

DRUŠTVO LEKARA VOJVODINE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA
PREDSEDNIŠTVO
IZVRŠNI ODBOR

Predsednik: prof. dr RADOVAN CVIJANOVIĆ
Potpredsednik: prof. dr DRAGAN DANKUC
Sekretar: prim. dr SLAVICA MALEŠEVIĆ
Prof. dr KATICA PAVLOVIĆ
Doc. dr MARIJA JEVTIĆ
Prim. dr sc. med. OLESJA NEDIĆ
Mr sc. stom. BRANISLAV VIDOVIĆ

PREDSEDNICI PODRUŽNICA

Bačka Palanka - dr MIRJANA VALAN
Bačka Topola - dr LIVIA VARGA
Bečej - dr KOSANA NEŠIĆ
Kikinda - mr sc. med. DUŠAN LUJANOV
Kovin - prim. dr stom. OLIVERA NIKOLIĆ
Kula - dr BLAGOJE MARKOVIĆ
Novi Sad - prim. mr sc. med. VLADISLAVA STEJIN

Aktiv lekara Sremskih Karlovaca - prof. dr DRAGAN DANKUC
Aktiv stomatologa Novog Sada - dr BILJANA REBA
Odžaci - dr SOFIJA SARKANJAC DANILOVAC
Pančevo - dr JASMINA SAVKOVIĆ

Ruma - dr MILKA MARJANOVIĆ
Senta - dr ELVIRA TOT BARNA
Sombor - Apatin - dr MILAN GRBA

Sremska Mitrovica - Šid - dr DAVOR PENJAŠKOVIĆ

Stara Pazova - Indija - dr NADA BRKIĆ MIŠIĆ
Subotica - dr BOJAN BAGI

Temerin - dr LJUBICA VUKOMANOVIĆ
Vrbas - prim. dr PRVOSLAV SEKICKI
Vršac, Plandište i Bela Crkva - dr ŽELJKO VILOTIJEVIĆ

Zrenjanin - mr sc. med. DUŠAN SLANKAMENAC

ČLANOVI PREDSEDNIŠTVA

Bačka Palanka - dr NEBOJŠA KOLAROV
Bačka Topola - dr GRUJA MILOŠEV
Bečej - dr SINIŠA ŠTJACIĆ
Kikinda - dr BOJAN MARKOVIĆ
Kovin - dr ANĐELKA MITIĆ
Kula - dr ŽARKO ŠEVIN
Novi Sad - prof. dr MARINA JOVANOVIĆ
Novi Sad - prof. dr EDITA STOKIĆ

Odžaci - dr STANKA PROTIĆ
Pančevo - dr JASMINA SAVKOVIĆ
Pančevo - dr OLGICA MIŠIĆ KOSTIĆ
Pančevo - dr DRAGAN TOPIĆ
Ruma - dr BILJANA LALIĆ
Senta - dr ELVIRA TOT BARNA
Sombor - Apatin - dr MILAN GRBA
Sombor - Apatin - dr SNEŽANA DELIĆ
Sremska Mitrovica - Šid - dr ZORAN BELOMARKOVIĆ
Sremska Mitrovica - Šid - dr DAVOR PENJAŠKOVIĆ
Stara Pazova - Indija - dr NADA BRKIĆ MIŠIĆ
Subotica - dr MARIJA ĐURIĆ
Subotica - dr RADMILA PAVIĆ

Temerin - dr TANJA RADOVANOVIĆ
Vrbas - dr GORDANA VUKIČEVIĆ
Vršac, Plandište i Bela Crkva - dr LJUBINKA BARBIROVIĆ
Vršac, Plandište i Bela Crkva - dr STEVAN JOKIĆ
Zrenjanin - mr sc. med. DUŠAN SLANKAMENAC
Zrenjanin - prim. dr NEDELJKA BOŠKOV
Zrenjanin - dr VERA TAPADO

PREDSEDNICI SPECIJALISTIČKIH SEKCIJA I AKTIVA

Sekcija za alergologiju i kliničku imunologiju
Sekcija za anesteziiju i intenzivnu terapiju
Sekcija za bolesti zavisnosti
Dermatovenerološka sekcija
Sekcija za endokrinološke i metaboličke poremećaje
Epidemiološka sekcija
Sekcija za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Gerijatrijska sekcija
Ginekološko-akušerska sekcija
Sekcija za hematologiju i transfuziologiju
Hirurška sekcija
Infektološka sekcija
Internistička sekcija
Kancerološka sekcija
Kardiološka sekcija
Sekcija za laboratorijsku medicinu
Sekcija opšte medicine
Sekcija za medicinsku informatiku
Sekcija za medicinu rada
Sekcija za nefrologiju i hemodijalizu
Neurološka sekcija
Oftalmološka sekcija
Otorinolaringološka sekcija
Sekcija za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju
Sekcija za patologiju
Sekcija za radiologiju
Pedijatrijska sekcija
Pneumoftziološka sekcija
Psihijatrijska sekcija
Reumatološka sekcija
Sekcija za psihoterapiju
Sekcija za saobraćajnu medicinu
Sekcija za sportsku medicinu
Sekcija za socijalnu medicinu
Stomatološka sekcija
Urološka sekcija
Sekcija za trombozu i hemostazu
Sekcija za urgentnu medicinu
Aktiv za kliničku farmakologiju
Aktiv oralnih hirurga
Aktiv za endoskopsku hirurgiju
Umetnička sekcija

Prim. dr sc. med. Dušica Stanojević Jovanović
Prim. dr SVETLANA ERDELJAN
Doc. dr ALEKSANDRA DICKOV
Dr MIRJANA NEDIĆ
Prof. dr MARIJA MIHALJ
Mr sc. med. MIRKO BAČIĆ
Doc. dr KSENIA BOŠKOVIĆ
Doc. dr VESNA TURKULOV
Prim. dr PETAR NOVAKOVIĆ
Dr NEVENKA BUJANDRIĆ
Prof. dr MILAN BREBERINA
Doc. dr RADOSLAVA DODER
Prof. dr EDITA STOKIĆ
Mr sc. med. dr SVETLANA SALMA
Prof. dr JADRANKA DEJANOVIĆ
Asist. dr VELIBOR ČABARKAPA
Prim. mr sc. med. ZLATKA MARKOV
Dr NORBERT ŠAŠVARI
Dr MIRJANA BOŽANIĆ KRNETA
Doc. dr DUŠAN BOŽIĆ
Prim. dr MILE KRKLJEŠ
Mr sc. med. ZORAN ŽIKIĆ
Prof. dr LJILJANA VLAŠKI
Doc. dr DOBRIVOJE MARTINOV
Dr BILJANA JELIĆ
Prof. dr SANJA STOJANOVIĆ
Prof. dr DRAGAN KATANIĆ
Doc. dr MIRNA ĐURIĆ
Dr JOVANKA PETROVIĆ
Dr MILIJANKA LAZAREVIĆ
Dr RUŽICA KNEŽEVIĆ
Prim. dr KATICA MOŠORINAC
Doc. dr DAMIR LUKAČ
Dr DANIJELA STANKOVIĆ BARIČAK
Dr EMILIJJA JOSIĆ RANKOV
Prof. dr GORAN MARUŠIĆ
Doc. dr GORANA MITIĆ
Dr ALEKSANDAR VENGRIN
Prof. dr ZDENKO TOMIĆ
Prof. dr SINIŠA MIRKOVIĆ
Prim. mr sc. med. EMIL FARKAŠ
Prof. dr MILORAD ŽIKIĆ

VOJVOĐANSKI OGRANAK

AKADEMIJE MEDICINSKIH NAUKA SLD

Prof. dr SVETOLIK AVRAMOV
Prof. dr MIHAJLO BAJIĆ
Prof. dr STOJAN BERBER
Prof. dr RADOSLAV BOROTA
Prof. dr RADOVAN CVIJANOVIĆ
Prof. dr BRANISLAV DANIČIĆ
Prof. dr PETAR DRAČA
Prof. dr MIROSLAVA ĐORĐEVIĆ DOKMANOVIĆ
Prof. dr ERVIN GEBAUER
Prof. dr BRANIMIR GUDURIĆ
Prof. dr TATJANA IVKOVIĆ LAZAR
Prof. dr ĐORĐE JAKOVLJEVIĆ
Prof. dr VERA JERANT PATIĆ
Prim. dr VLADIMIR JOKANOVIĆ
Prof. dr MARINA JOVANOVIĆ
Prof. dr TEODOR KOVAČ
Akad. ZORAN KOVAČEVIĆ
Prof. dr MIROSLAVA KRISTOFOROVIĆ ILIĆ
Prof. dr ALEKSANDAR KRSTIĆ
Prof. dr TIBOR LEPŠ
Prof. dr LAZAR LEPŠANOVIĆ
Prof. dr ŽELIMIR MIKIĆ
Prof. dr NENAD OBRADOVIĆ
Prof. dr DUŠAN PEJIN
Prof. dr LAZAR POPOVIĆ
Prof. dr MILENA PROTIĆ-BANIĆ
Prof. dr STEVAN POPOVIĆ
Akad. NINOSLAV RADOVANOVIĆ
Prof. dr NEVENKA RONČEVIĆ
Prof. dr MILIĆ STANIŠIĆ
Prof. dr MILAN STANULOVIĆ
Prof. dr ĐURICA STOJŠIĆ
Prof. dr JOVAN STOJKOV
Prof. dr ĐORĐE TABORI
Prof. dr RADIVOJ TOPOLAC
Prof. dr TIHOMIR VEJNOVIĆ
Prof. dr BORIŠA VUKOVIĆ

MEDICINSKI PREGLED
ČASOPIS DRUŠTVA LEKARA VOJVODINE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA
PRVI BROJ JE ŠTAMPAN 1948. GODINE.

Glavni i odgovorni urednik
Prof. dr LJILJA MIJATOV UKROPINA

Pomoćnici urednika
Doc. dr BILJANA SRDIĆ
Doc. dr VLADIMIR PETROVIĆ

REDAKCIJSKI ODBOR

Predsednik: prof. dr PETAR SLANKAMENAC
Sekretar: prof. dr VIKTOR TILL

Prof. dr STOJANKA ALEKSIĆ, Hamburg
Prof. dr KAREN BELKIĆ, Stockholm
Prof. dr JEAN-PAUL BEREGI, Lille Cedex
Prof. dr JELA BOROTA, Novi Sad
Prof. dr MILAN BREBERINA, Novi Sad
Prof. dr RADOVAN CVIJANOVIĆ, Novi Sad
Prof. dr GROZDANA ČANAK, Novi Sad
Prof. dr IVAN DAMJANOV, Kansas City
Prof. dr DRAGAN DANKUC, Novi Sad
Prof. dr GORDANA DEVEČERSKI, Novi Sad
Prof. dr RAJKO DOLEČEK, Ostrava
Prof. dr MIRJANA ĐERIĆ, Novi Sad
Prof. dr SRĐAN ĐURĐEVIĆ, Novi Sad
Prof. dr VERA GRUJIĆ, Novi Sad
Prof. dr TATJANA IVKOVIĆ LAZAR, Novi Sad
Prof. dr JÁNOS JAKÓ, Budapest
Prof. dr MARINA JOVANOVIĆ, Novi Sad
Prof. dr DRAGAN KATANIĆ, Novi Sad
Prof. dr ALEKSANDAR KIRALJ, Novi Sad
Prof. dr ALEKSANDAR KNEŽEVIĆ, Novi Sad
Prof. dr DRAGAN KOVAČEVIĆ, Novi Sad

Prof. dr SMILJANA MARINKOVIĆ, Novi Sad
Prof. dr MARIOS MARSELOS, Ioannina
Prof. dr LJILJA MIJATOV UKROPINA, Novi Sad
Prof. dr MIROSLAV MILANKOV, Novi Sad
Prof. dr IGOR MITIĆ, Novi Sad
Prof. dr NADA NAUMOVIĆ, Novi Sad
Prof. dr ANA OROS, Novi Sad
Prof. dr VERA JERANT-PATIĆ, Novi Sad
Prof. dr LJUBOMIR PETROVIĆ, Novi Sad
Prof. dr MIODRAG RADULOVAČKI, Chicago
Prof. dr JOVAN RAJS, Danderyd
Prof. dr ALEKSANDAR ROZENBERGER, Haifa
Prof. dr PETAR E. SCHWARTZ, New Haven
Prof. dr PETAR SLANKAMENAC, Novi Sad
Prof. dr VIKTOR TILL, Novi Sad
Prof. dr TAKASHI TOYONAGA, Kobe
Prof. dr KONSTANTIN VIKTOROVIĆ SUDAKOV, Moskva
Prof. dr NADA VUČKOVIĆ, Novi Sad
Doc. dr ZORAN VUJKOVIĆ, Banja Luka
Prof. dr PETAR VULEKOVIĆ, Novi Sad
Prof. dr RELJA ŽIVOJNOVIĆ, Antwerpen

Lektori za srpski jezik: Dragica Pantić i Biljana Batić
Lektor za engleski jezik: Jasminka Anojčić
Tehnički sekretar: Vesna Šaranović
Tehnička priprema: „Grafit“, Novi Sad
Izrada UDK i deskriptora: Biblioteka Medicinskog fakulteta, Novi Sad

MEDICINSKI PREGLED izlazi dvomesečno (šest dvobroja godišnje), u tiražu od 700 primeraka. Pretplata za pojedince sa teritorije Srbije za 2011. godinu iznosi 3.000,00 dinara (sa uračunatim PDV-om), a 4.000,00 dinara za pojedince van teritorije Srbije, a za ustanove 8.000,00 dinara (uz dodavanje PDV-a). Uplate se vrše na račun broj 340-1861-70 ili 115-13858-06, s naznakom „Dodatna članarina za Medicinski pregled“.
Copyright © Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva Novi Sad 1998.

**Rukopisi se dostavljaju sekretaru Redakcijskog odbora časopisa »Medicinski pregled« na adresu:
Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva, 21000 Novi Sad, Vase Stajića 9,
Tel. 021/528-767; Tel/Fax. 021/521-096;
E-mail: dlv@neobee.net; Web: www.dlv.org.rs**

SADRŽAJ

UVODNIK

Milan Stanković TRZAJNA POVREDA VRATNE KIČME.....	5-9
--	-----

ORIGINALNI NAUČNI RADOVI

Milan Cvijanović, Miroslav Ilin, Petar Slankamenac, Sofija Banić Horvat i Zita Jovin SENZITIVNOST ELEKTROMIONEUROGRAFIJE U RANOJ DIJAGNOSTICI DIJABETESNE POLINEUROPATIJE.....	11-14
Igor Stojanac, Milan Drobac, Bojana Žarković i Ljubomir Petrović JEDNOGODIŠNJE KLINIČKO ISPITIVANJE ESTETSKIH MATERIJALA ZA ZUBNE ISPUNE U TERAPIJI NEKARIJESNIH CERVICALNIH LEZIJA.....	15-20
Vuk Marković i Zoran Marošan ANALIZA JEZIČKE KOMPETENCIJE I POTREBA STUDENATA MEDICINE, STOMATOLOGIJE I ZDRAVSTVENE NEGE U NASTAVI ENGLSKOG KAO JEZIKA MEDICINSKE STRUKE.....	21-24
Marija Knežević Pogančev STRAH OD OBUSTAVE ANTIEPILEPTIČNE TERAPIJE.....	25-28
Vesna Gajanin, Zdenka Krivokuća, Radoslav Gajanin, Zoran Vujković, Igor Sladojević i Bogdan Zrnić EKSPRESIJA VASKULARNOG ENDOTELNOG FAKTORA RASTA U MELANOCITNIM NEVUSIMA.....	29-34
Tatjana Đurđević Mirković, Milan Popov, Milan Korica i Siniša Mirković KOMPLIKACIJE NAKON PLASIRANJA PERITONEALNOG KATETERA.....	35-40
Olivera Skakić i Ljiljana Trajanović PROCENA RADNE SPOSOBNOSTI MENTALNO OBOLELIH OSOBA U USLOVIMA DRUŠTVENO-EKONOMSKE KRIZE.....	41-45
Bogoljub Mihajlović, Svetozar Nićin, Stamenko Šušak, Miodrag Golubović, Lazar Velicki i Nataša Stojaković KORELACIJA EUROSORE-a I DUŽINE BORAVKA U JEDINICI INTENZIVNE NEGE POSLE KORONARNE HIRURGIJE.....	46-50

PREGLEDNI RADOVI

Marko Erak, Biljana Bugarčić, Dragica Erak, Dragan Arandelović, Ilinka Nađ i Dušanka Tešanović KONFORMALNA RADIOTERAPIJA KARCINOMA PROSTATE – PRIKAZ PROCEDURE.....	51-54
Vesna V. Radović PRIMENA BETA BLOKATORA U RAZLIČITIM KLINIČKIM STANJIMA.....	55-60
Špela Golubović, Tatjana Tubić i Slavica Marković REEDUKACIJA PSIOMOTORIKE – POKRET KAO TERAPIJSKA METODA.....	61-63
Vladan Popović, Ljiljana Gvozdenović, Igor Ivanov i Saša Milić PREHOSPITALNI TRETMAN KOD UTAPANJA.....	64-67
Gordana Stanković Babić, Jasmina Gligorijević i Gordana Zlatanović DIJAGNOSTIKA SUVOG OKA.....	68-72

STRUČNI ČLANCI

Vladimir Čanadanović, Dragana Bjelica, Siniša Babović, Tatjana Bedov, Nikola Babić i Desanka Grković OTKRIVANJE I LEČENJE SLABOVIDOSTI KOD DECE.....	73-76
Veselin Stanišić, Milorad Bakić, Milorad Magdelinić, Hamdija Kolašinac, Darko Vlaović i Blažo Stijević PROSPEKTIVNA STUDIJA LAPAROSKOPSKE HOLECISTEKTOMIJE U TRETMANU HRONIČNOG KALKULOZNOG HOLECISTITISA – PETOGODIŠNJE ISKUSTVO.....	77-83
Svetlana Nikolić i Aleksandra Kapamadžija STEPEN INFORMISANOSTI O SEKSUALNO PRENOSIVIM INFEKCIJAMA U POPULACIJI STUDENTKINJA NOVOSADSKOG UNIVERZITETA.....	84-88

PRIKAZI SLUČAJEVA

Radovan Cvijanović, Dejan Ivanov i Mirjana Živojinov TORAKOABDOMINALNI TERATOM – RETKA LOKALIZACIJA.....	89-92
Branko Sviračević, Srđan Sedlar, Dragan Malobabić i Dragomir Čuk MEŠOVITI MALIGNI GERMINATIVNOĆELIJSKI TUMOR JAJNIKA.....	93-95

ISTORIJA MEDICINE

Vladimir Gajić ZABORAVLJENI VELIKANI MEDICINE — BARON DOMINIK-ŽAN LAREJ (1766–1842).....	97-100
---	--------

NAGRAĐENI STUDENTSKI RAD

Ivan Čapo TUMAČENJE POJAVE TAMNIH NEURONA U EKSPERIMENTALNOM MODELU ISHEMIJE, INTOKSIKACIJE I INFEKCIJE MOZGA.....	101-106
---	---------

CONTENTS

EDITORIAL

Milan Stanković

WHIPLASH INJURY..... 5-9

ORIGINAL STUDY

Milan Cvijanović, Miroslav Ilin, Petar Slankamenac, Sofija Banić Horvat and Zita Jovin

THE SENSITIVITY OF ELECTROMYONEUROGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF DIABETIC POLYNEUROPATHY..... 11-14

Igor Stojanac, Milan Drobac, Bojana Žarković and Ljubomir Petrović

ONE-YEAR CLINICAL EVALUATION OF TOOTH-COLOURED MATERIALS IN NON-CARIOUS CERVICAL LESIONS..... 15-20

Vuk Marković and Zoran Maroščan

THE ANALYSIS OF LANGUAGE COMPETENCE AND STUDENTS' NEEDS IN TEACHING ENGLISH FOR MEDICAL PURPOSES TO STUDENTS OF MEDICINE, DENTISTRY AND HEALTH CARE..... 21-24

Marija Knežević Pogančev

FEAR OF HAVING THE ANTIPILEPTIC DRUG WITHDRAWN..... 25-28

Vesna Gajanin, Zdenka Krivokuća, Radoslav Gajanin, Zoran Vujković, Igor Slađojević and Bogdan Zrnić

EXPRESSION OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN MELANOCYTIC NEVI..... 29-34

Tatjana Đurđević Mirković, Milan Popov, Milan Korica and Siniša Mirković

COMPLICATIONS AFTER PLACEMENT OF PERITONEAL CATHETER..... 35-40

Olivera Skakić and Ljiljana Trajanović

WORKING DISABILITY EVALUATION OF MENTALLY ILL PERSONS IN TIMES OF SOCIOECONOMIC CRISIS..... 41-45

Bogoljub Mihajlović, Svetozar Nićin, Stamenko Šušak, Miodrag Golubović, Lazar Velicki and Nataša Stojaković

CORRELATION BETWEEN EUROSCORE AND INTENSIVE CARE UNIT LENGTH OF STAY AFTER CORONARY SURGERY..... 46-50

REVIEW ARTICLES

Marko Erak, Biljana Bugarčić, Dragica Erak, Dragan Arandelović, Ilinka Nađ and Dušanka Tešanović

CONFORMAL RADIOTHERAPY OF PROSTATE CARCINOMA – PROCEDURE DESCRIPTION..... 51-54

Vesna V. Radović

USE OF BETA BLOCKERS IN VARIOUS CLINICAL STATES..... 55-60

Špela Golubović, Tatjana Tubić and Slavica Marković

PSYCHOMOTOR RE-EDUCATION – MOVEMENT AS THERAPEUTIC METHOD..... 61-63

Vladan Popović, Ljiljana Gvozdenović, Igor Ivanov and Saša Milić

OUT-OF-HOSPITAL TREATMENT IN CASE OF DROWNING..... 64-67

Gordana Stanković Babić, Jasmina Gligorijević and Gordana Zlatanović

DIAGNOSTICS OF DRY EYE..... 68-72

PROFESSIONAL ARTICLES

Vladimir Čanadanović, Dragana Bjelica, Siniša Babović, Tatjana Bedov, Nikola Babić and Desanka Grković

DETECTION AND TREATMENT OF AMBLYOPIA IN CHILDREN..... 73-76

Veselin Stanišić, Milorad Bakić, Milorad Magdelinić, Hamdija Kolašinac, Darko Vlaović and Blažo Stijović

A PROSPECTIVE EVALUATION OF LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY IN THE TREATMENT OF CHRONIC CHOLELITHIASIS – A FIVE-YEAR EXPERIENCE..... 77-83

Svetlana Nikolić and Aleksandra Kapamađžija

LEVEL OF KNOWLEDGE ABOUT SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS IN THE POPULATION OF FEMALE STUDENTS AT THE UNIVERSITY OF NOVI SAD..... 84-88

CASE REPORT

Radovan Cvijanović, Dejan Ivanov and Mirjana Živojinov

THORACOABDOMINAL TERATOMA – RARE LOCATION..... 89-92

Branko Sviracević, Srđan Sedlar, Dragan Malobabić and Dragomir Ćuk

MIXED MALIGNANT GERM CELL TUMOR OF OVARY..... 93-95

HISTORY OF MEDICINE

Vladimir Gajić

FORGOTTEN GREAT MEN OF MEDICINE - BARON DOMINIQUE JEAN LARREY (1766-1842)..... 97-100

REWARDED STUDENT PAPER

Ivan Čapo

INTERPRETATION OF DARK NEURONS IN EXPERIMENTAL MODEL OF ISCHEMIA, NEUROINTOXICATION AND BRAIN INFECTION..... 101-106

UVODNIK

EDITORIAL

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
Klinika za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju

Uvodnik
Editorial
UDK 616.711-001.3-07/-08

TRZAJNA POVREDA VRATNE KIČME

WHIPLASH INJURY

Milan STANKOVIĆ

Termin *whiplash* za trzajnu povredu vratne kičme uveo je 1928. Crowe, kad je kretanje glave i vrata u saobraćajnim nezgodama izazvanim udarom odnazad upoređio s trzajem biča [1]. S razvojem saobraćaja ove povrede su postale sve učestalije i danas predstavljaju značajan medikolegalni problem [2]. Još uvek postoje kontroverze u vezi s definicijom, dijagnostikom i lečenjem ovih povreda, o čemu su napisani brojni radovi i stručne monografije [3-5].

Trzajna povreda vratne kičme najčešća je povreda u saobraćajnim udesima u zapadnim zemljama. Incidencija se kreće od 3,2/1000 ljudi u Švedskoj i Britaniji [6], do 7/1000 u Kanadi i USA [7]. Od svih povredjenih, kod 10% pacijenata ostaju stalne subjektivne tegobe u vratu, dok kod četvrtine prelazi u hronični oblik, kad bolovi u vratu traju duže od šest meseci [8]. U nešto manje od polovine slučajeva bolnost traje kraće od mesec dana. Na posao se ne vraća 7% pacijenata [9]. Tegobe su češće kod žena. Ova povreda u USA godišnje košta oko 29 milijardi dolara [10].

Naziv „trzajna povreda vrata” ili „*whiplash* povreda” uveden je radi opisa indirektnih povreda vratne kičme, ali tokom vremena počeo je označavati kako samu traumu vratne kičme tako i mehanizam njenog nastanka. Ovim terminom se definiše uganuće vratne kičme (latinski – *distorsio colli*), što se u međunarodnoj klasifikaciji povreda označava sa „S13.4”. Operativna grupa za *whiplash* povrede švedskog medicinskog udruženja [11] predlaže sledeće dve definicije:

Whiplash trauma – označava mehanizam povredivanja – indirektna trauma vratne kičme uzrokovana ubrzavajuće-usporavajućim mehanizmom kretanja glave i vrata nakon udara u vozilo odnazad (akceleraciono-deceleracioni mehanizam), dakle bez direktnog udara u glavu i vrat.

Whiplash povreda – funkcionalna oštećenja organizma koja se dešavaju prilikom trzajne povrede vratne kičme. Sinonim za ovo je i WAD (*Whiplash Associated Disorders*), termin koji koristi Kvebeška radna grupa [3], prema čijoj se klasifikaciji od 1995. godine i stepenuje intenzitet nastalih oštećenja. Ta grupa je podelila trzajnu povredu vrata u pet stepeni, prema težini (od „O” do „IV”). Komisija za trzajne povrede vrata Švedske, sastavljena od grupe istaknutih autora

[4], predložila je 2005. godine da klasifikacija ovih povreda bude revidirana, to jest da se ostave samo WAD I–III stepena. WAD O predstavlja stanje bez povrede, a WAD IV su prelomi i luksacije, koji se sreću veoma retko u indirektnoj traumi vratne kičme.

Trzajne povrede vrata I stepena predstavljaju povredu s normalnim kliničkim nalazom, uz subjektivni osećaj bola u vratu i ukočenošću vrata. Bol postoji u zadnjoj strani vrata i može se širiti u potiljačni i slepoočni deo glave, ali i u leđa, niz ramena i u ruke. Počinje uglavnom nekoliko sati nakon povrede, a u narednih nekoliko dana prisutan je kod svih pacijenata. Ukočenost vrata vida se nešto kasnije i pojačava se narednih dana. Iz aspekta prognoze, vrlo je bitna brzina nastanka bola i njegovog pojačanja u prvim satima od povrede [12]. Kod II stepena trzajne povrede vrata, koji se nalazi kod 50–60% pacijenata [6], obim pokretljivosti vrata je smanjen s jasnom tačkom maksimalne bolnosti u predelu rtnih nastavaka vratnih pršljenova. Subjektivni osećaji su kao i u prvom stepenu, ali se mogu javiti i neurološki simptomi kao što su utrnutost i osećaji slabosti u rukama i/ili nogama. Treći stepen povrede se vida kod 2–6% pacijenata [6] i podrazumeva iste kliničke i neurološke simptome kao u drugom stepenu, ali postoje i objektivni neurološki znaci. To su sniženi tetivni refleksi, smanjena mišićna snaga ekstremiteta i sniženje senzibiliteta u rukama i nogama koje prati dermatomalnu distribuciju. EMNG (elektromioneurografsku) dijagnostiku u cilju potvrde opisanih neuroloških oštećenja treba uraditi tri nedelje od povrede. Ukoliko se učini ranije, EMNG nije dovoljno sigurna dijagnostička metoda, jer daje lažnopolitivne ili negativne rezultate [13]. Mogu biti prisutni i znaci povrede kičmene moždine, ali u malom broju slučajeva, prvenstveno kod starijih osoba [11]. Simptomi kao što su naglupost, vrtoglavica, zujanje u ušima, glavobolja, gubitak pamćenja, otežano gutanje i bol u viličnom zglobovu mogu se videti u svim stepenima trzajne povrede vrata, ali se retko sreću u I stepenu. Nalaz akutne gluvoće kao simptom ili objektivni znak retko se sreće i njegovim prisustvom povredu treba klasifikovati kao III stepen trzajne povrede vratne kičme.

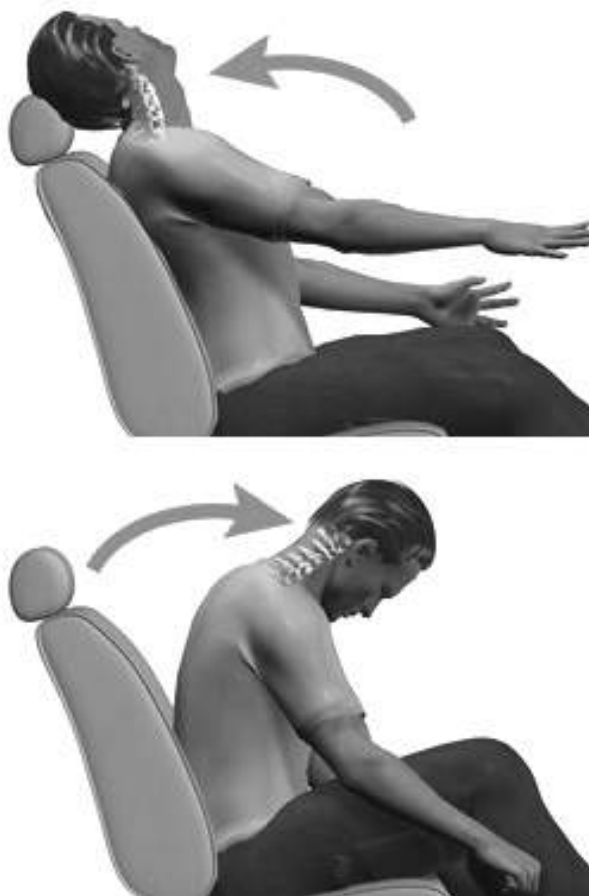
SkraćeniceWAD – *Whiplash Associated Disorders*

EMNG – elektromioneurografija

Biomehaničke studije pokazuju da je kod trzajne povrede vratne kičme reč o traumi vratne kičme koja je uzrokovana složenim kretanjem glave i vrata: najpre dolazi do iznenadnog opružanja vrata, sledi klizanje glave i vrata ka napred i, na kraju, dolazi do savijanja vrata [14], slično kretanju vrha biča prilikom udara (Slika 1). Povreda može nastati i pri brzini od 10 km/h uz minimalno ubrzanje od 3,5G [15]. Sve strukture mogu biti povređene u manjem ili većem stepenu. Povrede kapsularnih ligamenata fasetnih zglobova u smislu njihovog istezanja uzrokuju oštećenja proprioreceptora u kapsulama [16] menjajući ulazne signale u moždano stablo iz vidnog i slušnog puta [17,18]. Ispitivanja magnetnom rezonancijom (MRI studije), koje su kod trzajne povrede vratne kičme pokazale povredu kako ligamenata tako i mišića prednje i zadnje strane vrata [19,20], ne daju odgovor na pitanje da li su videne patološke promene uzrokovane samom traumom ili dugom imobilizacijom i lečenjem. Kod trzajnih povreda vrata trećeg stepena, gde postoje neurološka zahvatanja i oštećenja aksona vratnih živaca, nađene su povećane koncentracije markera povreda [21]. Potvrđene su i povrede moždanog stabla [22]. Mehanizam nastanka hroničnog bolnog stanja kod ove povrede pripisuje se centralnoj i perifernoj senzitivizaciji nervnog sistema [23]. Oslobođaju se medijatori upale: prostaglandini, bradiknini, citokini i supstancija P iz nerava i povređene mišićne strukture, ali se aktivira i N-metil-D asparat receptor u mozgu i kičmenoj moždini [24]. Povećava se koncentracija ciklookinaze-2 u mozgu i moždini, što povećava osetljivost mozga na bolne draži [25]. Takođe, smanjeno se proizvode endorfini i gama-amino-buterna kiselina u mozgu, što sve zajedno rezultira hroničnim bolnim stanjem [24].

Prethodno opšte i psihičko zdravstveno stanje pacijenta važni su momenti u pojavi hroničnog bolnog sindroma (hronični WAD sindrom) posle trzajne povrede vrata. Problemi sa spavanjem, pojava zabrinutosti, gubitak pažnje i strah od saobraćaja postoje u 10–30% slučajeva, dok se psihološka simptomatologija uz depresivno ponašanje pacijenta vidi u oko 19% slučajeva hroničnog WAD sindroma [26,27]. Psihološki i psihijatrijski znaci ispoljeni ubrzo nakon trzajne povrede vrata kao slika akutnog i hroničnog posttraumatskog stresnog oboljenja negativno utiču na intenzitet i trajanje doživljaja bola [28,29]. Ovo umanjuje ukupni efekat lečenja i pogoduje prelasku kliničke slike u njen hronični oblik. Da bi se to izbeglo, psihički simptomi kod trzajne povrede vrata moraju se već prvim pregledom utvrditi i odmah, u ranoj fazi, adekvatno lečiti.

U najvećem broju slučajeva prognoza trzajne povrede vrata je dobra, za 2–3 nedelje oporavi se 70% pacijenata. Ako simptomatologija traje duže od 2 meseca, postoji rizik za razvoj hroničnog WAD sindroma [30]. Hroničnu simptomatologiju ima 20% povređenih, ali bez pojave radne nesposobnosti, dok 5–10% pacijenata razvija hronični WAD sindrom sa smanje-



Slika 1. Šema mehanizma povređivanja u trzajnoj povredi vrata. Uzeto sa: <http://www.eorthopod.com/content/whiplash>

Fig. 1. Picture of the injury mechanism during "whiplash". Available from: <http://www.eorthopod.com/content/whiplash>

njem radne sposobnosti [30]. Loši prognostički faktori za nastanak hroničnog bolnog sindroma nakon trzajne povrede vrata jesu intenzivan bol u vratu i glavi s vrtoglavicom nastalom odmah posle traume, kao i pozitivni neurološki znaci [28]. Prethodno postojanje reumatoidnog artritisa, fibromijalgije, bolnog vratnog sindroma, povrede vratne kičme, ženski pol, starost iznad 50 godina, pojava depresije, kao i lečenje produženom imobilizacijom vratne kičme pojačavaju osećaj bolnosti i dodatno usporavaju lečenje [31–33]. Postojeće upalne bolesti u vratu i vratnoj kičmi pogoršavaju se nakon trzajne povrede [34]. Nisu bez značaja i medikolegalni aspekti trzajne povrede vrata – započet sudski spor i očekivanje novčane naknade negativno se odražavaju na simptomatologiju i uvode pacijenta u stanje hroničnog WAD čak i bez postojanja drugih negativnih prognostičkih momenata [35]. Primećeno je, takođe, da se duže leče i imaju lošiju prognozu povređeni u sudarima odnazad i odnapred nego udareni sa strane u automobil [26]. Loši prognostički momenti su i udarac u vozilo koje je bilo vučeno, stariji tip automobila s nedostatkom zaštitnika glave u naslonu, povređeni u sudarima s velikom razlikom u brzini vozila, veće oštećenje vozila, te po-

vredeni od muškarca u drugom vozilu i povređeni koji su bili vezani zaštitnim pojasom [26]. Desetogodišnjom MRI studijom dokazano je da progresija degenerativnih promena na vratnoj kičmi nije ubrzana prethodnom trzajnom povredom vrata niti je povezana s kliničkom simptomatologijom [36].

Mada se smatra lakom povredom, trzajna povreda vrata, usled neadekvatnog lečenja, prisiliće znatan broj pacijenata da svoje subjektivno stanje opisuju kao ozbiljno [37].

Pri prvom susretu s povređenim potrebno je najpre pažljivo uzeti anamnezu o okolnostima povređivanja u smislu: brzine vozila, pravca sudara, tipa i vrste oba vozila, postojanju zaštitnika za glavu na naslonu sedišta, sigurnosnom pojasu, te eventualno drugim povređenima učesnicima i, što je veoma važno, anamnezu o simptomatologiji koju oseća pacijent. Pojava i progresija [38], kao i intenzitet bolnosti u vratu treba zabeležiti prema skali jačine intenziteta bola. Gubitak memorije, dezorijentisanost i simptome utrnutosti i slabosti u rukama, vidne i slušne probleme, kao i probleme u gutanju takođe treba zabeležiti. Depresivnost, katastrofični prikazi okolnosti povređivanja, strah, plač jesu situacije kad u tretman trzajne povrede vrata treba rano uključiti psihijatra. Važna je i anamneza o opštem zdravstvenom stanju, a posebno o eventualno ranije prisutnom bolnom vratnom sindromu, glavoboljama, uzimanju lekova za bolove, postojanju autoimunih bolesti. Profesionalna orijentacija, zaposlenost i prethodna bolovanja važni su za tok lečenja i prognozu.

Palpacija rtnih nastavaka može pokazati mesto maksimalne bolnosti muskulature prednje i zadnje strane vrata i otkriti stepen mišićnog spazma. Važno je pribeležiti eventualno ograničenje amplitude pokretljivosti vrata. Ako postoji bol u licu, potrebno je ispitati zagrižaj i vilične zglobove. Rutinski neurološki pregled je neophodan. Ako se zabeleži vrtoglavica, tad pacijenta treba uputiti na ispitivanje centra ravnoteže zbog razdvajanja takozvane pozicione vrtoglavice karakteristične za ovu povredu i prethodno postojeće vrtoglavice drugog uzroka. U slučaju neurološke simptomatologije ili slike oštećenja kičmene moždine, kao i kod reumatoidnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa [39],

neophodni su pregledi specijalista neurohirurga i/ili neurologa uz dijagnostiku kompjuterizovanom tomografijom i magnetnom rezonancijom. Kod lake bolnosti u vratu, pacijenta treba uputiti u prirodu povrede i objasniti mu da je prognoza u najvećem broju slučajeva dobra. Vežbe za vrat i ramena do granica bolnosti, relaksacione vežbe i hodanje smanjiće bolnost. Odsustvo s posla nije neophodno. Pri snažnijoj bolnosti u vratu, sem opisanih vežbi indikovane su i vežbe za trup, vežbe balansa, lako trčanje ili brzo hodanje. Daju se standardne doze paracetamola i nesteroidnih antireumatika ukoliko nema kontraindikacija za uzimanje tih lekova. U situacijama veoma snažne početne bolnosti pacijenta treba informisati da će lečenje biti dugotrajnije s češćim kontrolnim pregledima i da je neophodno odsustvo s posla. Ako se simptomatologija pogoršava tokom više nedelja, prave se dinamičke profilne radiografije vratne kičme i magnetna rezonancija. Kod povređenih s izraženom osteoporozom kičme koji nisu bili vezani sigurnosnim pojasom, ako se uoči progresija bolova u grudnoj i slabinskoj kičmi, potrebno je i ove delove kičmenog stuba radiografski ispitati zbog sumnje na mogući kompresivni prelom [40].

Fizikalno lečenje, koje je indikovano od prvog dana [41], podrazumeva aktivne vežbe vrata i trupa. Pasivna mobilizacija vrata i manipulacija vratom od kiropraktičara zabranjena je zbog rizika od povređivanja [42]. Iako se različita sredstava za imobilizaciju vratne kičme široko primenjuju, novije studije ukazuju na to da nemaju terapijsko dejstvo kod trzajne povrede vratne kičme, već samo slabe muskulaturu vrata ubrzavajući nastanak hroničnog bolnog stanja [43–45].

Složenost trzajne povrede vratne kičme otežava njeno kompletno sagledavanje. Sve učestalije povređivanje zahteva jedinstveni pristup u dijagnostici i lečenju ove povrede. Sadašnji nivo znanja omogućava donošenje jedinstvenog dijagnostičkog i terapijskog protokola. Svakodnevna naučna saznanja delom daju odgovore, ali i nameću nova pitanja i kontroverze u dijagnostici, lečenju i prognozi ove povrede. Potreba da se trzajna povreda vrata potpuno rasvetli iz naučnog aspekta zahteva njeno dalje proučavanje.

Literatura

1. Crowe HE. Injuries to the cervical spine. Meeting of the Western Orthopaedic Association. San Francisco; Western Orthopaedic Association; 1928.
2. Farmer CM, Wells JK, Lund AK. Effects of head restraint and seat redesign on neck injury risk in rear-end crashes. *Traffic Inj Prev* 2003;4:83-90.
3. Spitzer WO, Skovron ML, Salmi LR, Cassidy JD, Duranceau J, Suissa S, et al. Scientific monograph of the Quebec Task Force on Whiplash-Associated Disorders: redefining "whiplash" and its management. *Spine* 1995;15(8 Suppl):1S–73S.
4. The Whiplash Commission. Final report. Stockholm, Sweden: Whiplashkommissionen; 2005.
5. Adams H, Ellis T, Stanish WD, Sullivan MJ. Psychosocial factors related to return to work following rehabilitation of whiplash injuries. *J Occup Rehabil* 2007;17:305-15.
6. Sterner Y, Toolanen G, Gerdle B, Hildingsson C. The incidence of whiplash injury and the effects of different factors on recovery. *J Spinal Disord Tech* 2003;16:195-9.
7. Quinlan KP, Anest JL, Myers B, Ryan G, Hill H. Neck strains and sprains among motor vehicle occupants – United States, 2000. *Accid Anal Prev* 2004;36:21-7.
8. Guez M, Hildingsson C, Nilsson M, Toolanen G. The prevalence of neck pain: a population-based study from northern Sweden. *Acta Orthop Scand* 2002;73:455-9.
9. Gozzard C, Bannister G, Langkamer G, Khan S, Gargan M, Foy C. Factors affecting employment after whiplash injury. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83:506-9.
10. Cote P, Cassidy JD, Carroll L, Frank JW, Bombardier C. A systematic review of the prognosis of acute whiplash and a new conceptual framework to synthesize the literature. *Spine* 2001;26:445-8.

11. Jansen GB, Edlund K, Grane P, Hildingsson Ch, Karlberg M, Link H, et al. Whiplash injuries: diagnosis and early management. *Eur Spine J* 2008;17(3Suppl):S359-S416.
12. Nordin M, Carragee EJ, Hogg-Johnson S, Weiner SS, Hurwitz EL, Peloso PM, et al. Assessment of neck pain and its associated disorders results of the bone and joint decade 2000–2010. *Eur Spine J* 2008;17(1 Suppl):S101-S122.
13. Steinberg E, Ovadia D, Nissan M, Menahem A, Dekel S. Whiplash injury: is there a role for electromyographic studies? *Arch Orthop Trauma Surg* 2005;125:46-50.
14. Hedenstierna S, Halldin P, Gunter PS. Neck muscle load distribution in lateral, frontal, and rear-end impacts a three-dimensional finite element analysis. *Spine* 2009;34:2626-33.
15. Pearson AM, Ivancic PC, Ito S, Panjabi MM. Facet joint kinematics and injury mechanisms during simulated whiplash. *Spine* 2004;29:390-7.
16. Ivancic P, Ito S, Tominaga Y, Rubin W, Coe MP, Ndu A, et al. Whiplash causes increased laxity of cervical capsular ligament. *Clin Biomech* 2008;23:159-65.
17. Grip H, Jull G, Treleaven J. Head eye co-ordination using simultaneous measurement of eye in head and head in space movements: potential for use in subjects with a whiplash injury. *J Clin Monit Comput* 2009;23:31-40.
18. Woodhouse A, Stavdahl Ø, Vasseljen O. Irregular head movement patterns in whiplash patients during a trajectory task. *Exp Brain Res* 2010;201:261-70.
19. Vetti N, Kråkenes J, Eide GE, Rørvik J, Gilhus NE, Espeland A. MRI of the alar and transverse ligaments in whiplash-associated disorders (WAD) grades 1–2: high-signal changes by age, gender, event and time since trauma. *Neuroradiology* 2009;51:227-35.
20. Elliott J, Sterling M, Noteboom JT, Treleaven J, Galloway G, Jull G. The clinical presentation of chronic whiplash and the relationship to findings of MRI fatty infiltrates in the cervical extensor musculature: a preliminary investigation. *Eur Spine J* 2009;18:1371-8.
21. Guez M, Hildingsson C, Rosengren L, Karlsson K, Toolanen G. Nervous tissue damage markers in cerebrospinal fluid after cervical spine injuries and whiplash trauma. *J Neurotrauma* 2003;20:853-8.
22. Chetana N, Claussen CF. Vertigo in whiplash injury: a presentation of prevalent butterfly patterns of caloric tests. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;62:208-14.
23. Freeman MD, Nystrom A, Centeno C. Chronic whiplash and central sensitization: an evaluation of the role of a myofascial trigger points in pain modulation. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj* [Internet]. 2009Apr [cited 2011 jan 20]; 23(4): [about 1 p.]. Available from: <http://www.jbppni.com/content/4/1/2>
24. Schneider G, Smith A, Hooperl A, Stratford P, Schneider K, Westaway M, et al. Minimizing the source of nociception and its concurrent effect on sensory hypersensitivity: an exploratory study in chronic whiplash patients. *BMC Musculoskeletal Disorders* [Internet]. 2010 Feb [cited 2011 jan 20];11(29): [about 1 p.]. Available from URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/11/29>
25. Montañez-Aguilera FJ, Valtueña-Gimeno N, Pecos-Martín D, Arnau-Masanet R, Barrios-Pitarque C, Bosch-Morell F. Changes in a patient with neck pain after application of ischemic compression as a trigger point therapy. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2010;23:101-4.
26. Carroll LJ, Holm LW, Hogg-Johnson S, Cote P, Cassidy JD, Haldeman S, et al. Course and prognostic factors for neck pain in whiplash-associated disorders (WAD): results of the bone and joint decade 2000–2010. *Spine* 2008;33:S83-S92.
27. Carroll LJ, Cassidy JD, Cote P. Frequency, timing and course of depressive symptomatology after whiplash. *Spine* 2006;31:551-6.
28. Leah A, Phillips LJ, Carroll J, Cassidy D, Cote P. Whiplash-associated disorders: who gets depressed? Who stays depressed? *Eur Spine J* 2010;19:945-56.
29. Sterling M, Chadwick BJ. Psychologic processes in daily life with chronic whiplash: relations of posttraumatic stress symptoms and fear-of-pain to hourly pain and uptime. *Clin J Pain* 2010;26:573-82.
30. Schofferman J, Bogduk N, Slosar P. Chronic whiplash and whiplash-associated disorders: an evidence-based approach. *J Am Acad Orthop Surg* 2007;15:596-606.
31. Pleguezuelos Cobo E, Pe´rez Mesquida E, Palomera Fagnegas E, Moreno Atanasio E, Samitier Pastor B, Perucho Pont C, et al. What factors have influence on persistence of neck pain after a whiplash? *Spine* 2010;35:338-43.
32. Miličić A, Jovanović A, Milankov M, Savić D, Stanković M. Mogućnosti procene udaljene prognoze bolesnika s ‘Whiplash’ sindromom. *Med Pregl* 1994;47(9-10):341-3.
33. Wenzel H, Mykletun A, Nilsen TIL. Symptom profile of persons self-reporting whiplash: a Norwegian population-based study (HUNT 2). *Eur Spine J* 2009;18:1363-70.
34. Stanković M, Marić D, Ilić M, Veselinović I, Ninković S, Sečen S. Abscess of C1/C2 cervical vertebrae: errors in diagnosis and therapy case report. *Radiol Oncol* 2009;43:240-6.
35. Sullivan M, Davidson N, Garfinkel B, Siriapaipant N, Scot W. Perceived injustice is associated with heightened pain behavior and disability in individuals with whiplash injuries. *Psychol Inj Law* 2009;2:238-47.
36. Matsumoto M, Okada E, Ichihara D, Chiba K, Toyama Y, Fujiwara H, et al. Prospective ten-year follow-up study comparing patients with whiplash-associated disorders and asymptomatic subjects using magnetic resonance imaging. *Spine* 2010;35:1684-90.
37. Stanković M, Miličić A, Milankov M, Savić D, Kecojević V. Povrede mekih tkiva vrata. *Srp Arh Celok Lek* 2001;129:247-50.
38. Guzman J, Haldeman S, Carroll LJ, Carragee EJ, Hurwitz EL, Peloso P, et al. Clinical practice implications of the bone and joint decade 2000–2010. *Eur Spine J* 2008;17(Suppl 1):S199-S213.
39. Miličić A, Jovanović A, Milankov M, Savić D, Stanković M. Frakture kičme u bolesnika s ankiloznim spondilitisom. *Med Pregl* 1995;48(11-12):429-31.
40. Stanković M, Miličić A, Savić D, Milankov M, Kecojević V, Arbutinov V. Usporedna radiografska analiza operativnog i konzervativnog tretmana nestabilnih povreda torakalne i lumbalne kičme. *Med Pregl* 2001;54:315-22.
41. Amirfeyz R, Cook J, Gargan M, Bannister B. The role of physiotherapy in the treatment of whiplash associated disorders: a prospective study. *Arch Orthop Trauma Surg* 2009;129:973-7.
42. Smith WS, Johnston SC, Skalabrin EJ, Weaver M, Azari P, Albers GW, et al. Spinal manipulative therapy is an independent risk factor for vertebral artery dissection. *Neurology* 2003;60:1424-8.
43. Kongsted A, Qerama E, Kasch H, Bendix T, Winther F, et al. Neck Collar, ‘‘Act-as-Usual’’ or active Mobilization for Whiplash Injury? A Randomized Parallel-Group Trial. *Spine* 2007;32:618-26.

44. Rosenfeld M, Seferiadis A, Carlsson J, Gunnarsson R. Active intervention in patient with whiplash-associated disorder improves long-term prognosis. *Spine* 2003;28:2491-8.

45. Yadla S, Ratliff JK, Harrop JS. Whiplash: diagnosis, treatment, and associated injuries. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2008;1:65-8.

Rad je primljen 2. IX 2010.

Prihvaćen za štampu 8. III 2010.

BIBLID.0025-8105;(2011);LXIV:1-2:5-9.

ORIGINALNI NAUČNI RADOVI *ORIGINAL STUDIES*

Clinical Centre of Vojvodina Novi Sad
Department of Neurology

Originalni naučni rad
Original study
UDK 616.379-008.64:616.833-073.7
DOI: 10.2298/MPNS1102011C

THE SENSITIVITY OF ELECTROMYONEUROGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF DIABETIC POLYNEUROPATHY

*SENZITIVNOST ELEKTROMIONEUROGRAFIJE U RANOJ DIJAGNOSTICI
DIJABETESNE POLINEUROPATIJE*

**Milan CVIJANOVIĆ, Miroslav ILIN, Petar SLANKAMENAC,
Sofija BANIĆ HORVAT and Zita JOVIN**

Summary – Diabetic polyneuropathy is a complex set of clinical syndromes, which deplete various regions of the nervous system. The process leading to diabetic neuropathy is multi-factorial. Its symptoms are paresthesia, dysesthesia and pain. The signs of damage to the peripheral neurons are hypoesthesia, hypoalgesia, hyperesthesia and hyperalgesia, decreased tendon reflexes, and, possibly, weakness and muscle atrophy. There is no universal classification. Electromyoneurography is indispensable in the diagnosis of diabetic polyneuropathy. However, there is no agreement on the most sensitive parameter for an early diagnosis. One hundred patients with diabetes mellitus were examined in order to investigate the sensitivity of different electromyographic parameters. Electromyographic techniques proved to be entirely sensitive for the early diagnosis of diabetic polyneuropathy. Some of the parameters are more suitable for an early detection of peripheral nerve damage, and others, which are not so sensitive but easy to use and stable, are suitable to follow up the course of diabetic polyneuropathy.

Key words: Diabetic Neuropathies; Signs and Symptoms; Electromyography; Early Diagnosis; Sensitivity and Specificity

Introduction

Diabetic polyneuropathy is a complex set of clinical syndromes, which deplete various regions of the nervous system, either individually or in a combination [1]. It is the most common complication of diabetes mellitus, leading to major morbidity and mortality and producing huge costs [2]. A simple and widely used clinical definition is that diabetic polyneuropathy is the presence of symptoms and/or signs of peripheral nervous dysfunction in diabetic patients when other possible causes have been excluded. The prevalence of neuropathy in diabetes varies widely in literature, between 0.1% and 100% [3], and most frequently the estimates are 10-100% [4]. The wide prevalence rates reported are due to different diagnostic criteria used, different methodological approaches adopted [5] and populations studied [6]. Approximately 10% of patients have polyneuropathy at the time they are diagnosed with diabetes. The data on such a high prevalence of polyneuropathy in newly-diagnosed diabetics and data estimating the prevalence rate at 100% result from electrophysiological studies [7]. Since a timely diagnosis is a prerequisite for the adequate treatment and prevention of more severe damage to peripheral neurons, it is of utmost importance to identify the most sensitive electromyographic technique for the early detection of diabetic polyneuropathy.

Pathophysiology of diabetic polyneuropathy

In agreement with the results of retrospective and prospective studies suggesting a strong association between hyperglycemia and the development and severity of diabetic polyneuropathy (DPN), its prevalence is highest among people with poorly controlled diabetes. Until recently, there were two theories explaining the mechanism of diabetic neuropathy –metabolic and vascular. It seems most probable, however, that an interaction between the two mechanisms leads to neuropathy [8]. More recently, it has become generally recognized that the process leading to diabetic neuropathy is multi-factorial [9], although dominated by metabolic factors involving the polyol pathway and vascular disorders. Other factors that are related to those previously mentioned, such as accumulation of end-products of non-enzymatic glycosylation in the nerve and blood vessel proteins have also been recognized [10]. Furthermore, decreased n-6-essential fatty acids and prostaglandin result in damage to the nerve sheath and microvascular and blood abnormalities. In addition, a significant role is played by nitric oxides (oxidative stress), decreased neurotrophic factors, in particular nerve growth factor but also neurotrophin-3 and insulin-like growth factor, which affects axonal transport, decreased protein kinase C activity and immunological factors. Laminin has also been frequently

Abbreviations

DPN – diabetic polyneuropathy
 CHR D – chronodispersion
 SCV – sensory conduction velocity

implicated lately. Laminin, a large heterotrimeric protein of basement membranes, appears to have a significant role in the nerve regulation and manifestations of neuropathy [11]. It promotes neurite extension in cultured neurons. An abnormal expression of laminin beta 2 gene (laminin is composed of one large alpha and two small beta chains – beta 1 and beta 2) may contribute to the pathogenesis of diabetic neuropathy.

Clinical picture of DPN

The most common symptoms of DPN are *paresthesias*, and *dysesthesias*, which are described as feelings of *walking on water, or cotton or wool strokes over the soles*, or similar. Cramps are also common and usually occur in the lower leg, in particular the calf and toe flexors. *Pain* is usually described as sudden and poignant pain resembling piercing by a sharp tool, but also as dull and tormenting, as if holding legs in the freezing cold water [12]. It may occur at any stage of disease and is difficult to objectify. By its characteristics, this small fibre pain has all characteristics of *neuropathic pain*. Due to its unpleasant manifestations with the paresthetic modalities, it severely impairs the quality of life and is frequently resistant to treatment.

Impaired vibration sensitivity is frequently reported as a convincing sign of DPN. *Hypoesthesia* and *hypoalgesia* also occur and are frequently preceded by *hyperesthesia* and *hyperalgesia*. *Decreased tendon reflexes*, almost invariably the Achilles reflex, occur subsequently or simultaneously. Muscle paresis and atrophies, more often in the lower extremities, occur in advanced disease. These signs are followed by the signs of vegetative neuropathy, but the latter is not discussed in the present paper.

Classification of diabetic neuropathy

Recognition of various clinical syndromes of peripheral neuron damage and their likely overlapping prevents us from adopting a universal classification. There have been many attempts at systematizing different manifestations, using different criteria, both clinical and topographic, as well as subclinical, morphometric and neurophysiological signs of peripheral nerve damage. This has produced a great number of classifications of diabetic neuropathy. However, there are classifications that are widely accepted, such as Thomas' classification [10], which differentiates between diffuse symmetrical polyneuropathy on one hand, and focal and multifocal neuropathy on the other. This classification includes also the criterion of intensity (subclinical and clinical). This practical classification with minor adaptations comprises the following:

Subclinical neuropathy

Rapid reversible phenomena:

- 1) Distal sensory symptoms
- 2) Reduced nerve conduction velocity
- 3) Resistance to ischemia-associated conduction disturbances

Clinically manifest neuropathy

Focal and multifocal neuropathy:

- 1) Cranial neuropathy
- 2) Thoracoabdominal neuropathy
- 3) Focal neuropathy of the extremities
- 4) Motor asymmetric neuropathy of the proximal part of lower extremities (diabetic amyotrophy)

Symmetric neuropathy

- 1) Sensory/(sensory-motor)/autonomous neuropathy
- 2) Proximal motor neuropathy of the lower extremities

Electromyoneurography in the diagnosis of diabetic neuropathy

The foundations of clinical electromyography were laid by Buchthal and Clemmesen in 1941 [13]. However, this electrophysiological technique, including peripheral nerve studies in diabetic patients, has become more widely used only in the last decades. Early studies focused on the analysis of electromyographic findings, i.e. firing patterns. In diabetic neuropathy, the pattern is usually thin and there is an increased percentage of polyphasic potentials. However, a significantly more sensitive parameter is the nerve conduction velocity study, including both sensory and motor nerve fibres, which belongs to the domain of conventional electroneurography. Compared to diabetics with no clinical signs of neuropathy, in diabetics with signs of neuropathy, motor conduction velocities are more decreased and reduction of the evoked potential amplitude occurs earlier [14]. Tibial and peroneal nerves show more abnormality than ulnar and medial nerves, i.e., the lower extremities are more sensitive to diabetic damage than the upper extremities. The involvement of peripheral nerves is diffuse, more distal than proximal parts. However, some authors have long considered that distal latency in axonal neuropathies, including diabetic neuropathy, does not reflect only dysfunction of the distal segment. Namely, the loss of alpha motor neurons leads firstly to decreased motor electric conduction velocity in the distal part of the peripheral nerve. Sensory conduction velocity is considered a more sensitive study than the motor conduction velocity [15]. Burke et al. consider that sensory conduction velocity study of the sural nerve is the most sensitive electrodiagnostic method for the detection of polyneuropathy. More recently, sophisticated techniques for studying *late responses*, including *F wave* and *H reflex*, have been used. The diagnostic value of these electrophysiological parameters, especially of F wave, has been reported by many authors [16-18]. F wave is a *late response* widely used in clinical practice. It was first described in the annals of Johns Hopkins hospital

Table 1. Results of individual EMNG techniques in 100 studied diabetic patients**Tabela 1.** Rezultati pojedinačnih EMNG tehnika kod 100 ispitanih pacijenata sa dijabetesom

	FP I:U	MCV MBP	D.L. D:L:	SCV SBP	F min F min	CHRD CHRD	H ref H ref
Normal/Normalno	27%	60%	44%	6%	41%	7%	18%
Abnormal/Abnormalno	73%	40%	56%	94%	59%	93%	82%
Total/Ukupno	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

EMNG - electromyoneurography

by Magladery and McDougal in 1951. At first, it was considered to be a polysynaptic reflex, but soon it was proved to be centripetal discharge of alpha motor neurons following antidromic stimulation of the motor fibres. This response reflects the interaction between the anterior horn cells and the possibility of afferent and efferent conduction through the motor fibres, providing information on the function of the whole pathway of the peripheral motor neuron. The fact that the pathway is used for inward and outward conduction indicates a range of parameters in both healthy individuals and patients with diseases of the peripheral nervous system. Although the minimal F wave latency is most frequently used for clinical applications, there are authors who consider chronodispersion (CHRD), i.e. the difference between the minimal and maximal latencies, the most sensitive parameter in neurophysiological studies of diabetic neuropathy [19]. The same author (Tojokura, 1998.) termed F wave chronodispersion *F duration*. He found abnormal values of F wave chronodispersion in patients with normal F wave latencies. Conversely, in 1989 [17] Bernbaum et al. preferred a study of H reflex in the electrophysiological diagnosis of diabetic polyneuropathy. The latter method enables a better insight into the condition of peripheral neurons, providing information on the reflex activity and thus enabling the evaluation of the function not only of the peripheral nerve but also of superior spinal areas. As early as 1918, Paul Hoffmann described a reaction that was named after him *H reflex*. Much later, this reaction was analyzed and applied in the practice. Today it is well known that H reflex is a result of the sensory fibre stimulation by low-voltage impulses which are transmitted by fibres from motor spindles and which, after monosynaptic delay, lead to generation of action motor potential in the cells of the anterior horn and their propagation into the muscle tissue within certain motor units. Although accepted as a highly sensitive sign of S1 radiculopathy, it has recently been used also in the study of demyelinating diseases as well as diabetic neuropathy.

Material and methods

We studied a hundred patients with diabetes mellitus lasting for over a year. The firing pattern, motor conduction velocity and distal latency were analyzed as parameters of the function of proximal and distal

parts of peripheral motor neurons, in addition to sensory conduction velocity and the late responses H reflex and F wave in two modalities - minimal latency (F min) and chronodispersion of F waves. The results were compared with the reference values and classified into normal or abnormal ones accordingly. A higher percentage of abnormal findings of an electromyographic parameter found in the patient population indicated a greater sensitivity of the parameter in the early diagnosis of diabetic polyneuropathy.

Results and Discussion

We found around 73% of abnormal firing patterns in our study sample. Among these, 56% of patients had the abnormal motor conduction velocity in the distal part and 40% in the proximal part of the peripheral motor neuron. The abnormal sensory conduction velocities were found in 94% of subjects. The abnormal CHRD was found in 93% and abnormal minimal F in 59%. H reflex was abnormal in 82% of our subjects.

The most sensitive electromyographic parameter for the early detection of polyneuropathy was clearly sensory conduction velocity (SCV), which can be explained by a smaller diameter of the sensory fibres and their higher sensitivity to various endogenous and exogenous influences. On the other hand, considering the early damage to these fibres, which is often an irreversible process, this method is not suitable for the follow up of the changes in neurogenic lesions. A surprising sensitivity, i.e. a high percentage of abnormal findings, was recorded with CHRD, which was shown a reliable method for the early detection of diabetic polyneuropathy. However, the pronounced inconsistency of this F wave modality may be a factor limiting the precise detection. On the other hand, although not nearly so sensitive in the early detection, F min is a reliable parameter for following up the course of polyneuropathy. H reflex showed a significant sensitivity and is an important indicator of the function of the whole population of the nerve fibres involved in the reflex arc, from sensitive, via transmitters in the spinal cord, to the motor nerve fibres. It could also be a suitable parameter to follow up the course of diabetic polyneuropathy.

Conclusion

The extremely high percentage of subjects with diabetic polyneuropathy found in our study indicates the necessity of applying electromyographic techniques in the evaluation of diabetic patients before the onset of clinical symptoms and signs of neuropathy. Whereas some of the electromyographic parameters are more suitable for the early detection of peripheral nerve damage, others, which are not so sensitive but easy to use and stable, are suitable to follow up the course of diabetic polyneuropathy.

References

1. Vinik AI. Management of neuropathy and foot problems in diabetic patients. *Clin Cornerst* 2003;5(2):38-55.
2. Vinik AI, Mitchell BD, Leichter SB, et al. Epidemiology of the complications of diabetes. In: Leslie RDG, Robbins DC, eds. *Diabetes clinical science in practice*. Cambridge: Cambridge University Press; 1995. p. 221-87.
3. Holyer SE, Camerota A, Martens L, et al. Cost and duration of care for lower extremity ulcers in patients with diabetes. *Clin Ther* 1998;20:169-81.
4. Melton LI, Dyck PI. Epidemiology. In: Dyck PI, Thomas PK, Asbury AK, Inegrad AI, Porte ID, eds. *Diabetic neuropathy*. Philadelphia: W. B. Saunders; 1987. p. 27-35.
5. Perić Z. *Diabetesna neuropatija*. Niš: Prosveta; 1993.
6. Young MJ, Boulton AJM, MacLeod AF, et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*. 1993; 36:1-5.
7. Cvijanović M, Ilin M, Cvijanović SM. Prevalencija dijabetesne polineuropatije u kliničkoj populaciji: elektrofiziološki parametri. *Aktuelnosti iz neurologije, psihijatrije i graničnih područja*. 1996;4(2):24-6.
8. Cameron NE, Cotter MA. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997;46(Suppl): S31-7.
9. Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a «Causal Antioxidant Therapy». *Diab Care* 2003;26:1589-96.
10. Thomas PK. Metabolic neuropathy. *J R Coll Physicians Lond* 1973;7:154.
11. Rivas RJ, Burneister DWA, Goldberg DJ. Rapid effects of laminin on the growth cone. *Neuron* 1992;8:107-15.
12. Tešić D, Cvijanović M, Pantelinac P. Akutna bolna neuropatija. *Med Pregl* 1995;48(11-12):425-8.
13. Shields WR. Single fiber electromyography is a sensitive indicator of axonal degeneration in diabetes. *Neurology* 1987;37: 1394-7.
14. Horowitz SH, Ginsberg-Fellner F. Ischemia and sensory nerve conduction in diabetes mellitus. *Neurology* 1979;29:695-704.
15. Jusić A, Tomić M, Fronjek N. Secondary potentials of triceps sural muscles (F, FH and H potentials) in healthy subjects. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1986;26:33-9.
16. Dyck JP, Karnes LJ, O'Brien P, Service FJ. Clinical and neuropathological criteria for the diagnosis and staging of diabetic polyneuropathy. *Brain* 1985;108:861-80.
17. Bernbaum M, Alberts GS, McGarry DJ. Diabetic neuropathy and braille ability. *Arch Neurol* 1989;46:1179-81.
18. Ilin M, Cvijanović M, Cvijanović SM. Hronodisperzija F talasa: prilog standardizaciji parametara. *Aktuelnosti iz neurologije, psihijatrije i graničnih područja*. 1996;4(1-2):39-41.
19. Toyokura M. F wave duration in diabetic polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1998;21(2):246-9.

Sažetak

Uvod

Dijabetesna polineuropatija kompleksan je skup kliničkih sindroma koji oštećuju različite regione nervnog sistema, bilo pojedinačno ili kombinovano. Ona je najčešća i najneprijatnija komplikacija dijabetesa, vodi velikom morbiditetu i mortalitetu i rezultira velikim ekonomskim troškovima. U posljednje vreme je opšteprihvaćen stav da je proces koji dovodi do dijabetesne neuropatije multifaktorski, iako u njemu dominiraju metabolički faktori s poremećajem poliolnog puta i vaskularni poremećaji. Simptomi su parestezije, dizestezije i bol. Znaci oštećenja perifernog nerva su hipoestezija, hipotalgezija, hiperestezija i hiperalgezija, kao i sniženje tetivnih refleksa, te eventualno slabost i atrofija mišića.

Ključne reči: *Dijabetesna polineuropatija; Znaci i simptomi; Elektromiografija; Rana Dijagnoza; Senzitivnost i specifičnost*

Rad je primljen 2. IX 2010.

Prihvaćen za štampu 8. III 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:1-2:11-14.

Materijal i metode

U istraživanju je, pomoću raznih elektromiografskih metoda, ispitivano stotinu bolesnika s dijabetesom melitusom u trajanju od preko godinu dana.

Rezultati i diskusija

Ispitivanje je izvedeno s više elektromiografskih tehnika koje su se pokazale senzitivnim, a neke, zbog osjetljivosti i postojanosti odgovara, i neophodnim u ranoj detekciji i praćenju toka dijabetesne polineuropatije.

Zaključak

Elektromiografija se u celini pokazala neophodnom u ranoj detekciji i praćenju dijabetesne polineuropatije.

Medicinski fakultet, Novi Sad
Klinika za stomatologiju Vojvodine

Originalni naučni rad
Original study
UDK 615.461:616.314-089.27
DOI: 10.2298/MPNS1102015S

JEDNOGODIŠNJE KLINIČKO ISPITIVANJE ESTETSKIH MATERIJALA ZA ZUBNE ISPUNE U TERAPIJI NEKARIJESNIH CERVICALNIH LEZIJA

*ONE-YEAR CLINICAL EVALUATION OF TOOTH-COLOURED MATERIALS IN
NON-CARIOUS CERVICAL LESIONS*

Igor STOJANAC, Milan DROBAC, Bojana ŽARKOVIĆ i Ljubomir PETROVIĆ

Sažetak – Cilj ove jednogodišnje prospektivne kliničke studije bila je ocena terapijskog uspeha mikropunjenog kompozita (*Esthet.X®/Dentsply/De Trey, Konstanz, Germany*) u kombinaciji s dvofaznim adhezivnim sistemom (*Prime&Bond® NT/Dentsply/De Trey, Konstanz, Germany*) i kompomera (*Dyract® eXtra/Dentsply/De Trey, Konstanz, Germany*) u kombinaciji s jednofaznim samonagrizajućim adhezivnim sistemom (*Xeno® III/Dentsply/De Trey, Konstanz, Germany*) u sanaciji nekarijesnih cervikalnih lezija. Kriterijum za uključivanje pacijenata u studiju bio je da su defekti tvrdog zubnog tkiva predstavljeni s najmanje jednim parom nekarijesnih cervikalnih lezija minimalne dubine 1 mm, nezavisno od lokalizacije u zubnom nizu. Postavljeno je ukupno 60 ispuna kod 30 pacijenata, pri čemu je svaki pacijent dobio ispune od oba ispitivana materijala. Klinička evaluacija terapijskog uspeha izvedena je nakon šest meseci i godinu dana od datuma postavljanja ispuna, uz upotrebu modifikovanih *United States Public Health Service* kriterijuma. Vrednovani su: retencija ispuna, pojava marginalne pukotine, marginalna prebojenost, trošenje, postoperativna osetljivost i pojava sekundarnog karijesa. Statistički znatno viši procenat ispuna/zuba kod kojih je dijagnostikovana postoperativna osetljivost zabeležen je u grupi kompozitnih ispuna nakon šest meseci. Na kraju evaluacionog perioda, nakon godinu dana, nije zabeležena statistički značajna razlika ni u jednom kriterijumu između ispitanih grupa adhezivnih estetskih materijala. Rezultati ove studije pokazuju identičan kvalitet kompozitnih i kompomernih ispuna godinu dana nakon sanacije nekarijesnih cervikalnih lezija.

Ključne reči: materijali; Vrat zuba + patologija; Zubna gled; Trajna zubna nadoknada; Kompomeri; Kompoziti

Uvod

Pozitivna svojstva estetskih materijala za definitivne ispune kompromituje nastanak mikropukotine između ispuna i zida kaviteta usled polimerizacione kontrakcije i neusklađenog linearnog koeficijenta termičke ekspanzije ispuna i tvrdih zubnih tkiva, što ima za posledicu pojavu mikrocurenja, to jest kretanje mikroorganizama i oralnih fluida duž mikropukotine. Kliničke manifestacije mikrocurenja jesu marginalna diskoloracija ispuna, dentinalgija, razvoj sekundarnog karijesa i gubitak ispuna. Na osnovu primene adhezivnih sredstava, koja formiraju mikromehaničku vezu između ispuna i gleđi i/ili dentina, znatno je produžen period preživljavanja estetskih ispuna u uslovnima oralne sredine. Adhezivna sredstva kompozitnih sistema konstantno su usavršavana u smislu povećanja adhezivnosti za tvrda zubna tkiva, eliminacije mikropukotine i jednostavnije kliničke primene. Kao opcija konvencionalnim trofaznim adhezivnim sredstvima, na tržištu su se pojavili dvofazni adhezivi, kod kojih se u prvoj fazi kavitet kondicionira kiselinom, dok se u drugoj premazuje smešom prajmera i niskoviskozne smole u cilju saturacije demineralizovanog tvrdog zubnog tkiva i formiranja adhezivne veze. Takođe se konstantno usavršavaju i estetski svetlosno-polimerizujući materijali, kako u pogledu optičkih svojstava tako i pogledu redukcije polimerizacione kontrakcije [1].

Pored karijesa kao etiološkog faktora gubitka tvrdog zubnog tkiva, u restaurativnoj stomatologiji poznate su i nekarijesne promene (atricije, erozije i abrazije), koje takođe rezultiraju ireverzibilnim gubitkom tvrdih zubnih tkiva. U grupi nekarijesnih promena, posebno poglavlje čine nekarijesne cervikalne lezije zuba za koje se pretpostavlja da su izazvane okluzalnim stresom, a u literaturi starijeg datuma nazivaju se idiopatskim cervikalnim lezijama. U anglosaksonskoj literaturi ove promene se nazivaju *stress-induced cervical lesions* ili *wedge-shaped lesions*, dok je u domaćoj stručnoj literaturi uobičajeni naziv klinaste erozije [2].

Restauracija nekarijesnih cervikalnih lezija (NCCL) je specifična, najviše zbog lokalizacije rubova lezije koje se jednim svojim delom, najčešće cervikalnim, nalaze u dentinu. Imajući u vidu sastav i svojstva dentina, jasno je da je formiranje adhezivne veze u dentinu daleko zahtevnije od adhezivne veze u kojoj učestvuje samo gleđ zuba [3]. Formiranje adhezivne veze s dentinom dodatno komplikuje podatak da je dentin koji većim delom čini dno i zidove NCCL, u većini slučajeva, sklerotičan i/ili „staklast” dentin. Prema Jošijami i saradnicima [4], kvalitet adhezije sklerotičnog dentina znatno je niži u odnosu na neizmenjen dentin, te je preporuka da se klinička evaluacija uspeha sanacije NCCL izvodi nakon kraćeg perioda.

S razvojem dentalne tehnologije i dentalnih materijala za definitivne ispune raste i potreba za ispiti-

vanjem različitih materijala u sanaciji karijesnih/ne-karijesnih lezija zubnog tkiva.

Cilj ove prospektivne kliničke studije je ispitivanje kliničkih performansi kompozita i kompomera u sanaciji NCCL pomoću upotrebe modifikovanih *United States Public Health Service* (USPHS) kriterijuma.

Materijal i metode

Izbor pacijenata i zuba za sanaciju

Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna klinička studija u dužini od godinu dana. Nakon što su u potpunosti upoznati s vrstom i ciljevima istraživanja, trideset pacijenata-dobrovoljaca, oba pola, uzrasta 18-50 godina dali su svoj pismeni pristanak za učešće u istraživanju. Informaciju o istraživanju i pristanak ispitanika pregledala je i odobrila Etička komisija Medicinskog fakulteta u Novom Sadu. Kriterijumi za uključivanje pacijenata u studiju su bili: zadovoljavajuća oralna higijena, nizak karijes indeks, odsustvo parodontopatije, periradikalarnih promena zuba, bruksizma i traumatske okluzije, abrazivnih faseta, uz prisustvo najmanje dve NCCL indikovane za konzervativnu sanaciju. Defekti tvrdog zubnog tkiva predstavljeni su s najmanje jednim parom NCCL minimalne dubine 1 mm, nezavisno od lokalizacije u zubnom nizu, što je u skladu s preporukama Američke dentalne asocijacije o ispitivanju adhezivnih restaurativnih materijala u kliničkim uslovima [5].

Kod svakog pacijenta je urađena anamneza, klinički pregled usne šupljine, dentalni status, parodontološki status, registracija okluzalnih odnosa, registracija kretnji donje vilice i pregled temporomandibularnog zgloba. Nakon formiranja ukupnog uzorka od 60 NCCL, započeta je njihova sanacija adhezivnim estetskim restaurativnim materijalima.

Kod svakog pacijenta uključenog u ispitivanje jedna od dve postojeće NCCL je sanirana mikropunjenim kompozitom (*Esthet.X®/Dentsply/De Trey, Konstanz, Germany*) u kombinaciji s dvofaznim adhezivnim sistemom s potpunim nagrizanjem gleđi i dentina (*Prime&Bond® NT/Dentsply/De Trey, Konstanz, Germany*), dok je druga sanirana kompomerom (*Dyract® eXtra/Dentsply/De Trey, Konstanz, Germany*) u kombinaciji s dvokomponentnim jednofaznim samonagrizajućim adhezivnim sistemom (*Xeno® III/Dentsply/De Trey, Konstanz, Germany*). Redosled korišćenja materijala odabran je nasumično, a restauracija lezije je urađena uz striktno poštovanje uputstva proizvođača.

Klinički protokol sanacije NCCL

Priprema kaviteta i određivanje boje estetskog ispuna

Nije vršena nikakva preparacija kaviteta, a površina tvrdog zubnog tkiva koja učestvuje u formiranju adhezive veze s ispunom mehanički je očišćena pomoću rotirajuće četkice i profilaktičke paste koja ne sadrži fluorida (*Nupro® Cups without Fluoride/ Dentsply/De Trey, Konstanz, Germany*). Neposredno pre započinjanja restaurativnog zahvata određena je boja ispuna zbog dehidratacije zubnog tkiva i menjanja optičkih svojstava

gleđi, tokom trajanja suvog polja rada, koje je obezbeđeno pomoću vaterolni i retrakcionog konca (Ultradent) postavljenog u gingivalni sulkus zuba koji se rekonstruiše.

Restauracija NCCL kompozitom

Gleđ je kondicionirana u trajanju od 20 sekundi, a površina dentina u trajanju od 10 sekundi 36-procentnom ortofosfornom kiselinom (*DeTrey® Conditioner 36 Conditioning&Etching Gel/Dentsply/De Trey, Konstanz, Germany*). Površina lezije je isprana sprejom vode i vazduha iz pustera u trajanju od 20 sekundi, blago posušena, strogo vodeći računa da ne dođe do presušivanja dentina. Adhezivno sredstvo (*Prime&Bond® NT/Dentsply/De Trey, Konstanz, Germany*) nanoseno je aplikatorom na kondicioniranu površinu lezije, nakon 20 sekundi blago posušeno da se ukloni rastvarač i svetlosno-polimerizovano LED lampom (*SmartLite™ PS Pen-Style High-Power LED Curing Light/Dentsply/De Trey, Konstanz, Germany*) u trajanju od 10 sekundi. Kompozit (*Esthet.X® Dentsply/De Trey, Konstanz, Germany*) je postavljen u leziju u dva sloja, a svaki sloj je polimerizovan 20 sekundi istim svetlosnim izvorom. Uklanjanje eventualnog viška materijala i finiranje ispuna izvršeno je dijamantskim svrdlima različite finoće zrna (najpre grubim, zatim finijim), u suvom radnom polju, radi bolje preglednosti polja rada kako bi sprečilo oštećenje gleđi zuba.

