIV infekcija. Kako su svi drugi mogući načini zaražavanja bili odbačeni, postavljena je sumnja da se pacijentkinja zarazila dvije godine ranije, nakon invazivne stomatološke procedure (ekstrakcija dva zuba) koju je uradio stomatolog obolio od AIDS-a [20]. Nakon postavljanja sumnje na transmisiju infekcije u stomatološkoj ordinaciji, stomatolog je uputio otvoreno pismo za 591 svog pacijenta, pozivajući ih da se što prije testiraju na HIV. Dva pacijenta su bila seropozitivna. Od strane javnozdravstvene službe Floride identifikovano je još oko 1100 pacijenata koji su kontaktirani, od kojih 141 testiran i svi su bili negativni [21]. Ipak, naknadnim ispitivanjem HIV infekcija je dokazana kod još tri pacijenta [21, 22].

Međutim, jedna studija u Turskoj Otkun i saradnika [23], iz 2005. godine, pokazuje stomatološki tretman kao nerizični faktor za HBV infekciju kod djece. Ozer i saradnici [24] su ponovili ovu studiju u Turskoj 2011. godine na 129 pacijenata i 219 kontrolnih ispitanika, i došli do zaključka da je učestalost stomatološkog tretmana bila veća u HBV pozitivnoj grupi, ali ona nije bila statistički značajna. U indijskoj studiji, Jagannathana i saradnika [25] našli su nepovezanost između statusa hepatitis B površinskog antigena (HbsAg) i stomatološkog tretmana grupe od 71 HBV pozitivnih davalaca krvi u Bangloru nakon multivarijantne analize.

## Mjere zaštite od virusnih infekcija

Zaštitne mjere od virusnih infekcija obuhvataju specifične i nespecifične mjere zaštite. Specifična zaštita je vakcina, i ona postoji samo za HBV, ali ne i za HCV i HIV. Nespecifične mjere zaštite podrazumjevaju mjere zaštite stomatološkog osoblja i mjere za zaštitu pacijenata, specifičan odnos u radu sa kontaminiranim instrumentima i specifičnu higijenu radnih površina i opreme u ordinaciji i zbrinjavanje medicinskog otpada [26-29].

Zaštita osoblja uključuje:

- obavezno korišćenje rukavica za jednokratnu upotrebu, zaštitnih maski i zaštitnih naočara (najbolje vizir);
- pranje ruku neposredno prije stavljanja i odmah poslije skidanja rukavica, brisati ruke kompresom za jednokratnu upotrebu

ili sušiti toplim vazduhom;

- rukavice i masku mijenjati poslije svakog pacijenta ili tokom procedure ako se primijeti njihovo oštećenje;
- ruke dezinfikovati namjenskim dezinficijensima;
- obavezno korišćenje koferdama prilikom endodontske, odnosno restaurativne procedure [26, 27, 29].

Zaštita pacijenta podrazumjeva obavezno korišćenje:

- rukavica za jednokratnu upotrebu i zaštitnih maski od strane stomatologa i stomatološke sestre;
- špriceva i igala za jednokratnu upotrebu,
- jednokratnih plastičnih sisaljki i čaša i papirnih kompresa za pacijente [26, 29].

Postupak rada sa kontaminiranim instrumentima je specifičan i podrazumjeva:

- bacanje svih instrumenata za jednokratnu upotrebu nakon korišćenja, prema pravilima odlaganja medicinskog otpada;
- potapanje svih stomatoloških instrumenata za višekratnu upotrebu (osim nasadnih instrumenata) u namjenski dezinficijens (dezinficijens koristiti prema uputstvu proizvođača, obavezno bez prisustva aldehida);
- ispiranje instrumenata vodom i ubacivanje instrumenta u ultrasoničnu kadu sa dezinficijensom (koristiti isključivo dezinficijense za ultrasoničnu kadu prema uputstvu proizvođača);
- ponovno ispiranje instrumenata vodom;
- pripremu instrumenata za sterilizaciju (osušiti, pakovati u odgovarajuće kese ili folije, kutije za sterilizaciju);
- sterilizaciju instrumenata;
- nasadne instrumente poslije upotrebe prebrisati odgovarajućim dezinficijensom, podmazati prije sterilizacije i obavezno sterilisati poslije svakog pacijenta u autoklavu (obavezno pratiti uputstva proizvođača kako bi se obezbijedili efikasnost sterilizacije i trajnost instrumenta); preporučuje se korišćenje autoklava klase B (mogućnost sterilizacije svih vr-

sta instrumenata, materijala i opreme u stomatološkoj praksi)

- kontrolisanje sterilizacije indikatorima sterilizacije: 1. mehaničkim (svako pakovanje), 2. hemijskim (svako pakovanje), 3. biološkim (bar jednom nedjeljno) [26].

Mnoge studije potvrđuju da kontinuirano obrazovanje o postupcima sterilizacije daje bolje rezultate u pogledu efikasnosti same sterilizacije, a sve to sa ciljem sprečavanja prenošenja infekcija u stomatološkim ordinacijama [30-32].

Čuvanje instrumenata:

- Svi instrumenti se moraju čuvati upakovani prema uputstvu proizvođača folija i kesa za pakovanje instrumenata ili u metalnim kutijama u kojima su sterilisani (suva sterilizacija) da bi ostali sterilni;
- Poželjno je imati posebnu prostoriju za sterilizaciju zbog kontrole procesa i sigurnosti osoblja. Radi sprečavanja ukrštene kontaminacije prostor bi trebalo podijeliti na prostor za čišćenje, pakovanje, sterilizaciju i čuvanje instrumenata [26].

Higijena radnih površina, svih dijelova stolice i radnog prostora stomatološke ordinacije podrazumjeva:

- sve radne površine, opremu i dijelove stolice prebrisati odgovarajućim dezinficijensom (prema uputstvu proizvođača), poslije svakog primljenog pacijenta;
- po završetku radnog vremena obavezna je dezinfekcija crijeva sistema za aspiraciju odgovarajućim dezinficijensom (prema uputstvu proizvođača) i čišćenje podova i zidova stomatološke ordinacije odgovarajućim dezinficijensom [26, 29].

Ukoliko i pored svih mjera zaštite dođe do povrijeđivanja tokom stomatološke intervencije, potrebno je pristupiti po sljedećim propisanim pravilima.

## Postupci nakon ekspozicije

Prvi postupak poslije ekspozicije stomatologa ili stomatološke sestre krvi ili tjelesnim tečnostima je detaljno pranje kontaminiranog predje-

la vodom i sapunom, kada se radi o koži, kao i ispiranje izložene sluzokože velikom količinom vode. Primjena dezinfekcionih i antiseptičkih sredstava se ne preporučuje. Potrebno je popuniti upitnik koji sadrži sve neophodne detalje o nastalom incidentu kao i o zdravstvenom stanju izvora infekcije i povrijeđene osobe [33].

