

DRUŠTVO LEKARA VOJVODINE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA**PREDSEDNIŠTVO****IZVRŠNI ODBOR**

Predsednik: prof. dr DRAGAN DANKUC
Potpredsednik: prim. mr sc. med. VLADISLAVA STEJIN
Sekretar: prim. dr SLAVICA MALEŠEVIĆ
Prof. dr MARINA JOVANOVIĆ
Prof. dr BOGOLJUB MIHAJLOVIĆ
Dr OLGICA JUKIĆ NEATNICA
Prim. dr BRANISLAV KARDAŠEVIĆ

PREDSEDNICI PODRUŽNICA

Bačka Palanka - dr MIRJANA VALAN
Bačka Topola - dr VESNA VUKOVIĆ
Bečej - dr DUBRAVKA MIODRAGOVIĆ
Kikinda - mr sc. med. DUŠAN LUJANOV
Kovin - prim. dr stom. OLIVERA NIKOLIĆ
Kula - dr BLAGOJE MARKOVIĆ
Novi Sad - prof. dr KSENIJA BOŠKOVIĆ

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

Ruma - dr SNEŽANA BOJANIĆ STOJČIĆ
Senta - dr MARGIT PAJOR
Sombor - Apatin - dr DRAGANA MRĐENOV

Sremska Mitrovica - Šid - dr SLAVKO ARBANAS

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

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

Zrenjanin - dr SVETLANA DETKI

ČLANOVI PREDSEDNIŠTVA

Bačka Palanka - dr NEBOJŠA KOLAROV
Bačka Topola - dr LIVIA VARGA
Bečej - dr SINIŠA ŠTJACIĆ
Kikinda - dr BOJAN MARKOVIĆ
Kovin - dr ANĐELKA MITIĆ
Kula - dr ŽARKO ŠEVIN
Novi Sad - prof. dr MARIJA JEVTIĆ
Novi Sad - doc. dr SINIŠA MIRKOVIĆ

Odžaci - dr STANKA PROTIĆ
Pančevo - dr JASMINA SAVKOVIĆ
Pančevo - dr MIRJANA MARKOVIĆ LAZIĆ
Pančevo - dr RODIKA MIHAJLOV
Ruma - dr BILJANA LALIĆ
Senta - dr MARGIT PAJOR
Sombor - Apatin - dr MILAN GRBA
Sombor - Apatin - dr DRAGANA MRĐENOV
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 LJUBICA VUKOMANOVIĆ
Vrbas - dr GORDANA VUKIĆEVIĆ
Vršac, Plandište i Bela Crkva - dr LJUBINKA BARBIROVIĆ
Vršac, Plandište i Bela Crkva - dr STEVAN JOKIĆ
Zrenjanin - dr SVETLANA DETKI
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
Pneumoftiziološka 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 Stanojev Jovanović
Prim. dr sc. med. BORISLAVA PUJIĆ
Doc. dr ALEKSANDRA DICKOV
Asist. dr sc. med. MILICA SUBOTIĆ
Prof. dr DRAGAN TEŠIĆ
Doc. dr PREDRAG ĐURIĆ
Doc. dr SNEŽANA TOMAŠEVIĆ TODOROVIĆ
Doc. dr VESNA TURKULOV
Prim. dr JELKA RAJOVIĆ
Asist. dr IVANA MILOŠEVIĆ
Prof. dr MILAN BREBERINA
Doc. dr RADOSLAVA DODER
Prof. dr EDITA STOKIĆ
Dr sc. med. DRAGANA PETROVIĆ
Prof. dr JADRANKA DEJANOVIĆ
Asist. dr VELIBOR ČABARKAPA
Mr sc. med. MILORANKA PETROV KIURSKI
Dr NORBERT ŠAŠVARI
Prim. dr sc. med. VLADO BABIĆ
Dr TATJANA STOJŠIĆ
Dr SVETLANA SIMIĆ
Doc. dr DESANKA GRKOVIĆ
Doc. dr SLOBODAN SAVOVIĆ
Doc. dr DOBRIVOJE MARTINOV
Dr BILJANA JELIĆ
Prof. dr SANJA STOJANOVIĆ
Prof. dr ALEKSANDRA DORONJSKI
Doc. dr BILJANA ZVEZDIN
Prof. dr MINA CVJETKOVIĆ BOŠNJAK
Dr SNEŽANA STOJKOVIĆ
Dr RUŽICA KNEŽEVIĆ
Prim. dr KATICA MOŠORINAC
Dr NEBOJŠA KOLAROV
Dr DANIJELA STANKOVIĆ BARIČAK
Dr ZORAN MARJANOVIĆ
Prof. dr GORAN MARUŠIĆ
Dr SANJA GNIP
Prim. dr MILAN BOŽINA
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 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 LEPEŠ
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 TOPLAC
Prof. dr TIHOMIR VEJNOVIĆ
Prof. dr BORIŠA VUKOVIĆ