Nakon sedam dana usledilo je poliranje kompozitnog ispuna sistemom za poliranje (*Enhance™ Finishing and Polishing System Dentsply/De Trey, Konstanz, Germany*), koji podrazumeva poliranje gumicama, rotirajućim sunderima i pastama za poliranje kompozitnih ispuna različite krupnoće zrna.

Restauracija NCCL kompomerom

Adhezivno sredstvo (*Xeno® III Dentsply/De Trey, Konstanz, Germany*) je pripremljeno mešanjem Liquid A i Liquid B u posebnoj posudi za mešanje 5 sekundi, nanoseno na površinu posušenog (ne presušeno kaviteta!) i nakon 20 sekundi blago raspoređeno vazdušnim sprejom. Usledila je svetlosna polimerizacija LED lampom (*SmartLite™ PS Pen-Style High-Power LED Curing Light/Dentsply/De Trey, Konstanz, Germany*) u trajanju od 10 sekundi. Kompomer (*Dyract® eXtra Dentsply/De Trey, Konstanz, Germany*) je postavljen u leziju u dva sloja, a svaki sloj je polimerizovan 20 sekundi.

Definitivno finiranje i poliranje ispuna izvršeno je na identičan način kao kod kompozitnog ispuna. Restaurativni zahvati u obe grupe urađeni su u okviru mesec dana.

Klinička evaluacija estetskih ispuna

Lekar koji je postavljao ispune nije učestvovao u kliničkoj evaluaciji rezultata ispitivanja, već su taj deo studije obavili lekari koji nisu bili upoznati s podatkom koji je estetski materijal bio korišćen za rekonstrukciju lezije, čineći na taj način slepu studiju. Za evaluaciju i vrednovanje retencije (R), pojave margi-

Tabela 1. Modifikovani USPHS kriterijumi za ocenu kvaliteta ispuna**Table 1.** Modified USPHS criteria for six clinical categories

Kategorija Category	Ocena Grade	Kriterijum Criterion
Retencija (R) Retention	Alfa (A)	Retiniran/Retained
	Charlie (C)	Delom retiniran ili nedostaje Partially retained or missing
Ivična pukotina (IPK)/Marginal integrity	Alfa (A)	Dobro adaptiran bez ivične pukotine Closely adapted, no visible crevice
	Bravo (B)	Pukotina vidljiva, sonda zapinje Visible crevice, explorer will penetrate
	Charlie (C)	Pukotina s eksponiranim dentinom Crevice in which dentin is exposed
Ivična prebojenost (IPR)/Marginal discoloration	Alfa (A)	Bez ivične prebojenosti/No discoloration
	Bravo (B)	Površinska prebojenost bez aksijalne penetracije Superficial staining (without axial penetration)
	Charlie (C)	Duboka prebojenost s aksijalnom penetracijom Deep staining (with axial penetration)
Trošenje ispuna (TI)/Wear	Alfa (A)	Kontinuirano/Continuous
	Bravo (B)	Diskontinuirano (bez ekspaniranja dentina) Discontinuous, no dentin exposed
Postoperativna osetljivost (PO) Postoperative sensitivity	Charlie (C)	Diskontinuirano (s ekspaniranjem dentina) Discontinuous, dentin exposed
	Alfa (A)	Ne postoji/None
Sekundarni karijes (SK) Recurrent caries	Charlie (C)	Postoji/Present
	Alfa (A)	Bez sekundarnog karijesa/No caries present
	Charlie (C)	Sa sekundarnim karijesom/Caries present

Tabela 2. Evaluacija materijala nakon šest meseci i nakon jedne godine**Table 2.** Evaluation of the materials after 6 months and after one year

Kategorija Category	Materijal Material	Nakon šest meseci After six months			Nakon 12 meseci After 12 months		
		Ocena/Grade			Ocena/Grade		
		A(%)	B(%)	C(%)	A(%)	B(%)	C(%)
Retencija (R) Retention	<i>EsthetX/P&B NT</i> <i>Dyrect/Xeno III</i>	28 (93,3)	0 (0)	2 (6,7)	28 (93,3)	0 (0)	2 (6,7)
		28 (93,3)	0 (0)	2 (6,7)	28 (93,3)	0 (0)	2 (6,7)
		Fisher, p=1,000			Fisher, p=1,000		
Ivična pukotina (IPK)/Marginal integrity	<i>EsthetX/P&B NT</i> <i>Dyrect/Xeno III</i>	22 (78,5)	4 (14,4)	2 (7,1)	21 (75)	5 (17,9)	2 (7,1)
		26 (92,9)	2 (7,1)	0 (0)	26 (92,9)	2 (7,1)	0 (0)
		Chi2 = 3, p=0,223			Chi 2=3,82, p=0,148		
Ivična preboje- nost (IPR) Marginal discoloration	<i>EsthetX/P&B NT</i> <i>Dyrect/Xeno III</i>	25 (89,3)	3 (10,7)	0 (0)	25 (89,3)	3 (10,7)	0 (0)
		26 (92,9)	2 (7,1)	0 (0)	23 (82,1)	5 (17,9)	0 (0)
		Fisher, p=1,000			Fisher, p=0,705		
Trošenje ispuna (TI)/Wear	<i>EsthetX/P&B NT</i> <i>Dyrect/Xeno III</i>	27 (96,5)	1 (3,5)	0 (0)	27 (96,5)	1 (3,5)	0 (0)
		28 (100)	0 (0)	0 (0)	27 (96,5)	1 (3,5)	0 (0)
		Fisher, p=1,000			Fisher, p=1,000		
Postoperativna (PO) osetljivost Postoperative sensitivity	<i>EsthetX/P&B NT</i> <i>Dyrect/Xeno III</i>	21 (75)	7 (25)	0 (0)	23 (82,1)	5 (17,9)	0 (0)
		28 (100)	0 (0)	0 (0)	27 (96,5)	1 (3,5)	0 (0)
		Fisher, p=0,01			Fisher, p=0,193		

nalne pukotine (IPK), marginalne prebojenosti (IPR), trošenja (TI), postoperativne osetljivosti (PO) i pojave sekundarnog karijesa (SK) korišćeni su modifikovani USPHS kriterijumi [6] (**Tabela 1**), pri čemu je ocena A (Alfa) označavala najvišu ocenu, ocena B (Bravo) srednju ocenu, a ocena C (Charli) najnižu ocenu. Za registraciju ocena korišćeni su namenski obrasci u koje su beleženi: ime i prezime pacijenta, zub na koji je postavljen ispun, grupa ispitivanog materijala i kriterijumi za ocenu kvaliteta ispuna: R, IPK, IPR, TI, PO, SK sa ocenama A (Alfa), B (Bravo) i C (Charli). Obrasci su popunjavani neposredno nakon poliranja ispuna i u periodu kliničke evaluacije nakon 6 i 12 meseci.

Statistička analiza svakog ispitivanog kriterijuma između materijala vršena je pomoću Pirsonovog χ^2 ili Fišerovog egzaktnog testa na nivou značajnosti od 5% ($p < 0,05$).

Rezultati

Svi pacijenti su se odazvali na kontrolni pregled nakon 6 i 12 meseci. Odabran je takav datum za kontrolne preglede da se celokupna procedura može obaviti u samo jednom danu. Podaci u vezi s retencijom ispuna, marginalnim integritetom, marginalnom diskoloracijom, trošenjem, postoperativnom osetljivošću i pojavom sekundarnog karijesa dati su u **Tabeli 2**.

Tabela 2 pokazuje da su 2 kompozitna ispuna i 2 ispuna od kompomera izgubljena u periodu do prvog kontrolnog pregleda nakon 6 meseci, što znači da ne postoji statistički značajna razlika između ispitivanih materijala za obeležje retencija ispuna.

U odnosu na obeležje marginalni integritet ocena Bravo je dodeljena grupi kompomernih ispuna u dva slučaja, dok je u grupi kompozitnih ispuna ista ocena dodeljena u 4 slučaja nakon prvog kontrolnog pregleda. Promena ocene iz Alfa u Bravo nakon 12 meseci u grupi kompozitnih ispuna je zbog vidljive ivične pukotine, ali bez ekspaniranog dentina. Pukotina s ekspaniranim dentinom (ocena Charlie) dijagnostikovana je kod dva kompozitna ispuna. Nije bilo statistički značajne razlike između grupa kada se poredi obeležje marginalna diskoloracija.

Nakon 6 meseci 3 kompozitna i 2 kompomerna ispuna pokazala su površinsku prebojenost bez aksijalne penetracije (ocena Bravo). Drugim kontrolnim pregledom, nakon 12 meseci, konstatovano je ukupno 5 pojava ivične prebojenosti (ocena Bravo) u grupi kompomernih ispuna, dok u grupi kompozitnih ispuna nije bilo promena u odnosu na prvi kontrolni pregled.

Za obeležje trošenje ispuna kompozitni ispuni su dobili 27 ocena Alfa i jednu Bravo nakon 6 meseci, dok je nakon 12 meseci skor za obe grupe bio identičan, 27 ocena Alfa i jedna ocena Bravo.

Postoperativna osetljivost zuba saniranog kompozitom dijagnostikovana je u 7 slučajeva (ocena Charlie), što je bilo statistički znatno više u odnosu na grupu kompomernih ispuna u kojoj nakon 6 meseci nije dijagnostikovani nijedan slučaj postoperativne osetljivi-

vosti zuba. Na osnovu drugog kontrolnog pregleda nakon 12 meseci u grupi kompozitnih ispuna konstatovana je regresija postoperativne osetljivosti (promena ocene Charlie u ocenu Alfa) u dva slučaja, dok se u grupi komopomernih ispuna postoperativna osetljivost zuba pojavila u jednom slučaju, tako da razlika između grupa za obeležje postoperativna osetljivost zuba više nije bila na nivou statističke značajnosti.

Kao što se vidi iz **Tabele 2**, ni kod jedne restauracije nije zabeležena pojava sekundarnog karijesa nakon 12 meseci od postavljanja ispuna.

Diskusija

Veličina uzorka od 30 ispitanika, broj ispuna (30 za svaki estetski resturativni materijal) i distribucija ispuna (2 ispuna po jednom pacijentu) u skladu je s preporukama Američke dentalne asocijacije [5], kada se vrše klinička ispitivanja restaurativnih materijala. Naime, u cilju procene kvaliteta materijala za estetske ispune vrše se različita labaratorijska ispitivanja kao što su testovi mikrocurenja i ispitivanja jačine adhezivne veze između estetskih materijala i tvrdog zubnog tkiva [7]. Nažalost, navedena *in vitro* ispitivanja nisu pouzdan pokazatelj ponašanja dentalnih materijala u uslovima oralne sredine, te klinička ispitivanja ostaju ultimativni dokaz kvaliteta [8]. Konstantna pojava novih estetskih restaurativnih materijala na tržištu diktira i dužinu kliničkih ispitivanja, koja ne mogu biti dugotrajna jer do isteka kliničkog perioda evaluacije proizvođači plasiraju nove „usavršene” verzije istih adhezivnih sistema i estetskih materijala. Rezultat je sve više jednogodišnjih kliničkih studija koje se bave procenom kvaliteta estetskih restaurativnih materijala, pri čemu se napominje da je za potpunu procenu kvaliteta i dugotrajnosti dentalnih materijala u uslovima oralne sredine ipak potreban duži evaluacioni period [6,9,10].

Na osnovu istraživanja Peumansa i saradnika [11] može se zaključiti da je u periodu od 1998. do 2004. godine objavljeno 85 kliničkih studija koje su se bavile ispitivanjem dentalnih adhezivnih materijala u zbrinjavanju zubnih cervikalnih lezija, pri čemu je samo 35 radova objavljeno u punom tekstu, dok je čak 50 objavljeno samo u vidu apstrakta. Stoga možemo reći da kliničke studije koje su rađene u cilju ispitivanja dentalnih materijala nisu brojne, većinom zbog navedenog brzog razvoja dentalne tehnologije i priliva novih materijala, pri čemu se novi materijali pojavljuju i pre završetka kliničkog ispitivanja prethodnih generacija.

Najveći broj kliničkih ispitivanja vrši se na cervikalnim kavitetima zuba uz minimalnu preparaciju tvrdog zubnog tkiva ili bez preparacije, u skladu s preporukama Američke dentalne asocijacije za ispitivanje (novih) estetskih adhezivnih materijala [12].

Na osnovu pregleda dostupne literature može se reći da se za ocenjivanje kvaliteta materijala za definitivne ispune koriste različiti protokoli kao što su: Rygeov protokol, CDA sistem i modifikovani USPHS kriterijumi, pri čemu je broj kliničkih kriterijuma na osnovu kojih se ocenjuje kvalitet ispuna kreće od 4 i više. Osnovni kriterijum je retencija ispuna, a ocenjuju se još i margi-

nalni integritet, marginalne diskoloracije, boja ispuna, trošenje ispuna, pojava sekundarnog karijesa i postoperativna osetljivost saniranog zuba [13,14].

U jednogodišnjoj kliničkoj studiji Burrow i Tyas [15] su ispitali jednofazni dvokomponentni adheziv *One-Up Bond F* (Tokuyama Corporation, Tokyo, Japan) u kombinaciji s kompozitnim materijalom Palfique Estelite, postavljenim na NCCL. Navedeni adhezivni sistem je novije generacije i predstavnik je takozvanih *all-in-one* adhezivnih sistema s pojednostavljenom tehnikom aplikacije. Na kraju evaluacionog perioda, retencija postavljenih ispuna je bila 100%, što je u velikom odstupanju od rezultata slične kliničke studije, u kojoj je testiran sličan jednofazni dvokomponentni adhezivni sistem (*Prompt L-Pop; 3M-ESPE*), na osnovu čije je primene konstatovan gubitak 35% ispuna od ukupnog broja postavljenih ispuna, nakon jedne godine [16].

U našoj studiji retencija kompozita i kompomera je identična 93,3%, to jest gubitak 6,7% ispuna od ukupnog broja postavljenih ispuna svake grupe, nakon jedne godine. Faktori koji dovode do neuspeha retencije ispuna u NCCL su brojni i, prema većini autora, ubrajaju se: prisustvo sklerotičnog dentina na dnu NCCL, lokalizacija lezija u cervikalnoj zoni gde je veći deo rubova kaviteta smešten u dentinu i/ili cementu, oblik i veličina lezija koji ne pružaju skoro nikakvu mehaničku retenciju materijala za ispune, otežano uspostavljanje suvog radnog polja zbog neposredne blizine gingivalnog sulkusa, okluzalni stres koji dovodi do fleksuralne distorzije cervikalne regije zuba [17-21].

Kad je reč o stvaranju marginalne pukotine, Federlin i saradnici [9] dobili su u svojoj kliničkoj studiji rezultat da je pojava marginalne pukotine kod kompomernih ispuna (*Dyrect*) postavljenih na NCCL statistički znatno veće nego kod kompozitnih i svetlosno-polimerizujućih glas-jonomer ispuna postavljenih na iste lezije u dvanaestomesečnom evaluacionom periodu. Viši procenat pojave marginalne pukotine u grupi kompomernih ispuna (*Dyrect*) Federlin i saradnici objašnjavaju slabijom jačinom adhezivne veze korišćenog adhezivnog sistema (*Prime & Bond 2.1*) i gledi.

Pojava marginalne pukotine može biti rezultat neadekvatnog finiranja i poliranja ispuna [22], dimenzijskih promena ispuna za vreme polimerizacije i/ili apsorpcije vode i higroskopske ekspanzije glas-jonomerne komponente ispuna [23,24]. U kliničkoj studiji terapijskog učinka kompozita i smolom ojačanih glas-jonomera u sanaciji NCCL koju su sproveo Santiago i saradnici [6] znatan broj ispuna je nakon evaluacionog perioda od 12 meseci dobio ocenu Bravo (prisustvo ivične pukotine, pri čemu stomatološka sonda zapinje), što autori povezuju s činjenicom da nije vršeno zakošavanje glednih prizmi, to jest s pojavom pucanja glednih rubova kaviteta i/ili materijala za vreme procesa polimerizacije. Po mišljenju istih autora, i pored dobre adhezije ispitivanih materijala, narušavanje marginalnog integriteta nastaje i kao rezultat fleksije (saniranih) zuba u funkciji, te stvaranja lokalizovanih defekata na rubovima kaviteta/ispuna.

Pojava marginalnih diskoloracija usko je povezana sa stvaranjem marginalnih defekata [25], to jest marginalnih prebojenost se zapaža na incizalnim rubovima kaviteta restauriranih samonagrizajućim adhezivnim sredstvom (bez prethodnog nagrizanja gleđi ortofosornom kiselinom). Navedena pojava se dovodi u vezu s inferiornom adhezivnom vezom jednofaznih samonagrizajućih adhezivnih sistema i gleđi u odnosu na konvencionalna trofazna adhezivna sredstva, i pojavom defekata adhezivne veze na incizalnim rubovima kaviteta koji su podložni prebojavanju. Isti autori navode i činjenicu da su skoro svi ispuni s marginalnim diskoloracijama zabeleženi u grupi pušača. Povezanost pušenja, marginalnih pukotina i marginalnih diskoloracija ispuna takođe je navedena u kliničkoj studiji u kojoj su ispitivane kompozitne fasete postavljane na zube direktno metodom [26].

U veoma opsežnoj jednogodišnjoj kliničkoj studiji Koubi i saradnici [27] su ispitivali terapijski učinak i režim polimerizacije različitih svetlosno-polimerizujućih estetskih materijala u sanaciji NCCL i zaključili da je trošenje smolom ojačanih glas-jonomer ispuna (*Fuji II LC, GC, Tokyo, Japan*) statistički znatno više u odnosu na kompozitne materijale: nanohibridni kompozit (IntenS, Vivadent, Schaan, Liechtenstein) i niskoviskozni kompozit (*Filetek Flow, 3M ESPE, St. Paul, MN, USA*). Trošenje ispuna u našoj studiji bilo je identično u obe ispitivane grupe, diskontinuirano bez ekspanzije dentina, 3,5% od ukupnog broja ispuna jedne grupe.

Statistički značajna razlika između ispitanih grupa estetskih materijala, u našoj studiji, zabeležena je za obeležje postoperativna osetljivost, kontrolnim pregledom nakon 6 meseci (**Tabela 2**). Naime, u primeni dvofaznih adhezivnih sistema s potpunim nagrizanjem gleđi i dentina zapaža se pojava postoperativne osetljivosti zuba nakon postavljanja ispuna, najčešće zbog razlike u dubini demineralizacije i saturacije dentina ni-

skoviskoznom smolom [28]. U našoj studiji prisustvo postoperativne osetljivosti zabeleženo je takođe u grupi dvofaznih adhezivnih sistema (*Prime&Bond® NT/Dentsply/De Trey, Konstanz, Germany*) kod sedam pacijenata ili 25% od ukupnog broja kompozitnih ispuna. Perdigao i saradnici u dve odvojene studije [29,30] navode smanjenje postoperativne osetljivosti zuba nakon 6 meseci evaluacije, posebno u grupi estetskih ispuna kod kojih je vršeno prethodno kiselinsko tretiranje gleđi bez zaokšavanja rubova kaviteta. Takođe, isti autori tvrde da je povećana osetljivost saniranih zuba na početku evaluacije u vezi s minimalnom retrakcijom gingive i ekspanzijom površine korena zuba, što se javlja neposredno nakon postavljanja ispuna i procedure finiranja i poliranja. Rezultati koje je publikovao Perdigao u saglasnosti su s rezultatima postoperativne osetljivosti u našoj studiji, to jest zabeleženo je smanjenje postoperativne osetljivosti sa 25% nakon 6 meseci na 17,9% nakon godinu dana u grupi kompozitnih ispuna (**Tabela 2**).

Bitan podatak je odsustvo sekundarnog karijesa u obe ispitivane grupe na kraju evaluacionog perioda od godinu dana.

Zaključak

Statistički znatno viši procenat ispuna/zuba kod kojih je dijagnostikovana postoperativna osetljivost zabeležen je u grupi kompozitnih ispuna nakon 6 meseci. Na kraju evaluacionog perioda, nakon godinu dana, nije zabeležena statistički značajna razlika ni u jednom kriterijumu između ispitanih grupa adhezivnih estetskih materijala. Rezultati ove studije pokazuju identičan kvalitet kompozitnih i kompozitnih ispuna godinu dana nakon sanacije nekarijesnih cervikalnih lezija.

Literatura

- Petrovic Lj, Drobac M, Stojanac I, Atanackovic T. A method of improving adaptation by elimination of singular stress point in composite restorations during resin photo-polymerization. *Dent Mater* 2010;26:449-55.
- Stojšin I, Petrović Lj, Stojanac I, Drobac M. Multifaktorijalnost dentinskog hipersenzibiliteta. *Med Pregl* 2008;61(7-8):359-63.
- Stojanac I, Drobac M, Petrović Lj, Stojšin I. Ispitivanje mikropropustljivosti savremenih kompozitnih sistema u dentinskim kavitetima. *Med Pregl* 2009;62(7-8):295-303.
- Yoshiyama M, Carvalho RM, Sano H, Horner JH, Brewer PD, Pashley DH. Regional strengths of bonding agents to cervical sclerotic root dentin. *J Dent Res* 1996;75:1404-13.
- Council on Dental Materials, Instruments, and Equipment. Revised American Dental Association Acceptance program guidelines for dentin and enamel adhesive materials. Chicago: American Dental Association; 1994.
- Santiago SL. One-year clinical evaluation of tooth-colored materials in non-carious cervical lesions. *J Appl Oral Sci* 2003;11(3):175-80.
- Petrovic Lj. Odnos fenomena mikrocurenja i jačine veze dentin-vezujućih sredstava kompozitnih ispuna. 1st ed. Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad; 2009.
- Van Dijken Jan WV. Retention of a resin-modified glass ionomer adhesive in non-carious cervical lesions: a 6-year follow up. *J Dent* 2005;33:541-7.
- Federlin F, et al. Clinical evaluation of different adhesive systems for restoring teeth with erosion lesions. *Clin Oral Invest* 1998;2:58-66.
- Alessandro D, et al. One-year clinical evaluation of a flowable resin liner associated with a microhybrid resin in non-carious cervical lesions. *Clin Oral Invest* 2005;9:18-20.
- Peumans M, et al. Clinical effectiveness of contemporary adhesives: a systematic review of current clinical trials. *Dent Mater* 2005;21:864-81.
- American Dental Association. Council on Scientific Affairs. Acceptance program guidelines. Dentin and enamel adhesive materials. Chicago: ADA; 2001. p. 4-8.
- Ryge G. Clinical criteria. *Int Dent J* 1980;30:347-58.
- Ryge G. The Californian dental association quality evaluation system: a standard for self-assessment. In: Anusavice KJ, ed. *Quality evaluation of dental restorations*. Chicago: Quintessence Publishing; 1989. p. 273-86.

15. Burrow MF, Tyas MJ. Clinical evaluation of „all-in-one” bonding system to non-carious cervical lesions: results at one year. *Aust Dent J* 2003;48(3):180-2.
16. Brackett WW, Covey DA, St Germain HA. One-year clinical performance of a self-etching adhesive in class V resin composites cured by two methods. *Oper Dent* 2002;27:218-22.
17. Bayne SC, Heymann HO, Studervant JR, Wilder AD, Sluder TR. Contributing co-variables in clinical trials. *Am J Dent* 1991;4:247-50.
18. Duke ES, Lindemuth J. Variability of clinical dentin substrates. *Am J Dent* 1991;4:241-6.
19. Heymann HO, Bayne SC. Current concepts in dentin bond: focusing on dentinal adhesion factors. *J Am Dent Assoc* 1993;124:27-36.
20. Heymann HO, Studervant JR, Brunson WD, Wilder AD, Sluder, TR, Bayne SC. Twelve-month clinical study of dentinal adhesives in class V cervical lesions. *J Am Dent Assoc* 1988;116:179-83.
21. Heymann HO, Studervant JR, Bayne SC, Wilder AD, Sluder TR, Brunson WD. Examining tooth flexure effects on cervical restorations: a two-year clinical study. *J Am Dent Assoc* 1991;122:41-7.
22. Loher C, Kunzelmann KH, Hickel R. Klinische studie mit hybridglasionomerzement-, kompommer- und komposit- füllungen in klasse-V-kavitäten. *Dtsch Zahnarztl Z* 1997;52:525-9.
23. Kemp-Scholte CM, Davidson CL. Overhang of class V composite resin restorations from hygroscopic expansion. *Quintessence Int* 1989;20:551-4.
24. Thonemann BM, Federlin M, Schmalz G, Hiller KA. SEM analysis of marginal expansion and gap formation in class II composite restorations. *Dent Mater* 1997;13(3):192-7.
25. Peumans M, De Munck J, Van Landuyt K, Lambrechts P, Van Meerbeek B. Three-year clinical effectiveness of a two-step self-etch adhesive in cervical lesions. *Eur J Oral Sci* 2005;113:512-8.
26. Peumans M, Van Meerbeek B, Lambrechts P, Vanherle G. The five-year clinical performance of direct composite additions to correct tooth form and position. Part II: marginal qualities. *Clin Oral Invest* 1997;1:19-26.
27. Koubi S, Raskin A, Bukiet F, Pignoly C, Toca E, Tassery H. One-year clinical evaluation of two resin composites, two polymerization methods, and a resin-modified glass ionomer in non-carious cervical lesions. *J Contemp Dent Pract* 2006;7(5):42-53.
28. Swift EJ Jr. Dentin bonding: what is the state of the art? *Compend Contin Educ Dent*. 2001;22:4-7.
29. Perdigo J, Anauate-Netto C, Carmo AR, Lewgoy HR, Cordeiro HJ, Dutra-Correa M, et al. Influence of acid etching and enamel bevelling on the 6-month clinical performance of a self-etch dentin adhesive. *Compend Contin Educ Dent* 2004;25:33-44.
30. Perdigo J, Carmo ARP, Anauate-Netto C, Amore R, Lewgoy HR, Cordeiro HJD, et al. Clinical performance of a self-etching adhesive at 18 months. *Am J Dent* 2005;18:135-40.

Summary

Introduction

The restoration of non-carious cervical lesions is specific, mostly because of the location of their margins, especially the cervical margin, which is determined in cement and/or dentine. This feature makes the cervical margin more susceptible to micro-leakage, causing marginal discoloration, postoperative sensitivity, development of the secondary caries and loss of the restoration.

Material and methods

One of the criteria for inclusion of a patient in this study was the presence of at least two non-carious cervical lesions to be restored with the minimum depth of 1mm, independently of their location in the dental arch. A total of 60 restorations were placed in 30 patients, and every patient received both tested materials (composite resins and compomer) on their non-carious cervical lesions. The clinical evaluation of the therapeutic success was performed six months and

then one year after the day of the placement of restorations using the modified-United States Public Health Service criteria. The following was evaluated: retention, marginal integrity, marginal discoloration, wear, postoperative sensitivity and secondary caries.

Results

A statistically significant high percent of restorations/teeth with postoperative sensitivity was found in the group of resin composite restorations after six months. At the end of the evaluation period, that is after one year, there were no statistically significant differences between materials for all evaluated criteria.

Conclusion

The results of this study show the identical quality of both examined materials one year after the readjustment of non-carious cervical lesions.

Key words: Dental Materials; Tooth Cervix + pathology; Dental Enamel; Dental Restoration, Permanent; Compomers; Composite Resins

Rad je primljen 13. IV 2010.

Prihvaćen za štampu 18. V 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:1-2:15-20.

Medicinski fakultet, Novi Sad

Originalni naučni rad

Original study

UDK 811.111'276.6:61]:378.1

DOI: 10.2298/MPNS1102021M

ANALIZA JEZIČKE KOMPETENCIJE I POTREBA STUDENATA MEDICINE, STOMATOLOGIJE I ZDRAVSTVENE NEGE U NASTAVI ENGLESKOG KAO JEZIKA MEDICINSKE STRUKE

THE ANALYSIS OF LANGUAGE COMPETENCE AND STUDENTS' NEEDS IN TEACHING ENGLISH FOR MEDICAL PURPOSES TO STUDENTS OF MEDICINE, DENTISTRY AND HEALTH CARE

Vuk MARKOVIĆ i Zoran MAROŠAN

Sažetak – Ovaj rad se bavi analizom jezičke kompetencije studenata medicine, stomatologije i zdravstvene nege na Medicinskom fakultetu u Novom Sadu na nivou osnovnih jezičkih veština opšteg i medicinskog engleskog jezika. Istraživanje je obuhvatilo i analizu potreba jezičkih veština u nastavi medicinskog engleskog jezika. Dobijeni podaci su analizirani u kontekstu kreiranja nastavnog plana i programa i same nastave medicinskog engleskog jezika.

Ključne reči: Jezik; Predavanje; Nastavni plan; Studenti medicine; Studenti stomatologije; Studenti zdravstvene nege; Upitnici

Uvod

Iako nastava engleskog kao jezika medicinske struke u velikoj meri obuhvata sadržaje iz domena medicine, za uspešan rad studenata neophodno je da se ona bavi i unapređenjem osnovnih jezičkih veština studenata – slušanjem, čitanjem, pisanjem i govorom. Odnos sadržaja opšteg jezika u odnosu na stručni, medicinski, nije striktno propisana konstanta, već se on mora usklađivati u odnosu na nivo znanja učenika, njihove potrebe, ciljeve nastavnog programa, sastav i starosnu strukturu grupe i drugo. U oba svoja segmenta – opštem i stručnom, nastava engleskog jezika kao jezika medicinske struke mora biti usmerena na studenta, a nastavni plan i program, metode i sâm proces nastave, moraju biti jasno definisani u odnosu na potrebe i interesovanja studenata, kao i u odnosu na njihovu jezičku kompetenciju na nivou osnovnih jezičkih veština i poznavanja stručnog medicinskog i akademskog engleskog jezika [1]. Pored osnovnih jezičkih veština, usvajanje rečnika čini suštinsku komponentu usvajanja jezika [2]. Da bi se ovo postiglo, neophodno je sprovesti istraživanje i analizu jezičkih sposobnosti studenata i njihovih potreba i interesovanja, a dobijene rezultate treba uzimati u obzir kako pri kreiranju nastavnog plana i programa nastave medicinskog engleskog jezika, tako i u određivanju konkretnih zadataka i sadržaja same nastave. Cilj ovog rada bio je da se utvrdi jezička kompetentnost na nivou osnovnih jezičkih veština engleskog jezika i u domenu poznavanja stručne terminologije i akademskog pisanja kod studenata medicine, stomatologije i zdravstvene nege na Medicinskom fakultetu u Novom Sadu i stepen prioriteta koji sami studenti određuju za svaku od navedenih jezičkih veština u odnosu na njihove potrebe u okviru učenja engleskog kao jezika medicinske struke.

Materijal i metode

Istraživanje je sprovedeno u tri grupe studenata medicine, stomatologije i zdravstvene nege na Medicinskom fakultetu u Novom Sadu, u oktobru 2009. Učestvovalo je ukupno 114 ispitanika, 45 studenata druge godine medicine, 33 studenta druge godine stomatologije i 36 studenata treće godine zdravstvene nege. Istraživanje je sprovedeno pomoću metode samovrednovanja putem jedinstvenog upitnika kojim su studenti zamoljeni da procene svoje poznavanje osnovnih jezičkih veština (slušanje, govor, čitanje, pisanje), opšteg i stručnog rečnika engleskog jezika, kao i stepen osposobljenosti za akademsko pisanje ne engleskom jeziku jer ova znanja jednako su prioriteta u nastavi medicinskog engleskog jezika. Kao što navodi Kun, poznavanje stručnog rečnika razdvaja „akademski dobro pripremljenog studenta od neosposobljenog studenta, u bilo kojoj oblasti” [3]. Akademsko pisanje, s druge strane, posmatrano kao „formalni sistem, nezavisno od konteksta, s visokom frekventnošću u različitim naučnim disciplinama”, neizostavno mora činiti deo izučavanja engleskog kao jezika struke u bilo kojoj naučnoj disciplini [4].

U drugom delu upitnika studenti su zamoljeni da za iste jezičke veštine i znanja odrede stepen prioriteta u nastavi engleskog kao jezika medicinske struke. Upitnik je sačinjen na srpskom jeziku, a studenti su navedene jezičke veštine ocenili celim brojevima na skali od jedan do pet, gde je ocena pet najviša.

Rezultati

U grupi od 45 ispitanika studenata druge godine medicine istraživanje je pokazalo znatno viši nivo opštih jezičkih veština u odnosu na poznavanje stručnog medicinskog engleskog jezika. Studenti su najviše osposobljeni u veštinama slušanja (prosečna ocena 4,28) i

čitanja (prosečna ocena 3,86). Za veštine koje se tiču jezičke produkcije, govora i pisanja, studenti su slabije osposobljeni. Prosečna ocena kompetencije govora na engleskom jeziku jeste 3,31, dok je sposobnost pisanja ocenjena prosečnom ocenom 3,26. Poznavanje opšteg rečnika engleskog jezika ocenjeno je ocenom 3,35. Uže stručne ocene akademskog pisanja na engleskom jeziku i poznavanje stručne terminologije, to jest medicinskog rečnika, primetno su na nižem nivou od opštih jezičkih veština studenata, i njihova prosečna ocena je 2,31 (**Tabela 1**).

Tabela 1. Ocena poznavanja jezičkih veština studenata medicine

Table 1. Self-evaluation of language skills of the students of Medicine

Jezičke veštine i znanja/ <i>Language Skills</i>	Prosečna ocena/ <i>Average Grade</i>
Slušanje/ <i>Listening</i>	4,28
Govor/ <i>Speaking</i>	3,31
Čitanje/ <i>Reading</i>	3,86
Pisanje opšte/ <i>Writing – General</i>	3,26
Akademsko pisanje/ <i>Writing – Academic</i>	2,31
Rečnik opšti/ <i>Vocabulary – General</i>	3,35
Rečnik stručni/ <i>Vocabulary – Medical</i>	2,31

U drugom delu upitnika studenti medicine ocenili su relevantnost i stepen prioriteta ovih jezičkih veština i znanja u nastavi engleskog kao jezika medicinske struke. Sve navedene veštine ocenjene su kao visokopotrebne. Najviše ocene dobile su opšte jezičke veštine slušanja (4,44), govora (4,31), čitanja (4,11) i obogaćivanja opšteg rečnika (4,17). Nešto niže je ocenjena potreba izučavanja stručnog rečnika (ocena 4,06) i akademskog pisanja (3,86), dok je pisanju uopšte određen najniži stepen prioriteta u nastavi medicinskog engleskog s prosečnom ocenom 3,84 (**Tabela 2**).

Tabela 2. Ocena relevantnosti jezičkih veština u nastavi medicinskog engleskog jezika za studente medicine

Table 2. The level of priority of language skills in teaching English for Medical Purposes to students of Medicine

Jezičke veštine i znanja/ <i>Language Skills</i>	Prosečna ocena/ <i>Average Grade</i>
Slušanje/ <i>Listening</i>	4,44
Govor/ <i>Speaking</i>	4,31
Čitanje/ <i>Reading</i>	4,11
Pisanje opšte/ <i>Writing – General</i>	3,84
Akademsko pisanje/ <i>Writing – Academic</i>	3,86
Rečnik opšti/ <i>Vocabulary – General</i>	4,17
Rečnik stručni/ <i>Vocabulary – Medical</i>	4,06

U grupi od 33 studenta druge godine stomatologije najbolje su ocenjene sposobnosti slušanja (3,51) i čitanja (3,48). I u drugim opštim jezičkim veštinama govora (2,97), pisanja (2,85) i opšteg rečnika (2,94) studenti su svoje znanje ocenili znatno boljim od uže stručnih polja stručnog rečnika (prosečna ocena 2,24) i akademskog pisanja (2,15) (**Tabela 3**).

Tabela 3. Ocena poznavanja jezičkih veština studenata stomatologije

Table 3. Self-evaluation of language skills of the students of Dentistry

Jezičke veštine i znanja/ <i>Language Skills</i>	Prosečna ocena/ <i>Average Grade</i>
Slušanje/ <i>Listening</i>	3,51
Govor/ <i>Speaking</i>	2,97
Čitanje/ <i>Reading</i>	3,48
Pisanje opšte/ <i>Writing – General</i>	2,85
Akademsko pisanje/ <i>Writing – Academic</i>	2,15
Rečnik opšti/ <i>Vocabulary – General</i>	2,94
Rečnik stručni/ <i>Vocabulary – Medical</i>	2,24

Za navedene jezičke veštine i znanja studenti stomatologije odredili su visok stepen prioriteta u nastavi engleskog jezika. Najviši prioritet i najveće potrebe dodeljene su izučavanju opštih jezičkih veština govora (4,6), slušanja (4,12), čitanja (3,85) i obogaćivanja opšteg rečnika (3,75). Veoma visok nivo potrebe studenti stomatologije dali su učenju stručnog rečnika s ocenom 3,96, dok su veštine pisanja (3,45) i akademskog pisanja (3,3) ocenjene kao polja čije je izučavanje od manjeg značaja (**Tabela 4**).

Tabela 4. Ocena relevantnosti jezičkih veština u nastavi stručnog engleskog jezika za studente stomatologije

Table 4. The level of priority of language skills in teaching English for Medical Purposes to students of Dentistry.

Jezičke veštine i znanja/ <i>Language Skills</i>	Prosečna ocena/ <i>Average Grade</i>
Slušanje/ <i>Listening</i>	4,12
Govor/ <i>Speaking</i>	4,6
Čitanje/ <i>Reading</i>	3,85
Pisanje opšte/ <i>Writing – General</i>	3,45
Akademsko pisanje/ <i>Writing – Academic</i>	3,3
Rečnik opšti/ <i>Vocabulary – General</i>	3,75
Rečnik stručni/ <i>Vocabulary – Medical</i>	3,96

Studenti treće godine zdravstvene nege znatno su niže ocenili sopstvenu kompetenciju u osnovnim jezičkim veštinama. Najveća osposobljenost je za opšte jezičke veštine slušanja (3,27) i čitanja (3,05), dok je osposobljenost u jezički produktivnim veštinama govora i pisanja ocenjena nižim ocenama 2,3 (govor) i 2,27 (pisanje). Poznavanje opšteg rečnika engleskog jezika dobilo je prosečnu ocenu 2,55, dok su u oblasti stručnog jezika studenti zdravstvene nege daleko niže osposobljeni i njihovo poznavanje medicinskog rečnika dobilo je ocenu 1,86, a poznavanje oblasti akademskog pisanja samo 1,44 (**Tabela 5**).

Potreba za ispitivanim jezičkim veštinama u nastavi engleskog kao jezika struke ocenjena je visokim stepenom prioriteta. Najviše stepen prioriteta u nastavi studenti su dodelili izučavanju opštih jezičkih veština slušanja (4,55), govora (4,38) i čitanja (4,33). Izučavanje stručnog rečnika (prosečna ocena 4,25) ocenjeno je kao potrebnije od izučavanja opšteg rečnika (4,03), dok je osposobljenost za pisanje na engleskom jeziku (ocena 4,05) za studente zdravstvene nege dobilo viši prioritet u odnosu na izučavanje akademskog pisanja (3,86) (**Tabela 6**).

Tabela 5. Ocena poznavanja jezičkih veština studenata zdravstvene nege

Table 5. Self-evaluation of language skills of the students of Health Care

Jezičke veštine i znanja/Language Skills	Prosečna ocena/Average Grade
Slušanje/Listening	3,27
Govor/Speaking	2,3
Čitanje/Reading	3,05
Pisanje opšte/Writing – General	2,27
Akademsko pisanje/Writing – Academic	1,44
Rečnik opšti/Vocabulary – General	2,55
Rečnik stručni/Vocabulary – Medical	1,86

Tabela 6. Ocena relevantnosti jezičkih veština u nastavi medicinskog engleskog jezika za studente zdravstvene nege

Table 6. The level of priority of language skills in teaching English for Medical Purposes to students of Health Care.

Jezičke veštine i znanja/Language Skills	Prosečna ocena/Average Grade
Slušanje/Listening	4,55
Govor/Speaking	4,38
Čitanje/Reading	4,33
Pisanje opšte/Writing – General	4,05
Akademsko pisanje/Writing – Academic	3,86
Rečnik opšti/Vocabulary – General	4,03
Rečnik stručni/Vocabulary – Medical	4,25

Analiza rezultata

Istraživanje je pokazalo da su studenti svih grupa, medicine, stomatologije i zdravstvene nege, znatno bolje osposobljeni na planu opštih jezičkih veština, što je rezultat jedinstvenog sistema učenja engleskog kao stranog jezika u školskom obrazovanju. Nivo znanja ovih veština najviši je kod studenata medicine, koji su najduže izučavali engleski jezik pre studija. Kod svih studenata veštine slušanja i čitanja ocenjene su bolje u odnosu na jezički produktivne veštine govora i pisanja, kod kojih studenti poseduju niži stepen osposobljenosti. Poznavanje stručnog medicinskog rečnika i osposobljenost za akademsko pisanje više je kod studenata medicine i stomatologije, koji su već tokom dva semestra nastave medicinskog engleskog jezika na prvoj godini studija stekli određeni stepen poznavanja engleskog kao jezika medicinske struke, za razliku od studenata treće godine zdravstvene nege koji tek otpočinju nastavu medicinskog engleskog jezika na toj godini studija. Studenti svih grupa nave-

denim jezičkim veštinama i znanjima odredili su visok stepen prioriteta u nastavi engleskog kao jezika medicinske struke, i izrazili visoku potrebu za učenjem svih ponuđenih jezičkih veština. Kod svih studenata najviše je izražena potreba za proučavanjem i savladavanjem osnovnih jezičkih veština s ciljem povećanja komunikativne kompetencije na engleskom jeziku. Ovakav rezultat je očekivan, i u literaturi se navodi da će studenti u okviru nastave engleskog kao jezika struke biti zainteresovaniji za podrobnije izučavanje samog jezika nego naučnog materijala za šta su „već osposobljeni”, te da i „program učenja engleskog kao jezika struke treba da se usredsredi na komunikativnu upotrebu jezika” [5,6]. Niži stepen prioriteta u poznavanju stručnog rečnika i akademskog pisanja u nastavi engleskog kao jezika struke, koji su studenti svih grupa odredili u odnosu na izučavanje opštih jezičkih veština, posledica je i činjenice da su ispitanici studenti nižih godina studija kojima akademska karijera i naučnoistraživački rad još nisu toliko poznati, i ne nalaze se u najužem polju njihovih interesovanja i ambicija.

Zaključak

Ispitivanje kompetentnosti studenata na nivou osnovnih jezičkih veština neophodno je pri kreiranju nastavnog plana i programa izučavanja engleskog kao stranog jezika i kao jezika struke. Ovakva ispitivanja nužna su zbog izbora nastavnih materijala i formiranja studijskih grupa odgovarajućeg nivoa znanja, kako bi nastava jezika bila što je više moguće prilagođena studentima. Pored ispitivanja jezičke kompetencije, za uspešan kurs učenja stranog jezika, a posebno jezika struke, neophodno je analizirati potrebe i interesovanja studenata. Istraživanje sprovedeno među studentima medicine, stomatologije i zdravstvene nege Medicinskog fakulteta u Novom Sadu ukazuje na određene opšte karakteristike među studentima različitih studijskih grupa, ali jasno otkriva i posebnosti koje pojedina struka zahteva na planu nastave stranog jezika, kao i činjenicu da izučavanje engleskog kao jezika medicinske struke neizbežno mora da obuhvati i dalje usavršavanje osnovnih jezičkih veština, ali i sistematsko proučavanje stručne terminologije, akademskog rečnika i osposobljavanje za istraživanje i izradu naučnog rada na engleskom jeziku.

Literatura

1. Brumfit C. Common sense about ESP: problems and principles in english teaching. Oxford: Pergamon Press; 1979. p. 14.
2. Nation P. Learning vocabulary in another language. Cambridge: Cambridge University Press; 2001. p. 22.
3. Kuehn P. Assessment of academic literacy skills: preparing minority and limited english proficient LEP Students for post-secondary education. Fresno: California State University; 1996. p. 17.
4. Farrel P. A lexical analysis of the english of electronics and a study of semi-technical vocabulary. Dublin: Trinity College; 1990. p. 43.
5. Sager J, Dungworth D, McDonald P. English special languages: principles and practice in science and technology. Wiesbaden: Brandstetter; 1980. p. 15.
6. Allen J, Widdowson HG. English in physical science. Oxford: Oxford University Press; 1974. p. 27.

Summary

Introduction

The paper deals with the analysis of the language competence of the students of Medicine, Dentistry and Health Care at the Medical School of Novi Sad University at the level of their basic language skills of general English and English for Medical Purposes. It also presents the analysis of students' needs of these skills within the field of teaching English for Medical Purposes.

Objectives

The aim of the study was to determine the level of students' language skills, knowledge of general and medical vocabulary and of academic writing in English and to determine which of the skills have the greatest priority in teaching English for Medical Purposes.

Materials and methods

The students were given a questionnaire and were asked to grade their language skills and knowledge of general and medical vocabulary and of academic writing on the scale from one to five. For the same skills, the students had to determine the level of priority in teaching English for Medical Purposes.

Results

The results were given for each of the groups of students evaluated, and the average grade was calculated for all the skills. The

Key words: Language; Teaching; Curriculum; Students, Medical; Students, Dental; Students, Nursing; Questionnaires

Rad je primljen 22. XII 2009.

Prihvaćen za štampu 23. XII 2009.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:1-2:21-24.

students' needs in terms of the priority of the evaluated skills were also presented in the same manner.

Analysis

Students' skills were analyzed according to the average grade acquired through the students' self-evaluation. The distinction was made between the general language skills and the knowledge of medical vocabulary and academic writing. The analysis of needs was conducted with the same distinction in mind. The study groups were analyzed separately and the general common conclusions for all the groups were made.

Conclusion

For a successful program of English for Medical Purposes, it is necessary to conduct "the level of general language competence" test and to test the students' needs beforehand. The difference in the level of knowledge between different study groups points to a need of a student oriented teaching program. The analysis of needs shows the importance of all language skills which have to be included in the course of teaching English for Medical Purposes.

Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad

Originalni naučni rad

Original study

UDK 616.853-036.87:615.213

DOI: 10.2298/MPNS1102025K

STRAH OD OBUSTAVE ANTIEPILEPTIČNE TERAPIJE*FEAR OF HAVING THE ANTIEPILEPTIC DRUG WITHDRAWN***Marija KNEŽEVIĆ POGANČEV**

Sažetak – Odluka o obustavi antiepileptične terapije uglavnom se zasniva na proceni globalnog rizika od pojave recidiva napada. Definisane straha od pojave recidiva epileptičnih napada, kod adolescenata i njihovih roditelja, pre započinjanja obustave antiepileptične terapije vrlo je značajno. Ispitivanje je obavljeno u periodu od 2003. do 2008. godine u Institutu za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu. Usmeni intervju je obavljen tokom kontrolnog pregleda sa 150 adolescentnih bolesnika koji tri godine nisu imali recidive epileptičnih napada i sa 265 njihovih roditelja. U celini, adolescentni pacijenti su bili spremni da prihvate znatno viši rizik za pojavu recidiva napada nakon obustave antiepileptične terapije ($p < 0,05$) u odnosu na svoje roditelje. Nijedan od roditelja nije bio spreman da prihvati rizik viši od 50% u odnosu na rizik u opštoj populaciji. Pre započinjanja obustave antiepileptične terapije neophodno je uzeti u obzir strah od pojave recidiva epileptičnih napada i obolelog adolescenta i njegovih roditelja.

Ključne reči: Antikonvulzivi + terapijska primena; Epilepsija + terapija; Strah; Epileptični napadi + psihologija; Adolescenti; Preuzimanje rizika

Uvod

Uspešno lečenje obolelih od epilepsije predstavlja postizanje kompletne kontrole epileptičnih napada na osnovu primene antiepileptične terapije (AET). Izlečenje obolelih od epilepsije može se definisati kao uspešna obustava AET bez pojave recidiva napada. Identifikacija bolesnika kod kojih bi se AET mogla uspešno obustaviti bila bi vrlo korisna. Selekcija ovakvih bolesnika je teška. Publikovane studije o obustavi AET pokazuju različite rezultate, s pojavom recidiva napada kod 12% do 63% bolesnika [1]. Ovaj široki raspon objašnjava se različitim populacionim grupama, uključivanjem različitih tipova napada i epilepsije, prospektivnim i retrospektivnim pristupom, kao i različitostima u načinu praćenja tokom i nakon obustavljanja AET [2,3].

Nema izolovanog, jasno prediktivnog faktora rizika obustave AET izuzev specifične etiologije i patofiziologije različitih epilepsija [4].

Odluka o obustavi AET često je teža od odluke o uvođenju AET [5,6]. Rizik za započinjanje obustave AET mora biti procenjivan za svakog bolesnika individualno. Procenjuje se da oko 1% dece nakon obustave AET ima recidivne epileptične napade, čija se uspešna kontrola ne može uspostaviti ponovnim uvođenjem AET. Ovakav ishod obustave AET ne se može predvideti [7]. Kod 19-23% bolesnika se, pri ponovnom uvođenju AET, ne uspostavlja kontrola epileptičnih napada koja je adekvatna postignutoj kontroli pre obustavljanja AET [8-10].

Obustava AET može uticati na osećaj sigurnosti kako bolesnika tako i njegovih roditelja. Malo je podataka o kvalitetu života porodice, morbiditetu, sociomedicinskim i medikolegalnim aspektima bilo uspešne bilo neuspešne obustave AET, a još ih je manje o konkretnom stavu bolesnika i porodice prema započinjanju obustave AET [11]. Cilj studije bio je da se

definiše strah i utvrdi visina prihvatljivog rizika od pojave recidiva epileptičnih napada po obustavi AET koji su adolescenti i njihovi roditelji spremni da prihvate pre započinjanja obustave AET a nakon postizanja trogodišnje, potpune kontrole napada.

Definicije

Adolescencija je, po kriterijumima Svetske zdravstvene organizacije (1989, WHO, UNICEF and UNFPA definition), definisana kao uzrast od 10 do 19 godina [12].

Epilepsija je definisana kao pojava dva ili više neprovocirana epileptična napada. Isključeni su neonatalni i febrilni napadi. Dijagnoza epilepsije potvrđena je anamnestičkim podacima, kliničkom deskripcijom i elektroencefalografskim nalazom. Tipovi napada su klasifikovani prema kriterijumima Internacionalne lige za borbu protiv epilepsije [13].

Materijal i metode

Studija je rađena prospektivno u periodu od 01.1.2003. do 31.12.2008. godine, u Institutu za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu. Usmeni intervju s rangiranim pitanjima obavljan je s adolescentnim bolesnicima i njihovim roditeljima tokom kontrolnog pregleda. U studiju je uključeno 150 adolescentnih bolesnika koji tri godine nisu imali recidive epileptičnih napada i 265 njihovih roditelja (106 roditeljskih parova, 32 majke i 21 otac pojedinačno) (**Tabela 1**). Pitanje o visini prihvatljivog rizika za pojavu epileptičnih napada nakon obustave AET upućeno je adolescentnom bolesniku i njegovim roditeljima. Ponudeni odgovori su rangirani prema prihvatljivosti rizika na: 1) rizik identičan riziku u opštoj populaciji adolescenata; 2) rizik od 25% viši u odnosu na rizik opšte adolescen-

Skraćenice

AET – antiepileptička terapija

Tabela 1. Kriterijumi za uključivanje i isključivanje iz studije
Table 1. Criteria for inclusion into and exclusion from the study

Kriterijumi za uključivanje u studiju <i>Criteria for inclusion into the study</i>	Kriterijumi za isključivanje iz studije <i>Criteria for exclusion from the study</i>
Uzrast pacijenta 10-18 godina <i>Age group from 10-18 years</i>	Metabolička ili genska etiologija epilepsije/ <i>Metabolic or genetic aetiology of epilepsy</i>
Normalan količnik inteligencije <i>Normal intelligence quotient</i>	Lennox-Gastaut sindrom <i>Lennox-Gastaut syndrome</i>
Kontinuirana AET bez neželjenih efekata <i>Continuous AET without adverse effects</i>	Dokazana progresivna neurološka bolest/ <i>Verified progressive neurologic disease</i>
Stabilna kontrola epileptičnih napada tokom najmanje tri godine <i>Steady control of epileptic seizures during the period of at least three years</i>	
Odsustvo drugih oštećenja i onemogućenosti/ <i>No other damage or disabilities</i>	
Odsustvo drugih bolesti i/ili druge kontinuirane terapije/ <i>No other diseases and/or continuous therapies</i>	
Najmanje osnovno obrazovanje roditelja <i>Primary education level of the parents, at least</i>	
Negativna porodična anamneza za epilepsiju/ <i>Negative family history of epilepsy</i>	

ne populacije; 3) rizik od 25% do 50% viši u odnosu na rizik opšte adolescentne populacije i 4) rizik preko 50% viši u odnosu na rizik opšte adolescentne populacije.

Kriterijumi za obustavu AET bazirani su na činjenici da se u ustanovi u kojoj je studija rađena pokušava s obustavom AET nakon trogodišnjeg perioda bez napada. Kod benigne epilepsije s centrotemporalnim šiljcima, te neonatalnih i febrilnih napada period bez napada pre započinjanja obustavljanja AET može biti i kraći.

Kao statističke metode korišćeni su χ^2 test i ANOVA. Za značajan je prihvatani nivo statističke značajnosti $p < 0,05$. Sve statističke analize dvaput su ponavljane. Analize su rađene prema potrebi za tretmanom. Korišćen je kompjuterski program SPSS 15.0 (SPSS Inc, Chicago, Ill., USA).

Rezultati

Usmeno je intervjuisano 150 adolescentnih bolesnika (84 muškog i 66 ženskog pola), srednjeg uzrasta 14,5 godina (u rasponu od 10 do 18 godina). Nije bilo razlike po polnoj distribuciji između posmatranih grupa.

Usmeno je intervjuisano i 265 roditelja i/ili staratelja ovih bolesnika, 138 majki i 127 očeva, to jest 106 parova roditelja istog deteta. Svi roditelji su imali bar osnovno obrazovanje. Nijedan od roditelja prethodno nije bio lečen od epilepsije.

Kompletno neprihvatanje rizika za pojavu epileptičnih napada nakon obustave AET ne višeg od rizi-

ka u opštoj populaciji adolescenata iskazalo je 17,33% adolescentnih bolesnika i 28,68% njihovih roditelja.

Rizik za pojavu epileptičnih napada nakon obustave AET do 25% viši od rizika u opštoj populaciji adolescenata prihvata većina ispitanika (52,67% adolescentnih bolesnika i 54,34% njihovih roditelja).

Rizik za 25-50% viši u odnosu na rizik za pojavu epileptičnih napada u opštoj populaciji adolescenata prihvatilo je 18,67% adolescenata i 16,89% njihovih roditelja.

Rizik za preko 50% viši u odnosu na rizik u opštoj populaciji adolescenata bilo je spremno da prihvati 11,33% adolescentnih bolesnika, ali istovremeno nijedan od njihovih roditelja (**Tabela 2**).

Tabela 2. Distribucija ispitanika (adolescenata i njihovih roditelja) u odnosu na stepen rizika koji su spremni da prihvate**Table 2.** Distribution of adolescent patients and their parents according to the risk level they were ready to accept

Stepen prihvatljivog rizika <i>Acceptable risk level</i>	Pacijenti <i>Patients</i>		Roditelji <i>Parents</i>	
	n	%	n	%
Ne više od rizika u opštoj populaciji adolescenata/ <i>Not more than average for adolescents population</i>	26	17,33	76	28,68
< 25%	79	52,67	144	54,34
25-50%	28	18,67	45	16,98
> 50%	17	11,33	0	0
Ukupno / <i>Total</i>	150	100	265	100

Diskusija

U studiji Gordona i saradnika 20% porodica prihvata visinu rizika za pojavu recidiva napada i do 75% po obustavljanju AET kod svog deteta, dok bi 40% porodica bilo vrlo uplašeno i prihvatanjem rizika od 25% [14].

Roditelji naših bolesnika imaju znatno viši strah od adolescentnih bolesnika od pojave recidiva napada nakon obustave AET i bitno su spremniji da prihvate rizik adekvatan uobičajenom riziku u opštoj adolescentnoj populaciji (28,68% : 17,33%, $p < 0,05$).

Adolescentni bolesnici i njihovi roditelji podjednako su spremni da prihvate rizik za pojavu recidiva napada nakon obustave AET do 25% (52,67 : 54,34%) i 25-50% (18,67 : 16,89%), što odgovara realnoj proceni prema informaciji o potencijalnom riziku dobijenoj od lekara tokom razgovora o obustavi AET. Rizik za pojavu recidiva epileptičnih napada nakon obustave AET preko 50% spremno je da prihvati 11,33% adolescentnih bolesnika, ali istovremeno nijedan od njihovih roditelja, što jasno govori o znatno većem strahu od recidiva epileptičnih napada nakon obustave AET kod roditelja nego kod samih adolescentnih bolesnika.

U celini, naši adolescentni pacijenti su spremni da prihvate znatno viši rizik za pojavu recidiva napada nakon obustave AET (30 : 17, $p < 0,05$) nego njihovi roditelji. Nema roditelja, u našem uzorku, koji

bi prihvatili rizik viši od 50% za pojavu epileptičnih napada nakon obustave AET.

U studiji Gordona i saradnika nije nađena korelacija između lekara i roditelja u prihvatljivosti visine rizika od pojave recidiva epileptičnih napada. Autori su zaključili da lekari neadekvatno procenjuju visinu rizika za pojavu recidiva napada koju pojedine porodice prihvataju, a koja je značajna za manifestaciju anksioznosti koju porodice pokazuju tokom obustave AET [14]. U studiji koja je obuhvatila preko 1 000 bolesnika, Jakobi i saradnici nalaze da recidivi napada povećavaju stres [15]. Samo 8% bolesnika koji su imali relaps želelo je da prekine obustavljanje AET [15]. Bolesnici koji nisu imali recidive napada pokazuju znatno više rezultate na skalama samodoživljavanja zdravlja od bolesnika koji su bez napada ali na kontinuiranoj AET [14]. Bolesnici koji su imali recidiv napada nisu skorovani lošije na skali brige i stresa od bolesnika koji su na kontinuiranoj AET bez pokušaja obustavljanja AET [15].

Medikolegalne posledice obustave AET dobijaju na značaju u medicinskoj literaturi, jer nedostaju podaci o saobraćajnim nesrećama, povređivanju i samopovređivanju. Ovakvi podaci su vrlo značajni ne samo za lekare već i za adolescente i njihove roditelje kada je potrebno da donesu odluku o započinjanju obustave AET, jer upravo oni definišu realnost straha od rizika za pojavu recidiva epileptičnih napada nakon obustave AET [16,17]. Pri donošenju odluke o započinjanju obustavljanja AET, neophodno je voditi računa o svim rizicima za obustavljanje AET, ali i socijalnim implikacijama, kao i ličnom i emocionalnom stavu bolesnika i njegovih roditelja prema obustavljanju AET.

Zaključak

Publikovane studije o obustavljanju antiepileptičke terapije većinom daju podatke o uspehu obustave antiepileptičke terapije i komentarišu njene rizike. Malo je podataka o kvalitetu života porodice, morbiditetu, sociomedicinskim i medikolegalnim aspektima, bilo uspešnog bilo neuspešnog obustavljanja antiepileptičke terapije.

Uvek je pred obustavu antiepileptičke terapije neophodno razgovarati s adolescentom i njegovim roditeljima o njegovim željama, realnim rizicima i prednostima obustave antiepileptičke terapije. Prilikom donošenja odluke o obustavljanju antiepileptičke terapije neophodno je, na osnovu anamnestičkih podataka i dokumentacije, definisati sve rizike za svakog pojedinačnog bolesnika. Neophodno je adolescenta i njegove roditelje informisati o individualnim rizicima za samog bolesnika i o tome da nema pouzdanog testa ni analize faktora rizika koji je prognostički apsolutno pouzdan. Mora im se saopštiti informacija o niskom ali mogućem riziku za pojavu epileptičnog statusa. Potrebno ih je obučiti o načinu prekidanja eventualnih recidiva napada i ponašanju u takvim situacijama.

Neophodno je determinisati bolesnikovu motivaciju i odrednice za obustavu antiepileptičke terapije kako bi bili sigurni da su objektivni i realni u proceni rizika. Lekar je najpozvaniji da proceni situaciju s perspektivama i rizicima, te da dá savet o preduzimanju najboljih poteza, kako adolescenta tako i njegovih roditelja. Motivacija adolescenata i njihovih roditelja za obustavljanje antiepileptičke terapije izuzetno je važna.

Literatura

1. Jeffrey W, Britton M. Antiepileptic drug withdrawal: literature review. *Mayo Clin Proc* 2002;77:1378-88.
2. Specchio LM, Beghi E. Should antiepileptic drugs be withdrawn in seizure-free patients? *CNS Drugs* 2004;18(4):201-12.
3. Serra JG, Montenegro MA, Guerreiro MM. Antiepileptic drug withdrawal in childhood: does the duration of tapering off matter for seizure recurrence. *J Child Neurol*. 2005;20(7):624-6.
4. Knežević-Pogančev M. Ohtahara sindrom: epileptična encefalopatija najranijeg detinjstva. *Med Pregl* 2008;61(11-12):581-5.
5. Lossius MI, Hessen E, Mowinckel P, Stavem K, Erikssen J. Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akershus Study). *Epilepsia*. 2008;49(3):455-63.
6. Camfield P, Camfield C. When is it safe to discontinue AED treatment? *Epilepsia*. 2008;49(Suppl 9):25-8.
7. Camfield P, Camfield C. The frequency of intractable seizures after stopping AEDs in seizure-free children with epilepsy. *Neurology*. 2005;64(6):973-5.
8. Schmidt D, Loscher W. Uncontrolled epilepsy following discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a review of current clinical experience. *Acta Neurol Scand* 2005; 111(5):291-300.
9. Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet*. 2001;357:216-22.
10. Fischbacher E. Effect of reduction of anticonvulsants on wellbeing. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;285:423-4.
11. Knežević Pogančev M. Cerebralna paraliza i epilepsija *Med Pregl* 2010;63(7-8):527-30.
12. Coleman JC, Hendry LB. *The nature of adolescence*. London: Routledge; 1999.
13. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30:389-99.
14. Gordon K, MacSween J, Dooley J, Camfield C, Camfield P, Smith B. Families are content to discontinue antiepileptic drugs at different risks than their physicians. *Epilepsia*. 1996;37:557-62.
15. Jacoby A, Johnson A, Chadwick D. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Psychosocial outcomes of antiepileptic drug discontinuation. *Epilepsia*. 1992;33:1123-31.
16. Ficker DM. Sudden unexplained death and injury in epilepsy. *Epilepsia*. 2000;41(Suppl 2):S7-S12.
17. Groner C, Black A. SUDEP-whether to tell and when? *Med Law*. 2005;24:41-9.

Summary

Introduction

The decision to withdraw antiepileptic drugs is based mostly on a balanced view of the overall risk of seizure relapse and factors most likely to affect that risk. The aim of this study was to find out the patient and family's attitudes towards the fear of having antiepileptic drug withdrawn, after three years of seizure control.

Material and methods

This research was carried out at the Institute for Child and Youth Health care of Vojvodina in Novi Sad. During the study, which lasted from 2003 to 2008, a face-to-face interview about fear of having the antiepileptic therapy withdrawn was done

Key words: Anticonvulsants + therapeutic use; Epilepsy + drug therapy; Fear; Seizures + psychology; Adolescent; Risk-Taking

Rad je primljen 20. X 2009.

Prihvaćen za štampu 5. V 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:1-2:25-28.

within the adolescent patient examination. The study population included 150 adolescent patients and 265 of their parents.

Results

In general, the adolescent patients were ready to accept a significantly higher risk of having recurrences after the antiepileptic drug withdrawal ($p < 0.05$) than their parents. None of their parents was ready to accept the risk 50% higher than the one in the general population.

Conclusion

It is important to take into consideration the fear of both adolescent patients and their parents of having recurrences of epileptic seizures before opting for the antiepileptic drug withdrawal.

Faculty of Medicine, Banjaluka, Department of Anatomy¹
 Clinical Centre, Banjaluka, Department of Pathology²
 Clinic of Neurology³
 Faculty of Medicine, Banjaluka, Department for Dermatovenerology⁴

Originalni naučni rad
Original study
 UDK 616.5-006.8-092:611.018
 DOI: 10.2298/MPNS1102029G

EXPRESSION OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN MELANOCYTIC NEVI

EKSPRESIJA VASKULARNOG ENDOTELNOG FAKTORA RASTA U MELANOCITNIM NEVUSIMA

Vesna GAJANIN¹, Zdenka KRIVOKUĆA¹, Radoslav GAJANIN², Zoran VUJKOVIĆ³,
 Igor SLADOJEVIĆ¹ and Bogdan ZRNIĆ⁴

Summary – Melanocytic nevi represent a benign neoplastic proliferation of melanocytes. The level of vascular endothelial growth factor expression in these proliferations is low in most cases; whereas an increased expression of this factor may be an indicator of pre-neoplastic changes in melanocyte lesions. We performed a semi-quantitative assessment of the level of vascular endothelial growth factor expression (score 0 to 3) on samples taken from 34 patients with benign melanocyte alterations of the skin. Melanocytic nevi showed an expression of vascular endothelial growth factor in 79.41% of the cases. The low level of expression (score 1) was seen in 70.59% cases. The results showed no statistically significant difference in the presence and level of vascular endothelial growth factor expression in relation to the following morphological parameters: histological type, a defect in the surface, density of inflammation infiltrate, mitotic index, growth phase and cell type.

Key words: Vascular Endothelial Growth Factor A; Nevus, Pigmented; Skin; Melanocytes; Precancerous Conditions

Introduction

Melanocytic nevi are a benign neoplastic proliferation of melanocytes, or a variety of hamartomatous and/or neoplastic lesions in the skin. Clinically, there are several variants of melanocytic nevi: lesions at the level of skin, slightly elevated lesions, papillomatous alterations and pendulous forms of melanocytic nevi [1]. The formation of ordinary melanocytic nevi is directly associated with the exposure to the sunlight [2]. Certain phenotypic features (light skin, red or blond hair, blue eyes, etc.) are important in the development of common acquired nevocmelanocytic nevi [3]. Besides the skin, common acquired nevi can also be developed under fingernails or on the mucus (for example on the conjunctiva), while in the oral cavity nevi are rarely described [4]. However, unlike melanoma lesions, nevi after a period of growth become stagnant, and then evolve [5,6].

Nevomelanocytic nevi are formed by nevocmelanocytic clusters in the epidermis (junctional nevus), in the dermis (intradermal nevus) or on both places (compound nevus) [3]. Nevomelanocytic nevi are distinguished from other nevi by their ability of malignant altering towards melanoma of the skin [7]. In junctional nevi, the cells form a "nest" in the lower parts of the epidermis or the upper dermis, but with still intact connections with the epidermis [1].

Congenital nevocmelanocytic nevi appear at birth [3,8]. According to the affected surface, congenital nevi are classified into small (diameter less than 1 cm), medium (1.5 to 19.9 cm in diameter) and large or giant (diameter larger than 20 cm) [9]. Small and medium nevi may be junctional, mixed and intradermal (with superficial or deeper localization in the dermis) [10]. Several research teams have established a connection between melanoma and the existence of giant

congenital nevi [11,12]. Melanoma develops from congenital nevi in 6-12% of cases [13].

Dysplastic nevi tend to alternate malignantly into melanoma. The criteria for clinical diagnosis are: diameter larger than 5 mm, irregular edges, asymmetry, uneven pigmentation [14]. The existence of dysplastic nevi should be taken into consideration if a person has more than 100 nevi on the body, if there are more than two atypical nevi, if more than one nevi are found on the scalp, if there are more than two nevi on the dorsum of the foot and if more than one iris nevi exist [4].

Angiogenesis means the formation of new capillary blood vessels from the existing vascular network; it is a very complex process involving extravasation of protein and plasma, decomposition of extracellular matrix, migration and proliferation of endothelial cells and forming of capillary tubes. The skin retains the ability of quick neovascularization, secondary angiogenesis in response to numerous pathological stimuli, such as injuries, inflammatory dermatoses and neoplasia [15]. The research fields are mainly related to the study of factors that stimulate or inhibit angiogenesis [16]. It is significant to note that in both the healthy and affected skin, angiogenic factors originate from the epidermis (VEGF, b-FGF). On the other hand, anti-angiogenic factors are present in the dermis [17].

Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a soluble homodimeric glycoprotein that binds to the receptors with tyrosine kinase activity on endothelial cells [18,19]. Five subtypes of VEGF with different molecular weight have been described. Among them, VEGF-B (23 kd) and VEGF-C (34 kd) have a significant place. An increased expression of VEGF-B was observed in healthy tissue of the cardiac muscle, skeletal muscles, pancreas and prostate; whereas an increased expression of VEGF-C was recognized in the tissue of

Abbreviations

VEGF – vascular endothelial growth factor
 VEGFR – vascular endothelial growth factor receptor

the small intestine, placenta and ovary [20,21]. Some studies have shown that there is an expression of VEGF-A factor in normal structures of the eye (especially the retina), but it is particularly pronounced in pathological processes such as diabetic retinopathy and uveal melanoma [22]. Angiogenesis in the skin is regularly associated with an increased expression of VEGF in epidermal keratinocytes [23]. According to the literature, the degree of VEGF expression in benign melanocytic alterations (nevi) is low in most cases, and an increased expression of VEGF in dysplastic nevi may be an indicator of paraneoplastic changes in melanocytic lesions [24,25].

The aim of this study was to determine the level of VEGF expression in melanocytic nevi of the skin of different regions, and to investigate the relation between the level of VEGF expression and morphologic parameters (histological type, a defect on the surface, the density of inflammatory infiltrate, mitotic index, stage of growth and cell type).

Material and methods

The research was done on bioptic skin samples of 34 patients (25 women and 9 men) with melanocytic skin alterations, taken at the Clinical Centre of Banjaluka in the period from 2004 to 2007. Histological analysis confirmed the diagnosis of benign melanocytic alteration.

The following was determined in all the subjects:

- The histological type was determined by the analysis of histological samples according to the WHO histological classification [26];
- The thickness of alteration: measured vertically in millimetres from the granular layer of the epidermis to the place of deepest invasion, or from the base of the defect to the place of deepest invasion;
- The width of the lesion: measured microscopically in millimetres, from one side edge of the alteration to the other side edge;
- Tumour infiltration by lymphocytes: absent - no lymphocytes in the tumour stroma; a thin infiltrate present - from 1 to 10 lymphocytes on one visual field at high magnification; a medium dense infiltrate present - from 11 to 20 lymphocytes on one visual field at high magnification; a dense infiltrate present - more than 20 lymphocytes on one visual field at high magnification. The assessment was done in the stroma of the tumour and on the border of the tumour and surrounding tissue.
- Mitotic index: the number of mitosis was determined in 10 visual fields at high magnification. The width of visual field was 1.4 mm. Visual fields, which were quantified, represent the peripheral parts of the tumour (to the surrounding tissue);
- The estimation of growth phase:
 radial growth phase - present or absent

vertical growth phase - present or absent (expansive tumour clusters located in the papillary and/or reticular dermis) [26];

- The presence of surface defect: assessed histologically, on the basis of continuity of the epidermis above the lesion (present or absent ulceration);
- Cell type of the nevus: epitheloid cells, spindle cells, mixed type (epitheloid + spindle cells);
- Localization: alterations have been classified according to the localization into the following sub-groups: head and neck, trunk, extremities.
- Expression of VEGF: assessment of expression from 0 to 3.

The epitope unmasking was performed by the pre-treatment in a microwave oven and by soaking the slides in Target Retrieval Solution pH 9.0 (Daco S2367). As the primary antigen, we used the commercial mouse monoclonal anti-human VEGF antibody (Daco M7273), the concentration of VEGF with dilution 1:25. For visualization, we used the LSAB + (Daco K0690) system and chromogen DAB Liquid (K3466).

The presence or absence of factors and the intensity of their presence was assessed by semi-quantitative scale from 0 to 3, taking the level of immuno-staining of keratinocytes as an internal control. The quantification was as follows:

- score 0, no difference in immunostaining for VEGF between melanocytes and keratinocytes;
- score from 1 to 3, a higher level of VEGF expression in tumour cells compared to keratinocytes:
- score of 1 - less than 25% tumour cells show an expression of higher intensity compared to the level of staining of keratinocytes;
- almost 2 - 25 - 75% of tumour cells show an expression of higher intensity compared to the level of staining of keratinocytes;
- score of 3 - more than 75% tumour cells show an expression of higher intensity compared to the level of staining of keratinocytes (**Figure 1**).

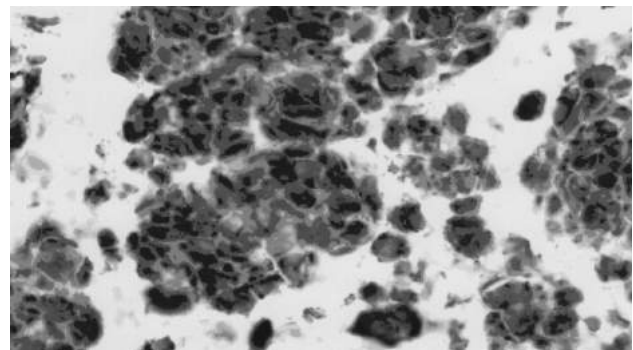


Fig. 1. VEGF expression in nevus, score 2 (anti-VEGF x 200)
Slika 1. Ekspresija VEGF u nevusu, skor 2 (anti-VEGF x 200)

The results were analyzed by methods of descriptive and correlative statistics and are shown in tables. The statistical analysis was performed using the SPSS software version 15.0, and the following tests were applied: Chi square and related methods

of analysis of categorical variables (Fisher's exact test) and Mann Whitney test.

Table 1. Characteristics of examinees

Tabela 1. Karakteristike ispitanika

		Broj ispitanika Number of examinees
Starost/Age	prosečna starost godina 29,08/average age in years 29.08	
Pol/Sex	M/M Ž/F	9 25
Lokalizacija Localization	glava i vrat/head and neck trup/trunk ekstremiteti/extremities	3 26 5
Histološki tip nevusa Histologic type of nevus	dermal compound congenital dysplastic	19 8 5 2
Defekt na površini Ulceration	prisutan/present odsutan/absent	7 27
Faza rasta Growth phase	radijalna/radial vertikalna/vertical vertikalna i radijalna vertical and radial	1 20 13
Stepen ekspresije VEGF Level of VEGF expression	0 1 2 3	7 24 3 0

Results

Table 1 presents characteristics of the patients.

Our study included bioptic samples from 34 patients with melanocytic nevi taken at the Clinical Centre Banjaluka in the period from 2004 to 2007. The diagnosis of benign melanocytic alteration was made by the histological analysis. The average age of all patients was 29.08 years. In our material, the following histological variants of benign melanocytic alterations were verified: dermal melanocytic nevus in 19 (55.88%) cases, compound nevus in 8 (23.53%) cases, congenital nevus in 5 (14.71%) cases, dysplastic nevus in 2 (5.88%) cases (**Figure 2**).

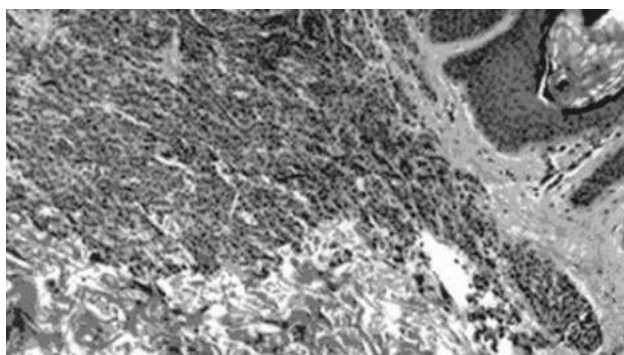


Fig. 2. Pigmented nevus - dermal type, (HEX100)

Slika 2. Pigmentni nevus - dermalni tip (HEX100)

VEGF expression in benign melanocytic skin alterations (nevi)

Table 2 presents the expression of VEGF in nevi. The majority of benign melanocytic alterations in the skin showed a low level of expression of VEGF (score 0 and 1) in 91.18% of cases (Chi-square of 21.658 with a degree of freedom (df) 1, $p < 0.001$). A high level of expression (score 2 and 3) has rarely been verified in benign melanocytic alterations, i.e. in 8.82% cases.

The relationship between VEGF expression and the histological type of nevus

Table 2 shows the level of VEGF expression in relation to the histological type of nevus. There was no statistically significant difference in the level of VEGF expression regarding the histological type of nevus (Chi-square of 20.62 with a degree of freedom (df) 4 $p = 0.724$).

The relationship of VEGF expression and the presence of defects on the surface of nevi

A defect in the epidermis was found in 7 (20.59%) cases (**Table 2**). There was no statistically significant difference, bearing in mind the level of VEGF expression and the presence of a defect in nevi (Fischer's test, $p = 0.101$).

The relationship between VEGF expression and the thickness of alteration

In the nevi with the levels 0, 1 and 2 of immunostaining for VEGF, the average thickness values of the lesion were 1.81 mm, 2.55mm and 2.26 mm, respectively (**Table 3**). Benign melanocytic alterations with low expression of VEGF have the average thickness of 2.38 mm, and for those with high expression, the average thickness is 2.26 mm. On the basis of statistical analysis results, it can be concluded that there is no statistically significant difference in the expression of VEGF and nevi thickness (Chi square = 1.009, sig = 0.604).

The relationship between VEGF expression and the average width of the lesion

In the nevi with the levels 0, 1 and 2 of immunostaining for VEGF, the average lesion widths were 4.75 mm, 6.04 mm and 4.5 mm, respectively (Table 3). Benign melanocytic lesions with a low expression of VEGF have the average width of 5.75 mm, and those with a high expression (score 2 and 3) have the average width of lesion is 4.5 mm. According to the analysis by Mann-Whitney test, it can be concluded that there is no statistically significant difference in the level of VEGF expression and the width of the lesion ($U = 38.000$ for the significance of 0.605).