**Procjena izvora.** U zavisnosti od vrste tjelesne tečnosti, tipa ekspozicije i ozbiljnosti povrede, procjenjuje se potencijalni rizik od transmisije HBV, HCV i HIV infekcija. Najveći rizik od razvoja infekcije nosi duboki ubod na šiljati instrument lumenom (igle), dok površna povreda predmetom bez lumena i ekspozicija sluzokože nose manji rizik [34-36]. Ukoliko je HBV, HCV i HIV status potencijalnog izvora nepoznat, osobu koja je izvor infekcije neophodno je informisati o incidentu i nakon savjetovanja predložiti testiranje na prisustvo antitijela, na infekcije prenosive putem krvi i drugim tjelesnim tečnostima, uz potpisivanje informisanog pristanka, poštovanjem principa povjerljivosti [37, 38].

**Profilaksa poslije ekspozicije virusu hepatitisa B.** Prema Pravilniku o imunizaciji i načinu zaštite lijekovima Republike Srbije, obavezna vakcinacija protiv hepatitisa B sprovodi se kod svih nevakcinisanih i nepotpuno vakcinisanih lica koja rade u zdravstvenim ustanovama, uključujući i učenike i studente zdravstvenog usmjerenja, koji dolaze u neposredan kontakt s infektivnim materijalom [38]. Ukoliko stomatolog ili stomatološka sestra nisu vakcinisani, protokol postekspozicijske profilakse (PEP) za prevenciju HBV infekcije treba započeti odmah, a najkasnije u roku od 12 do 24 sata nakon ekspozicije. U slučaju da je izvor infekcije hepatitis B surface (HBs) antigen pozitivan, terapijski protokol se započinje primjenom višestrukih doza hiperimunog gamaglobulina protiv hepatitisa B u količini od 0,06 mL/kg tjelesne težine intramuskularno i inicijalnom vakcinacijom za HBV. Hiperimunni gamaglobulin protiv hepatitisa B primjenjuje se istovremeno s prvom dozom vakcine (nulti dan). Ukoliko je izvor HBs antigen negativan ili nepoznat, potrebno je sprovesti samo vakcinaciju. Ukoliko je stomatolog ili stomatološka sestra prethodno vakcinisani i imaju adekvatan nivo serumskih antitijela na HBs antigen (anti HBs  $\geq$  10 IU/mL), bez obzira na HBs status izvora, nije

neophodna primjena PEP. Ukoliko su stomatolog ili stomatološka sestra vakcinisani, ali je nivo antitijela na HBs antigen  $< 10$  IU/mL, u slučaju HBs antigen pozitivnog izvora, preporučuje se jednokratna primjena hiperimunog gamaglobulina protiv hepatitisa B i revakcinacija na HBV [40]. Kada je hiperimuni gamaglobulin protiv hepatitisa B nedostupan, može se pristupiti brozom šemi vakcinacije – 0, 7, 21. dan i četvrta doza u 12. mjesecu [39].

**Profilaksa poslije ekspozicije virusu hepatitisa C.** Svi iz stomatološkog tima koji se brinu o HCV pozitivnim bolesnicima moraju biti informisani o riziku od nastanka HCV infekcije. Nakon perkutane povrede i ekspozicije mukoze preporučuju se sljedeći postupci: testiranje izvora na prisustvo anti-HCV antitijela (nakon savjetovanja); kod zdravstvenog radnika koji je bio izložen HCV pozitivnom izvoru uraditi bazno testiranje na anti-HCV i odrediti vrijednosti ALT; ponoviti testiranje nakon 4–6 mjeseci. Za ranu dijagnozu HCV infekcije testiranje na HCV-RNK može se sprovesti 4–6 nedjelja nakon akcidenta. Sve pozitivne anti-HCV rezultate neophodno je potvrditi koristeći rekombinantnu imunoblot tehniku. Imunoglobulini i antivirusni lijekovi ne preporučuju se u okviru PEP nakon ekspozicije HCV pozitivnom krvi [39].

**Postekspozicijska profilaksa nakon ekspozicije virusu HIV.** Rezultati mnogobrojnih studija o patogenezi HIV infekcije potvrđuju da do infekcije ne dolazi odmah nakon kontakta s virusom. HIV za 48 sati dolazi do regionalnih limfnih žlijezda, pa se taj period uzima kao vrijeme do kada zdravstveni radnik treba da primi terapiju.

Preporuka u okviru PEP režima je primjena dva ili više antiretrovirusnih lijekova, na osnovu procjene rizika od transmisije HIV u zavisnosti od vrste ekspozicije (perkutane povrede, ekspozicija mukoze i neintaktne kože) i HIV statusa potencijalnog izvora infekcije [40, 41]. Izbor antiretrovirusnih lijekova zavisi od toga da li je izvor (bolesnik) uzimao lijekove. Ukoliko je izvor-bolesnik inficiran HIV-om i liječi se antiretrovirusnom terapijom, potrebno je uraditi test genotipizacije (samo ako je HIV RNK  $> 1\ 000$  kopija/ $\mu$ L) [42]. Prema SZO, protokol primjene dva lijeka preporučuje se u slučajevima ekspozicije mukoza i

neintaktne kože, ukoliko je izvor HIV pozitivan, bez obzira na stadijum infekcije. Isti protokol preporučuje se i kada se ne zna HIV status potencijalnog izvora infekcije, ali je zdravstveni radnik bio u kontaktu s velikim volumenom krvi. Tada se najčešće primjenjuju kombinacije dva lijeka iz grupe nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (NIRT): zidovudin (AZT) i lamivudin (3TC), u trajanju od četiri nedjelje [41].

Neuspjeh primjene postekspozicijske profilakse može se dogoditi zbog rezistencije na upotrebljene lijekove, kašnjenje sa primjenom PEP-a, i kada je u pitanju veliki inokulum (vrsta i količina potencijalno inficirane količine) i nedovoljna dužina primjene PEP [43].

### Sprovođenje mjera zaštite od virusnih infekcija u stomatološkoj praksi i njihov značaj

Zaštitne mjere protiv profesionalnih virusnih infekcija kod stomatoloških radnika su obavezne. Mnoge studije bavile su se ispitivanjem znanja stomatologa i studenata stomatologije o prenošenju virusnih infekcija u stomatološkoj ordinaciji [44-49]. Većina ispitanika je upoznata sa putevima transmisije i načinima zaštite. Mada, potrebno je više informisanosti o postekspozicijskoj profilaksi.

Epidemiološka studija presjeka iz Kine ocijenila je strategiju vakcinacije kao korisnu u smanjivanju broja seropozitivnih osoba [50]. Retrospektivna studija Yamasaki i saradnika [51], ukazuje da 3 647 (1,1%) od 323 799 krvnih donora su anti-HBc-pozitivni. Interesantno je da je serokonverzija na anti-HBc značajno povećana kod stomatoloških radnika (12,1%) nego ostalih donora krvi ( $p < 0,05$ ).

Status vakcinacije i korišćenje sredstava za ličnu zaštitu (rukavice, naočare, maske) kod stomatološkog osoblja istraživali su Ramich i saradnici [52]. Rezultati navedene studije su sljedeći: od 178 zaposlenih i 234 studenata, 94% je bilo potpuno vakcinisano, 1,1% nisu vakcinisani, a 4,7% nije odgovorilo. Sadašnji anti-HBs bili su poznati samo za 20,7% ispitanika, dok 77,2% nisu bili poznati. Zaštitne rukavice u toku rada nosi ukupno 259 (93,8%) osoba uključenih u ovu stu-

diju. Pedeset procenata studenata, 13% stomatologa i 45% pomoćnika nisu znali standardizovanu proceduru PEP.