Izdavačka delatnost Društva lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva, Novi Sad, Vase Stajića 9
Glavni i odgovorni urednik: prof. dr GORDANA DEVEČERSKI

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**

Štamparija

SADRŽAJ

ORIGINALNI NAUČNI RADOVI

Aleksandra Lovrenski, Milana Panjković, Dragana Tegeltija, Ljiljana Tadić Latinović i Jelena Krčedinac ULOGA CISTOLOŠKE ANALIZE PLEURALNOG IZLIVA U DIJAGNOSTICI MALIGNOG MEZOTELIOMA...	5-8
Zoran Vujković, Duško Račić, Siniša Miljković i Vlado Đajić HEMORAGIJSKE KOMPLIKACIJE TROMBOLITIČKE TERAPIJE.....	9-12
Marija Božić, Paraskeva Hentova Senčanin, Aleksandra Branković, Ivan Marjanović, Jasmina Đorđević Jocić i Ivan Senčanin UTICAJ ČVRSTO VEZANE KRAVATE NA VISINU INTRAOKULARNOG PRITISKA.....	13-17
Davor Penjašković, Dejan Sakač, Jovanka Dejanović, Radovan Zec, Nada Zec Petković i Anastazija Stojšić Milosavljević DIJASTOLNA DISFUNKCIJA LEVE KOMORE KOD PACIJENATA S METABOLIČKIM SINDROMOM.....	18-22
Ivan Antić, Branislav Petrović i Nataša Rančić RAZLIKE U ISHODU BOLESTI IZMEĐU OBOLELIH OSOBA S PRVIM I PONOVNIM MOŽDANIM UDA- ROM NAKON DVE GODINE PRAČENJA.....	23-29
Branislava M. Majstorović, Dragana A. Kastratović, Branko D. Milaković, Srđan Z. Marković, Miloš S. Mijajlović i Dragan S. Vučović TROŠKOVI PRIMENE ANESTETIKA I DRUGIH LEKOVA U ANESTEZIJI.....	30-34

PREGLEDNI RADOVI

Slavica Jandrić IDIOPATSKE SKOLIOZE.....	35-40
---	-------

STRUČNI ČLANCI

Srđan Đurđević, Ljiljana Mladenović Segedi, Aleksandar Ćurčić, Miloš Pantelić i Marko Maksimović OPTURATORNI PRISTUP U HIRURŠKOM LEČENJU STRES INKONTINENCIJE URINA PRIMENOM PRE- LONSKJE TRAKE BEZ ZATEZANJA.....	41-44
Božana Nikolić i Miroslav Savić HIJERARHIJA DOKAZA U TUMAČENJU KLINIČKOG ZNAČAJA INTERAKCIJA LEKOVA.....	45-49
Jasmina Grujić, Zdravko Gulan i Zorana Budakov ZNAČAJ HEMOVIGILANSA I PRIJAVE TRANSFUZIONE REAKCIJE U KOMPONENTNOJ TERAPIJI.....	50-53
Dragan Dankuc, Nemanja Pejaković, Zoran Komazec i Ljiljana Vlaški FUNKCIONALNI REZULTATI SLUHA KOD PACIJENATA SA OTOSKLEROZOM PRE I POSLE STAPEDO- TOMIJE.....	54-58

PRIKAZI SLUČAJEVA

Aleksandra Matić, Đorđe Gajdobranski, Lazar Petković, Gordana Velisavljev Filipović i Anđelka Ristivojević AKUTNI OSTEOMIJELITIS I SEPTIČNI ARTRITIS RAMENA KOD PREVRÉMENO ROĐENOG NOVORO- ĐENČETA – PRIKAZ DVA SLUČAJA.....	59-64
Matilda Đolai, Tamara Bošković, Aleksandra Levakov, Mihaela Mocko Kačanski, Bojana Andrejić i Sandra Trivunić PATOHISTOLOŠKE PROMENE KOD FETUSA S MUKOVISCIDOZOM.....	65-67

SEMINAR ZA LEKARE U PRAKSI

Radoica Jokić i Pavle Milošević AKUTNI PANKREATITIS KOD DECE.....	69-71
--	-------

ISTORIJA MEDICINE

Mirjana Petković, Lazar Petković, Dušanka Dobanovački, Miloš Pajić i Aleksandra Matić ISTORIJA LEČENJA UROĐENOG KRIVOG STOPALA.....	73-78
--	-------

SAOPŠTENJA REDAKCIJE.....