The relationship between VEGF expression and the density of lymphocytic infiltrate in the nevus

An inflammatory infiltrate was present in 20 (58.82%) cases. In cases where an inflammatory infiltrate was present, an average density of infiltration was usually seen (in 50% of cases) (**Table 2**). The analysis

Table 2. Relationship of level of VEGF expression and morphological parameters in nevus**Tabela 2.** Odnos stepena ekspresije VEGF i morfoloških parametara u nevusima

		Stepen imunobojenja za VEGF Level of immunostaining for VEGF			
		0	1	2	3
Morfološki parametar	Nevus	7 (20,59%)	24 (70,59%)	3 (8,82%)	
Morphological parameter	Nevus				
	dermal	3 (15,79%)	15 (78,95%)	1 (5,26%)	
Histološki tip	compound	2 (25%)	5 (62,5%)	1 (12,5%)	
Histological type	congenital	1 (20%)	3 (60%)	1 (20%)	
	dysplastic	1 (50%)	1 (50%)		
Prisustvo defekta na površini	prisutan	1 (14,29%)	4 (57,14%)	2 (28,57%)	
Presence of ulceration	odsutan/absent	6 (22,22%)	20 (74,07%)	1 (3,71%)	
	gust infiltrat	1 (20%)	3 (60%)	1 (20%)	
Gustina limfocitnog infiltrata	srednje gust infiltrat	3 (30%)	6 (60%)	1 (10%)	
Density of lymphocytic infiltrate	medium dense infiltrate				
	redak infiltrat	3 (60%)	2 (40%)		
	thin infiltrate				
	vertikalna/vertical	4 (20%)	16 (80%)		
Faza rasta	radijalna/radial		1 (100%)		
Growth phase	vertikalna i radijalna	3 (23,07%)	3 (23,07%)	3 (23,07%)	
	vertical and radial				
	glava i vrat		2 (66,67%)	1 (33,33%)	
Lokalizacija	head & neck				
Localization	trup/trunk	7 (26,93%)	17 (65,38%)	2 (7,69%)	
	ekstremiteti/extremities		5 (100%)		

showed no statistically significant difference between the nevi with different density of lymphocytic infiltrate and manifestation of VEGF (Chi square 1.019 with a degree of freedom (df) 2 where $p = 0.601$).

Table 3. Relationship of level of VEGF expression and average thickness and width of nevus**Tabela 3.** Odnos stepena ekspresije VEGF i prosečne debljine i širine nevusa

		Stepen imunobojenja za VEGF Level of immunostaining for VEGF			
		0	1	2	3
Prosečna debljina nevusa	Average nevus thickness	1,81 mm	2,55 mm	2,26 mm	
Prosečna širina nevusa	Average nevus width	4,75 mm	6,04 mm	4,5 mm	

The relationship between VEGF expression and mitotic index/10 hpf

In our study, the mitotic activity was verified in only one case (2.94%) and VEGF expression in this case was 1.

The relationship between VEGF expression and the radial/vertical growth phase of nevus

Benign melanocytic lesions in 20 (58.82%) cases were in the vertical growth phase, in both vertical and

radial phase in 13 (38.24%) cases, and in the radial phase in only one case (2.94%). The relationship between the growth stage of benign melanocytic alterations and the level of VEGF expression is shown in **Table 2**. The statistical analysis showed that there was no statistically significant difference in the level of VEGF expression and growth stage of nevi (Chi-square 5.315 with a degree of freedom (df) 2 where $p = 0.07$).

The relationship between VEGF expression and the nevus cell type

All examined nevi were of epitheloid cell type.

The relationship between VEGF expression and localization of the nevus

In our study, benign melanocytic lesions were usually localized on the trunk in 26 (76.47%) cases, and then on the limbs in 5 (14.71%) cases, and the head and neck in 3 (8.82%) cases. The relationship of VEGF expression and localization of benign melanocytic alterations is shown in **Table 2**. The Chi square test analysis showed that there was no statistically significant difference in the expression of VEGF, given the location of nevi (Chi-square 2.765 with a degree of freedom (df) 2 where $p = 0.251$).

Discussion

Hyperplasia, benign tumours, dysplasia, and malignant tumours originating from melanocytes have become more frequent pathological conditions in our population. There is still some doubt in the definition of the term "nevus" [1]. Early diagnosis and differentiation of benign and malignant tumours of the skin is of utmost importance. So far, there has been insufficient number of studies which would indicate that routine screening of the skin (periodic self-examination and examinations of skin done by doctors) might be important in the prevention of malignant skin tumours, and thus contribute to better treatment and cure of patients with these diseases [27].

In our study, we found that melanocytic nevi showed an expression of VEGF in most cases (79.41%). The expression was generally of a low grade (level of immunostaining 1).

The level of VEGF expression in malignant melanocytic alterations (melanoma) in most cases is high, as confirmed by numerous studies. In one study, 39 melanomas were investigated. The intensity of immunostaining for VEGF had a degree of 0 in 2 cases (5.13%), stage 1 in 13 cases (33.33%), stage 2 in 13 cases (33.33%) and stage 3 in 11 cases (28.2%). Thus, low levels of VEGF expression were present in 38.46% of cases (score 0 and 1), while the high level of VEGF expression was present in 61.54% of the cases (score 2 and 3) [28]. In their research, Carazo and Peyri have reported that the majority of melanomas show a lower level of expression (score 0 and 1). A logical explanation for this difference is that these authors studied a selected group of melanoma ("thin melanomas", i.e. Breslow thickness less than 1 mm), while in the previous re-

search an unselected group was studied (Breslow thickness greater than 1 mm) [29].

The results of Einspahr and associates suggest that the degree of VEGF expression might be an important parameter indicating the malignant transformation of melanocytic skin lesions. The study demonstrated that the level of VEGF expression in benign melanocytic lesions was low or absent; in dysplastic nevi, it was significantly higher, and the expression was much higher in malignant melanocytic alterations (melanoma). Thus, an increased expression of VEGF might be a good indicator of pre-neoplastic changes in melanocytic lesions [24]. Stefanou et al. studied the expression of VEGF in benign and malignant melanocytic skin alterations. They proved the presence of VEGF expression only in melanomas, and they claim that expression of VEGF might help in the differentiation of dysplastic nevus and melanoma [25].

Brychta et al. determined the presence of VEGF expression in benign and malignant melanocytic skin alterations. A high level of VEGF expressions is statistically significantly more often verified in melanomas than in nevi. They also demonstrated that the expression of VEGF was more frequent and intense in stromal cells (fibroblasts, endothelial cells, macrophages) in melanomas compared to nevi [30].

In this research, no difference was demonstrated in the level of VEGF expression and morphological parameters: histological type, a defect on the surface, the density of inflammatory infiltrate, mitotic index, stage of growth and cell type. Brychta et al. pointed to a significantly higher expression of VEGF in dysplastic nevi [30].

Pisacane and colleagues assessed the expression of VEGF and VEGF receptor (VEGFR-2) in benign and malignant melanocytic skin alterations. They noted that there was an expression of VEGFR-2 in different parts of cells in the majority of melanomas (88%). The nuclear expression was associated with in situ and micro-invasive melanomas, and the nuclear membrane and cytoplasmic expression with invasive melanomas. The nuclear membrane expression of VEGFR-2 was present in majority of complex nevi (83%). They also found the cytoplasmic expression of VEGF in 72% of in situ and micro-invasive melanomas, 84% of invasive melanomas and 91% of compound nevi [31].

A comparative study done within a doctoral dissertation has found that melanocytic alterations show the expression of VEGF, regardless of the clinical behaviour: benign melanocytic alterations show a low level of expression of VEGF more often, and malignant melanocytic alterations show a high level of expression of VEGF more often [28].

Conclusions

Melanocytic nevi show the expression of vascular endothelial growth factor in 79.41% of cases. The expression is generally of low level in 91.18% of cases. The localization of the nevus does not affect the presence and degree of expression of vascular endothelial growth factor-A. The presence and degree of vascular endothelial growth factor expression do not show a difference regarding morphological parameters: histological type, a defect on the surface, the density of inflammatory infiltrate, mitotic index, stage of growth and cell type.

References

1. Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF. Lever's histopathology of the skin. 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
2. Bataille V, Cuzick J, Hersey P, McCarthy W, Newton Bishop J, Swerdlow A, et al. The association between naevi and melanoma in populations with different levels of sun exposure: a joint case-control study of melanoma in the UK and Australia. *Br J Cancer* 1998;77:505-10.
3. Rhodes AR. Neoplasms: benign neoplasias, hyperplasias, and dysplasias of melanocytes. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, editors. *Dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill; 1993. p. 996-81.
4. Karadaglić Đ. *Dermatovenerologija*. 1. izd. Beograd: Vojnoizdavački zavod; 2000.
5. Shoji T, Cockerell CJ, Koff AB, et al. Eruptive melanocytic nevi after Stevens-Johnson syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:337-2.
6. Richert S, Bloom EJ, Flynn K, et al. Widespread eruptive dermal and atypical melanocytic nevi in association with chronic myelocytic leucemia: case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:326-33.
7. Happle R. What is nevus? A proposed definition of a common medical term. *Dermatology* 1995;191:1-5.
8. MacKie R. *Textbook of dermatology*. 6th ed. London: Blackwell Science Publications; 1998.
9. Rhodes A, Albert LS, Weinstock MA. Congenital nevo-melanocytic nevi: proportionate area expansion during infancy and early childhood. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:51-11.
10. Foster RD, Williams ML, Barkovich AJ, et al. Giant congenital melanocytic nevi: the significance of neurocutaneous melanosis in neurologically asymptomatic children. *Plast Reconstr Surg* 2001;107:933-8.
11. Marghoob AA, Schoenbach SP, Kopf AW, Orlow SJ, Noss R, Bart RS. Large congenital melanocytic nevi and the risk for the development of malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1996;132:170-5.
12. De David M, Orlow SJ, Provost N, Marghoob AA, Rao BK, Huang CL, et al. A study of large congenital melanocytic nevi and associated malignant melanomas: review of cases in the New York University Registry and the world literature. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:409-16.
13. Xu X, Weber KS, Elenitsas R, et al. Clinical and histological cellular nodules in congenital nevi. *J Cutan Pathol* 2004;31:153-6.
14. Bergman W, Voorst Vader PC, Ruiter DJ. Dysplastic nevi and the risk of melanoma: a guideline for patient care. *Nederlandse Melanoom Werkgroep van de Vereniging voor Integrale Kankercentrum*. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:2010-4.
15. Pluda JM. Tumor associated angiogenesis: mechanisms, clinical implication, and therapeutic strategies. *Semin Oncol* 1997;24:203-18.

16. Fenjveši A. Prognostički značaj analize tumorske angiogeneze, formiranja bazalne membrane i aktivnosti kolagenaze IV u kolorektalnim karcinomima [magistarski rad]. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu; 2002.

17. Supp DM, Supp AP, Bell SM, Boyce ST. Enhanced vascularization of cultured skin substitutes genetically modified to overexpress vascular endothelial growth factor. *J Invest Dermatol* 2000;114(1):5-13.

18. Yu JL, Rak JW, Klement G, Kerbel RS. Vascular endothelial growth factor isoform expression as a determinant of blood vessel patterning in human melanoma xenografts. *Cancer Res* 2002;62(6):1838-48.

19. Robinson CJ, Stringer SE. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci* 2001;114:853-65.

20. Mc Mahon G. VEGF Receptor signaling in tumor angiogenesis. *Oncologist* 2000;5(Supl 1):3-10.

21. Salven P, Lymboussaki A, Enholm B, et al. Vascular endothelial growth factor VEGF-B and VEGF-C expressed in human tumors. *Am J Pathol* 1998;153:103-5.

22. Missotten G, Notting I, Zijlmans H, et al. Vascular endothelial growth factor a in eyes with uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1428-36.

23. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995;146:1029-31.

24. Einspahr JG, Thomas TL, Saboda K, Nickolof BJ, Warneke J, Curiel-Lewandrowski C, et al. Alberts DS Expression of vascular endothelial growth factor in early cutaneous melanocytic lesion progression. *Cancer* 2007;110(11):2519-27.

25. Stefanou D, Batistatou A, Zioga A, Arkoumani E, Papanchristou DJ, Agnantis NJ. Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and C-KIT in cutaneous melanocytic lesions. *Int J Surg Pathol* 2004;12(2):133-8.

26. Weedon D, LeBoit P, Burg G, Sarasin A. WHO classification of tumours pathology and genetics of tumours of the skin. 3rd ed. Berlin: Springer; 2006.

27. Nikolić DV, Nikolić AT, Stanimirović VV, Granić MK, Radelović T, Bilanović D. Efficient way in early detection of malignant skin tumors by applying epiluminescence microscopy in skin screening. *Med Pregl* 2008;61(9-10):507-15.

28. Gajanin V. Vascularisation and angiogenesis of cutaneous melanocytic lesion: clinical significance [PhD thesis]. Banja Luka: University Banja Luka, 2009.

29. Carazo AM, Peyri Rey J. Angiogenesis in malignant melanoma [PhD thesis]. Barcelona: University of the Bellvitge; 2004. (Spanish)

30. Brychtova S, Bezdekova M, Brychta T, Tichy M. The role of vascular endothelial growth factors and their receptors in malignant melanomas. *Neoplasma* 2008;55(4):273-9.

31. Pisacane AM, Risio M. VEGF and VEGFR-2 immunohistochemistry in human melanocytic naevi and cutaneous melanomas. *Melanoma Res* 2005;15(1):39-45.

Sažetak

Uvod

Melanocitni nevusi su benigne neoplastične proliferacije melanocita, to jest varijetet hamartomskih i/ili neoplastičnih lezija u koži. Step en ekspresije vaskularnog endotelno g faktora rasta u benignim melanocitnim promenama (nevusi) nizak je u najvećem broju slučajeva, a povećana ekspresija vaskularnog endotelno g faktora rasta može biti pokazatelj preneoplastičnih promena u melanocitnim lezijama.

Materijal i metode

U našem istraživanju procenjen je step en ekspresije vaskularnog endotelno g faktora rasta na materijalima 34 pacijenta s benignim melanocitnim promenama kože. Izvedena je semikvantitativna procena ekspresije vaskularnog endotelno g faktora rasta (scor 0–3).

Rezultati i diskusija

Nevusi pokazuju ekspresiju vaskularnog endotelno g faktora rasta u 79,41% slučajeva. Nizak step en ekspresije (scor 1) utvrđen je u

Key words: Vaskularni endotelijalni faktor rasta; Pigmentirani nevus; Melanociti; Prekancerозна stanja

Rad je primljen 24. III 2010.

Prihvaćen za štampu 10. V 2010.

BIBLID.0025-8105(2011):LXIV:1-2:29-34.

70,59% slučajeva. Rezultati ne pokazuju statistički značajnu razliku u prisustvu i step enu ekspresije vaskularnog endotelno g faktora rasta u odnosu na morfološke parametre: histološki tip, defekt na površini, gustina inflamacijskog infiltrata, mitotski indeks, faza rasta i ćelijski tip. Naše istraživanje ekspresije vaskularnog endotelno g faktora rasta podudara se s istraživanjima većine autora koji ukazuju na to da ekspresija vaskularnog endotelno g faktora rasta postoji u nevusima, a da je step en ekspresije veći u displastičnim nevusima i melanomima.

Zaključak

Melanocitni nevusi pokazuju ekspresiju vaskularnog endotelno g faktora rasta. Prisustvo i step en ekspresije vaskularnog endotelno g faktora rasta ne pokazuje razliku s obzirom na različite morfološke parametre.

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
 Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju¹
 Klinika za urologiju²
 Klinika za abdominalnu, endokrinu i transplantacionu hirurgiju³
 Medicinski fakultet Novi Sad
 Klinika za stomatologiju Vojvodine⁴

Originalni naučni rad
Original study
 UDK 616.61-008.6-78-06-022.1:615.472.5
 DOI: 10.2298/MPNS1102035D

KOMPLIKACIJE NAKON PLASIRANJA PERITONEALNOG KATETERA

COMPLICATIONS AFTER PLACEMENT OF PERITONEAL CATHETER

Tatjana ĐURĐEVIĆ MIRKOVIĆ¹, Milan POPOV², Milan KORICA³ i Siniša MIRKOVIĆ⁴

Sažetak – Peritonealna dijaliza je jedan od modaliteta lečenja terminalnog stadijuma hronične bubrežne insuficijencije. Postoji nekoliko načina plasiranja peritonealnog katetera za koje se smatra da su minimalno invazivni, međutim mogu da budu praćeni komplikacijama koje se dele na mehaničke (disfunkcija katetera, protruzija mufa, hernije, curenje dijalizata, perforacija unutrašnjih organa) i infektivne (rani peritonitis, infekcija izlaznog mesta, tunela, hirurške rane). Pojava ovih komplikacija povećava stopu morbiditeta, neuspešnost metode i prevođenje bolesnika na hemodijalizu. Preoperativna evaluacija i utvrđivanje faktora rizika veoma su važni za prevenciju ovih komplikacija, kao i rano prepoznavanje komplikacija i njihovo adekvatno lečenje koji su prioritet.

Cljučne reči: Peritonealni kateteri + neželjeni efekti; Peritonealna dijaliza; Hronična bubrežna insuficijencija; Faktori rizika; Infekcija

Uvod

Peritonealna dijaliza (PD) jedan je od načina lečenja terminalnog stadijuma hronične bubrežne insuficijencije (HBI) koja je u potpunosti ekvivalent hemodijalizi (HD). Kao i svaka metoda, i ovaj način lečenja ima svoje nedostatke. Jedan od njih su i komplikacije u vezi s plasiranjem peritonealnog katetera. Kreiranjem i plasiranjem prvog Tenckhoff-katetera [1] započeta je era komfornije i sigurnije ugradnje uz minimalno invazivne hirurške tehnike, s tim što su ovi kateteri znatno produžili vek njihovog trajanja, kao i stopu preživljavanja i kvaliteta života kod bolesnika na PD [2-4]. Komplikacije koje prate samo plasiranje katetera mogu da se jave u različitom stepenu učestalosti, u zavisnosti od tehnike plasiranja, kao i tipa same komplikacije [5-8]. Komplikacije u vezi sa PD katetere sve više dobijaju na značaju kao uzrok neuspešnosti same tehnike i prelaska bolesnika na HD (20% slučajeva). Da bi ishod plasiranja peritonealnog katetera bio što bolji, neophodan je adekvatan profil lekara (nefrolog, hirurg-urolog, interventni radiolog), poznavanje anatomije abdomena, iskustvo i poštovanje svih faza tehnike pozicioniranja katetera.

Komplikacije nakon plasiranja peritonealnog katetera mogu se podeliti na mehaničke i infektivne.

Mehaničke komplikacije su: disfunkcija katetera usled migriranja vrha, krvarenje, opstrukcija u omentumu ili obuhvatanje katetera omentumom, curenje dijalizata, hernije, protruzija mufa.

Infektivne komplikacije su: peritonitis, infekcija hirurške rane, infekcija izlaznog mesta ili tunela katetera.

Mehaničke komplikacije

Disfunkcija katetera

Disfunkcija katetera može da bude rana i kasna. Rana disfunkcija katetera javlja se i uočava već tokom

samog plasiranja katetera. Neposredno nakon plasiranja katetera, na operativnom stolu, ispituje se funkcionisanje katetera tako što se u trbušnu duplju ulije 500-1000 ml dijalizata i vreme njegovog protoka mora biti tačno ili manje od 5 minuta, to jest tečnost treba da izlazi u mlazu, a ne kap po kap. Ukoliko se tada ustanovi disfunkcija protoka katetera, verovatno se vrh katetera nalazi izvan male karlice, u omentumu ili između unutrašnjih organa ili je malpozicioniran zbog prisutnih priraslica i distenzije creva (**Slika 1**). Nekada je prohodnost otežana i zbog prisustva koaguluma u unutrašnjosti katetera. Crevna distenzija može da bude velik problem kod plasiranja katetera, te se upravo zato insistira na primeni laksativa i crevnom pražnjenju pre postavljanja katetera u okviru pripreme bolesnika. Kod klasične hirurške tehnike plasiranja katetera, operater nije u mogućnosti da uoči uzrok disfunkcije katetera u operacionoj sali. U takvim situacijama savetuje se upotreba fluoroskopa, peritoneoskopa ili laparaskopa kako



Slika 1. Malpozicija peritoneumskog katetera
Fig. 1. Malposition of a peritoneal catheter

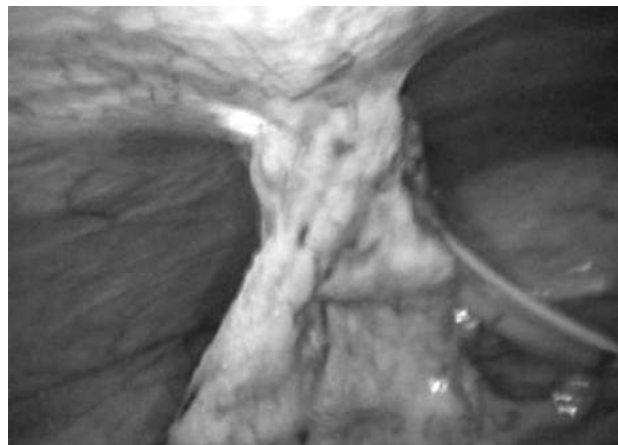
Skraćenice

PD	– peritonealna dijaliza
HBI	– hronična bubrežna insuficijencija
HD	– hemodijaliza
rt-PA	– rekombinantni plazminogeni aktivator tkiva
APD	– automatska peritonealna dijaliza
CT	– kompjuterizovana tomografija

bi se utvrdio uzrok disfunkcije. Laparaskopska tehnika je skuplja i zahtevnija, ali ima određenih prednosti u prevenciji neposrednog ili kasnijeg slabog protoka sprovođenjem profilaktičke omentopeksije, selektivne resekcije epiploičnog apendiksa, adheziozize, kao i korigovanje nedijagnostikovanih hernija abdominalnog zida [9]. Ukoliko nakon prvog pokušaja ulivanja dijalizata (do 1 000 ml) ne dođe do adekvatnog protoka kroz kateter, može se izvršiti drugi pokušaj repozicioniranja ulivanjem veće količine dijalizata, međutim ukoliko je protok i dalje slab, procedura se mora prekinuti, kateter ukloniti i planirati termin za novo plasiranje katetera. Disfunkcija protoka kroz kateter najčešće se javlja zbog krivina samog supkutanog tunela koji se rešava formiranjem novog tunela ili prisustva intraluminalnih ugrušaka koji se otklanjaju ispiranjem katetera. Kasna disfunkcija katetera može da se javi u bilo kom periodu od započinjanja terapije. Incidencija ove komplikacije se kreće 0,5–20% [10,11]. Smatra se da sama tehnika plasiranja ne utiče na pojavu kasne disfunkcije. Uzroci kasne disfunkcije mogu biti intraluminalni (ugrušci, fibrin) i ekstraluminalni (crevna distenzija, obuhvatanje katetera od omentuma, malpozicija vrha katetera, peritonealne priraslice).

Intraluminalni uzroci (koagulum, fibrin) dovode do javljanja otpora pri ulivanju dijalizata. Bolesnik često i sâm primeti u dijaliznoj drenažnoj kesi prisustvo fibrinskih vlakana. U takvim slučajevima vrši se pokušaj ispiranja katetera uz ubacivanje rastvora Heparina (1 000 ij na 1 l rastvora). Kao najčešći ekstraluminalni uzrok disfunkcije katetera i migriranja vrha iz osnovnog položaja jeste crevna distenzija, to jest bolesnici koji imaju hroničnu opstipaciju. Nativnim RTG snimkom abdomena jednostavno možemo uočiti poziciju vrha i položaja PD katetera [12]. Ukoliko kod bolesnika imamo adekvatno ulivanje dijalizata uz njegovo potpuno odsustvo izlivanja, najverovatnije ukazuje na obuhvatanje katetera omentumom. Rešavanje navedenih komplikacija sprovodi se postupkom korak po korak: konzervativni postupci – promena položaja tela, davanje laksativa, ispiranje heparinizovanim rastvorom; ukoliko prethodni postupak ne uspostavi protok, može se ići na primenu fibrinolitičkih agenasa – rekombinantni plazminogeni aktivator tkiva (rt-PA), urokinaza [13,14]; ako prohodnost i dalje nije uspostavljena, može se primeniti fluoroskopska vodica – stopa početnog uspeha je 60–85%, ali je poboljšanje kratkotrajno i prohodnost nakon mesec dana u većini slučajeva pada na manje od 60% [15,16]. Sledeći korak je endoluminalna četkica za čišćenje (mogućnost uspostavljanja prohodnosti katetera čak kod 80% bolesnika [17]; rešavanje problema s migracijom katetera Fogartyjevim katetrom dalo je relativno dobre rezultate – u toku fluoroskopije Fogartyjev kateter se uvodi do kraja PD katete-

ra, zatim se upumpava i energičnim pokretima ubacuje sve dok se vrh katetera ne vrati u malu karlicu. Gaddallah i saradnici imaju iskustva da su u 71% migrirajućih katetera ovom tehnikom imalo uspeha u repozicioniranju. Ukoliko se i dalje protok kroz kateter slab, najverovatnije je reč o opstrukciji katetera omentumom. Na ovu komplikaciju se sumnja kada se isključe ostali uzroci disfunkcije katetera. Ova komplikacija se javlja u oko 20% slučajeva. Primena laparoskopije predstavlja najkomfortniju metodu rešavanja ove komplikacije u smislu omentektomije (**Slika 2**), repozicioniranja katetera u malu karlicu i eventualne adheziozize [18,19]. U pojedinim centrima radene su i preventivne omentektomije, koje su se pokazale kao veoma efiksane. Postoji mogućnost i omentopeksije. Radi se selektivno, kada se laparaskopski ustanovi da se omentum širi naspram vrha PD katetera. Prvi put je ovo uradio Ogunc 1999. godine [11,20–22].



Slika 2. Peritoneumski kateter u omentumu

Fig. 2. A peritoneal catheter in the omentum

Hernije

Postojanje hernije nije apsolutna kontraindikacija za plasiranje PD katetera, s tim što se mora preduzeti hirurška korekcija u vezi s njom, naročito ukoliko je hernija velika ili dođe do pogoršanja usled povećanja intraabdominalnog pritiska ulivanjem dijalizata. Samo plasiranje katetera i korekcija hernije može da se uradi istovremeno. Hernije mogu da se jave i na mestima plasiranja katetera i češće su ukoliko se implantacija katetera vrši kroz središnju liniju. Najčešće hernije kod bolesnika na PD su: incizijske, umbilikalne, ingvinalne. Kada se uradi reparacija hernije, bolesnik može da sprovodi PD, uz korišćenje malih zapremina influenta s tim što bolesnik leži na leđima ili se privremeno bolesnik može prevesti na automatsku peritonealnu dijalizu (APD) ili HD (**Slika 3**).

Protruzija mufa

Do ove komplikacije najčešće dolazi ukoliko se spoljašnji muf ostavi blizu izlaznog mesta i ukoliko dolazi do čestih trakcija katetera. Takav muf treba obrijati zbog stalnog kontakta s kožom na izlaznom



Slika 3. Umbilikalna hernija kod bolesnika na peritoneumskoj dijalizi
Fig. 3. Umbilical hernia in a patient on peritoneal dialysis

mestu, što može izazvati iritaciju i infekciju. Kako bi se ova komplikacija sprečila, treba voditi računa o lokalizaciji i kreiranju izlaznog mesta katetera. Vođeće smernice za optimalni pristup su da je izlazno mesto usmereno nadole i lateralno [23]. Kateteri koji imaju ravan međusegment nikada ne treba savijati više nego što je potrebno da bi se dobilo lateralno usmereno izlazno mesto. Da bi izlazno mesto gledalo nadole, koriste se kateteri s već zadatom krivinom (*swan-neck* kateteri). Nezavisno od vrste katetera, na koži se mora izvršiti incizija na mestu gde leži izlazno mesto 2-3 cm iza spoljašnjeg mufa [9]. Takođe bitan rizik u nastanku protruzije mufa je i prisustvo infekcije tunela, koja teško reaguje na antibiotsku terapiju, te je potrebno vađenje, to jest zamena katetera.

Krvarenja

Kod otvorenog hirurškog pristupa plasiranja katetera, incidencija krvarenja se kreće 1-23% (**Slika 4**). Svakako da se stopa krvarenja smanjuje s primenom minimalno invazivnih tehnika za pozicioniranje katetera. Istraživanja koja su poredila klasičnu, hiruršku tehniku i laparoskopiju ukazala su na to da kod obe tehnike postoje mogućnosti krvarenja, s tim što je laparaskopska tehnika manje agresivna, te je u pojedinim centrima i stopa krvarenja bila niža kod ove tehnike [24]. Uzroci koji mogu da dovedu do pojave krvarenja su brojni. Jedan od njih je i oštećenje epigastrične arterije ili njenih grana, koja se nalazi iza *m. rectusa* i u principu se ne vidi prilikom primene perkutanih tehnika (troakar, fluoroskopija, peritoneoskopija). May i saradnici [25] su koristili ultrazvuk uz fluoroskopsku tehniku radi vizuelizacije *a. epigastricae* i nisu imali verifikovano nijedno postoperativno krvarenje. Do pojave krvarenja može doći i kod osoba koje su na terapiji varfarinom, heparinom ili aspirinom. Istraživanjem koje je rađeno kod bolesnika koji su uzimali aspirin, nije utvrđeno da je učestalost krvarenja kod ovih bolesnika bila veća nego kod onih koji ga nisu koristili [26]. Neophodno je u svakom slučaju preoperativno sprovesti ispitivanje hemostaznog mehanizma i eventualno sprovesti korekciju ukoliko



Slika 4. Pojava krvi u peritoneumskom dijalizatu
Fig. 4. Blood in peritoneal fluid

postoji njegov poremećaj. Krvarenje se može javiti tokom same procedure plasiranja katetera ili u ranoj postoperativnoj fazi. Ukoliko se već u operacionoj sali, nakon ispitivanja prohodnosti katetera, dobije hemoragičan dijalizat, potrebno je započeti ispiranje peritonealne duplje sa 0,5–1 l hladnim dijaliznim rastvorom. Nakon sprovedenog ispiranja sa 2-3 l rastvora, efluent postaje sve bistriji. Ukoliko se ne postigne potpuno izbistravanje, bolesnik mora biti pod obaveznom opservacijom minimalno 24 h posle intervencije. Hemodinamički nestabilni bolesnici moraju biti hitno hirurški zbrinuti. Po potrebi, bolesnicima treba ordinirati transfuziju krvi. Ovakve bolesnike treba prebaciti na niskozapreminsku APD dok se dijalizat ne izbistri, a zatim preći na svakodnevnu irigaciju [27]. Krvarenje oko izlaznog mesta ili iz hirurške rane može se rešiti kompresivnim previjanjem.

Perforacije organa

Perforacija creva je veoma retka ali teška komplikacija. Kod otvorene hirurške tehnike ili laparoskopije rizik je mnogo manji s obzirom na mogućnost direktne vizuelizacije organa trbušne duplje. Dijagnoza može da se postavi odmah. Dolazi do vraćanja fekalnog sadržaja u troakar, iglu ili kateter, to jest kod perkutane procedure dolazi do pojave gasa jakog, neprijatnog mirisa bez obzira na to da li se procedura sprovodi pomoću troakara, peritoneoskopski ili fluoroskopijom. Ova komplikacija je praćena visokom stopom morbiditeta i mortaliteta. U rizične bolesnike se ubrajaju oni koji su imali već prethodne hirurške intervencije zbog formiranja intraabdominalnih adhezija [28,29]. Sledeći bitan faktor rizika za perforaciju creva je njihova distenzija, tako da se veće pre plasiranja katetera preporučuje primena laksativa i klizmi. Crevna perforacija može da se reši i konzervativnim putem kod perforacija koje su sitne i zarastaju spontano u roku 24-48 h, najverovatnije kao posledica adherencije omentuma [30]. Kod sumnje na perforaciju, neophodna je primena antibiotika (koji pokrivaju gram-pozitivne, gram-negativne i anaerobne bakterije) i infuzionih rastvora (na samom početku). Narednog dana, ukoliko se uspostavi klinička stabilnost bolesni-

ka, može se početi s peroralnim davanjem tečnosti, a kasnije i postepenim uvođenjem hrane. Bilo kakvo kliničko pogoršanje, u smislu povišene telesne temperature, povraćanja, bolova u trbuhu, zahteva hitnu konsultaciju s hirurgom.

Perforacija mokraćne bešike veoma je retka komplikacija. U literaturi su opisani pojedinačni slučajevi [31-33]. Dijagnoza se postavlja nakon plasiranja katetera. Bolesnici mogu da oseću nelagodnost u predelu mokraćne bešike, bolove u trbuhu, kao i pritisak u predelu bešike prilikom ulivanja dijalizata. Postepeno povećanje volumena influenta dovodi do povećanja volumena urina, to jest diureze. Hemijskom analizom urina dobija se pozitivan nalaz glukoze. Da bi se sprečila ova komplikacija, neposredno pre plasiranja katetera bolesnik mora u potpunosti da isprazni mokraćnu bešiku. Kod dijabetičara i bolesnika koji imaju neurogenu bešiku može se primeniti Foley kateter [23].

Curenje dijalizata

Podrazumeva gubitak dijalizata iz abdominalne šupljine (osim gubitak tokom PD izmene) zbog oštećenja integriteta peritonealne membrane. Može da bude rano i kasno. Rano curenje dijalizata je direktno povezano s postavljanjem PD katetera i smatra se da je posledica neadekvatnog zarastanja peritoneuma oko katetera. Ispoljava se kao curenje tečnosti na mestu izlaza katetera ili iz hirurške rane. Curenje u supkutano tkivo je često nevidljivo i teško se dijagnostikuje. Incidencija javljanja se kreće 1-20% [10]. U više od polovine slučajeva rano curenje je povezano sa samom procedurom pozicioniranja katetera. Kasno curenje dijalizata se javlja mesec dana nakon plasiranja katetera ili u roku od 2 godine od započinjanja PD. Povezano je uglavnom s mehaničkim ili hirurškim oštećenjem peritonealne membrane, a ne s direktnom procedurom plasiranja katetera. Obično se curenje javlja u pleuralne šupljine, abdominalni zid ili spoljne genitalije. Dijagnoza se postavlja kompjuterizovanom tomografijom (CT) nakon ubrizgavanja kontrastnog sredstva u dijalizat koji se uliva u trbušnu duplju. Pleuralno curenje se može potvrditi scintigrafijom pluća (davanje tehnećijum-markiranog makroagregatnog albumina u peritonealni prostor). Torakocentezom i analizom pleuralne tečnosti dobija se transudat s visokom koncentracijom glukoze [34]. Faktori rizika za pojavu curenja dijalizata su:

1) faktori koji su povezani sa slabošću abdominalnog zida usled povišenog abdominalnog pritiska. Postoje kod bolesnika koji su imali više hirurških zahvata, hronični ascites, višestruke trudnoće, kod gojaznih bolesnika, prethodne upotrebe steroida, hipotiroze, polističnih bubrega, hroničnih oboljenja pluća;

2) faktori koji su povezani s tehnikom pozicioniranja katetera. Neke studije su pokazale nižu incidenciju rano curenja kod otvorene hirurške tehnike. Danas se uglavnom primenjuju minimalno invazivne tehnike (perkutana bez fluoroskopa ili s njim, peritoneoskopa ili laparaskopa). Nezavisno od tehnike, preporučuje se paramedijalna incizija [35];

3) faktori koji su povezani s načinom na koji se započinje PD. Ukoliko je moguće, početak dijalize treba da se odgode za 10-14 dana od plasiranja katetera kako bi izlazno mesto potpuno zaraslo. Započinjavanje dijalize uvek ide u ležećem položaju, uz ulivanje manjeg volumena influenta (500-750 ml) kako bi se izbeglo povećanje intraabdominalnog pritiska. Ukoliko dođe do izlivanja dijalizata, može se uraditi hirurška korekcija, privremeni transfer na HD, smanjenje volumena ulivanja dijalizata ili prevođenje na cikler. Dođe li do pojave ranog curenja, treba odgoditi dijalizne izmene na dve nedelje. Za to vreme bolesnik, ukoliko je neophodno, može da bude prebačen na HD, niskozapreminski kontinuiranu ambulatnu peritonealnu dijalizu ili APD u položaju na leđima. Ako se i nakon navedenog perioda nastavi curenje, potrebno je uraditi CT pregled abdomena, odrediti mesto curenja i pristupiti hirurškoj intervenciji. Kod ove komplikacije postoji povećani rizik od infekcije tunela i peritonitisa, te se savetuje profilaktička primena antibiotika.

Infektivne komplikacije

Infekcije u PD su vodeći uzrok neuspešnosti ovog načina lečenja i prevođenja bolesnika na HD. Nakon plasiranja katetera mogu se javiti različite infektivne komplikacije. Nisu uočene prednosti određenih katetera u odnosu na standardni Tenckhoff-kateter [28,35, 36] u vezi sa smanjenjem stope peritonitisa. Smatra se da ipak minimalno invazivne procedure dovode do manjeg rizika od infekcija. Kod svake sumnje na infekciju (infekcija izlaznog mesta, tunela, hirurške rane ili peritonitis), potrebno je obavezno uzeti briseve izlaznog mesta katetera i hirurške rane, poslati dijalizat na citološki bakteriološki pregled, te započeti empirijsku antibiotičku terapiju prema preporukama internacionalnog udruženja za peritonealnu dijalizu (ISPD). Neophodna je i profilaktička primena antibiotika pre samog plasiranja katetera (12h pre i posle pozicioniranja) [36]. Postoperativna nega podrazumeva aseptičko održavanje izlaznog mesta tokom faze zarastanja. Previjanje treba sprovesti s ciljem imobilizacije katetera kako bi se izbegla dodatna trauma i krvarenje na izlaznom mestu. Šivenje izlaznog mesta se ne savetuje jer povećava rizik od infekcija. Previjanje treba sprovesti na 3-4 dana, ukoliko nema krvarenja i sumnje na infekciju.

Zaključak

Komplikacije u vezi s plasiranjem peritonealnog katetera u najvećem broju slučajeva se rešavaju konzervativno u kratkom periodu, međutim u određenim situacijama mogu da budu veoma ozbiljne i ugroze zdravstveno stanje bolesnika. Svakako da pojava ranih komplikacija predstavlja veći problem kako za samog bolesnika tako i za lekara-operatera. Pojava ovih komplikacija je češća kod bolesnika kod kojih su ustanovljeni faktori rizika. Prvenstveno treba izvršiti kompletnu preoperativnu evaluaciju, informisati bolesnika i njegovu porodicu o samoj proceduri i eventualnim komplikacijama. Operater mora biti u potpunosti upoznat

s tehnikom rada, na vreme treba da prepozna komplikaciju, odnosno da je prevenira. Ukoliko dođe do pojave komplikacije, neophodno ju je hitno rešiti. Na taj

način se produžava upotrebljivost katetera i smanjuje morbiditet bolesnika.

Literatura

1. Maksić Đ. Peritoneumska dijaliza. Beograd: Calibris; 2006. str. 35-44.
2. Ash SR. Chronic peritoneal dialysis catheters: challenges and design solutions. *Int J Artif Organs* 2006;29:85-94.
2. Rosenthal MA, Yang PS, Liu IL, Sim JJ, Kujubu DA, Rasgon SA, et al. Comparison of outcomes of peritoneal dialysis catheters placed by the fluoroscopically guided percutaneous method versus directly visualized surgical method. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:1202-7.
3. Đurđević-Mirković T, Ilić T. Morfološke i funkcionalne promene bubrega tokom starenja. U: Vukadinov J. Gerijatrija i nega starih osoba. Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad; 2006. str. 33-57.
4. Đurđević-Mirković T. Peritoneumska dijaliza: naša iskustva. *Med Pregl* 2010;63(11-12):753-7.
5. Keshvari A, Najafi I, Jafari-Javid M, Yunesian M, Chaman R, Taromlou MN. Laparoscopic peritoneal dialysis catheter implantation using a Tenckhoff trocar under local anesthesia with nitrous oxide gas insufflation. *Am J Surg* 2009;197:8-13.
6. Blessing WD Jr, Ross JM, Kennedy CI, Richardson WS. Laparoscopic-assisted peritoneal dialysis catheter placement, an improvement on the single trocar technique. *Am Surg* 2005;71:1042-6.
7. Dequidt C, Vijt D, Veys N, van Biesen W. Bed-side blind insertion of peritoneal dialysis catheters. *Edna Erca J* 2003;29:137-9.
8. Crabtree JH. Selected best demonstrated practices in peritoneal dialysis access. *Kidney Int* 2006;70(Suppl):S27-37.
9. Vaux EC, Torrie PH, Barker LC, Naik RB, Gibson MR. Percutaneous fluoroscopically guided placement of peritoneal dialysis catheters: a 10-year experience. *Semin Dial* 2008;21:459-65.
10. Crabtree JH, Fishman A. A laparoscopic method for optimal peritoneal dialysis access. *Am Surg* 2005;71:135-43.
11. Palomar R, Morales P, Dominguez-Diez A, Martin L, de Francisco AL, Arias M. The position of the peritoneal dialysis catheter is not essential for a correct performance. *Clin Nephrol* 2008;70:554-7.
12. Stadermann MB, Rusthoven E, van de Kar NC, Hendriksen A, Monnens LA, Schroder CH. Local fibrinolytic therapy with urokinase for peritoneal dialysis catheter obstruction in children. *Perit Dial Int* 2002;22:84-6.
13. Zorzanello MM, Fleming WJ, Prowant BE. Use of tissue plasminogen activator in peritoneal dialysis catheters: a literature review and one center's experience. *Nephrol Nurs J* 2004;31:534-7.
14. Plaza MM, Rivas MC, Dominguez-Viguera L. Fluoroscopic manipulation is also useful for malfunctioning swan-neck peritoneal catheters. *Perit Dial Int* 2001;21:193-6.
15. McLaughlin K, Jardine AG. Closed stiff-wire manipulation of malpositioned Tenckhoff catheters offers a safe and effective way of prolonging peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs* 2000;23:219-20.
16. Kumwenda MJ, Wright FK. The use of a chanl-cleaning brush for malfunctioning Tenckhoff catheters. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1254-7.
17. Lee M, Donovan JF. Laparoscopic omentectomy for salvage of peritoneal dialysis catheters. *J Endourol* 2002;16:241-4.
18. Gadallah MF, Arora N, Arumugam R, Moles K. Role of Fogarty catheter manipulation in management of migrated, nonfunctional peritoneal dialysis catheters. *Am J Kidney Dis* 2000;35:301-5.
19. Crabtree JH, Fishman A. Selective performance of prophylactic omentopexy during laparoscopic implantation of peritoneal dialysis catheters. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2003;13(3):180-4.
20. Ogunc G. Minilaparoscopic extraperitoneal tunneling with omentopexy: a new technique for CAPD catheter placement. *Perit Dial Int* 2005;25:551-5.
21. Ogunc G. A new laparoscopic technique for CAPD catheter placement. *Perit Dial Int* 1999;19:493-4.
22. Flanigan M, Gokal R. Peritoneal catheters and exit-site practices toward optimum peritoneal access: a review of current developments. *Perit Dial Int* 2005;25:132-9.
23. Gadallah MF, Torres-Rivera C, Ramdeen G, Myrick S, Habashi S, Andrews G. Relationship between intraperitoneal bleeding, adhesions, and peritoneal dialysis catheter failure: a method of prevention. *Adv Perit Dial* 2001;17:127-9.
24. Maya ID. Ultrasound/fluoroscopy-assisted placement of peritoneal dialysis catheters. *Semin Dial* 2007;20:611-15.
25. Shpitz B, Plotkin E, Spindel Z, Buklan G, Klein E, Bernheim J, et al. Should aspirin therapy be withheld before insertion and/or removal of a permanent peritoneal dialysis catheter? *Am Surg* 2002;68:762-4.
26. Hedges SJ, Dehoney SB, Hooper JS, Amanzadeh J, Busti AJ. Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:138-53.
27. Krebs RA, Burtis BB. Bowel perforation: a complication of peritoneal dialysis using a permanent cannula. *JAMA* 1966;198:486-7.
28. Asif A, Byers P, Vieira CF, Merrill D, Gadalean F, Bourgoignie JJ, et al. Peritoneoscopic placement of peritoneal dialysis catheter and bowel perforation: experience of an interventional nephrology program. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1270-4.
29. Damore LJ 2nd, Rantis PC, Vernava AM 3rd, Longo WE. Colonoscopic perforations: etiology, diagnosis, and management. *Dis Colon Rectum* 1996;39:1308-14.
30. Ekart R, Horvat M, Hojs R, Pecovnik-Balon B. An accident with Tenckhoff catheter placement: urinary bladder perforation. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1738-9.
31. Rall KL, Beagle GL. Inadvertent puncture of the urinary bladder by a peritoneal dialysis catheter. *South Med J* 1993;86:1398-9.
32. Moreiras M, Cuina L, Rguez Goyanes G, Sobrado JA, Gil P. Inadvertent placement of a Tenckhoff catheter into the urinary bladder. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:818-20.
33. Leblanc M, Ouimet D, Pichette V. Dialysate leaks in peritoneal dialysis. *Semin Dial* 2001;14:50-4.
34. Dombros N, Dratwa M, Feriani M, Gokal R, Heimbürger O, Krediet R, et al. European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 3 Peritoneal access. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(Suppl 9):ix8-ix12.
35. Piraino B, Bailie GR, Bernardini J, Boeschoten E, Gupta A, Holmes C, et al. Peritoneal dialysis: related infections recommendations: 2005 update. *Perit Dial Int* 2005;25:107-31.
36. Đurđević-Mirković T. Kvalitet života bolesnika na peritoneumskoj dijalizi. U: Maksić Đ. Peritoneumska dijaliza. Beograd: Calibris; 2006. str. 649-54.

Summary

Introduction

Peritoneal dialysis is one of the modalities used for treatment of end-stage chronic kidney failure. Nowadays, this method is complementary to haemodialysis and renal transplantation. Owing to the rich vascularization of the peritoneum, it is used in the processes of osmosis and diffusion, enabling the removal of uremic material from the body. The procedure includes introduction of peritoneal fluid via the peritoneal catheter.

Complications

The catheter is placed through the anterior abdominal wall with its tip positioned in the small pelvis. There are several techniques for catheter placement considered minimally invasive, which, however, may be associated with various complications. These complications can be divided into mechanical (catheter

dysfunction, cuff protrusion, hernia, dialysate leaks, visceral perforation) and infectious (early peritonitis, exit site or tunnel infection, surgical wounds). In most cases, such complications are rare and can be successfully managed using conservative therapy; however, in some situations severe complications can endanger the life of the patient. On-time recognition of complications, particularly in patients at risk, is of paramount importance for an effective treatment. The development of complications can increase the morbidity and the chance of treatment failure, and therefore transfer to haemodialysis.

Conclusion

The preoperative evaluation and determination of the risk factors as well as the early recognition and adequate management of complications are essential in their prevention.

Key words: Catheters, Indwelling + adverse effects; Peritoneal Dialysis; Kidney Failure, Chronic; Risk Factors; Infection

Rad je primljen 24. I 2009.

Prihvaćen za štampu 8. XII 2009.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:1-2:35-40.

Klinički centar Niš, Niš
Klinika za zaštitu mentalnog zdravlja i psihijatriju razvojnog doba

Originalni naučni rad
Original study
UDK 616.89-052-036.86:331.5
DOI: 10.2298/MPNS1102041S

PROCENA RADNE SPOSOBNOSTI MENTALNO OBOLELIH OSOBA U USLOVIMA DRUŠTVENO-EKONOMSKE KRIZE

WORKING DISABILITY EVALUATION OF MENTALLY ILL PERSONS IN TIMES OF SOCIOECONOMIC CRISIS

Olivera SKAKIĆ i Ljiljana TRAJANOVIĆ

Sažetak – Mentalni poremećaji vrlo često kompromituju celokupno socijalno funkcionisanje pacijenta i predstavljaju uzrok nastupanja trajne radne nesposobnosti. U uslovima prolongirane društveno-ekonomske krize pojačava se pritisak na psihijatrijske službe u cilju rešavanja radnog i materijalnog statusa pojedinca. Cilj istraživanja bio je da se utvrdi da li se u poslednjih pet godina menjao broj i struktura morbiditeta osiguranika upućivanih radi psihijatrijske komisijске procene radne sposobnosti. Prikupljeni su retrospektivni podaci iz medicinske dokumentacije za ukupno 617 bolesnika. U strukturi morbiditeta znatan porast pokazivala je grupa zavisnika kod kojih je i znatno češće predlagana bitno umanjena radna sposobnost, a znatan pad bio je u grupi pacijenata s mentalnom retardacijom. Broj pacijenata sa shizofrenijom bio je gotovo ujednačen u analiziranom periodu. Procena i davanje predloga bitno umanjene radne sposobnosti rasla je statistički značajno u posmatranom periodu, dok je broj predloga materijalne pomoći statistički značajno opadao.

Cljučne reči: Mentalno obolele osobe; Ocena radne sposobnosti; Posao; Socijalni uslovi; Ekonomija; Depresivni poremećaji; Alkoholizam; Alchajmerova bolest

Uvod

Radno sposobnom se smatra ona osoba čije fizičko ili psihičko zdravstveno stanje omogućava rad, to jest prilagođavanje zahtevima i uticajima radnog mesta, ali bez štete po zdravlje. Produktivnost rada (radni učinak) determinisana je pre svega mentalnim zdravljem i socijalnom zrelošću pojedinca i obuhvata motivaciju za rad, sposobnost adaptacije, odgovornost, dobru koncentraciju i psihomotorno reagovanje, istrajnost i zadovoljstvo radom [1].

U slučaju bolesti ili povreda može da dođe do privremene ili trajne promene radne sposobnosti. Ireverzibilno smanjenje ili gubitak radne sposobnosti dovodi pojedinca u stanje delimične ili potpune invalidnosti, kada se zahteva ocena preostale radne sposobnosti i određuje stepen invalidnosti ili pravo na socijalnu zaštitu [2].

Mentalni poremećaji vrlo često kompromituju celokupno socijalno funkcionisanje pacijenta i predstavljaju uzrok nastupanja trajne radne nesposobnosti. U zahtevima za procenu radne nesposobnosti, najčešće su psihijatrijske i kardiovaskularne bolesti [3]. U prvih dvadeset uzroka invalidnosti u svetu, pet je psihijatrijski: unipolarni depresivni poremećaj, alkoholizam, shizofrenija, bipolarni afektivni poremećaj, Alchajmerova i druge demencije [4]. Više od polovine svih psihijatrijskih bolesnika, kad se nađu pred invalidskom komisijom, oglašavaju se nesposobnim za rad [2].

S obzirom na to da mentalne bolesti, za razliku od somatskih, u većoj meri onesposobljavaju nego što dovede do prevremene smrti, procenu takozvanog zdravstvenog tereta nije moguće prikazivati isključivo u terminima incidencije-prevalencije i mortaliteta. Zato se značaj invalidnosti ogleda i u tome što se kao jedinice za izračunavanje globalnog tereta bolesti (GBD) uvode

godine života izmenjene zbog invalidnosti (DALY) i godine proživljene s invalidnošću (YLDs) [4]. Procena radnog funkcionisanja u psihijatrijskim istraživanjima često je zapostavljena [5], delimično i zbog nedostatka validnih instrumenata. Jedan od pouzdanih i klinički značajnih instrumenata je *Occupational Functioning Scale* (OFS), posebno primenjivan kod nepsihotičnih (anksioznih i depresivnih poremećaja) [6].

Kod mentalnih oboljenja, osim bolesti i organskih moždanih oštećenja, kao mogući uzroci invalidnosti navode se i psihosocijalni faktori. Zato se, u uslovima prolongirane društveno-ekonomske krize, pojačava pritisak na psihijatrijske službe u cilju rešavanja radnog i materijalnog statusa pojedinca [7]. Zbog svojih specifičnosti psihijatrija se svrstava u red medicinskih disciplina koje predstavljaju pogodan teren za zadovoljenje brojnih nemedicinskih motiva.

Stručni autoritet i mišljenje psihijatra često odlučuju o različitim aspektima lične, porodične, socijalne ili političke egzistencije ljudi. Jedna od tih oblasti jeste davanje mišljenja o potrebi nečijeg prevremenog penzionisanja, promene radnog mesta ili skraćenja radnog vremena na osnovu njegovog duševnog stanja [8].

Cilj istraživanja bio je da se utvrdi da li se u poslednjih pet godina menjao broj i struktura morbiditeta osiguranika upućivanih radi psihijatrijske komisijске procene radne sposobnosti, kao i praćenje predloženih procena invalidnosti, kako tokom posmatranog perioda tako i po psihijatrijskim entitetima.

Materijal i metode

Prikupljeni su, retrospektivno, podaci iz medicinske dokumentacije (protokol bolesnika i komisijски izveštaji), za petogodišnji period (2004–2008) za

Skraćenice

MKB-10- Deseta revizija Međunarodne klasifikacije bolesti
 ICD-10 - *International Classification of Disorders – 10th revision*

F00–F09 - organski mentalni poremećaji

F10–F19 - mentalni poremećaji zbog upotrebe psihoaktivnih supstancija

F20–F29 - shizofrenija, shizotipski i poremećaji sa sumanutošću

F30–F39 - poremećaji raspoloženja (afektivni poremećaji)

F40–F48 - neurotski, sa stresom povezani i somatofornni poremećaji

F60–F69 - poremećaji ličnosti

F70–F79 - mentalna retardacija

ukupno 617 bolesnika koji su se javili komisiji neuropsihijataru Klinike za mentalno zdravlje Kliničkog centra Niš radi procene radne sposobnosti, što je integralni deo medicinske obrade za definitivno izjašnjavanje Invalidske komisije. Podaci su sadržali pol, godine života, dijagnozu psihijatrijske bolesti i predloženu procenu invalidnosti.

Ocena radne sposobnosti rađena je kao timska ekspertiza, uz potrebnu medicinsku (psihijatrijsku) dokumentaciju, psihološku eksploraciju, radnu i socijalnu anamnezu. Predlozi tročlane komisije neuropsihijataru odnosili su se na bitno umanjenu radnu sposobnost, umanjenu radnu sposobnost, potrebu za tuđom negom i pomoći, kao i potrebu za materijalnim obezbeđenjem.

Statistička obrada i analiza podataka urađena je pomoću statističkog softverskog paketa SPSS, verzija 17. Rezultati su predstavljeni kao učestalost (%) ili srednja vrednost sa standardnom devijacijom. Pri poređenju definisanih grupa u odnosu na atributivna obeležja korišćen je χ^2 test. Vrednosti p manje od 0,05 ($p < 0,05$) prihvaćene su kao statistički značajne.

Rezultati

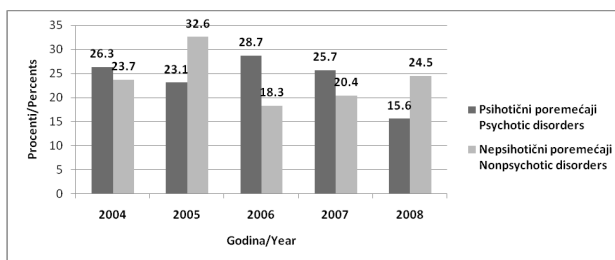
Ukupan broj psihijatrijskih pacijenata koji su se u periodu od 2004. do 2008. godine javili komisiji neuropsihijataru Klinike za mentalno zdravlje Kliničkog centra Niš u cilju procene radne sposobnosti iznosio je 617. U 2004. godini bilo ih je 76, u 2005. 147, u 2006. 115, u 2007. 132 i u 2008. 147. Prosečna starost pacijenata bila je 48,8 godina (opseg 26–81), a dominirale su osobe muškog pola (67,97%).

U strukturi morbiditeta tokom posmatranog perioda (**Tabela 1**), znatno veća bila je zastupljenost pacijenata zavisnika od alkohola i psihoaktivnih supstancija ($\chi^2=38,58$; $p < 0,0001$). Znatna pad broja pacijenata koji su se javljali na komisijisku procenu bio je uočljiv u grupi pacijenata s mentalnom retardacijom ($\chi^2=13,34$; $p < 0,01$). U strukturi morbiditeta broj pacijenata sa shizofrenijom bio je gotovo ujednačen u analiziranom periodu. Broj zahteva za ostvarivanjem prevremene penzije u grupi pacijenata s organskim, afektivnim, neurotskim i sa stresom povezanim poremećajima, kao i poremećajima ličnosti, nije se signifikantno menjao. Pacijenti s nepsihotičnim poremećajima (afektivnim i neurotskim), u poređenju s pacijentima koji su imali psihotični poremećaj

Tabela 1. Struktura morbiditeta (po godinama)**Table 1.** Morbidity structure (per years)

MKB-10 ICD-10	Godina/Year										χ^2 p
	2004.		2005.		2006.		2007.		2008.		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
F00–F07	12	15,8	24	16,3	18	15,6	25	18,9	17	11,6	3,00 N.S.
F10–F19	3	3,9	8	5,4	9	7,8	21	15,9	38	25,9	38,58 $p < 0,0001$
F20–F25	20	26,3	34	23,1	33	28,7	34	25,8	23	15,6	7,52 N.S.
F30–F34	8	10,6	23	15,7	11	9,6	15	11,4	24	16,3	4,23 N.S.
F40–F48	10	13,2	25	17	10	8,7	12	9,1	12	8,2	7,97 N.S.
F60–F62	2	2,6	11	7,5	14	12,2	9	6,8	18	12,2	8,41 N.S.
F70–F73	21	27,6	22	15	20	17,4	16	12,1	15	10,2	13,34 $p < 0,01$
Ukupno/Total	76	100	147	100	115	100	132	100	147	100	

(shizofreniju) javljali su se komisiji u relativno visokom procentu (**Grafikon 1**).

**Grafikon 1.** Procentna zastupljenost psihotičnih i nepsihotičnih poremećaja**Graph 1.** Incidence of psychotic and non-psychotic disorders expressed in percentage

Procena i predlaganje umanjene radne sposobnosti u toku posmatranog perioda nisu se statistički značajno menjali ($\chi^2=6,25$; $p > 0,05$), dok je davanje predloga bitno umanjene radne sposobnosti statistički značajno raslo ($\chi^2=14,55$; $p < 0,01$). Broj onih koji su procenjeni sposobnim za rad bio je bez statistički značajne razlike ($\chi^2=8,59$; $p > 0,05$). Broj pacijenata kojima je predlagano materijalno obezbeđenje statistički je značajno opadao ($\chi^2=12,07$; $p < 0,05$), dok kod predloga tuđe nege i pomoći nije bilo signifikantnih promena (**Tabela 2**).

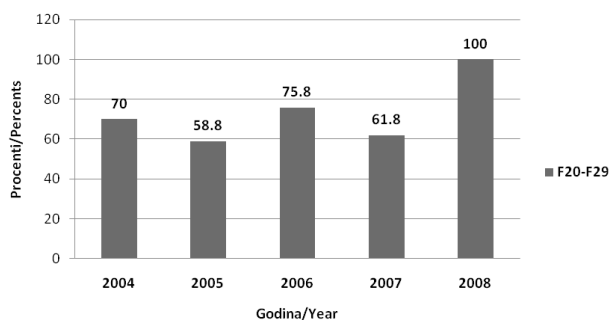
Analiza predlaganja bitno umanjene radne sposobnosti kod pojedinih dijagnostičkih kategorija pokazala je znatan porast jedino u grupi zavisnika ($\chi^2=36,09$; $p < 0,0001$). Kod ostalih entiteta nije bilo, tokom posmatranog perioda, statistički značajnih promena (**Tabela 3**). Pacijentima obolelim od shizofrenije je, svake godine, u relativno visokom procentu predlagana bitno umanjena radna sposobnost (**Grafikon 2**).

Diskusija

Ukupan broj osiguranika koji su se javljali sa zahtevom za komisijiskom ekspertizom radne sposob-

Tabela 2. Procena radne sposobnosti
Table 2. Work disability evaluation

	Godina/Year										χ^2 p
	2004.		2005.		2006.		2007.		2008.		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Umanjena <i>Impaired</i>	21	27,6	48	32,6	29	25,2	39	29,5	30	20,4	6,25 N.S.
Bitno umanjena <i>Substantially im- paired</i>	41	53,9	72	49	61	53	59	44,7	97	66	14,55 p<0,01
Tuda nega i po- moć/ <i>Else's care and support</i>	8	10,5	20	13,6	21	18,3	25	18,9	12	8,2	9,38 N.S.
Materijalno obez- bedenje/ <i>Material security</i>	5	6,6	7	4,8	0	0	2	1,5	2	1,4	12,07 p<0,05
Očuvana/ <i>Without disability</i>	1	1,3	0	0	4	3,5	7	5,3	6	4,1	8,59 N.S.
Ukupno/ <i>Total</i>	76	100	147	100	115	100	132	100	147	100	



Grafikon 2. Procenatna zastupljenost bitno umanjene radne sposobnosti kod pacijenata obolelih od shizofrenije (F20 – F29)

Graph 2. Incidence of substantially impaired work ability of schizophrenic patients (F20 – F29) expressed in percentage

nosti nije se bitno menjao u posmatranom periodu, osim u 2004. kada se javio upola manji broj.

Zapaženo je da iz godine u godinu broj osiguranih koji zbog alkoholizma postaju invalidi rada pokazuje konstantan porast [1]. U poslednje vreme stručno-naučna saznanja o bolestima zavisnosti uticala su na razvoj brojnih programa i metoda lečenja, ali i mogućnosti rehabilitacije pacijenata, što pozitivno utiče na njihovu spremnost da se leče [9]. Uprkos tome, hroničan, recidivantan i progredijentan tok ovih bolesti, porodična, profesionalna i socijalna degradacija ličnosti, kao i ireverzibilna somatska oštećenja i psihičke komplikacije uzrok su učestale redukcije radne sposobnosti obolelih. Sve to, udruženo s pokušajima zavisnika da prevremenim penzisonisanjem, zbog mentalne bolesti, razreše svoj radni i materijalni status, rezultiralo je porastom broja zahteva u analiziranom periodu. S ovom kategorijom pacijenata često je udružena i dijagnoza poremećaja ličnosti, što objašnjava njeno učestalo javljanje u ispitivanom uzorku.

U uslovima sveukupne društvene krize, koja je na našim prostorima započela mnogo pre ispitivanog perioda, zapošljavanje mentalno retardiranih osoba u radnim organizacijama i u zaštićenim radionicama

Tabela 3. Predlog bitno umanjene radne sposobnosti u strukturi morbiditeta (po godinama)

Table 3. Suggestion for substantially impaired work ability in morbidity structure (per years)

MKB-10 ICD-10	Godina/Year										χ^2 P
	2004.		2005.		2006.		2007.		2008.		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
F00 – F07	7	17,1	13	18	6	9,8	10	16,9	14	14,4	2,12 N.S.
F10 – F19	1	2,4	3	4,2	5	8,2	9	15,2	31	32	36,09 p<0,0001
F20 – F25	14	34,1	20	27,8	25	41	21	35,6	23	23,7	6,75 N.S.
F30 – F34	7	17,1	10	13,9	3	4,9	4	6,8	8	8,2	6,39 N.S.
F40 – F48	3	7,3	7	9,7	6	9,8	3	5,1	2	2,1	5,83 N.S.
F60 – F62	0	0	7	9,7	5	8,2	4	6,8	9	9,3	4,32 N.S.
F70 – F73	9	21,9	12	16,7	11	18	8	13,5	10	10,3	3,88 N.S.
Ukupno/ <i>Total</i>	41	100	72	100	61	100	59	100	97	100	

gotovo da nije ni postojalo, pa je zbog toga bio i znatan pad broja ovih pacijenata koji su se javljali na komisijsku procenu. Motiv koji ih je opredeljavao da se jave na ekspertizu radne sposobnosti bilo je osiguranje životnih uslova (porodična penzija ili materijalno obezbeđenje).

U sadašnjoj ekonomskoj krizi s velikom opštom nezaposlenošću zdrave populacije, shizofreni bolesnici imaju male šanse za redovno zapošljavanje. Neretko su u pitanju mlade osobe koje su zbog težine i hroničnog toka bolesti bez perspektive da se uopšte osposobe za regularan radni odnos [10]. Zbog toga se problem s otpuštanjem radnika nije bitno odrazio na promenu broja shizofrenih pacijenata u ispitivanom uzorku. Iako shizofrena bolest može znatno da umanjiti profesionalnu sposobnost obolelog, negde oko 2/5 obolelih je radno aktivno [11]. Međutim, kada se jave za procenu invalidnosti, 94,1% se proglašava potpuno nesposobnim za rad [2]. Zajedno s depresijom, psihoticizam ima najveći uticaj na bitno umanjeње radne sposobnosti psihijatrijskih pacijenata [12]. Nezaposlenost i dnevna neangažovanost jesu, pored ostalih, bitni faktori udruženi sa sniženim kvalitetom života ovih pacijenata [13].

Iako bez statistički značajne promene u posmatranom periodu, pacijenti s nepsihotičnim poremećajima, u poređenju s pacijentima koji su imali psihotični poremećaj, javljali su se komisiji u relativno visokom procentu. Među njima su dominirala depresivna i posttraumatska stanja udružena s elementima društveno-ekonomske krize. Značaj reaktivnih stanja uslovio je da, u X reviziji međunarodne klasifikacije bolesti, u mentalne poremećaje i poremećaje ponašanja budu svrstani i takozvani faktori koji utiču na zdravstveno stanje za osobe s potencijalnim zdravstvenim rizicima u vezi s lošim društveno-ekonomskim i psihosocijalnim uslovima života. Problemi koji se odnose na zaposlenost i nezaposlenost nalaze se pod posebnom šifrom Z56.

Zbog povezanosti između gubitka posla i povećanog rizika od mentalnih poremećaja, smatramo potrebnim maksimalizovati mogućnosti zadržavanja ljudi na poslu. Osim toga, očuvana ili uspostavljena radna sposobnost osnovno je merilo uspeha u lečenju i rehabilitaciji neurotskih bolesnika. Ipak, čini se da su i sami psihijatri, preko klasifikacionih sistema, ponudili stručni okvir za psihijatrizaciju, to jest medikalizaciju očigledno socijalnih problema koji prate njihov stručni rad [14].

Uloga invalidske komisije je, između ostalog, i korektivna, ukoliko neadekvatno rešen radni odnos pacijenta pogoršava njegovu zdravstvenu i socijalnu situaciju [15]. S druge strane, treba imati u vidu da nezaposlenost pored mentalnog poremećaja dodatno stigmatizuje obolelog [16]. S obzirom na to da ostaju bez posla i bivaju upućeni na tržište rada, psihijatrijskim pacijentima je redukovana ili potpuno uskraćena mogućnost ostvarivanja drugih prava iz invalidsko-penzionog osiguranja (prekvalifikacija, rad sa skraćenim radnim vremenom). Stoga se u posmatranom periodu uglavnom pribegavalo predlaganju bitno umanjene radne sposobnosti, to jest prve kategorije invalidnosti.

Društveno-ekonomska kriza uskraćuje mogućnosti pružanja socijalne zaštite osobama kada dođu u stanje socijalne potrebe, što se i odrazilo na znatan pad broja predloga materijalne pomoći.

Zaključak

Iako se broj osiguranika upućivanih na komisijisku psihijatrijsku procenu radne sposobnosti, u posmatranom periodu, nije bitno menjao, evidentiran je porast broja zavisnika i pacijenata s nepsihitičnim poremećajima (depresivna i posttraumatska stanja). Takođe je zapaženo i da se, u uslovima prolongirane društveno-ekonomske krize, procenom radne nesposobnosti (prevremeno penzionisanje) pokušava da pomogne mentalno obolelim osobama u rešavanju njihovog društveno-ekonomskog statusa. Trend invalidnosti u populaciji mentalnih bolesnika još uvek je nepovoljan i zato je praćenje njihove radne sposobnosti dosledan parametar koji identifikuje radnu neefikasnost i nezaposlenost kao važan faktor u osiromašenju kvaliteta života psihijatrijskih pacijenata.

Literatura

1. Poleksić J, Savićević M. Mentalna higijena u industriji. Niš: Institut za dokumentaciju zaštite na radu; 1979. str. 95-108.
2. Kecmanović D, i saradnici. Psihijatrija. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1983. str. 255-63.
3. Kecmanović D, Trogranić Z, Cerić I. Working ability of mentally ill people in times of social crisis. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80(4):340-5.
4. Svetska zdravstvena organizacija. Mentalno zdravlje: novo razumevanje, nova nada: izveštaj o svetskom zdravlju 2001. Beograd: Institut za mentalno zdravlje Beograd; 2003. str. 25-7.
5. Elsayed YA, Al-Zahrani MA, Rashad MM. Factors affecting mental fitness for work in a sample of mentally ill patients. *Int J Ment Health Syst* 2009;3(1):25.
6. Hannula J, Lahtela K, Järvikoski A, Salminen J, Mäkelä P. Occupational functioning scale (OFS): an instrument for assessment of work ability in psychiatric disorders. *Nordic J Psychiatry* 2006;60(5):372-8.
7. Wan JJ, Morabito DJ, Khaw L, Knudson MM, Dicker RA. Mental illness as an independent risk factor for unintentional injury and injury recidivism. *J Trauma* 2006;61(6):1299-304.
8. Kecmanović D. Psihijatrija u kritičkom ogledalu. Beograd: Službeni glasnik; 2008. str. 232-4.
9. Peršić N. Ocena radne sposobnosti psihijatrijskih pacijenata. U: Kecmanović D, i saradnici, ur. Psihijatrija. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1989. str. 2150-74.
10. Damjanović M. Invalidnost psihitičnih bolesnika. *Psihijatr Danas* 1987;19(1-2):139-47.
11. Trajanović Lj. Uticaj paranoidne šizofrene bolesti u porodici na kvalitet života njenih članova (magistarski rad). Niš: Medicinski fakultet, Niš; 2003.
12. Novaković M, Milovanović A, Jakovljević B, Milovanović S, Babić D, Pejanović N. Uticaj psihičkih oboljenja na ocenu radne sposobnosti. *Vojnosanit Pregl* 2007;64(11):733-7.
13. Thornicroft G, Tansella M, Becker T, Knapp M, Leese M, Schene A, et al. The personal impact of schizophrenia in Europe. *Schizophr Res* 2004;69(2-3):125-32.
14. Opalić P. Problemi psihijatrizacije, medikalizacije i srodnih društvenih pojava. *Med Pregl* 2009;62(3-4):142-7.
15. Milosavljević P. Problem rehabilitacije psihijatrijskih bolesnika. *Psihijatr Danas* 1990;22(2):201-8.
16. Skakić O. Stigma i šizofrenija. U: Nikolić-Popović J, Manojlović S, ur. Šizofrenija: savremeni teorijski koncepti i klinička praksa. Niš: Medicinski fakultet; 2006. str. 195-202.

Summary

Introduction

Mental disorders reduce social functioning of ill persons in general and often cause permanent work disability. Psychiatric services try to solve individual professional or financial status in economic crisis conditions. The possible causes of disability in psychiatric patients, besides illness, are psychosocial factors. The aim of this research was to determine the number of mentally ill persons as well as morbidity structure changes in work disability evaluation in the last five years.

Material and methods

The research included 617 psychiatric patients referred for work disability evaluation in this five-year period (2004-2008). The

data contained gender, age, psychiatric diagnosis and the suggested level of disability.

Results and conclusion

In the morbidity structure, a significant increase was found in the group of patients with psychoactive substance abuse, in whom the likelihood of permanent work disability was frequent. A significant decrease was observed in the group of patients with mental retardation. The number of patients with schizophrenia was similar in the study period. The patients with mood disorders, neurotic, stress-related and somatoform disorders were present in a relatively high number. The evaluation and suggestion for permanent work disability increased statistically significantly, while the

number of patients in need for material security decreased in the period of socioeconomic crisis. Disability trend in the population of mentally ill patients is still not favourable, and therefore, their

work disability monitoring is an adequate parameter which identifies work inefficacy and unemployment as an important factor of a poor life quality in psychiatric patients.

Key words: *Mentally Ill Persons; Work Capacity Evaluation; Work; Social Conditions; Economics; Depressive Disorder; Alcoholism; Alzheimer Disease*

Rad je primljen 9. VI 2010.

Prihvaćen za štampu 1. IX 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:1-2:41-45.

Institute of Cardiovascular Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica
Department of Cardiovascular Surgery

Originalni naučni rad
Original study

UDK 618.11-006.6-053.6

DOI: 10.2298/MPNS1102046M

CORRELATION BETWEEN EUROSORE AND INTENSIVE CARE UNIT LENGTH OF STAY AFTER CORONARY SURGERY

KORELACIJA EUROSORE-a I DUŽINE BORAVKA U JEDINICI INTENZIVNE NEGE POSLE KORONARNE HIRURGIJE

Bogoljub MIHAJLOVIĆ, Svetozar NIĆIN, Stamenko ŠUŠAK, Miodrag GOLUBOVIĆ, Lazar VELICKI and Nataša STOJAKOVIĆ

Summary – During the last several years many authors have found that the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation is useful in the prediction of not only postoperative mortality but also of the length of stay in the intensive care unit, complication rate and overall treatment expenses. This study included 329 patients who had undergone isolated surgical myocardial revascularization at our Department during the period from January 1st to June 6th, 2008. For the operative risk evaluation, the additive European System for Cardiac Operative Risk Evaluation was used. In group I (low risk 0-2%) there were 144 patients (43.7%), whereas group II (medium risk 3-5%) and group III (high risk \geq 6%) included 141 (42.8%) and 44 (13.4%) patients, respectively. The length of stay in the intensive care unit was 25.56, 32.43 and 49.59 hours for groups I, II and III, respectively. The difference in the mean length of stay in the intensive care unit between the groups was highly statistically significant ($p < 0.001$) with a positive correlation ($R = 0.193$; $p < 0.001$). There is a positive correlation in patients who had undergone surgical myocardial revascularization in terms of operative risk expressed by the additive European System for Cardiac Operative Risk Evaluation and length of stay in the intensive care unit, total intubation period and development of early postoperative complications.

Key words: Intensive Care Units; Myocardial Revascularization; Length of Stay; Postoperative Complications; Risk Adjustment

Introduction

It is well known that risk stratification implies preoperative evaluation of operative risk based on the severity of each patient's condition, which is estimated according to the number and importance of risk factors.

Khan et al. [1] analyzed the influence of patient's age on the outcome of the postoperative mortality in the coronary surgery. Daly et al. [2] tried to determine the influence of five risk factors and stated that the mortality was equally higher in patients having more risk factors. The first known national system of risk stratification dealing with a detailed analysis of various risk factors and their effect on results of surgical treatment was created in the USA (United States of America) during the 1980s. It was the STS (The Society of Thoracic Surgeons) System and it was widely accepted among all the members [3]. Parsonnet developed his own system of risk stratification, which was first applied in the USA and then all over the world [4].

Nowadays, there are different stratification systems to determine postoperative mortality after an adult cardiac surgery. By analyzing 19 different models of postoperative risk stratification in cardiac surgery, Nilsson gave advantage to the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) for its simplicity, precision and validity [5]. The EuroSCORE was developed between 1995 and 1999 and it was based upon the multinational study performed in eight European countries and 128 cardiac surgical centres where 19,030 adult patients had been operated. Sixty-eight preoperative and 29 operative risk factors were monitored and, according to the univariate and logistic-regression analysis, 17 fac-

tors (9 patient related, 4 cardiac state related, 4 operation related), were identified, which were relevant to or had an effect on the postoperative mortality [6]. At the beginning, the system was additive, whereby the value of each point was equal to the percent probability of mortality (predicted/expected mortality). The patients were stratified into three levels of the expected operative risk: the low risk group (EuroSCORE 0-2), the medium risk group (EuroSCORE 3-5) and the high risk group (EuroSCORE \geq 6).

The additive system quickly found its application first in European countries and later in other countries [7-11]. The logistic system was developed in 2003 and proved to be better, especially in the group of high-risk patients [12,13]. During the last few years, some authors reported that the EuroSCORE could be useful for the prediction of not only the postoperative mortality rate after the adult cardiac surgery, but also of postoperative intubation period, length of stay (LOS) intensive care unit (ICU), development of certain complications and even costs [14].

The aim of this study was to assess the correlation between the EuroSCORE and length of stay in the ICU after isolated coronary surgery.

Methods

The study included 329 patients who had undergone isolated myocardial revascularization at the Institute of Cardiovascular Diseases of Vojvodina from January 1st to June 30th, 2008.

The data were collected prospectively and analyzed retrospectively. The patients who had undergone addi-

Abbreviations

- EuroSCORE – European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
- STS – the Society of Thoracic Surgeons
- USA – United States of America
- LOS – length of stay
- ICU – intensive care unit
- SD – standard deviation
- ANOVA – Analysis of Variance
- SPSS – the Statistical Package for the Social Sciences
- CABG – coronary artery bypass graft
- ICU-LOS – intensive care unit length of stay

for the Social Sciences) (SPSS, Birmingham, Ala., the USA).

Results

The operated coronary patients were divided into 3 groups according to the EuroSCORE. There were 144 patients (43.7%) in the low risk group (I), with expected operative risk 0 – 2%. The medium (II) risk group (3-5%) and the high (III) risk group (6% plus) included 141 (42.8%) and 44 (13.4%) patients, respectively (**Figure 1**).

Table 1. Patient related factors included in the EuroSCORE

Tabela 1. Pacijenti vezani za faktore uključene u EuroSCORE model

Patient related factors/ <i>Faktori vezani za pacijenta</i>	EuroSCORE definition [7]/ <i>EuroSCORE definicija [7]</i>	Score/ <i>Skor</i>
Age/ <i>Starost</i>	By 5 years over 60/ <i>Na 5 godina preko 60 godina</i>	1
Sex/ <i>Pol</i>	Female/ <i>Ženski</i>	1
CPD/ <i>HBP</i>	Long-term use of bronchodilators or steroids for lung disease <i>Dugotrajna upotreba bronhodilatatora ili steroida za bolest pluća</i>	1
Extracardiac arteriopathy <i>Ekstrakardijalna arteriopatija</i>	Any one or more of: claudication, carotid occlusion or >50% stenosis, previous or planned intervention on abdominal aorta, limb or carotids/ <i>Bilo koja ili više od sledećih: klaudikacija, okluzija karotida ili stenoza > 50%, ranija ili planirana intervencija na abdominalnoj aorti, arterijama udova ili karotidama</i>	2
Neurological dysfunction/ <i>Neurološka disfunkcija</i>	Disease severely affecting ambulation or day-to-day functioning <i>Veoma utiče na kretanje ili na svakodnevno funkcionisanje</i>	2
Previous cardiac surgery/ <i>Prethodna operacija na srcu</i>	Requiring opening of the pericardium/ <i>Zahteva otvaranje perikarda</i>	3
Serum creatinine/ <i>Serumski kreatinin</i>	> 200 µmol/l preoperatively/ <i>> 200 µmol/l preoperativno</i>	2
Active endocarditis/ <i>Aktivni endokarditis</i>	Patient still under antibiotic treatment for IE at the time of surgery <i>Pacijent dobija antibiotike zbog IE u vreme operacije</i>	3
Critical preoperative state <i>Kritično preoperativno stanje</i>	Any one or more of the following: VT, VF or aborted sudden death, preoperative cardiac massage, preoperative ventilation before arrival in the anaesthetic room, preoperative inotropic support, IABP or preoperative ARF (anuria or oliguria < 10 ml/h)/ <i>Bilo koje od sledećih: VT, VF ili iznenadna smrt, preoperativna masaža srca, preoperativna ventilacija pre dolaska u sobu za anesteziju, preoperativna inotropna podrška, IABP kontrapulsacija ili preoperativna akutna insuficijencija bubrega (anurija ili oligurija < 10 ml/h)</i>	3

Legend: CPD – Chronic Pulmonary Disease, IE – Infective Endocarditis, VT – Ventricular Tachycardia, VF – Ventricular Fibrillation, IABP – Intraaortic Balloon Pump, ARF – Acute Renal Failure

Legenda: HBP – hronična bolest pluća, IE – infektivni endokarditis, VT – ventrikularna tahikardija, VF – ventrikularna fibrilacija, IABP – intraaortna balon pumpa

tional valve or aortic procedures were excluded from the study.