Istraživanje Nagao i saradnika [53] ispitalo je infekciju virusnog hepatitisa kod stomatologa u regionima sa visokom prevalencijom HCV infekcija. Uključili su 141 stomatološku ordinaciju i došli do sljedećih rezultata: 68 (48,2 %) stomatologa je vakcinisano, samo 9 stomatologa je mijenjalo rukavice za svakog pacijenta, 36 stomatologa u slučaju pucanja rukavice, a 24 nije uopšte nosilo rukavice. Od ukupnog broja vakcinisanih, 51 (75%) je bilo pozitivno za anti HBs. Od 63 radnika koji nisu vakcinisani, 17 (27%) su bili pozitivni za anti-HBs što ukazuje da su vakcinisani radnici više zaštićeni od nevakcinisanih.

**Izvor finansiranja.** Autori nisu dobili sredstva namijenjena ovom istraživanju.

**Etičko odobrenje.** Članak ne sadrži nijednu studiju sa ljudima koju je izveo bilo koji od autora.

**Sukob interesa.** Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

## Literatura

1. Delić D, Nikolić P, Božić M. Virusni hepatitis. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1998.
2. Žerjev S. Virus humane imunodeficijencije (HIV) i testovi za detekciju HIV infekcije. *Srp Arh Celok Lek* 1992;120:1-8.
3. Jevtović Đ, urednik. HIV infekcija. Beograd: Institut za javno zdravlje „Dr Milan Jovanović Batut“; 2007.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological assessment of hepatitis B and C among migrants in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2016. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/epidemiological-assessment-hepatitis-B-and-C-among-migrants-EU-EEA.pdf> Accessed November 12, 2018
5. European Centre for Disease Prevention and Control/ WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2015. Stockholm: ECDC; 2016. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/HIV-AIDS-surveillance-Europe-2015.pdf> Accessed November 12, 2018
6. Izveštaj o kretanju hepatitisa u Republici Srbiji za 2013. godinu. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“; 2014.
7. Izveštaj o zaraznim bolestima u Republici Srbiji za 2016. godinu. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“; 2017.
8. Ebrahimi S, Shadman N, Ghaempanahn I. Needlestick injuries in dentists and their assistants in Kerman, Iran: prevalence, knowledge, and practice. *J Oral Health Oral Epidemiol* 2013;2(1):23-7
9. Gupta N, Tak J. Needlestick injuries in dentistry. *Kathmandu Univ Med J* 2011;35(3):208-12.
10. Pakowska GA, Górajski M, Gaszyńska E. Occupational Safety and Hygiene of Dentists from Urban and Rural Areas in Terms of Sharp Injuries: Wound Structure, Causes of Injuries and Barriers to Reporting – Cross-Sectional Study, Poland. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15(8):1655.
11. Rashid H. Needle stick injuries in restorative dentistry: the need for prevention. *J Res Dent* 2014;2:157.
12. Ikram K, Siddiqui H, Maqbool S, Altaf M, Khan S. Frequency of needle stick injury among dental students and dentists in Karachi. *World Journal of Dentistry* 2015;6(4):213-6.
13. Duspara M, Pranjic N. Needle sticks and sharps injuries in Bosnian and Herzegovina dentistry: threat of unprecedented proportions. *Balkan Journal of Health Science* 2015; 3(3-4):83-90.
14. Cheng HC, Su CY, Yen AM, Huang CF. Factors affecting occupational exposure to needlestick and sharps injuries among dentists in Taiwan: a nationwide survey. *PLoS One* 2012;7(4):e34911

## Zaključak

Problem u stomatološkoj praksi ne predstavljaju pacijenti za koje se zna da su nosioci HBV, HCV i HIV, već su to pacijenti koji ne znaju svoje zdravstveno stanje ili ga nisu saopštili u okviru anamnestičkih podataka usljed prethodne diskriminacije od strane zdravstvenih radnika. Zbog toga je neophodno striktno primjenjivati sve mjere prevencije i zaštite u stomatološkoj praksi tokom različitih terapijskih procedura. Prevencija ekspozicije je i dalje primarna strategija za smanjenje profesionalno nastalih infekcija. Međutim, za HBV, HCV i HIV infekciju postoji postekspozicijska profilaksa, čija primjena ima zadovoljavajuću efikasnost.