79-82

CONTENTS

ORIGINAL STUDY

<i>Aleksandra Lovrenski, Milana Panjković, Dragana Tegeltija, Ljiljana Tadić Latinović and Jelena Krčedinac</i> THE ROLE OF CYTOLOGICAL EVALUATION OF PLEURAL FLUID IN DIAGNOSING MALIGNANT MESOTHELIOMA... <i>Zoran Vujković, Duško Račić, Siniša Miljković and Vlado Đajić</i>	5-8
HEMORRHAGIC COMPLICATIONS OF THROMBOLYTIC THERAPY.....	9-12
<i>Marija Božić, Paraskeva Hentova Senčanin, Aleksandra Branković, Ivan Marjanović, Jasmina Đorđević Jocić and Ivan Senčanin</i> EFFECT OF A TIGHT NECKTIE ON INTRAOCULAR PRESSURE.....	13-17
<i>Davor Penjašković, Dejan Sakač, Jovanka Dejanović, Radovan Zec, Nada Zec Petković and Anastazija Stojić Milosavljević</i> LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME.....	18-22
<i>Ivan Antić, Branislav Petrović and Nataša Rančić</i> DIFFERENCES IN THE OUTCOME OF DISEASE BETWEEN PATIENTS DIAGNOSED WITH 1st AND RECURRENT STROKE AFTER TWO YEARS OF MONITORING.....	23-29
<i>Branislava M. Majstorović, Dragana A. Kastratović, Branko D. Milaković, Srđan Z. Marković, Miloš S. Mijajlović and Dragan S. Vučović</i> COSTS OF ANESTHETICS AND OTHER DRUGS IN ANESTHESIA.....	30-34

REVIEW ARTICLES

<i>Slavica Jandrić</i> IDIOPATHIC SCOLIOSIS.....	35-40
---	-------

PROFESSIONAL ARTICLES

<i>Srđan Đurđević, Ljiljana Mladenović Segedi, Aleksandar Ćurčić, Miloš Pantelić and Marko Maksimović</i> OBTURATOR APPROACH IN THE SURGICAL TREATMENT OF STRESS URINARY INCONTINENCE USING TENSION - FREE TRANSVAGINAL TAPE	41-44
<i>Božana Nikolić and Miroslav Savić</i> HIERARCHY OF EVIDENCE IN INTERPRETATION OF CLINICAL SIGNIFICANCE OF DRUG INTERACTIONS.....	45-49
<i>Jasmina Grujić, Zdravko Gulan and Zorana Budakov</i> IMPORTANCE OF HAEMOVIGILANCE AND REPORTS ON TRANSFUSION REACTION IN BLOOD COMPONENT THERAPY <i>Dragan Dankuc, Nemanja Pejaković, Zoran Komazec and Ljiljana Vlaški</i> FUNCTIONAL HEARING RESULTS IN PATIENTS WITH OTOSCLEROSIS BEFORE AND AFTER STAPEDOTOMY.....	50-53
	54-58

CASE REPORT

<i>Aleksandra Matić, Đorđe Gajdobranski, Lazar Petković, Gordana Velisavljev Filipović and Anđelka Ristivojević</i> ACUTE OSTEOMYELITIS AND SEPTIC ARTHRITIS OF THE SHOULDER IN PREMATURE NEONATES - REPORT OF TWO CASES.....	59-64
<i>Matilda Đolai, Tamara Bošković, Aleksandra Levakov, Mihaela Mocko Kačanski, Bojana Andrejić and Sandra Trivunić</i> PATHOHISTOLOGICAL CHANGES IN FETUSES WITH CYSTIC FIBROSIS.....	65-67

SEMINAR FOR PHYSICIANS

<i>Radoica Jokić and Pavle Milošević</i> ACUTE PANCREATITIS IN CHILDREN.....	69-71
---	-------

HISTORY OF MEDICINE

<i>Mirjana Petković, Lazar Petković, Dušanka Dobanovački, Miloš Pajić and Aleksandra Matić</i> HISTORICAL REVIEW OF CONGENITAL FOOT DEFORMITY TREATMENT.....	73-78
---	-------