For the evaluation of the operative risk the additive EuroSCORE and its factors related to a patient (**Table 1**), cardiac state and operation (**Table 2**) were used.

The study included only isolated coronary patients and a zero score was given for some unused factors, such as active endocarditis, other than isolated coronary artery bypass graft (CABG), surgery on thoracic aorta, post-infarct ventricular septum rupture and pulmonary hypertension.

Statistical analysis

The data were presented by arithmetic mean and standard deviation (SD) and by the frequency of distribution. For statistical data analysis, the univariate analysis was used (Chi-square and Analysis of Variance –ANOVA- test). The degree and direction of relation of two variables were analyzed using a correlation (Spearman's). The test value was considered to be statistically significant at the level of $p \leq 0.05$. All statistical analyses were performed using the SPSS (the Statistical Package

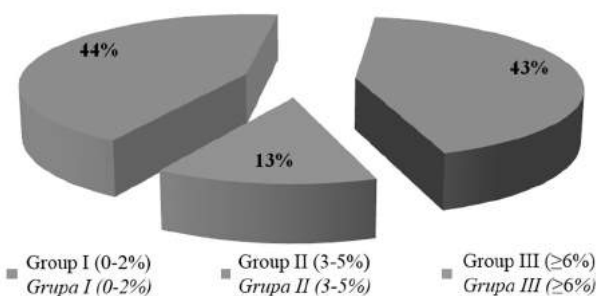


Fig. 1. Distribution of operated patients according to the EuroSCORE

Sljka 1. Distribucija operisanih pacijenata u odnosu na EuroSCORE

The mean intubation time after CABG operation in the low risk group was 11.24±5.73 hours, 13.84±11.34 hours in the medium risk group, but the longest in the high risk group with expected operative risk of 6% plus (17.27±17.73 hours). The difference between groups was statistically significant ($p=0.003$) with a positive correlation ($R=0.250$; $p<0.001$).

Table 2. Cardiac and operation related factors in the EuroSCORE**Tabela 2.** Faktori vezani za stanje srca i operaciju u okviru EuroSCORE modela

Cardiac related factors/Faktori vezani za stanje srca	Definition [7]/Definicija [7]	Score/Skor
Unstable AP/Nestabilna AP	Rest angina requiring i.v. nitrates until arrival in the anaesthetic room Angina u mirovanju koja zahteva i.v. nitrate pre dobijanja anestezije	2
LV dysfunction Disfunkcija leve komore	Moderate or EF 30-50%/Umerena ili EF 30-50%	1
Recent MI/Skorašnji IM	Poor or EF < 30%/Loša ili EF < 30%	3
Pulmonary hypertension/Plućna hipertenzija	< 90 days/< 90 dana	3
Operation related factors/Faktori vezani za operaciju	Systolic PA pressure > 60 mmHg/Sistolni PA pritisak > 60 mmHg	2
Emergency/Urgentna hirurgija	Definition [7]/Definicija [7]	Score/Skor
Other than isolated CABG Ostale procedure pored CABG	Carried out on referral before the beginning of the next working day/Operacija pre početka sledećeg radnog dana	2
Surgery on thoracic aorta/Operacije torakalne aorte	Major cardiac procedure other than or in addition to CABG Druge velike procedure na srcu pored CABG ili kao njegov dodatak (valvule)	2
Post-infarct VSD/Postinfarktni VSD	For disorder of ascending, arch or descending aorta/Poremećaj na uzlaznoj aorti, silaznoj aorti ili aortnom luku	3
	Acquired VSD/Stečeni VSD	4

Legend: LV – left ventricle, EF – ejection fraction, MI – myocardial infarction, PA – pulmonary artery, CABG – coronary artery bypass graft, VSD – ventricular septal defect

Legenda: AP – angina pectoris, EF – ejekciona frakcija, IM – infarkt miokarda, PA – plućna arterija, VSD – ventrikularni septalni defekt

The mean time of the length of stay in the ICU for the whole group of 329 operated coronary patients was 31.71 hours. The shortest intensive care unit length of stay (ICU-LOS) was recorded in the low risk group (25.56 hours). In the medium risk group, the mean ICU-LOS was similar to the whole group of 329 coronary patients. There were 44 patients in the high risk group, with the mean ICU-LOS of 49.59 hours. The difference in the mean time of the ICU-LOS, according to the EuroSCORE groups was statistically significant (Table 3) with a positive correlation (R=0.193; p<0.001).

Table 3. Length of stay of operated patients in the ICU according to the EuroSCORE**Tabela 3.** Dužina boravka operisanih bolesnika u jedinici intenzivne nege prema vrednosti EuroSCORE-a

Coronary surgery/Koronarna hirurgija	Risk % Rizik %	Number of patients/Broj pacijenata	Mean ICU LOS hours/Srednja dužina boravka u JIN - sati	Maximal ICU LOS hours/Najveća dužina boravka u JIN - sati	P
EuroSCORE I	0 – 2	144	25,56 ± 18,99	167	
EuroSCORE II	3 – 5	141	32,43 ± 27,96	199	< 0,001
EuroSCORE III	6 plus	44	49,59 ± 44,86	188	
Total/Ukupno		329	31,71 ± 28,54	199	

LOS – Length of stay, ICU- Intensive Care Unit; JIN – jedinica intenzivne nege

In the early postoperative period, while still in the ICU, the total number of complications was 47(14.3%). The rate of complications was as follows: cardiac 72.2%, respiratory 10.1%, revision due to bleeding 9.5%, neurological 4.4%, renal 1.3%, gastrointestinal 0.6%.

Table 4. The mean number of early postoperative complications in the ICU according to the EuroSCORE**Tabela 4.** Srednji broj ranih postoperativnih komplikacija tokom boravka u jedinici intenzivne nege prema vrednosti EuroSCORE-a

Coronary surgery/Koronarna hirurgija	Risk % Rizik %	Number of patients/Broj pacijenata	Mean number of complications/Srednji broj komplikacija	Maximal number of complications/Najveći broj komplikacija	p
EuroSCORE I	0 – 2	144	0,10 +- 0,40	3	
EuroSCORE II	3 – 5	141	0,11+- 0,39	2	
EuroSCORE III	6 plus	44	0,32+-0,60	2	0,012
Total/Ukupno		329	0,14 +-0,43	3	

The mean number of early postoperative complications in the ICU was similar in groups I and II (0.10 vs. 0.11), whereas in group III it was 0.32. The difference in the mean number of early postoperative complications in the ICU between different risk groups was statistically significant as well (Table 4), with a positive correlation (R=0.152; p=0.006).

Discussion

The multicenter study in Canada was one of the first studies dealing with effects of risk factors on the outcome of cardiac surgery treatment and the length of ICU stay [15]. It included over 13,000 patients who had undergone cardiac surgery in the period from 1991 to 1993. It was conducted in nine centres for adult surgery. The research identified six risk factors significantly affecting not only the postoperative mortality but also the length of postoperative treatment in the ICU. The independent risk factors were the following: sex, left ventricular function, type of surgery, level of emergency of surgery and reoperation. The model was additive. The patients with the higher score of the above-mentioned risk factors had the higher mortality rate and were treated longer in the ICU. Several years after, the above stated independent risk factors were acknowledged by their presence in the original EuroSCORE, which was soon afterwards applied all over the world. In our previous studies, we analyzed the influence of risk factors on the early and long term outcomes after coronary surgery [16,17]. The additive EuroSCORE has been used at our Institution since 2001 for predicting postoperative mortality.

The results in the examined series showed that there was a significant difference between the mean intubation time and the length of ICU stay in relation to the risk groups. The coronary patients who had undergone surgery with the lowest level of risk had the shortest intubation time and spent less time in the ICU, whereas the patients with the higher level of risk had longer intubation time and were treated longer in the ICU.

Our results are in accordance with the data from the literature.

Pinna et al. from Italy analyzed the results of 488 patients who had undergone cardiac surgery. Twenty-four percent of these patients were in a low risk group. The group II (medium risk) and group III (high risk) included 38% and 38% of patients, respectively. The average length of hospital stay was 2.3 days. They came to the conclusion that there was a positive correlation between the level of preoperative risk and the postoperative LOS in the ICU, as well as the total hospital expenses [18]. Based on the research of 2600 patients who had undergone cardiac surgery, the authors from Massachusetts (USA) concluded that several factors had direct effect on the prolonged ICU LOS: the patient's age, the emergency of surgical treatment, left ventricular function and renal insufficiency [19]. A group of authors from Belgium analyzed the results of 1562 patients having undergone cardiac surgery. They came to the conclusion that the additive EuroSCORE was suitable for the prediction of not only the postoperative mortality rate but also of the prolonged ICU LOS [20]. The EuroSCORE found its appliance in Japan because of its simplicity and the easiness of calculation. Hirose and associates also concluded that the model was suitable for the prediction of not only postoperative risk but also of the prolonged intubation time and the length of ICU stay [21]. The similar results were recorded by other authors [22,23].

In order to identify patients at risk for prolonged LOS in the ICU, Herman et al. developed their own predictive model - scorecard, based on preoperative clinical factors and some intra-operative variables [24].

The others have analyzed determinants of LOS in the ICU regarding preoperative, intra-operative and postoperative factors [25]. The role of surgeon in the ICU LOS was also estimated as an independent factor [26]. Even the influence of seasonal variation on postoperative outcome was investigated. Shuhaiber et al. concluded that the EuroSCORE is useful for prediction of the ICU LOS after coronary surgery, but the winter season correlates with its increased duration [27].

Toumpoulis and associates researched whether the EuroSCORE could be used for the prediction of the prolonged ICU stay and the development of specific postoperative complications after cardiac surgery [28]. It was concluded that the EuroSCORE was suitable for the prediction of several specific postoperative complica-

tions such as renal insufficiency, endocarditis and respiratory complications. During the past years, several authors analyzed the relation between the expected operative risk and the frequency of postoperative complications [29]. Bockeria and associates pointed out that the EuroSCORE could be used as a model for the prediction of postoperative complications [30].

According to our results, the most frequent complications were cardiac related, followed by the pulmonary, neurological, renal and other ones. By analyzing the number of complications in relation to the groups of the expected operative risk, it was realized that the largest number of complications was found in the group of patients at highest risk.

The results presented in this study pointed out to the correlation between the level of operative risk and the length of ICU stay and the number of postoperative complications. From the practical point of view, our results suggest that special attention should be directed towards patients at high risk, as they have been recognized as those with the highest rate of complications and prolonged LOS in the ICU.

Reduced length of the ICU stay and less frequency of postoperative complications would affect the length of postoperative treatment, optimal level of medical staff recruitment, decreased use of medications, as well as lower costs, which is very important in the conditions of limited resources.

This study has its own limitations. First, only isolated coronary patients were analyzed. Secondly, this is a single centre study. For better evaluation of the correlation between the EuroSCORE and the ICU LOS, especially in the time of rapid changes (new technologies, new operative techniques, improvement in preoperative and postoperative treatment), it is necessary to have more similar multi-centre studies.

Conclusion

There is a positive correlation between preoperative level of risk according to the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation additive model and the intubation time, length of stay in the intensive care unit and early postoperative complications.

References

1. Khan SS, Kupfer JM, Matloff JM, Tsai TP, Nessim S. Interaction of age and preoperative risk factors in predicting operative mortality for coronary bypass surgery. *Circulation* 1992;86(5 Suppl): III186-90.
2. Daly LE, Lonergan M, Graham I. Predicting operative mortality after coronary bypass surgery in males. *Q J Med* 1993;86(12): 771-8.
3. Clark RE. Calculating risk and outcome: The Society of Thoracic Surgeons database. *Ann Thorac Surg* 1996;62:2-5.
4. Parsonnet V. Risk stratification in cardiac surgery: is it worthwhile? *J Card Surg* 1995;10(6):690-8.
5. Nilsson J, Algotsson L, Hoglund P, Luhns C, Brandt J. Comparison of 19 preoperative risk stratification models in open-heart surgery. *Eur Heart J* 2006;27(7):867-74.
6. Roques F, Nashef SAM, Michel P, Gauducheau E, de Vincenzi C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19 030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:816-22.
7. Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:9-13.
8. Nashef SAM, Roques F, Michel P, Cortina J, Faichney A, Gams E, et al. Coronary surgery in Europe: comparison of the national subsets of the European system for cardiac operative risk evaluation database. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;17(4):396-9.
9. Roques F, Nashef SAM, Michel P, Pinna PP, David M, Baudet E, et al. Does EuroSCORE work in individual European countries? *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18(1):27-30.

10. Nashef SAM, Roques F, Hammill BG, Peterson ED, Michel P, Grover FL, et al. Validation of European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22(1):101-5.
11. Chen CC, Wang CC, Hsieh SR, Tsai HW, Wei HJ, Chang Y. Application of European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE) in coronary artery bypass surgery for Taiwanese. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2004;3(4):562-5.
12. Michel P, Roques F, Nashef SAM. Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients? *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23(5):684-7.
13. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SAM. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J* 2003;24(9):881-2.
14. Nilsson J, Algotsson L, Hoglund P, Luhrs C, Brandt J. EuroSCORE predicts intensive care unit stay and costs of open heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1528-34.
15. Tu JV, Jaglal SB, Naylor D. Multicenter validation of a risk index for mortality, intensive care unit stay, and overall hospital length of stay after cardiac surgery. *Circulation* 1995;91:677-84.
16. Mihajlović B, Petrović Lj, Nićin S, Radovanović N. Possibility of result prediction after surgical correction of ischaemic mitral regurgitation on the basis of degree of left ventricular dysfunction. *Med Pregl* 1998;51(11-12):489-95. (Serbian).
17. Redžek A, Šušak S, Zečević D. Long term survival and quality of life after myocardial revascularization with respect to age and sex distribution. *Med Pregl* 2007;60(7-8):317-21. (Serbian)
18. Pinna PP, Bobbio M, Colangelo S, Veglia F, Marras R, Dienna M. Can EuroSCORE predict direct cost of cardiac surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:595-8.
19. Hein OV, Birnbaum J, Wernecke K, England M, Konertz W, Spies C. Prolonged intensive care unit stay in cardiac surgery: risk factors and long term survival. *Ann Thorac Surg* 2006;81:880-5.
20. Messaoudi N, De CJ, Stockman BA, Bossaert LL, Rodrigus IE. Is EuroSCORE useful in the prediction of extended intensive care unit stay after cardiac surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36(1):35-9.
21. Hiroshige H, Inaba H, Noguchi C, Tambara K, Yamamoto T, Yamasaki M, et al. EuroSCORE predicts postoperative mortality, certain morbidities and recovery time. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9:613-7.
22. Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD, Beck GJ, Lee JC, Starr NJ, et al. ICU admission score for predicting morbidity and mortality risk after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1050-8.
23. Ghotkar SV, Grayson AD, Fabri BM, Dihmis WC, Pullan DM. Preoperative calculation of risk for prolonged intensive care unit stay following coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Surg* 2006;1:14.
24. Herman Ch, Karolak W, Yip MA, Buth JK, Hassan A, Legre JF. Predicting prolonged intensive care unit length of stay in patients undergoing coronary artery bypass surgery-development of an entirely preoperative scorecard. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9:654-8.
25. Michalopoulos A, Tzelepis G, Pavlides J, Dafni U, Geroulanos S. Determinants of duration of ICU stay after coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth* 1996;77:208-12.
26. Najafi M, Goodarzynejad H, Sheikhfathollahi M, Adibi H. Role of surgeon in length of stay in ICU after cardiac bypass surgery. *J Teh Univ Heart Center* 2010;5:9-13.
27. Shuhaiber JH, Goldsmith K, Nashef SA. The influence of seasonal variation on cardiac surgery: a time-related clinical outcome predictor. *Europace* 2008;4:894-9.
28. Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE, Swistel DG, DeRose JJ, Jr. Does EuroSCORE predict length of stay and specific postoperative complications after cardiac surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27(1):128-33.
29. Gurler S, Gebhard A, Godehardt E, Boeken U, Feimdt P, Gams E. EuroSCORE as a predictor for complications and outcome. *Cardiovasc Surg* 2003;51:73-7.
30. Bockeria LA, Skopin II, Dmitrieva YS. eComment: does EuroSCORE predict postoperative complications *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9:617.

Sažetak

Uvod

Posljednjih nekoliko godina mnogi autori smatraju da *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*, model stratifikacije rizika u kardiohirurgiji, može biti koristan ne samo u predviđanju postoperativnog mortaliteta nego i dužine boravka pacijenata u jedinici intenzivne nege, stope postoperativnih komplikacija i ukupnih troškova lečenja. Cilj studije bio je da se proceni korelacija između navedenog modela stratifikacije rizika i dužine boravka bolesnika u jedinici intenzivne nege nakon koronarne hirurgije.

Materijal i metoda

U studiju je bilo uključeno 329 bolesnika, kod kojih je načinjena hirurška revaskularizacija miokarda u Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, u periodu od 1.1.2008. do 30.6.2008. Za evaluaciju operativnog rizika korišćen je *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*. U grupi I (nizak rizik, 0-2%) bilo je 43,75% bolesnika (144/329). Grupama II (srednji rizik, 3-5%) i III (visok rizik, 6% i više) pripadalo je 42,8% (141/329), to jest 13,4% (44/329) bolesnika.

Ključne reči: Jedinice intenzivne nege; Miokardijalna revaskularizacija; Dužina boravka; Postoperativne komplikacije; Procena rizika

Rezultati i diskusija

Srednje vreme boravka u jedinici intenzivne nege u grupi pacijenata s niskim rizikom bilo je 25,56 sati, dok je u grupi II iznosilo 32,43, a u grupi III 49,59 sati. Razlika u srednjoj vrednosti dužine boravka u jedinici intenzivne nege u odnosu na stratifikovane grupe bolesnika bila je visokostatistički značajna s pozitivnom korelacijom ($R=0,193$; $p<0,001$). Rezultati ovog rada slični su rezultatima drugih autora. Nedostatak studije je u tome što ispitana serija operisanih bolesnika obuhvata samo izolovanu koronarnu hirurgiju u jednoj ustanovi. Radi usavršavanja modela predviđanja u kardiohirurgiji, neophodno je više sličnih, multicentričnih studija.

Zaključak

Postoji pozitivna korelacija između nivoa operativnog rizika i dužine boravka u jedinici intenzivne i pojave ranih postoperativnih komplikacija.

Rad je primljen 4. V 2010.

Prihvaćen za štampu 10. V 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:1-2:46-50.

PREGLEDNI ČLANCI

REVIEW ARTICLES

Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica
Klinika za radioterapiju

Pregledni članci
Review article

UDK 616.65-006.6:615.849

DOI: 10.2298/MPNS1102051E

KONFORMALNA RADIOTERAPIJA KARCINOMA PROSTATE – PRIKAZ PROCEDURE

CONFORMAL RADIOTHERAPY OF PROSTATE CARCINOMA – PROCEDURE DESCRIPTION

Marko ERAK, Biljana BUGARČIĆ, Dragica ERAK, Dragan ARANĐELOVIĆ, Ilinka NAĐ i
Dušanka TEŠANOVIĆ

Sažetak – Trodimenzionalna konformalna radioterapija danas je standardni oblik radikalnog lečenja klinički lokalizovanog karcinoma prostate i alternativa je radikalnoj prostatektomiji. Ona je široko prihvaćena metoda zračenja bolesnika s karcinom prostate. Konformalna radioterapija predstavlja volumetrijsku vizuelnu simulaciju na osnovu snimaka kompjuterizovane tomografije sa svrhom definisanja tumora i rizičnih organa kod svakog bolesnika. Na osnovu primene visokih doza zračenja postižu se odlični rezultati lečenja u ranim stadijumima raka prostate i unapređuju rezultati lečenja kod bolesnika s lokalno uznapredovalom bolesti. S razvojem savremenih sistema za planiranje konformalne radioterapije (engl. *Planning System*) anatomske strukture karlice mogu se rekonstruisati trodimenzionalno na osnovu snimaka kompjuterizovane tomografije, što omogućuje bolju konformalnost između snopa zračenja i geometrijskog oblika tumora uz minimalno ozračivanje okolnih zdravih tkiva. Poznajući individualne anatomske osobine svakog bolesnika, radioterapeut u saradnji s medicinskim fizičarem pomoću ove tehnike ima uvid u visinu aplikovane terapijske doze koje će primiti prostata, ali i rizični radiosenzitivni organi.

Ključne reči: Konformalna radioterapija; Karcinom prostate; CT; Kompjuterizovano planiranje radioterapije + metode

Uvod

Trodimenzijska konformalna radioterapija (3D-CRT) danas je standardni oblik radikalnog lečenja klinički lokalizovanog karcinoma prostate i alternativa je radikalnoj prostatektomiji.

Ona je široko prihvaćena metoda zračenja bolesnika s karcinom prostate, koja dozvoljava ozračivanje ciljnog volumena od interesa (prostata, semeni mehurići) višim dozama uz istovremenu bitniju poštetu okolnih zdravih tkiva (rektum, mokraćna bešika) nego što je to moguće konvencionalnom dvodimenzionalnom (2D) tehnikom. Konformalna radioterapija predstavlja volumetrijsku vizuelnu simulaciju na osnovu snimaka kompjuterizovane tomografije (CT) sa svrhom definisanja tumora i rizičnih organa kod svakog bolesnika. Rezultati brojnih studija ukazuju na znatno smanjenje pojave akutnih nuspojava kad se primenjuje CRT kod bolesnika s karcinomom prostate. Na osnovu primene visokih doza zračenja postižu se odlični rezultati lečenja u ranim stadijumima raka prostate i unapređuju rezultati lečenja kod bolesnika s lokalno uznapredovalom bolesti.

Tehnike zračenja karcinoma prostate dramatično su se promenile poslednjih godina. Umesto dosadašnjih konvencionalnih 2D metoda u lokalizaciji prostate, danas je CT karlice neophodan za precizno određivanje anatomske položaja prostate, semenih mehurića, mokraćne bešike, rektuma i bulbosa penisa. Dobijeni podaci sa CT su značajni jer se veličina

i oblik prostate, kao i njeni anatomske odnosi prema rektumu i mokraćnoj bešici u velikoj meri individualno razlikuju. Primena CT u planiranju radioterapije omogućuje dizajniranje 3D plana zračenja za svakog pojedinačnog pacijenta.

S razvojem savremenih sistema za planiranje CRT (engl. *Planning System*) anatomske strukture karlice mogu se rekonstruisati trodimenzionalno na osnovu CT snimaka, što omogućuje bolju konformalnost između snopa zračenja i geometrijskog oblika tumora, uz minimalno ozračivanje okolnih zdravih tkiva. Poznajući individualne anatomske osobine svakog bolesnika, radioterapeut, u saradnji s medicinskim fizičarem, imaće pomoću ove tehnike uvid u visinu aplikovane terapijske doze koju će primiti prostata, ali i rizični radiosenzitivni organi: kukovi, mokraćna bešika, rektum i bulbus penisa.

Prikaz procedure

Konformalna radioterapija zahteva sofisticirane strategije pozicioniranja i imobilizacije, postavljanje pacijenta u poziciju najpodobniju za zračni tretman (*treatment position*) koja će omogućiti komfor pacijentu i pouzdanu reproducibilnost položaja [1]. Supinacioni položaj s blago savijenim kolenima i razmaknutim stopalima, uz upotrebu podmetača za kolena i fiksatora za stopala. Efikasnost konformalne radioterapije u velikoj meri zavisi od načina imobilizacije pacijenta. Prema projekciji laserskih snopova, na kožu pacijenta postav-

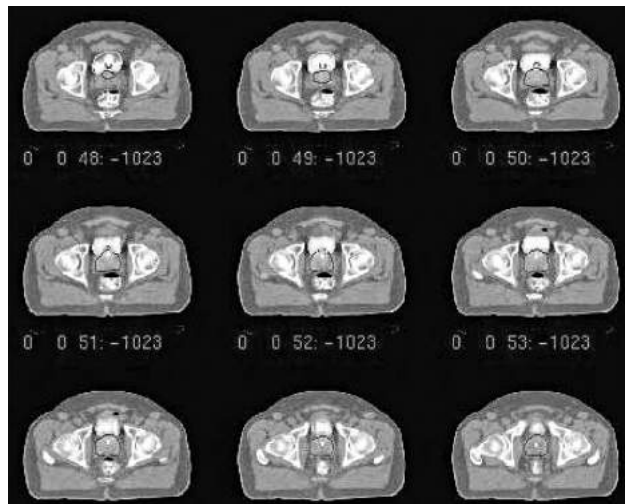
Skraćenice

GTV	- Gross tumor volume
CTV	- Clinical target volume
PTV	- Planning target volume
ICRU	- International Commission on Radiation Units
3D-CRT	- Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT)
CT	- kompjuterizovana tomografija
2D	- dvodimenzionalna tehnika

Ijaju se tri referentna markera: prednji u nivou medijalne ravni (suprapubično) i dva lateralna na bokovima u visini polovine AP dijametra.

Nakon pozicioniranja i imobilizacije pacijenta, u terapijskoj poziciji se, kroz regiju od interesa, načini serija CT preseka debljine 3 mm, a zatim se na koži pacijenta markira nivo referentnog CT preseka. Gornja granica topograma L3/L4, donja granica 5 cm ispod donjeg ruba pubične kosti. Za CT snimanje bešika treba da je poluprazna (pacijent popije 2-3 dl vode, zatim urinira) uz intravenski ordiniran kontrast.

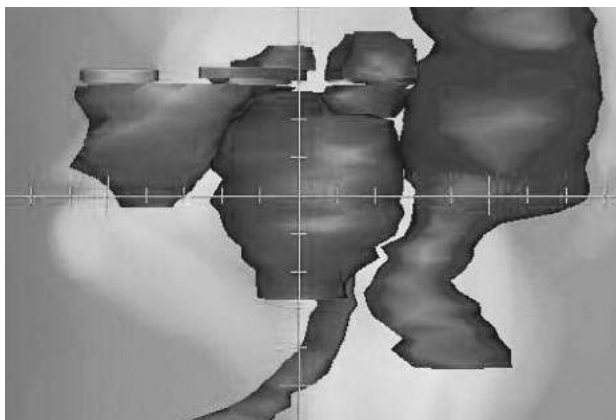
Podaci CT prenose se u 3D sistem za planiranje koji omogućava određivanje ciljnog volumena označavanjem granica prostate i semenih mehurića na CT snimcima, što predstavlja *Gross tumor volume* (GTV). Potrebno je označiti i rizične organe (rektum, kukovi, mokraćnu bešiku) (**Slika 1**). Definisane konture ciljnog volumena i organa od rizika najvažniji je zadatak radioterapeuta, iziskuje dosta vremena, veliko kliničko iskustvo i dobru rezolucivnost primenjene imidžing metode.



Slika 1. Delineacija kontura prostate, rektuma i mokraćne bešike na CT

Fig 1. Delineation of the contours of prostate, rectum and bladder on CT

Kako bi se CRT mogla sprovoditi, neophodno je da radioterapijski centar poseduje linearni akcelerator s takozvanim *Multileaf Collimatorom* s mogućnošću oblikovanja fotonskog snopa prema konturama tumora, zahvaljujući posebnim lamelama koje se kompjuterski pomeraju i na taj način oblikuju polje fotonskog snopa, čime se postiže konformalnost fotonskog snopa s oblikom tumora (prostate).



Slika 2. Virtuelna rekonstrukcija prostate, rektuma i mokraćne bešike pomoću 3D sistema za planiranje

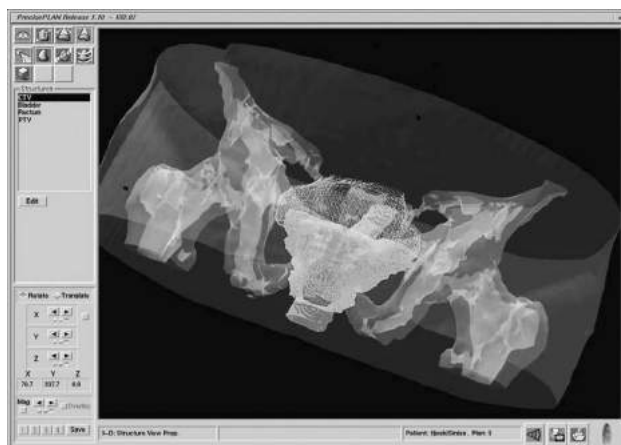
Fig. 2. Virtual reconstruction of the prostate, rectum and bladder using 3D planning system

Nakon završene delineacije ciljnih volumena i kontura svih struktura, 3D sistem za planiranje simulira trodimenzionalnu sliku karličnih organa (**Slika 2**). Pomoću CRT bolesnik sigurno može primiti doze zračenja koje su više od uobičajenih doza primenjivih konvencionalnom tehnikom. Umesto s dosadašnjih 70-72 Gy, bolesnika je moguće zračiti i do 78 Gy [2]. Primenom visokih doza zračenja ne postižu se samo odlični rezultati lečenja u ranim stadijumima karcinoma prostate, nego i znatno poboljšanje rezultata lečenja kod bolesnika s lokalno uznapredovalom bolesti, od kojih su mnogi inoperabilni. Kako je doza zračenja u području rektuma i mokraćne bešike svedena na minimum, nuspojave iradijacije znatno su ređe nego kod konvencionalne radioterapije [3]. Bolesnici mogu osetiti blagu nelagodnost pri mokrenju ili nešto učestalije mokrenje i pražnjenje stolice. Veoma je važno istaći da se pomoću CRT ograničava doza zračenja na područja odgovorna za erektilnu disfunkciju. Smatra se da 60-70% bolesnika sačuva erektilnu funkciju nakon CRT. Kod ostalih se bolesnika u 65-75%, uz primenu medikamentne terapije, vraća potpuna erektilna funkcija [4,5].

U skladu s preporukama *International Commission on Radiation Units* (ICRU)-50 i 62 definišu se sledeći referentni volumeni: *GTV*, *Clinical target volume* (CTV) i *Planning target volume* (PTV).

GTV u ovom slučaju predstavlja prostata (prema granicama određenim na CT). Klinički ciljni volumen uključuje margine oko GTV, a predstavlja područje rizika za mikroskopsku bolest. Planirani ciljni volumen uključuje šire granice od CTV zbog polusenke snopa zračenja, pomeranja bolesnika, grešaka pri imobilizaciji i pomeranja organa pri disanju. PTV obično okružuje prostatu zonom oko 10 mm [6].

Sledeći korak je izrada izodoznog plana (**Slike 3 i 4**). Medicinski fizičar uzima u obzir označeni GTV i rizične organe, te izrađuje nekoliko planova u kojima se upoređuje doza zračenja u PTV i u rizičnim organima. Pomna analiza dozno volumnog histograma izuzetno je važna jer učestalost nuspojava od rektuma i mokraćne bešike zavisi od volumena tih tkiva koja



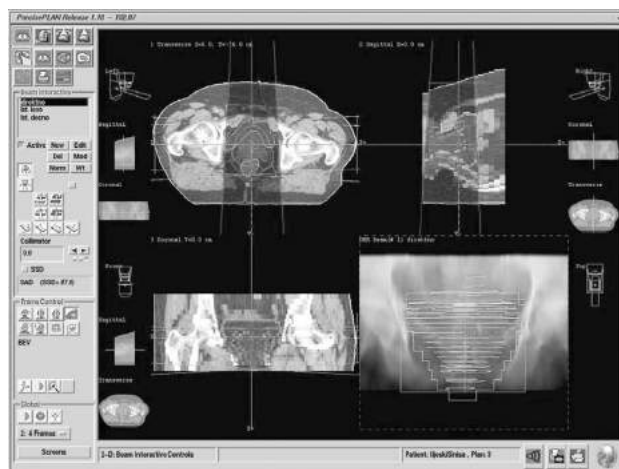
Slika 3. Slika virtuelnog pacijenta

Fig. 3. Virtual patient image

će biti ozračena, kao i od doze zračenja koju će taj volumen primiti [7,8]. Prihvaćeni plan zračenja CRT unosi se u računarski sistem linearnog akceleratora s *Multileaf Collimatorom* i zračna terapija može otpočeti. Tokom frakcionisanog zračenja, najmanje jednom nedeljno potrebno je proveriti izgled polja zračenja radi mogućih odstupanja usled grešaka u nameštanju ili zbog promena kod bolesnika [9,10].

Zaključak

Trodimenzionalna konformalna radioterapija obezbeđuje preciznije definisanje tumora u sve tri dimenzije i takvu distribuciju zračne doze koja svojim oblikom odgovara obliku ciljnog volumena. Ta-



Slika 4. Izodozni plan

Fig. 4. Isodose plan

kođe, omogućava i eskalaciju doze na tumor - bolja lokalna kontrola bolesti, bolju poštedu zdravog tkiva, bolji kvalitet života.

Preciznost u delineaciji kontura ciljnih volumena najvažniji je zadatak radiološkog onkologa, iziskuje dosta vremena, veliko kliničko iskustvo i dobru rezolutivnost primenjene imidžing metode.

Trodimenzionalna konformalna radioterapija omogućuje nam maksimalno približavanje ostvarenju osnovnog cilja u radioterapiji, te znatno redukuje dozu na tumorom neizmenjena tkiva, ali je neophodna velika opreznost jer pogrešna selekcija ili delineacija pelvičnih, ingvinalnih ili paraortalnih limfnih čvorova uvek rezultira pojavom lokoregionalne bolesti.

Literatura

1. Malone S, et al. A prospective comparison of three system of patient immobilization for prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:657.
2. Storey MR, Pollack A, Zagars G, Smith L, Antolak J. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:635-42.
3. Tait DM, Nahum AE, Rigby L, et al. Conformal radiotherapy of the pelvis: assessment of acute toxicity. *Radiother Oncol* 1993;29:117-26.
4. Dearnaley, Khoo VS, Norman AR, et al. Comparison of radiation side effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomized trial. *Lancet* 1999;353:267-72.
5. Koper PC, Stroom JC, van Putten WL, et al. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:727-34.
6. Morris DE, Emami B, Mauch PM, et al. Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:3-19.
7. Koper PCM, et al. Gastro-intestinal and genito-urinary morbidity after 3D conformal radiotherapy of prostate cancer: observations of a randomized trial. *Radiother Oncol* 2004;73:1-9.
8. Symon Z, et al. Dose escalation for localized prostate cancer: substantial benefit observed with 3D conformal therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:384-90.
9. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombardi D, Ling CC, et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001;166:876-81.
10. Trivunić S, Budakov P, Vučković N, Živojinov M. Morfološki parametri adenokarcinoma prostate *Med Pregl* 2007;60 (11-12):549-52.

Summary

Introduction

Today, three-dimensional conformal radiotherapy is a standard way in the radical treatment of localized prostate cancer, and it is an alternative to the radical prostatectomy. This method of radiotherapy treatment is widely accepted in the treatment of prostate cancer patients, and provides irradiation of targeted volume (prostate, seminal vesicles) with dose escalation sparing the surrounding healthy tissues (rectum, bladder) at the same time. That is not possible with the conventional twodimension technique.

Procedure description

Three-dimensional conformal radiotherapy is a volumetric, visual simulation according to the computed tomography slices; it defines the tumour and organ at risk individually in each patient. Results of several studies have shown that there is a significant decrease in the development of acute toxicity when prostate cancer patients are treated with conformal radiotherapy. High dose irradiation gives excellent results in treatment of localized prostate carcinoma and im-

proves treatment results in the patients with locally advanced carcinoma of prostate.

Discussion

Prostate carcinoma irradiation techniques have been changed dramatically during recent years. Data obtained by computed tomography are important since the size and shapes of the prostate as well as its anatomic relations towards the rectum and bladder are considerably different in individual patients. The three-dimension plan of irradiation can be designed for each patient individually by performing computed tomography technique when planning radiotherapy.

Conclusion

The advanced planning systems for conformal radiotherapy can reconstruct the anatomic structures of pelvis in three-dimension technique on the basis of computed tomography scans, which provides better conformality between the irradiation beam and geometrical shape of the tumour with minimal irradiation of the surrounding healthy tissue.

Key words: Radiotherapy, Conformal; Prostatic Neoplasms; Tomography, Spiral Computed; Radiotherapy Planning, Computer-Assisted + methods

Rad je primljen 20. XI 2009.

Prihvaćen za štampu 8. XII 2009.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:1-2:51-54.

Institut Hemofarm, STADA Hemofarm A.D., Beograd

Pregledni članci

Review article

UDK 616.127-005.8:615.22

DOI: 10.2298/MPNS1102055R

PRIMENA BETA BLOKATORA U RAZLIČITIM KLINIČKIM STANJIMA*USE OF BETA BLOCKERS IN VARIOUS CLINICAL STATES***Vesna V. RADOVIĆ**

Sažetak – Uverljivi dokazi sniženja smrtnosti postignuti su pomoću beta blokatora kod bolesnika s akutnim infarktom miokarda i u postinfarktnom praćenju. Postignuta je jasna redukcija iznenadne srčane smrti. Efikasnost beta blokatora uslovljena je ranom primenom. Lek su izbora za anginu posle infarkta. Cilj rada bila je procena primene beta blokatora posle infarkta miokarda u različitim kliničkim stanjima. Posle infarkta miokarda za primenu beta blokatora nisu prepreka: starost, šećerna bolest, non-Q infarkt miokarda, oboljenja perifernih krvnih sudova, bolest arterija, insuficijencija srca, ventrikularne aritmije, oboljenja bubrega, hronična opstruktivna bolest pluća/astma, depresija, uz pravilan izbor tipa beta blokatora i redovno praćenje bolesnika. Prednost se daje kardioselektivnim lekovima, kod bolesnika s dijabetesom ili plućnom bolešću. Beta blokatori ne izazivaju dugoročne lipidne alteracije. I pored jakih argumenata i brojnih preporuka, beta blokatori nisu prihvaćeni u dovoljnoj meri kao integralni deo lečenja akutnog koronarnog sindroma i pridruženih oboljenja, na uštrb mnogih izgubljenih života i uprkos povoljnom farmakoekonomskom aspektu.

Cljučne reči: Beta blokatori; Infarkt miokarda; Smrtnost; Iznenadna srčana smrt; Kardiovaskularna oboljenja; Hronična opstruktivna bolest pluća; Dijabetes melitus

Uvod

Indikovani kod bolesnika u postinfarktnom periodu, beta blokatori (BB) su statistički visokoznačajno smanjivali njihovu smrtnost. Nastavak terapije BB posle akutne faze, ima značaja u smanjenju mogućnosti širenja zone infarkta. Profilaktička primena BB posle infarkta miokarda (IM) ima odličan efekat, pre svega kod bolesnika s malim, nekomplikovanim infarktom [1,2]. BB redukuju morbiditet i mortalitet neposredno posle infarkta, kao i nedeljama, mesecima i godinama posle infarkta [1,2]. Oni su nezaobilazan lek u sekundarnoj prevenciji IM i kod hroničnog zastoja srca (karvedilol, metoprolol, bisoprolol). Smatra se da oko 50% bolesnika posle akutnog infarkta miokarda (AIM) može, prema indikacijama, da uzima BB. U postinfarktnoj fazi sa BB se smanjuje smrtnost za 35–40% kod širokog spektra bolesnika, uključujući i dijabetičare [3]. Ne ulazeći u detalje, o prednostima primene pojedinih grupa lekova ili invazivnih procedura, mesto BB u terapijskim protokolima AIM ostaje van svake sumnje [3]. Bolesnici sa srčanom insuficijencijom (SI), ishemijskom ili ozbiljnim aritmijama moraju da imaju terapiju koja se određuje svakom bolesniku posebno, u zavisnosti od kompletnog kliničkog statusa. Timolol, propranolol, metoprolol i atenolol odobreni su za upotrebu [4]. BB sa intrinzičnom simpatikomimetičnom aktivnošću (ISA), kao oksprenolol i pindolol relativno su nedelotvorni [5]. Acebutolol, jedan od kardioselektivnih BB, takođe sa ISA, snizio je ukupnu vaskularnu smrtnost kod bolesnika posle IM [5]. Posle infarkta, za primenu BB nisu prepreka: starost, šećerna bolest, non-Q infarkt miokarda, oboljenja perifernih krvnih sudova, bolest arterija, insuficijencija srca, ventrikularne aritmije, oboljenja bubrega ili hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP)/astma, depresija, uz pravilan izbor leka i redovno praćenje bolesnika [6]. Antiaterosklerotsko dejstvo [7,8] i korisni metabolički efekti BB [9] potvrđeni su novijim kliničkim studija-

ma. Cilj rada bila je procena primene BB posle IM u različitim kliničkim stanjima.

Materijal i metode

Metoda analize sumira rezultate više nezavisno objavljenih kliničkih studija, kao i pregled literature i baza podataka: MEDLINE, PubMed, KOBSON.

Rezultati*Astma i HOBP*

Astma i HOBP ne predstavljaju apsolutne kontraindikacije (KI) za primenu BB. I kod njih, BB primenjeni posle infarkta smanjuju mortalitet za 8% (astma) i 11% (HOBP). Potencirani bronhospazam, do koga BB mogu da dovedu, smanjuje njihovu upotrebu. Kako kardioselektivni BB manje utiču na funkciju vazdušnih puteva, korist od njihove primene veća je od potencijalnih rizika. Kardioselektivni BB, kao albuterol, mogu da minimiziraju ove efekte [6]. Esmolol nije pokazivao neželjene efekte funkcije pluća kod bolesnika s ireverzibilnom HOBP [10]. Pre početka primene BB (atenolola, metoprolola, acebutolola), potrebno je da se ispita funkcija pluća i da se ona tokom primene BB redovno prati. BB moraju da se obustave u slučaju pogoršanja bolesti. Blokada beta₂ receptora može uzrokovati bronhokonstrikciju, pa je potrebna opreznost. Kod bolesnika sa manjim stepenom oboljenja disajnih puteva, upotreba beta₂ selektivnih blokatora u kratkom periodu, kao metoprolola ili atenolola u niskim dozama, može biti od koristi, jer je limitirana interakcija sa beta₂ receptorima [11]. Njihova selektivnost ponekad može biti izgubljena, kad se daju u visokim dozama.

Dijabetes

Dijabetes je oboljenje udruženo s visokim rizikom od rane ili kasne smrti, posle AIM [12]. Kardio-

Skraćenice

BB	– beta blokatori
IM	– infarkt miokarda
AIM	– akutni infarkt miokarda
SI	– srčana insuficijencija
ISA	– intrizična simpatikomimetična aktivnost
HOBP	– hronična opstruktivna bolest pluća
KI	– kontraindikacija
KP	– krvni pritisak
ACE	– angiotenzin kovertujući enzim
KV	– kardiovaskularna
USCP	– <i>US Carvedilol Heart Failure Trial Program</i>
CIBIS II	– <i>Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II</i>
MERIT-HF	– <i>The Metoprolol Controlled Release/Extended Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure</i>
NYHA	– <i>New York Heart Association</i>

selektivnost je posebno važna osobina BB, kad se oni daju dijabetičarima koji se leče insulinom. Hipoglikemija koja nije retka u terapiji insulinom, redovno je praćena tahikardijom i povišenjem krvnog pritiska (KP). Kad bi se primenjivao neselektivni BB, onda bi nastala bradikardija, ali bi se KP još malo povećao, jer bi bili blokirani beta₂ receptori u arteriolama, preko kojih se odvija adrenergička vazodilatacija. Kad se primeni kardioselektivni lek: atenolol ili metoprolol, ova hipertenzivna reakcija izostaje ili je manje izražena, jer su beta₂ receptori ostali funkcionalno sposobni, čime se čuvaju inače ranjivi krvni sudovi dijabetičara od naglih opterećenja epizodama hipertenzije. Kliničke studije ukazuju na to da oboleli od šećerne bolesti imaju veliku korist od primene BB. Redukcija incidencije nefatalnih infarkta i iznenadnih smrti, veća je u grupi bolesnika s dijabetesom nego bez dijabetesa [13,14]. Dugotrajnim lečenjem ovde se smanjuje učestalost reinfarkta za 48% u odnosu na placebo, ali se oni i dalje slabo propisuju. Jedan od razloga jeste mogućnost potenciranja hipoglikemije insulinom i maskiranje kliničke slike hipoglikemije (tahikardija, anksioznost), što bolesnika može uvesti u hipoglikemijski šok. Sve se ovo može izbeći pažljivim praćenjem bolesnika, kako bi se na vreme uočili znaci hipoglikemije [6]. Primena BB kod bolesnika oba pola (n=545), prosečne starosti 78 i 79 godina s prethodnim AIM i dijabetesom, smanjuje nove kardiovaskularne događaje za 27% u odnosu na kontrolnu grupu bolesnika koja u postinfarktnom periodu nije uzimala BB [15]. Grupacija UKPDS (*The United Kingdom Prospective Diabetes Study Group*) [16,17] predočila je dokumentaciju o povezanosti smanjene smrtnosti od dijabetesa i mikrovaskularnih smetnji, bilo uz upotrebu BB ili tretmana zasnovanog na ACE inhibitorima, kod obolelih od dijabetesa tipa 2, pod uslovom da se njihov KP striktno kontroliše.

Non-Q IM

Akutni infarkt miokarda predstavlja snažan stres za ceo organizam, u koji su uključeni autonomni nervni sistem (ANS) i neuroendokrini mehanizmi. Bolesnici s non-Q IM izloženi su velikom riziku od smrti, naročito oni stariji. Na osnovu podataka iz norveške multicentrične studije (*Norwegian Multi-*

center Study Group), utvrđeno je da BB povećavaju preživljavanje i prevenciju reinfarkta kod bolesnika s non-Q IM [18,19]. Američki terapijski vodič za IM preporučuje BB kao lekove I klase kod bolesnika u akutnoj fazi non-Q IM, i kao lekove klase Iia, kod bolesnika posle preležanog non-Q IM [20].

Antiaterosklerotsko dejstvo i metabolički efekti

Uzrok naglog prekida koronarne cirkulacije najčešće je akutna koronarna lezija, to jest aterosklerotska lezija koronarne arterije s formiranim trombom [9]. BB ispoljavaju antiaterosklerotsko dejstvo, koje se manifestuje usporavanjem stvaranja ateromatoznog plaka. U dve novije kliničke studije BCAPS (*Beta blocker Cholesterol-lowering Asymptomatic Plaque Study*) i ELVA (*Effect of long-term treatment of metoprolol CR/XL on surrogate variables for atherosclerotic disease*), praćena je progresija debljine plaka u karotidnim arterijama [7,8]. Metoprolol je signifikantno smanjivao debljinu plaka, ne utičući na nivo holesterola. Dejstvo BB je nezavisno od nivoa holesterola, ali je aditivno s delovanjem statina, koji su smanjivali holesteol sa 9,4 na 6,4 mmol/l. Ovi rezultati su u skladu sa rezultatima studije HPS (*Heart Protection Study*) za zaštitu srca simvastatinom, u kojoj su najbolje rezultate imali bolesnici koji su lečeni statinima i BB [21]. Korisni metabolički efekti BB ostvaruju se inhibicijom lipolize u masnom tkivu i snižavanjem koncentracije slobodnih masnih kiselina u plazmi, jer su slobodne masne kiseline aritmogene i povećavaju potrebu miokarda za kiseonikom. Nasuprot tome, u plazmi se povećavaju koncentracije triglicerida i LDL holesterola, a snižava se HDL holesterol, što je sve potencijalno aterogeno. Njihov značaj je marginalan [21].

Hronična kongestivna SI

Obimna dokumentacija ukazuje na to da je prevalencija koronarne insuficijencije kod starijih bolesnika između 6% i 10% [22]. BB su danas prihvaćeni kao integralni deo lečenja srčane slabosti, na osnovu načela antagonizma neurohumoralnog odgovora. Lečenje treba započeti polako i povećavati dozu postepeno, pazeći na neželjena dejstva i smanjujući dozu, ako je to potrebno, pa opet ponovo povećavati, ali sporije. Beta blokadu dodati jedino na postojeću osnovnu terapiju ACE inhibitorima i diureticima, a često i digoksinom, tek kada je pacijent hemodinamički stabilan i nije u srčanoj slabosti klase IV ili teškom obliku klase III, i koristiti one BB koji su preporučeni u SI [23]. U SI mortalitet se uz BB smanjuje za 10-65%, a u SI koja je posledica koronarne bolesti srca, BB smanjuju nefatalni reinfarkt za 40% u odnosu na placebo. Pre primene BB, ovi bolesnici treba da se leče diureticima i angiotenzin konvertujućim enzim (ACE) inhibitorima [6]. Bolesnici visokog rizika koji će imati najviše koristi jesu oni za koje se verovalo da je kod njih beta blokada KI [23]. Koadministracija aspirina ili blokatora kalcijumovih kanala ne umanjuje pozitivan učinak. Smernice Američkog udruženja kardiologa (ACC/AHA) s kraja 2001. godine, preporučuju BB kao rutinski deo terapijskog programa za hroničnu kongestivnu SI [24]. Prepo-

ruka se zasniva na analizi preko 10 000 bolesnika, iz više od 20 randomiziranih, duplo slepih kliničkih studija, kod bolesnika s disfunkcijom leve komore i ejakcionom frakcijom manjom 0,35-0,45 koji su dobijali diuretik i ACE inhibitor, bez digitalisa ili s njim. Smernice su imale u vidu rezultate studija s karvedilolom (USCP - *US Carvedilol Heart Failure Trial Program*) [25], bisoprololom (CIBIS II - *The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II*) [4] i metoprololom (MERIT-HF - *The Metoprolol Controlled Release/Extended Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure*) [26]. Ukupna efikasnost dugotrajne terapije BB ispoljava se ublažavanjem simptoma, poboljšanjem kliničkog statusa i poboljšanjem kvaliteta života. Kao i ACE inhibitori, BB smanjuju ukupni rizik od smrti i kombinovani rizik od smrti i hospitalizacije. Koadministracija aspirina ili blokatora kalcijumovih kanala ne umanjuje pozitivan učinak. Kardiovaskularna (KV) korist od primene BB kod bolesnika sa IBS slična je kod crnaca i belaca, što je pokazala studija USCP [27]. Kod 40% afroameričkih crnaca koji su primali BB tokom hospitalizacije, ustanovljeno je smanjenje KV mortaliteta [28]. U USCP je prvi put pokazano da terapija BB može smanjiti mortalitet kod bolesnika sa SI u odnosu na standardnu terapiju. Smanjenje rizika od 65% bilo je dramatično veliko i studija je prekinuta posle godinu dana i lečenja oko 1 100 bolesnika.

U CIBIS II studiji (n=2 647) bisoprolol je smanjivao godišnji mortalitet sa 13,2% na 8,8% u odnosu na placebo, što znači produženje života za godinu i po dana, dok je relativni rizik bio smanjen za 36%, a naprasna smrt za 43%.

U MERIT-HF studiji (n=3 991) kod bolesnika stabilizovanih tokom jedne godine a potom lečenih metoprololom CR/XL (dugog dejstva), ukupni mortalitet je bio smanjen za 34%, naprasna smrt za 41%, KV mortalitet za 38%, mortalitet zbog pogoršanja SI za 50%. Kod najtežih bolesnika iz NYHA klase III i IV, metoprolol je smanjio relativni rizik za 39%. Ciljne vrednosti pulsa nisu jasno definisane, ali se kreću 60-65/min.

U najnovijoj komparativnoj studiji COMET (*Carvedilol or Metoprolol European Trial*) iz 2003. godine, pokazalo se da karvedilol produžava preživljavanje bolesnika iz NYHA klase III i IV bolje od metoprolola kratkog dejstva. U studiji na preko 3 000 bolesnika u toku pet godina, ukupni mortalitet bio je 34% kod lečenih karvedilolom (n=1 511), a 40% kod lečenih metoprololom (n=1 518). Nije bilo značajne razlike u morbiditetu, to jest broju hospitalizacija [29].

U studiji BHAT (*Beta-blocker Heart Attack Trial*), propranolol je ravnopravno redukovao mortalitet za približno 25% kod bolesnika, sa i bez SI [22]. Ova studija obuhvatila je 3 837 bolesnika sa IM, tokom 27 meseci, i pokazala da je propranolol redukovao mortalitet za 25% u poređenju s placebom. Propranolol je (60-80 mg, 2 x dnevno) uveden od 5 do 21 dana posle IM, bolesnici su praćeni preko 2 godine [30,31], a efekat je bio najveći kod pušača pre infarkta i kod onih koji su nastavili da puše i posle infarkta [32]. Propranolol je u ovoj studiji smanjivao frekvenciju ventrikularnih ekstrasistola u prvih 6 nedelja posle IM. Više je smanji-

vao mortalitet kod bolesnika s kompleksnim ventrikularnim ekstrasistolama nego kod onih koji ih nisu imali [9].

Studija CARMEN (*The Carvedilol Ace Inhibitor Remodelling Mild Heart Failure Evaluation*) pokazala je signifikantno smanjenje funkcije leve komore (LK) kod bolesnika s blagom SI koji su primali kombinovanu terapiju karvedilola i enalapрила [33].

BB su nezaobilazan lek u sekundarnoj prevenciji IM i kod hronične slabosti srca [34].

Ventrikularne aritmije

Dugo se verovalo da su BB efikasniji u terapiji supraventrikularnih aritmija nego ventrikularnih. Odnedavno je potvrđena njihova značajna efikasnost i u terapiji ventrikularnih aritmija, posebno kad su posledica ishemijske miokarda, prolapsa mitralne valvule i drugih KV uzroka [19,32]. Kao prvo, u jednoj značajnoj evropskoj studiji pokazalo se da je empirijski primenljiv metoprolol isto tako delotvoran kao elektrofiziološki vođena antiaritmijaska terapija [19]. Drugo, u studiji ESVEM (*The Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring*) [32] pokazalo se da je sotalol, jedan BB s dodatnim osobinama antiaritmika grupe/klase III, bio delotvorniji od niza antiaritmika grupe/klase I kod komornih tahiaritmija. Treće, novije studije amiodarona kod postinfarktinih bolesnika [43] s kombinacijom amiodarona i BB ne samo da ne nose rizik već pružaju dodatnu zaštitu od aritmijske smrti. BB spadaju u antiaritmike II grupe [30].

Oboljenja perifernih krvnih sudova

Kod bolesnika sa oboljenjem perifernih krvnih sudova, s izuzetkom hipertenzivnih bolesnika s Raynaudovim fenomenom, BB se mogu sa sigurnošću koristiti [35]. Metaanaliza 11 randomiziranih, kontrolisanih kliničkih studija, pokazala je da BB ne ispoljavaju neželjene efekte kod bolesnika s blagim do umerenim oboljenjima perifernih krvnih sudova [35]. Primena neselektivnih beta₂ blokatora udružena je s većim rizikom [36]. Novija indikacija za BB mogla bi biti prevencija perioperativnog i dugoročnog mortaliteta kod bolesnika operisanih zbog bolesti perifernih arterija. Bisoprolol je kod tih bolesnika visokog rizika smanjio incidenciju fatalnih i nefatalnih IM u perioperativnom periodu za 10 puta, a u postoperativnom periodu sa 32% na 12% [36]. Tako ima izgleda da još jedna kontraindikacija za BB postane važna indikacija za njihovu primenu.

Bubrežna oboljenja

Kod bolesnika s oboljenjem bubrega postoji opasnost da propranolol smanji glomerulsku filtraciju. Dokazi za ovo delovanje kod drugih BB nisu jednoglasni. BB se najčešće izlučuju putem bubrega, tako da u bubrežnoj insuficijenciji može biti potrebno smanjenje doze, što se posebno odnosi na u vodi rastvorljive supstancije (atenolol, acebutolol, nadolol, sotalol) ili supstancije koje se jednim delom izlučuju putem bubrega, kao bisoprolol. Kod lekova koji se u visokom stepenu metabolišu u jetri, nije potrebno snižavanje doza [6].

Stariji bolesnici

Postoji opšteprihvaćeno stanovište da BB imaju kognitivan uticaj na kvalitet života starijih ljudi. Iako kod osoba starijih od 60 godina primena BB u sekundarnoj prevenciji ima povoljne efekte na ukupnu smrtnost, oni se nedovoljno primenjuju [6]. Svega 51% bolesnika starijih od 65 godina, hospitalizovanih posle AIM i bez KI za BB, primaju BB u ranoj postinfarktnoj terapiji [28]. Utvrđeno je da je mortalitet za 32% niži kod bolesnika starijih od 80 godina, nakon upotrebe BB [36]. Ovako slaboj upotrebi doprinose potencijalni neželjeni efekti koji su i uz druge lekove češći kod starijih ljudi. Da bi se to izbeglo, lečenje treba započeti nižom dozom od one koja se koristi kod mlađih osoba, a koja se titrira prema njihovoj podnošljivosti [6]. KV korist kod bolesnika sa IBS slična je kod crnaca i belaca, što je pokazala USCP studija [36]. Kod 40% afroameričkih crnaca koji su primali BB tokom hospitalizacije ustanovljeno je smanjenje KV mortaliteta [36]. Studije s neselektivnim BB primenjivanim oralno potvrdile su korist od dugotrajne primene BB posle IM kod starijih, kao i mlađih bolesnika koja se ogleda u smanjenju ukupnog mortaliteta. Tokom izvođenja norveške multicentrične studije s timololom (10 mg, 2 x dnevno), uključeno je 1 884 bolesnika s infarktom, u periodu od 12 do 33 meseca. Oni su imali smanjenje mortaliteta za 39% kod starijih bolesnika (više od 60 godina), uz znatno smanjenje reinfarkta i naprasne smrti u više podgrupa za 28% (kod mlađih bolesnika) [37]. Mnogi bolesnici starijeg doba koji boluju od hipertenzije i kod kojih postoji rizik da obole od osteoporoze, mogu imati korist od kombinovane terapije BB i tijazidima [39]. Kombinacija BB i diuretika izuzetno je efikasna kod starijih ljudi [40]. Stariji bolesnici mogu imati korist od upotrebe BB, naročito ukoliko postoji veza sa IBS, arterijskom aritmijom ili kongestivnom SI [41]. BB se mogu bezbedno koristiti kod starijih bolesnika, upo-

trebom inicijalno nižih doza, laganom titracijom i pažljivim posmatranjem bolesnika. Postoje nagoveštaji da BB mogu da poboljšaju ishod kod bolesnika s opekotinama.

Bolesnici koji su dobijali BB pre nastajanja opekotina ređe su umirali, kraće su lečeni u bolnicama i jedinicama intenzivne nege, rana je brže zacelivala i infekcije su bile ređe [42].

Depresija

Dok je prilikom upotrebe BB zabeležena pojava reverzibilne depresije, kao i s ostalim klasama antihipertenzivnih lekova, kratkoročnim ukrštenim ispitivanjima nije dokumentovano povećanje depresije. Niti reserpin, niti BB nisu izazvali veću depresiju od ostalih antihipertenziva prilikom ispitivanja relativne pojave depresije, merene depresivnom *Zung Self-Rating Depression Scale*, kod četiri grupe bolesnika podvrgnutih antihipertenzivnom tretmanu [43]. Na osnovu novijih ispitivanja kod kojih je upotrebljen placebo potvrđeno je ovo zapažanje [44]. Dugoročna upotreba BB i primena visokih doza je u uzročno-posledičnoj vezi s pojavom depresije kod pacijenata u prvoj godini posle IM [45]. Lekari su primetili određen gubitak kognitivne funkcije ili depresije prilikom upotrebe izuzetno visokih doza reserpina ili propranolola.

Zaključak

Velike kontrolisane kliničke studije afirmišu beta blokatore kao lekove koji smanjuju mortalitet posle infarkta miokarda u specifičnim populacijama, uz poštovanje apsolutnih kontraindikacija. Izbor lekova i preparata ne odražava se u dovoljnoj meri na propisivanje i potrošnju beta blokatora, koja bi bila srazmerna njihovom kliničkom značaju i terapijskim mogućnostima.

Literatura

1. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: 1999 update: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Available from: <http://www.acc.org> Accessed June 24, 2003.
2. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow R, et al. AHA/ACC Scientific Statement AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 2001;104:1577-9.
3. Radović VV. Primena beta blokatora u akutnom koronarnom sindromu u Srbiji u periodu od 2000. do 2005. god. *Acta Med Medica* 2008;47(3):28-34.
4. Opie LH, Sonnenblick EH, Kaplan NM, et al. (β-blocking agents. In: Opie LH, ed. *Drugs for the heart*. 2nd ed. New York: Grune & Stratton; 1987. p. 1-18.
5. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction: systemic review and meta regression analysis. *Br Med J* 1999;318:1730-7.
6. Everly MJ, Heaton P, Cluxton RJ Jr. Beta-blocker underuse in secondary prevention of myocardial infarction. *Ann Pharmacother* 2004;38:286-93.
7. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, et al. Low dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: main results from the beta blocker cholesterol lowering asymptomatic carotid plaque study (BCAPS). *Circulation* 2001;103:1721-6.
8. Wiklung O, Hulthe J, Wikstrand J, et al. Effects of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3-years randomized study. *Stroke* 2002;33:572-7.
9. Radović VV. Prediktivna vrednost markera inflamacije i markera nekroze miokarda u akutnom koronarnom sindromu. *Med Pregl* 2010;63(9-10):662-7.
10. Gold MR, Dec GW, Cocca-Spofford D, et al. Esmolol and ventilatory function in cardiac patients with COPD. *Chest* 1991;100:1215-8.
11. Tafreshi MJ, Weinacker AB. Beta-adrenergic-blocking agents in bronchospastic disease: a therapeutic dilemma. *Pharmacotherapy*. 1999;19:974-8.

12. Kjekshus J, Gilpin E, Cali G, et al. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990;11:43-50.
13. Malmberg K, Herlitz J, Hjalmarson A, et al. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute myocardial infarction: retrospective data from two large studies. *Eur Heart J* 1989;10:423-8.
14. Gundersen T, Kjekshus JK. Timolol treatment after myocardial infarction in diabetic patients. *Diabetes Care* 1983;6:285-90.
15. Mills GA, Horn JR. Beta-blockers and glucose control. *Drug Intell Clin Pharm* 1985;19:246-51.
16. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
17. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS. *BMJ*. 1998;317:713-20.
18. Pedersen TR. The Norwegian multicenter study of timolol after myocardial infarction. *Circulation* 1983;67:149-53.
19. Mason JW. A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patient with ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1993;329:452-9.
20. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure committee on management of patients with chronic heart failure: 2001. Available from: <http://www.acc.org/American Heart Association-www.americanheart.org>
21. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
22. Chadda K, Goldstein S, Byington R, et al. Effect of propranolol after acute myocardial infarction in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1986;73:503-10.
23. Doughty RN, Rodgers A, Sharpe N, et al. Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure: a systemic overview of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1997;18:560-5.
24. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(7):2101-13.
25. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
26. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
27. Yancy CW, Fowler MB, Colucci WS, et al. Race and the response to adrenergic blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1358-65.
28. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:489-97.
29. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or metoprolol European trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
30. Jafri SM, Tilley BC, Peters R, et al. Effects of cigarette smoking and propranolol in survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;65:271.
31. Friedman JM, Byington RP, Capone RJ, et al. Effect of propranolol in patients with myocardial infarction and ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:1.
32. Frishman WH, Charlap S, Kimmel B, et al. Alpha and beta adrenergic blocking drugs. In: Frishman WH, Soneblick EH, editors. *Cardiovascular Therapeutics. Part 2: drug classes*. New York: McGraw-Hill; 1996. P. 59-95.
33. Remme WJ. The Carvedilol and ACE - inhibitor remodelling mild heart failure evaluation trial (CARMEN): rationale and design. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001;15:69-77.
34. Radović VV. Studije ishoda lečenja beta blokatorima u sekundarnoj prevenciji ishemijske bolesti srca. *Med Pregl* 2009;62(9-10):450-5.
35. Everly MJ, Heaton PJ, Cluxton RJ. Beta-blocker underuse in secondary prevention of myocardial infarction. *Ann Pharmacother* 2004;38(2):286-93.
36. Poldermans D, Boersma E, Nax JJ, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 1999;341:1789-94.
37. Krumholz HM, Radford MJ, Wang Y, et al. Early beta-blocker therapy for acute myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 1999;131:648-54.
38. Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1981;304:801-7.
39. Schlienger RG. Use of beta blockers and risk of fractures. *JAMA* 2004;292:1326-32.
40. Frishman WH, Burriss JF, Mroczek WJ, et al. First-line therapy option with low-dose bisoprolol fumarate and low-dose hydrochlorothiazide in patients with stage I and stage II systemic hypertension. *J Clin Pharmacol*. 1995;35:182-8.
41. Shlipak MG, Browner WS, Noguchi H, et al. Comparison of the effects of angiotensin converting-enzyme inhibitors and beta blockers on survival in elderly patients with reduced left ventricular function after myocardial infarction. *Am J Med*. 2001;110:425-33.
42. Arbabi S, Ahrns KS, Wahl W, et al. Beta-blockers use is associated with improved outcomes in adult burn patients. *J Trauma* 2004;56:265-71.
43. Prisant LM, Spruill WJ, Fincham JE, et al. Depression associated with antihypertensive drugs. *J Fam Pract*. 1991;33:481-5.
44. Pérez-Stable EJ, Halliday R, Gardiner PS, et al. The effects of propranolol on cognitive function and quality of life: a randomized trial among patients with diastolic hypertension. *Am J Med*. 2000;108:359-65.
47. Radović VV. Istovremena oboljenja i izbor beta blokatora. XXVII Timočki medicinski dani; 2008 maj 22-24; Zaječar. *Timoc Med Glas* 2008;33(Suppl 1):ab 104.

Summary

Introduction

According to the convincing evidence, a decline in mortality rate has been achieved with beta-blockers in patients with an acute myocardial infarction and in post-infarction follow-up. In fact, there has been a clear reduction of sudden coronary death. The

necessary condition for the efficiency of beta-blockers is an early use. They are also a medication of choice for angina after an infarction. The objective of this work was to evaluate the use of beta-blockers after a myocardial infarction in various clinical states and to eliminate doubts concerning their prescription.

Beta blockers

Even in conditions considered contraindications for administration of beta blockers such as old age, diabetes, non-Q-wave myocardial infarction, peripheral vascular disease, arterial disease, heart insufficiency, ventricular arrhythmias, renal disease, chronic obstructive pulmonary disease, asthma and depression, patients benefit from beta blockers when they are given along with a right choice of the medication and a regular follow-up of the patient. Preference is given to cardioselective beta blockers in patients with diabetes or lung disease. Beta-blockers do not cause long-term lipid alterations. Therefore, the matter of

Key words: *Adrenergic beta-Antagonists; Myocardial Infarction; Mortality; Death, Sudden, Cardiac; Cardiovascular Diseases; Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Diabetes Mellitus*

Rad je primljen 28. V 2009.

Prihvaćen za štampu 15. XI 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:1-2:55-60.

clinically significant alterations of lipids or blood glucose levels should not need further consideration as a problem of the treatment of diabetics.

Discussion and conclusion

Investigations have proved that the use of beta-blockers reduces the development of cerebrovascular accidents, heart insufficiency and hypertension. Despite strong arguments and numerous recommendations, beta-blockers have not been accepted to a sufficient extent as an integral part of treatment of acute coronary syndrome and related diseases, to the detriment of many lost lives and in spite of favourable pharmaco-economic aspect.

Medicinski fakultet Novi Sad
Katedra za specijalnu rehabilitaciju i edukaciju¹
Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja, Novi Sad²

Pregledni članak
Review article
UDK 616.8-009.1-053.2:615.825
DOI: 10.2298/MPNS1102061G

REEDUKACIJA PSIHOMOTORIKE – POKRET KAO TERAPIJSKA METODA

PSYCHOMOTOR RE-EDUCATION – MOVEMENT AS THERAPEUTIC METHOD

Špela GOLUBOVIĆ¹, Tatjana TUBIĆ² i Slavica MARKOVIĆ¹

Sažetak – Reedukacija psihomotorike predstavlja višedimenzionalni terapijski pristup u radu s decom i odraslima s poremećajima psihomotorike. Pokret i motorna aktivnost čine okosnicu tretmana. Terapijski programi treba da se zasnivaju na individualnim razlikama, sposobnostima i mogućnostima deteta, individualnim razvojnim potrebama i da budu u skladu s osećajnim životom deteta. To je najprikladniji metod u tretmanu dece usporenog ili disharmoničnog razvoja, mentalno zaostale dece, dece s govorno-jezičkim poremećajima i poremećajima ponašanja. Primenjuje se i u tretmanu dece s dispraksičkim poteškoćama, teškoćama u praktognostičkom i gnostičkom razvoju, pervazivnim razvojnim problemima, problemima povezanim s lateralnom dominacijom. U radu se primenjuju vežbe opšte i specifične reedukacije psihomotorike, a u zavisnosti od procene i potreba. Reedukacija psihomotorike prihvaćena je kao terapijska metoda, pogotovu u dečjoj psihijatriji, i prema iskustvima iz prakse postižu se dobri rezultati u radu s decom. Nameće se potreba za sistematičnim praćenjem i većim brojem istraživanja usmerenih prema rezultatima primene vežbi, a u cilju dobijanja preciznije slike o toku primene reedukacije, izboru vežbi, trajanju, ishodima.

Ključne reči: Psihomotorne performanse; Pokret; Dete; Odrasli; Hendikepirana lica; Hendikepirana deca; Terapija pokretom

Uvod

Reedukacija psihomotorike, terapija pokretom, psihomotorna terapija samo su neki od termina koji se u literaturi sreću prilikom opisivanja terapijskog pravca čiju okosnicu tretmana čini telo i pokret. O ovom terapijskom pravcu prvi put je govoreno krajem 19. veka, kada se zajedno s razvojem psihologije i psihoterapije razvijaju terapeutski pravci, poput relaksacije i reedukacije psihomotorike. Ovi pravci bivaju prihvaćeni u zemljama Zapadne Evrope i otad se primenjuju i usavršavaju preko neposrednog iskustva i rada [1]. Kod nas je prihvaćen termin reedukacija psihomotorike pošto su znanja i iskustva iz ove oblasti u najvećoj meri prenesena s francuskog govornog područja. Segina i Ajuriaguerra su, oslanjajući se na Pijažeo i Valonovo učenje, poštujući razvojnu dinamiku deteta postavili osnovne principe reedukacije. Pomoću višegodišnje primene u raznim poljima i sticanja iskustava, reedukacija i njeni principi bivaju bolje i jasnije definisani i razrađeni [2–4].

Metoda nalazi svoje teorijsko uporište u bliskoj vezi razvoja ličnosti i doživljaja telesne celovitosti, kao osnove oko koje se organizuje postojanje ličnosti deteta u socijalnom polju [4]. U opisu reedukacije psihomotorike datom u Defektološkom leksikonu kaže se da se primenjuje kao opšti pristup kojim se obezbeđuje dogradnja i uravnotežavanje vremensko-prostornih iskustava, usklađuje aksijalna organizovanost pokreta i posturalnost, podstiče dogradnja gnostičkih i praksičkih moći, uspostavlja i obogaćuju mogućnosti komunikacije u socijalnom polju i bude motivi za društvenost [5]. Ovako sveobuhvatnim opisom reedukacija je predstavljena kao višedimenzionalan model sazdan na neurološkoj i neuropshološkoj osnovi razvoja.

Psihomotorna reedukacija predstavlja specifično polje u defektološkoj praksi koje je usmereno na razvoj: motorike i motoričkih veština, spretnosti, balansa, koordinacije pokreta i kontrole brzine pokreta, razvoju perceptivnih i gnostičkih sposobnosti, kognitivnih funkcija i doprinosi bogaćenju senzomotornog i psihomotornog iskustva.

Pokret i telo kao okosnice tretmana

Svaka situacija učenja u osnovi uključuje iste faze: prijem informacije, obrada primljene informacije, povezivanje, usvajanje i odgovor. Čula, osećaji, pokreti i integrativne funkcije mozga tesno su povezani s telom koje ima integralnu ulogu u svim intelektualnim procesima [6]. Telo predstavlja izvor zadovoljstva, a putem prvih pokreta otkriva se sloboda pokreta i vlastito postojanje, ostvaruje se doživljaj svog tela i tela u prostoru. Kako Schachl navodi, pažljivo posmatranje sopstvenog tela ima za cilj integraciju zanemarenih delova tela u celovitu sliku tela. Na taj način deca uče da u celokupnosti svoga bića osećaju sebe kao osobu. Doživeti samoga sebe predstavlja osnovu za razvoj ličnosti [7].

U ranom razvoju deteta najčešće govorimo o važnosti motornog razvoja kao osnove na kojoj će se graditi veza između deteta i okruženja u kome ono postoji. S motornim odgovorom i refleksnim radnjama koje su inicirane sredinom, somatskim i moždanim stimulusima uspostavlja se prvi odnos (usklađeni ili neusklađeni) između deteta i sveta. Dinamičkim smenjivanjem osećanja prijatnosti i neprijatnosti koje se javljaju kod deteta, usled usklađenosti ili neusklađenosti međusobnih reakcija deteta i okoline, obrazuju se prve sheme i obrasci ponašanja koji će predstavljati put za ostvarivanje komunikacije i razvoj saznejne organizovanosti [8,9]. U zavisnosti

od iskustva s različitim stimulusima, ponašanje dece će pokazivati više diferencijacija tokom odrastanja, a percepcija i akcija će postajati više integrisane u ponašanje [10]. Telo, misao i osećaji koji prožimaju i prate sva kretanja i radnje deluju kao celina i obogaćuju saznanje.

Pokret, pogled, dodir, glas, reč, koji su sastavni deo reedukacije psihomotorike imaju za cilj da pomognu detetu da prevaziđe ili ublaži problem koji ima. Jednostavnim pokretima ranije stečeni obrasci se reintegrišu i ostvaruje se prva komunikacija i razmena pozitivnih osećanja između terapeuta i deteta [11]. Pokreti pretočeni u vežbe prilagođeni su sposobnostima i mogućnostima deteta i povezani su s izazivanjem prijatnih iskustava i stvaranjem poverenja i sigurnosti. Dete preko pokreta upoznaje sebe, svoje telo i druge u odnosu na sebe. Na taj način postaje svesno svoga postojanja u prostoru koji ga okružuje i usvaja i učvršćuje prostorno-vremenske odnose, a preko motorne aktivnosti podstiče i dograđuje praksičke i gnostičke sposobnosti, razvija potrebu za druženjem, komunikacijom i socijalizacijom [2,3,11,12]. U postupku reedukacije psihomotorike koristi se pokret koji je povezan s govorom, igrom, dodirom, čime se sistematski i planski deluje na razvijanje kognitivnih, motornih, emocionalnih i jezičkih sposobnosti.

Primena u praksi

Koristeći teorijska znanja iz neurologije, psihijatrije, specijalne edukacije i rehabilitacije, neuropsihologije i primenom adekvatnih dijagnostičkih postupaka u okviru srodnih disciplina, reedukacija psihomotorike predstavljena je kao integrativni pristup kojim se nastoji delovati na prevazilaženje određenog razvojnog ograničenja korišćenjem neurorazvojnih potencijala samog procesa sazrevanja. Cilj reedukacije jeste da se stimulacijom, facilitacijom ili supstitucijom disfunkcionalnih kognitivnih mehanizama funkcionalnijim mehanizmima poboljša uspešnost deteta u onim domenima ponašanja u kojima se disfunkcija ili deficit ispoljavaju [13,14].

Reedukacija psihomotorike nalazi svoje mesto i kao psihoterapijska metoda usmerena na razvoj onih sposobnosti deteta koje će mu omogućiti slobodu izbora pokreta, izražavanja telom, te prikladnije diferenciranje osećanja [12,15,16]. Ovaj terapijski model koristi se kao način usmeravanja i prevežavanja detinjih iskustava nastalih usled disharmoničnog razvoja psihomotornih struktura i funkcija. To je najprikladnija metoda u tretmanu dece usporenog ili disharmoničnog razvoja [17] mentalno zaostale dece [18], dece s nerazvijenim govorom i poremećajima ponašanja [2]. Primenjuje se i u tretmanu dece s dispraksičkim poteškoćama [8], praktognostičkim i gnostičkim teškoćama, prevazivnim razvojnim problemima, problemima povezanim s lateralnom dominacijom [19]. Kod dece s hiperaktivnošću psihomotorna reedukacija je indikovana za poboljšanje kontrole pokreta, kontrolu impulsivnosti i usmeravanje pažnje [20]. Kod dece s disleksijom posturalni treman je dao povoljne rezultate jednako kao i kod dece s disortografijom [19].

Kod dece s pojedinim razvojnim poremećajima, poput pervazivnih razvojnih poremećaja, mogućnost organizovanja pokreta je veoma slaba. Na defektologu je da pokuša da ostvari kontakt preko tela, dodira, pokreta. Neizdiferencirana osećanja koja preplavljaju dete ometaju skladnost i organizaciju pokreta. Defektolog pokušava da, ukoliko dete dozvoli telesni kontakt, vežbama koje su bazirane na zakonitostima sazrevanja mišićnog tonusa probudi stanja prijatnosti pri tome imenujući delove tela koji su uključeni u pokret, dodir, masažu.

U okviru svog rada defektolog sprovodi vežbe opšte i specifične reedukacije u zavisnosti od problema koje dete ispoljava. Svaki pokret i svaka vežba koji se izvode bivaju jasno imenovani, nazvani i opisani. Vežbe se uvek odabiraju u odnosu na sposobnosti i mogućnosti deteta. Počinje se od onog nivoa koji ne predstavlja problem za dete, a zatim se vežbe menjaju i kombinuju. U izvođenju vežbi ne postoji shematizovan postupak niti redosled. Terapeut i dete pokretima ostvaruju komunikaciju, počevši od naloga „Uradi kao ja”. Tako započeti dijalog vodi imitaciji pokreta, gde dete počinje s imitiranjem terapeuta, a zatim terapeut prati dete. Kako Bojanin navodi, merilo uspešnosti nisu broj i složenost vežbi, nego obogaćenje pojmova o telu, gestualnom i objektivnom prostoru, o vremenu, kao i obogaćivanje govora i misaonih operacija [2]. Putem motorne aktivnosti preko konfrontacije, imitacije, mimike, interpretacije pokazanog ostvaruje se usmeravanje osećanja i podstiče formiranje i razvoj ličnosti u celini [15].