**Funding source.** The authors received no specific funding for this work.”

**Ethical approval.** This article does not contain any studies with human participants performed by any of the authors.

**Conflicts of interest.** The authors declare no conflict of interest



15. Pervaiz M, Gilbert R, Ali N. The Prevalence and Underreporting of Needlestick Injuries among Dental Healthcare Workers in Pakistan: A Systematic Review. *Hindawi International Journal of Dentistry*. 2018, Article ID 9609038. doi.org/10.1155/2018/9609038
16. Rice B.D, Tomkins S.E, Ncube F.M. Sharp truth: health care workers remain at risk of bloodborne infection. *Occup Med* 2015;65(3):210-4.
17. Rapiti, E, Prüss-Üstün, A, Hutin, Y. Sharps injuries : assessing the burden of disease from sharps injuries to health-care workers at national and local levels. Geneva, World Health Organization, 2005. (WHO Environmental Burden of Disease Series, No. 11). Available from: [https://www.who.int/quantifying\\_ehimpacts/publications/ebd11.pdf?ua=1](https://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/ebd11.pdf?ua=1) Accessed November 12, 2018
18. Dahiya P, Kamal R, Sharma V, Kaur S. Hepatitis - Prevention and management in dental practice. *J Educ Health Promot* 2015;4:33.
19. CDC. Epidemiologic notes and reports hepatitis B among dental patients - Indiana. *MMWR* 1985;34(5):73-5.
20. CDC. Possible transmission of Human immunodeficiency virus to a patient during an invasive dental procedure. *MMWR* 1990;39(29):489-93.
21. CDC. Epidemiologic notes and reports update: Transmission of HIV infection during invasive dental procedure - Florida. *MMWR* 1991;40(2):21-7.
22. CDC. Investigation of persons treated by HIV-infected health-care workers - United States. *MMWR* 1993;42(17):329-31.
23. Otkun M, Erdogan MS, Tatman-Otkun M, Akata F. Exposure time to hepatitis B virus and associated risk factors among children in Edirne, Turkey. *Epidemiol Infect* 2005;133:509-16.
24. Ozer A, Yakupogullari Y, Beytur A et al. Risk factors of hepatitis B virus infection in Turkey: A population-based, case-control study: Risk Factors for HBV Infection. *Hepat Mon* 2011;11(4):263-8.
25. Jagannathan L, Chaturvedi M, Mudaliar S, Kamaladoss T, Rice M, Murphy EL. Risk factors for chronic hepatitis B virus infection among blood donors in Bangalore, India. *Transfus Med* 2010;20:414-20.
26. Greenspan D, Geenspan J, Pndborg JJ, Schiodt M. *AIDS and the Dental Team*. Copenhagen: Munksgard; 1986.
27. Reingold A, Kane MA, Hightower AW. Failure of gloves and other protective devices to prevent transmission of Hepatitis B virus to oral surgeons. *JAMA* 1988;259:2558-60.
28. Kohn WG, Collins AS, Cleveland JL, Harte JA, Eklund KJ, Malvitz DM; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for infection control in dental health-care settings - 2003. *MMWR Recomm Rep* 2003;52(RR-17):1-61.
29. Marder B. *AIDS, A Guide for Dental Practice*. Chicago: Quintessence books; 1984.
30. Bourgeois D, Dussart C, Saliasi I, Laforest L, Tramini P, Carrouel F. Observance of Sterilization Protocol Guideline Procedures of Critical Instruments for Preventing Iatrogenic Transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease in Dental Practice in France, 2017. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(5).
31. Kelsch N, Davis CA, Essex G, Laughter L, Rowe DJ. Effects of mandatory continuing education related to infection control on the infection control practices of dental hygienists. *Am J Infect Control* 2017;45:926-28.
32. Moon SJ, Lee KJ, Han SY. Effects of Infection Control Training on Dental Hygienists' Health Beliefs and Practices of Infection Control. *J Dent Hyg Sci* 2017;17: 226-32.
33. Chapman LE, Sullivent EE, Grohskopf LA, Beltrami EM, Perz JF, Kretsinger K, et al. Recommendations for postexposure interventions to prevent infection with hepatitis B virus, hepatitis C virus, or human immunodeficiency virus, and tetanus in persons wounded during bombings and other mass-casualty events-United States, 2008: recommendations of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Recomm Rep* 2008;57(RR-6):1-21.
34. Young TN, Arens FJ, Kennedy GE, Laurie JW, Rutherford G. Antiretroviral post-exposure prophylaxis (PEP) for occupational HIV exposure. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD002835.
35. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep* 2008;57(RR-8):1-20.
36. Sabin M, Lo YR. Progress in providing HIV testing and counseling in health facilities: WHO/UNAIDS guidance. *JAMA* 2010;304(3):342-3.
37. Tarantola A, Abiteboul D, Rachline A. Infection risks following accidental exposure to blood or body fluids in health care workers: a review of pathogens transmitted in published cases. *Am J Infect Control* 2006;34(6):367-75.
38. Recommendations for immunization and protection by drugs. *Official Gazette of the Republic of Serbia* No 11/06.
39. MacCannell T, Laramie AK, Goma A, Perz JF. Occupational exposure of health care personnel to hepatitis B and hepatitis C: prevention and surveillance strategies. *Clin Liver Dis* 2010;14(1):23-36.
40. Tarantola A, Abiteboul D, Rachline A. Infection risks following accidental exposure to blood or body

- fluids in health care workers: a review of pathogens transmitted in published cases. *Am J Infect Control* 2006;34(6):367-75.
41. World Health Organization. Post-exposure prophylaxis to prevent HIV infection. Joint WHO/ILO guidelines on postexposure prophylaxis (PEP) to prevent HIV infection. Geneva: WHO; 2007.
  42. Clumeck N, Pozniak A, Raffi F. EACS Executive Committee. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. *HIV Med* 2008;9(2):65-71.
  43. Bassett IV, Freedberg KA, Walensky RP. Two drugs or three? Balancing efficacy, toxicity, and resistance in postexposure prophylaxis for occupational exposure to HIV. *Clin Infect Dis* 2004;39(3):395-401.
  44. Ali MF, Hussain A, Maqsood A. Knowledge, attitude and practice concerning infection control measures among dental health care providers of Dow University of health sciences. *Pak Oral Dent J* 2014;34:452-6.
  45. Alhawaish MA, Alhawaish JA, Alanazi YH, Alshammari MM, Alshammari MS, Alshammari NG, et al. Knowledge, attitudes and practices toward prevention of hepatitis B virus infection among medical students at Northern Border University, Arar, Kingdom of Saudi Arabia. *Electron Physician* 2017;9:5388-94.
  46. Peeran SW, Peeran SA, Al Mugarbi MH, Abdalla KA, Murugan M, Alsaid FM. Hepatitis B: Knowledge and attitude of graduating dentists from faculty of dentistry, Sebha University, Libya. *Dent Med Res* 2017;5:3-8.
  47. Mohiuddin S, Dawani N. Knowledge, Attitude and Practice of Infection Control Measures among Dental Practitioners in Public Setup of Karachi, Pakistan: Cross-sectional Survey. *J Dow Uni Health Sci Karachi* 2015;9:89-93.
  48. Ali A, Khan S, Malik SM, Haris Iqbal M, Aadil M. Comparison of Knowledge and Attitudes Regarding Hepatitis B Among Healthcare Professionals in Pakistan. *Cureus* 2017;9(2):1049.
  49. Auta A, Adewuyi EO, Tor-Anyiin A, Aziz D, Ogbole E, Ogbonna BO, Adeloye D. Healthcare workers' occupational exposures to body fluids in 21 countries in Africa: systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2018;95:831-41.
  50. Wang Sh, Tao Y, Tao Y, Jiang J, Yan L, Wang C. Epidemiological study of hepatitis B and hepatitis C infections in Northeastern China and the beneficial effect of the vaccination strategy for hepatitis B: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2018;18:1088.
  51. Yamasaki H, Manabe K, Matsumoto K, et al. The effect of notification of antibody to hepatitis B core antigen to voluntary donors. *Ketsuekijigyo* 2005;28:413-9.
  52. Ramich T, Eickholz P, Wicker S. Work-related infections in dentistry: risk perception and preventive measures. *Clin Oral Investig* 2017;21(8):2473-9.
  53. Nagao Y, Matsuoka H, Kawaguchi T, Ide T, Sata M. HBV and HCV infection in Japanese dental care workers. *Int J Mol Med*. 2008;21(6):791-9.

## Prevention of viral infection transmission in dental practice

Jovana Hrisa Samardžija, Biljana Mijović, Marina Milinković

University of East Sarajevo, Faculty of Medicine Foča, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), and human immunodeficiency virus (HIV) are the main blood-borne pathogens and are of considerable interest for the dental team. In dentist's surgery, HBV, HCV and HIV infections can be transmitted via direct contact with blood and saliva containing blood, or via indirect contact with contaminated dental instruments during and after work. The use of sharp dental instruments at work, as well as the treatment of patients who feel pain and are under stress, present risk factors for exposure incident development. For this reason, special measures to protect against viral infections should be imposed. A vaccine presents specific protection against HBV. Non-specific protection includes the protection of staff and patients, specific approach while working with contaminated dental instruments, specific hygiene of working surfaces and equipment in the dentist's surgery, as well as medical waste disposal. Prevention of exposure is the primary strategy leading to the reduction in occupational infections. In addition to this, for HBV, HCV and HIV infections a post-exposure prophylaxis is prescribed, the application of which has a satisfactory efficiency.