EDITORIAL OFFICE ANNOUNCEMENTS	79-82
---	-------

ORIGINALNI NAUČNI RADOVI ORIGINAL STUDIES

Institute for Lung Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica
Department of Pathology¹
Clinical Center, Banja Luka
Department of Pathology²

Originalni naučni rad
Original study
UDK 616.25-006.04-076.5
DOI: 10.2298/MPNS1202005L

THE ROLE OF CYTOLOGICAL EVALUATION OF PLEURAL FLUID IN DIAGNOSING MALIGNANT MESOTHELIOMA

ULOGA CISTOLOŠKE ANALIZE PLEURALNOG IZLIVA U DIJAGNOSTICI MALIGNOG MEZOTELIOMA

**Aleksandra LOVRENSKI¹, Milana PANJKOVIĆ¹, Dragana TEGELTIJA¹,
Ljiljana TADIĆ LATINOVIĆ² and Jelena KRČEDINAC¹**

Summary – Malignant mesothelioma is the most significant pleural tumour and it can be divided into three types: epithelial, sarcomatoid and biphasic mesothelioma. The most significant clinical manifestation of this tumour is pleural effusion. This paper was aimed at determining the role of cytological evaluation of pleural fluid in the diagnosis of malignant mesothelioma. This retrospective study included 33 medical records of patients with pleural malignant mesothelioma referred to the Institute for Lung Diseases of Vojvodina, in Sremska Kamenica in the period from 2004 to 2009. In 24 out of 33 patients, x-rays confirmed pleural effusion, thoracentesis was performed and specimens of effusion were cytologically examined at the Department of Pathology of the Institute for Lung Diseases of Vojvodina. Forty-nine cytological examinations were done. Only 2 of the first specimens were positive for malignant cells and 6 were suspicious. In repeated cytological examinations, 5 out of 6 initially suspicious specimens were positive for malignant cells, and the remaining 1 was negative. To sum up, 7 of 49 cytological examinations were positive and the sensitivity of our cytological study for the diagnosis of malignancy was 29%. Due to the low sensitivity of the cytological examinations, it has been recommended to perform biopsy of the pleura for definitive diagnosis in every patient with clinical symptoms and suspicious radiography.

Key words: Pleural Effusion; Mesothelioma; Diagnosis; Cell Biology; Immunohistochemistry; Sensitivity and Specificity

Introduction

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is the most common type of primary tumour of the pleura. It usually develops diffusely in the visceral and parietal pleura leading to their thickening, and it then envelops the entire lung in the form of a thick mantle. It is mostly unilateral, and positioned on the right lung. Depending on the type of the predominant cell, there are three histological types of mesothelioma: epithelioid, sarcomatoid and biphasic [1]. Recent references suggest different subtypes of primary malignant mesothelioma histological types such as desmoplastic, microcellular and rhabdoid mesothelioma [2].

Malignant mesothelioma, like other peripheral lung lesions, is most commonly manifested by dyspnea, chest pain or back pain, persistent cough, weakness, weariness, anorexia, weight loss, and in some cases, flu-like symptoms, such as mild fever, myalgia, etc, may develop [3]. However, the most important manifestation of malignant pleural mesothelioma is the occurrence of pleural effusion [4].

When it comes to malignant pleural mesothelioma, the radiographic image most often shows a unilateral pleural effusion, which develops due to the progression of inflammatory process [5]. The effusion is exudative in 95% of the cases, and contains a higher concentration of protein, inflammation and,

rarely, malignant cells [2]. References show only individual cases, which were accompanied by the appearance of transudative pleural effusion [6].

The cytological examination of pleural fluid in the patients with epithelioid malignant mesothelioma showed the presence of atypical epithelial cells organized in clusters, and the sample was usually hypercellular. Sarcomatoid mesothelioma is manifested in the pleural effusion as the presence of single atypical cells with oval nucleus, which is less noticeable than in the epithelioid type, and the sample of pleural fluid does not contain malignant cells. Biphasic mesothelioma cells are either rarely present in the pleural effusion or there is a small number of them [7-9].

The aim of our study was to evaluate the significance of the cytological analysis of the pleural fluid in the diagnostic algorithm in patients with malignant pleural mesothelioma.