Vežbe se primenjuju grupno i individualno. Izvode se u netakmičarskoj i neprocenjujućoj atmosferi, a program rada se izrađuje posle timske obrade. Preduslov za izradu dobrog individualnog plana rada s detetom jeste procena sposobnosti deteta. Samo kompetentna procena problema ili poremećaja može voditi ka uspešnim strategijama i programima tretmana. Adekvatna procena se ne zasniva samo na „kliničkom iskustvu”, već i na primeni adekvatnih mera i procedura. Time se omogućava razmena informacija među stručnjacima i planiraju se smernice za rad s detetom. Najefektivniji plan za intervenciju bazira se na izgradnji individualnog plana rada za svako dete. Umesto da decu koja imaju „istu dijagnozu” vidimo kao sličnu, potrebno je stvoriti sliku o detetu koja naglašava njegove individualne razlike u odnosu na to kako dete reaguje, obrađuje informacije, planira i raspoređuje aktivnosti i ponašanje. Zatim, kakvi su njegovi emocionalni obrasci ponašanja, intelektualni potencijali, socijalno funkcionisanje i porodične relacije. Dijagnostičke tehnike koje koristimo treba da nam pomognu da odredimo individualne specifičnosti jakih i slabih osobina svakog deteta, a na osnovu njih da stvorimo mogućnost pravilnijeg odabira tehnika, metoda rada, odabira vežbi i njihovog trajanja. Ispitivanje treba da bude integralni deo tretmana [21,22].

Zaključak

Nije suvišno reći da je praćenje kvaliteta rada izraženo preko efekata tretmana bitna komponenta rada svakog terapeuta. Iako iskustva iz prakse pokazuju dobre rezultate primene reedukativnog metoda kod dece s

poremećajima psihomotorike u različitim starosnim grupama, još uvek se ističe potreba za sprovođenjem novih istraživanja i dobijanjem novih podataka o odabiru vežbi, efektima primene vežbi, planu tretmana. Razlog za to nalazimo u manjkavosti jedinstvenog metodološkog pristupa, a kao posledica toga javlja se i problem definisanja istraživanja, a kasnije i samog operacionizovanja.

Dalji naponi, istraživanja i eksperimentalne studije koje bi se bavile praćenjem efekata tretmana, uključujući i kontrolne grupe, obezbedile bi informacije o najefektivnijim intervencijama, i mogu predstavljati vodiče dobre prakse u terapijskom pristupu. Razvoj dokazima potkrepljene primene terapije psihomotorne reedukacije mora stimulisati upotrebu raspoloživih znanja i upotrebu primerenih instrumenata za dijagnostiku, procenu i tretman psihomotornih poremećaja.

Literatura

1. Akasha ES. A multitude of bodies: psychomotoricity and the development of psychomotor therapy in Northern Europe [serial online] 09-2000 [cited 18.07.2009] Available from: <http://www.pmtinfosite.nl/bijdragen/akasha.php>.
2. Bojanin S. Neuropsihologija razvojnog doba i opšti reedukativni metod. Beograd: Zavod za izdavanje udžbenika; 1985.
3. Bojanin S. Reedukacija psihomotorike ili tretman pokretom. Psihijatr Danas 2006;38(1):11-27.
4. Ispanović V, Govedarica T. Reedukacija psihomotorike i relaksacija kao terapijske metode u dečjoj psihijatriji. Psihijatr Danas 2006;38(1):41-9.
5. Defektološki leksikon. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1999.
6. Hannaford C. Smart moves: why learning is not all in your head. NY, US: Great River Books; 2005. p. 15-121.
7. Schachl H. Učenje bez straha. Zagreb: Educa; 1992.
8. Valon A. Psihički razvoj deteta. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1985.
9. Hammink M. Psychomotor assessment in child and adolescent psychiatry care. 05-2000 [cited 18.07.2009]. Available from: <http://www.pmtinfosite.nl/bijdragen/akasha.php>.
10. Ispanović Radojković V. Nespretno dete, poremećaji praksijske u detinjstvu. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1986.
11. Povše Ivkić V, Govedarica T. Praktikum opšte defektološke dijagnostike. Beograd: Institut za mentalno zdravlje; 2000. str. 21-5.
12. Tadić N. Psihoterapija dece i omladine. Beograd: Naučna knjiga; 1984.
13. Krstić N. Reedukacija psihomotorike kao oblik neuropsihološke rehabilitacije. Psihijatr Danas 2006;38(1):51-66.
14. Krstić N. Reedukacija psihomotorike kao neurokognitivni pristup tretmanu: implikacije za primenu i evaluaciju tehnike. Zbornik rezimea Dani defektologa Srbije i Crne Gore 2004. Vrnjačka Banja: Društvo defektologa Srbije; 2004. str. 98-9.
15. Bojanin S, Milačić I, Selaković M. Autizam. Beograd: Zavet; 1997.
16. Coste JC. La psychomotricité. Paris: Presses Universitaires de France; 1977.
17. Krstić N. Neverbalne smetnje učenja: koncept i empirijska osnova. Psihijatr Danas 2001;33(3-4):133-47.
18. Maćešić-Petrović D, Slavnić S. Reedukacija psihomotorike i školsko postignuće dece s mentalnom retardacijom. Istraživanja u defektologiji 2005;(6):133-41.
19. Almeida AFP. Um tratamento postural para a dislexia? A postural treatment for dyslexia? Revista da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa 2004;(1):101-12.
20. Rohde LA, Halpern R. Recent advances on attention deficit/hyperactivity disorder. J Pediatr (Rio J) 2004;80(2 Suppl):61-70.
21. Golubović Š, Golubović B, Bašić S. Intervention plans – design individual action plans for each child. In: Hoschl EC, Robert PH, editors. Abstract book 16th AEP congress; 2008, Apr 5-9; Nice, France. Eur Psychiatry 2008;23(Suppl 2):375.
22. Golubović Š. Implikacije za edukaciju i tretman deteta sa pervazivnim razvojnim poremećajima. Aktualnosti iz neurologije, psihijatrije i graničnih područja 2004;12(1-2):16-20.

Summary

Introduction

Psychomotor re-education represents a multidimensional therapeutic approach in dealing with children and adults with psychomotor disorders. Therapeutic programs should be based on individual differences, abilities and capabilities, relationships, feelings and individual developmental needs as well as emotional condition of a child.

Body and movement as the bases of the treatment

A movement, glance, touch, voice and word, all being an integral part of a process of psychomotor re-education, are used with a purpose of helping children to discover their own body, their feelings, needs, behaviour. When moving, children discover the space of their own bodily nature, and, subsequently, gestural space and objective space. The body represents a source of pleasure and the freedom of movement, as well as one's own existence, are soon to be discovered.

Key words: Psychomotor Performance; Movement; Child; Adult; Disabled Persons; Disabled Children; Exercise Therapy

Rad je primljen 13. XI 2009.

Prihvaćen za štampu 1. XII 2009.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:1-2:61-63.

Practical application

An adequate assessment is a precondition to design a work plan, select the best exercises for each child individually and direct the course of therapy. This is the most suitable method for treating children with slow or disharmonious development, mentally challenged children, children with speech and behaviour disorders. It is also used in the treatment of children with dyspraxic difficulties, difficulties in practognostic and gnostic development, pervasive developmental disorder and children with lateral dominance problems.

Conclusion

Therefore, a systematic observation seems to be necessary as well as an increased number of research projects aimed at assessing results obtained by exercises in order to get a more precise insight into the process of re-education, selection of exercises, duration period and possible outcomes.

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
 Klinika za vaskularnu hirurgiju¹
 Klinika za anesteziologiju i intenzivnu terapiju²
 Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica
 Klinika za kardiologiju³
 Dom zdravlja Indija, Indija
 Služba hitne medicinske pomoći⁴

Pregledni članak
 Review article
 UDK 616-001.8-083.98
 DOI: 10.2298/MPNS1102064P

PREHOSPITALNI TRETMAN KOD UTAPANJA

OUT-OF-HOSPITAL TREATMENT IN CASE OF DROWNING

Vladan POPOVIĆ¹, Ljiljana GVOZDENOVIĆ², Igor IVANOV³ i Saša MILIĆ⁴

Sažetak – Utapanje je jedan od vodećih zadesnih uzroka morbiditeta i mortaliteta koji se može uspešno sprečiti. Dominantni patofiziološki mehanizam je u nastajanju akutne hipoksije, koja s metaboličkom acidozom i hiperkapnijom rezultira srčanim zastojeom i smrću. Žrtvi utapanja se prilazi uz mere opreza za sopstvenu sigurnost. Postupak spasavanja žrtve utapanja podrazumeva brzo i oprezno vađenje utopljenika iz vode, pregled i procenu težine stanja, održavanje prohodnosti disajnih puteva i hitan transport u bolnicu. Prva i najvažnija mera kod žrtve utapanja jeste obezbeđivanje disajnog puta i ventilacija, što povećava žrtvi utapanja šansu da preživi, a spoljašnja kompresija grudnog koša i upotreba automatskog eksternog defibrilatora je neophodna čak i kad neobučeno osoblje ne može da obezbedi vazdušni put. Kod žrtve utapanja sa srčanim zastojeom neophodna je primena mera napredne životne potpore, uključujući i ranu intubaciju. Proširene mere pružanja medicinskog zbrinjavanja obuhvataju: imobilizaciju vratne kičme, ukoliko se sumnja na povredu, ventilaciju, brz transport, nastavljajući višu životnu potporu.

Ključne reči: Utapanje; Prva pomoć; Hitna pomoć; Resuscitacija; Napredna srčana životna podrška; Transport pacijenta

Uvod

Utapanje je jedan od vodećih zadesnih uzroka morbiditeta i mortaliteta koji se može uspešno sprečiti. Utapanje se najčešće događa pri plivanju, ronjenju, različitim sportskim aktivnostima u vodi i tako dalje. Drugi je uzrok akcidentnih smrti dece, odmah nakon saobraćajnih nesreća [1]. Prema Cummingsu i Quanu, više od 1/3 žrtava utapanja imalo je merljive koncentracije alkohola u krvi [2]. Ronjenje sa zadržavanjem daha povezano je s većim procentom utapanja dobrih plivača. Hronične bolesti: epilepsija, long-QT sindrom, hipertenzija, dijabetes melitus, depresije, anksioznost, autizam ili akutna stanja tipa infarkta miokarda, plućnog edema i slično faktori su rizika utapanja.

Smrt usled utapanja vekovima se objašnjavala gušenjem, izazvanim ulaskom vode u pluća. Krajem XIX veka, obdukcioni nalaz osobe koja se utopila pobudio je sumnju u ovakav zaključak, jer je u njenim plućima bilo više vazduha nego vode. Patofiziološke promene u plućima i celom organizmu razlikuju se u zavisnosti od toga da li je utopljenik stradao u slanoj ili slatkoj vodi.

„Mehanizam smrti” je drugačiji utapanjem na površini vode ili u dubini od nekoliko metara, kao i da li dolazi do smrtnog ishoda odmah pri skoku u vodu ili usled iscrpljivanja, nakon višesatne borbe za život. Razumevanjem ovih patofizioloških zbivanja omogućava se racionalni pristup u pružanju hitne medicinske pomoći i bolničkoj terapiji utopljenika [2].

Pri utapanju u slatkoj vodi, koja je hipotonična u odnosu na krv, voda prelazi alveolokapilarnu mem-

branu velikom brzinom i odlazi u cirkulaciju, uzrokujući hipervolemiju i hemodiluciju [3].

Kada morska voda, prilikom utapanja, uđe u pluća, tada zbog razlike osmotskih pritisaka so velikom brzinom prelazi iz pluća u krv, a voda iz krvi u pluća. Posledica je nagli razvoj plućnog edema, koji je praćen hemokoncentracijom, hipovolemijom i hipotenzijom. I slana i slatka voda u plućima ispiraju surfaktant iz alveola, te dolazi do njihovog kolapsa, gde nastaju multiple atelektaze sa stvaranjem desno-levog šanta [3,4].

Oko 10-15% utopljenika umire sa „suvim plućima”, jer reflektorni laringospazam i prestanak disanja sprečavaju ulazak vode u pluća. Ovakav način utapanja dešava se uglavnom kod mlađih osoba, u slučaju naglog ulaska u vodu (vagalni refleks). Ulazak vode u pluća smatra se komplikacijom utapanja koja može promeniti patofiziologiju i kliničku sliku, prolongirajući hipoksemiju i acidozu i dovesti do bitnih promena elektrolitskog balansa, promena volumena krvi, plućnog edema, kao i infekcije [2,5].

Bez obzira na mehanizam i mesto utapanja, dominantni poremećaj je akutna hipoksija, koja s progresivnom hiperkapnijom i acidozom dovodi do *cardiac arrest*-a i smrti utopljenika [6].

Opisane patofiziološke promene, potvrđene eksperimentalnim dokazima, rezultirale su verovanjem da su elektrolitski poremećaji dominantni mehanizam utapanja. Međutim, dokazano je da se evidentni poremećaji u elektrolitskom sastavu pojavljuju tek kad utopljenik aspirira veliku količinu vode, više od 22 ml/kg telesne težine i da ona zavisi više od količine aspirirane tečnosti nego od njene vrste [7].

Žrtve utapanja uglavnom razvijaju i hipotermiju, primarnu ili sekundarnu. Ako se utapanje desi u izuzetno hladnoj vodi (<5°C), hipotermija se razvija rapidno i obezbeđuje određenu zaštitu od hipoksije. Ovakvi efekti, kao i potvrđeno zaštitno hipotermijsko delovanje posle srčanog zastoja govore nam o značaju primene produženih mera resuscitacije kod utopljenika, jer hipotermija se ne smatra samo negativnim činiocem utopljenja [8].

Prva pomoć

Osobi koja se utopila se prilazi uz najveće mere opreza po sopstvenu sigurnost. Neki incidenti u dubokim vodama zahtevaju posebnu opremu za tretiranje medicinskih komplikacija, ali ipak mnoge žrtve mogu da budu spasene pomoću primene osnovnih tehnika održavanja života, kao što je vađenje iz vode i sukcija sadržaja iz disajnih puteva [3].

Rupe, strmine i podvodne prepreke, kao što su potopljeno drveće i mreže, mogu biti nevidljivi s obale. Pored toga, opasnost predstavljaju i podvodne struje ili odvodni kanali koji mogu nadvladati i najveštijeg plivača.

Ako se incident nije desio u plitkoj vodi sa stabilnim tlom, spasilac ne sme pokušati spasavanje ukoliko ne ispunjava sledeće kriterijume: da je odličan plivač; da nosi pojas za spasavanje; neophodno je prisustvo i drugih članovi spasilačkog tima [3].

Ukoliko spasilac ne ispunjava ove kriterijume, može i sâm postati žrtva. U slučajevima kad je utopljenik svestan a nalazi se blizu obale, potrebno je obezbediti čvrsto tlo, bez mogućnosti klizanja i pružiti pacijentu objekat za koji se može uhvatiti (granu, štap za pecanje, peškir) i tako ga privući obali.

Ukoliko je osoba koja se utapa previše udaljena, potrebno je baciti predmet za koji se može uhvatiti. Moguće je zakačiti plutajući čvrst objekat za konopac (pojas za spasavanje, lopta na naduvavanje i slično) i baciti ga utopljeniku. Ukoliko žrtva utapanja ne reaguje ili je previše udaljena, koristi se čamac ili se pliva do nje [5].

Kod utopljenika koji je skakao u vodu ili je povređen čamcem ili drugim plovnim objektom neophodno je posumnjati na povredu kičme, kao i kod utopljenika koji ne reaguju (naročito kod onih u plitkoj i toploj vodi). U slučaju moguće povrede kičme, cilj je stabilizovati glavu, vrat i leđa dok se pruža tretman. Važno je stabilizovati utopljenika dok je još u vodi i tek onda ga izvlačiti iz vode i istovremeno pokušati s ventilacijom.

Osoba koja se utapa najčešće je u paničnom strahu, kad izvodi nesvršishodne pokrete rukama kako bi se održala na površini vode. Pritom joj se menja težište tela, te ona u nekoliko navrata tone i izranja na površinu vode, redovno gutajući znatnu količinu vode i vazduha. Ulazak i minimalne količine vode u dušnik izaziva jake bolove u grudnom košu. Iznenadni prestanak disanja uslovljava snažno udisanje i kašalj. Ponovljeno otvaranje disajnih puteva, nažalost, uzrokuje nov ulazak vode u disajne puteve.

Ovakva dramatična situacija može potrajati, zavisno od mnogih činilaca, ponekad i desetak minuta. Ako je spasilac fizički slabija osoba, treba da sačeka u vodi, u neposrednoj blizini, dok se žrtva utapanja fizički iscrpi, i tek tada mu plivajući dolazi s leđa. Slab plivač utopljeniku prilazi plivanjem, ali po mogućnosti pomoću čamca, daske ili ako je blizu obala, dobacivanjem konopca ili pojasa za spasavanje. Utopljenik se izvlači hvatajući ga za ruku, kosu ili ispod pazuha [4,5].

Uvežbani spasilac će kod utopljenika koji ne diše već u vodi primeniti mere veštačkog disanja, primenjujući metodu usta na usta. Sumnja na povredu vratne kičme zahteva primenu okovratnika, takođe već u vodi, dok se evakuacija primenjuje tek kad se utopljenik postavi na dasku ili vakuum madrac [5,9].

Težinu stanja utopljenika određuje stepen ugroženosti njegovih vitalnih funkcija. Kod utopljenika kod kojih postoji stabilnost srčanog i disajnog sistema utvrđuje se stepen poremećaja svesti, visina krvnog pritiska, srčani ritam, kao i telesna temperatura. Prilikom skakanja u vodu mogu nastupiti tupe ozlede trbuha, glave, kao i vratne kičme [11].

Odmah pri izvlačenju utopljenika iz vode na obalu, neophodno je pregledati usnu šupljinu, te je, po potrebi, očistiti od trave, blata, kao i izvaditi zubnu protezu. Ako je moguće, najbolje bi bilo još na licu mesta uvesti nazogastričnu sondu, da bi se ispraznio želudac i da bi se smanjio rizik od vraćanja želudačnog sadržaja u pluća [5].

Osnovna životna potpora

Osnovni problem urgentne, hitne terapije utopljenika jeste nedostatak dovoljne koncentracije kiseonika u mozgu. Zbog toga je neophodno hitno uspostavljati prohodnost disajnih puteva. Davanje kiseonika sastavni je deo terapije pri utapanju. Sigurno je da se kod utopljenika koji ne dišu obavezno primenjuju mere obezbeđenja disajnog puta, veštačkog disanja ili, ako je prisutno medicinsko osoblje, endotrahealna intubacija i veštačka ventilacija utopljenika. Masaža srca se može izvoditi tek kada je utopljenik izvučen na obalu ili na neku čvrstu podlogu [5,11].

Mere osnovne životne potpore u osnovi se ne razlikuju od osnovnih standarda u reanimaciji [4,5,12]. Dobar plivač može započeti ventilaciju usta na usta još u vodi, dok se masaža srca izvodi tek kada se utopljenik izvuče iz vode. Svakog utopljenika treba tretirati kao da ima povredu vratnog dela kičme. Zbog toga je u ovom slučaju neophodno utopljenike postaviti na ravnu dasku ili čvrstu podlogu, lagano podići donju vilicu i blago zabaciti glavu unazad, dok drugi član reanimacionog tima drži fiksiran vrat i grudni koš. Novija istraživanja pokazuju da je spolažnija kompresija grudnog koša superiornija od Hajmlichovog manevra u stvaranju povišenog intratorakalnog pritiska, koji bi pomogao u eliminaciji stranog tela [12,13].

Ukoliko ne postoje znaci cirkulacije, preporučuje se korišćenje automatskog spoljašnjeg defibrilatora (AED) kod utopljenika starijih od 8 godina. U slučaju prateće hipotermije, potrebno je izvesti maksimalno tri elektrošoka. Ukoliko se ne pokažu uspešnim, nastaviti sa ABC merama reanimacije (A - *airway*, B - *breathing*, C - *circulation*), sve dok se telesna temperatura ne podigne na preko 30 °C, pa je tek onda potrebno nastaviti s defibrilacijom. Kod svakog utopljenika pretpostavlja se prisustvo hipotermije, te je neophodno mere osnovne životne potpore (masaže srca i ventilacije) izvoditi produženo [8,12,14].

Mere osnovne životne potpore najčešće se počinju u prisustvu nemedicinskog osoblja (osim ako se nisu slučajno zadesili na mestu nesreće), s malo medicinske opreme ili bez nje. Primenom mera osnovne životne potpore od nemedicinskog osoblja pokušava se kupiti vreme do dolaska stručnih, hitnih medicinskih ekipa. Izvođenjem odgovarajuće resuscitacije najčešće je ključno za ishod preživljavanja utopljenika i sprečavanje ireverzibilnih anoksičnih oštećenja mozga [15].

Osnova mera osnovne životne potpore jeste dopremiti kiseonik i vršiti masažu srca. To bi značilo da kod svakog unesrećenog treba početi s veštačkim disanjem i obavezno s masažom srca. Novija istraživanja potvrđuju značaj čak i izvođenja samo masaže srca kompresijama grudnog koša. Ovo je bitno u situacijama kod kojih nemedicinsko osoblje koje ukazuje prvu pomoć nije edukovano i ne zna da primeni nijedan način ventilacije, što je za utopljenika od vitalnog značaja [16,17].

Napredna životna potpora kod utopljenika

Pre započinjanja mera osnovne životne potpore neophodno je što bezbednije izvući utopljenika vodeći računa o povredi vratne kičme i sprovodeći mere njene stabilizacije. Istovremeno s izvlačenjem, inicijalno pregledati bolesnika i započeti s ventilacijom ukoliko utopljenik ne diše ili neadekvatno diše [5,18].

Osnova napredne životne potpore jeste uspostavljanje adekvatne ventilacije, čime se doprema unesrećenom neophodan kiseonik. Savremena literatura i praksa ne podržavaju pokušaje spasilaca da se izbacir aspirirana tečnost jer se verovatno već apsorbovala u cirkulaciju. Ako postoji mogućnost, trebalo bi očistiti usnu duplju i disajne puteve od grubljih stranih elemenata, ukoliko postoje.

Zlatni standard u obezbeđivanju disajnog puta jeste endotrahealna intubacija i ventilacija pozitivnim pritiskom sa 100-postotnim kiseonikom. Ukoliko intubacija nije moguća, bitna je i bilo kakva ventilacija: na ličnu masku, samoventilirajući balon (s priključkom za kiseonik), laringealna maska ili kombitubus [10,12].

Ukoliko je bolesnik bez pulsa, započeti s masažom srca, a prekide u masaži svesti na minimum. Bolesniku se zatim plasira venska linija i priključuje se na monitor. Ukoliko je ritam šokabilan, primeniti odgovarajuće elektrošokove u lečenju ventrikularne

fibrilacije (osim u slučaju hipotermije, kada se defibrilacioni (DC) šok odgađa do porasta temperature iznad 30° C). Ukoliko je bolesnik u arestu, primenjuje se i medikamentna terapija po protokolima za naprednu životnu potporu. Nadoknada volumena se sprovodi kristaloidima i koloidima prema tečnosti u kojoj se dogodilo utopljenje [18-20].

Transport bolesnika započinje odmah po izvlačenju, a navedene mere se primenjuju u transportu. Utopljenik se i za vreme resuscitacije mora utopli, infuzioni rastvori moraju biti zagrejani, jer se svako utopljenje smatra kao hipotermija. Plasirati nazogastričnu sondu i urinarni kateter. Mere napredne životne potpore se kod utopljenika izvode produženo, zbog verovatne hipotermije, započinju na licu mesta, traju tokom transporta, a po potrebi nastavljaju u bolnici [8,20,21].

Protokol zbrinjavanja utopljenika

1. Hitna evakuacija utopljenika iz vode, na najbezbedniji način.

2. Ukoliko se sumnja na povredu kičme, sprovodi se linijska stabilizacija i imobilizacija daskom, uz primenu sledećeg protokola:

- Ukoliko je utopljenik okrenut licem nadole, potrebno je stabilizovati glavu i vrat, okrenuti ga, uz pridržavanje leđa i stabilizaciju vrata i glave.
- Ukoliko nema disanja, započeti veštačko disanje, koristeći džepnu masku.
- Održavati glavu i vrat u liniji s kičmom, uvući dasku ispod utopljenika i pričvrstiti trakama trup i noge.
- Staviti vratni i glaveni imobilizacioni okovratnik.
- Dovući dasku do obale ili ivice bazena i izvući utopljenika iz vode.

3. Ukoliko se ne sumnja na povredu kičme, položiti utopljenika na levu stranu, da bi se drenirao strani sadržaj.

4. Što je brže moguće, uspostaviti vazdušni put i započeti ventilaciju pozitivnim pritiskom sa 100-percentnim kiseonikom (endotrahealna intubacija –zlatni standard).

5. Ukoliko utopljenik nema pulsa i ne diše, stariji je od osam godina i teži od 25 kg, primeniti masažu srca kompresijom grudnog koša (defibrilacioni šok po potrebi, to jest po inicijalnom srčanom ritmu).

6. Plasirati venski put i monitorisati bolesnika.

7. Započeti s medikamentnom terapijom i nadoknadom volumena.

8. Utopli ga.

9. Plasirati nazogastričnu sondu i urinarni kateter.

10. Transportovati pacijenta što je brže moguće, nastavljajući resuscitaciju tokom transporta.

Preventivnim merama i edukacijom može se smanjiti incidencija utapanja, a obukom građana i profesionalnog nemedicinskog osoblja (policajci, vatrogasci, brodari, spasioci) za izvođenje mera osnovne životne potpore može se smanjiti smrtnost, posledice hipoksičnog oštećenja mozga i povećati preživljavanje od utapanja. Obezbeđivanje ventilacije i

spoljašnje masaže srca od vitalnog su značaja u ovom stadijumu zbrinjavanja za poboljšanje ishoda i smanjenje neuroloških posledica. Izvođenje mera osnovne životne potpore od nemedicinskog osoblja ključna su karika u preživljavanju i „kupovini vremena” dok ne stignu profesionalne ekipe. Dobro organizovana, opremljena i obučena prehospitalna ur-

gentna služba (u gradovima na rekama i morima specijalizovane ekipe s čamcima na vodi) koja će obezbediti sve neophodne mere više životne potpore sledeća je neophodna karika u zbrinjavanju utopljene osobe, a konačno zbrinjavanje se pruža u jedinicama intenzivne terapije.

Literatura

1. Peden M, McGee K. The epidemiology of drowning worldwide. *Inj Control Saf Promot* 2003;10:195-9.
2. Cummings P, Quan L. Trends in unintentional drowning: the role of alcohol and medical care. *JAMA* 1999;281:2198.
3. Ibsen LM, Koch T. Submersion and asphyxial injury. *Crit Care Med* 2002;30(11 Suppl.):S402-S408.
4. Smyrnios N, Irwin RS. Near-drowning. In: Rippe JM, Irwin RS, Fink MP, Cerra FB, eds. *Intensive care medicine*. 3rd ed. Boston: Little Brown; 1996. p. 702-8.
5. Hasibeder WR. Drowning. *Curr Opin Anaesthesiol* 2003; 16:139-46.
6. Lalević P. *Anesteziologija*. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1996.
7. Bradley ME. Near-drowning: pathophysiology and treatment. In: Strauss RH, ed. *Diving medicine*. New York: Grune and Stratton; 1976. p. 317-27.
8. Curley FJ, Irwin RS. Disorders of temperature control: hypothermia. In: Rippe JM, Irwin RS, Fink MP, Cerra FB, eds. *Intensive care medicine*. Boston: Little Brown; 1996. p. 843-59.
9. Sibert JR, Lyons RA, Smith BA, Cornal P, Sumner V, Craven MA, et al. Prevention deaths by drowning in children in the United Kingdom: have we made progress in 10 years? Population based incidence study. *BMJ* 2002;324:1070-1.
10. Jovanović L, Milić S, Petrović V. Endotrahealna intubacija u terenskim uslovima. *Med Danas* 2008;7(4-6):173-80.
11. Gvozdenović Lj, Kolak R, Gavrilović S, Pjević M, Gačić N, Mačvanin Đ. Reanimacioni postupci u toku srčanog zastoja traumatizovanih: prehospitalni period. *Anaesthesiol Jugosl* 2000; 23(1-2):70-2.
12. Pavlović AP. *Kardiopulmonalno cerebralna reanimacija*. Priština: Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini; 2004.
13. Safar P. Cerebral resuscitation after cardiac arrest: research initiatives and future directions. *Ann Emerg Med* 1993;22:234.
14. Peberdy MA, Ornato JP. Progress in resuscitation: an evolution, not a revolution. *JAMA*. 2008;299:1188-90.
15. Adrie C, Cariou A, Mourvillier B, Laurent I, Dabbane H, Hantala F, et al. Predicting survival with good neurological recovery at hospital admission after successful resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest: the OHCA score. *Eur Heart J* 2006;27:2840-5.
16. Bobrow BJ, Clark LL, Ewy GA, et al. Minimally interrupted cardiac resuscitation by emergency medical services for out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2008;299:1158-65.
17. Meyer AD, Cameron PA, Smith KL, McNeil JJ. Out-of-hospital cardiac arrest: Australian study. *MJA* 2000;172:73-6.
18. Orłowski JP, Szpilman D. Drowning: resuscitation and reanimation. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:627-46.
19. Young KD, Seidel JS. Pediatric cardiopulmonary resuscitation: a collective review. *Ann Emerg Med* 1999;33(2):195-205.
20. Hollenberg J, Herlitz J, Lindqvist J, Riva G, Bohm K, Rosenqvist M, et al. Improved survival after out-of-hospital cardiac arrest is associated with an increase in proportion of emergency crew-witnessed cases and bystander cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 2008;118:389-96.
21. Ho NC, Bunch TJ, White RD, Packer DL. Long-term outcomes after successful early defibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349:1777.

Summary

Introduction

Drowning is a leading preventable cause of unintentional morbidity and mortality. The dominant pathophysiological mechanism of drowning includes the development of acute hypoxia.

First aid

The rescue procedure of a drowning person includes careful pulling the victim out of the water, examination, maintenance of the airways passable and urgent transfer to hospital.

Basic life support

The first and most important treatment option of a drowning victim is the provision of ventilation which increases the chances of survival. As soon as the unresponsive victim is removed from the water, the lay rescuer should immediately begin chest compressions and provide cycles of ventilations and compressions. Some

recent investigations have revealed that exterior compression of the chest is a necessary measure even in a situation when bystanders cannot provide airway. It is recommended to train bystanders to provide basic life support and apply automated external defibrillator in a drowning person whenever indicated and as early as possible.

Advanced life support

In drowning, the victim with cardiac arrest requires advanced life support, including an early intubation. Extended medical measures, which are primarily provided by medical professionals, include cervical spine immobilization in case a spinal injury is suspected, or, establishment of the ventilation with oxygen, emergency transport, application of reanimation and advanced vital support measures.

Key words: Drowning; First Aid; Emergency Treatment; Resuscitation; Advanced Cardiac Life Support; Transportation of Patients

Rad je primljen 23. III 2009.

Prihvaćen za štampu 4. V 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:1-2:64-67.

Klinički centar Niš
Klinika za očne bolesti¹
Institut za patologiju²

Pregledni članak
Review article
UDK 617.71-07
DOI: 10.2298/MPNS1102068S

DIJAGNOSTIKA SUVOG OKA

DIAGNOSTICS OF DRY EYE

Gordana STANKOVIĆ BABIĆ¹, Jasmina GLIGORIJEVIĆ² i Gordana ZLATANOVIĆ¹

Sažetak – Suvo oko je multifaktorsko oboljenje suza i okularne površine koje rezultira simptomima diskomfora, smetnjama vida, nestabilnim suznim filmom i potencijalnim oštećenjem okularne površine. Konačno postavljanje dijagnoze suvog oka rezultat je prikupljanja različitih podataka dobijenih u toku više dijagnostičkih postupaka. Dijagnostika suvog oka obuhvata izvođenje niza kliničkih metoda i laboratorijskih testova. U radu su prikazani neki od postupaka koji se koriste u dijagnozi suvog oka. Biomikroskopija s objektivnim testovima za proveru suznog filma (Schirmer I, rose bengal, vreme prekida prekornealnog suznog filma), proveravanje kornealne osjetljivosti i impresiona citologija konjunktive predstavljaju optimum dijagnostičkih procedura suvog oka u svakodnevnom radu. Kombinacija kliničkih i patohistoloških metoda pregleda prednje okularne površine put je ka kvalitetnoj i tačnoj dijagnozi suvog oka.

Ključne reči: Sindrom suvog oka; Dijagnoza; Bolesti suznog aparata; Bolesti rožnjače; Suze

Uvod

Suvo oko je multifaktorsko oboljenje suza i okularne površine, koje rezultira simptomima diskomfora, smetnjama vida, nestabilnim suznim filmom i potencijalnim oštećenjem okularne površine. Može biti udruženo s povećanom osmolarnosti suznog filma i inflamacijom okularne površine (*The International Dry Eye Workshop, 2007*) [1].

Madridska tripl klasifikacija suvog oka, kako navodi Petriček, najšira je klasifikacija suvog oka [2]. Uključuje čitav niz uzroka ovog oboljenja, a za kriterijume koristi: etiopatogenezu, pogođenost žlezda i težinu bolesti. Prema etiopatogenezi, postoji suvo oko zavisno od godina života, hormonskih uticaja, farmakološko suvo oko, suvo oko druge etiologije (imunopatsko, hiponutriciono, inflamatorno, traumatsko, neurološko i nadražajno). Prema pogođenim žlezdama, postoji suvo oko s vodeno-seroznim deficitom, deficitom lipida, deficitom mucina, epiteliopatijom i zahvatanjem drugih egzokrinih žlezda. Prema težini, postoji suvo oko 1. stepena – postoje simptomi suvog oka, bez značajnih kliničkih znakova; 2. stepena – postoje reverzibilni klinički znaci, poput kornealnih bojenja i hiperemije; 3. stepena – postoje ireverzibilne sekvele suvog oka (ožiljne promene i leukom) [2].

Nakon Delfi panel studije dakriologa i eksperata iz oblasti suvog oka 2006. godine, predložen je nov naziv za problem suvog oka – disfunkcionalni sindrom suza (DTS), izvršena je klasifikacija suvog oka (DTS bez/sa bolestima kapačnih rubova i DTS s narušenom distribucijom i klirensom suza) i predložene internacionalne smernice za terapiju suvog oka, *International Task Force (ITF)* [3,4].

Duži životni vek populacije rezultira povećanim brojem pacijenata sa suvim okom heterogene etiologije [5]. Najčešće se ispoljava kombinovano dejstvo sledećih faktora: smanjena sekrecija suza u starijem

životnom dobu; hormonski uplivi na suznu žlezdu, posebno kod žena u menopauzi; poremećaji suznog filma u skladu s promenama vrednosti nekih biohemijskih parametara krvi (glukoza, urea, kreatinin); upotreba nekih medikamenata (beta blokatori, diuretici, antiholinergici, antiaritmici, antihistaminici, antidepressivi, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, estrogen i slično) [6]; reumatske bolesti (među njima najčešće reumatoidni artritis, sistemski lupus, sistemska skleroza) [7]; primarni ili sekundarni Sjögrenov sindrom [8,9]. Navedenim se pridružuju uticaji makro i mikro klimatskih faktora sredine na kvalitet suznog filma, pojačan vidni napor – čitanje, rad pred kompjuterom i slično [5].

Široki spektar etiologija i individualnost pacijenata ne upućuje na univerzalno terapijsko rešenje problema suvog oka. Preparati veštačkih suza osnova su terapije suvog oka [10]. Kombinovani s farmakološkim i nefarmakološkim modalitetima terapije, a prema preporukama stepenastog tretmana suvog oka grupe svet-skih eksperata iz 2007. godine [11], treba da kontrolišu simptome bolesti suvog oka, uspore tok prirodne progresije bolesti i spreče teške komplikacije [12].

Dijagnostika suvog oka nije uvek laka i jednostavna, s obzirom na postojanje različitih formi suvog oka, kao i drugih oboljenja konjunktive i rožnjače vrlo slične simptomatologije u svom kliničkom ispoljavanju. Konačno postavljanje dijagnoze suvog oka rezultat je prikupljanja različitih podataka dobijenih u toku više dijagnostičkih postupaka [13].

Suvo oko – dijagnostičke metode

Tri su relevantna činioca za postavljanje dijagnoze suvog oka: okularni diskomfor, potreba za veštačkim suzama i smetnje vida [3,4].

Okularni diskomfor obuhvata nespecifičnu simptomatologiju kod obolelih: osećaj stranog tela, peckanje, bockanje u očima, fotofobiju, crvenilo, suvo-

Skrćenice

DTS	– disfunkcionalni sindrom suza
IC	– impresiona citologija
TBUT	– <i>Tears Break Up Time</i>
NIBUT	– <i>Non Invasive Break Up Time</i>
HCE	– humane kornealne epitelne ćelije
CIC	– impresiona citologija konjunktive

ću, zamor očiju s povremenim zamagljenjem vida. Tegobe se mogu pogoršati u toku dana, zbog porasta evaporacije suznog filma i dekompenzacije na uslove sredine (smanjena vlažnost vazduha, klimatizacija radnih prostorija, veštačko osvetljenje, rad ispred kompjutera, dejstvo prašine, vetra, sunca za rad na otvorenom). Kod dijabetičara i pacijenata sa kornealnom neuropatijom drugog porekla, zbog gubitka kornealne senzitivnosti, objektivni klinički znaci mogu postojati i bez subjektivnih tegoba i obrnuto, oštećenje okularne površine može da postoji u odsustvu simptoma suvog oka [14].

Za skrining populacije na suvo oko s određivanjem prevalencije, proveru uticaja lekova na kvalitet suznog filma i efikasnost primenjene terapije za suvo oko koriste se različiti upitnici sa 11, 16, 25 pitanja [15]. Jedan od kraćih upitnika, senzitivan i specifičan za klasifikovanje individualnog statusa suvog oka je takozvani SANDE test (*Symptom Assessment in Dry Eye – SANDE*) autora Schaumberg D.A. i saradnika (2007), koji predstavlja procenu simptoma suvog oka na bazi vizuelne analogne skale (*visual analog scala – VAS*), uz mogućnost kvantitativne provere frekvencije i težine simptoma suvog oka [16].

Klinička ispitivanja suvog oka obuhvataju: biomikroskopiju, test vreme prekida prekornealnog suznog filma (*Tear Break Up Time-TBUT, Non-Invasive Break Up Time-NIBUT*), Schirmer test, bojenje okularne površine vitalnim bojama (najčešće rose bengalom i fluoresceinom), reflektivnu i video-menskometriju, kornealnu termografiju i proveru „funkcionalne vidne oštine” [13,17–29].

Od laboratorijskih testova u dijagnostici suvog oka primenjuju se: fluorofotometrija, određivanje osmolarnosti suza, hemijske analize suza, evaporimetrija, meibometrija, test „suzna paprat”, brojanje peharastih ćelija konjunktive, impresiona citologija (IC), IC kombinovana s elektronskom mikroskopijom (ICSEM), *flow* citometrija [18,21].

Pomoću biomikroskopskog pregleda traže se objektivni klinički znaci suvog oka: hiperemija konjunktive, smanjen suzni meniskus, povećan suzni debrisi i gubitak kornealnog sjaja na interpalpebralnoj površini oka, zatim penušava sekrecija u uglovima međukapalnog prostora i keratitis filamentozna.

Test vreme prekida prekornealnog suznog filma opisao je Norn 1969. godine, a modifikovali Lemp & Holly (1970) i Lemp & Hamill (1973) [23]. Izvodi se prebojavanjem suznog filma fluoresceinom, a meri vremenski interval između treptaja i uočavanja prvih suvih mesta (tamnih mrlja) na prekornealnom suznom filmu. Preračunava se srednja vrednost tri uzastopna merenja. Test je pogodan za proveru stabilnosti suznog filma – adekvatnosti sekrecije mucina. Baziran

je na rapidnoj istanjenosti suznog filma zbog evaporacije vode i narušavanja površne tenzije okularne površine. TBUT normalno iznosi 30 sekundi za odraslu osobu [30], a varira u rasponu od 15 do 45 sekundi [13]. Vrednosti manje od 10 sekundi su patološke i odlika su suvog oka. Posledica su insuficijentne sekrecije suza ili deficita mucina ukoliko je odgovarajuća količina vode i elektrolita. Tada se inspekcijom na biomikroskopu traže mukusna vlakna u donjem fornixu, a ukoliko se ne nađu, radi se biopsija nazalne konjunktive i proverava stanje sekrecije peharastih ćelija [31].

NIBUT meri vreme potrebno za prekid kontinuiteta superficijalnog, lipidnog sloja između treptaja, a *Tear Thinning Time (TTT)* vreme potrebno da se suzni film istanji između treptaja. Mala je razlika između ovih parametara, a odvojeni su samo iz akademskih razloga. Stabilnost suznog filma se smanje s godinama života, a vrednosti manje od 10 sekundi odlika su suvog oka. NIBUT može da se kombinuje s interferometrijom, neinvazivnom metodom provere debljine i fluidnosti lipidnog sloja suznog filma [18]. Metoda se koristi za skrining i evaluaciju suvog oka, selekciju pacijenata za punktalnu okluziju i analizu patofiziologije lipidnog sloja zajedno s meniskometrijom [22].

Schirmer test I i II jedan je od najstarijih testova za proveru suznog filma. Nosi naziv po autoru (Schirmer), a meri bazalnu i refleksnu sekreciju suza. Izvodi se uzanom trakom tankog filter papira (beli ili lakmus papir) odgovarajućih karakteristika. U kontaktu s okularnom površinom, papir apsorbira suze, a dužina nakvašenog papira za vreme od 5 minuta indikator je suznog volumena, to jest lakrimalne sekrecije [17,23]. Pri normalnoj sekreciji suza, više od 1,5 cm ovog papira treba da je vlažno, a ako je ovlažen manji deo, reč je o hiposekreciji. Pri izvođenju Schirmerove probe ne vrši se površinska anestezija, jer bi se njome isključila refleksna sekrecija suza, a ako je oko anestezirano, meri se samo osnovna sekrecija suza. Blagojević (2004) preporučuje izvođenje Schirmer I testa i daje sledeće tumačenje: nakvašenost specijalnog filter papira manja od 5 mm upućuje na dijagnozu suvog oka, dok vrednosti od 6 do 10 mm ukazuju na problem suvog oka [24].

U literaturi se navodi dosta nedoumica u vezi s validnošću i načinom izvođenja Schirmerovog testa (s lokalnom anestezijom ili bez nje), te tumačenjem dobijenih vrednosti. Ima autora koji predlažu obaveznu upotrebu lokalnog anestetika [14,31]. Ipak, niske vrednosti Schirmerovog I testa s iniciranom refleksnom sekrecijom suza potvrđuju postojanje veoma suvog oka u poređenju s marginalnim suvim okom [18]. U literaturi se pominju još i lažnopolozitivni-lažnonegativni rezultati Schirmerovog testa [32]. Lamberts DW i saradnici (1979) navode da čak 15% normalnih očiju ispitanika ima vrednosti Schirmerovog testa <3 mm, Wright&Meger (1962) da je 17% normalnih očiju s vrednostima Schirmerovog testa <5 mm, a Farrell i saradnici (1992) da je 32% suvih očiju s vrednostima Schirmer testa >5 mm. Na niske vrednosti Schirmer testa mogu da utiču i redukovana kornealna osetljivost kod

veoma teškog oblika suvog oka, kao i snižena kornealna osetljivost nakon refraktivne hirurgije [18]. Bez obzira na neslaganja u vezi s izvođenjem i tumačenjem rezultata Schirmerovog I testa, on se koristi u svakodnevnom radu.

Reflektivna i video-meniskometrija daju kvantitativne informacije o suznom filmu, merenjem poluprečnika zakrivljenosti suznog meniskusa fotografskim i video-tehnikama. Meniskometrijom je omogućen monitoring suznog volumena, suznih promena nakon ukapavanja kapi, s analizom promena suznih supstituenata, efikasnosti lakrimalne drenaže i potencijala kanalikulusa posle spontanog pomeranja punktalnog čepa [18,22,25].

Različita bojenja okularne površine i suznog filma mogu doprineti boljoj diferencijaciji oboljenja epitela, promeni sastava suznog filma, određivanju totalnog suznog volumena i protočnosti lakrimalnog sistema. Od vitalnih boja, fluorescein natrijum 2% se dobro toleriše, uzrokuje minimalnu iritaciju i češće se od ostalih koristi za evaluaciju suznog filma ili detekciju epitelnih defekata okularne površine. Korišćenje rastvora *Lissamin green* 1% zastupa Norn (1973), ne iritira oko kao rose bengal, prebojava mrtve, devitalizujuće ćelije i takozvana *cell to cell junction disruption* [31]. *Rose bengal* (RB) derivat je fluoresceina, prebojava devitalizirane ćelije, mucin, keratinizirale površne epitelne ćelije rožnjače i konjunktive (Norn, 1962). U saopštenju Feenestre i Tsaga (1992) saznaje se da se ovom bojom prebojavaju i normalne epitelne ćelije u slučaju manjka mucina kojim su prekrivene. *Rose bengal* je superiorniji u odnosu na fluorescein u rasvetljavanju suvih oblasti okularne površine i keratinizacije. Kako je aplikovanje boje praćeno bolnim senzacijama, preporučuje se korišćenje ove vitalne boje u vidu impregnata 1% rastvora boje na filter papiru s lokalnim anestetikom. Za suvo oko su tipična punktalna ili slivena područja boje, obično interpalbarnal oblasti rožnjače i vežnjače [23]. Vršeno je paralelno ispitivanje efekata vitalnih boja *lissamin green* i *rose bengal* na proliferaciju humanih kornealnih epitelnih ćelija (HCE) *in vitro* u trajanju od 10 minuta. Pokazalo se da *rose bengal*, za razliku od lizamina, boji normalno proliferišuće HCE ćelije i preporučeno je korišćenje obe vitalne boje, to jest lizamina posle bojenja rose bengalom [33]. Prebojavanje okularne površine fluoresceinom i rose bengalom predstavlja optimum u svakodnevnom kliničkom radu.

Kornealna termografija daje informacije o slojevima suznog filma beskontaktnim merenjem kornealne temperature infracrvenim radijacionim termometrom (*Thermal Vision Laird 3*, Nikon, Japan) u prostoriji konstantne temperature (25,5°C), vlažnosti (30%) i osvetljenosti. Obim treptanja je značajno povišen kod pacijenata sa suvim okom, uprkos relativno stabilnoj temperaturi rožnjače. Zaključeno je da termosenzitivna C-vlakna rožnjače mogu da iniciraju refleks treptanja signalizacijom evaporativnog hlađenja ili sušenja rožnjače [29].

Merenje „funktionalne vidne oštine” odnosi se na proveru vidne oštine za vreme produženog perioda otvorenih očiju 10–20 sekundi bez treptanja, s merenjem regularnosti okularne površine kornealnim topo-

grafom. Kod pacijenata sa suvim okom, postoji značajno sniženje funkcionalne vidne oštine i porast indeksa površne regularnosti dobijene kornealnim topografom. Kada se pacijent žali na smanjenu vidnu oštrinu, treba primarno utvrditi objektivnu refrakciju oka, ali i funkcionalnu vidnu oštrinu [20]. Po mogućstvu, trebalo bi je kombinovati s merenjem *wavefront* aberacija, koje su značajne za dijagnostiku i praćenje terapije suvog oka ili planiranje refraktivne hirurgije [26].

Od laboratorijskih metoda za dijagnostiku suvog oka u primeni su:

Fluorofotometrija – indirektna metoda za merenje produkcije i protoka suza na principu postepene dilucije rastvora fluoresceina dotokom suza [13].

Osmolarnost suza – predstavlja laboratorijsku proceduru koja bi mogla da se razvije u jednostavan klinički test za procenu lakrimalne funkcije i bude zlatni standard za otkrivanje suvog oka. Određivanje koncentracije natrijum-hlorida predstavlja osmolarnost suza. Mikropipetom se uzima uzorak suza uz minimalnu refleksnu sekreciju, uvodi u tačku mržnjenja osmometra i čita osmolarnost suza. Kod disfunkcija Meibomovih žlezda (MGD), tiroidne bolesti, deficita vodenog sloja suznog filma i nosioca kontaktnih sočiva, postoji povećana osmolarnost suza [23].

Meibometrija je minimalno invazivna kvantitativna metoda procene meibuma. Specijalno prilagođenim sistemom koji drži Goldmanov aplanacioni tonometar dobija se uljani imprint s rubova kapaka, koji se zatim procenjuje kvalitativno prema regularnosti, homogenosti i denzimetrijski [18,27]. Meibomove žlezde mogu da se posmatraju i everzijom kapaka s retroiluminacijom, uz korišćenje odgovarajućeg svetlosnog izvora, dok se meibografijom detektuju takozvani *gland drop out* [27].

Evaporimetrija suza je teška laboratorijska tehnika, bazirana na tehnologiji preuzetoj od merenja evaporacije kože [18]. Evaporacija suza je u funkciji temperature, vlažnosti i brzine vazduha. Mathers i saradnici su preračunavali evaporaciju suza na osnovu povećanja vlažnosti vazduha male, zatvorene komore, ispunjene suvim vazduhom [28].

Prve hemijske analize suza publikovali su Fourcroy i Vauquelin još 1791. godine [34]. Iz suza je moguće uraditi sledeće analize: elektroforezu proteina suza, određivanje nivoa glukoze, mangana [34], merenje lizozima na difuzionom agru [35], određivanje laktoferina pomoću Lactoplate® testa (*Eagle Vision*, USA) [18], nivoa *Epidermal Growth Factor* (EGF) i aquaporina 5 (AQP5) specifičnom ELISA procedurom. Nivoi laktoferina i epidermalnog faktora rasta značajno su niži kod pacijenata sa suvim okom [36].

Svojstvo kristalizacije suza iskorišćeno je za otkrivanje poremećaja suznog filma. U skladu je s količinom proteina u suzama. Kada kap suza ispari i osuši se na predmetnom staklu, formiraju se različite figure slične paprati, takozvana suzna paprat (*ferning test*). Zbog redukovanog sadržaja proteina u suzama, osobe sa suvim okom pokazuju drugačije modele figura suzne paprati. Razvijen u jednostavnu kliničku tehniku, u korelaciji je s kliničkim statusom bolesti i predstavlja objek-

tivni vodič za praćenje efekata terapije suvog oka u specifičnim slučajevima [18,23].

Brojanje peharastih ćelija konjunktive na jedinici površine svrsishodno je u dijagnostici suvog oka, posebno ako je suvo oko uslovljeno deficitom mucina. Pecharaste ćelije raspoređene su neravnomerno na površini konjunktive, više u donjoj nego u gornjoj polovini, prosečne gustine 1 000 i 56 000 ćelija mm². Gustina peharastih ćelija se povećava idući od limbusa i ekspaniranog dela bulbarne konjunktive ka palpebralnoj konjunktivi [13,37].

Osim biopsije konjunktive, za ispitivanje promena konjunktive na ćelijskom nivou koristi se i impresiona citologija konjunktive (CIC) [18]. Egbert i saradnici dokumentovali su korišćenje specijalnih filtera u detekciji gustine peharastih ćelija kod pacijenata sa suvim okom. Millipore filter papir, biološki inertan, sa supmikroskopskim porama, isečen na dimenzije 2 x 6 mm (MF-Millipore, tip VS) [38], nežno se osloni na prethodno anestetiziranu okularnu površinu (bulbarnu, tarzalnu vežnjaču) u trajanju od nekoliko sekundi, kako bi adherirao fini sloj superficijalnog, epitelnog tkiva konjunktive. Imprint se zatim fiksira, boji i vizuelizuje direktnom, svetlosnom mikroskopijom. Deset morfoloških parametara impresionih uzoraka – odnos kohezivnosti epitelnih ćelija, stepen skvamozne metaplazije, stepen keratoze, učestalost jedarnih promena, tip jedarne promene, gustina peharastih ćelija, morfologija peharastih ćelija, količina mukusa, morfologija mukusa i prisustvo ćelija zapaljenja, nakon semikvantitativne analize, izražavaju se kao IC skorovi. Pomoću metode se procenjuje gustina populacije peharastih ćelija i konjunktivna skvamozna metaplazija, kao drugi indeks zdravlja konjunktive i integriteta [18,38,39].

Proučavanje površine konjunktivne može da se sprovede i kombinovanom metodom impresione citologije sa skening elektronskom mikroskopijom (ICSEM), koja je novijeg datuma, prvi put je saopštena 2007. godine. Prednost ove metode je uočavanje oštećenja epitela konjunktiva narušenim suznim filmom pre nego što se

epitelijalna oštećenja dese i detektuju optičkim mikroskopom [40].

Flow citometrija (*Flow cytometry*, FCM) prvi put je primenjena u hematologiji i imunologiji sedamdesetih godina prošlog veka. Eksplozija okularne površine uključuje procenu adherencije ćelijskih tipova u malom broju, biopsija konjunktive ili *brush* citologija. Ne sprovodi se rutinski zbog invazivnog karaktera. Primenjena je 1997. godine na analizu CIC s ciljem da razjasni poremećaje okularne površine, zatim radi praćenja efekata lekova ili ispitivanja njihove toksičnosti. Tri glavne, patološke, interesne sfere ove metode su alergija, simptomi suvog oka, lekovima izazvani poremećaji okularne površine [41].

Dijagnoza suvog oka bazirana je na dobrom poznavanju kliničke slike, korišćenju odgovarajućih kliničkih metoda i laboratorijskih procedura. Od kliničkih metoda izvode se biomikroskopija sa Schirmerovim I testom, vreme prekida prekornealnog suznog filma i bojenje rose bengalom, po mogućnosti i esteziometrija. Od navedenih patohistoloških metoda, za sagledavanje epitela konjunktive preporuka je da se koristi brža i jeftinija metoda CIC u odnosu na sporiju a skuplju kombinovanu metodu impresione citologije sa skening elektronskom mikroskopijom konjunktive. Impresiona citologija konjunktive omogućava skrining test za ugrožene starosne grupe i osobe s rizikom za razvoj sindroma suvog oka.

Zaključak

Dijagnostika suvog oka obuhvata dobro poznavanje kliničke slike, uz korišćenje odgovarajućih kliničkih metoda i laboratorijskih procedura. Optimum dijagnostičkih procedura za suvo oko predstavlja kombinovanje kliničkih metoda (biomikroskopija, Schirmer I, *rose bengal*, vreme prekida prekornealnog suznog filma, esteziometrija) s impresionom citologijom konjunktive.

Bolje poznavanje patofiziologije i dijagnostike suvog oka omogućava kvalitetniju i delotvorniju terapiju suvog oka, na dobrobit oko 15% celokupne populacije koja pati od nekog poremećaja ravnoteže suznog filma.

Literatura

1. Perry HD. Dry eye disease: path physiology, classification, and diagnosis. *Am J Manage Care* 2008;14:S79-S87.
2. Petriček I. Dry eye. *Int Ophthalmol* 2008;28(Suppl 1):18-30.
3. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, Lee MS, Chuck RS, McDonnell PJ, et al. Dysfunctional tear syndrome a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:900-7.
4. Wilson SE, Stulting RD. Agreement of physician treatment practices with international task force guidelines for diagnosis and treatment of dry eye disease. *Cornea* 2007;26:284-9.
5. Stanković Babić G, Zlatanović G, Cekić S. Sjögren i non Sjögren suzni deficit. *Balneoclimatologia* 2002;26(Suppl 2):95-8.
6. Stanković Babić G. Oko i bubreg. U: Strahinjić S, i sar. *Nefrologija: principi i praksa*. Niš: Medicinski fakultet Niš; 2002. str. 443.
7. Zlatanović G, Stanković Babić G, Smiljković V, Marković Z, Stanković A, Veselinović D. Učestalost prednjeg uveitisa u bolesnika sa seronegativnim spondiloartropatijama. *Acta Med Median* 1999;1:78-83.
8. Živković S, Zlatanović G, Stanković Babić G, Jovanović P, Katić V. Nova saznanja o Sjögren-ovom sindromu. *Acta Med Median* 2001;5:23-30.
9. Mačukanović Golubović L, Stanković A, Dimov D, Orlov S, Stojanović S, Stanković Babić G, i sar. Prikaz pacijenta sa Sjögrenovim sindromom i nehočkinskim limfomom. *Acta Rheumatol Belgrad* 2003;33(Suppl 1):48.
10. Dimoski N, Latinović S, Radnović D. Dry eye as a therapeutic problem. *Med Pregl* 1992;45(9-10):373-5.
11. Stojković M. Terapija suvog oka. *Acta Clin* 2008;8(2):84-97.
12. Stanković Babić G, Zlatanović G, Đorđević Jocić J, Cekić S, Vujanović M. Terapijski pristup kod disfunkcionalnog sindroma suza. *Med Pregl* 2010;63(11-12):793-800.
13. Golubović S. Dijagnostika suvog oka. *Acta Clin* 2008;8(2):43-9.
14. Tu EY, Rheinstrom S. Dry eye. In: Yanoff M, Duker JS. *Ophthalmology*. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 2004. p. 520-5.

15. Gulati A, Sullivan R, Buring JE, Sullivan DA, Dana R, Schaumberg DA. Validation and repeatability of a short questionnaire for dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2006;142:125-31.
16. Schaumberg DA, Gulati A, Matrhers WD, Clinch T, Lemp MA, Nelson JD, et al. Development and validation of a short global dry eye symptom index. *Ocul Surf* 2007;5(1):50-7.
17. Kanski JJ. The dry eye. In: *Clinical Ophthalmology: a systematic approach*. 5th ed. Guildford: Butterworth-Heinemann; 2003. p. 137-8.
18. Patel S, Blades JK. The dry eye: a practical approach. Guildford: Butterworth-Heinemann; 2003. p. 14-65.
19. Lee SH, Tseng SCG. Rose bengal staining and cytologic characteristics associated with lipid tear deficiency. *Am J Ophthalmol* 1997;124:736-50.
20. Goto E, Yagi Y, Matsumoto Y, Tsubota K. Impaired functional visual acuity of dry eye patients. *Am J Ophthalmol* 2002;133:181-6.
21. Bron AJ. Diagnosis of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45(Suppl 2):S221-S226.
22. Yokoi N, Komuro A. Non-invasive methods of assessing the tear film. *Exp Eye Res* 2004;78:399-407.
23. Lemp MA, Chacko B. Diagnosis and treatment of tear deficiencies. In: Tasman W, Jaeger EA, eds. *Duan's ophthalmology*. CD-ROM ed. Vol 2. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.
24. Blagojević M. Tehnika oftalmološkog pregleda. U: Litičin O, Blagojević M, Cvetrović D. *Oftalmologija*. Beograd: Elit Medica-Medicinska knjiga; 2004. str. 25.
25. Yokoi N, Bron A, Tiffany J, Brown N, Hsuan J, Fowler C. Reflective meniscometry: a non-invasive method to measure tear meniscus curvature. *Br J Ophthalmol* 1999;83:92-7.
26. Koh S, Maeda N, Kuroda T, Hori Y, Watanabe H, Fujikado T, et al. Effect of tear film break-up on higher-order aberrations measured with wavefront sensor. *Am J Ophthalmol* 2002;134:115-7.
27. Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron AJ. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol* 1999;117:723-9.
28. Matrhers W. Evaporation from the ocular surface. *Exp Eye Res* 2004;78:389-94.
29. Mori A, Oguchi Y, Okusawa Y, Ono M, Fijishima H, Tsubota K. Use of high-speed, high-resolution thermography to evaluate the tear film layer. *Am J Ophthalmol* 1997;124:729-35.
30. Brewit H, Sistani F. Dry eye disease: the scale of the problem. *Surv Ophthalmol* 2001;45(Suppl 2):S199-202.
31. Records RE. The tear film. The conjunctiva and lacrimal system. In: *Duan's ophthalmology CD-ROM ed. Vol 2*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.
32. Patel S, Blades JK. The dry eye. In: *Clinical ophthalmology: a systematic approach*. 5th ed. Guildford: Butterworth-Heinemann; 2003;58:137-8.
33. Jeehee K, Gary F. Evaluation of the effect of lissamine green and rose bengal on human corneal epithelial cells. *Cornea* 1999;18(3):328.
34. Frey W, DeSota-Johnson D, Hoffman C, McCall JT. Effects of stimulus on the chemical composition of human tears. *Am J Ophthalmol* 1981;92:559-67.
35. Avisar R, Menaché, Shaked P, Savir H. Lysozyme content of tears in some external eye infections. *Am J Ophthalmol* 1981;92:555-8.
36. Ohashi Y, Ishida R, Kojima T, Goto E, Matsumoto Y, et al. Abnormal protein profiles in tears with dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2003;136:291-9.
37. Vujković V, Mikač G, Kozomora R. Distribucija i gustina peharastih ćelija u konjunktivi. *Med Pregl* 2002;55(5-6):195-200.
38. Egbert PR, Lauber S, Maurice DM. A simple conjunctival biopsy. *Am J Ophthalmol* 1977;84:798-801.
39. Mc Kelvie P. Ocular surface impression cytology. *Adv Anat Pathol* 2003;10:328-37.
40. Cennamo GL, Del Prete A, Fort R, Cafiero G, Del prete S, Marasco D. Impression cytology with scanning electron microscopy: a new method in the study of conjunctival microvilli. *Eye* 2008;22(1):138-43.
40. Brignole-Baudouin F, Ott AC, Warnet JM, Baudouin C. Flow cytometry in conjunctival impression cytology: a new tool for exploring ocular surface pathologies. *Exp Eye Res* 2004;78:473-81.

Summary

Introduction

Dry eye is a multi-factorial disease of tears and ocular surface resulting in symptoms of discomforts, vision disabilities, unstable tear film and possible damage to the ocular surface. The final diagnosis of dry eye results from collecting various data obtained in the course of several diagnostic procedures.

Dry eye - diagnostic methods

Diagnosis of dry eye involves performing a series of clinical methods and laboratory tests. This paper presents some of the

procedures used in the diagnosis of dry eye. Biomicroscopy of the eye with objective tests to check the tear film (Schirmer I, rose bengal, time break up precorneal tear film), verification of corneal sensitivity and impression cytology of the conjunctiva, are the optimum dry eye diagnostic routine procedures.

Conclusion

The combination of clinical and histopathological methods of examination of the anterior ocular surface is the basis for a quality and precise diagnosis of dry eye.

Key words: Dry Eye Syndromes; Diagnosis; Lacrimal Apparatus Diseases; Corneal Diseases; Tears

Rad je primljen 4. VI 2010.

Prihvaćen za štampu 15. XI 2010.

BIBLID.0025-8105(2011):LXIV:1-2:68-72.

STRUČNI ČLANCI

PROFESSIONAL ARTICLES

Clinical Centre of Vojvodina Novi Sad
Department of Ophthalmology

Stručni članak
Professional article
UDK 617.75-053.2-07/-08
DOI: 10.2298/MPNS1102073C

DETECTION AND TREATMENT OF AMBLYOPIA IN CHILDREN

OTKRIVANJE I LEČENJE SLABOVIDOSTI KOD DECE

Vladimir ČANADANOVIĆ, Dragana BJELICA, Siniša BABOVIĆ, Tatjana BEDOV,
Nikola BABIĆ and Desanka GRKOVIĆ

Summary – Refractive errors are a common cause of decreased visual acuity. They can be found in 2-4% of preschool children. If not discovered on time and not properly treated, they can lead to amblyopia and strabismus. The active participation of parents and paediatricians is of great importance in timely discovering and treatment of amblyopia. The most common causes of amblyopia are strabismus (50.1%) and refractive error (44.7%). The best treatment results are achieved in amblyopic children with strabismus. The cooperation of physicians of all specialties, above all paediatricians and ophthalmologists, as well as a good collaboration of parents based on their being well-informed, must exist in the process of timely diagnosing and treating of amblyopia.

Key words: Amblyopia; Child; Visual Acuity; Refractive Errors; Strabismus

Introduction

Amblyopia is a monocular or seldom binocular decrease of visual acuity. Depending on the time of the beginning of treatment, amblyopia can be completely or partially reversible.

The major causes that preclude the normal development of visual acuity during the early childhood, leading to amblyopia are: strabismus, anisometropia and visual deprivation. Experiments have confirmed that for the normal development of vision it is essential to have an external stimulation with light and to have a clear and sharp picture at the fovea of both eyes. Light stimuli in the earliest childhood influence the development of macula. Refractive errors interfere with the normal progress of vision. If not discovered early enough and if not properly treated, they can lead to amblyopia, monocular, or even binocular in more severe cases. If refractive errors are equal on both eyes, the decrease of visual acuity is generally symmetrical. A difference in refractive errors between two eyes causes amblyopia of greater degree on the eye with the greater refractive error.

According to von Norden and Burian any decrease or any difference in the visual acuity of more than two lines of Snellen is considered to be amblyopia.

Amblyopia is present in 2-4% of preschool and school children and it is the major cause of childhood age handicap [1].

In regard to the degree of visual acuity (VA) loss, amblyopia can be classified as low ($VA \geq 0.5$), moderate ($VA 0.2-0.4$) and high ($VA 0.1$ or less) [2].

Knowing that the probability for developing amblyopia is greatest in the period from the birth to the

second year of life, it is necessary to diagnose and treat it as soon as possible [3]. A selective screening is recommended for children at risk until the age of two and for the rest of population until the age of four [3,4]. The sooner the therapy of amblyopia is started, the shorter the length of it and the better the final outcome will be.

The basic principle in treatment of amblyopia is to stimulate the amblyopic eye during the process of seeing by exclusion of the better eye. The most widely accepted form of treatment is the occlusion, i.e. covering of the better eye during the process of seeing [5]. It is the only choice for treatment of amblyopic children with VA lower than 0.5 [6]. The occlusion is a simple way of forcing the amblyopic eye during the process of seeing and it is the fastest way to achieve results.

Amblyopia is treated until the best possible visual acuity is achieved, or until the visual acuity is equal on both eyes. The patients should be controlled on the regular basis even after the best visual acuity on the amblyopic eye is achieved because of a possible recurrence [6,7].

If during the period of 6 to 8 months, the visual acuity fails to improve in spite of adequately conducted therapy, and there are no organic causes of amblyopia, the condition is considered definitive [7].

The research was aimed at determining when and how amblyopia is diagnosed in children and at evaluating the achieved results after its treatment.

Material and methods

A retrospective analysis of data regarding the detection of amblyopia and the treatment results

Abbreviations

VS – visual acuity

achieved in 94 amblyopic children was performed at the Ward of Paediatric Ophthalmology and Strabismus of the Department of Ophthalmology in Novi Sad for the period from 2007 to 2009.

The complete ophthalmological examination was conducted (the visual acuity, intraocular pressure, anterior and posterior segment examination), and the orthoptic status (the cover test, duction and version test, simultaneous perception and fusion, subjective and objective angle of deviation, convergence, Titmus and Worth test) was determined.

The objective refraction was established in all the patients using atropine assisted retinoscopy. At the control examination, a possible refractive error was corrected using spectacles or contact lenses. Subsequently, the occlusion therapy during all waking hours, depending on the age of the child and the degree of amblyopia, was introduced.

All the patients included in the study were divided into three groups: refractive amblyopia (Group 1), amblyopia associated with strabismus (Group 2) and amblyopia due to visual deprivation (Group 3).

The check-up examination was performed on the 14th day after introducing the occlusion therapy, and once a month during the follow-up period, which lasted from 6 months to 2 years (8.8 months on average).

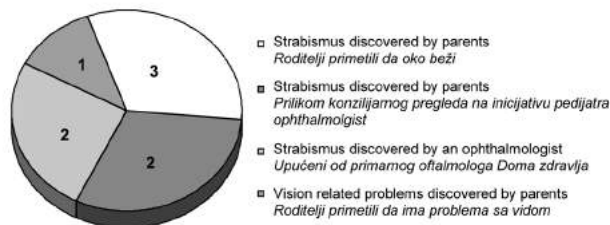
The visual acuity was checked using Snellen tables. The data obtained were statistically analyzed and graphically presented.

Results

Out of 94 amblyopic children, whose treatment outcomes were analyzed in this retrospective study, 50 were boys (53.2%) and 44 were girls (46.8%). Their average age was 4.2 years (from 16 months to 6 years).

In most children, amblyopia was discovered during the examination initiated by parents, who had noticed the cross-eye (31.9%) or after the paediatrician's referral to an ophthalmologist (30.8%). In 11.7% of children, amblyopia was discovered by the parents who had noticed that the child's vision was poor. **Graph 1** shows the modes of detecting amblyopia.

Amblyopia due to a refractive error was found in 42 children (44.68%), and 47 children were diagnosed with amblyopia associated with strabismus (0.1%).

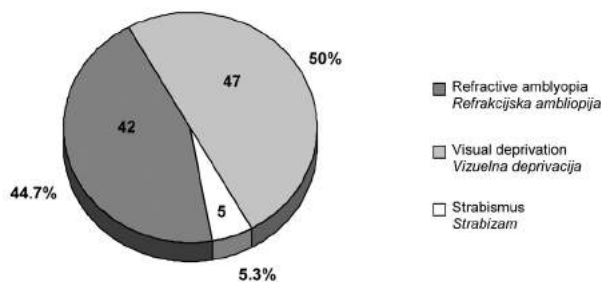


Graph 1. Detection of amblyopia

Grafikon 1. Način otkrivanja slabovidosti

Amblyopia caused by the visual deprivation was discovered in 5 children (5.3%) who had had the congenital cataract operated before the amblyopia treatment was initiated.

Graph 2 shows causes of amblyopia.



Graph 2. Causes of amblyopia

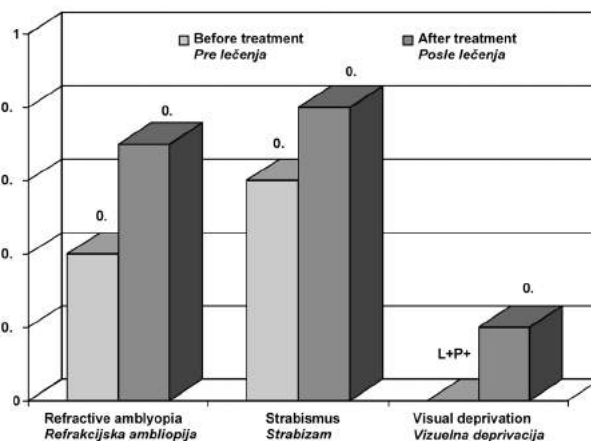
Grafikon 2. Uzroci slabovidosti

The visual acuity prior to the treatment was 0.4 (0.2-0.5) in the refractive error amblyopia group, and 0.6 (0.1-0.8) in the group with strabismus. The worst visual acuity was in amblyopia caused by the visual deprivation, when only the light perception with correct projection (L+P+) was present.

After the completion of treatment, the visual acuity in the group of refractive error amblyopia was 0.7 (0.5-1.0), in the group with strabismus 0.8 (0.4-0.9) and in the group of amblyopia caused by visual deprivation 0.2 (0.01-0.3).

All three groups achieved a statistically significant improvement of the visual acuity after amblyopia treatment.

Graph 3 shows the visual acuity before and after the conducted treatment.



Graph 3. Results of treatment of amblyopia

Grafikon 3. Rezultati lečenja slabovidosti

Discussion

Amblyopia is the main cause of a decreased visual acuity in childhood age, with the estimated 2.0-2.7% of amblyopic children in population [7].

Researches conducted by Sachsenweger [8], Evens and Kupers [9] have found that amblyopia is more responsible for a decrease of the visual acuity than all other eye diseases and injuries combined together in the population younger than 45 years of age, and that it has a great socioeconomic impact.

Amblyopia is treatable if it is diagnosed in the earliest childhood, before the age of 7 [10]. In many cases, it is not a simple task knowing that it is often discovered too late. Data from developed countries show that only 15% of children are examined by an ophthalmologist, and that screening is performed in 22% of cases by the age of 6, i.e. before going to school [11,12]. In our study, the average age of children treated for amblyopia was 5.3 years (from 16 months to 7 years).

Based on the analysis of how amblyopia is discovered, it has been observed that in 31.9% of cases it was discovered by parents noticing the cross-eye and in 30.8% during the examination requested by a paediatrician.

Within contemporary paediatric ophthalmology there is still no consensus about an optimal amblyopia treatment. Knowing that both the occlusion and penalization with atropine improve the visual acuity in moderate amblyopia, a number of ophthalmologists avoid the occlusion treatment. In favour of this is the fact that many children and parents avoid wearing the occluders, due to objective reasons (e.g. skin irritation) or socio-psychological ones [13-15].

The worst forms of amblyopia develop as a consequence of congenital cataract. The expected visual acuity, even after the adequate treatment, is usually not

higher than 0.3 – 0.4 [16-18]. The visual acuity of children treated for amblyopia caused by congenital cataract in our study was 0.2.

Costenbader [19] states that the greatest success in treatment of amblyopia is achieved in amblyopia caused by ametropia. In our study, the average visual acuity was 0.7 (0.5-1.0) in the group of refractive error amblyopia, and 0.8 (0.4-0.9) in the group of children with strabismus. This can be explained by a much later referral of children with refractive errors to be examined compared to children with manifest squint.

Summarizing the data from literature and from our own experience, we believe that the cooperation of physicians of all specialties, above all paediatricians and ophthalmologists, must exist in timely diagnosing and treating of amblyopia, together with the good collaboration of parents based on their being well informed.

Besides respecting the protocols of developed countries, it is necessary to have the society-assisted compulsory screening of not only the population at risk but also of all children by the age of 4.

Conclusion

Based on the results of this study, it can be concluded that active involvement of both parents and paediatricians in early diagnosing of amblyopia is of a great importance (62.7%). Strabismus (50.1%) and refractive error (44.7%) are the most often causes of amblyopia. The best results of treatment are achieved in amblyopic children with strabismus (0.6 vs. 0.8).

Literatura

1. American Academy of Ophthalmology. Section 6: pediatric ophthalmology and strabismus. San Francisco, California; American Academy of Ophthalmology; 2006. p. 310-52.
2. Tasman W, Jaeger EA, eds. Duane's ophthalmology. CD-ROM ed. Vol. 2. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.
3. Pediatric Eye Disease Investigator Group. A randomized trial of atropine vs patching for treatment of moderate amblyopia: follow-up at age 10 years. *Arch Ophthalmol* 2008;126(8):1039-44.
4. The Vision in Preschoolers Study Group. The electronic visual acuity tester: testability of preschool children. *Optom Vis Sci* 2004;81(4):238-43.
5. Repka MX, Kraker RT, Beck RW, et al. Treatment of severe amblyopia: results from two randomized clinical trials. *J AAPOS* 2009;13(3):258-63.
6. Pediatric Eye Disease Investigator Group. Stability of visual acuity improvement following discontinuation of amblyopia treatment in children aged 7 to 12 years. *Arch Ophthalmol* 2007;125(5):655-9.
7. Holmes JM, Beck RW, Repka MX, Leske DA, et al. The amblyopia treatment study visual acuity testing protocol. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1345-53.
8. Schlodtmann R. Problems of organic lesions in functional amblyopia. In: Arruga A, editor. International strabismus symposium (University of Giessen, 1966). Basel: S. Karger; 1968. p. 63-5.
9. Evens L, Kupers C. Frequence de l'amblyopie en Belgique. *Bull Soc Belge Ophthalmol.* 1977;23:49.
10. Norden GK, Campos EC. Binocular vision and ocular motility: theory and management of strabismus. 6th ed. St. Louis: CV Mosby; 2002.
11. Schmidt PP. Screening for the vision problems of young children. In: Moore B, ed. Eye care for infants and young children. Guilford: Butterworth-Heinemann; 1997. p. 175-89.
12. Kushner BJ. Amblyopia. In: Nelson LB, ed. Harley's pediatric ophthalmology. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998.
13. Pediatric Eye Disease Investigator Group: a randomized trial of atropine vs patching for treatment of moderate amblyopia in children. *Arch Ophthalmol* 2002;120:268-78.
14. Pediatric Eye Disease Investigator Group. Pharmacologic plus optical penalization treatment for amblyopia: results of a randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2009;127(1):22-30.
15. Stewart CE, Moseley MJ, Stephens DA. Treatment dose-response in amblyopia therapy: the monitored occlusion treatment of amblyopia study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3048-54.
16. Daw NW. Critical periods and amblyopia. *Arch Ophthalmol* 1998;116(4):502-5.
17. Flynn JT. Amblyopia: its treatment today and its portent for the future. *Binocul Vis Strabismus* 2000;15(2):109.
18. Čanadanović V, Latinović S, Čeklić L, Bjelica D, Babović S, Bedov T. Vidna ostrina i poremećaj refrakcije u slabovide dece. *Oftalmol Arh BiH* 2005;31(1-4):21-6.
19. Costenbader F. Amblyopia revisited. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1991;28(4):183-201.

Sažetak

Uvod

Slabovidost (amliopija), često nazivana i lenjim okom, javlja se kada se jedno oko ne koristi dovoljno za odgovarajući razvoj vidnih centara u mozgu. Slabovidost često pogađa samo jedno oko, ali može se javiti i na oba oka. Deca mogu razviti slabovidost u periodu od rođenja do 7. godine. Refraktivne greške najčešći su uzrok slabovidosti. Nekorigovane refraktivne greške mogu rezultirati slabovidošću i strabizmom.

Materijal i metode

U radu su retrospektivno analizirani podaci (s glavnim uzrocima slabovidosti i krajnom vidnom oštrinom) 94 dece lečene na Odeljenju dečje oftalmologije i strabizma na Klinici za očne bolesti u Novom Sadu, Srbija. Oftalmološki pregled podrazumevao je određivanje vidne oštine, procenu binokularne funkcije, strabološki pregled, pregled na špalt lampi, pregled očnog dna na široku zenicu i refrakciju u cikloplegiji. Analizirani su faktori koji utiču na ishod lečenja, a pod uspešnim lečenjem podrazumevana je vidna

oštrina od 20/30 (0,7) i veća na slabovidom oku. Prosečna starost ispitanika bila je $4,2 \pm 1,2$ godine, 46,8% pacijenata bilo je ženskog, a 53,2% muškog pola.