**Keywords:** hepatitis B virus, hepatitis C virus, human immunodeficiency virus, dental service, specific and non-specific protective measures



## Zahvalnost recenzentima

Zahvaljujemo recenzentima radova objavljenih u časopisu "Biomedicinska istraživanja" tokom 2019. godine na savjesnim i stručnim recenzijama, kao i korisnim savjetima i prijedlozima koji omogućavaju autorima da poboljšaju kvalitet svojih radova. Svojim savjesnim radom recenzenti značajno doprinose kvalitetu i naučnoj ozbiljnosti časopisa na čemu im uredništvo iskreno zahvaljuje.

Jasna Bogdanovć Čurić	Visnja Ležaić
Radovan Bogdanović	Snežana Marjanović
Dejan Bokonjić	Biljana Mijović
Milan Breberina	Goran Nedović
Bojana Davidović	Milan Novaković
Mladen Davidović	Snežana Petrović-Tepić
Ljubica Đukanović	Dragana Puhalo
Silvana Filipova	Maja Račić
Zdenka Gojković	Dragan Radovanović
Milorad Grujičić	Olivera Radulović
Slavenka Janković	Siniša Ristić
Svjetlana Janković	Slavica Ristić
Bojan Joksimović	Sanja Simić Ogrizović
Nenad Jović	Svetlana Slavnić
Olivera Kalajdžić	Valentina Sokolovska
Sanja Kocić	Danijela Stanković
Gorjana Koledin	Radojica Stolić
Nataša Kostić	Srba Stošić
Marijana Kovačević	Blaženko Vuković
Vesna Krstović Spremo	Mile Vuković
Nenad Lalović	

Uredništvo časopisa  
„Biomedicinska istraživanja“



---

## UPUTSTVO AUTORIMA

„**Biomedicinska istraživanja**“ je časopis Medicinskog fakulteta Foča, Univerziteta u Istočnom Sarajevu, sa otvorenim pristupom, dvostrukom slijepom recenzijom, koji izlazi dva puta godišnje. Časopis objavljuje originalne naučne radove, prethodna ili kratka saopštenja, preglede literature, prikaze bolesnika, radove iz istorije medicine, radove za praksu, edukativne članke, komentare na objavljene članke i pisma uredništvu iz svih oblasti medicine, stomatologije, specijalne edukacije i rehabilitacije i zdravstvene njege.

**Otvoreni pristup** časopisu *Biomedicinska istraživanja* omogućava slobodan, besplatan i neograničen onlajn pristup svim člancima odmah poslije njihovog onlajn objavljivanja. Korisnici mogu besplatno da preuzmu, čitaju, kopiraju i štampaju kompletne tekstove svih radova.

**Uslovi.** Časopis „Biomedicinska istraživanja“ objavljuje samo one radove koji nisu ranije objavljeni u cjelosti ili djelimično, osim u obliku sažetka, i koji nisu istovremeno podnijeti za objavljivanje nekom drugom časopisu.

Radovi se štampaju na srpskom ili engleskom jeziku sa kratkim sadržajem na srpskom i engleskom.

Sve prispjele rukopise procjenjuje jedan od urednika i dva nezavisna recenzenta koji su stručnjaci iz oblasti iz koje je rad. Recenzija je dvostruko slijepa. Ukoliko recenzenti predlože izmjene i dopune teksta, kopije recenzije se dostavljaju autorima s molbom da unesu tražene izmjene i odgovore na primjedbe recenzenata. Ako autor dostavi izmijenjen i dopunjen rukopis prema primjedbama recenzenata, urednik ga može poslati recenzentima radi ponovne procjene. Konačnu odluku o prihvatanju rada za štampu donisu glavni i odgovorni urednik..

**Etika.** Kada se izvještava o eksperimentu na ljudima potrebno je naglasiti da li je ispitivanje sprovedeno u skladu sa etičkim standardima nacionalnog ili institucionalnog komiteta za eksperimente na ljudima, kao i sa Helsinškom deklaracijom iz 1975, revidiranom 2000. i 200. godine, a dostupne na <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html> Obavezna je i saglasnost nadležnog etičkog komiteta. Rukopisi o humanim medicinskim istraživanjima ili istorijama bolesti treba da sadrže izjavu o pristanku ispitivanih osoba.

Kod eksperimenata na životinjama naznačiti da li su poštovani principi zaštite životinja iz nacionalnih propisa i zakona.

**Izjava o sukobu interesa.** Uz rukopis se prilaže izjava svih autora kojom se izjašnjavaju o svakom mogućem interesu, ili izjava da nemaju sukob interesa. Ova napomena treba da se doda na kraju rada, prije spiska literature. Ako ne postoji sukob interesa autori treba da navedu: autori izjavljuju da nemaju sukob interesa. Za dodatne informacije o različitim vrstama sukoba interesa vidjeti na internet stranici Svjetskog udruženja urednika medicinskih časopisa (*World Association of Medical Editors – WAME*; <http://www.wame.org>) pod „Politika izjave o sukobu interesa“.

**Autorstvo.** Sve osobe koje su navedene kao autori rada treba da se kvalifikuju za autorstvo. Svaki autor treba da je učestvovao dovoljno u radu na rukopisu kako bi mogao da preuzme odgovornost za cjelokupan tekst i rezultate iznesene u radu. Autorstvo se zasniva samo na: bitnom doprinosu koncepciji rada, dobijanju rezultata ili analizi i tumačenju rezultata; planiranju rukopisa ili njegovoj kritičkoj reviziji od znatnog intelektualnog značaja; završnom dotjerivanju verzije rukopisa koji se priprema za štampanje. Sve druge koji su doprinijeli izradi rada, a koji nisu autori rukopisa, trebalo bi navesti u zahvalnici s opisom njihovog rada, uz pisani pristanak.

**Provjera na plagijarizam.** Svi prijavljeni rukopisi se podvrgavaju provjeri na plagijarizam. Plagijarizam se definiše u slučaju kada se u članku reprodukuje neki drugi rad sa sličnošću od najmanje 25% i bez navođenja izvora. Ako se otkrije plagijarizam, autori će biti pozvani da ovu tvrdnju opozovu, a ako rad nije objavljen da tekst koriguju. U slučaju da dokazi autora ne budu zadovoljavajući, ili autori ne urade zadovoljavajuću korekciju, rad će biti povučen, a autori kažnjeni tako što u periodu koji odredi Uređivački odbor neće moći da objavljuju radove u časopisu.

### Dostavljanje rukopisa

Rukopis rada i svi prilozi dostavljaju se elektronskom poštom na adresu: [biomedicinskaistrazivanja@yahoo.com](mailto:biomedicinskaistrazivanja@yahoo.com)

---

## Opšta pravila

Tekst rada pisati kratko i jasno na srpskom jeziku, latinicom ili na engleskom jeziku. Skraćenice koristiti izuzetno i to samo za veoma duge nazive hemijskih supstancija ili za nazive koji su poznati kao skraćenice (npr. AIDS, DNK, itd), a svaku skraćenicu treba objasniti pri prvom pojavljivanju u tekstu. Ne mogu se skraćivati nazivi simptoma i znakova, kao i imena bolesti, anatomske ili histološke osobenosti. Koristiti mjere metričkog sistema u skladu sa Internacionalnim sistemom jedinica, a za lijekove generička imena, dok se uređaji označavaju trgovačkim nazivima, pri čemu je ime i mjesto proizvođača u zagradi.