Rezultati i diskusija

Slabovidost je u najvećem broju slučajeva uzrokovana strabizmom (50,1%) i refraktivnim greškama (44,7%). Najbolji rezultati lečenja postignuti su kod dece sa strabizmom (0,6 prema 0,8 redova po Snelenu). Normalni vid razvija se uz pravilnu, jednaku upotrebu oba oka. Mozak ignoriše sliku iz slabijeg i koristi samo onu iz jačeg oka, što rezultira još lošijim vidom na slabijem oku. Lečenje u ranom detinjstvu (najbolje pre 6. godine), a pre konačnog razvoja očiju deteta, obično dovodi do popravljavanja slabovidosti. Kasnije lečenje najverovatnije će biti manje uspešno, ali ipak može da rezultira poboljšanjem vida u nekim slučajevima. Za rano otkrivanje i lečenje slabovidosti, neophodna je dobra saradnja pedijatra, oftalmologa i roditelja. Slabovido dete koje se ne leči može imati slab vid celog života.

Ključne reči: Slabovidost; Dete; Oštrina vida; Refraktorne greške; Strabizam

Rad je primljen 26. IV 2010.

Prihvaćen za štampu 15. XI 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:1-2:73-76.

Opšta bolnica Berane, Crna Gora
Hirurško odeljenje

Stručni članak
Professional article
UDK 616.366-002-036.1-089.87
DOI: 10.2298/MPNS1102077S

PROSPEKTIVNA STUDIJA LAPAROSKOPSKE HOLECISTEKTOMIJE U TRETMANU HRONIČNOG KALKULOZNOG HOLECISTITISA – PETOGODIŠNJE ISKUSTVO

A PROSPECTIVE EVALUATION OF LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY IN THE TREATMENT OF CHRONIC CHOLELITHIASIS – A FIVE-YEAR EXPERIENCE

**Veselin STANIŠIĆ, Milorad BAKIĆ, Milorad MAGDELINIĆ, Hamdija KOLAŠINAC,
Darko VLAOVIĆ i Blažo STIJOVIĆ**

Sažetak – Laparoskopna holecistektomija je metoda izbora u lečenju simptomatske holecistolitijaze. U radu je prikazano naše iskustvo s laparoskopskom holecistektomijom u tretmanu hroničnog kalkuloznog holecistitisa, komplikacijama u vezi s njenim izvođenjem i razlozima konverzija u otvorenu holecistektomiju stečeno u prospektivnoj studiji na 386 operisanih bolesnika (od decembra 2003. do decembra 2008. godine). Analizirali smo kliničke karakteristike bolesnika, tok i trajanje operacije, operativne i postoperativne komplikacije, razloge konverzije u otvorenu holecistektomiju, dužinu hospitalizacije, mortalitet. Rezultati istraživanja ukazuju na mali procenat operativnog i postoperativnog morbiditeta, kratku hospitalizaciju i brz oporavak. Prosečno trajanje operacije bilo je 31,9±14,5 min, adhezioliza 3,2±0,7 min, disekcija i klipsovanje arterije i duktusa cistikusa 9,8±3,2 min, oslobađanje žučne kese iz lože 12,8±2,8 min, lavaža trbušne duplje i ekstrakcija žučne kese iz abdomena 6,8±0,9min. Operativne poteškoće su postojale kod 22 (5,7%) bolesnika. Operativne komplikacije je imalo 36 (9,3%) bolesnika, perforaciju žučne kese 21 (5,4%), krvarenje iz lože 18 (4,6%), leziju ekstrahepatičnih žučnih vodova 1 (0,2%), rasipanje kamenaca u trbušnu duplju 9 (2,3%) bolesnika. Urađene su 3 (0,7%) konverzije. Postoperativne komplikacije, specifične, opšte ili udružene, imalo je 38 (9,8%) bolesnika. Prosečna dužina preoperativne hospitalizacije bila je 1,1±0,3 dana, postoperativne 1,4±0,5. Na osnovu histopatološkog pregleda dijagnostikovana su 2 (0,5%) adenokarcinoma žučne kese. Nije bilo smrtnih ishoda. Laparoskopna holecistektomija je bezbedna procedura i racionalan izbor hirurga u tretmanu simptomatske kalkuloze žučne kese s prihvatljivom stopom konverzija.

Ključne reči: Laparoskopna holecistektomija; Holecistitis; Hronično oboljenje; Prospektivne studije; Žučni kamenac

Uvod

Kalkuloza žučne kese jedno je od najčešćih oboljenja gastrointestinalnog trakta. Prisutna je kod 10–20% odraslih u Evropi i SAD, 20% starijih od 40 godina i 30% starijih od 70 godina. Najmanja prevalencija kalkuloze žučne kese je u Africi i Aziji [1].

Prema izveštaju Nacionalnog instituta za zdravlje SAD, procenjuje se da 6,3 miliona muškaraca i 14,2 miliona žena starosnog doba od 20 do 74 godine u SAD ima kalkulozu žučne kese, zbog čega se godišnje u toj zemlji izvede oko 700 000 holecistektomija. Godišnje se dijagnostikuje oko milion novih slučajeva, a godišnji troškovi lečenja su oko 6,5 milijardi dolara [2].

Bilijarna kolika godišnje se javlja kod 1–4% asimptomatskih holelitijaza, a komplikacije kao što su akutni holecistitis, holangitis i akutni pankreatitis 0,1–0,3%. Ove komplikacije holelitijaze su najčešće gastrointestinalne bolesti koje zahtevaju bolničko lečenje u SAD, a troškovi lečenja su preko milijardu dolara [1,2].

Holecistektomija je metoda izbora u lečenju simptomatske holelitijaze.

Prvu otvorenu holecistektomiju je uradio Carl August Langenbuch 15. jula 1882. godine u Berlinu, kod 42 godine starog bolesnika. Prvu laparoskopnu holecistektomiju uradio je Phillipe Mouret u martu 1987. godine. To je označilo početak preokreta u operativnom tretmanu holelitijaze [3–6].

U septembru 1992. godine, u Bethesdi na Konsenzus konferenciji Nacionalnog instituta zdravlja u SAD, laparoskopna holecistektomija je prihvaćena kao zlatni standard u operativnom lečenju simptomatske kalkuloze žučne kese [7].

Manja operativna trauma kod laparoskopne holecistektomije redukovala je intraoperativni i postoperativni morbiditet, dužinu hospitalizacije i omogućila brži povratak radnim aktivnostima [8–11].

Ova procedura urađena je u našoj ustanovi prvi put 15. decembra 2003. godine.

U prospektivnoj studiji iznosimo naše iskustvo s laparoskopskom holecistektomijom u tretmanu hroničnog kalkuloznog holecistitisa, komplikacijama u vezi s njenim izvođenjem i postoperativnim tokom, kao i razloge konverzija u otvorenu holecistektomiju.

Materijal i metode

U periodu od decembra 2003. do decembra 2008. godine, na Hirurškom odeljenju Opšte bolnice Berane operisano je 544 bolesnika zbog simptomatske kalkuloze žučne kese laparoskopnim pristupom. Akutni kalkulozni holecistitis (AKH) bio je indikacija za laparoskopnu holecistektomiju kod 151 (27,8%) bolesnika, hronični kalkulozni holecistitis (HKH) 386 (70,9%).

U prospektivnoj studiji 386 bolesnika operisanih laparoskopskom procedurom zbog HKH, analizirali

Skraćenice

AKH – akutni kalkulozni holecistitis
 HKH – hronični kalkulozni holecistitis

smo kliničke karakteristike bolesnika, dužinu operacije, operativne poteškoće u pojedinim fazama operacije, operativne i postoperativne komplikacije, razloge konverzije u otvorenu holecistektomiju, dužinu hospitalizacije, mortalitet.

Napravljen je protokol za svakog bolesnika u kojem su, nakon prijema, unošeni podaci sprovedenih preoperativnih dijagnostičkih procedura, laboratorije, ultrazvučnog pregleda, kliničke karakteristike bolesnika, podaci o operativnom nalazu, dužini trajanja pojedinih faza operacije i ukupnom trajanju operacije, operativnim poteškoćama pojedinih faza operacije. U protokolu su evidentirani podaci i o postoperativnom toku, lokalnim i opštim komplikacijama, dužini hospitalizacije.

Od kliničkih karakteristika bolesnika evidentirali smo podatke o karakteristikama oboljenja pre prijema na osnovu anamnestičkih podataka i uvida u medicinsku dokumentaciju: da li je bolesnik imao atake bilijarne kolike, akutni holecistitis, akutni bilijarni holecistitis, opstruktivni ikterus; podatke o karakteristikama oboljenja u toku prijema: dispeptične tegobe, bilijarna kolika. Unošeni su podaci o prethodnim operacijama, a svakom bolesniku je određen indeks telesne težine.

Kod svih bolesnika je sprovedena preoperativna priprema uzimanjem laboratorijskih nalaza (krvna slika, glikemija, testovi funkcije jetre i bubrega, serum elektroliti, C-reaktivni protein, ultrasonografski pregled, INR, ATPP), a rađen je i ultrasonografski pregled abdomena. Svakom bolesniku je preoperativno administriran niskomolekularni heparin radi smanjenja rizika plućne tromboembolije uz plasiranje elastičnih zavoja na potkolenicama.

Operacije smo, shodno preporukama Jugoslovenskog udruženja za endoskopsku hirurgiju, podelili u lake, srednjeteške i teške. Laka laparoskopjska operacija je ona kod koje se sve faze odvijaju i završavaju bez ikakvih teškoća, kod srednjeteške se odvijaju uz manje ili veće teškoće u pojedinim ili svim fazama laparoskopjske holecistektomije. Tešku laparoskopjsku holecistektomiju karakterišu teškoće koje se javljaju u pojedinim ili većini faza operacije: otežano kreiranje pneumoperitoneuma, postavljanje portova, disekciji adhezija, identifikaciji biliovaskularnih elemenata u Calotovom trouglu, teškoće u postavljanju klipseva, oslobađanju žučne kese iz njene lože, teškoće pri njenom vađenju iz abdominalne duplje. U studiji smo analizirali postojanje operativnih poteškoća u zavisnosti od faze operacije.

Analizirali smo razloge konverzije u otvorenu holecistektomiju kod bolesnika kod kojih nije bilo moguće završiti operaciju laparoskopjskim pristupom. Konverzija je bila racionalan izbor hirurga za bezbedni završetak operacije i povoljan ishod bolesnika.

Pri otpustu, kod svakog bolesnika je rađen kontrolni ultrazvučni pregled abdomena i kontrola krvne slike i bilirubina.

Iz studije su isključeni bolesnici koji su imali opstruktivnu žuticu, dilatiran duktus hepatikoholedohus ($\geq 10\text{mm}$), hepatitis B ili C.

Bolesnici su operisani standardnom četvoroportnom tehnikom. Pneumoperitoneum je kreiran zatvorenim metodom upotrebom Veress igle.

Adhezije žučne kese oslobađali smo tupom ili oštrom disekcijom uz upotrebu disektora, gaze, makaza ili kanile za sukciju. Arteriju i duktus cistikus, nakon identifikacije, ligirali smo endoklipsom. Disekcija žučne kese iz lože rađena je harmonik hokom ili monopolarnim hokom, a hemostaza upotrebom harmonik huka ili monopolarnog kautera. Žučne kese su odstranjivane kroz epigastrični port.

Nakon ponovne eksploracije lože žučne kese i postavljenih klipseva, rađena je lavaža toplim fiziološkim rastvorom, a potom aspiracija. Drenovi su bili plasirani kroz 5 mm port. Nakon vađenja portova, suturirane su fascije na mestu epigastričnog i infraumbilikalnog 10 mm porta, a potom koža. Operacije su radila četiri hirurga s velikim iskustvom u izvođenju otvorenih holecistektomija. Sve žučne kese su patohistološki pregledane.

Rezultati

U seriji od 386 bolesnika operisanih zbog hroničnog kalkuloznog holecistitisa, prosečna starost je bila $50,9 \pm 14,9$ godina, najmlađi 18, a najstariji 82 godine. Odnos žena i muškaraca 4,2 : 1. Operisano je 63 (16,3%) bolesnika starijih od 65 godina. Multiplu kalkulozu je imalo 296 (76,7%) bolesnika, a prethodne operacije u donjem abdomenu 12 (3,1%).

Demografske i kliničke karakteristike bolesnika prikazane su u **Tabeli 1**.

Tabela 1. Demografske i kliničke karakteristike
Table 1. Demographic and clinical characteristics

	Bolesnici n (%) 386 (100%) Patients n (%)/N (%)
Pol/Sex	
Muški/Male	74 (19,2%)
Ženski/Female	312 (80,8%)
Gojaznost/Obesity	
Mršavi (ITT<20)/Thin (BMI<20)	35 (9,1%)
Normalno uhranjeni (ITT: 20–25)	53 (13,7%)
Normal (BMI: 20–25)	
Gojazni (ITT>25)/Obese (BMI>25)	298 (77,2%)
ASA I	252 (65,3%)
II	123 (31,8%)
III	11 (2,9%)
Starost/Age/Mediana (SD)	50,9±14,9
Raniji klinički status/History	
Bilijarna dispepsija/Biliary dyspepsia	302 (78,2%)
Bilijarne kolike/Biliary acute event	71 (18,4%)
Akutni holecistitis/Acute cholecystitis	9 (2,3 %)
Opstruktivni ikterus/Jaundice	4 (1,1 %)
Preoperativni klinički status/Preoperative clinical status	
Bilijarna dispepsija/Biliary dyspepsia	345 (89,4%)
Bilijarna kolika/Biliary acute event	43 (10,6%)

ITT - indeks telesne težine/BMI - body mass index

SD - standardna devijacija/SD - standard deviation

Prosečno trajanje laparoscopske holecistektomije u našoj seriji bilo je $31,9 \pm 14,5$ min, disekcija adhezija $3,2 \pm 0,7$ min, disekcija elemenata Calotovog trougla $9,8 \pm 3,2$ min, oslobađanje žučne kese iz lože $12,8 \pm 2,8$ min, lavaža trbušne duplje i ekstrakcija žučne kese iz abdomena $6,8 \pm 0,9$ min.

Suphepatični prostor je dreniran kod 247 (63,9%), a suphepatični i supfrenični kod 26 (6,7%) bolesnika.

Operativne poteškoće su postojale kod 22 (5,7%) bolesnika, 4 (1%) tokom oslobađanja adhezija žučne kese od okolnih struktura, 9 (2,3%) pri disekciji i klipsovanju arterije i duktusa cistikusa, 6 (1,5%) u toku oslobađanja žučne kese iz njene lože, 3 (0,7%) prilikom vađenja žučne kese iz abdomena. Nije bilo poteškoća prilikom ulaska u peritonealnu duplju i kreiranja pneumoperitoneuma. Distribucija operativnih poteškoća prikazana je u **Tabeli 2**.

Tabela 2. Distribucija operativnih poteškoća
Table 2. Distribution of operative difficulties

	Hronični holecistitis Chronic cholecystitis Bolesnici n (%) 386 (100%) Patients n (%) / N (%)
Poteškoće prilikom ulaska u peritonealnu duplju Difficult access into the peritoneal cavity	0 (0%)
Poteškoće prilikom disekcije adhezija ŽK Difficult dissection of adhesions from GB	4 (1%)
Poteškoće prilikom disekcije Calotovog trougla Difficult dissection of Calot's triangle	9 (2,3%)
Poteškoće prilikom disekcije ŽK Difficult dissection of GB bed	6 (1,5%)
Poteškoće prilikom ekstrakcije ŽK iz abdomena Difficult extraction of GB from abdomen	3 (0,7%)
Ukupno (%) / Total (%)	22 (5,7%)

ŽK - žučna kesa / GB - gallbladder

Operativne komplikacije, jednu ili udružene, imalo je 36 (9,3%) bolesnika, perforaciju žučne kese 21 (5,4%), krvarenje iz lože 18 (4,6%), leziju ekstrahepatičnih žučnih vodova 1 (0,2%), rasipanje kame-naca 9 (2,3%) (**Tabela 3**).

Urađene su 3 (0,7%) konverzije. Razlog konverzije kod 1 (0,2%) bolesnika bila je lezija duktusa hepatikusa komunisa (Bismuth-Strasberg's klasifikacija tip

Tabela 3. Distribucija operativnih komplikacija
Table 3. Distribution of operative complications

	Hronični holecistitis Chronic cholecystitis Bolesnici n (%) 386 (100%) Patients n (%) / N (%)
Krvarenje iz a.cistike Intraoperative bleeding of a.cystic	0 (0%)
Krvarenje iz lože žučne kese Intraoperative bleeding of GB bed	18 (4,6%)
Povrede EŽV / Injury of the CBD	1 (0,2%)
Rasuti kamenci / Spilled stone	9 (2,3%)
Perforacija ŽK / Perforation of GB	21 (5,4%)
Ukupno (%) / Total (%)	36 (9,3%)

EŽV - ekstrahepatični žučni vod / CBD - common bile duct

ŽK - žučna kesa / GB - gallbladder

E1). Lezija je intraoperativno prepoznata i zbrinuta hepatikorafijom s T-drenažom. Kod 1 (0,2%) bolesnika konverzija je urađena zbog nejasne anatomije (utok duktusa cistikusa u desni hepatikus). Sumnja na karcinom žučne kese (mala i skvrčena žučna kesa, s izraženom fibrozom i različitim debljinom zida) bila je razlog kod 1 (0,2%) bolesnika. Na osnovu histopatološkog pregleda potvrđena je intraoperativna sumnja i opravdanost konverzije (**Tabela 4**).

Tabela 4. Razlozi konverzije laparoscopske holecistektomije u otvorenu holecistektomiju

Table 4. Reasons for conversion of laparoscopic cholecystectomy to open cholecystectomy

	Hronični holecistitis Chronic cholecystitis Bolesnici n (%) 386 (100%) Patients n (%) / N (%)
Multiple adhezije / neadekvatna vizuelizacija struktura / Dense adhesions - Inadequate visualisation of structures	0 (0%)
Nejasna anatomija / Unclear anatomy	1 (0,2%)
Povreda EŽV / Injury of the CBD	1 (0,2%)
Suspektan karcinom ŽK / Suspected GB cancer	1 (0,2%)
Rasuti kamenci / Spillage of stones	0 (0%)
Gojaznost / Obesity	0 (0%)
Krvarenje / Bleeding	0 (0%)
Konverzija (%) / Conversion (%)	3 (0,7%)

EŽV - ekstrahepatični žučni vod / CBD - common bile duct; ŽK - žučna kesa / GB - gallbladder

U našoj seriji prosečna dužina preoperativne hospitalizacije bila je $1,1 \pm 0,3$, a postoperativne $1,4 \pm 0,5$ dana.

Postoperativne komplikacije (specifične, opšte ili udružene) imalo je 38 (9,8%) bolesnika. Distribucija postoperativnih komplikacija prikazana je u **Tabeli 5**.

Tabela 5. Postoperativne komplikacije
Table 5. Postoperative complications

	Hronični holecistitis Chronic cholecystitis Bolesnici n (%) 386 (100%) Patients n (%) / N (%)
Krvarenje / Haemorrhage	7 (1,8%)
Curenje žuči / Bile leakage	5 (1,3%)
Infiltrat subhepatičnog prostora Infiltrate of the subhepatic space	1 (0,2%)
Infekcija operativne incizije / Infection of the wound	2 (0,5%)
Hernia umbilicalis / Umbilical hernia	1 (0,2%)
AOBP / AOPD	1 (0,2%)
Aritmija / Cardiac arrhythmia	8 (2,1%)
Arterijska hipertenzija / Arterial hypertension	18 (4,6%)
Mortalitet / Mortality	0 (0%)
Ukupno (%) / Total (%)	38 (9,8%)

AOBP - akutna opstruktivna bolest pluća

AOPD - acute obstructive pulmonary disease

Specifične komplikacije su se javile kod 9 (2,3%) bolesnika: kod 7 (1,8%) bolesnika bilo je prisutno krvarenje iz trbušne duplje ≥ 100 ccm/24 h, a kod 5 (1,3%) curenje žuči 50–100 ccm/24 h. Infekcija por-

talne incizije postojala je samo kod 2 (0,5%) bolesnika, a 1 (0,2%) bolesnik je imao umbilikalnu herniju.

Opšte komplikacije su se javile kod 27 (6,9%) bolesnika, a kardiovaskularne kod 26 (6,7%) bolesnika i bile su manifestovane arterijskom hipertenzijom i pojavom supraventrikularnih aritmija. U ranom postoperativnom toku respiratorne komplikacije je imao 1 (0,2%) bolesnik i to u obliku akutne opstrukcije gornjih disajnih puteva.

Na osnovu patohistološkog pregleda dijagnostikovana su 2 (0,5%) adenokarcinoma žučne kese.

Nije bilo smrtnih ishoda.

Diskusija

Od 1987. godine, kada je prvi put urađena laparoskopna holecistektomija, znatno je smanjen broj otvorenih holecistektomija. U razvijenim zemljama godišnje se uradi manje od 20% holecistektomija otvorenom procedurom [12,13].

Naše istraživanje analizira tok i ishod laparoskopne holecistektomije u tretmanu simptomatske kalkuloze u petogodišnjem periodu od decembra 2003. do decembra 2008. godine.

U našoj studiji, 80,8% bolesnika su bile žene, što je u korelaciji s podacima iz literature [4,5,12-15]. Prosečna starost bolesnika bila je 50,9±14,9 godina, slično podacima brojnih publikovanih serija [9,11,15,16].

Akutna inflamacija žučne kese, priraslice žučne kese s okolnim strukturama, fibroza zida žučne kese i neiskusstvo hirurga produžavaju trajanje operacije. Prosečno trajanje operacije u našoj seriji bilo je 31,9±14,5 min. i kraće je u odnosu na publikovane podatke u serijama nekih autora [9,15-17].

Prosečna dužina ukupne hospitalizacije u 14 objavljenih studija bila je dva dana, postoperativne 1,6 [17-19]. Mc Ginn [18] navodi podatke o dužini postoperativne hospitalizacije od dva dana, Supe i Bapat [19] od 3,3±2,7. Slične rezultate smo imali i mi u našoj studiji – prosečna dužina preoperativne hospitalizacije bila je 1,1±0,3, postoperativne 1,4±0,5 dana.

Operativne poteškoće su postojale kod 22 (5,7%) bolesnika. Razlog poteškoća su bile multiple adhezije žučne kese s okolnim strukturama kod 4 (1%) bolesnika. Disekcija i klipsovanje arterije i duktusa cistikusa bili su otežani kod 9 (2,3%) bolesnika, a razlog je bila fibroza masne plaže između duktusa hloedohusa, duktusa hepatikusa komunisa i duktusa cistikusa, otežana ili nejasna anatomija (kratak duktus cistikus, paralelan tok duktusa cistikusa sa zajedničkim žučnim vodom s kojim je srastao vezivnim vlaknima, nizak utok duktusa cistikusa u hepatikus komunis, dvostruka arterija cistika, kratka arterija cistika). Fibroza zida žučne kese i intrahepatalna žučna kesa bili su razlog poteškoća kod disekcije žučne kese iz njene lože kod 6 (1,5%) bolesnika. Kalkulusi ≥3cm otežali su vađenje žučne kese iz abdomena kod 3 (0,7%) bolesnika (kamenci su odstranjeni kroz proširenu infraumbilikalnu inciziju). Nije bilo poteškoća prilikom ulaska u peritonealnu duplju i kreiranja pneumoperitoneuma.

Drenaža suphepatične lože je u početku rađena kod svih operisanih bolesnika. Nakon sticanja određenog iskustva u laparoskopskoj tehnici i operativnom pristupu, drenaža je rađena u situacijama kad je u toku operacije bila nejasna anatomija Calotovog trougla, kod fibroze zida žučne kese i njene otežane disekcije iz lože, kod intraoperativnog krvarenja iz lože žučne kese, intraoperativne perforacije žučne kese ili rasutih i zaostalih kamenaca u trbušnoj duplji.

Komplikacije u toku operacije su neželjeni ishod operativnog rada. Mogu se javiti kao posledica osnovnog oboljenja koji je razlog operacije, ali često i hirurškog postupka, neiskusstva hirurga, njegove preterane samouverenosti ili smanjene pažnje, neuigranosti hirurškog tima. Oprema, instrumentarijum, hirurška tehnika i pristup operativnom polju drugačiji su kod laparoskopskih holecistektomija u odnosu na otvorenu proceduru, što je razlog pojave specifičnih intraoperativnih i postoperativnih komplikacija. Komplikacije se javljaju zbog tehničkih faktora (manjkavost opreme i instrumentarijuma) i stručnih faktora. Za smanjenje nastanka komplikacija neophodna je besprekorna oprema i instrumentarijum, obuka u referentnoj ustanovi, ali i svakodnevno vežbanje na trenazu [20].

Prilikom izvođenja laparoskopne holecistektomije postoji veći rizik povrede biliovaskularnih struktura u odnosu na otvorenu holecistektomiju [5]. Prevalencija povreda žučnih vodova smanjuje se rutinskim izvođenjem intraoperativne holangiografije koja ukazuje na anatomske varijacije biliovaskularnih struktura ili otkriva povredu, hirurškim treningom i velikim hirurškim iskustvom. Neophodna je pažljiva disekcija anatomskih struktura, selekcija bolesnika.

Flum [21] navodi podatke da su povrede žučnih vodova češće kod hirurga koji imaju manje od 25 izvedenih laparoskopskih holecistektomija, dok Krahenbuhl [22] navodi 50. Udruženje opštih hirurga Kanade potencira tri rizična faktora za nastanak povreda: operacija u odsustvu iskusnog hirurga-asistenta, nedovoljno iskustvo u izvođenju otvorene holecistektomije i prvih 26–50 laparoskopskih holecistektomija urađenih u fazi treninga [23].

U toku operacije neophodno je obezbediti optimalnu vizuelizaciju operativnog polja, disekciju početi od infundibuluma žučne kese, minimalno upotrebljavati elektrokoagulaciju u Calotovom trouglu. Anatomija Calotovog trougla mora biti jasna pre nego što se cistični duktus i arterija klipsuju, spoj duktusa cistikusa sa žučnom kesom mora biti jasno vidljiv. U slučaju slabe anatomske identifikacije ili „konfuzne anatomije”, ne treba odgađati konverziju u otvorenu holecistektomiju. Blagovremena konverzija u otvorenu holecistektomiju sekundarna je prevencija operativnih povreda i njena učestalost zavisi od umeća i odgovornosti operatora.

Incidencija povreda žučnih vodova kod laparoskopne holecistektomije je 0,3–0,6% [5,11,13,24-26], u našoj seriji 0,2%. Lezija duktusa hepatikus komunisa (Bismuth-Strasberg's klasifikacija tip E1) je intraoperativno prepoznata i zbrinuta hepatikografijom s T-drenažom. Leziju je napravio hirurg koji je prethodno imao 42 laparoskopne holecistektomije, što korelira s podacima

iz literature u kojoj se navodi da su povrede žučnih vodova češće u fazi treninga i sticanja laparoskopskog operativnog iskustva tokom prvih 50 operacija [22,23].

Konverzija nije komplikacija operacije. Ona je racionalan izbor hirurga za bezbedan završetak i povoljan ishod operacije, a ne nemoć i neumeće hirurga. Stopa konverzija laparoskopskih holecistektomija u otvorenu proceduru je, prema podacima iz literature, 1,5–15%, iako ima autora koji navode da je učestalost konverzije kod akutnog holecistitisa i do 50% [12,13,24,25,27]. U našoj seriji urađene su 3 (0,7%) konverzije. Razlog konverzije kod 1 (0,2%) bolesnika bila je lezija duktusa hepatikusa komunisa. Kod 1 (0,2%) bolesnika konverzija je urađena zbog nejasne anatomije (utok duktusa cistikusa u desni hepatikus). Intraoperativna holangiografija nije rađena zbog tehničkih nemogućnosti. Sumnja na karcinom žučne kese (mala i skvrčena žučna kesa s izraženom fibrozom i različitim debljinom zida) bila je razlog kod 1 (0,2%) bolesnika. Na osnovu histopatološkog pregleda potvrđena je intraoperativna sumnja i opravdanost konverzije.

Individualna stopa konverzije kod hirurga bila je različita u odnosu na iskustvo u laparoskopskim holecistektomijama, slično podacima iz literature [21,23]. Stopa konverzije kod hirurga sa iskustvom <50 laparoskopskih holecistektomija bila je 2,3%, 1,3% kod hirurga s iskustvom <100 laparoskopskih holecistektomija i 0,9% kod hirurga s iskustvom >100 laparoskopskih holecistektomija.

Drugi razlozi objavljeni u literaturi su krvarenje u Calotovom trouglu, multiple priraslice i neadekvatna vizuelizacija elemenata Calotovog trougla, rasuti kamenci iz žučne kese, biliodigestivne fistule, povrede visceralnih organa [12,13,24,25].

Krvarenje je jedna od najčešćih i najopasnijih komplikacija laparoskopске holecistektomije. Može nastati prilikom insercije Veress igle u abdominalnu duplju ili disekcije [28].

Neadekvatna vizuelizacija, akutna inflamacija, priraslice, portalna hipertenzija, koagulopatija i gruba tehnika faktori su rizika za nastanak operativnog krvarenja [29].

Klinički značajna krvarenja javljaju se u 0,5% laparoskopskih holecistektomija [30]. Diziel i saradnici [31] iznose podatak o 13 povreda aorte s jednim smrtnim ishodom, Raviaco i saradnici [32] o jednoj povredi aorte i jednoj povredi srednje količne arterije.

U našoj seriji nije bilo velikih krvarenja. Krvarenja su bila kontrolisana pomoću elektrodijatermije ili aplikacije surgikela.

Krvarenje iz lože žučne kese imali smo kod 18 (4,6%) bolesnika, postoperativno 7 (1,8%), slično rezultatima Raza i saradnika [3] i Lima i saradnika [33], dok je u nekim drugim serijama [9,32,34] krvarenje bilo manje zastupljeno.

Rasipanje kamenaca i curenje žuči često se javljaju nakon perforacija žučne kese u toku laparoskopске holecistektomije. U prikazima više od 17 000 laparoskop-

skih holecistektomija objavljen je podatak incidencije perforacije žučne kese između 8% i 39,9%, rasipanja kamenaca 0,1–20%, komplikacija rasutih i neizvadenih kamenaca iz trbušne duplje 0,08–0,3% [35,36].

Intraoperativnu perforaciju žučne kese imali smo kod 5,4% bolesnika, rasipanje kamenaca 2,3%.

U postoperativnom toku curenje žuči 50–100 ccm/24 h imalo je 5 (1,3%) bolesnika. Bolesnici su tretirani fluidoterapijom uz kontrolu acidobaznog i elektrolitnog statusa. Kod svih bolesnika curenje žuči je prestalo spontano, drugog-trećeg postoperativnog dana, a najverovatnije je bilo posledica perforacije zida žučne kese tokom njene disekcije iz lože i nakupljanja žuči u abdominalnu duplju (nedovoljne lavaže trbušne duplje toplim fiziološkim rastvorom i nedovoljne aspiracije nakupljene žuči iz abdominalne duplje) ili povrede Luskinih žučnih kanalića intraoperativno neprepoznatih.

Suphepatični likvidni infiltrat u postoperativnom toku bio je prisutan kod 1 (0,2%) bolesnika s rasutim i izgubljenim kamencima. Komplikacija je konzervativno zbrinuta antibioterapijom.

Infekcija portalne incizije javila se kod 2 (0,5%) bolesnika, kod Araina i saradnika [37] u seriji od 1 100 bolesnika 1,6%, Khana i saradnika [9] 2,2%. Kod 1 (0,2%) bolesnika imali smo umbilikalnu incizionalnu herniju, dok Bhopal i saradnici [38] u svojoj seriji navode incidenciju od 3%.

Na osnovu patohistološkog pregleda dijagnostikovana su 2 (0,5%) adenokarcinoma žučne kese kod bolesnika s multiplom kalkulozom, obliterisanim lumenom žučne kese i kalkulusima većim od 2 cm. Incidencija karcinoma žučne kese u SAD je 2,2–4,4/100 000 stanovnika, 85–90% su adenokarcinomi, hirurško lečenje je efikasno kod mukozne i submukozne lokalizacije tumora (16%) [39]. Češći su kod žena.

Faktor rizika je simptomatska holecistitijaza s većim kamencima, kalcifikovan zid žučne kese, polipi ≥ 1 cm, hronična bakterijska infekcija bilijarnog trakta. Holecistitijaza je prisutna kod 80% bolesnika s karcinomom žučne kese [39,40]. Dijagnoza se kod većine bolesnika postavi slučajno, najčešće nakon holecistektomije, kao što je i u našoj seriji. Stoga je neophodno sve žučne kese slati na patohistološki pregled.

Stopa mortaliteta posle laparoskopске holecistektomije je 0,02–0,07% [27,41]. U našoj seriji nije bilo smrtnih ishoda.

Zaključak

Laparoskopska holecistektomija je zlatni standard u lečenju simptomatske holecistitijaze s niskom stopom morbiditeta i mortaliteta.

Detaljna procena opšteg stanja i udruženih oboljenja preduslov je za bezbednost bolesnika.

Konverzija u otvorenu proceduru bezbedan je završetak operacije kod većih operativnih poteškoća, anatomskih nejasnoća ili hirurškog laparoskopskog neiskustva, a ne komplikacija operacije.

Literatura

1. Schirmer BD, Winters XL, Edlich RF. Cholelithiasis and cholecystitis. *J Long Term Eff Med Implants* 2005;15(3):329-38.
2. Shaffer EA. Gallstone disease: epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20(6):981-96.
3. Raza M, Wasty WH, Habib J, Farhat J, Saria MS, Sarwar M. An audit of cholecystectomy. *Pak J Surg* 2006;23(2):100-3.
4. Gadaor TR, Talamzi MA. Traditional vs laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1999;161:336-8.
5. Cushieri A. Laparoscopic cholecystectomy. *J R Coll Surg Edinb.* 1999;44:187-92.
6. Cvijanović R, Farkaš E. Laparoskopiska holecistektomija. *Novi Sad: Dnevnik*; 1998
7. NIH Consensus Conference. Gallstones and Laparoscopic Cholecystectomy. *JAMA* 1993;269:1018-24.
8. Saeed T, Zarin M, Mahmud A, Aziz W, Roohul M. Comparative study of laparoscopic versus open cholecystectomy. *Pak J Surg* 2007;23(2):96-9.
9. Khan S, Oonwala ZG. An audit of laparoscopic cholecystectomy. *Pak J Surg* 2007;23(2):100-3.
10. Bhopal FG, Rai MA, Iqbal MA. A comparative study of morbidity in laparoscopic and open cholecystectomy. *J Surg Pak* 1998;3(3):2-7.
11. Iqbal M, Sattar I, Rasheed K, Khan N, Khan A. Complications of laparoscopic cholecystectomy: a learning curve. *J Surg Pak* 2006;11(4):170-1.
12. Tacoveanu E, Niculesce D, Georgescu S, Bradea C, Epure O. Conversion in laparoscopic cholecystectomy. *Chirurgia.* 2005;100(5):437-44.
13. Ishiazaki Y, Mitwa K, Yoshimoto J. Conversion of laparoscopic to open cholecystectomy between 1993 and 2004. *Br J Surg* 2006;93(8):987-91.
14. Purkayastha S, Tilney HS, Georgiou P, Athanasiou T, Tekkis PP, Diarzi AW. Laparoscopic cholecystectomy versus mini-laparotomy cholecystectomy: a meta-analysis of randomised control trials. *Surg Endosc* 2007;21(8):1294-300.
15. Southern Surgeons Club. A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomy. *New Engl J Med* 1991;324:1073-8.
16. Baird DR, Wilson JP, Maon EM, et al. An early review of 800 laparoscopic cholecystectomies at a university-affiliated community teaching hospital. *Am Surg* 1992;58:206-10.
17. Dunn DS, Nair R, Fowler S, et al. Laparoscopic cholecystectomy in England and Wales: results of an audit by the Royal College of Surgeons of England. *Ann Roy Coll Surg Engl* 1994;76:269-75.
18. McGinn FP. Randomized trial of laparoscopic cholecystectomy and mini-cholecystectomy. *Br J Surg* 1995;82(10):1374-7.
19. Supe AN, Bapat VN. Laparoscopic vs mini-lap cholecystectomy for gallstone disease. *Indian J Gastroenterol* 1996;15(3):94-6.
20. Cvijanović R, Ivanov D. Komplikacije u laparoskopskoj hirurgiji. *Srp Arh Celok Lek* 2008;136(2):129-34.
21. Flum DR, Dellinger EP, Cheadle A, Chan L, Koepsell T. Intraoperative cholangiography and risk of common bile duct injury during cholecystectomy. *J Am Med Assoc* 2003;289:1639-44.
22. Krahenbuhl L, Sclabas G, Wente M, Schafer M, Schlumpf, Buchler M. Incidence, risk factors and prevention of biliary tract injuries during laparoscopic cholecystectomy in Switzerland. *World J Surg* 2001;25:1325-30.
23. Jeffray S, Barkun J, et al. Laparoscopic versus open cholecystectomy: the Canadian experience. *Am J Surg* 1993;165:455-8.
24. Scott TA, Zucker KA, Bailey RW. Laparoscopic cholecystectomy: a review of 2397 patients. *Surg Laparosc Endosc* 1992;2:191-8.
25. Peters JH, Krailadsiri W, Incarbone R, et al. Reasons for conversion from laparoscopic to open cholecystectomy in an urban teaching hospital. *Am J Surg* 1994;168:555-9.
26. Walsh RM, Henderson JM, Vogt DP. Trends in bile duct injuries from laparoscopic cholecystectomy. *J Gastrointest Surg* 1998;2:458-62.
27. Soper NJ, Flye MW, Brunt LM, Stockmann Sicard GA, Picus D, et al. Diagnosis and management of biliary complications of laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1993;165:663-9.
28. Usal H, Sayad P, Hayek N, Hallak A, Huie F, Ferzli G. Major vascular injuries during laparoscopic cholecystectomy: an institutional review of experience with 2589 procedures and literature review. *Surg Endosc* 1998;12:1303-10.
29. Cushieri A. The difficult cholecystectomy. In: Cushieri A, Berci G, eds. *Laparoscopic biliary surgery*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Sci Pub; 1992. p. 10.
30. Diziel DJ. Complications of cholecystectomy: incidence, clinical manifestations and diagnosis. *Surg Clin North Am* 1994;74:809-23.
31. Diziel DJ, Milikan KW, Economo SG. Complications of laparoscopic cholecystectomy: a national survey of 4292 hospitals and an analysis of 77604 cases. *Am J Surg* 1993;165:9-14.
32. Raviaco GC, Macioco M, Rebuffat C, Varoli F, Vergani V, Rabughino G, et al. Complications following cholecystectomy. *J R Coll Surg Edinb* 1997;42:324-8.
33. Lim SH, Saleh I, Poh BK. Laparoscopic cholecystectomy an audit of training programme. *Aust NZ J Surg* 2005;75(4):231-3.
34. Shamim M, Dhari MM, Memon AS. Complications of laparoscopic cholecystectomy. *Pak J Surg* 2006;22(2):70-5.
35. Brockmann JG, Kocher T, Senninger NJ, Schurmann GM. Complications due to gallstones lost during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2002;16:1226-32.
36. Schafer M, Suter C, Klaiber C, Wehrli H, Frei E, Krahenbuhl L. Spilled gallstones after laparoscopic cholecystectomy: a relevant problem? A retrospective analysis of 10.174 laparoscopic cholecystectomies. *Surg Endosc* 1998;12:291-3.
37. Arain GM, Hassan A, Randhawa MH, Malik SA. Laparoscopic cholecystectomy and its complications: a study of 1100 cases. *Pak J Gastroenterol* 1998;12(1-2):29-35.
38. Bhopal FG, Khan JS, Yusuf A, Iqbal W, Iqbal M. Surgical audit of laparoscopic cholecystectomy. *J Pak Inst Med Sci* 2000;17/18:13-9.
39. Wanebo HJ, Vezeridis MP. Carcinoma of the gallbladder. *J Surg Oncol* 1993;53(Suppl 3):134-9.
40. St Laurent M, Esterl RM, Jr, Halff GA, Speeg KV. Gallbladder carcinoma producing alpha-fetoprotein. *J Clin Gastroenterol* 1999;28:155-8.
41. Gadacz TR. Update on laparoscopic cholecystectomy, including a clinical pathway. *Surg Clin North Am* 2000;80:1127-49.

Summary

Introduction

Laparoscopic cholecystectomy is a method of choice in the treatment of symptomatic cholecystolithiasis because of less postoperative pain, shorter hospitalization and lower cost of treatment. The study was aimed at analysing the outcome of laparoscopic cholecystectomy in patients surgically treated for chronic calculous cholecystitis (symptomatic cholelithiasis).

Material and methods

The research was done in the period from December 2003 to December 2008. In the prospective study of 386 patients, we analyzed operative and postoperative complications, the reasons for conversion to open cholecystectomy, duration of hospitalization and mortality.

Results

The average duration of laparoscopic cholecystectomy was 31.9 ± 14.5 min: dissection of adhesions 3.2 ± 0.7 min., elements of Calot's triangle 9.8 ± 3.2 min., gallbladder releasing from its bed 12.8 ± 2.8 min., the abdominal cavity lavage and removal of gall-

bladder from the abdomen 6.8 ± 0.9 min. Some operative difficulties emerged in 22 (5.7%) patients - 4 (1%) during releasing of gallbladder adhesions from the surrounding structures, 9 (2.3%) during dissection of elements of the Calot's triangle, 6 (1.5%) during gallbladder releasing from its bed, 3 (0.7%) during gallbladder removal from the abdomen. Some post-operative complications, single or associated, occurred in 36 (9.3%) patients: perforation of gallbladder 21 (5.4%), bleeding from gallbladder bed 18 (4.6%), injury of extra hepatic bile ducts 1 (0.2%), 9 (2.3%) spillage of stones; 3 (0.7%) conversions were made. The average duration of preoperative and postoperative hospitalization was 1.1 ± 0.3 and 1.4 ± 0.5 days, respectively. The pathohistological examination revealed 2 (0.5%) adenocarcinoma of gallbladder. There were no lethal outcomes.

Conclusion

Laparoscopic cholecystectomy is a safe procedure and rational choice in the treatment of biliary dyskinesia and symptomatic biliary calculosis with an acceptable rate of conversion.

Key words: Cholecystectomy, Laparoscopic; Cholecystitis; Chronic Disease; Prospective Studies; Gallstones

Rad je primljen 25. I 2010.

Prihvaćen za štampu 8. II 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:1-2:77-83.

Univerzitet u Novom Sadu,
Zavod za zdravstvenu zaštitu studenata¹
Klinički centar Vojvodine,
Klinika za ginekologiju i akušerstvo²

Stručni članak
Professional article
UDK 613.88-057.87:616.97/.98
DOI: 10.2298/MPNS1102084N

STEPEN INFORMISANOSTI O SEKSUALNO PRENOSIVIM INFEKCIJAMA U POPULACIJI STUDENTKINJA NOVOSADSKOG UNIVERZITETA

LEVEL OF KNOWLEDGE ABOUT SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS IN THE
POPULATION OF FEMALE STUDENTS AT THE UNIVERSITY OF NOVI SAD

Svetlana NIKOLIĆ¹ i Aleksandra KAPAMADŽIJA²

Sažetak – Seksualno prenosive infekcije spadaju u najčešće infektivne bolesti koje se s najvećom stopom incidencije javljaju u populaciji mladih, na početku reproduktivnog perioda. Cilj ovog rada je bio da se utvrdi stepen informisanosti studentkinja Novosadskog univerziteta o spomenutim infekcijama, njihovim manifestacijama, metodama zaštite, kao i potencijalnim sekvelama po reproduktivno zdravlje. Najveći broj ispitanih studentkinja upotrebu kondoma smatra najsigurnijim načinom zaštite od seksualno prenosivih bolesti (do 66,7%), dok je znatno manji broj onih koje su mišljenja da je u cilju sprečavanja ovih infekcija, pored upotrebe kondoma, izbegavanje većeg broja seksualnih partnera od izuzetnog značaja (do 38,8%). Nedovoljan stepen informisanosti utvrđen je i u pogledu manifestacija seksualno prenosivih infekcija, kao i njihovog uticaja na reproduktivno zdravlje. Rezultati istraživanja ne mogu se smatrati zadovoljavajućim i impliciraju potrebu za realizacijom edukativnih aktivnosti iz ove oblasti.

Ključne reči: Seksualno prenosive bolesti; Studenti; Žena; Reproductivna medicina; Znanje

Uvod

Seksualno prenosive infekcije (STI) predstavljaju oboljenja s izuzetno visokom stopom incidencije i prevalencije. Do danas je identifikovano više od 20 vrsta spomenutih infekcija s najvećom incidencijom u populaciji do 25 godina. Po istraživanju u SAD [1,2], dve trećine registrovanih slučajeva nalazi se u ovoj starosnoj grupi, a po podacima Nacionalnog centra za zdravstvenu statistiku SAD, u toku 2006. godine broj novootkrivenih slučajeva sifilisa iznosio je 36 935, za infekcije uzrokovane hlamidijom taj broj je 1 030 911, a za gonoreju 358 366 [3]. Takođe, treba imati u vidu da je reč o infekcijama koje mogu u velikoj meri da ugroze reproduktivno zdravlje i muškarca i žene. Po dostupnim podacima, u skandinavskim zemljama 90% slučajeva pelvične inflamatorne bolesti uzrokovano je *Chl. trachomatis*, od čega se u 20% slučajeva kao posledica javlja infertilitet [4]. Istraživanje sprovedeno u Beogradu, u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta u periodu 1995–1997, na uzorku od 300 seksualno aktivnih adolescentkinja pruža podatak o učestalosti cervicitisa uzrokovanog *Chl. trachomatis* od 30,3% [5]. Poseban problem kada je reč o STI predstavlja nedovoljan stepen informisanosti o njihovom prenošenju i merama zaštite. Ukoliko se uzme u obzir činjenica da je prosečna starost prilikom stupanja u seksualne odnose sve niža, uz nedovoljan stepen saznanja o posledicama rane seksualne aktivnosti, ovo pitanje dobija svoj pun značaj. Po jednoj epidemiološkoj studiji rađenoj u Beogradu, dobijeni su podaci da je oko 40% tinejdžerki koje su zatražile pomoć u Gradskom zavodu za kožne i venerične bolesti prvi seksualni odnos imalo pre 16. godine, a obolele su u odnosu na kontrolnu grupu (koju su činile tinejdžerke

koje su se javile radi gljivičnih infekcija kože) imale veći broj seksualnih partnera, češće su praktikovale seksualne odnose neposredno po upoznavanju s partnerom i analne seksualne odnose, ređe su koristile kondom i češće su u anamnezi imale polne infekcije [6]. Po podacima epidemiološke studije rađene, takođe, na teritoriji Beograda na uzorku od 101 ispitanika koji su u dva ili više navrata lečeni od STI i kontrolne grupe koju su predstavljali oboleli od gljivičnih infekcija kože, faktori koji doprinose ponovnom obolevanju od STI su: niži stepen obrazovanja, ranije stupanje u seksualne odnose, veći broj seksualnih partnera, učestaliji seksualni odnosi, seksualni odnosi s osobama koje su imale veći broj seksualnih partnera, seksualni odnosi neposredno po upoznavanju partnera i ređa upotreba kondoma [7].

Ovi podaci jasno ukazuju na to da problem u vezi sa STI zahteva preduzimanje vrlo konkretnih mera u cilju njihovog suzbijanja i prevencije, kako na nacionalnom tako i na globalnom nivou.

Materijal i metode

Istraživanjem je obuhvaćen uzorak od 397 studentkinja Novosadskog univerziteta. Ispitane su studentkinje: Fakulteta tehničkih nauka (FTN), Prirodno-matematičkog (PMF), Ekonomskog, Pravnog, Filozofskog i Medicinskog fakulteta.

Istraživanje je sprovedeno u Zavodu za zdravstvenu zaštitu studenata od oktobra 2008. do februara 2009.

Za potrebe istraživanja konstruisan je upitnik. U skladu s ciljem istraživanja, postavljenim pitanjima nastojali smo da ispitamo stepen informisanosti o seksualno transmisivim infekcijama. Akcenat je prvenstveno stavljen na: metode zaštite od STI, principe lečenja, na

Skraćenice

STI	– seksualno prenosive infekcije
HPV	– humani papiloma virus
HSV	– herpes simpleks virus
OHKC	– oralna hormonska kontracepcija
COC	– <i>Combined oral contraceptives</i>
STI	– <i>Sexually transmitted infections</i>
FTN	– Fakultet tehničkih nauka
PMF	– Prirodno-matematički fakultet

elementarno poznavanje njihovih manifestacija i njihove potencijalne sekvele po reproduktivno zdravlje, kao i zastupljenost infekcija uzrokovanih hlamidijom, mikoplazmom, virusom herpesa, humanim papiloma virusom (HPV) u ispitanoj uzorku.

Metode statističke obrade podataka koje su primenjene jesu: χ^2 test, mere centralne tendencije (aritmetička sredina).

Rezultati

Kao što je naglašeno u prethodnom delu teksta, cilj istraživanja je bio da se utvrdi stepen informisanosti studentkinja Novosadskog univerziteta o seksualno prenosivim infekcijama, prvenstveno njihovim manifestacijama, merama zaštite, sekvelama, principima lečenja, ali i učestalosti pojedinih STI u ispitanoj uzorku. U tu svrhu sačinjeni upitnik je obuhvatio pitanja na koja su studentkinje odgovarale izborom jednog ili više ponuđenih odgovora.

S obzirom na to da STI mogu rezultirati brojnim posledicama po reproduktivno zdravlje, ispitano je u kolikoj su meri studentkinje upoznate s nekim od njih.

Prva tvrdnja u ovom segmentu upitnika odnosila se na povezanost STI i infertiliteta. Ispitan je stepen saglasnosti sa spomenutom tvrdnjom (ponuđeni odgovori su bili tačno, netačno i ne znam), a dobijeni rezultati ukazuju na to da su studentkinje Medicinskog fakulteta u najvećem procentu (94%) upoznate s ovom potencijalnom sekvelom STI, dok su studentkinje Ekonomskog fakulteta u nešto manjem procentu (92,8%) tačno odgovorile na postavljeno pitanje. U ostalim grupama ispitanih studentkinja dobijen je ujednačen rezultat. Najniži stepen informisanosti po novom pitanju zabeležen je kod studentkinja PMF-a (74,6%), uz 22,7% studentkinja koje na postavljeno pitanje nisu znale odgovor (**Tabela 1**).

Dobijeni podaci podvrgnuti su putem χ^2 testa analizi statističke značajnosti uočenih razlika. Dobijene vrednosti ukazuju na statističku signifikantnost na nivou 0,05 i 0,1, to jest studentkinje medicine su pokazale znatno veći stepen informisanosti o ovom pitanju u odnosu na studentkinje ostalih fakulteta.

Povezanost infekcija izazvanih HPV i maligniteta grlića materice nije nepoznanica [8,9], te je u ovom delu upitnika ispitano u kolikoj su meri studentkinje upoznate s ovom činjenicom (**Tabela 2**).

Dobijeni rezultati ukazuju na to da 23,9% ispitanih studentkinja nije znalo odgovor na postavljeno pitanje, to jest između ponuđenih odgovora tačno, netačno i ne znam biraju poslednji. Netačan odgovor, da ne postoji spomenuta korelacija između HPV infekci-

Tabela 1. Pojedine STI mogu uzrokovati neplodnost*Table 1. Some sexually transmitted infections can cause infertility*

Fakultet Faculty	Tačno Correct	%	Netačno Incorrect	%	Ne znam Do not know	%
FTN/ <i>Faculty of Technical Sciences</i>	62	88,6	0	0	8	11,4
Medicinski/ <i>Faculty of Medicine</i>	63	94	2	3	2	3
PMF/ <i>Faculty of Natural Sciences</i>	56	74,6	2	2,6	17	22,7
Ekonomski/ <i>Faculty of Economics</i>	64	92,8	0	0	5	7,2
Filozofski/ <i>Faculty of Philosophy</i>	54	88,5	0	0	7	11,5
Pravni/ <i>Faculty of Law</i>	48	87,2	0	0	7	12,8
Ukupno/ <i>Total</i>	347	87,4	4	1	46	11,6

Uočene razlike su testirane putem χ^2 testa i dobijena vrednost ukazuje na statističku značajnost utvrđenih razlika na nivou 0,05

The observed differences were analyzed by χ^2 test and the obtained value points to a statistical significance of the determined differences at the level of 0.05

Tabela 2. Povezanost pojedinih virusnih STI i maligniteta grlića materice*Table 2. Association between certain viral sexually transmitted infections and cervical malignancy*

Fakultet Faculty	Tačno Correct	%	Netačno Incorrect	%	Ne znam Do not know	%
Medicinski/ <i>Faculty of Medicine</i>	58	86,56	0	0	9	13,43
PMF/ <i>Faculty of Natural Sciences</i>	53	70,60	1	1,3	21	28
FTN/ <i>Faculty of Technical Sciences</i>	51	72,86	0	0	19	27,14
Pravni/ <i>Faculty of Law</i>	41	74,54	0	0	14	25,45
Ekonomski/ <i>Faculty of Economics</i>	57	82,60	3	4,35	9	13,04
Filozofski/ <i>Faculty of Philosophy</i>	37	60,65	1	1,64	23	37,70
Ukupno/ <i>Total</i>	297	74,81	5	1,26	95	23,90

Uočene razlike su testirane putem χ^2 testa i dobijena vrednost ukazuje na statističku značajnost utvrđenih razlika na nivou 0,05

The observed differences were analyzed by χ^2 test and the obtained value points to a statistical significance of the determined differences at the level of 0.05

ja i maligniteta grlića materice, dalo je 1,26% ispitanih studentkinja. Najveći stepen poznavanja ovog pitanja pokazale su studentkinje Medicinskog fakulteta (86,56%), dok je najniži u grupi studentkinja Filozofskog fakulteta (60,65%), među kojima je ujedno i najveći broj studentkinja koje na postavljeno pitanje nisu znale odgovor (37,7%).

Uočene razlike su testirane pomoću χ^2 testa, a dobijena vrednost ukazuje na statističku signifikantnost razlika na nivou 0,1, što ukazuje na to da su studentkinje Medicinskog fakulteta i u ovom pitanju pokazale znatno veći stepen informisanosti od ostalih.

Problem sa zaštitom od STI od izuzetnog je značaja, a naročito ukoliko se uzme u obzir činjenica da je jedan od vodećih uzroka izrazito visoke stope incidencije i prevalencije spomenutih infekcija upravo neinformisanost o ovom pitanju. Upravo iz spomenutih razloga, i ovo pitanje je uvršteno u upitnik, a studentkinje su imale mogućnost izbora jednog ili više ponuđenih odgovora, uz mogućnost da i same navedu metode koje smatraju najefikasnijim, a nisu bile zastupljene u upitniku.

Studentkinje svih fakulteta, s izuzetkom studentkinja Medicinskog fakulteta, upotrebu kondoma smatraju najsigurnijim načinom zaštite od STI. Procent ispitanih studentkinja koje prioritet daju ovoj metodi zaštite od spomenutih infekcija kreće se od

55,7% u grupi studentkinja FTN-a do 66,7% kod studentkinja Ekonomskog fakulteta. Ovu metodu zaštite kao najsigurniju navodi i 56,36% studentkinja Pravnog, 61,3% PMF-a, kao i 62,3% studentkinja Filozofskog fakulteta.

Za razliku od ostalih studentkinja koje najsigurnijim načinom zaštite od STI smatraju kondom, studentkinje medicine u znatno manjem procentu dele ovo mišljenje (37,3%). Po njihovom mišljenju, najsigurniji način zaštite od STI je, pored upotrebe kondoma, izbegavanje većeg broja seksualnih partnera (38,8%). Ovaj stav zastupa i 26,7% studentkinja PMF-a, 27,54% Ekonomskog, 28,6% studentkinja Filozofskog i 29% studentkinja Pravnog fakulteta.

Ispitane studentkinje u najmanjem broju su mišljenja da je oralna hormonska kontracepcija (OHKC) najsigurniji način zaštite od STI. Ovaj stav zastupa 5,7% studentkinja FTN-a, 3,3% studentkinja Filozofskog, 3% studentkinja Medicinskog, kao i 1,8% studentkinja Pravnog, 1,3% PMF-a i 1,45% studentkinja Ekonomskog fakulteta. Zanimljiv je podatak da „pilula” i kondom u kombinaciji, po mišljenju 10,45% studentkinja Medicinskog fakulteta, predstavljaju metod izbora u zaštiti od STI, dok je u ostalim grupama taj procenat niži (PMF – 6,6%, Ekonomski – 5,8%, FTN – 5,7%, Filozofski – 1,64% i Pravni – 3,6%).

„Pilula”, kondom i izbegavanje većeg broja seksualnih partnera u kombinaciji predstavljaju najsigurniji način zaštite od seksualno prenosivih infekcija po mišljenju 6% studentkinja Medicinskog, 3,6% studentkinja Pravnog, 2,9% studentkinja Ekonomskog, kao i 2,6% studentkinja PMF-a.

Dobijeni rezultati podvrgnuti su analizi statističke značajnosti putem χ^2 testa, a dobijena vrednost ukazuje na to da između ispitanih grupa studentkinja ne postoje statistički signifikantne razlike u stepenu informisanosti o metodama zaštite od STI.

Po podacima Svetske zdravstvene organizacije, STI zauzimaju jedno od vodećih mesta po stopi morbiditeta u populaciji do 25 godina, a kao jedan od razloga navodi se nedovoljna informisanost o putevima prenošenja i metodama zaštite od spomenutih infekcija. Pitanje o kome takođe ne postoji zadovoljavajući nivo informisanosti jeste da lečenje STI zahteva tretman oba partnera, što je i bio razlog da se i ovo pitanje uvrsti u upitnik.

Pitanje je imalo za cilj da utvrdi stepen slaganja s prethodno iznetom tvrdnjom, a ponuđeni odgovori su bili tačno, netačno i ne znam. Na osnovu analize odgovora na postavljeno pitanje uočava se da 5,8% ispitanih studentkinja nije znalo odgovor na postavljeno pitanje, dok je 12,34% dalo netačan odgovor. Studentkinje Medicinskog fakulteta dale su najveći procenat tačnih odgovora (94%), zatim studentkinje Filozofskog (87%) i FTN-a (84,28%). Najmanji broj tačnih odgovora dobijen je od studentkinja PMF-a (74,7%), a u ovoj grupi je i najveći procenat studentkinja koje nisu znale odgovor na postavljeno pitanje (8%).

Dobijeni rezultati analizirani su putem χ^2 testa i ne ukazuju na statističku signifikantnost uočenih razlika, to jest studentkinje Medicinskog fakulteta

nisu pokazale veći stepen informisanosti u odnosu na studentkinje ostalih fakulteta.

Kada je reč o STI, poznato je da klinička slika ne mora uvek biti izražena i karakteristična, što je razlog nepravovremenog obraćanja ginekologu. Upravo je stoga ispitano mišljenje studentkinja i u vezi s ovom činjenicom. Na tvrdnju da STI uvek daju izražene simptome studentkinje su odgovarale izborom jednog od ponuđenih odgovora: tačno, netačno i ne znam (Tabela 3).

Tabela 3. STI uvek daju izražene simptome

Table 3. Sexually transmitted infections are always symptomatic

Fakultet Faculty	Tačno Correct	%	Netačno Incorrect	%	Ne znam Do not know	%
Medicinski/Faculty of Medicine	5	7,46	54	80,60	8	11,94
PMF/Faculty of Natural Sciences	9	12	45	60	21	28
Filozofski/Faculty of Philosophy	3	4,90	49	80,32	9	14,75
Pravni/Faculty of Law	4	7,27	44	80	7	12,72
Ekonomski/Faculty of Economics	9	13,04	51	73,91	9	3,04
FTN/Faculty of Technical Sciences	12	17,14	48	68,57	10	14,28
Ukupno/Total	43	10,83	292	73,55	65	6,37

Uočene razlike su testirane putem χ^2 testa i dobijena vrednost ukazuje na statističku značajnost utvrđenih razlika na nivou 0,1

The observed differences were analyzed by χ^2 test and the obtained value points to a statistical significance of the determined differences at the level of 0.05

Na osnovu analize dobijenih rezultata uočava se da su i na ovom pitanju studentkinje Medicinskog fakulteta dale najveći broj tačnih odgovora (80,6%), ali i da je u grupi studentkinja Pravnog i Filozofskog fakulteta dobijen vrlo sličan skor (80% i 80,32%). Najmanji broj tačnih odgovora dobijen je od studentkinja PMF-a (60%), uz najveći procenat studentkinja koje na postavljeno pitanje nisu znale odgovor (28%). Najmanji broj netačnih odgovora dobijen je od studentkinja Filozofskog fakulteta (4,9%), dok je taj procenat najveći u grupi studentkinja FTN-a (17,14%). Takođe se uočava da se ukupan broj studentkinja koje nisu informisane, to jest nisu adekvatno informisane o ovom pitanju od 27,2% ne može smatrati zadovoljavajućim podatkom.

Na osnovu analize dobijenih rezultata i primene χ^2 testa dobijena vrednost ukazuje na statističku signifikantnost uočenih razlika na nivou 0,10.

U upitnik je takođe uvršteno i pitanje koje je imalo za cilj da utvrdi koliki je procenat ispitanih studentkinja lečen od pojedinih STI, i to infekcija hlamidijom, kao i infekcija uzrokovanih mikoplazmom i ureaplazmom, virusom herpesa, HPV i infekcija čiji je uzročnik *Trichomonas vaginalis*. Pored nabrojanih infekcija studentkinje su imale mogućnost da navedu i ostale STI od kojih su eventualno lečene.

Od ukupnog broja ispitanih studentkinja, od infekcija hlamidijom lečeno ih je 18 (4,53%). Po dostupnim izvorima podataka, infekcije uzrokovane hlamidijom javljaju se kod 4–12% seksualno aktivnih žena, dok je u populaciji adolescenata taj procenat znatno veći [2]. Studija rađena u Beogradu 1995–1997. na uzorku od 300 adolescentkinja, navodi podatak o oko 30,3% cervicitisa uzrokovanih hlamidijom [5].

Od infekcija uzrokovanih mikoplazmom i ureaplazmom lečen je 1% ispitanih studentkinja. Po dostupnim podacima, infekcije mikoplazmom mogu se dokazati kod 17% seksualno aktivnih žena, dok je u slučaju ureaplazme taj procenat znatno veći (76%) [2].

Infekcije uzrokovane herpes simpleks virusom (HSV) nisu zabeležene na ispitanom uzorku, iako u dostupnoj medicinskoj dokumentaciji ginekološke studije Zavoda za zdravstvenu zaštitu studenata postoje podaci o postojanju spomenutih infekcija u studentskoj populaciji.

Da je lečeno od infekcija čiji je uzročnik *Trichomonas vaginalis* navodi podatak 1% ispitanih studentkinja.

Kada su u pitanju infekcije uzrokovane HPV, dostupni podaci ukazuju na to da čak 80–100% seksualno aktivnih devojaka dolazi u kontakt sa spomenutim virusom, a da se infekcija razvija u proseku u 30% slučajeva [2]. U ispitanom uzorku 3% studentkinja je navelo podatak da je lečeno od genitalnih kondiloma.

Diskusija

Dobijeni rezultati potvrđuju u više navrata spomenutu činjenicu da je jedan od najznačajnijih razloga za izrazito visoku stopu incidencije i prevalencije STI upravo neadekvatan stepen informisanosti o njima, prvenstveno kad je reč o metodama zaštite. Takođe je dokazan nedovoljan stepen informisanosti i o potencijalnim sekvelama spomenutih infekcija, kao i njihovim manifestacijama, to jest obaveznog prisustva izraženih simptoma.

Najveći broj ispitanih studentkinja upotrebu kondoma smatra najsigurnijim načinom zaštite od STI (do

66,7%), dok je znatno manji broj onih koje su mišljenja da je u cilju sprečavanja ovih infekcija, pored upotrebe kondoma, izbegavanje većeg broja seksualnih partnera od izuzetnog značaja (do 38,8%). Poređenja radi, rezultati istraživanja sprovedenog u dva navrata na zagrebačkom Univerzitetu 1997. i 2001. u posmatranom periodu beleže porast upotrebe kondoma u studentskoj populaciji, ali isto tako navode podatak o oko 40% studenata koji nisu koristili ovaj metod kontracepcije prilikom seksualnog odnosa [10]. Istraživanje sprovedeno u Velikoj Britaniji kojim je obuhvaćeno 967 ispitanika starosti 16–19 godina dalo je podatke da od 67,7% seksualno aktivnih devojaka 90,6% koristi neku od dostupnih metoda kontracepcije (najčešće kondom) [11].

Zaključak

Rezultati istraživanja ukazuju na nedovoljan stepen informisanosti studentkinja Novosadskog univerziteta o problemu sa seksualno prenosivim infekcijama. Studentkinje Medicinskog fakulteta su u odnosu na ostale pokazale znatno veći nivo znanja o ispitanom problemu, što predstavlja očekivan rezultat. Studentkinje Ekonomskog i Filozofskog fakulteta poseduju najniži stepen informisanosti o seksualno prenosivim infekcijama.

Dobijeni podaci predstavljaju smernice za planiranje zdravstveno-vaspitnih aktivnosti na ovom polju, koje bi omogućile podizanje stepena informisanosti o ovom pitanju na viši nivo, a samim tim i smanjivanje stope morbiditeta ove grupe infekcija, kao i njihovih konsekvencija.

Literatura

1. Ginekološka oboljenja [homepage on the Internet]. Beograd [updated 2008. September 28; cited 2008. October 26]. Available from: <http://www.ponude.biz./forum/index.php?topic=976.0>
2. Jovanović MK. Opšta bakteriologija. Beograd: Savremena administracija; 1999.
3. Center for Disease Control/ National Center for Health Statistics. Sexually transmitted diseases (STD). [updated 2009. Apr 02; cited 2009. May 23]. Available from: <http://www.cdc.gov/nchs/fats/ats/stds/htm>
4. Mastilović K, Suvačarev S. Chlamidia trachomatis i skor priraslica pacijentkinja sa vanmateričnom trudnoćom. Med Danas 2006;5(3-4):352-8.
5. Sedlecki K, Marković A, Marković M, Rajin G. Činioci rizika za nastanak hlamidijских infekcija genitalnih organa kod adolescentkinja. Srp Arh Celok Lek 2001;129(7-8):169-74.
6. Bjekić M, Vlajinac H, Šipetić S, Marinković J. Karakteristike seksualnog ponašanja tinejdžera u Beogradu. Med Pregl 2004;57(11-12):592-6.
7. Bjekić M, Vlajinac H, Šipetić S, Marinković J. Seksualno ponašanje i ponovno obolevanje od veneričnih bolesti. Acta Infectol Jugosl 2004;8(1-2):5-9.
8. Mandić A, Pantić V. Vakcina kao novi vid prevencije HPV infekcije prekanceroznih i kanceroznih lezija donjeg genitalnog trakta žene. Sremska Kamenica: Institut za onkologiju Vojvodine; 2007. str. 9-69.
9. Ljaljević J, ur. Klinička imunologija. 1th ed. Beograd: Evropski centar za mir i razvoj (ECPD); 2002.
10. Hirs-Hečej V, Stulhofer A. Condom use and its consistency among metropolitan students in Croatia; 1997-2001: has anything changed? J Coll Antropol 2006;30(Suppl 2):771-8.
11. Harden A, Ogden J. Sixteen to nineteen years olds' use of, and beliefs about contraceptive services. Br J Fam Plann 1999;24(4):141-4.

Summary

Introduction

The reason for extremely high incidence of sexually transmitted infections is the lack of necessary knowledge about the mode of transmission and protection measures. The aim of this study was to determine the level of knowledge about sexually transmitted infections in the population of female students of the University of Novi Sad.

Material and methods

The study included 397 female students at the University of Novi Sad from different faculties. A questionnaire was designed for the purpose of this research.

Results and discussion

Students from all faculties (55.7-66.7%), with the exception of the medical students, believe that the use of condoms is the safest way of protection from sexually transmitted infections. The medical students showed a different attitude and opinion on the use of con-

doms and avoidance of multiple sexual partners, which are important measures in the prevention of these diseases (38.8%). The fact that some sexually transmitted infections caused by viruses are associated with the malignancy of the cervix was recognized by 74.81% of students. The fact that the main therapeutic approach for treatment of sexually transmitted diseases is the simultaneous treatment of both partners was known by 81.86% of female students. As it is known, sexually transmitted infections may not always be symptomatic, which is an opinion held by 73.55% of students.

Conclusion

Results obtained in this study indicate the need for implementation of educational activities about sexually transmitted infections, which would enable the preservation and promotion of reproductive health of young people.

Key words: Sexually Transmitted Diseases; Students; Female; Reproductive Medicine; Knowledge

Rad je primljen 7. IX 2009.

Prihvaćen za štampu 15. XI 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:1-2:84-88.

PRIKAZI SLUČAJEVA

CASE REPORTS

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
Klinika za abdominalnu, endokrinu i transplantacionu hirurgiju¹
Centar za patologiju i histologiju²

Prikaz slučaja
Case report
UDK 616-006.2-089:611.94/95
DOI: 10.2298/MPNS1102089C

TORAKOABDOMINALNI TERATOM – RETKA LOKALIZACIJA

THORACOABDOMINAL TERATOMA – RARE LOCATION

Radovan CVIJANOVIĆ¹, Dejan IVANOV¹ i Mirjana ŽIVOJINOV²

Sažetak – Teratomi su tumori poreklom od germinativnih ćelija, a najčešće se javljaju na jajnicima. Lokalizacija teratoma u dve telesne duplje je retka. Bolesnica stara 51 godinu primljena je zbog naglo nastalih bolova u predelu leđa. Dijagnostikovana cistična formacija uz jasnu vizuelizaciju kapsule dimenzija 12,5x18 cm, smeštena paraaortalno, subdijafragmalno, retropankreatično i suprarenalno levo sa znacima kompresije pankreasa. Intraoperativno tumorska promena retroperitonealno zahvata gornji pol bubrega, a ne može se isključiti infiltracija okolnih struktura. Pošto se tumor kroz hijatus dijafragme pruža u grudni koš, urađena samo punkcija i fenestracija sa spoljašnjom drenažom. Na osnovu sadržaja postavljena dijagnoza teratoma. Bolesnica pripremljena, te se izvodi planirani operativni zahvat, pri čemu se uklanja slezina, levi bubreg i nadbubrežna žlezda, oslobađa aorta u celosti i nakon presecanja levoga krusa dijafragme odstranjuje deo promene iz grudnoga koša. Bolesnica kontrolisana, urednog nalaza. Prikazana je bolesnica s torakoabdominalnim teratomom koji je u dva akta odstranjen. Postoperativni tok uredan.

Ključne reči: Teratoma; Grudni koš; Abdomen; Germinativne ćelije; Žena; Srednjih godina; Operativne hirurške procedure

Uvod

Teratomi su tumori poreklom od germinativnih ćelija. Podeljeni su na zrele (teratoma maturus), nezrele (teratoma immaturus) i na monodermalne specijalizovane teratome. Većina zrelih teratoma je cistična i klinički naziv je dermoidna cista. U većini slučajeva reč je o benignim cističnim teratomima lokalizovanim na jajniku u 32,6%, dok su čak u 8,2% slučajeva bilateralni [1]. Mogu biti lokalizovani presakralno-retrorektalno [2], retroperitonealno [3], medijastinalno [4], ali i na drugim mestima. Najčešće se dijagnostikuju u uzrastu između 15 i 25 godina. Kod dece i u mlađem uzrastu teratomi su obično maligni. Kod odraslih je veći procenat zrelih teratoma, a u 12,5% do 25,8% [5,6] teratomi su nezreli, to jest maligni.

Prikaz slučaja

Bolesnica stara 51 godinu primljena je zbog naglo nastalih jakih bolova u predelu leđa. Laboratorijski nalazi krvi i urina su u granicama referentnih vrednosti. Na osnovu ultrazvučnog pregleda gornjeg abdomena nađena je iznad gornjeg pola levog bubrega okruglasta solidna struktura, jasno ograničena od okoline, dimenzija 78x70 mm, te se postavlja radna dijagnoza tumora nadbubrežne žlezde. Pacijentkinja odbija dalju dijagnostiku i otpušta se kući. Tokom šest meseci, tegobe se pogoršavaju, te se pacientkinja ponovno javlja žaleći se na izraženije bolove u leđima, uz sada otežan i akt defekacije. Na ponovljenom ultrazvučnom pregledu nađena je u projekciji leve nadbubrežne žlezde, subdi-

jafragmalno, masivna tumorska formacija promera 85 mm. Urađena je kompjuterizovana tomografija (CT) i otkrivena cistična formacija uz jasnu vizuelizaciju kapsule veličine 12,5 x 18 cm, smeštena paraaortalno, subdijafragmalno, retropankreatično i suprarenalno s leve strane sa znacima kompresije, kao i dislokacije pankreasa. Promena deluje septirano, ispunjena bistrim sadržajem izuzev na dnu, gde se evidentira sadržaj koji je gušći. Od ranijih bolesti pacientkinja navodi apendektomiju sa 10 godina života, a sa 40 godina je operisala benignu cistu na desnom jajniku, za koju nema patohistoloških podataka.

Operacija je izvedena u opštoj endotrahealnoj anesteziji kroz središnju ksifopubičnu laparotomiju. Tokom operacije nađena je tumorska promena smeštena u levom retroperitoneumu, iznad levog bubrega, koja pomera sve okolne strukture, a ne može se sa sigurnošću reći da li ih i infiltruje. Tumor prolazi kroz hijatus dijafragme i u levu polovinu grudnog koša. Tumorska promena deluje cistično, te je urađena punkcija, a potom i fenestracija promene i dobijen je gust, beličast sadržaj koji liči na gnoj s dlakama koje plivaju u njemu (**Slika 1**). Sav sadržaj ciste se isprazni, a ona ispere betadinom i drenira. S obzirom na to da intraoperativni nalaz nije odgovarao preoperativnom, te zbog nemogućnosti da se intraoperativno proceni stanje okolnih organa i stepen radikaliteta operacije, ona je završena eksploracijom. Postoperativni tok je protekao uredno i pacientkinja je otpuštena na dalje ambulantno ispitivanje.

Na kontrolnom CT pregledu abdomena i toraksa identifikovana je tumorska promena dimenzija 12 x

Skraćenice

CT – kompjuterizovana tomografija
 AFP – alfa fetoprotein



Slika 1. Otvoreni teratom – dlake u sadržaju ciste
Fig. 1. Opened teratoma – hairs inside the cyst

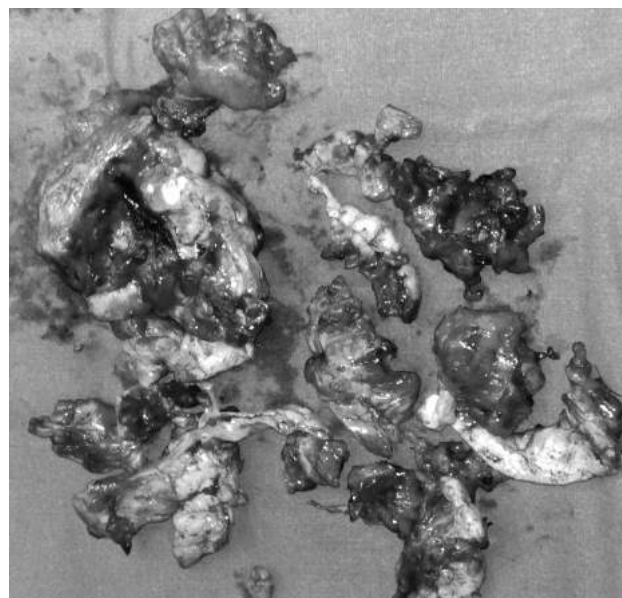
6 cm, koja je u bliskom kontaktu s levom renalnom venom, aortom i koja se pruža supradijafragmalno s leve strane. Nalaz intravenske urografije je uredan, kao i vrednosti svih laboratorijskih testova, te se indikuje ponovni operativni zahvat.

Tri meseca posle prve operacije sledi nov operativni zahvat. Tokom operacije mobilisana je leva fleksura kolona, odstranjena slezina i pokušano je oslobađanje gornjeg pola levog bubrega i njegove vaskularne peteljke od tumorske promene. Međutim, leva renalna vena i leva nadbubrežna žlezda nalaze se praktično u zidu ciste, bez mogućnosti njihovog oslobađanja te je urađena leva nefrektomija i supraadrenalektomija. Cistična tumorska promena svojim zidom intimno naleže na



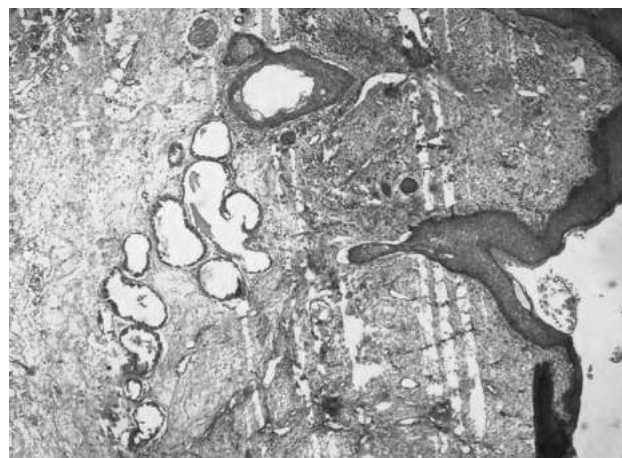
Slika 2. Zid teratoma na aorti
Fig. 2. Teratoma wall on the aorta

prednji zid aorte i duž njega se pruža kranijalno kroz hijatus dijafragme u grudni koš ne zahvatajući jednjak, koji se nalazi ispred, i pleuru od koje se lako oslobodi. Cista nije mogla biti izvađena u celini, te se ona otvara i uklanja u delovima, a iz nje se vade sitne kosti. U delovima se skine cistična promena i s prednjeg zida aorte (Slika 2). Svi delovi cistične tumorske promene poslati su na patohistološko ispitivanje (Slika 3).



Slika 3. Delovi teratoma
Fig. 3. Parts of teratoma

Na osnovu patohistoške dijagnoze utvrđen je zreli teratom s morfološkim osobinama kože, uključujući prisustvo adneksa, te je konačna dijagnoza dermoidna cista (Slika 4).



Slika 4. Epiderm, sa lojnim i znojnim žlezdama (HE bojenje)
Fig. 4. Epidermis, with sweat and sebaceous glands (HE staining)

U protekle dve godine bolesnica je redovno kontrolisana i pomoću CT pregleda abdomena nije utvrđen recidiv osnovne bolesti.