Tekst rada kucati u programu za obradu teksta *Word*, sa dvostrukim proredom, isključivo fontom *Times New Roman* i veličinom slova 12. Sve margine podesiti na 25 mm, veličinu stranice na A4, a tekst kucati sa lijevim poravnanjem i uvlačenjem svakog pasusa za 10 mm, bez dijeljenja riječi. Stranice numerisati redom u okviru donje margine počev od naslovne strane.

Podaci o korištenoj literaturi u tekstu se označavaju arapskim brojevima u uglastim zagradama, npr. [3,4] i to onim redosljedom kojim se pojavljuju u tekstu.

Za izradu grafičkih priloga koristiti standardne grafičke programe za *Windows*, iz programskog paketa *Microsoft Office (Excel)*. Kod kompjuterske izrade grafika treba izbjegavati upotrebu boja i sjenčenje pozadine.

**Obim rukopisa.** Obim rukopisa (ne računajući kratak sadržaj i spisak literature) za pregledni rad može iznositi najviše 12 strana, za originalni rad 10 strana, za članke iz istorije medicine, saopštenja, članke za praksu i prikaze bolesnika 6 strane, a za pismo 2 strane.

**Priprema rada.** Radove pripremati u skladu sa Vankuverskim dogovorom (V izdanje, revizija iz 1997) postignutim na inicijativu Međunarodnog komiteta urednika medicinskih časopisa (*International Committee of Medical Journals Editors*) *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*: [www.icmje.org](http://www.icmje.org) - [http://www.icmje.org/urm\\_full.pdf](http://www.icmje.org/urm_full.pdf)

**Naslovna strana.** Na posebnoj stranici, prvoj stranici rukopisa, treba navesti sljedeće:

- naslov rada bez skraćenica,
- puna imena i prezimena autora bez titula, indeksirana brojevima,
- zvanični naziv ustanova u kojima autori rade, mjesto i državu i to redosljedom koji odgovara indeksiranim brojevima autora,
- kratak naslov,
- na dnu stranice navesti ime i prezime autora sa kojim će se obavljati korespondencija, njegovu adresu, kontakt telefon i e-mail adresu,
- na ovoj stranici, po želji autora, navesti izvore finansiranja kao i izjave zahvalnosti.

**Kratak sadržaj i ključne riječi.** Uz originalni naučni rad, saopštenje, pregledni i rad iz istorije medicine treba priložiti na posebnoj stranici kratak sadržaj do 250 riječi. Kratak sadržaj originalnog rada i saopštenja treba da ima sljedeću strukturu: uvod, metod rada, rezultati (ako je moguće navesti brojčane podatke i njihovu statističku značajnost) i zaključak. Kratak sadržaj prikaza bolesnika treba da ima uvod, prikaz bolesnika i zaključak. Kratak sadržaj preglednih radova i radova iz istorije medicine ne treba da bude struktuisan.

Na kraju kratkog sadržaja nabrojati ključne riječi ili kraće fraze (3 do 5) bitne za brzu identifikaciju i klasifikaciju članka. *Medical Subject Headings – MeSH* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>) treba koristiti za izbor ključnih riječi.

**Kratak sadržaj na engleskom jeziku.** Na posebnoj stranici otkucati naslov rada, puna imena i prezimena autora, nazive ustanova i zatim kratak sadržaj sa ključnim riječima na engleskom jeziku, ukoliko je rad napisan na srpskom jeziku. Za radove napisane na engleskom jeziku osim kratkog sadržaja na engleskom jeziku potreban je i kratak sadržaj na srpskom jeziku.

**Struktura rada.** Svi podnaslovi se pišu boldovano. Originalni rad treba da ima sljedeće podnaslove: Uvod, Metode rada, Rezultati, Diskusija, Zaključak, Literatura. Pregled literature čine: Uvod, odgovarajući podnaslovi, Zaključak, Literatura. Autor preglednog rada mora da navede i autocitate (reference u kojima je bio prvi autor ili koautor rada) radova publikovanih u časopisima sa recenzijom. Prikaz bolesnika čine: Uvod, Prikaz bolesnika, Diskusija, Literatura. Ne treba koristiti imena bolesnika ili inicijale, brojeve istorije

---

bolesti, naročito u ilustracijama. Prikazi bolesnika ne smiju imati više od sedam autora.

**Tabele.** Svaka tabela treba da je na posebnoj stranici. Tabele se označavaju arapskim brojevima prema redosljedu navođenja u tekstu. Naslov tabele prikazuje njen sadržaj i kuca se iznad tabele. Korištene skraćenice u tabeli obavezno objasniti u legendi tabele.

**Slike (fotografije).** Priložiti samo kvalitetno uređene fotografije u crno-bijeloj tehnici i to u originalu i svaku na posebnoj stranici. Naslov slike otkucati, takođe, na posebnoj stranici.

**Crteži (šeme, grafikoni).** Priložiti samo kvalitetno urađene crteže uz obavezno dostavljanje podataka na osnovu kojih su urađeni. Grafikoni treba da budu urađeni u programu Excel. Naslove grafikona i legendu za svaki crtež napisati na posebnom listu, a grafikone označiti arapskim brojevima po redosljedu navođenja u tekstu.

Ako je bilo koja tabela, slika ili fotomikrogram već prethodno objavljen, autori su odgovorni za dobijanje pisane dozvole za reprodukciju (štampanu i onlajn) od drugih izdavača i autora, a ta dozvola mora da se priloži uz propratno pismo.

**Zahvalnica.** Navesti sve one koji su doprinijeli stvaranju rada a ne ispunjavaju mjerila za autorstvo, kao što su osobe koje obezbjeđuju tehničku pomoć, rukovode odjeljenjem koje obezbjeđuje opštu podršku. Finansijska i materijalna pomoć u obliku sponzorstva, stipendija, poklona, opreme, lijekova i drugog treba, takođe, da bude navedena.

**Literatura.** Kuca se na posebnoj stranici, s dvostrukim proredom, sa arapskim brojevima prema redosljedu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, osim u preglednom radu u kome je dozvoljeno da ih bude do 50. Oko 80% citata treba da budu originalni radovi, a ostalo mogu da budu knjige, poglavlja u knjigama ili pregledni radovi. Većina citiranih naučnih članaka ne treba da bude starija od pet godina, a citiranje sažetaka treba izbjegavati.

Reference se citiraju prema tzv. Vankuverskim pravilima (Vankuverski stil). Koristiti skraćene nazive časopisa po ugledu na „Index Medicus“. Navode se imena najviše šest autora, a ako ih je više, iza šestog se dodaje „i saradnici“, odnosno „et al.“ ukoliko je referenca napisana na engleskom jeziku.

### **Primjeri citiranja:**

#### *Članak u časopisu:*

Jasselon J, Kuser BY, Wier MR. Hepatitis B surface antigenemia in a chronic hemodialysis program. Am J Kidney Dis 1987;9(6):456 – 61.

#### *Poglavlje u knjizi:*

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: Mc-Graw-Hill; 2002. p. 93 – 113.

#### *Knjiga:*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

#### *Članak s kongresa ili sastanka:*

Vuković B, Šeguljev Z. Virusni hepatitis – aktuelan epidemiološki problem. Dani preventivne medicine. 1998, Niš. Zbornik rezimea. Niš: Institut za zaštitu zdravlja; 1998; p. 51 – 64.

#### *Disertacija:*

Radosavljević V. Faktori rizika za nastanak malignih tumora mokraćne bešike. Doktorska disertacija. Univerzitet u Beogradu, 1999.

#### *Članak za časopis u elektronskom formatu:*

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun; 102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm> Accessed August 12, 2002



---

*web stranica na internetu:*

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

**Propratno pismo.** Uz rukopis, obavezno priložiti pismo koje treba da sadrži: izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnjet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju kriterijume za autorstvo, kao i izjavu o nepostojanju sukoba interesa. Takođe je potrebno dostaviti kopije svih dozvola za: reprodukovanje prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavljivanje informacija o poznatim ljudima ili imenovanje ljudi koji su doprinijeli izradi rada.

**Prvi otisak** se šalje autoru za korespondenciju na uvid i korekciju štamparskih grešaka. Korekcije treba izvršiti u roku od 48 sati. Ako je neophodno da se ovo vrijeme produži zbog dostavljanja otiska svim autorima, o tome treba obavijestiti uredništvo.

**Errata** se odnosi na greške u objavljenom članku koje je učinio autor, uredništvo ili izdavač. Čim je članak objavljen onlajn, greška može da se koriguje samo objavljivanjem „Erratum“. *Biomedicinska istraživanja* će objaviti erratum sa jasnim navođenjem rada u kom je greška učinjena, a ni odštampana ni elektronska verzija originalnog članka neće biti izmijenjena.

**Povlačenje članka.** Članak može biti povučen zbog ozbiljnih grešaka ili povreda etičkih principa kao što su izvođenje zaključaka na pogrešnoj kalkulaciji ili logičkim greškama, pogrešni rezultati zbog kvara na instrumentima, falsifikovani ili fabrikovani rezultati. Povlačenje članka može da zahtjeva autor(i), institucija, sponzor, urednik, izdavač. Koautore članka koji se povlači treba obavijestiti o problemu i zahtjevu za povlačenje. Povlačenje odobrava glavni urednik u konsultaciji sa uređivačkim odborom.

Napomena o povlačenju objavljuje se uz navođenje naslova rada, imena autora i razloga za povlačenje. Povučeni rad dobija oznaku „Povučen“.

**Pretplata na časopis.** Časopis objavljuje samo radove svojih pretplatnika. Da bi rad bio objavljen u časopisu „Biomedicinska istraživanja“, svi autori moraju biti pretplatnici na časopis. Uz rukopis rada prihvaćenog za objavljivanje treba dostaviti kopije uplatnica za pretplatu za godinu u kojoj se rad objavljuje. Inostrani autori nisu dužni da budu pretplatnici časopisa.

---

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

**Biomedicinska istraživanja**, a peer reviewed, open access, bi-annual journal of Faculty of Medicine Foča, University of East Sarajevo, publishes original scientific articles, previous and short communications, literature reviews, case reports, history of medicine pieces, articles for practitioners, educative articles, comments on articles already published and letters to the editors from all areas of medicine, dentistry, special education and rehabilitation and nursing.

**Open access.** Open access model of *Biomedicinska istraživanja* provides immediate and free access to all articles as soon as they are published online. Users are free to download, read, copy, distribute and print the full texts of these articles.

There is no article submission fee, no article processing fee and no fee to access the published papers.

**Conditions.** The journal publishes only those papers that have not been published previously in whole or partly, except in abstract form and it is not under consideration for publication elsewhere.

Papers are printed in Serbian or English with short abstracts in both Serbian and English.

All manuscripts are subject to independent and editorial review. Upon submission, each manuscript is evaluated by one of the editors and the manuscript passing the editor's review is sent for double-blind peer review by at least two independent expert referees. Remarks and suggestions of reviewers, if any, are sent to the author for manuscript revision. If the authors are asked to resubmit the manuscript with changes and response to comments, the editor may send the revised manuscript and author's responses to the reviewers for further review. The final decision on publishing the paper will be made by Editor-in-Chief in consultation with Editorial Board members.

**Ethics.** When reporting experiments on human subjects, authors should indicate whether the procedures followed and were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000 and 2004, available at <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>. Consent of the competent ethical committee is obligatory, as well. Manuscripts with human medical research, or patient case history should contain a statement that the subject's written consent was obtained.

When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed.

**Conflict of interest statement.** Authors are required to disclose any sponsorship or funding arrangements relating to their research and all authors should disclose any possible conflicts of interest. This note should be added in a separate section before the reference list. If no conflict exists, authors should state: The authors declare no conflict of interest. For additional information on different types of conflict of interest, see World Association of Medical Editors (WAME, [www.wame.org](http://www.wame.org)) policy statement on conflict of interest.

**Authorship.** All individuals listed as authors should be qualified for authorship. Every author should have participated sufficiently in writing the article in order to take responsibility for the whole article and results presented in the text. Authorship is based only on: crucial contribution to the article conception, obtaining results or analysis and interpretation of results; design of manuscript or its critical review of significant intellectual value; final revision of the manuscript being prepared for publication. All other individuals having contributed to the preparation of the article shall be mentioned in the Acknowledgment section, with description of their activities, and their written consent.

**Plagiarism Policy.** *Biomedicinska istraživanja* has a strict policy against plagiarism. We define plagiarism as a case in which a paper reproduces another work with at least 25% similarity and without citation. If evidence of plagiarism is found before/after acceptance or after publication of the paper, the author will be offered a chance for rebuttal. If the arguments are not found to be satisfactory, the manuscript will be retracted and the author sanctioned from publishing papers for a period to be determined by Editorial Board.

### Submission

Manuscripts should be submitted by e-mail to the following e-mail address: [biomedicinskaistrazivanja@yahoo.com](mailto:biomedicinskaistrazivanja@yahoo.com)

---

## General Guidelines

The text of articles should be typed succinctly in Serbian Latin or in English. Abbreviations should be used only exceptionally and for very long names of chemical substances or for names with known abbreviations such as AIDS, DNA etc. The names of symptoms and signs cannot be shortened as well as the names of diseases with anatomical or histological specificity. Use metric units (SI) and generic medicine names, and the appliances should be marked by trade names while the name and place of the manufacturer should be in the brackets.

The text should be typed in Word, double-spaced, only in Times New Roman 12 pt font, size A4 with 2.5 cm margins and with left alignment and each paragraph should be 10mm indented, without division of words. Pagination begins from the title page on the bottom margin.

Cited bibliographical references are to be marked with Arabic numerals in square brackets e.g. [3,4] in their order of appearance in the text.