Diskusija

Dermoidne ciste, to jest teratomi javljaju se u 28–32,6% [1,7] kao primarni dobroćudni tumori na jajnicima i testisima. Druge lokalizacije, kao i njihov rast mogu biti različiti, uključujući područje sakralne kosti, retroperitoneuma, međijastinuma, vrata, poda usta [2–5,8–12]. Mogu biti građeni od jednog germinativnog-klicinog listića – *monodermalni*, od dva (ektoderm i mezoderm) – *bidermalni*, ili od sva tri (ektoderm, endoderm i mezoderm) – *tridermom-teratom*. Ove tumorske formacije retko bivaju u obliku solidne forme, a češće se javljaju kao cistične [2,3,8]. Unutrašnjost kod monodermalnih cista poreklom od ektoderma obložena je kožom, te se zbog toga ovakve ciste nazivaju i dermoidnim cistama. Šupljina im je ispunjena produktima lojnih i znojnih žlezda, dlakama, deskvamiranim ćelijama epitela i ponekad zubima. Mezodermalna tkiva, kao što su masno tkivo, hrskavica, kost i glatko mišićno tkivo, manje su učestala od endodermalnih struktura kao što su respiratorni i intestinalni epitel.

Biološko ponašanje teratoma često je nepredvidivo. U najvećem broju slučajeva teratomi su benigni, ali je moguća i njihova maligna transformacija u 6,8% do 25,8% slučajeva [5,6,13,14]. Ovaj procenat se povećava sa životnim dobom. Benigni teratomi se u zavisnosti od procenta nediferentovanih ćelija dele na zrele, gde nediferentovanih ćelija ima do 10%, i na nezrele, gde je prisustvo nediferentovanih ćelija više od 10% [3]. Nezreli češće maligno transformišu i imaju agresivniji klinički tok nego ostali teratomi [13]. Zbog predominacije ektodermalnih elemenata u dermoidnoj cisti, najčešći je planocelularni karcinom, mada se mogu naći i različite vrste adenokarcinoma i sarkoma [14].

Svi zreli cistični teratomi potencijalno su maligni i trebalo bi ih hirurški ukloniti [10].

Germinativne ćelije se mogu diferencirati u bilo koja tkiva koja se nalaze u telu, pa su zato s teratomima povezani razni tumorski markeri. Alfa fetoprotein (AFP) najčešći je marker i služi za praćenje i prognozu nakon hirurškog zahvata [3]. Istraživanja su pokazala da teratom ima dobru prognozu ako se nivo AFP normalizuje za 8–12 nedelja posle hirurškog zahvata.

Dijagnostika teratoma nije jednostavna jer se veoma često dijagnostikuju kao ciste. Na osnovu ultrasonografije se dobija mnogo podataka o promeni, pogotovo ukoliko se u njoj nalaze koštane strukture, dok je CT dijagnostika neophodna radi procene proširenosti – infiltracije okolnih vitalnih struktura i resektabilnosti promene [4]. Postoperativno je neophodno ponoviti nalaz da bi se isključila mogućnost zaostajanja delova tumora koji će dovesti do recidiva.

Lečenje teratoma je hirurško zbog visokog procenta mogućnosti njihove maligne alteracije. Promene je neophodno u celosti ukloniti zbog mogućih recidiva. Kao dodatak hirurškom lečenju primenjuje se hemioterapija i zračna terapija [10,15].

Zaključak

Dermoidnim cistama – teratomima treba posvetiti punu pažnju u pogledu dijagnostike i plana operacije. Posebnu pažnju iziskuje intraoperativno uklanjanje promene u celosti zbog moguće maligne transformacije, ali i pojave postoperativnog recidiva. Po svojoj lokaciji i zahvatanju okolnih struktura, teratom kod naše bolesnice iziskivao je izvođenje splenektomije, supraadrenalektomije i nefrektomije.

Literatura

- Ulbricht T. Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol* 2005;18:61-79.
- Kumar B, Kumar M, Sen R, Anchal N. Mature solid teratoma of the report of a case. *Surg Today* 2008;38:1133-6.
- Gatcombe H, Assikis V, Kooby D, Johnstone P. Primary retroperitoneal teratomas: a review of the literature. *J Surg Oncol* 2004;86:107-13.
- Duwe B, Sberman D, Musani A. Tumors of the mediastinum. *Chest* 2005;128(4):2893-909.
- Wang M, Chen A. Primary retroperitoneal teratoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:707-8.
- Michel M, Pratt J. Anterior mediastinal nonseminomatous germ cell tumor with malignant transformation: a case report. *Current Surg* 2004;6:576-9.
- Molnar E, Sloboda L, Fenjveši A, Živković S. Hormonalno aktivni tumori jajnika na tridesetogodišnjem materijalu (1965 – 1994). *Med Pregl* 1999;52(6-7-8):241-5.
- Vučković N, Vučković D. Cistični teratom vrata. *Med Pregl* 1991;44(1-2):39-40.
- Knežević M, Cvetinović M, Jović N, Mirković Z. Velike dermoidne ciste poda usta. *Med Pregl* 1993;46(5-6):185-7.
- Ohno Y, Kanematsu T. An endodermal sinus tumor arising from a mature cystic teratoma in the retroperitoneum in a child: is a mature teratoma a premalignant condition? *Hum Pathol* 1998;29:1167-9.
- Göbel U, Schneider D, Calaminus G, Haas R, Schmidt P, Harms D. Germ-cell tumors in childhood and adolescence. *Ann Oncol* 2000;11:263-71.
- Čolović R, Grubor N, Radak V, Micev M, Čolović N. Limfoepitelna cista pankreasa. *Srp Arh Celok Lek* 2006;134:64-6.
- Kido A, Togashi K, Konishi I, Kataoka M, Koyama T, Ueda H, et al. Dermoid cysts of the ovary with malignant transformation: MR appearance. *AJR* 1999;172:445-9.
- Krnojelac D, Hadžić B, Čurčin N, Đolai M, Bogdanović G. Maligna transformacija štitastog tkiva u dermoidnoj cisti jajnika: prikaz slučaja. *Med Pregl* 1999;52(9-10):395-8.
- Einthorn L. Chemotherapeutic and surgical strategies for germ cell tumors. *Chest Surg Clin North Am* 2002;12:695-706.

Summary

Introduction

Teratomas are tumours derived from pluripotent germ cells. They appear most frequently on ovaries. However, other locations are also possible: testicles, retroperitoneum, stomach, neck, and bottom of the mouth cavity. It is not very common to find teratomas in two different body cavities.

Case report

A 51-year-old patient visited her doctor complaining of an intensive pain which suddenly appeared in her low back. The computed tomography scan of the abdomen was performed, which revealed cystic formation, 12.5 x 18 cm in size, with remarkable capsule visualization. It had paraaortic, subdiaphragmatic, retropancreatic and suprarenal left localisation with signs of compression and pancreatic dislocation. The cystic formation had a septated appearance filled with clear fluid in all its parts except at the bottom, where it was dense. The intra-operative finding was left retroperitoneal mass placed above the left kidney, dislo-

cating surrounding structures and their infiltration could not be excluded for sure. A tumour mass passed through the diaphragmatic hiatus and continued in the left thoracic space. The cyst was only drained and the fenestration was performed. Three months later, the second operation was performed - splenectomy, left suprarenaladenectomy, left nephrectomy, aortic deliberalisation, the left diaphragmatic crus was opened and tumour mass was completely removed from the thoracic space. The histological examination showed mature teratoma with morphological characterisations of the skin, so the definite diagnosis was dermoid cyst.

Conclusion

The patient presented with thoracoabdominal teratoma. Although without malignant transformation, the teratoma required splenectomy, supraadrenalectomy and nefrectomy due to its position and size.

Key words: Teratoma; Thorax; Abdomen; Germ Cells; Female; Middle Aged; Surgical Procedures, Operative

Rad je primljen 24. VI 2010.

Prihvaćen za štampu 12. VII 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:1-2:89-92.

Opšta bolnica Sremska Mitrovica
Služba za ginekologiju, akušerstvo i neonatologiju¹
Služba za patologiju²

Prikaz slučaja
Case report
UDK 618.11-006.6-053.6
DOI: 10.2298/MPNS1102093S

MEŠOVITI MALIGNI GERMINATIVNOĆELIJSKI TUMOR JAJNIKA

MIXED MALIGNANT GERM CELL TUMOR OF OVARY

Branko SVIRAČEVIĆ¹, Srđan SEDLAR¹, Dragan MALOBABIĆ¹ i Dragomir ČUK²

Sažetak – Maligni tumori germinativnog epitela veoma su retki i obuhvataju oko 2–5% svih tumora jajnika germinativnog porekla. Kod pacijentkinja u adolescentnom dobu mladih od dvadeset godina kod kojih je otkriven tumor jajnika u oko 70% slučajeva bili su zastupljeni tumori poreklom od germinativnih ćelija. U zavisnosti od stadijuma bolesti, sprovedenog terapijskog postupka i uzrasta, smrtnost se kreće od 25% do 84%. Posebnu grupu germinativnih tumora čine mešoviti germinativnoćeljijski tumori građeni od dva ili više različitih tipova germinativnih tumora. U radu je prikazan dijagnostičko-terapijski postupak, kao i klinička slika, te tok i ishod bolesti kod 19-godišnje pacijentkinje s mešovitim malignim germinativnim tumorom (disgerminom, horiokarcinom, nezreli teratom) koji se nalazio na jednom jajniku. Prikazali smo nastanak i razvoj, pojedine karakteristike i histološku građu tumora koji su dijagnostikovani u ovom slučaju.

Ključne reči: Karcinomi jajnika; Germinativne ćelije; Žena; Smrtnost; Horiokarcinom; Disgerminom; Teratom

Uvod

Maligni tumori jajnika čine oko 20% svih malignih tumora polnih organa žene i vodeći su uzrok mortaliteta od malignih tumora ženskog genitalnog sistema [1]. Predstavljaju veoma težak problem za ginekologa, prvenstveno zbog podmuklog toka bez simptoma u ranoj fazi bolesti i visoke stope smrtnosti. Sama činjenica da se u preko 70% slučajeva bolest dijagnostikuje u uznapredovalom stadijumu upućuje na takav zaključak [2]. Incidencija karcinoma jajnika je različita. Skandinavske zemlje, Izrael i Severna Amerika imaju visoku stopu obolevanja, dok zemlje u razvoju i Japan imaju najnižu stopu morbiditeta. Maligni germinativni tumori obuhvataju oko 2–5% svih zloćudnih tumora jajnika s nešto većom incidencijom (15%) kod Azijatkinja i Afro-Amerikanki [3]. Procenat smrtnosti, zavisno od godina starosti pacijentkinja, kreće se od 25% do 84% [4–7]. U Vojvodini godišnje oboli više od 100 žena od karcinoma jajnika, pri čemu stopa mortaliteta iznosi 4,75 na 100 000 [8]. Postojanje disgenезije jajnika usko je povezano s nastankom germinativnih tumora jajnika, a postoje i podaci koji ukazuju na to da je trudnoća udružena s povećanim rizikom od pojave disgerminoma. U toku embrionalnog razvoja germinativne ćelije nastaju u zidu žumančane kese, migriraju u genitalni nabor i ulaze u sastav gonade. Germinativni tumori jajnika nastaju diferencijacijom germinativnih ćelija u somatska tkiva (teratomi), germinativni epitel (disgerminomi), ekstraembrionalni trofoblast (horiokarcinomi) i žumančanu kesu (*yolk sac* tumori). Prema klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije, germinativni tumori jajnika dele se u dve velike grupe: disgerminome i nedisgerminome s posebnom podgrupom koju čine mešoviti germinativni tumori.

Prikaz slučaja

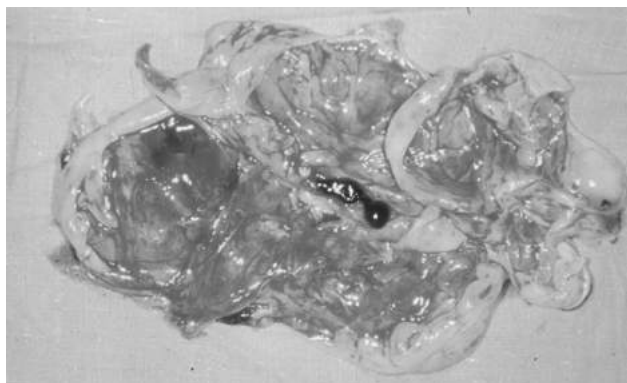
Pacijentkinja stara 19 godina primljena na gineološko odeljenje bolnice u Sremskoj Mitrovici zbog bolo-

va u donjem delu trbuha s leve strane i bolova u epigastrijumu koji se šire ispod desnog rebarnog luka, zategnutosti (defansa) prednjeg trbušnog zida i opšte slabosti i malaksalosti. Na prijemu je krvni pritisak iznosio 90/70 mm Hg, puls je bio ubrzan, slabo punjen, krvna slika ukazuje na akutni pad krvnih vrednosti i indirektno ukazuje na krvarenje, to jest akutni gubitak krvi. Pacijentkinja odaje utisak teškog bolesnika. Na osnovu ultrazvučnog pregleda evidentira se tumorska formacija pretežno solidne građe u predelu levog jajnika, promera 62 mm, s većom količinom slobodne tečnosti u karlici i abdomenu. Zbog sumnje na krvarenje u trbušnoj duplji urađena je punkcija Duglasovog prostora i dobijeno je 10 ml stare hemolizirane krvi s ugrušcima, te se pristupa hitnom operativnom lečenju. Posle otvaranja prednjeg trbušnog zida, nailazi se na sledeći nalaz: u trbušnoj duplji postoji oko 2 l stare hemolizirane krvi s ugrušcima. Materica i desni jajnik i jajovod bez vidljivih patoloških promena. Levi jajnik i jajovod srasli s velikim opornjakom (*omentum majus*) i povučeni prema gore. Posle odvajanja velikog opornjaka, prikazan je jajovod uobičajenog izgleda i jajnik promera oko 6 cm s prsnutom kapsulom. Jajnik je pretežno solidne građe, bez cističnih formacija. Iz naprslog dela kapsule javlja se obilno arterijsko krvarenje. Hirurški se uklanja levi jajnik i jajovod (adneksa) i potom *omentum majus*. Preparat je poslat na patohistološki pregled i dijagnostikovao je mešoviti zloćudni tumor jajnika poreklom od germinativnih ćelija, sagrađen od horiokarcinoma, disgerminoma i delova nezrelog teratoma (**Slika 1**).

U nezrelog teratomu nisu nađene neuroepitelne strukture. Od ukupne tumorske mase najveći deo činilo je tkivo horiokarcinoma, manji deo disgerminoma, a najmanji deo tkivo nezrelog teratoma. U velikom opornjaku nađene su metastaze koje histološki odgovaraju horiokarcinomu. Na konzilijarnom pregledu odlučeno da se bolesnica uputi u Institut za onkologiju u Sremsku Kamenicu radi daljeg lečenja. U Institutu u Sremskoj Kamenici određeni su tumor markeri: alfa fetoprotein, koji je bio negativan, i

Skraćenice

beta HCG – beta subjedinica humanog horionskog gonadotropina

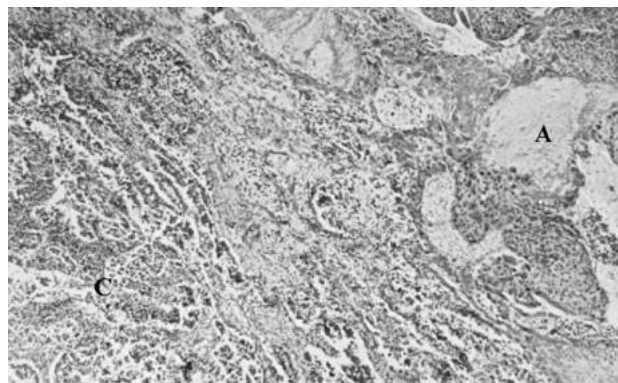


Slika 1. Makroskopski izgled levog jajnika
Fig. 1. Macroscopic appearance of the left ovary

beta humani horionski gonadotropin (HCG) koji je bio 20 000 ij. Takođe je urađen i ultrazvučni pregled jetre, gde su nađene metastatske promene. Na ginekološko-onkološkom konzilijumu odlučeno je da se lečenje nastavi hemioterapijom. Ordiniran je metotrexat 0, 3 i antidot. Tokom hospitalizacije, zbog sumnje na krvarenje u trbušnu duplju, urađena je ponovo hirurška eksploracija trbušne duplje s odstranjivanjem materice, desnog jajnika i jajovoda. Postoperativni tok protiče uredno i pacijentkinja se oporavlja otpušta kući. Posle mesec dana dolazi na drugu seriju hemioterapije, u Institut za onkologiju, u znatno pogoršanom opštem stanju, te se od hemioterapije odustalo, a nekoliko dana kasnije pacijentkinja je preminula.

Diskusija

Embriionalni tumori sadrže u sebi delove pojedinih klicinih listića ili sva tri lista zajedno. Patogenetski nastaju iz ćelija klicinog zametka. Hromozomska analiza ovih tumora daje haploidni sastav hromozoma [7]. Prema Teilimu, svi maligni germinativni tumori imaju zajedničku histogenezu [4]. Disgerminom: U najvećem broju slučajeva javlja se između 10. i 30. godine života (oko 75%). U oko 5% slučajeva javlja se pre puberteta. Čelije disgerminoma potiču iz primordijalnih zametaka seksualno nediferencirane embrionalne gonade. U 80% slučajeva javlja se jednostrano [4]. Simptomi najčešće traju oko 4 meseca, a u 10% slučajeva prolazi asimptomatski. U 17% slučajeva može biti udružen s trudnoćom. U tom slučaju, tumor se može odstraniti, a trudnoća ostaviti [4]. Oko 2% žena koje nisu trudne imaju pozitivan test na trudnoću zbog stvaranja HCG u izolovanim sinciciotrofoblastnim ćelijama. Najveći deo disgerminoma povezan je s povišenim nivoom u serumu laktat dehidrogenase (LDH), koji se ponekad koristi kao tumor marker u praćenju toka bolesti [9]. Histološki disgerminom sastavljen je od agregata i ostrva velikih uniformnih ćelija okružen različitom količinom vezivno tkivne strome koja sadrži mali broj limfocita. Čelije su okrugle ili ovalne s eozinofilnom ili svetlom citoplazmom. Jedro je okruglo s jasnom granicom, fino

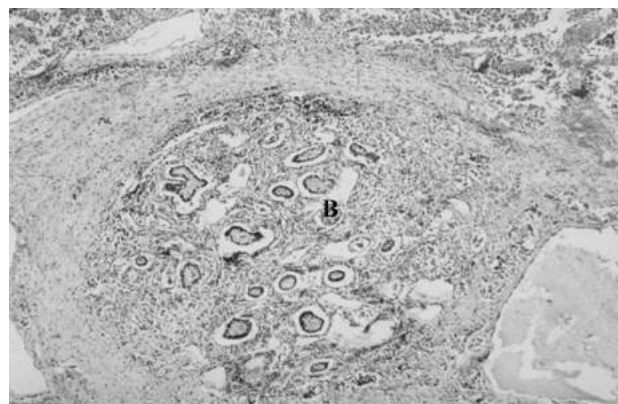


Slika 2. Patohistološki preparat: A – tkivo horiokarcinoma, C – tkivo disgerminoma (HE x 200)

Fig. 2. Pathological preparation: A – Tissue of choriocarcinoma, C – Tissue of dysgerminoma (200 HE)

granuliranim hromatinom i 1 do 2 nukleolusa. Mitotska aktivnost je izražena [10] (**Slika 2**).

Horiokarcinom – primarni izolovani horiokarcinom jajnika je izuzetno redak. Najčešće se sreće u kombinaciji s drugim zloćudnim elementima germinativnih ćelija, čineći samo jednu komponentu zloćudnog mešovitog tumora [5]. Nastaje iz bilo kog oblika prethodne trudnoće, a može biti i teratogenog porekla. Gestacioni tip povezan je s ovarijalnom trudnoćom ili je metastaza horiokarcinoma uterusa. Gestacijski horiokarcinom je izuzetno osetljiv na hemoterapiju s procentom izlečenja do 98% [11–16]. Takozvani negestacijski horiokarcinom jajnika (NGCO) redak je primarni germinativni tumor koji ima lošiju prognozu od gestacionog horiokarcinoma i obuhvata 0,6% svih malignih tumora jajnika [17]. U većini slučajeva nastaje u materici, dok vanmaterična trudnoća i nezreli teratom omogućavaju čak i lokalizaciju van polnih organa [5]. Horiokarcinom luči HCG, što može biti jedan od razloga prevremenog puberteta [4]. Za razliku od disgerminoma, horiokarcinom jajnika slabo reaguje na hemioterapiju. Histološki je sastavljen od ćelija sinciciotrofoblasta i citotrofoblasta. Citotrofoblast je srednje veličine, sa svetlom citoplazmom i jasnom granicom. Sinciciotrofoblast je sastavljen od bazofilnih vakuolusnih ćelija nepravilnog oblika i ima više hiperhromatičnih jedara različitog oblika i veliči-



Slika 3. Patohistološki preparat: B – nezreli teratom (HE x 200)
Fig. 3. Pathological preparation: B – Immature teratoma (200 HE)

ne. U horiokarcinomu se uvek nalaze velika polja krvarenja [10]. Nezreli teratom je redak tumor jajnika koji se sreće u prve dve decenije života. Imaturni ili nezreli označava da je reč o embrionalnom tipu tkiva. Nastaje iz nezrelog nediferentovanog embrionalnog tkiva sva tri zametna lista. Građen je od nezrelog vezivnog tkiva, u kome se nalazi primitivni žlezdani epitel (Slika 3).

Često je udružen s drugim tumorima germinativnih ćelija i označava se kao mešoviti germinativni tumor. Čist imaturni teratom je izuzetno redak i čini oko 1% svih karcinoma jajnika, ali u grupi germinativnih tumora predstavlja drugi najčešći oblik malignih tumora. Kod žena ispod 20 godina starosti, ovi tumori čine 10–

20% svih malignih tumora jajnika. Različiti elementi tumora mogu biti izmešani ili odvojeni fibroznom pregradom. Potrebno je opisati sve elemente tumora, kao i njihovu veličinu, što je od prognostičkog značaja [10].

Zaključak

Zloćudni mešoviti germinativni tumori veoma su retki i javljaju se kod žena do 30 godina. Karakteriše ih visok stepen maligniteta. Otporni su na terapiju, brzo se šire, a ishod je letalan. Tok bolesti nije karakterističan i obično ide pod slikom nekog drugog akutnog gineološkog oboljenja. Konačna dijagnoza postavlja se posle laparotomije i patohistološke analize tumorskog tkiva.

Literatura

1. Gynecologic neoplasms. In: Beers MH, Berkov R, eds. Merck manual of diagnosis and therapy. Whitehouse Station, NY: Merck Research Laboratories; 2004.
2. Mandić A, Ninčić D, Vujkov T. Epitelijalni karcinomi jajnika: maligna bolest koja ne pita za dob. Med Pregl 2003;56(3-4):157-61.
3. Guillem V, Poveda A. Germ cell tumours of the ovary. Clin Transl Oncol. 2007;9(4):237-43.
4. Drača P. Karcinom jajnika. U: Drača P i sar. Klinička ginekološka onkologija. Novi Sad: Matica Srpska; 1989. str. 360-403.
5. Robbins SL. Ženski genitalni trakt. U: Robbins SL. Patologije osnove bolesti. Zagreb: Školska knjiga; 1987;1308-74.
6. Bagović P. Jajnik. U: Piljac G, i sar. Klinička onkologija. Zagreb: Zbor Iječnika Hrvatske; 1977. str. 438-57.
7. Rainer S. Klinička ginekološka patomorfologijagija. U: Kurjak A, i sar. Ginekologija i perinatologija. Zagreb: Naprijed; 1989. str. 213-341.
8. Miladinov Mikov M. Epidemiologija malignih tumora ženskih genitalnih organa. U: Popović D. Ginekološka onkologija. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2001. str. 1-24.
9. Behtash N, Karimi Zarchi M. Dysgerminoma in three patients with Swyer syndrome. World J Surg Oncol 2007;5:71.
10. Popović D. Benigni i maligni tumori jajnika. U: Popović D. Ginekološka onkologija. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2001. str. 481-612.
11. Talerman A. Germ cell tumors of the ovary. In: Kurman RJ, ed. Blaustein's pathology of the female genital tract. New York: Springer-Verlag; 1994. p. 849-914.
12. Corakci A, Ozeren S, Ozkan S, Gurbuz Y, Ustun H, Yucesoy I. Pure nongestational choriocarcinoma of ovary. Arch Gynecol Obstet 2005;271(2):176-7.
13. Koo HL, Choi J, Kim KR, Kim JH. Pure non-gestational choriocarcinoma of the ovary diagnosed by DNA polymorphism analysis. Pathol Int 2006;56(1):613-6.
14. Yamamoto E, Ino K, Yamamoto T, Sumigama S, Nawa A, Nomura S, et al. A pure nongestational choriocarcinoma of the ovary diagnosed with short tandem repeat analysis: case report and review of the literature. Int J Gynecol Cancer 2007;17(1):254-8.
15. Tsujitaka H, Hamada H, Miyakawa T, Hachissuga T, Kawarabayashi T. A pure nongestational choriocarcinoma of the ovary diagnosed with DNA polymorphism analysis. Gynecol Oncol 2003;89(3):540-2.
16. Lorigan PC, Colman RE, Hancock BW. The treatments of persistent trophoblastic disease using the Sheffield modification of chaing cross risk score. Proc Annu Meeting Am Soc Clin Oncol 1994;13:257.
17. Park SH, Park A, Kim JY, Kwon JH, Koh SB. A case of non-gestational choriocarcinoma arising in the ovary of a postmenopausal woman. J Gynecol Oncol 2009;3:192-4.

Summary

Introduction

Malignant tumours of ovary germ epithelium are very rare and account for about 2-5% of all ovarian tumours of germ origin. In adolescent patients under 20 years of age diagnosed to have ovarian tumour, these tumours originate from germ cells in about 70% of cases. Depending on the stage of the disease, medical treatment and age, the death rate ranges from 25% to 84%. A special group of germ tumours are mixed germ cells tumours built of two or more different types of germ tumours.

Case report

This paper gives a diagnostic-therapeutic procedure and the clinical picture with the course and outcome of the decease in a nineteen-year old patient with a mixed malignant germ tumour (dys-

germinoma, choriocarcinoma, immature teratoma) found in one of the ovaries. It also deals with the appearance and development, some characteristics and histological build of the tumours diagnosed in this case.

Conclusion

Malignant tumours of ovary germ epithelium are very rare and develop in female population under 30 years of age. They are characterized by a high degree of malignity. They are resistant to cytostatic treatment, they spread very quickly with the lethal outcome. The course of the disease is not characteristic and is usually masked under some other acute gynaecological disease. The definitive diagnosis is made after laparotomy and pathohistological analysis of the tumour tissue.

Key words: Ovarian Neoplasms; Germ Cells; Female; Mortality; Choriocarcinoma; Dysgerminoma; Teratoma

Rad je primljen 22. II 2010.

Prihvaćen za štampu 10. III 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:1-2:93-95.

ISTORIJA MEDICINE *HISTORY OF MEDICINE*

Zavod za hitnu medicinsku pomoć Kragujevac

Istorija medicine

History of medicine

UDK 61(44):929 Larej Dominik-Žan

ZABORAVLJENI VELIKANI MEDICINE – BARON DOMINIK-ŽAN LAREJ (1766–1842)

FORGOTTEN GREAT MEN OF MEDICINE - BARON DOMINIQUE JEAN LARREY (1766–1842)

Vladimir GAJIĆ

Sažetak – Dominik-Žan Larej bio je francuski vojni hirurg koji se uzdigao do mesta glavnog hirurga velike Napoleonove armije. Mnogi napreci na polju hirurgije pripisuju se njemu: on je jedan od prvih koji je uspešno amputirao nogu iz kuka (1812. godine), bio je pionir u primeni larvi mušica u prevenciji infekcije rana, dao je prvi opis rovovskog stopala i patentirao je prvu pomoć ranjenicima na bojnopolju korišćenjem posebnih nosača koji su odmah iznosili povredene s bojišta. Larej je studirao medicinu u Parizu, a zatim je proveo kratko vreme u mornarici, pre nego što je nastavio svoje studije na pariskom koledžu za hirurgiju. Pridružio se armiji 1792. godine, i tamo proveo ostatak života, učestvujući u 60 bitaka i 400 drugih angažmana, i bio je triput ranjen. Tokom tog perioda, inicirao je moderne metode vojne hirurgije, poljskih bolnica i sistem vojnih bolničkih jedinica. Posle zapažanja brzine kojom se kreću kočije s francuskom letjećom artiljerijom manevrišući kroz bojno polje, Larej ih je prilagodio u leteće sanitete za brz transport ranjenih i tretman s obučanim ekipama vozača, nosača i bolničara. Lari je takođe povećao mobilnost i poboljšao organizaciju poljskih bolnica efikasno kreirajući prethodnice modernih mobilnih poljskih bolnica. Promovisan je u barona 1809. godine. Ostao je veran Napoleonu, čak i posle njegove abdikacije 1814. godine i sledio ga je u njegovoj poslednjoj kampanji (kampanja 100 dana). U bici kod Vaterloa zarobljen je i osuđen na smrt, ali je spasen ličnom intervencijom pruskog komandanta Blihera. Mnogi istoričari ga svrstavaju u red s hemičarem Lavoazijem (*Antoine Lavoisier*) i lekarima Giljotinom (*Joseph Guillotin*) i Maratom (*Jean Paul Marat*).

Ključne reči: Istorija medicine; Francuska; Hirurgija; Istorija 19. veka

Per aspera ad astra

Dominik Larej je rođen osmog jula 1766. godine u buržoaskoj porodici na samom jugu Francuske, u malom mestu Boden (Beaudean), podno Pirineja. Vrlo brzo, njegovi roditelji se sele u Bordo (Bordeaux), ali, nažalost, vrlo brzo i umiru, nakon čega Larej ostaje siročić s nepunih trinaest godina. Brigu o njemu preuzima njegov ujak Aleksis, koji je bio šef hirurgije u Tuluzu (Toulouse). Dominik je imao i starijeg brata Kloda-Fransoa Hilari Lareja (Claude-François Hilaire Larrey, 1774–1819), koji je takođe bio uspešan hirurg i pisac knjiga o hirurgiji. Dominik je proveo šest godina šegrtovanja kod svog ujaka, kad prelazi na školovanje u Pariz, kod čuvenog hirurga Dezola (Pierre Joseph Desault) u hotel „Dieu”, gde je usavršio debridman rana. Međutim, Francuska stupa u rat i mladi Lari se odaziva na poziv i prijavljuje se u mornaricu, gde biva dodeljen na službu na fregatu *Vigilante*, s kojom plovi sve do Severne Amerike. Zbog hronične morske bolesti brzo napušta mornaricu i vraća se na školovanje u drugu Dezolovu kliniku *Les Invalides*. Do 1790. godine, mladi lekar se već nametnuo kao stariji asistent glavnog hirurga u bolnici „Invalidi”, a ubrzo sreće i mladog Bonapartu, koji je tad bio komandir artiljerijske brigade.

Već 1792. godine, mladi Dominik stupa u armiju, tokom borbe s prvom koalicijom, preuzimajući poljsku bolnicu u činu majora (**Slika 1**). Tokom boravka na bojnopolju, shvata da je potrebna mnogo bolja

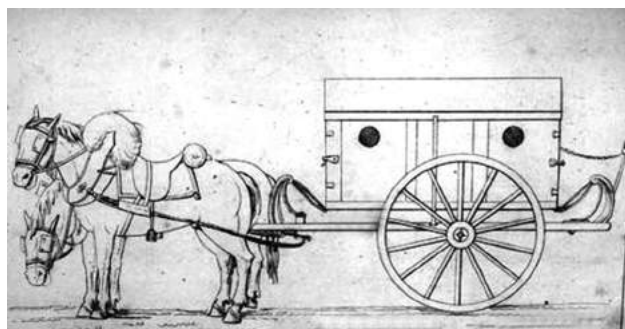


Slika 1. Mladi major Dominik-Žan Larej

Fig 1. Young major Dominique Jean Larrey

organizacija medicinske službe, jer je velik broj vojnika umirao pre nego što bi i stigao do poljske bolnice. Zapazio je izuzetna pokretljivost francuske artiljerije, pa mu je to poslužilo kao ideja za leteće sanitete –

Ambulance Volante. Ovi leteći saniteti bile su vagonске kočije s konjskom vučom, koje su skupljale povredene po bojnopolju, transportujući ih do prve poljske bolnice (slike 2 i 3). Ovi saniteti su poboljšali i sistem medicinskog snabdevanja. U njima je boravio doktor, bolničar, intendant, dobošar koji je nosio zavoje, neraspoređeni oficir sa 24 vojnika koji su skupljali povredene. Ubrzo je formirao ovakve leteće sanitete za celu francusku vojsku. Ovakav način organizacije brzo je bio prihvaćen i od ostalih armija u Evropi. Time je formirao preteču današnje hitne pomoći i postavio temelje doktrine vojne medicine [1-5].



Slika 2. *Ambulance Volante* – leteći sanitet spolja
Fig 2. *Flying ambulance exterior*

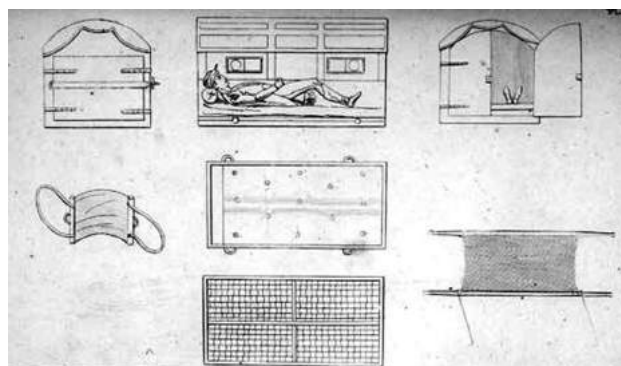
U izveštaju s bojnopolja, tokom pohoda na Italiju, 1797. godine zapisao je:

„Oni koji su teško povredeni, trebalo bi da budu prvi pregledani bez obzira na čin i položaj. Oni koji su manje povredeni mogu čekati na zbrinjavanje, oni koji su teško povredeni treba da budu prvi operisani i previjeni, nasuprot onima koji ne mogu preživeti mnogo sati, a retko sledeći dan.” (*Larrey DJ: Surgical memoris of the Campaigns of Russia, Germany and France; Philadelphia: Carey, Lea 1832*) i time postavio osnove moderne trijaže pacijenata.

Štaviše, njegova briga za pacijente na obe zaraćene strane postalo je etičko načelo za koje bi Larrej trebao da bude nagrađen. Ove revolucionarne ideje pomogle su nekim drugim ljudima prilikom osnivanja organizacije Crvenog krsta. Tokom kratkog mira posle italijanske kampanje, postaje profesor hirurgije u vojnoj bolnici u Val de Graseu (*Val-de-Grace*), gde se i danas nalazi njegova statua [3,6-8].

Vojničko doba

Dominik Larrej je dao velik doprinos medicini, pa ga Napoleon imenuje za glavnog šefa svih medicinskih trupa tokom priprema za egipatsku kampanju (1798–1799). Tokom egipatskog pohoda, Larrej neumorno radi, pa formira vojne bolnice u Egiptu, Sudanu, Siriji i Palestini. Zapisano je da su uprkos teškom terenu njegovi leteći saniteti uspevali da sakupe povredene za manje od 15 minuta od momenta ranjavanja. Ovde nije pokazao samo veliku uspešnost u administrativnom organizovanju, već je i lično izveo preko 70 amputacija i nekoliko trepanacija lo-



Slika 3. *Ambulance Volante* – leteći sanitet iznutra
Fig 3. *Flying ambulance interior*

banja. Takođe je našao vremena da piše o tifusu, buboničkoj kugi, lepri i trahomu (koji se brzo proširio po Evropi pod nazivom egipatska oftalmija).

Po povratku iz Egipta u avgustu 1799. godine, Napoleon mu daje titulu barona i postavlja ga za glavnog hirurga Carske imperijalne garde. Tokom pohoda na Španiju imao je, nažalost, mnogo prilika da studira amputaciju stopala. Da bi sprečili Napoleonovo napredovanje, Španci su često minirali puteve, što je rezultiralo čestim povređivanjem donjih ekstremiteta. Kao stariji doktor na Korzici i u Španiji on je uvežbao i doveo do perfekcije svoju tehniku amputacije stopala, kao i tretman stopala od smrztina. Ovo iskustvo mu je kasnije dobro došlo tokom katastrofalnog pohoda na Rusiju.

Tokom 1812. godine, Larrej je pratio smrztine vojnika i primetio je da oni s ukočenim smrztinama skoro i ne osećaju bol tokom amputacije. Štaviše, posle amputacije bol se smanjivao sa stavljanjem patrljaka u sneg i led. Larejeve veštine prilikom amputacije jesu one koje se još uvek pamte i pričavaju. Kaže se da je za vreme Borodinske bitke lično izveo oko 200 amputacija u roku od 24 sata. U bici na Berezini, tokom katastrofalnog povlačenja, izveo je još oko 300 amputacija. Zbog toga je bio duboko poštovan od kolega doktora i oficira. On je prvi amputirao nogu iz kuka 1803. godine. Takođe je interesantan podatak da je 1810. godine izveo uspešnu mastektomiju kod jedne žene i to bez anestezije [9-12].

Odanost Napoleonu

Od egipatskog pohoda, preko bitke kod Austerlica (1805), pa sve do ruskog pohoda (1812), baron Larrej pratio je Napoleona kroz sve njegove ratne pohode. Pri tome je učestvovao u preko 60 većih bitaka i 400 manjih angažmana. Za to vreme je bio triput ranjavan. Kad je Napoleon abdicirao, i baron Larrej se povukao, da bi se ponovo vratio u Napoleonovoj zadnjoj kampanji (takozvana kampanja 100 dana). Tada je učestvovao u bici kod Vaterloa, gde je zarobljen i osuđen na smrt. Tokom bitke je prepoznat, pa je engleski vojskovođa vojvoda Velington (*Duke of Wellington*) naredio svojim vojnicima da ne pucaju na stranu gde se nalazi Larrej, znajući za njegove



Slika 4. Statua barona Lareja u Val de Graseu
Fig 4. Baron Jean Larrey statue in the Val-de-Grace

etičke postupke da spasava živote svih vojnika, bez obzira na kojoj se strani bore. Kada je zarobljen i čekao na izvršenje smrtne kazne, prepoznali su ga njegovi učenici, lekari iz Val de Grasea, koji su bili u pruskoj vojsci. Tada su ga preporučili maršalu Bliheru (Blücher), čiji je sin bio teško ranjen tokom same bitke. U ime zahvalnosti što je spasao maršalovog sina, život mu je pošteđen i otpraćen je do francuske granice u pratnji francuskih stražara (Slika 4). Tada se povukao i sve do smrti 1842. godine, živio je povučeno i od stare slave. Posle pada Napoleonog carstva među svoje redove zvali su ga ruski car Aleksandar I, kao i brazilski kralj Pedro I, da preuzme vođstvo njihovih armija i to s visokim činom. Međutim, ostao je odan svom caru i nije prihvatio ove ponude [13-18].

Izabran je za člana Francuske akademije medicinskih nauka od njenog osnivanja 1829. godine. Napisao

je nekoliko knjiga koje su doživele mnoga izdanja i prevode na mnoge jezike. Objavio je sledeće knjige:

Mémoire sur l'ophtalmie régnante en Égypte. Cairo, An IX (1800–1801);

Relation historique et chirurgicale de l'expédition de l'armée d'Orient en égypte et en Syrie. Paris 1803, prevedena na engleski i nemački;

Dissertation sur les amputations des membres à la suite des coups de feu, étayée de plusieurs observations. Novo izdanje, 1808;

Mémoires de chirurgie militaire, et campagnes. 4 volumes, Paris, J. Smith and F. Buisson, 1812–1817.

Za sobom je ostavio sina, barona Feliksa Ipolita Lareja, koji je takode bio uvaženi hirurg.

Nažalost, zbog svojih političkih opredeljenja o njemu se neopravdano malo zna, mada ga mnogi istoričari svrstavaju u red s hemičarem Lavoazijem (Antoine Lavoisier) i lekarima Giljotinom (Joseph Guillotin) i Marom (Jean Paul Marat). Koliko ga je Napoleon cenio govori to što mu je u nasleđstvo ostavio 100 000 zlatnih franaka s posvetom: „Ako vojnici ikom treba da podignu spomenik, onda je to baronu Lariju, jednom od najznamenitijih Francuza koje sam poznavao” [5,19].

Fotografije preuzete sa <http://www.BIUM/historie-de-la-medicine/banque-d-images>, kao i sa <http://www.artliste.com/portrait-comtesse-bonneval-anne-louis-girodet>

Photographs taken from <http://www.BIUM/historie-de-la-medicine/banque-d-images>, as well as from <http://www.artliste.com/portrait-comtesse-bonneval-anne-louis-girodet>

Literatura

1. Baker D, Cazalaà JB, Carli P. Resuscitation great. Larrey and Percy: a tale of two barons. *Resuscitation* 2005;66(3):259-62.
2. Bodemer CW. Baron Dominique Jean Larrey, Napoleon's surgeon. *Bull Am Coll Surg* 1982;67(7):18-21.
3. Brewer LA. Baron Dominique Jean Larrey (1766-1842): father of modern military surgery, innovator, humanist. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92(6):1096-8.
4. Haas LF. Dominique Jean Larrey (1766-1842). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57(2):133.
5. Hakulinen E. The French revolution: a revolution even for health care. *Lakartidningen* 1989;86(28-29):2535-7.
6. Beasley AW. To study the healing art. *Aust N Z J Surg* 2000;70(12):892-7.
7. Bissi A. Not available. *KOS* 1989;(49):38-47.
8. Burris DG, Welling DR, Rich NM. Dominique Jean Larrey and the principles of humanity in warfare. *J Am Coll Surg* 2004;198(5):831-5.
9. Burton JK. Two "Better Halves" in the worst of times - Adrienne Noailles Lafayette (1759-1807) and Fanny Burney d'Arblay (1752-1840) as medical and surgical patients under the first empire. Available from: <http://en.wikipedia.org/wiki>. 2001.
10. Csillag I. Ferenc Eckstein and military surgery during the Napoleonic wars (Dominique-Jean Larrey). *Orv Hetil* 1984;125(8):467-70.
11. Fackler ML. Misinterpretations concerning Larrey's methods of wound treatment. *Surg Gynecol Obstet* 1989;168(3):280-2.
12. Faria MA. Dominique-Jean Larrey: Napoleon's surgeon from Egypt to Waterloo. *J Med Assoc Ga* 1990;79(9):693-5.
13. Dible JH. D. J. Larrey, a surgeon of the revolution, consultate, and empire. *Med Hist* 1959;3(2):100-7.
14. DiGioia JM, Rocko JM, Swan KG. Baron Larrey: modern military surgeon. *Am Surg* 1983;49(5):226-30.
15. Feinsod M. The surgeon and the Emperor: a humanitarian on the battlefield. *Harefuah* 1998;135(9):340-3.
16. Feinsod M, Aharon-Peretz J. Baron Larrey's description of traumatic aphasia. *J Hist Neurosci* 1994;3(1):45-52.
17. Jellinek EH. An unlikely aphasiologist: D J Larrey (1766-1842). *J R Soc Med* 2002;95(7):368-70.
18. Jensen JE. Napoleonic medicine. *Md State Med J* 1981;30(7):66-8.
19. Hall DP. Our surgical heritage; Europe. *Am J Surg* 1959;98(1):130-1.

Summary

Biography

Baron Dominique Jean Larrey was a French army surgeon who rose to become a surgeon-in-chief of Napoleon's Grande Armée. Many advances in the field of surgery have been attributed to him: he was one of the first to amputate at the hip-joint (1812); he pioneered the use of maggots to prevent infection in wounds; he gave the first description of a trench foot, and originated the first aid to combatants by getting stretcher-bearers to take wounded men immediately from the battlefield.

Education and career

Larrey studied medicine in Paris and spent a short time in the navy before resuming his studies at the Parisian College de Chirurgie. He joined the army in 1792 and spent the rest of his active life there, taking part in 60 battles and 400 other engagements, having been wounded three times. During this time, he initiated the modern

method of army surgery, field hospitals and the system of army ambulance corps. After seeing the speed with which the carriages of the French flying artillery manoeuvred across the battlefields, Larrey adapted them as Flying Ambulances for rapid transport of the wounded and staffed them with trained crews of drivers, corpsmen and litter-bearers. Larrey also increased the mobility and improved the organization of field hospitals, effectively creating a forerunner of the modern MASH (Mobile Army Surgical Hospital) units. He was made a baron in 1809. He remained loyal to Napoleon even after his abdication in 1814, and followed him on his final campaign (the hundred days). At Waterloo, he was captured and sentenced to death; however, he was saved by the personal intervention of the Prussian commander Blücher. Many historians put him in the line with chemist Antoine Lavoisier and doctors Joseph Guillotin and Jean Paul Marat.

Key words: History of Medicine; France; Specialties, Surgical; History, 19th Century

Rad je primljen 26. II 2010.

Prihvaćen za štampu 5. IV 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:1-2:97-100.

NAGRAĐENI STUDENTSKI RAD

REWARDED STUDENT PAPER

Medicinski fakultet, Novi Sad¹
Katedra za histologiju i embriologiju²

Nagrađeni studentski rad
Rewarded student paper
UDK 611.81.018:612.08

TUMAČENJE POJAVE TAMNIH NEURONA U EKSPERIMENTALNOM MODELU ISHEMIJE, INTOKSIKACIJE I INFEKCIJE MOZGA

INTERPRETATION OF DARK NEURONS IN EXPERIMENTAL MODEL OF ISCHEMIA, NEUROINTOXICATION AND BRAIN INFECTION

Autor: Ivan ČAPO¹

Mentor: Prof. dr Dušan LALOŠEVIĆ²

Sažetak – Nalaz tamnih neurona još uvek je velika kontroverza. Predstavljaju li artefakt ili neuropatološki nalaz do danas nije objašnjeno. Cilj ovog rada bio je ispitivanje pojave tamnih neurona. Eksperiment je obuhvatao analizu neurona kod tri animalna modela: neuroishemije: postmortalno fiksiran mozak pacova nakon 10', 30', 45', 1,5 h, 3 h, 6 h, 12 h, 24 h; intoksikacije: 28 dana peroralne primene kod pacova 2% AlCl₃; neuroinfekcije: gde je hrčkovima peroralno data kultura larve *T. canis*, te su nakon pet nedelja žrtvovani i histološki analizirani. Svi mozgovi su obrađeni standardnom histološkom tehnikom i bojeni metodama hematoksilin i eozin, *Walton* i krezil violet. U modelu neuroishemije nakon 10 i 30 minuta uočavamo neznatan broj neurona, dok posle 6 h tamni neuroni dominiraju u nalazu. U neuroinfekciji uočavamo koncentrisanje tamnih neurona u petoj lamini kore velikog mozga. U neurotoksokarijazi oko granuloma uočavamo mnoštvo tamnih neurona. Isti neuropatološki nalaz u svim eksperimentalnim modelima može se pripisati arteficialnoj ishemiji, kojoj je izloženo svako tkivo pri histološkoj obradi. Opsežnost pojave tamnih neurona zavisiće od dužine izloženosti ovoj ishemiji, kao i od prethodnog patofiziološkog stanja tkiva, pogotovo ukoliko je bilo u pretretmanu nekom štetnom noksom. Svaka štetna noksa koja rezultira patofiziološkim promenama *in vivo* usloviće povećanu osetljivosti ćelija na arteficialnu ishemiju, te lakši nastanak tamnih (*dark*) neurona.

Ključne reči: Neuroni + patologija; Neuroni + ultrastruktura; Ishemija mozga; Intoksikacija; Infekcija mozga; Životinje

Uvod

Savremeno društvo svakodnevno biva izloženo mnogobrojnim noksama, od kojih neke deluju i na centralni nervni sistem. Koje od njih zaista rezultiraju oštećenjem i u kojoj meri predmet je mnogobrojnih studija u kojima se nastojalo da ukaže na neurotoksični potencijal izvesnih materija.

Iako ponekad biohemijski i elektroencefalografski parametri jasno ukazuju na prisutne moždane disfunkcije, ukoliko pokušamo to isto da potvrdimo histološkim prikazom, tad nailazimo na jednu dosta nespecifičnu i ponekad krajnje kontroverznu sliku.

Jedan od neretkih nalaza u eksperimentalnoj neuropatologiji jesu takozvani tamni (*dark*) neuroni, koji često bivaju okruženi neizmenjenim nervnim ćelijama. Njihov nastanak može da bude posledica dejstva fizičke sile, poput povrede glave [1], električnog šoka [2], elektromagnetnog zračenja [3], ili pak izvesnih metaboličkih poremećaja, uključujući stanje hipoglikemije [3], epilepsije [4] i ishemije [5]. Hemijske supstancije kao što su aluminijum [6–8], folna kiselina, tunikamicin, metoksi-piridoksin, 6-hidroksidopamin, 3-acetilpiridin, kolhicin i mnoge druge pokazale su određen neurotoksični potencijal, koji se takođe ogleda u pojavi tamnih neurona [9].

Postmortalne mehaničke traume nefiksiranog ili nedovoljno fiksiranog tkiva takođe mogu da prouzrokuju pojavu tamnih neurona, mada se u eksperimen-

talnoj neuropatologiji ovaj problem pokušava prevazići transkardijalnom perfuzionom fiksacijom mozga [10–13]. Međutim, i tada, iako u znatno manjoj meri, mogu se takođe uočiti tamni neuroni. Morfološke karakteristike tamnih neurona u ranoj fazi njihovog nastanka odlikuju se:

- izrazitom skvrčenošću, hiperbazofilijom uz argirofiliju tela, jedra i dendrita,
- nuklearnom piknozom,
- povećanjem elektronske gustine karioplazme, neuroplazme i dendrita,
- zbijenošću ultrastrukturnih elemenata i
- f) taloženjem nuklearnog hromatina u jednoj neapoptičnoj formi [11].

Najčešće primenjivana bojenja za demonstraciju *in vivo* formiranih tamnih neurona jesu toluidin plavilo, krezil violet i kiseli fuksin. Međutim, najselektivnija metoda u njihovoj jasnoj diferencijaciji u odnosu na okolne intaktne neurone jeste argirofilno srebrno bojenje [9].

Ove tamne neurone, ili kako ih još različiti autori nazivaju hiperhromatične, hromofilne, kontrahovane, retrahovane, homogeno skvrčene ili specijalizovane, kao i ćelije donedavno zvane tip Ia i Ib oštećenih neurona, tip III ili IV neuralnog odgovora ili neuroni s argirofilnim oštećenjem, neki autori smatraju artefaktom, slučajnim nalazom, koji se ne može da se dovede u vezu s nalazom patoloških promena u moždanom tkivu [10,12].

Ova konstatacija s jedne strane može biti opravdana s obzirom na to da se tamni neuroni uočavaju i u kontrolnoj grupi jedinki. Takođe su i identičnih morfoloških karakteristika i smatra se da nastaju kao posledica arteficialne prefiksacione ishemije, koju je ponekad praktično nemoguće izbeći u histološkoj obradi tkiva. Jedina stvar, koja je možda i ključna za njihovu pravilnu interpretaciju, jeste to da ih u eksperimentalnoj grupi obično ima znatno više nego u kontrolnoj grupi jedinki.

Postavlja se pitanje da li je nalaz tamnih neurona u eksperimentalnoj neuropatologiji ništa drugo do običan artefakt ili se oni zaista mogu interpretirati kao neuropatološke promene koje su nastale kao posledica dejstva nekih od pomenutih noksa.

Cilj našeg istraživanja bio je da ispitamo neuropatološke karakteristike moždanog tkiva u eksperimentalnom animalnom modelu ishemije, intoksikacije i infekcije moždanog tkiva.

Materijal i metode

Model ishemije

Eksperiment je obuhvatao 32 pacova rase *Wistar* starosti 90–120 dana, težine 200–250 g, koji su uzgajani u Zavodu za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju Medicinskog fakulteta u Novom Sadu. Životinje su imale slobodan pristup vodi i hrani i 12-satnu smenu dana i noći. Sve eksperimente je odobrio Etički komitet Medicinskog fakulteta u Novom Sadu.

Pomoću randomizacije pacovi su podeljeni u osam grupa, sa po četiri pacova u grupi. Jedinke iz svake grupe anestetizirane su 25-procentnim rastvorom uretana (4–5 ml/kg i.p), a nakon gubitka refleksa uspravljanja životinje su pričvršćene na sto, te im je transkardijalno načinjena kompletna desangvinacija, glava dekapitirana i odložena u frižider na 4° C. Zatim je izvršeno preparisanje mozga, njegovo vađenje i odlaganje u 4-procentni formalin načinjen u 0,1M fosfatnom puferu (pH 7,0). Mozak pacova iz grupe I fiksiran je 10 minuta od uvođenja u uretansku anesteziju, grupe II za 30 minuta, grupe III za 1h, grupe IV za 1,5 h, grupe V za 3h, grupe VI za 6 h, grupe VII za 12 h i grupe VIII za 24 h.

Nakon adekvatne fiksacije, od svake jedinke uzeti su po jedan frontalni isečak debljine 3 mm iz leve hemisfere velikog mozga i jedan sagitalni isečak iste debljine iz leve hemisfere malog mozga. Potom su dehidrirani, kalupljeni u parafinu i sečeni u debljini od 5µm na rotacionom mikrotomu marke „Leica”. Isečci su bojeni histološkim metodama hematoksilin-eozin i krezil violet.

Model neurointoksikacije

Eksperiment je obuhvatao 14 pacova rase *Wistar* starosti 90–120 dana, težine 200–250 g, od kojih je šest životinja bilo kontrolna grupa, a osam životinja je podvrgnuto eksperimentu. Životinje su držane u kavezima u standardnim laboratorijskim uslovima, što je podrazumevalo 14 h svetla i 10 h mraka, te temperaturu od 22±2° C. Sve eksperimente je odobrio Etički komitet Medicinskog fakulteta u Novom Sadu.

Eksperimentalna grupa – osam jedinki kojima je tokom 30 dana dato da piju (*per os*) 2-procentni vodeni rastvor AlCl₃ x H₂O.

Kontrolna grupa – šest jedinki koje nisu dobijale aluminijum, već vodu iz česme tokom istog perioda.

Nakon eksperimenata sve životinje su žrtvovane, kompletno obdukovane, makroskopski vidljive promene su fotografisane, a uzeta tkiva su fiksirana u 10-procentnom formalinu, kalupljena u parafin, sečena pomoću mikrotoma marke *Leica* na debljinu od 5µm, nakon čega su bojena metodoma hematoksilin-eozin, Walton bojenjem, krezil violet, Congo red metodom za amiloid, Bielschowsky srebrnom impregnacijom.

Model neuroinfekcije

Koprokultura larvi *Toxocalae Canis*

Infektivne larve odgajane su u koprokulturi dobijenoj od prirodno inficiranog šteneta. Koprokultura je napravljena dodavanjem 1-procentnog formalina i aktivnog uglja u Petrijevu šolju i inkubirana na temperaturi od 20° C mesec dana.

Laboratorijske životinje

Eksperimentom je obuhvaćeno deset adultnih jedinaka sirijskog zlatnog hrčka. Životinje su držane u standardnim laboratorijskim uslovima, što je podrazumevalo 14 h svetla i 10 h mraka, te temperaturu od 22±2° C, a hrana i voda im je data *ad libitum*. Sve eksperimente je odobrila Etička komisija Medicinskog fakulteta u Novom Sadu.

Životinje su podeljene u dve grupe:

Eksperimentalna grupa (pet jedinki): inokulisane sa 0,5 ml (oko 10 000 larvi) oprane kulture jaja *T. canis* u bukalnu kesicu hrčka. Životinje su žrtvovane pomoću etarske anestezije u moribundnom stanju, u petoj nedelji od inokulacije.

Kontrolna grupa (pet jedinki): istog starosnog doba, a koje nisu izlagane larvama *T. canis*, držane u istim laboratorijskim uslovima i žrtvovane u etarskoj anesteziji.

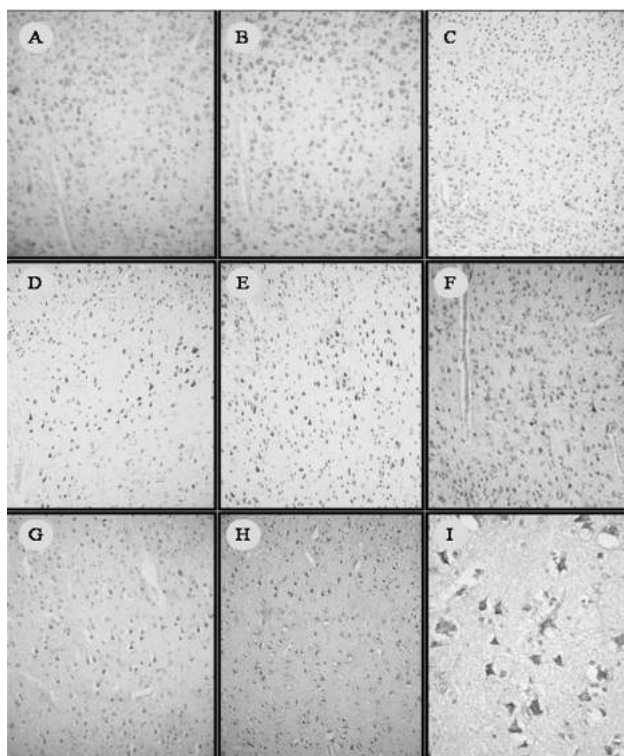
Patohistološka tehnika

Svaka jedinaka je detaljno obdukovana, nakon čega su fotografisane makroskopski vidljive promene. Kod svih jedinki uzet je mozak i fiksiran u 4-procentnom formalinu načinjenom u 0,1M fosfatnom puferu (pH 7,0). Nakon adekvatne fiksacije i dehidratacije izopropil alkoholom, mozgovi su kalupljeni u parafinu i sečeni u horizontalnoj ravni u debljini od 5µm na rotacionom mikrotomu marke „Leica”. Isečci su bojeni histološkim metodama hematoksilin-eozin, May Grunwald Giemsa i Walton bojenjem.

Rezultati

Model ishemije

Mozak jedinaka koji je fiksiran 10 minuta nakon uvođenja u anesteziju karakteriše se gotovo potpunom očuvanošću nervnih ćelija (*Slika 1/A*). Mestimično se mogu uočiti pojedinačni tamni neuroni okruženi neizmenjenim neuronima. Ćelije hipokampa su u potpunosti očuvane, a u malom mozgu uočava se intenzivna skvrčenost većine Purkinjeovih ćelija, bez jasne vidljivosti citoplazmatskih struktura. Nakon 45 minuta uočava se intenzivnije prisustvo tamnih neurona u petoj lamini, kao i u ostalim slojevima kore velikog mozga (*Slika 1/C*). Ćelije hipokampa pokazuju znake početne degeneracije, dok su u malom mozgu promene još izraženije.



Slika 1. Tamni neuroni: A/10 min; B/30 min; C/45 min; D/1,5 h; E/3 h; F/6 h; G/12 h; H/24 h; 200 x; I/24 h; 630 x, krezil violet
Fig. 1. Dark neurons: A/10 min; B/30 min; C/45 min; D/1,5h; E/3h; F/6h; G/12h; H/24h; 200x; I/24h; 630x, krezil violet

S povećanjem vremena do fiksacije mozga imamo sve veću pojavu tamnih neurona, tako da fiksacija nakon 12 i 24 sata pokazuje praktično samo prisutnost tamnih ćelija s kompletnom dezintegracijom svih ćelija velikog mozga (slike 1/G, 1/H, 1/I), hipokampa i Purkinjeovih ćelija malog mozga (Slika 2).

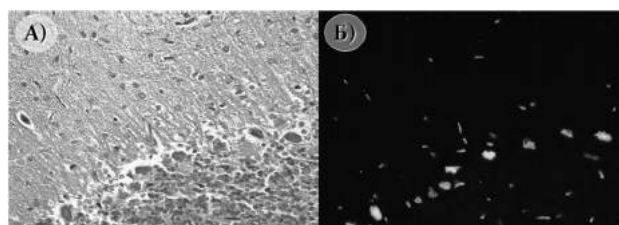
Model neurointoksikacije

Na osnovu histološkog pregleda nađene su diskretne promene na nervnim ćelijama, koncentrisane najviše u petoj lamini kore velikog mozga. Veći broj neurona izgubio je uobičajenu formu, postao tamno obojen i skvrčen, u vidu takozvanih tamnih neurona. Struktura neuroplazme bila je zbrisana, pretvorena u tamnu homogenu masu, jedro je izgubilo uobičajen mehurasti izgled karakterističan za neurone i postalo smanjeno, tamno i bez strukture, u vidu krajnje kariopiknoze (Slika 3).

Model neuroinfekcije

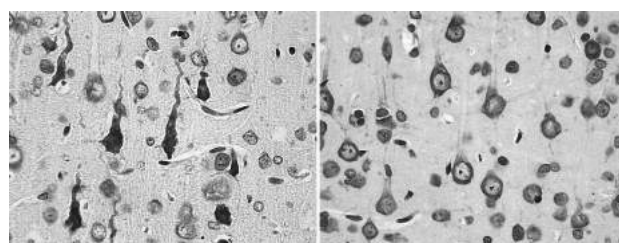
Neuropatološki nalaz prikazuje izuzetno bogatu histološku sliku, uz prisustvo lezija u praktično svim moždanim strukturama. Karakteristične promene s prisutnom larvom predominantno zahvataju mali mozak, mada se mogu naći i u velikom mozgu, mirisnom mozgu, hipokampusu, supkortikalnoj sivoj masi i moždanom stablu.

Najupečatljiviji nalaz jeste prisustvo granulomatoznih formacija. Granulomi su bez prisustva nekroze i izgrađeni su od mononuklearnih makrofaga, limfocita,



Slika 2. Acidofilno bojenje Purkinjeovih ćelija malog mozga fiksiranog tri sata nakon dekapitacije (A), fluoresciranje istih neurona (B), Walton bojenje, 400 x

Fig. 2. Acidophil staining of purkinje cells after 3 hours od decapitation (A), fluorescence of same neurons Walton stain, 400 x

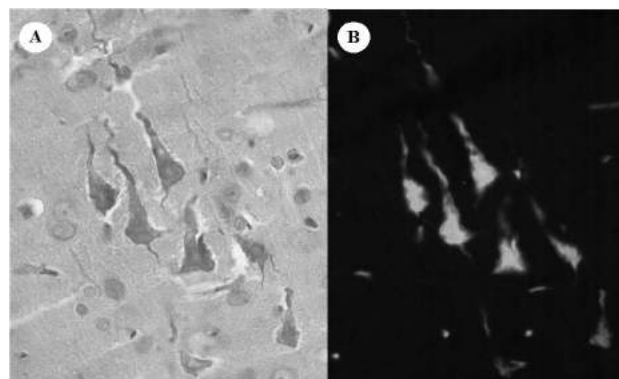


Slika 3. Veći broj neurona izgubio je uobičajenu formu, postao tamno obojen i skvrčen, u vidu takozvanih tamnih neurona (A), kontrolna životinja (B), krezil violet, 630 x

Fig. 3. Most of neurons lose normal form, becomes deeply stain and shrink in form „dark neuron” degeneration (A), control animal (B), krezil violet, 630 x

plazma ćelija i reaktivnih astrocita, a u centru mestimično može da se uoči larva *T. canis*.

U područjima s prisutnim neuropatološkim promenama neuroni su uglavnom oštećeni po tipu tamnih, skvrčenih (*dark*) neurona. Oni se karakterišu izuzetno acidofilnom citoplazmom (Walton bojenje) i potpuno dezintegrisanim i neuočljivim jedrom, a predstavljaju krajnji – ireverzibilni stadijum oštećenja neurona. Posmatranjem ovog bojenja pod fluorescentnim svetlom uočava se svetložuta fluorescencija tamnih neurona (Slika 4).



Slika 4. Tamni (dark) neuroni bojeni Walton metodom, izuzetna acidofilija (A), fluoresciranje neurona (B), 630 x

Fig. 4. Dark neurons stained with Walton stain, acidophilic cells (A), fluorescence of neurons (B), 630 x

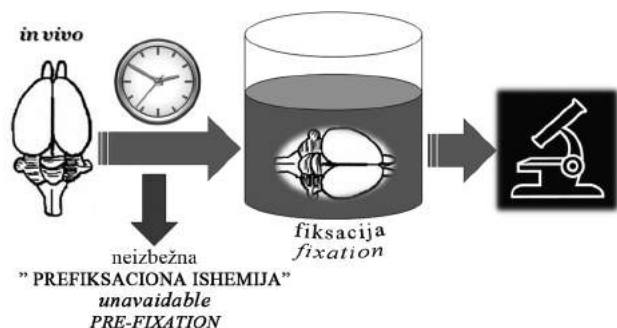
Diskusija

S obzirom na to da nema specifičnog imunohisto-hemijskog bojenja, svetlosno-mikroskopska identifikacija tamnih neurona najčešće je bazirana na njihovom uočljivom porastu osetljivosti na katjonske (kao što je Majerov hematoksilin ili toluidin plavo) i anjonske boje (kao što su kiseli fuksin, floksin B ili eozin).

U našem radu, na osnovu primene Walton metode, uočava se selektivna obojenost oporavljajućih tamnih neurona izuzetno bazofilno (Majerovim hematoksilinom), ali i mrtvih tamnih neurona izuzetno acidofilno (floksin B). Acidofilne strukture pod fluorescentnom lampom su florescirale svetložutom bojom (slike 2/B, 4/B). Isti preseki bojeni hematoksilin-eozinom takođe su potvrdili njihovu acidofiliju, kao i bazofiliju, ali uz manje izraženu jasnu diferencijaciju ova dva stadijuma tamnih neurona. U skorijim studijama otkriveno je da se prvoformirani, bazofilni neuroni elektromikroskopski karakterišu početnim ultrastrukturnim promenama kondenzacije čitavog tela i dendrita, ali još uvek ne i teškim nepovratnim morfološkim oštećenjima, što govori u prilog njihove reverzibilnosti [15,16].

S obzirom na to da se u našem ogledu analizirali postmortalne promene i frekvenciju pojave tamnih neurona, pogrešno je da se govori o bazofilnim tamnim neuronima kao o oporavljajućim, već o početnim degenerativnim promenama pod dejstvom ishemije. Retka uočljivost tamnih neurona oba stadijuma u mozgu fiksiranom 10 i 30 minuta od dekapitacije (to jest početka ishemije) i praktično kompletna zahvaćenost čitave neuronske populacije krajnjim ireverzibilnim stadijumom tamnih neurona nakon 12 sati ukazuje na neminovnu progresiju ishemijskog procesa.

S obzirom na prisustvo tamnih neurona, kako u eksperimentalnoj grupi tako i u kontrolnoj grupi, s istim patomorfološkim karakteristikama postavlja se pitanje da li oni zapravo predstavljaju značajan nalaz i kako interpretirati njihov nastanak u obe grupe jedinki. Naime, uvek moramo da imamo na umu da moždano tkivo karakteriše velika osetljivost na nedostatak kiseonika, to jest stanje hipoksije i da nije poput ostalih tkiva. Stoga, da bismo došli do finalnog proizvoda u histologiji (do slike obojenog preparata), neophodno je (i neminovno) da prođe određeno vreme od vađenja mozga iz lobanje do kompletne fiksacije tkiva (Slika 5).

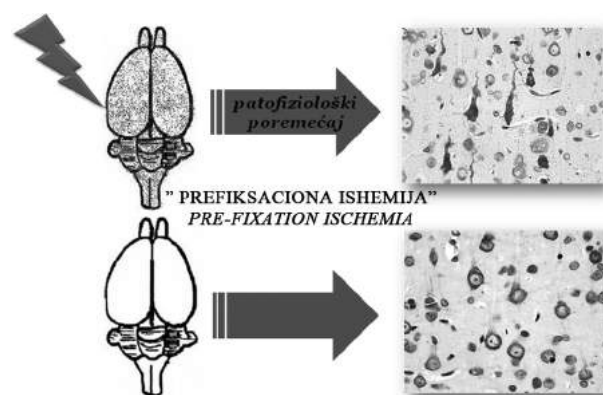


Slika 5. Standardna histološka procedura

Fig. 5. Basic histology procedure

U eksperimentalnom modelu postmortalne ishemije jasno se uviđa da s povećanjem vremena raste i broj ćelija koje podležu ovom tipu degeneracije. Tako da, bez obzira na to da li je jedinka prethodno bila tretirana ili nije različitim noksama, u standardnoj histološkoj obradi moždanog tkiva neminovno je izvestan stepen takozvane postmortalne prefiksacione ishemije.

Za nalaz većeg broja tamnih neurona u grupi jedinki koje su imale nekakav pretretman u odnosu na kontrolnu grupu (u strogo kontrolisanim uslovima, što znači jednak period postmortalne prefiksacione ishemije za obe grupe), mogli bismo da pretpostavimo da je najverovatnije reč o, pre svega, patofiziološkim *in vivo* promenama neurona koji, predstavljajući jednu vrstu loše adaptibilnog tkiva, lakše podležu promenama usled prefiksacione ishemije (Slika 6).



Slika 6. Uticaj prefiksacione ishemije na *in vivo* nastao patofiziološki poremećaj moždanog tkiva u pogledu frekvencije pojave tamnih neurona

Fig. 6. Influence of postmortem arteficial ischemia in formation of dark neuron in patophysiologicaly changed neuronal tissue

Pouzđano se zna da aluminijum koji se vremenom akumulira u nervnim ćelijama izrazito remeti njihovu fiziologiju dovodeći do izvestnih patoloških elektroencefalografskih promena [8]. Ovakve ćelije će zasigurno u histološkoj obradi tkiva lakše podleći prefiksacionoj ishemiji nego kontrolna grupa u kojoj će, zbog veće otpornosti, nalaz tamnih neurona biti znatno manji.

O akutnosti procesa pojave tamnih neurona govore i ogledi u kojima oni, iako su postojali *in vivo*, obično bivaju fagocitovani od mikroglije, pogotovo ako se nalaze u ireverzibilnom (acidofilnom) stadijumu, tako da zapravo ne opstaju dugo u mozgu [13,15].

Ovakvim gledištem na formiranje tamnih neurona može da se objasni zašto u pretretmanu različitim noksama imamo istu patohistološku sliku. Razlog je postmortalna prefiksaciona ishemija, koja po istom mehanizmu dejstva na neurone, dovodeći do ishemijskih promena, na neki način markira ćelije koje su najverovatnije u osnovi bile patofiziološki promenjene usled prethodnog dejstva različitih noksama.

Da bi se ovakav nalaz konačno mogao kvantifikovati i reći da je opsežnost prisutnih tamnih neurona u eksperimentalnoj grupi koja je, na primer, bila

izlagana elektromagnetnom zračenju daleko veća nego u kontrolnoj grupi, moguće je jedino pomoću upotrebe adekvatne stereološke analize kojom bi se razlika objektivno brojno iskazala [15,16], imajući pritom u vidu tačnu neuroanatomsku strukturu ispitivanja, kao i jednak period prefiksacione ishemije u obe grupe.

Mogućnost da se ponekad i mali štetni uticaji na mozak, često kumulativnog karaktera, preko nalaza tamnih neurona mogu da interpretiraju i kvantifikuju od ogromne je važnosti u eksperimentalnoj neuropatologiji.

Zaključak

Iste patohistološke karakteristike tamnih neurona u svim eksperimentalnim modelima mogu se pripisati prefiksacionoj ishemiji, kojoj je izloženo svako tkivo pri histološkoj obradi.

Opsežnost pojave tamnih neurona zavisice od dužine izloženosti prefiksacionoj ishemiji, kao i od

prethodnog patofiziološkog stanja tkiva, naročito ako je bilo u pretretmanu nekom štetnom noksom ili zahvaćeno upalnim infektivnim procesom.

Svaka štetna noksa koja rezultira patofiziološkim promenama *in vivo* usloviće povećanu osetljivosti ćelija na prefiksacionu ishemiju, te ujedno lakši nastanak tamnih (*dark*) neurona.

Iz dosadašnjeg rada i iskustva možemo da izvučemo tri osnovna načela kojih bi se trebalo pridržavati u cilju dobijanja što relevantnijeg i pouzdanijeg nalaza u eksperimentalnoj neuropatologiji:

I Konstantan period postmortalne ishemije u kontrolnoj i eksperimentalnoj grupi, kao i primena transkardijalne perfuzione fiksacije mozga kojom se period postmortalne ishemije svodi na minimum.

II Jasno definisana moždana struktura koja je predmet ispitivanja.

III Stereološka analiza razlike u broju tamnih neurona kontrolne i eksperimentalne grupe.

Literatura

- Gallyas F, Zoltay G, Dames W. Formation of "dark" argyrophilic neurons of various origin proceeds with a common mechanism of biophysical nature. *Acta Neuropathol* 1992;83:504-9.
- Gallyas F, Zoltay G, Horvath Z, David K, Kelenyi L. An immediate morphopathologic response of neurons to electroshock: a reliable model for producing "dark" neurons in experimental neuropathology. *Neurobiology* 1993;1:133-46.
- Auer RN, Kalimo H, Olsson Y, Siesjo BK. The temporal evolution of hypoglycemic brain damage. Part I: light- and electron-microscopic findings in the rat cerebral cortex. *Acta Neuropathol* 1985;67:13-24.
- Igvar M, Morgan PF, Auer RN. The nature and timing of excitotoxic neuronal necrosis in the cerebral cortex, hippocampus and thalamus due to flurothyl-induced status epilepticus. *Acta Neuropathol* 1988;75:362-9.
- Petito CK, Pulsinelli WA. Sequential development of reversible and irreversible neuronal damage following cerebral ischemia. *J Neuropathol Exp Neurol* 1984;43:141-53.
- Čapo I, Mitrović G, Lendak D. Neurotoksični efekat aluminijuma kao model i njegov uticaj na nastanak Alchajmerove bolesti. *Eskulap* 2007;2(4):1-6.
- Sahar SA. Neuropathology of aluminium toxicity in rats (glutamate and GABA impairment). *Pharmacol Res* 2003;47(3):189-94.
- Polonskaia EL, Butikova VI, Zhiron SV. Pathological changes in the central nervous system studied on the model of aluminium encephalopathy. *Folia Neuropathol (Warsz)* 2000;38(2):47-53.
- Gallyas F, Güldner FH, Zoltay G, Wolff JR. Golgi-like demonstration of "dark" neurones with an argyrophil III method for experimental neuropathology. *Acta Neuropathol*. 1990;79:620-8.
- Cammermeyer J. The importance of avoiding "dark" neurons in experimental neuropathology. *Acta Neuropathol*.1961;1:245-70.
- Cammermeyer J. The post-mortem origin and mechanism of neuronal hyperchromatosis and nuclear pyknosis. *Exp Neurol*. 1960;2:379-405.
- Jortner BS. The return of the dark neuron: a histological artifact complicating contemporary neurotoxicologic evaluation. *Neurotoxicology* 2006;27:628-34.
- Cammermeyer J. Nonspecific changes of central nervous system in normal and experimental material. In: Bourne GH, ed. *The structure and function of nervous tissue*. New York: Academic Press; 1972. p. 131-251.
- Cammermeyer J. Is the solitary neuron a manifestation of postmortem trauma to the brain inadequately fixed by perfusion? *Histochemistry* 1978;56:97-115.
- Garcia JH. Ischemic injuries of the brain: morphologic evolution. *Arch Pathol Lab Med* 1983;107(4):157-61.
- Csordas A, Mazlo M, Gallyas F. Recovery versus death of "dark" (compacted) neurons in non-impaired parenchymal environment. *Acta Neuropathol* 2003;106:37-49.

Summary

Introduction

Findings of dark neurons is still a big controversy. Do they represent a simple artifact or neuropathological findings? The aim is to explain the appearance of "dark" neurons in different experimental animal models.

Material and methods

The experiments included three experimental models. Neuroischemia: where in postmortal fixed rat brain after 10', 30', 45', 1.5h, 3h, 6h, 12h, 24h histologically was examined the appearance of dark neurons; intoxication: after 28 days of oral administration $AlCl_3$ in rats analyse changes in the brain; neuroinfection: where hamsters perorally given culture larvae *T.canis* and after 5 weeks analyse neuropathological findings in the brain. All brains were processed by standard histological techniques and stained with H&E, Walton and Cresil violet methods.

Results

Neuroischemia - in the group fixed brain specimens after 10 and 30' found only insignificant number of dark neurons increases until the

Key words: Neurons + pathology; Neurons + ultrastructure; Brain Ischemia; Poisoning; Central Nervous System Infections; Animals

Rad je primljen 23. XII 2010.

Prihvaćen za štampu 30. XII 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:1-2:101-106.

time of fixation, their number was increasing, and after 12 and 24 hours dark shape assumed virtually all neurons. Neuroinfection: laminar flow is characterized by deterioration of nerve cells and the concentration of dark neurons in V lamina of cerebral cortex. Neuroinfection - in the area granulomatous pathohistological lesions and other changes observed increased concentration of irreversible stages of dark neurons.

Discussion and conclusion

The same histopathology characteristics of dark neurons in all experimental models can be attributed to postmortem artificial ischemia, to which to every tissue is exposed during histological processing. The abundance of appearance of dark neurons depend on the length of exposure to ischemia and the previous pathophysiological state of tissue especially if the pretreatment included a harmful substances. Any harmful substances leading to pathophysiological changes in vivo cause increased sensitivity of cells to artificial ischemia and the development of dark neurons.

POZIV SARADNICIMA

Pozivamo Vas da se pretplatite na časopis „Medicinski pregled”. Podsećamo Vas da je pretplata **OBAVEZNA** za sve saradnike časopisa, odnosno za sve one koji žele objavljivati svoje radove.