Use standard graphic programmes for Windows, Microsoft Office (Excel), to design graphic attachments. Avoid colouring and shading of the background in computer graph design.

**The Length of Papers.** The length of papers (excluding the abstract and references) must not exceed 12 pages for review articles, 10 pages for original scientific articles, 6 pages for history of medicine pieces, communications, articles for practitioners and case reports, 2 pages for letters.

**Preparations of the Papers.** The papers should be prepared in accordance with the Vancouver agreement (V Edition, review from 1997) which was initiated by the International Committee of Medical Journals Editors. *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*: [www.icmje.org](http://www.icmje.org) - [http://www.icmje.org/urm\\_full.pdf](http://www.icmje.org/urm_full.pdf)

**Title Page.** The title page of the manuscript should include:

- A title of the paper without abbreviations
- Full names and surnames of the authors without titles indexed by numbers
- Official name of the institutions where the authors work and the place in order which matches indexed numbers of the authors
- Name and surname of the author responsible for correspondence, his address, telephone numbers and e-mail address should be at the bottom of the page
- If the author wishes so, this page may include sources of support and acknowledgements.

**Abstract and Key Words.** Original scientific articles, previous and short communications, articles for practitioners, case reports, review and history of medicine pieces must include an abstract on a separate sheet of paper, not exceeding 250 words. The abstract of original article and communication should have following structure: aims, methods, results (if possible, state specific data and their statistical significance) and conclusion. The abstract of case report should have introduction, case outline and conclusion. The abstract of review and history of medicine articles do not have to be structured.

At the end of abstract, key words or shorter phrases (3 to 5) which are important for fast identification and classification of an article should be provided. *Medical Subject Headings – MeSH* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>) are to be used for selection of the keywords.

**Abstract in English.** On a separate sheet of paper print the title of the paper, full names and surnames of the authors, names of institutions, abstract and key words in English if the paper is written in Serbian. For papers written in English, it is necessary to provide an abstract in Serbian besides the abstract in English.

**Structure of the article.** All section headings should be in boldface. Original articles shall have the following section headings: Introduction, Methods, Results, Discussion, Conclusion and References. The review article includes: Introduction, corresponding section headings, Conclusion, and References. The author of a review article should cite auto-citations (references of which he was the author or co-author of the paper) of papers published in peer-reviewed journals. The case report should consist of: Introduction, Case outline, Discussion and References. No names of patients, initials or numbers of medical records, particularly in illustrations, should be mentioned. Case Reports should not have more than seven authors.

**Tables.** Each table should be on a separate sheet. They are to be numbered in Arabic numerals in their order of appearance in the text. The title of a table should show its contents and be printed above the

---

table. Abbreviations used in the tables must be explained in the footnotes.

**Graphs.** Submit only high-quality drawings made in Excel. Data used in graphs and diagrams must be provided. The titles of the graphs and footnotes for each drawing should be written on a separate page and indexed by Arabic numerals in order of their appearance in the text.

**Figures (Photographs).** Submit only original high-quality black-and-white photographs on a separate page. The title of the figure should be printed on a separate page, too.

If any tables, illustrations or photomicrographs have been published elsewhere, written consent for re-publication (in print and online) must be obtained by the author from the copyright holder and the author(s) of the original article, such permission being detailed in the cover letter.

**Acknowledgment.** List all those individuals having contributed to preparation of the article but having not met the criteria of authorship, such as individuals providing technical assistance, assistance in writing the paper or running the department securing general support. Financial and all other support in the form of sponsorship, grants, donations of equipment and medications, etc., should be mentioned, too.

**References.** It is printed on a separate sheet of paper, double-spaced, in Arabic numerals in order of their appearance in the text. The number of references should not exceed 30 except in review article where up to 50 is allowed. The majority of the cited articles should not be older than five years. Abstracts should be avoided as references.

References are cited according to so-called Vancouver rules (Vancouver style). Use abbreviated names of journals according to Index Medicus. The names of first six authors are to be listed. If there are more than six after the sixth add 'et al.'

### Citation Examples

#### *Journals article:*

Jasselon J, Kuser BY, Wier MR. Hepatitis B surface antigenemia in a chronic hemodialysis program. *Am J Kidney Dis* 1987;9(6):456-61.

#### *Chapters in a book:*

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; p.93-113.

#### *Books:*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

#### *Articles from a congress or meeting:*

Vuković B, Šeguljev Z. Virusni hepatitis – aktuelan epidemiološki problem. *Dani preventivne medicine*. 1998, Niš. Zbornik rezimea. Niš: Institut za zaštitu zdravlja; 1998; p. 51-64.

#### *Dissertations:*

Radosavljević V. Faktori rizika za nastanak malignih tumora mokraćne bešike. *Doktorska disertacija*. Univerzitet u Beogradu, 1999.

#### *Journal articles in electronic format:*

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 Jun; 102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm> Accessed August 12, 2002

#### *Web pages on the Internet:*

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

**Cover letter.** The cover letter should be enclosed with the manuscript, which includes the following: statement that the paper has never been published and concurrently submitted for publication to any other journal; statement that the manuscript has been read and approved by all authors who have met the criteria of authorship; and conflict of interest statements. In addition, the authors shall submit the following copies of all permits for: reproduction of formerly published material, use of illustrations and

---

publication of information on known people or disclosure of the names of people having contributed to the work.

**Cover letter.** The cover letter should be enclosed with the manuscript, which includes the following: the statement that the paper has never been published and concurrently submitted for publication to any other journal; the statement that the manuscript has been read and approved by all authors who have met the criteria of authorship; and conflict of interest statements. In addition, the authors shall submit the following copies of all permits for: reproduction of formerly published material, use of illustrations and publication of information on known people or disclosure of the names of people having contributed to the work.

**Proofs.** An electronic proof is sent to the corresponding author. Only typographical errors should be corrected. Corresponding authors are strongly advised to circulate proofs among all their co-authors so that all those who have contributed to the paper have the opportunity to check it carefully. The corrected proof should normally be returned within 48 hours but please do contact the Editorial Office for an extension if you are circulating proofs to your co-authors.

**Errata.** Errata refer to errors introduced into the article by the author(s), editorial office or the publisher. Once an article has been published online, mistakes can be corrected only by publishing an erratum. *Biomedicinska istraživanja* will publish errata to communicate necessary corrections to such errors. Once published, the erratum will be linked to the original paper, but neither the print or electronic versions of the original paper will be amended.

**Retractions.** Articles may be retracted because of major errors or breaches of ethics such that an article's conclusions may have been based upon faulty logic or computation, its data may have been obtained through poor instrumentation, or it may have been derived from falsified or fabricated data. Retractions may be requested by the article author(s), academic or institutional sponsor, editor or publisher. The Retraction will be assigned to the editor-in-chief of the journal, the editor who handled the paper and the Editorial Board will be consulted, too.

Co-authors listed on the original paper should be made aware of the problems with the paper and the pending retraction request. Notices of retraction will be published containing information about the original article title, author list, and the reason for the Retraction. Retracted articles will be accompanied by the related Retraction notice and will be marked as "Retracted".