Molimo Vas da, ukoliko ste zainteresovani, a niste to do sada učinili, uplatite pretplatu za 2010. godinu u iznosu od **3.000,00 dinara (sa uračunatim PDV-om)** za članove sa teritorije Srbije, odnosno **4.000,00 dinara (sa uračunatim PDV-om)** za članove van teritorije Srbije uplatite direktno u Blagajni Društva lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva svakog radnog dana, ili na račun: **340-1861-70 ili 115-13858-06** s naznakom „Pretplata na časopis Medicinski pregled za 2010.” Ujedno Vas molimo da popunite donji formular i dostavite ga lično ili na adresu:

**Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva
Za ČASOPIS „MEDICINSKI PREGLED”
21000 NOVI SAD
Vase Stajića 9**

PRETPLATNIK ČASOPISA „MEDICINSKI PREGLED”

Ime, prezime i titula	
Adresa na poslu	
Adresa kod kuće	
Kontakt telefon	
Mobilni, E-mail adresa:	

Popuniti štampanim slovima

REGISTAR ZA 2010. GODINU

INDEKS AUTORA

A		D	
Ahmetović Z.	371	Daković Bjelaković M.	784
Ajdinović B.	630	Damjan I.	559
Alempijević T.	258, 423	Damjanov V.	200
Andelković Z.	630	Davičević Ž.	82
Antić A.	579	Dekleva M.	652
Antić V. 123,	262	Deljanin Ilić M.	163, 701
Arsenijević N.	104	Dickov A.	324
Arsenijević S.	624	Dimitrijević L.	104
Arsić-Komljenović G.	267	Dimitrijević R.	267
		Divjak I.	324
B		Dobanovački D.	741
B. Jakovljević M.	349	Dodić S.	117
Babić I.	404	Doronjski A.	454
Babić M.	393	Dragović T.	630
Backović D.	833	Drapšin M.	620
Bajkin B.	7, 497	Dražković B.	275, 535
Bakić M.	404	Dražković N.	175
Balać D.	816	Drezgić M.	33
Barak O.	620	Dugandžija T.	607
Basta-Nikolić M.	195	Dupanović B.	175
Beljić-Živković T.	611		
Bjelica A.	63	Đ	
Bogdanović G.	380	Đekić J.	502
Bojović J.	419	Đinđić J.	427
Bošković K.	507, 546	Đokić D.	758
Božić K.	801	Đorđević G.	414, 570, 728
Božić-Krstić V.	21	Đorđević I.	450
Branković S.	475	Đorđević Jocić J.	681, 793
Brmbolić B.	779	Đorđević Mil.	51
Bugarški V.	305	Đorđević Momčil.	414, 570, 728
Burić M.	470	Đukanović B.	393
Burić N.	188, 366, 723	Đukić A.	104,
Byung-Woo Lee	601	Đurđević Mirković T.	497, 753
		Đurđević S.	195
C		Đurić P.	258
Cekić S.	241, 793		
Cvijanović M.	559	E	
Cvjetković-Bošnjak M.	705	Erak M.	559
Č		F	
Čanadanović V.	522	Fabri M.	851
Čanji K.	159	Filipović D.	318
Čanji T.	117	Filipović G.	343, 470
Čanović P.	280, 579		
Čaparević Z.	652	G	
Čemerikić Martinović V.	487	Gajdobranski Đ.	208
Čemerlić Adić N.	851	Gajović O.	280, 361, 839
Čukuranović J.	784	Gebauer Bukurov K.	801
Čukuranović R.	784	Glibetić M.	200
Čvorović V.	75	Glodić P.	758
		Glušac S.	554
Ć		Golubović Š.	249
Ćelić V.	652	Golubović S.	450
Čolak E.	552	Grbeša G.	179
Ćosić V.	450	Grujić N.	620
Ćučuz M.	267	Grujičić M.	237, 816
		Gurinović M.	200
		Gvozdenović E.	47

Gvozdenović L.	550	Kocev N.	630
H		Kocić S.	16, 668, 859
Harhaji V.	541, 845	Kolarović J.	867
I		Kolašinac H.	404
Igrutinović Z.	409, 427	Kondić B.	399
Ilić G.	784	Konstantinidis G.	771
Ilić I.	183	Konstantinidis N.	771, 867
Ilić N.	409	Kopitović V.	63, 262
Ilić Stev.	163	Koprivica B. 611	
Ilić Svetl.	502	Korać M.	779
Ilić V.	630	Kosanović Jaković N.	522
Ille T.	611	Kostić G.	409
In-Ho Jeon	601	Kostić N.	652
Injac D.	502	Kovačević N.	423
Ivanov D.	99, 550	Kozomara B.	340
Ivetić V.	475	Kozomara R.	340
Ivković Kapić T.	69	Krasić D.	723
Ivović M.	33	Kristoforović Ilić M.	638
J		Krivokapić B.	393
J. Stojiljković D.	638,	Krivokuća D.	575
Jaćimović V.	648	Krotin M.	701
Jaković R.	86	Krstić M.	258, 423
Jakšić T.	784	Kutlešić R.	709
Jandrić S.	51, 546	L	
Janković D.	758	Laban O.	427
Janković S.	349	Latas M.	863
Janošević M.	343, 470,	Latković O.	638
Janošević S.	47	Lazarević T.	313
Jašović Gašić M.	638	Lazić Z.	839
Jeremić D.	356	Lazović M.	855
Ješić A.	445,	Levakov I.	479, 689
Ješić Vukićević R.	827	Lilić V.	123
Jevtić M.	668	Lj. Jakovljević V.	648
Jovanović A.	313, 324	Lješević B.	40
Jovanović B.	414, 570, 728	Ljubić A.	262
Jovanović D.	86, 512	Ljujić B.	459
Jovanović G.	188, 366, 723	Ljuština Pribić R.	227, 516
Jovanović I.	258, 423, 775	Lučić Prokin A.	445
Jovanović J.	57	M	
Jovanović M.	57	M. Janković S.	349
Jovelić A.	117	M. Ostojić S.	371
Jović M.	393	Magdelinić M.	404
Jović S.	40	Magić Z.	630
Jovičević M.	324	Majstorović A.	652
Jovičić J.	816	Maksimović J.	554, 715
Jurišić Škevin A.	624	Maksimović Mar.	195
K		Maksimović Milom.	767
Kačanski N.	867	Maksimović Miloš	715
Kapamadžija A.	63, 399	Malenković G.	607
Katanić N.	575	Malobabić S.	51
Kisić B.	522	Mandić A.	607
Kitić D.	475	Marić D.	208
Klašnja A.	620	Marković Denić Lj.	715, 767, 851
Kljajić V.	159, 275	Marković S.	409
Knežević A.	5, 593, 620	Marković V.	763
Knežević Pogančev M.	527, 696, 801	Marošćan Z.	763
Knežević Ušaj S.	69	Martinović Ž.	40
		Marušić G.	479, 689
		Mašulović D.	86

Matunović R.	82, 387	O	
Medenica Lj.	47	Obradović D.	863
Micić D.	645	Obradović S.	427
Micić I.	601		
Mihailović Ž.	361	P	
Mihajlović B.	851	P. Marić N.	638
Mijailović Zdrav.	387	Panić G.	117
Mijailović Želj.	280	Panic M.	75
Mijatov M.	822	Pantić M.	863
Mijović G.	175	Pasternak J.	550
Mikić D.	267	Pavlekić S.	127
Mikić Ž.	133	Pavlica Lj.	419
Milankov M.	155, 541, 845	Pavlica T.A.	21
Milanović N.	648	Pavlović K.	851
Milašin J.	231	Pavlović S.	775
Milekić B.	638	Pejčić T.	170, 492
Milenković B.	170	Pesić Z.	723
Milić Č.	531, 616, 859,	Petković L.	208
Milić S.	550	Petrić A.	709, 870
Miličević P.	75	Petrović D.	565, 674
Milojević P.	183	Petrović Mar.	409
Milosavljević M.	709	Petrović Mil.	117
Milosavljević T.	258	Petrović Oggiano G.	200
Milosavljević Z.	459	Petrović S.	227, 516
Milošević B.	109	Pjević M.	507
Milošević I.	779	Polovina S.	465
Milošević J.	123, 262	Poong-Tak Kim	601
Milosevic P.	99	Pop Trajković S.	262
Milošević V.	179	Popadić Gaćeša J.	479, 620
Milošević Z.	575	Popova Ramova E.	855
Milovanović St.	550	Popović D.	423
Minić P.	285	Popović J. 376,	709
Mirković S.	7, 497	Popović Mar.	607
Mitić D.	870	Popović Mirj.	40
Mitković M.	179	Popović N.	183
Mitrović M.	624	Popović S.	91, 215, 333, 380, 487
Mitrović S.	570	Pudar G.	254, 318
Mladenović D.	827	Putniković B.	75
Moljević N.	575		
Mujović N.	86	R	
Munjiza A.	638	R. Babić R.	289, 431
		R. Milovanović J.	349
N		Rabrenović M.	387
N. Nešković A.	75	Rabrenović V.	387
Nagorni Obradović Lj.	86	Radenković M.	475
Naumović N.	301	Radivojević N.	652
Nedeljković J.	502	Radosavljević T.	827
Nešić Lj. 361,	839	Radovanov D.	771
Nešić M.	475	Radovanović B.	445
Nešković V.	183	Radovanović S.	616, 859
Nežić D.	393	Radović M.	450, 565, 811
Ničin S.	851	Rajić N.	487
Nikolić A.	747, 483, 595	Rakić R.	21
Nikolić N.	758	Rakić V.	767
Nikolić S.	483	Rakočević B.	554
Ninković S.	541, 845	Rančić Milan	170, 492, 643, 811
Novakov Mikić A.	483, 595, 747,	Ratkov E.	554
Novaković B.	816	Ratkov I.	554
Nožić D.	267	Redžek Mudrinić T.	801
		Ristić L.	179, 450, 492, 565, 643, 811,
		Ristić M.	502

Ristić V.	541, 845	Švrtlih N.	175
Rodić M.	285		
Ružička Kaloci S.	445	T	
Ružička S.	324	Tanackov I.	318
S		Tančić Gajić M.	33
Sakač V.	305	Tasić M.	123
Savić A.	487	Tavčiovski D.	82
Savić Dej.	27, 220	Terzić D.	175
Savić Drag.	845	Terzić N.	648
Savić Lj.	27, 220	Tešić O.	607
Savić R.	454	Tijanić M.	188, 366
Savić S.	127	Todorović N.	349
Savović S.	159	Todorović Z.	280, 361, 839,
Sazdanović P.	256, 414	Tomašević Todorović S.	507
Sbutega I.	715	Tomić J.	227, 516
Sbutega-Milošević G.	715	Topalov V.	822
Selaković S.	7	Torović Lj.	816
Seong-Man Lee	601	Toševski J.	356
Simoncig-Netjasov A.	33	Tošić Golubović S.	113
Slankamenac P.	305, 324, 445,	Trajković G.	313
Slavković B.	867	Trajković Pavlović Lj.	816
Slavković V.	113	Trbojević B.	127
Sokić Milutinović A.	258	Trenkić M.	262
Soldatović Stajić B.	705	Tubić Pavlović A.	870
Sovtić A.	285	Tubić T.	249
Spasojević G.	51	Turanjanin Tomić G.	535
Spasojević S.	454		
Srdanović I.	117	U	
Srdić B.	21	Ugrenović S.	775
Stamenković B.	163	Unić D.	183
Stamenković Radak M.	231	Uram Benka A.	257, 535
Stanić D.	535		
Stanišić V.	404	V	
Stankov K.	380	V. Bojanić V.	805
Stanković Babić G.	241, 289, 431, 681, 793	V. Kovačević D.	822
Stanković I.	170, 450, 565, 643,	V. Radović V.	662
Stanković M.	845	Vasić Lj.	719
Stanković V.	127	Velaga M.	607
Stanković Vulović M.	356	Veljković M.	367, 657
Stefanović M.	123, 709	Veljković S.	457, 657
Stefanović V.	57	Veselinović D.	681
Stevanović P.	393	Vesić S.	47
Stević R.	86	Višnjevac J.	483, 595, 747
Stojanović M.	371	Višnjevac N.	747, 595
Stojanović S.	195	Vlaisavljević N.	487
Stojanović V.	109, 454, 775	Vlajković S.	784
Stojanović Z.	51	Vlaški Lj.	254, 318
Stojiljković P.	601	Vodopivec S.	305
Stojimirović B.	674	Vojinov S.	479, 689
Stolić R.	313	Vojinović Maglić G.	75
Stošić M.	343, 470	Vojvodić S.	91, 215, 333
Š		Vrndić O.	104
Šarčev I.	7, 497	Vučević D.	827
Šeguljev Z.	502	Vučković N.	237
Šipetić S.	231	Vujanović M.	681, 793
Šipetić-Grujičić S.	554	Vujić A.	867
Škiljević D.	47	Vujić D.	867
Škodrić Trifunović V.	512	Vujović S.	33
Šorak M.	859	Vukadinov J.	267
		Vukčević M.	285
		Vukelić J.	63

Vukić V.	512	Ž	
Vukićević J.	47	Ž. Bojanić Z.	805
Vukomanović P.	709	Žikić O.	113, 179
Vuković M.	575	Živadinović R.	870
Vuković V.	575	Živančević Simonović S.	104
Vuleković P.	237	Živanović D.	231
Vuletić B.	409, 427	Živanović Mačužić I.	356
Z		Živanović S.	668
Z. Bojanić N.	805	Živanović Ž.	445
Zdravković D.	701	Živić Lj.	648
Zdravković M.	701	Živić Ž.	313
Zelen I.	624	Živković Maja	681
Zlatanović G.	681, 793	Živković Milov.	361
		Žorić L.	522

INDEKS KLJUČNIH REČI

A		Autoantitela	104
Abortifikujući agensi	63	Autuliza	15
ACE inhibitori	82	B	
Acetilholin	414, 475	Bacilarna dizenterija	554
Adolescent	349, 470, 616, 746,	Bakterijska rezistencija	109
	855	Bazocelularni karcinom + hirurgija	723
Adolescenti	324	Beta-galaktozidaza	427
Akutna bifenotipska leukemija	867	Biloki markeri	662
Akutni holecistitis	404	Biološki markeri	387
Akutni koronarni sindrom	662	Biološki tumorski markeri	195
Akutni stresni poremećaj	399	Biopsija	487, 779
Alogena transplantacija	215, 333	Bol	419, 507, 668
ALT	175	Bol u leđima	855
Amidi + administracija i doziranje	366	Bolesti karotidnih arterija	324
Amnionska tečnost	747	Bolesti oka + metabolizam	681
Anaerobni prag	371, 623	Bolničke infekcije	715, 767, 851
Anesteziologija	275	Borelija burgdorferi	839
Angiotenzin II receptori	630	Brojanje ćelija + metode	486, 595
Anksioznost	863	Bronhi + patologija	643
Anoksija	492	Bronhijalna hiperreaktivnost	170
Antagonisti androgena	479, 689	Bronhoskopija	285
Antibiotici	109	Bubreg + anatomija i histologija	784
Antikonvulsanti	527	Bubreg + rast i razvoj	784
Antikonvulzivi	801	Bubrezi + anatomija i histologija	775
Antioksidanti	522, 450	Bubrezi + patologija	775
Antipsihotici + neželjeni efekti	708	Bubrežni glomeruli	775
Antiretrovirusna terapija	779	Bupivakain	366
Antituberkulotici	815, 450	C	
Antropometrija	21, 33	CA-125 Antigen	195
Aortna stenoza + medikamentozni tretman	82	CD34 Antigeni	487
APACHE	267	Cerebralna paraliza	527
Apnea	285	Chlamydia trachomatis	47
APUD ćelije	512	Cijanoza	565
Artefijalna stimulacija srčanog ritma	822	Citohrom P-450 CYP3A	805
Arteriovenska anastomoza	313	Citohrom P-450 enzimski sistem	827
Arteriovenska fistula	313	Citomegalovirus	779
Artralgija	208	Citostatik	758
Asepsa	133	C-reaktivni protein	267, 662
AST	175	Crna Gora	554
Astma + epidemiologija	516	Ć	
Astma + prevencija i kontrola	227	Ćelije prirodne ubice	91, 215
Astma	170, 409		
Ateroskleroza	82, 200		
Audiometrija	318, 648		
Auditivni evocirani potencijali moždanog stabla	318		

Č		Estrogeni	376
Čovek	51, 188, 356	Evaluacione studije	546
D		Ezofagealni distres	779
D Vitamin + fiziologija	301	Ezofagogastroduodenoskopija	258
D Vitamin	301	Ezofagoskopija	254
Dehiscencija hirurških rana	7	Ezofagus	254
Demijelinizirajuće bolesti	559	F	
Depresija	305	Faktori pola	638
Dete	109, 208, 227, 262, 349, 409, 470, 516, 527, 546, 696, 789, 801	Faktori rizika	27, 33, 220, 227, 231, 376, 399, 404, 458, 516, 522, 527, 531, 545, 657, 662, 674, 681, 801
Diferencijalna dijagnoza	86, 208, 387, 559, 722	Faktori uzrasta	231
Dijabetes melitus	127	Farmakokinetika	349
Dijabetes melitus tip 1	318, 630	Fenilalanin	771
Dijabetes melitus tip 2 + genetika + etiologija	231	Fenilketonurija	771
Dijabetes melitus tip 2	465, 611	Fetalna hipoksija	123
Dijabetesna nefropatija	340, 630	Fetus	262, 280
Dijagnostičke tehnike	595, 747	Fetus zaostao u rastu	123
Dijagnostika	75, 195, 241, 267, 285, 361, 419, 423, 427, 492, 607, 668, 722, 793, 839, 870	Fibrinogen	662
Dijareja	554	Fibroblasti	459
Dispnea	387	Fibromijalgija + dijagnoza	507
Doktor	431	Fibromijalgija + patofiziologija	507
Dopler ultrasonografija	123, 449	Fibromijalgija + terapija	507
Duktus holedohus + hirurgija	99	Fibroza	163
Duodenalni ulkus	258	Finansijska konstrukcija	771
E		Fizička aktivnost	200, 231
Ehokardiografija	492, 652	Fizička izdržljivost + fiziologija	623
Eksfolijativni sindrom	681	Fizički pregled	559
Ekstrakcija zuba	188	Fiziologija	301
Ekstrakti biljaka	475	Fiziološka adaptacija	522
Ekstrameno rezistentna tuberkuloza	815	Fonologija	763
Ektopična trudnoća	870	Foramen ovale	449
Električna stimulacija	822	Fosfolipidi + analiza	486
Elektroencefalografija	40	Funkcija leve komore	163
Elektrofiziološke kardiološke tehnike	822	G	
Elektromiografija	559	Gastrična mukoza	423
Endokrina orbitopatija	241	Gastroenteritis	851
Endoskopija	423, 779	Genska amplifikacija	69
Endotrahealna intubacija + standardi	535	Genski polimorfizam	630
Enzimi	450	GGT	175
Epidemiologija	237, 516, 531, 554, 839	Girus cinguli + anatomija i histologija	51
Epidermalni faktor rasta	69	Glaukom	340
Epiduralna anestezija	183	Glikokortikoidi	409
Epifizioloza glave femura	208	Glutation	827
Epilepsija + dijagnoza	527	Glutation peroksidaza	450
Epilepsija	349, 696	GM1 Gangliozidoza	427
Epileptični napadi	40, 696	Gojaznost	33, 231, 465, 709
Epitelne ćelije + ultrastruktura	15	Gram-negativne bakterije	643
Ergokalciferol	301	Gram-pozitivne bakterije	643
Ergometrija	623	Grejpfrut + metabolizam	805
Escherichia coli	109	Grejpfrut + neželjeni efekti	805
ESP	763	Greške u izgovoru	763
		Grudni koš + patologija	86
		Gubitak sluha	648
		H	
		H1N1 Influenca virus	502
		Helikobakter pilori	258

Hematološki maligniteti	380	Infekcije urinarnog trakta	47, 109, 767
Hematološki testovi	486	Infektivne bolesti + epidemiologija	502
Hematoperitoneum	870	Infektivne bolesti + transmisija	502
Hematopoetske STEM ćelije	333	Infektivne bolesti u nastajanju	502
Hematopoezne STEM ćelije	215	Infertilitet	629
Hemodijaliza	305, 313, 674	Inhalatorna administracija	170
Hemodinamika	630	Inhalatorna primena	409
Hemoragijska groznica sa bubrežnim sindromom + klasifikacija	361	Inhalatorni anestetici	393
Hemoragijska groznica sa bubrežnim sindromom	280	Inhibitori agregacije trombocita	117
Hepatitis A	175	Inhibitori protein kinaza	380
Hepatitis E	175	Insekticidi	414
Herpes simpleks virus	779	Insulinska rezistencija	465
Hijatusna hernija	423	Interakcije	758
Hiperaktivnost	249	Interakcije lekova	805
Hiperkalcemija + patologija	512	Interleukin-6	662
Hiperparatiroidizam, sekundarni	674	Intrakranijalne arterijske bolesti	324
Hipertenzija	33	Intrakranijalno krvarenje	458
Hipofosfatemija	419	Intratrahealna intubacija	183
Hipohromna anemija	423	Inventar za procenu ličnosti	305
Hipokampus + citologija	356	Ishemija mozga	324
Hiponatremija + patologija	512	Ishod lečenja	183, 188, 404, 546
Hipovolemijski šok	550	Ishod trudnoće	123
Hirurgija stapesa	648	Ispiti	863
Hirurška dekompresija	606	Istorija medicine	133, 289
Hirurške rukavice	133	Istražitelji	249
Hirurški režanj	723	Iznenadna smrt	127
Hirurški režnjevi	188	J	
HIV	779	Jačina glomerularne filtracije	630
Holedoholitijaza	99	Javno zdravlje	833
Holekalciferol	301	K	
Holelitijaza	404	Kadaver	775, 784
Hormoni + krv	33	Kalcijum vezujući protein, vitamin D zavistan	674
Hormonska terapija	479	Kalcinoza	674
HOS test	629	Kanabis	616
Hronična bubrežna insuficijencija	757	Kandida	779
Hronična opstruktivna bolest pluća	179	Karakteristike bolesti	179
Hronične bolesti	507, 559	Karcinom cerviksa	657
I		Karcinom dojke	657
Ileum	475	Karcinom endometrijuma + klasifikacija	709
Implantabilni defibrilatori	822	Karcinom endometrijuma + patologija	709
Imunizacija	696	Karcinom endometrijuma	657
Imunofenotipizacija	867	Karcinom kolona	722
Imunoglobulini	175, 839	Karcinom nosa + hirurgija	723
Imunohistohemija	69, 487	Karcinom ovarijuma	657
Imunološka citotoksičnost		Karcinom pluća	643
Imunoterapija	91	Karcinom prostate	689
In situ hibridizacija	69	Karcinomi endometrijuma	570
Incidenca	516, 554, 722, 767, 851	Karcinomi jajnika	195, 570
Incidencija	570	Karcinomi ovarijuma	607
Indeks telesne mase	21, 465, 709, 409	Karcinomi pluća	512
Individualizovana Medicina	816	Karcinomi prostate	479
Indukovani abortus	63, 399	Kardiogeni šok	117
Infant	285	Kardiološke hirurške procedure	183
Infant, prematurus	458	Kardioprotektivi	393
Infarkt	27	Kardiotokografija	123
Infarkt miokarda	117, 652	Kardiovaskularna oboljenja	200
Infekcija + komplikacije	643	Kardiovaskularne bolesti + komplikacije	674
Infekcija hirurške rane	767, 851	Kardiovaskularne bolesti	701
		Kardiovaskularne hirurške procedure	851

Kašalj	170	Leukemija	380
Kastracija	479	Lice + anatomija i histologija	470
Katalaza	450, 629	Ličnost + klasifikacija	305
Katarakta	522	Limfoidna leukemija	867
Kateteri	767	Linearni modeli	607
Kičma	855	Lipidi + krv	200
Kifoza	159	Lipidi -i- krv	57
KIR receptori	215	Lipidna peroksidacija	450
Klirens	349	Lizozomske bolesti taloženja	427
Književnik	431	Lokalna anestezija	366
Kolagen, tip 1	459	Lokalni anestetici	366
Koleno	545	Losartan + terapija	630
Kolera + dijagnoza	579	Luteinizirajući hormon	479
Kolera + epidemiologija	579		
Kolera + etiologija	579	LJ	
Kolera + istorija	579	Ljudi	784
Kolera + patofiziologija	579		
Kolera + prevencija i kontrola	579		
Kolera + terapija	579	M	
Kombinovana terapija	419, 611	Majka	414
Kombinovani oralni kontraceptivi	376	Maksila	470
Komplikacije u trudnoći + psihologija	728	Maksilarni sinus	188
Kompresivni sindromi ulnarnog nerva	606	Mali mozak + vaskularizacija	27
Kontinuirana ambulantna		Malokluzija	343
peritonealna dijaliza	757	Malokluzija I klase	343
Kontinuirani pozitivni pritisak u		Malokluzija III stepena	470
disajnim putevima	285	Malondijaldehid	629
Kontrakture	546	Mandibula	470
Kontrola infektivnih bolesti	502	Manje rizično ponašanje	200
Konvulzije	801	Masno tkivo	21
Korelacija	104	Matriks metaloproteinaze	681
Kortikosteroidi	170, 458	MB	662
Koštana srž	487	Mediastinum + patologija	86
Kosti šake	722	Medicina zasnovana na dokazima	816
Kost-ligament čašica-kost kalem	845	Medicinski engleski	763
Koža + hirurgija	606	Medijatori zapaljenja + krv	662
Koža	459	Meningealne neoplazme	237
Kraniocerebralna trauma	40	Meningeom + patologija	237
Kreatin kinaza	662	Menopauza	33, 709
Kreatinin	267	Mentalni poremećaji	833
Krivine kičme	855	Mentalno zdravlje	113, 833
Krv	414	Merenje bola	366
Krvni sudovi + povrede	870	Merenje jačine bola	507
Kuk; Zglob kuka	208	Metabolički fenomeni	512, 33, 465, 611
Kultivisane ćelije	459	Metastaze	570, 722
Kvalitet kontrole 69		Metformin	611
Kvalitet života	113, 689, 701, 793, 822, 833, 855	Mifepriston	63
Kvantitativna evaluacija	40	Mijelodisplastčni sindrom	487
L		Mijeloidna leukemija	867
Lajmska bolest	839	Mikrohirurgija + metode	723
Lakat	546	Mikromehurići	449
Laktati	267	Mioglobulin	662
Laparoskopska holecistektomija	404	Miokardijalna revaskularizacija	183
Laringealna maska	275	Miokardna ishemija	393
Laringomalacija	285	Miopija	340
Laseroterapija	188	Mišićna snaga + fiziologija	623
Laza K. Lazarević	431	Mišićna snaga	371
LC Perthesovo oboljenje	208	Mitohondrije + metabolizam	827
Lekari	289	Mizoprostol	63
Leš	578	Mladi	859
		Mladi ljudi	715
		Mleko	414

Model eksperimentalnih životinja	758	Oralne hirurške procedure	497
Modeli zuba	343	Oralni kontraceptivi + neželjeni efekti	657
Morbiditet	414	Oralni kontraceptivi	376
Morbiditet	801	Ortopedske procedure	845
Morfogencza	51	Osobe sa posebnim potrebama	535
Mortalitet	801	Osteoartritis kolena	668
Motorna vozila	57	Osteoartritis kuka	208
Motorne sposobnosti	371	Osteoliza	722
Moždana smrt	578	Osteomalacija	419
Moždani natriuretski peptid	387	Otoskleroza + hirurgija	648
Moždani udar	220, 324, 449	Otpor disajnih puteva	275
Multi rezistentna tuberkuloza	815		
Multicistična displazija bubrega	262	P	
Multipli primarni karcinomi	570	Pacijenti + psihologija	701
Muškarac	47, 127, 237, 254, 470, 531, 559, 565, 616, 638, 723	Paracetamol	827
		Paradoksalna embolizacija	449
Muški sterilitet	746	Paraliza glasnih žica	285
Muško	851	Paraneoplastički sindrom + etiologija	512
Muzičari	855	Parasimpatolitici	475
Mycoplasma hominis	47	Peptički ulkus	258
		Percepcija	179, 249, 701
N		Performanse sportista	623
Nacionalni zdravstveni program	789	Periapikalne lezije	366
Najlon	7, 497	Perimenopauza	728
Ne Meš	340	Perinatalna nega	458
Nefrektomija	262	Peritonealna dijaliza	757
Neoplazme	91	Peritonealni kateter	757
Neoplazme genitalnih organa žene	195	Peritoneum	757
Neoplazme ženskih genitalnih organa	570	Peroksinitriti	827
Neuroleptični maligni sindrom	708	Peršun	475
Neurološki pregled	559	Pesticidi	414
Neuroni + citologija	356	Piramidne ćelije + citologija	356
Neželjena trudnoća	63	Pleura + patologija	86
Niskoproteinska dijeta	771	Plodova tečnost	595
Nos	159	Plodova voda + citologija	486
Nosna pregrada	159	Pluća + embriologija	486, 595
Nosne hrskavice	159	Pluća + patologija	86
Novorođenče	414, 486	Plućna embolija + prevencija i kontrola	220
Numuzmatika	289	Plućna tuberkuloza	450
Nutritivna terapija	816	Plućni edem	492
Nutritivni status	21	Plućni surfaktant	486
		Plućni surfaktanti + terapijska primena	458
O		Pokretljivost stapesa	648
Obrazovanje	231	Pol	784, 863
Obstetrički porođaj	870	Policitemija	492
Odnos struka i kuka	21	Poliglaktin 910	7, 497
Odojče	867	Polimorfizam	215
Odontometrija	343	Polineuropatije	559
Odrasli	21, 127, 237, 324, 423, 546, 565, 570, 775	Polne karakteristike	51, 343
		Polno prenosive bolesti	47
Oftalmički rastvori	793	Ponašanje	859
Ograničena pokretljivost	668	Ponašanje adolescenata	616
Okolina	789	Poremećaj menstrualnog ciklusa	728
Okolina i javno zdravlje	789, 827, 450, 522, 629, 681	Poricanje + psihologija	728
Operativne hirurške procedure	746, 822, 870	Postmortalne promene	15
Opseg pokreta u zglobu	668	Postnatalna briga	262, 280
Opšta anestezija	535	Postoperativne komplikacije	159, 404
Opstrukcija disajnih puteva	275	Postpartalno krvarenje	870
Oralna hirurgija	7, 366	Posttraumatska epilepsija	40
		Posttraumatski stresni poremećaj	399
		Postura	855
		Povrede glave	40

Povrede kolena + etiologija	545	S	
Površinski receptori	91	Sedimentacija	662
Pravnik	431	Sekundarna prevencija	227
Pređnji ukršteni ligament + hirurgija	545	Senzorineuralni gubitak sluha	318
Prediktivna vrednost testova	487, 492, 652, 662	Sepsa	267, 767, 851
Pređnji ukršteni ligament	845	Septalni defekti srca	449
Predškolsko dete	249, 867	Septični šok	267
Prelom kosti	419	Serologija	839
Prematurus	275	Serološki testovi	839
Prenatalna briga	280	Serum	195
Prenatalna dijagnostika	595, 747	Sezonske varijacije	531
Prenatalna dijagnoza	262, 486	SIDA	779
Prenatalna ultrasonografija	262	Sindrom kubitalnog tunela	606
Preoperativna priprema	535	Sindrom suvog oka	793
Preoperativna priprema miokarda	393	Sinovitis	208, 668
Prevalenca	516	Sistem renin-angiotenzin	630
Primarna prevencija	227, 746	Sistemska skleroderma	163
Procena ličnosti	305	Skleroza	775
Procena uhranjenosti	816	Skrining	340
Procenjivanje	249	Slepilo + etiologija	340
Proena telesne temperature	643	Sluh	648
Profesionalna izloženost	57	Sluzokoža usne duplje	723
Progestini	376, 27, 195, 487, 527, 607	Socioekonomski faktori	179
Proizvodnja tkiva	459	Softver	349
Proksimalni bubrežni tubuli	15	Splenomegalija	175
Promocija zdravlja	833	Sportska postignuća	371
Prostaglandin	63	Sportske povrede	545
Prostatektomija	689	Srbin	431
Proto-onkogeni c-kit	380	Srčana oboljenja + urođena	565
PSA	479, 689	Srčana slabost	387
Psihijatrija	638	Srčane komore	163
Psihološki stres	57, 399	Sredovečni	21
Pulmonarni surfaktant	747	Stalni zubi	343
Pulsna Dopler ehokardiografija	163	Star	522
Pušenje	616	Star, 80 i preko	522
Pušenje marihuane	616	Starenje	681
		Starenje	775
		Stari	117, 231, 313
R		Stari 45-64 godine	775
Radiofarmaceutski lek	758	Stari 65-79 godina	775
Radiografija	492	Stari, 80 i više	313
Radioimunološki test + statistika	104	Starosne grupe	340
Radionuklidni imidžing	492	Starosni faktori	522
Radioterapija	689, 722	Starost	784
Rak dojke	69	Statini	82
Ratnik	431	Status epileptikus	801
Receptori ćelija prirodnih ubica	215	Stavovi	859
Receptori Kalcitriola	301	Stenoza traheje	275
Receptori Tirozin kinaze	380	Stereotipizacija	638
Redukciona dijeta	465	Stomatologija	535
Rehabilitacija	546	Strano telo + klasifikacija	254
Rehabilitacija gubitka sluha	648	Streptococcus pyogenes	550
Rekonstruktivne hirurške procedure	723, 845	Streptokokne infekcije + krv	550
Religija	578	Streptokokni toksični šok sindrom + dijagnoza	550
Reproduktivna medicina	859	Streptokokni toksični šok sindrom + komplikacije	550
Republika Srpska	340	Streptokokni toksični šok sindrom + mortalitet	550
Respiratorni distress sindrom	486	Studenti	638, 859
Respiratorni distress sindrom novorođenčeta	595, 747	Studenti medicine	715, 863
Respiratorni sistem	595	Sudska medicina	15
Reumatoidni artritis	208		
Rinoplastika	159		

Suicid	531	Ureaplasma urealyticum	47
Sulfonilurea	611	Urethritis	47
Superoksid dismutaza	450, 629	Urodene genetske bolesi	427
Surfaktant	595	Urologija	767
Svakodnevne aktivnosti	546	Usna + anatomija i histologija	470
Š		Usna duplja + hirurgija	497
Šavovi + neželjeni efekti	497	Uzrast	254, 863
Šavovi	99	V	
Šigela	554	Vakcinacija + neželjeni efekti	696
Širenje bolesi	502	Vaccine protiv Šigele	554
Škole	616	Valproat	349
T		Varikocele	746
Takotsubo kardiomiopatija	75	Venska tromboza + prevencija i kontrola	220
Tehnecijum-99m	758	Venski tromboembolizam + prevencija i kontrola	220
Tehnike kultivisanja ćelija	459	Venski tromboembolizam	376
Tehnike šivenja	99	Ventrikularna disfunkcija, levog srca	652
Telesna težina	200	Ventrikularno remodelovanje	652
Telesna tipizacija	51	Veštački pejsmejker	822
Telesna visina	784	Veštačko disanje	183
Telesne mere	784	Vežbanje	855
Temperatura	15	Vitamin C	459
Terapija	75, 793	Vitamin D	674
Testiranje tokom vežbi	623	Vodiči planiranja zdravlja	816
Testosteron	479	Vremenski faktor	15, 183
Testovi mišićne snage	371	Z	
Testovi srčane funkcije	652	Zakonodavstvo	578
Tetive + transplantacija	845	Zapaljenje + komplikacije	668
Tetralogija Falot + dijagnoza	565	Zarastanje rana	188, 497
Tinitus	648	Zavisnost od psihoaktivnih supstanci	616
Tiroidna peroksidaza	104	Zdravstvena politika	502, 833
Tirozin kinaza	380	Zdravstveni status	21, 113
Toksični hepatitis	827	Zdravstveno planiranje	789
Toksičnost lekova	827	Znaci i simptomi	27, 75, 280, 361, 423, 427, 502, 507, 512, 550, 565, 708, 793
Tonalna liminarna audiometrija	318	Znanje	715
Traheja + patologija	643	Zrelost fetalnih organa	486, 595, 747
Traheostomija	275	Ž	
Transezofagealna ehokardiografija	449	Žena	33, 75, 237, 254, 376, 419, 423, 470, 531, 570, 607, 616, 638, 709
Transluminalna perkutana koronarna angioplastika	117	Žensko	851
Transormišući faktor rasta betal	681	Životinja	188
Transplantacija hematopoetskih STEM ćelija	333	Životinje	15
Transplantacija organa	578	Žutica	175
Transport pacijenta	458	W	
Troponin	662	Wistar pacovi	475
Trudnoća + psihologija	728		
Tuberkuloza + dijagnoza	565		
Tuberkuloza + terapija	565		
Tuberkuloza	815		
U			
Uklanjanje uređaja	183		
Ulnarni nerv	606		
Ultrasonografija	86, 208, 668		
Ultravioletni zraci	522		
Ultrazvuk orbite	241		
Unipolarna depresija	113		
Upitnici	57, 113, 179, 249, 616, 638, 648, 701, 715, 855, 859, 863		
Upotreba alkohola	616		

INDEX KEY WORDS

A		Anxiety	866
Abortifacient Agents	67	Aortic Valve Stenosis + drug therapy	85
Abortion, Induced	67, 403	APACHE	273
Acetaminophen	832	Apnea	288
Acetylcholine	417, 478	APUD Cells	515
Acquired Immunodeficiency Syndrome	783	Arteriovenous Anastomosis	317
Activities of Daily Living	549	Arteriovenous Fistula	317
Acute Coronary Syndrome	667	Arthralgia	214
Adaptation, Physiological	526	Arthritis, Rheumatoid	214
Adipose Tissue	26	Ascorbic Acid	464
Administration, Inhalation	174, 413	Asepsis	137
Adolescent	324, 355, 474, 619, 741, 858	Aspartate Aminotransferases	178
Adolescent Behavior	619	Asthma + epidemiology	521
Adrenal Cortex Hormones	174, 454	Asthma + prevention and control	230
Adult	26, 131, 240, 324, 426, 549, 569, 573, 778	Asthma	174, 413
Age Factors	236, 257, 342, 526, 787, 866	Atherosclerosis	85, 207
Aged	117, 236, 317, 526, 778	Athletic Performance	375, 620
Aged, 80 and over	317	Attention Deficit Disorder with Hyperactivity	253
Aged, 80 and over	526	Attitude	862
Aging	688, 778	Audiometry	323, 651
Airway Obstruction	275	Audiometry, Pure-Tone	323
Airway Resistance	275	Autoantibodies	108
Alanine Transaminase	178	Autolysis	20
Alcohol Drinking	619		
Alternation	762	B	
Amides + administration and dosage	370	Back Pain	858
Amniotic Fluid + cytology	483	Behavior	862
Amniotic Fluid	600, 752	Beta-Galactosidase	430
Anaerobic Threshold	375, 620	Biological Markers	392, 850
Anaesthesia, General	540	Biopsy	491, 783
Analgesia, Epidural	187	Blindness + etiology	342
Androgen Antagonists	482, 695	Blood	417
Anemia, Hypochromic	426	Blood Sedimentation	667
Anesthesia, Local	370	Blood Vessels + injuries	872
Anesthesiology	275	Body Height	787
Anesthetics	398	Body Mass Index	26, 413, 469, 714
Anesthetics, Local	370	Body Patterning	56
Angioplasty, Transluminal, Percutaneous Coronary	117	Body Temperature Changes	647
Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors	85	Body Weight	207
Animal model	762	Body Weights and Measures	787
Animals	20, 193	Bone Marrow	491
Anoxia	496	Bone-Patellar Tendon-Bone Graft	850
Anterior Cruciate Ligament (ACL)	850, 541	Borrelia burgdorferi	843
Anthropometry	26, 39	Brain	392
Anti-Bacterial Agents	112	Brain death	575
Antibiotics, Antitubercular	811	Brain Injuries	46
Anticonvulsants	804	Brain Ischemia	324
Anticonvulsants	530	Breast Neoplasms	74, 661
Antigens, CD34	491	Bronchi + pathology	647
Antioxidants	453, 526	Bronchial Hyperreactivity	174
Antiretroviral Therapy, Highly Active	783	Bronchoscopy	288
Antitubercular Agents	453, 811	Bupivacaine	370
Antipsychotic Agents + adverse effects	705		
		C	
		CA-125 Antigen	199
		Cadaver	778, 787
		Calcinosis	680
		Calcium-Binding Protein, Vitamin D-Dependent	680

Candida	783	Cyanosis	569
Cannabis	619	Cytochrome P-450 CYP3A	810
Carcinoma, Basal Cell + surgery	727	Cytochrome P-450 Enzyme System	832
Cardiac Pacing, Artificial	826	Cytomegalovirus	783
Cardiac Surgical Procedures	187	Cytotoxic drugs	762
Cardiotocography	126	Cytotoxicity, Immunologic	219
Cardiotonic Agents	398		
Cardiovascular Diseases + complications	680	D	
Cardiovascular Diseases	207, 704	Death, Sudden	131
Cardiovascular Surgical Procedures	854	Decompression, Surgical	601
Carotid Artery Diseases	324	Defibrillators, Implantable	826
Castration	482	Delivery, Obstetric	872
Catalase	453, 624	Demyelinating Diseases	564
Cataract	526	Denial + psychology	730
Catheters, Indwelling	753	Dental Models	348
Catheters	770	Dentistry	540
Cell Count + methods	483, 600	Dentition, Permanent	348
Cell Culture Techniques	464	Depression	305
Cells, Cultured	464	Depressive Disorder	116
Cerebellum + blood supply	32	Dermis	464
Cerebral Palsy	530	Device Removal	187
Child	112, 214, 266, 230, 355, 413, 474, 521, 530, 549, 700, 792, 804	Diabetes Mellitus	131
Child, Preschool	253, 869	Diabetes Mellitus, Type 1	323, 637
Chlamydia trachomatis	50	Diabetes Mellitus, Type 2 + genetics + etiology	236
Cholecalciferol	304	Diabetes Mellitus, Type 2	469, 615
Cholecystectomy, Laparoscopic	408	Diabetic Nephropathies	637
Cholecystitis, Acute	408	Diabetic Retinopathy	342
Choledocholithiasis	99	Diagnosis	81, 199, 240, 261, 273, 288, 365, 422, 426, 430, 496, 610, 673, 719, 800, 843, 872
Cholelithiasis	408	Diagnosis, Different	90
Cholera+diagnosis	582	Diagnosis, Differential	214, 392, 564, 719
Cholera+epidemiology	582	Diagnostic Techniques	752
Cholera+etiology	582	Diagnostic Techniques, Respiratory System	600
Cholera+history	582	Diarrhea	557
Cholera+physiopathology	582	Diet, Protein-Restricted	774
Cholera+prevention and control	582	Diet, Reducing	469
Cholera+therapy	582	Disease Attributes	182
Chronic Disease	511, 564	Disease Outbreaks	505
Citrus Paradisi + adverse effects	810	Doctor	436
Citrus Paradisi + metabolism	810	Drug Interactions	810
Collagen, Type 1	464	Drug Resistance, Bacterial	112
Colonic Neoplasms	719	Drug Therapy, Combination	615, 422
Common Bile Duct + surgery	99	Drug Toxicity	832
Communicable Disease + epidemiology	505	Drug-Induced Liver Injury	832
Communicable Disease Control	505	Dry Eye Syndromes	800
Communicable Diseases +transmission	505	Duodenal Ulcer	261
Communicable Diseases, Emerging	505	Dysentery, Bacillary	557
Continuous Positive Airway Pressure	288	Dyspnea	392
Contraceptives, Oral + adverse effects	661		
Contraceptives, Oral	379	E	
Contraceptives, Oral, Combined	379	Echocardiography	496
Contracture	549	Echocardiography	655
Cough	174	Echocardiography, Doppler, Pulsed	163
Craniocerebral Trauma	46	Echocardiography, Transesophageal	445
C-Reactive Protein	273, 667	Education	236
Creatine Kinase, MB Form	667	Educational Measurement	866
Creatinine	273	Elbow	549
Cross Infection	718, 770, 854		
Cubital Tunnel Syndrome	601		

Electric Stimulation	826	G	
Electroencephalography	46, 564	Gamma-Glutamyltransferase	178
Electrophysiologic Techniques, Cardiac	826	Gangliosidosis, GM1	430
Embolism, Paradoxical	445	Gastric Mucosa	426
Endocrine orbitopathy	240	Gastroenteritis	854
Endometrial Neoplasms + classification	714	Gene Amplification	74
Endometrial Neoplasms + pathology	714	Genetic Diseases, Inborn	430
Endometrial Neoplasms 573, 661		Genital Neoplasms, Female	199, 573
Endoscopy	426, 783	Glaucoma	342
Endoscopy, Digestive System	261	Glomerular Filtration Rate	637
Environment	792	Gloves, Surgical	137
Environment and Public Health	792	Glucocorticoids	413
Enzymes	453	Glutathione	832
Epidemiology	240, 521, 534, 557, 843	Glutathione Peroxidase	453
Epidermal Growth Factor	74	Gram-Negative Bacteria	647
Epilepsy + diagnosis	530	Gram-Positive Bacteria	647
Epilepsy	46, 355, 700	Guidelines	821
Epiphyses, Slipped	214	Gyrus Cinguli + anatomy and histology	56
Epithelial Cells + ultrastructure	20	H	
Ergocalciferols	304	Hand Bones	719
Ergometry	620	Hantaan virus	284
Escherichia coli	112	Health Planning	792, 821
Esophageal Distress	783	Health Policy	505, 838
Esophagoscopy	257	Health Promotion	838
Esophagus	257	Health Status	26, 116
ESP	766	Hearing	651
Estrogens	379	Hearing Loss	651
Etiology	541	Hearing Loss, Sensorineural	323
Evaluation Studies	549	Heart Diseases + congenital	569
Evaluation Studies as Topic	46, 253	Heart Failure	392
Evidence-Based Medicine	821	Heart Function Tests	655
Evoked Potentials, Auditory, Brain Stem	323	Heart Septal Defects	445
Exercise	207, 236, 858	Heart Ventricles	163
Exercise Test	620	Helicobacter pylori	261
Exercise tests	375	Hematologic Neoplasms	386
Exfoliation Syndrome	688	Hematologic Tests	483
Extensively Drug-Resistant Tuberculosis	811	Hematopoietic Stem Cell Transplantation	339
Eye Diseases + metabolism	688	Hematopoietic Stem Cells	219, 339
F		Hemodynamics	637
Face + anatomy histology	474	Hemoperitoneum	872
Female	39, 81, 240, 257, 379, 422, 426, 474, 534, 573, 610, 619, 642, 714, 854	Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome + classification	365
Fetal Growth Retardation	126	Hepatitis A	178
Fetal Hypoxia	126	Hepatitis E	178
Fetal Organ Maturity	483, 600, 752	Hernia, Hiatal	426
Fetus	266, 284	Hip	214
Fibrinogen	667	Hip Joint	214
Fibroblasts	464	Hipophosphatemia	422
Fibromyalgia + diagnosis	511	Hippocampus + cytology	360
Fibromyalgia + drug therapy	511	History of Medicine	137
Fibromyalgia + physiopathology	511	History of Medicine	292
Fibrosis	163	History, 21st Century	811
Financing Construction	774	HIV	783
Foramen Ovale	445	Hormone Replacement Therapy	482
Foreign Bodies + classification	257	Hormones + blood	39
Forensic Medicine	20	Humans	56, 193, 360, 787
Fractures, Bone	422	Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors	85
		Hypercalcemia + pathology	515
		Hyperparathyroidism, Secondary	680

Hypertension	39	Linear Models	610
Hyponatremia + pathology	515	Lip + anatomy histology	474
I		Lipid Peroxidation	624
Ileum	478	Lipid Peroxidation	453
Immunization	700	Lipids + blood 61,	207
Immunoglobulins	178, 843	Losartan + therapeutic use	637
Immunohistochemistry	74, 491	Lung + embryology	483, 600
Immunophenotyping	869	Lung + pathology	90
Immunotherapy	97	Lung Neoplasms	515, 647
In Situ Hybridization	74	Luteinizing Hormone	482
Incidence	521, 557, 573, 719, 722, 770, 854	Lyme Disease	843
Individualized Medicine	821	Lysosomal Storage Diseases	430
Infant	288, 869	M	
Infant, Newborn	417	Male	50, 131, 240, 257, 474, 534, 564, 569, 619, 624, 642, 727, 854
Infant, Premature	275, 454	Malocclusion	348
Infarction	32	Malocclusion, Angle Class I	348
Infection + complications	647	Malocclusion, Angle Class III	474
Infertility	624	Malondialdehyde	624
Infertility, Male	741	Mandible	474
Inflammation + complications	673	Marijuana Smoking	619
Inflammation Mediators + blood	667	Mass Screening	342
Influenza A Virus, H1N1 Subtype	505	Matrix Metalloproteinases	688
Inhalation	398	Maxilla	474
Insecticides	417	Maxillary Sinus	193
Insulin Resistance	469	Mediastinum + pathology	90
Interleukin-6	667	Medical English	766
Intracranial Arterial Diseases	324	Medical Errors	811
Intracranial Hemorrhages	454	Membrane Lipids	624
Intubation, Intratracheal + standards	540	Meningeal Neoplasms	240
Intubation, Intratracheal	187	Meningioma + pathology	240
Iodide Peroxidase	108	Menopause	39, 714
Ischemic Preconditioning	398	Menstruation Disturbances	730
Jaundice	178	Mental Disorders	838
Jurist	436	Mental Health	116, 838
K		Mentally Disabled Persons	540
Karcinom kolona	722	Metabolic Clearance Rate	355
Kidney + anatomy and histology	778, 787	Metabolic Phenomena	515
Kidney + growth & development	787	Metabolic Syndrome X	39, 469, 615
Kidney + Pathology	778	Metastaze	722
Kidney Glomerulus	778	Metformin	615
Kidney Tubules	20	Microbubbles	445
Killer Cells, Natural	97, 219	Microsurgery + methods	727
Kindney Failure, Chronic	753	Middle Aged	26, 778
Knowledge	718	Mifepristone	67
Kyphosis	162	Milk	417
L		Misoprostol	67
Labelling	762	Mitochondria + metabolism	832
Lactic Acid	273	Mobility Limitation	673
Laryngeal Masks	275	Montenegro	557
Laryngomalacia	288	Morbidity	417, 804
Laser Therapy	193	Morphogenesis	56
Laza K. Lazarević	436	Mortality	804
Legg-Perthes Disease	214	Mothers	417
Leukemia	386	Motor Skills	375
Leukemia, Biphenotypic, Acute	869	Motor Vehicles	61
Leukemia, Lymphoid	869	Mouth + surgery	501
Leukemia, Myeloid	869	Mouth Mucosa	727

Multicystic Dysplastic Kidney	266	Peptic Ulcer	261
Muscle Strength + physiology	620	Perception	182, 253, 704
Muscle Strength	375	Periapical Diseases	370
Music	858	Perimenopause	730
Mycoplasma hominis	50	Perinatal Care	454
Myelodysplastic Syndromes	491	Peritoneal Dialysis	753
Myocardial	398	Peritoneal Dialysis, Continuous Ambulatory	753
Myocardial Infarction	117, 655	Peritoneum	753
Myocardial Ischemia	398	Peroxyntrous Acid	832
Myocardial Revascularization	187	Personality + classification	305
Myoglobin	667	Personality Assessment	305
Myopia	342	Personality Inventory	305
N		Pesticides	417
Nasal Cartilages	162	Petroselinum	478
Nasal Septum	162	Pharmacokinetics	355
National Health Programs	792	Phenylalanine	774
Natriuretic Peptide	392	Phenylketonurias	774
Neoplasm Metastasis	573, 719	Phonology	766
Neoplasms	97	Phospholipids + analysis	483
Neoplasms, Multiple Primary	573	Physical Endurance + physiology	620
Nephrectomy	266	Physical Examination	564
Neuroleptic Malignant Syndrome	705	Physicians	292
Neuroleptični maligni sindrom	708	Physiology	304
Neurologic Examination	564	Plant Extracts	478
Neurons + cytology	360	Platelet Aggregation Inhibitors	117
Non-Mesh	342	Pleura + pathology	90
Nose	162	Polycythemia	496
Nose Neoplasms + surgery	727	Polyglactin 910	7, 501
Numismatics	292	Polymorphism, Genetic	219, 637
Nutrition Assessment	821	Polyneuropathies	564
Nutrition therapy	821	Postmortem Changes	20
Nutritional Status	26	Postnatal Care	266, 284
Nylons	7, 501	Postoperative Complications	162, 408
O		Postpartum Hemorrhage	872
Obesity	39, 236, 469, 714	Post-Traumatic	46
Occupational Exposure	61	Posture	858
Odontometry	348	Predictive Value of Tests	491, 496, 655, 667
Ophthalmic Solutions	800	Pregnancy + psychology	730
Oral	7	Pregnancy	67, 284
Oral Surgical Procedures	501	Pregnancy Complications + psychology	730
Organ transplantation	575	Pregnancy Outcome	126
Orthopedic Procedures	850	Pregnancy, Ectopic	872
Osteoarthritis, Hip	214	Prenatal Care	284
Osteoarthritis, Knee	673	Prenatal Diagnosis	266, 483, 600, 752
Osteoliza	722	Preoperative Care	540
Osteolysis	719	Prevalence	521
Osteomalacia	422	Primary Prevention	230, 741
Otosclerosis + surgery	651	Progestins	379
Ovarian Neoplasms	199, 573, 610, 661	Prognosis	32, 199, 491, 530, 610
Oxidative Stress	453, 526, 624, 832, 688	Pronunciation Errors	766
P		Prostaglandins	67
Pacemaker, Artificial	826	Prostatectomy	695
Pain	422, 511, 673	Prostate-Specific Antigen	482, 695
Pain Measurement	370, 511	Prostatic Neoplasms	482, 695
Paraneoplastic Syndromes + etiology	515	Protein Kinase Inhibitors	386
Parasympatholytics	478	Protein-Tyrosine Kinases 3	86
Patients + psychology	704	Proto-Oncogene Proteins c-kit	386
		Proximal	20
		Psychiatry	642
		Psychotropic Drugs	619

Public Health Practice	838	Serb	436
Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	182	Serologic Tests	843
Pulmonary Embolism + prevention and control	226	Serology	843
Pulmonary Embolism	496	Serum	199
Pulmonary Surfactants	752	Sex Characteristics	56, 348
Pulmonary Surfactants + therapeutic use	454	Sex Factors	642, 787, 866
Pulmonary Surfactants	483, 600	Sexually Transmitted Diseases	50
Pyramidal Cells + cytology	360	Shigella	557
		Shigella Vaccines	557
Q		Shock	553
Quality Control	74	Shock, Cardiogenic	117
Quality of Life	116, 695, 704, 800, 826, 838, 858	Shock, Septic + complication	553
Questionnaires	61, 116, 182, 253, 619, 642, 651, 704, 718, 858, 862, 866	Shock, Septic + diagnosis	553
		Shock, Septic + mortality	553
		Shock, Septic + therapy	553
		Shock, Septic	273
		Signs and Symptoms	32, 81, 284, 365, 426, 430, 505, 511, 515, 553, 569, 705, 800
R		Simplex Virus	783
Radiography	496	Skin + surgery	601
Radioimmunoassay + statistics and numerical data	108	Smoking	619
Radionuclide Imaging	496	Socioeconomic Factors	182
Radiopharmaceutical	762	Software	355
Radiotherapy	695, 719	Sperm Count	624
Range of Motion, Articular	673	Spermatozoa + metabolism	624
Rats, Wistar	478	Spinal Curvatures	858
Receptor Protein-Tyrosine Kinases	386	Spine	858
Receptors, Angiotensin	637	Splenomegaly	178
Receptors, Calcitriol	304	Sport Knee Injuries	541
Receptors, Cell Surface	97	Stapes Mobilization	651
Receptors, KIR	219	Stapes Surgery	651
Receptors, Natural Killer Cell	219	Statistics as Topic	108
Reconstructive Surgical Procedures	727, 850	Status Epilepticus	804
Rehabilitation	549	Stereotyping	642
Rehabilitation of Hearing Impaired	651	Streptococcal Infections + blood	553
Religion	575	Streptococcus Pyogenes	553
Renal Dialysis	305, 317, 680	Stress Disorders, Post-Traumatic	403
Renin-Angiotensin System	637	Stress Disorders, Traumatic, Acute	403
Reproductive Medicine	862	Stress, Psychological	61, 403
Republic of Srpska	342	Stroke	226, 324, 445
Research Personnel	253	Students	642, 862
Respiration, Artificial	187	Students, Medical	718, 866
Respiratory Distress Syndrome, Newborn	483, 600, 752	Substance Related Disorders	619
Rhinoplasty	162	Suicide	534
Risk Factors	32, 39, 226, 230, 236, 379, 403, 408, 454, 521, 526, 530, 534, 541, 661, 667, 680, 688, 804	Sulfonylurea Compounds	615
Risk Reduction Behavior	207	Superoxide Dismutase	453, 624
		Surgery	7
S		Surgery, Oral	370
Schools	619	Surgical Procedures, Operative	872
Scleroderma, Systemic	163	Surgical Flaps	193, 727
Sclerosis	778	Surgical Procedures, Operative	741, 826
Seasons	534	Surgical Wound Dehiscence	7
Secondary Prevention	230	Surgical Wound Infection	770, 854
Seizures	46, 700, 804	Suture Techniques	99
Semen Analysis + methods	624	Sutures + adverse effects	501
Sepsis	273, 770, 854	Sutures	7
		Sutures	99
		Synovitis	214, 673
		Takotsubo Cardiomyopathy	81

Technetium-99m	762	Ultrasonography, Prenatal	266
Temperature	20	Ultrasound of orbit	241
Tendons + transplantation	850	Ultraviolet Rays	526
Testosterone	482	Unwanted	67
Tetralogy Fallot + diagnosis	569	Ureaplasma urealyticum	50
Therapeutics	81, 800	Urethritis	50
Thoracic Wall + pathology	90	Urinary Tract Infections	50, 112, 770
Time Factors	20, 187	Urology	770
Tinnitus	651	Uterine Cervical Neoplasms	661
Tissue Engineering	464	Vaccination + adverse effects	700
Tooth Extraction	193	Valproic Acid	355
Trachea + pathology	647	Varicocele	741
Tracheal Stenosis	275	Venous Thromboembolism + prevention and control	226
Tracheostomy	275	Venous Thromboembolism	379
Transforming Growth Factor beta1 688		Venous Thrombosis + prevention and control	226
Transplantation, Homologous	219, 339	Ventricular Dysfunction, Left	655
Transportation of Patients	454	Ventricular Function, Left	163
Treatment Outcome	187, 193, 408, 549	Ventricular Remodeling	655
Troponin	667	Vitamin D	680
Tuberculosis + diagnosis	569	Vitamin D + physiology	304
Tuberculosis + drug therapy	569	Vitamin D	304
Tuberculosis	811	Vocal Cord Paralysis	288
Tuberculosis Multidrug-Resistant	811	Waist-Hip Ratio	26
Tuberculosis, Pulmonary	453	Warrior	436
Tumor Markers, Biological	199	Wound Healing	193, 501
Ulnar Nerve	601	Writer	436
Ulnar Nerve Compression Syndromes	601	Young Adult	862, 718
Ultrasonography	90, 214, 673		
Ultrasonography, Doppler	126		
Ultrasonography, Doppler, Transcranial	445		

UPUTSTVO SARADNICIMA

Časopis „Medicinski pregled“ objavljuje radove iz različitih oblasti biomedicine, koji su namenjeni širim lekarskim krugovima. Radovi se objavljuju na srpskom jeziku sa proširenim engleskim sažetkom i priložima na srpskom i engleskom jeziku, a odabrani radovi objavljuju se u celini na engleskom jeziku sa sažetkom na srpskom jeziku. Radovi van srpskog govornog područja objavljuju se na engleskom jeziku. Autori radova moraju da budu pretplatnici Časopisa. Časopis objavljuje sledeće kategorije radova:

1. Uvodnici (editorijali) – do 5 stranica

Sadrže mišljenje ili diskusiju o nekoj temi važnoj za Časopis. Uobičajeno ih piše jedan autor *po pozivu*.

2. Originalni naučni radovi – do 12 stranica

Sadrže rezultate sopstvenih originalnih naučnih istraživanja i njihova tumačenja. Originalni naučni radovi treba da sadrže podatke koji omogućavaju proveru dobijenih rezultata i reprodukovanje istraživačkog postupka.

3. Pregledni članci – do 10 strana

Predstavljaju sažet, celovit i kritički pregled nekog problema na osnovu već publikovanog materijala koji se analizira i raspravlja, ilustrujući trenutno stanje u jednoj oblasti istraživanja. Radovi ovog tipa biće prihvaćeni samo ukoliko autori navođenjem najmanje 5 *autocitata* potvrde da su eksperti u oblasti o kojoj pišu.

4. Prethodna saopštenja – do 4 stranice

Sadrže naučne rezultate čiji karakter zahteva hitno objavljivanje, ali ne mora da omogući i ponavljanje iznetih rezultata. Donosi nove naučne podatke bez detaljnijeg obrazlaganja metodologije i rezultata. Sadrži sve delove originalnog naučnog rada u skraćenom obliku.

5. Stručni članci – do 10 stranica

Odnose se na proveru ili reprodukciju poznatih istraživanja i predstavljaju koristan materijal u širenju znanja i prilagođavanja izvornih istraživanja potrebama nauke i prakse.

6. Prikazi slučajeva – do 6 stranica

Obrađuju *retku* kazuistiku iz prakse, važnu lekari-ma koji vode neposrednu brigu o bolesnicima i imaju karakter stručnih radova. Prikazi slučajeva ističu neobičajene karakteristike i tok neke bolesti, neočekivane reakcije na terapiju, primenu novih dijagnostičkih postupaka ili opisuju retko ili novo oboljenje.

7. Istorija medicine – do 10 stranica

Pišu se na poziv uredništva Medicinskog pregleda i obrađuju podatke iz prošlosti sa ciljem održavanja kontinuiteta medicinske i zdravstvene kulture, a imaju karakter stručnih radova.

8. Druge vrste publikacija (feljtoni, prikazi knjiga, izvodi iz strane literature, izveštaji sa kongresa i stručnih sastanaka, saopštenja o radu pojedinih zdravstvenih ustanova, podružnica i sekcija, saopštenja Uredništva, pisma Uredništvu, novine u medicini, pitanja i odgovori, stručne i staleške vesti i *In memoriam*)

Priprema rukopisa

Kompletan rukopis, koji uključuje tekst rada, sve priloge i propratno pismo, potrebno je poslati:

– u elektronskoj formi na adresu **dlv@neobee.net**, kao i

– odštampana 2 primerka rukopisa na adresu:

Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva (Medicinski pregled), Vase Stajića 9, 21000 Novi Sad.

Propratno pismo

– Mora da sadrži svedočanstvo autora da rad predstavlja originalno delo, kao i da nije objavljivan u drugim časopisima, niti se razmatra za objavljivanje u drugim časopisima.

– Potvrditi da svi autori ispunjavaju kriterijume za autorstvo nad radom, da su potpuno saglasni sa tekstom rada, kao i da ne postoji sukob interesa.

– Navesti u koju kategoriju spada rad koji se šalje (originalni naučni rad, pregledni članak, prethodno saopštenje, stručni članak, prikaz slučaja, istorija medicine).

Rukopis

Za pisanje teksta koristiti *Microsoft Word for Windows*. Tekst treba otkucati koristeći font *Times New Roman*, na stranici formata A4, preredom od 1,5 (i u tabelama), sa marginama od 2,5 cm i veličinom slova od 12 pt. Rukopis treba da sadrži sledeće elemente:

1. Naslovna strana. Naslovna strana treba da sadrži kratak i jasan naslov rada, bez skraćenica, zatim kratki naslov (do 40 karaktera), puna imena i prezimena autora (najviše 6 autora) indeksirana brojkama koje odgovaraju onima kojim se u zaglavlju navode uz pun naziv i mesta ustanova u kojima autori rade. Na dnu ove stranice navesti titulu, punu adresu, e-mail i broj telefona ili faksa autora zaduženog za korespondenciju.

2. Sažetak. Sažetak treba da sadrži do 150 reči, bez skraćenica, sa preciznim prikazom problematike, ciljeva, metodologije, glavnih rezultata i zaključaka. U nastavku navesti do deset ključnih reči iz spiska medicinskih predmetnih naziva (*Medical Subjects Headings, MeSH*) Američke nacionalne medicinske biblioteke.

3. Prošireni sažetak na engleskom jeziku. Sažetak na engleskom jeziku treba da sadrži do 250 reči, sa izdvojenim celinama koje odgovaraju poglavljljima u radu (za originalne, stručne radove i prethodna saopštenja: Uvod, Materijal i Metode, Rezultati, Diskusija i Zaključak).

4. Tekst rada

– Tekst originalnih članaka mora da sadrži sledeće celine: Uvod (sa jasno definisanim ciljem rada), Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključak, spisak skraćenica (ukoliko su korišćene u tekstu) i eventualna zahvalnost autora onima koji su pomogli u istraživanju i izradi rada.

– Tekst prikaza slučaja treba da sadrži sledeće celine: Uvod (sa jasno definisanim ciljem rada), Prikaz slučaja, Diskusija i Zaključak.

– Tekst treba da bude napisan u duhu srpskog jezika, oslobođen suvišnih skraćenica, čija prva upotreba zahteva navođenje punog naziva. Skraćenice ne upotrebljavati u naslovu, sažetku i zaključku. Koristiti samo opšte prihvaćene skraćenice (npr. DNA, MRI, NMR, HIV,...). Spisak skraćenice koje se navode u radu, zajedno sa objašnjenjem njihovog značenja, dostaviti na poslednjoj stranici rukopisa.

– Koristiti mere metričkog sistema prema Internacionalnom sistemu mera (*International System Units – SI*). Temperaturu izražavati u Celzijusovim stepenima (°C), a pritisak u milimetrima živinog stuba (mmHg).

– Ne navoditi imena bolesnika, inicijale ili brojeve istorija bolesti.

Uvod sadrži precizno definisan problem kojim se bavi studija (njegova priroda i značaj), uz navođenje relevantne literature i sa jasno definisanim ciljem istraživanja i hipotezom.

Materijal i metode treba da sadrže podatke o načinu dizajniranja studije (prospektivna/retrospektivna, kriterijumi za uključivanje i isključivanje, trajanje, demografski podaci, dužina praćenja). Statističke metode koje se koriste treba da budu jasne i detaljno opisane.

Rezultati predstavljaju detaljan prikaz podataka dobijenih tokom studije. Sve tabele, grafikoni, sheme i slike moraju da budu citirani u tekstu, a njihova numeracija treba da odgovara redosledu pominjanja u tekstu.

Diskusija treba da bude koncizna i jasna, sa interpretacijom osnovnih nalaza studije u poređenju sa rezultatima relevantnih studija publikovanim u svetskoj i domaćoj literaturi. Navesti da li je hipoteza istraživanja potvrđena ili opovrgnuta. Izneti prednosti i ograničenja studije.

Zaključak u kratkim crtama mora da odbaci ili potvrdi pogled na problem koji je naveden u Uvodu. Zaključci treba da proizilaze samo iz vlastitih rezultata i da ih čvrsto podržavaju. Uzdržati se uopštenih i nepotrebnih zaključivanja. Zaključci u tekstu moraju suštinski odgovarati onima u Sažetku.

5. Literatura. Literatura se u tekstu označava arapskim brojevima u uglastim zagradama, prema redosledu pojavljivanja. Izbegavati veliki broj citata u tekstu. Za naslove koristiti skraćenice prema *Index Medicus*-u (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). U popisu citirane literature koristiti Vankuverska pravila koja precizno određuju redosled podataka i znake interpunkcije kojima se oni odvajaju, kako je u nastavku dato pojedinim primerima. Navode se svi autori, a ukoliko ih je preko šest, navesti prvih šest i dodati et al.

Članci u časopisima:

* *Standardni članak*

Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2003;1:1435-42.

* *Organizacija kao autor*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40(5):679-86.

* *Nisu navedena imena autora*

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ* 2002;325(7357):184.

* *Volumen sa suplementom*

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

* *Sveska sa suplementom*

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Pame SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4 Suppl):31S-37S.

* *Sažetak u Časopisu*

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondii* [abstract]. *Clin Res* 1987;35:475A.

Knjige i druge monografije:

* *Jedan ili više autora*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

* *Urednik(ci) kao autor*

Danset J, Colombani J, eds. *Histocompatibility testing* 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973:12-8.

* *Poglavlje u knjizi*

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders; 1974. p. 457-72.

* *Rad u zborniku radova*

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA,

Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming*. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

* *Disertacije i teze*

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans* [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Elektronski materijal

* *Članak u Časopisu u elektronskoj formi*

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

* *Monografije u elektronskoj formi*

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego:CMEA;1995.

* *Kompjuterski dokument (file)*

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

6. Prilozi (tabele, grafikoni, sheme i fotografije).

Dozvoljeno je najviše šest priloga!

– Tabele, grafikoni, sheme i fotografije dostavljaju se kao posebni dokumenti, na posebnim stranicama.

– Tabele i grafikone pripremiti u formatu koji je kompatibilan sa programom *Microsoft Word for Windows*.

– Slike pripremiti u JPG, GIF TIFF, EPS i sl. formatu

– Svaki prilog numerisati arapskim brojevima, prema redosledu njihovog pojavljivanja u tekstu.

– Naslov, tekst u tabelama, grafikonima, shemama i legendama navesti na srpskom i na engleskom jeziku.

– Objasniti sve nestandardne skraćenice u fusnotama koristeći sledeće simbole: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§.

– U legendama mikrofotografija navesti korišćenu vrstu bojenja i uvećanje na mikroskopu. Mikrofotografije treba da sadrže merne skale.

– Ukoliko se koriste tabele, grafikoni, sheme ili fotografije koji su ranije već objavljeni, u naslovu navesti izvor i poslati potpisanu izjavu autora o saglasnosti za objavljivanje.

– Svi prilozi biće štampani u crno-belom tehnici. Ukoliko autori žele štampanje u boji potrebno je da snose troškove štampe.

7. Dodatne obaveze

Ukoliko autor i svi koautori nisu uplatili članarinu za Medicinski pregled, rad neće biti štampan. Radovi koji nisu napisani u skladu sa pravilima Medicinskog pregleda, neće biti razmatrani. Recenzija će biti obavljena najkasnije u roku od 6 nedelja od prijema rada. Uredništvo zadržava pravo da i pored pozitivne recenzije donese odluku o štampanju rada u skladu sa politikom Medicinskog pregleda. Za sva dodatna obaveštenja obratiti se tehničkom sekretaru:

Društvo lekara Vojvodine

Vase Stajića 9

21000 Novi Sad

Tel. 021/521 096; 063/81 33 875

E-mail: dlv@neobee.net

INFORMATION FOR AUTHORS

Medical review publishes papers from various fields of biomedicine intended for broad circles of doctors. The papers are published in Serbian language with an expanded summary in English language and contributions both in Serbian and English language, and selected papers are published in English language at full length with the summary in Serbian language. Papers coming from non-Serbian speaking regions are published in English language. The authors of the papers have to be Medical Review subscribers.

This journal publishes the following types of articles: editorials, original studies, preliminary reports, review articles, professional articles, case reports, articles from history of medicine and other types of publications.

1. Editorials – up to 5 pages – convey opinions or discussions on a subject relevant for the journal. Editorials are commonly written by one author by invitation.

2. Original studies – up to 12 pages – present the authors' own investigations and their interpretations. They should contain data which could be the basis to check the obtained results and reproduce the investigative procedure.

3. Review articles – up to 10 pages – provide a condensed, comprehensive and critical review of a problem on the basis of the published material being analyzed and discussed, reflecting the current situation in one area of research. Papers of this type will be accepted for publication provided that the authors confirm their expertise in the relevant area by citing at least 5 auto-citations.

4. Preliminary reports – up to 4 pages – contain scientific results of significant importance requiring urgent publishing; however, it need not provide detailed description for repeating the obtained results. It presents new scientific data without a detailed explanation of methods and results. It contains all parts of an original study in an abridged form.

5. Professional articles – up to 10 pages – examine or reproduce previous investigation and represent a valuable source of knowledge and adaption of original investigations for the needs of current science and practise.

6. Case reports – up to 6 pages – deal with rare casuistry from practise important for doctors in direct charge of patients and are similar to professional articles. They emphasize unusual characteristics and course of a disease, unexpected reactions to a therapy, application of new diagnostic procedures and describe a rare or new disease.

7. History of medicine – up to 10 pages – Articles are written by invitation extended by the Editorial Board. They deal with data from history in order to maintain the continuity of medical and health culture. They have the character of professional articles.

8. Other types of publications – The journal also publishes feuilletons, book reviews, extracts from foreign literature, reports from congresses and professional meetings, communications on activities of certain medical institutions, branches and sections, announcements of the Editorial Board, letters to the Editorial Board, novelties in medicine, questions and answers, professional and vocational news and In memoriam.

Preparation of the manuscript

The complete manuscript, including the text, all supplementary material and covering letter, is to be sent

– in electronic format to the address dlv@neabee.net

– the 2 printed copy to the address

Drustvo lekara Vojvodine, Srpskog lekarskog društva (Medicinski pregled), Vase Stajića 9, 21000 Novi Sad

The covering letter:

– It must contain the proof given by the author that the paper represents an original work, that it has neither been previously published in other journals nor is under consideration to be published in other journals.

– It must confirm that all the authors meet criteria set for the authorship of the paper, that they agree completely with the text and that there is no conflict of interest.

– It must state the type of the paper submitted (an original study, a review article, a preliminary report, a professional article, a case report, history of medicine)

The manuscript:

Use Microsoft Word for Windows to type the text. The text must be typed in font Times New Roman, page format A4, space 1.5 (for tables as well), borders of 2.5 cm and font size 12pt. The manuscript should contain the following elements:

1. The title page. The title page should contain a concise and clear title of the paper, without abbreviations, then a short title (up to 40 characters), full names and surnames of the authors (not more than 6) indexed by numbers corresponding to those given in the heading along with the full name and place of the institutions they work for. Contact information including the academic degree(s), full address, e-mail and number of phone or fax of the corresponding author (the author responsible for correspondence) are to be given at the bottom of this page.

2. Summary. The summary should contain up to 150 words, without abbreviations, with the precise review of problems, objectives, methods, important results and conclusions. It is to be followed by up to 10 Key Words from the list of Medical Subject Headings, MeSH of the American National Medical Library.

3. The expanded summary in English language. It should contain up to 250 words, be structured into paragraphs corresponding to those in the paper (for original studies, professional articles and preliminary reports it should have: introduction, material and methods, results, discussion and conclusion).

4. The text of the paper. The text of original studies must contain the following: introduction (with the clearly defined objective of the study), material and methods, results, discussion, conclusion, list of abbreviations (if used in the text) and not necessarily, the acknowledgment mentioning those who have helped in the investigation and preparation of the paper.

– The text of a case report should contain the following: introduction (with clearly defined objective of the study), case report, discussion and conclusion.

– The text should be written in the spirit of Serbian language, without unnecessary abbreviations, whose first mentioning must be explained by the full term they stand for. Abbreviations should not be used in the title, summary and conclusion. Only commonly accepted abbreviations (such as DNA, MRI, NMR, HIV...) should be used. The list of abbreviations used in the text, together with the explanation of their meaning, is to be submitted at the last page of the manuscript.

– All measurements should be reported in the metric system of the International System of Units – SI. Temperature should be expressed in Celsius degrees (°C) and pressure in mmHg.

– No names, initials or case history numbers should be given.

Introduction contains clearly defined problem dealt with in the study (its nature and importance), with

the relevant references and clearly defined objective of the investigation and hypothesis.

Material and methods should contain data on design of the study (prospective/retrospective, eligibility and exclusion criteria, duration, demographic data, follow-up period). Statistical methods applied should be clear and described in details.

Results give a detailed review of data obtained during the study. All tables, graphs, schemes and figures must be cited in the text and numbered consecutively in the order of their first citation in the text.

Discussion should be concise and clear, interpreting the basic findings of the study in comparison with the results of relevant studies published in international and national literature. It should be stated whether the hypothesis has been confirmed or denied. Merits and demerits of the study should be mentioned.

Conclusion must deny or confirm the attitude towards the problem mentioned in the introduction. Conclusions must be based solely on the author's own results, corroborating them. Avoid generalised and unnecessary conclusions. Conclusions in the text must be in accordance with those given in the summary.

5. References. References are to be given in the text under Arabic numerals in parentheses consecutively in the order of their first citation. Avoid a large number of citations in the text. The title of journals should be abbreviated according to the style used in Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). Apply Vancouver Group's Criteria, which define the order of data and punctuation marks separating them. Examples of correct forms of references are given below. List all authors, but if the number exceeds six, give the names of six authors followed by 'et al'.

Articles in journals

** A standard article*

Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2003;1:1435-42.

** An organisation as the author*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40(5):679-86.

** No author given*

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ*. 2002;325(7357):184.

** A volume with supplement*

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

** An issue with supplement*

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Pame SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4 Suppl):31S-37S.

** A summary in a journal*

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondi* [abstract]. *Clin Res* 1987;35:475A.

Books and other monographs

** One or more authors*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

** Editor(s) as author(s)*

Danset J, Colombani J, eds. *Histocompatibility testing* 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973:12-8.

** A chapter in a book*

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders; 1974. p. 457-72.

** A conference paper*

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland*. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

** A dissertation and theses*

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]*. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Electronic material

** A journal article in electronic format*

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [Internet]*. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

** Monographs in electronic format*

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego:CMEA;1995.

** A computer file*

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

6. Attachments (tables, graphs, schemes and photographs). The maximum number of attachments allowed is six!

– Tables, graphs, schemes and photographs are to be submitted as separate documents, on separate pages.

– Tables and graphs are to be prepared in the format compatible with Microsoft Word for Windows programme. Photographs are to be prepared in JPG, GIF, TIFF, EPS or similar format.

– Each attachment must be numbered by Arabic numerals consecutively in the order of their appearance in the text

– The title, text in tables, graphs, schemes and legends must be given in both Serbian and English language.

– Explain all non-standard abbreviations in footnotes using the following symbols *, †, ‡, §, ||, ¶, **, † †, ‡ ‡.

– State the type of colour used and microscope magnification in the legends of photomicrographs. Photomicrographs should have internal scale markers.

– If a table, graph, scheme or figure has been previously published, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce it.

– All attachments will be printed in black and white. If the authors wish to have the attachments in colour, they will have to pay additional cost.

7. Additional requirements

If the author and all co-authors have failed to pay the subscription for Medical Review, their paper will not be published.

Papers which have not met the criteria of Medical Review will not be taken into consideration. The Editorial review of the paper will be announced not later than six weeks after the submission of the paper. The Editorial Board reserves the right to make a decision regarding the publication of the paper according to the policy of Medical Review even if the review is positive. Contact the technical secretary for all additional information:

Društvo lekara Vojvodine

Vase Stajića 9

21000 Novi Sad

Tel. 021/521 096; 063/81 33 875

E-mail: dlv@neobee.net