Material and methods

A retrospective analysis was made using clinical data on 33 patients with malignant pleural mesothelioma, who were diagnosed histopathologically to have malignant pleural mesothelioma at the Institute for Lung Diseases in Sremska Kamenica in the period from 2004 to 2009. Having analyzed the clinical and demographic data obtained from the medical

Abbreviations

MPM – malignant pleural mesothelioma
 VATS – Video Assisted Thoracoscopic Surgery
 MGG – May Grünwald Giemsa

records of the Institute, we found that 24 of the patients had radiologically confirmed pleural effusion, which was punctuated, technically processed and stained using the May-Grünwald-Giemsa staining method (MGG), and then analyzed cytologically.

The sample was considered cytologically negative if there was no cellular atypia. On the other hand, what spoke in favour of the positive cytological findings was the hypercellularity of the analyzed sample and significant atypia of mesothelial cells which showed the tendency towards organizing into the so called three-dimensional groups, i.e. clusters, the nuclei of which were enlarged and irregular (**Figure 1**). The samples considered cytologically suspicious were the ones in which the number of mesothelial cells was increased (but never to such an extent as in malignant effusion) and in which the cells showed medium atypia (**Figure 2**). Since this finding was insufficient for the diagnosis of malignant mesothelioma, the cytological analysis of the pleural fluid was repeated in these patients. The sample was not considered representative if there was a significant amount of blood, or artifacts formed during the preparation.

The χ^2 test was used for the statistical analysis; the mean values, as well as the percentage of occurrence and sensitivity and predictive values, were calculated. Data are presented in tables and graphs.

Results

The presence of pleural effusion was radiologically confirmed in 24 (73%) of 33 patients with diagnosis of MPM, which had been made histopathologically and confirmed immunohistochemically.

The patients included in our study were aged between 43 and 81, their average age being 59.5 years. Thirteen respondents (54%) were females and 11 (46%) males. Eleven respondents (46%) were smokers. All patients denied having cases of malignant mesothelioma in the family history.

The most common clinical manifestations of malignant pleural mesothelioma in our patients were dyspnea, chest pain, cough and symptoms of common infectious syndrome. Dyspnea was present in 14 patients (58%), the same number of patients complained of chest pain, cough was reported in 7 patients (29%), and symptoms of common infectious syndromes were present in 6 patients (25%).

Pleural biopsy was performed in all 24 patients by Video-Assisted Thoracoscopic Surgery (VATS) after which an immunohistochemical analysis was performed on the obtained biopsy material, which definitely confirmed the diagnosis of malignant pleural mesothelioma (Cytokeratin 5/6, calretinin and Anti-Human Mesothelial Cell HMBE-1 positive and Carcinoembryonic antigen and Thyroid transcription factor 1 negative). Seven-

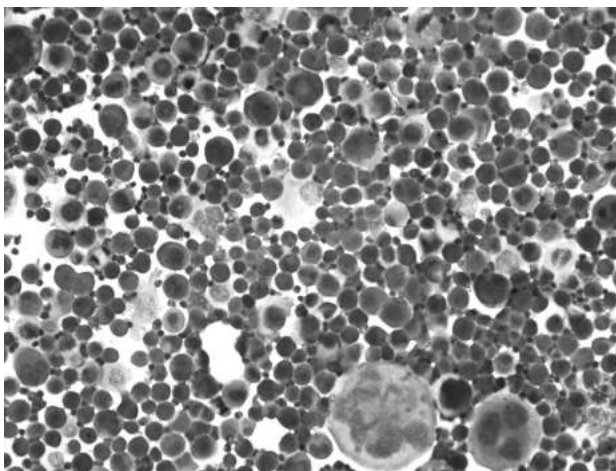


Fig. 1. Cytologically positive specimen: Hypercellularity and significant mesothelial cell atypia, MGGx200

Slika 1. Malign nalaz: hipercelularnost uzorka i significantna atipija mezotelnih ćelija, MGG x 200

teen (71%) patients had epitheloid MPM, 4(16.5%) sarcomatoid, and the remaining 3 patients (12.5%) had biphasic malignant pleural mesothelioma. All patients had unilateral MPM - the tumour was positioned on the right lung in 18 of them (75%), whereas in 6 of them (25%), it was on the left one.

After thoracocentesis, 49 cytological analyses were performed. Initially, only 2 cytological findings were positive for malignancy, while 6 of the findings had suspected malignancy. The repeated analyses of the six initially suspected cytological findings confirmed malignancy in 5 of them; whereas 1, in which the presence of malignant cells had not been proven, was labelled as negative. Of the 7 positive cytological findings of malignancy, 5 had epitheloid MPM, and 2 had biphasic MPM. As for the remaining initially negative cytological smears, the pleural fluid was of mixed cellular composition in 9, and lymphocytes

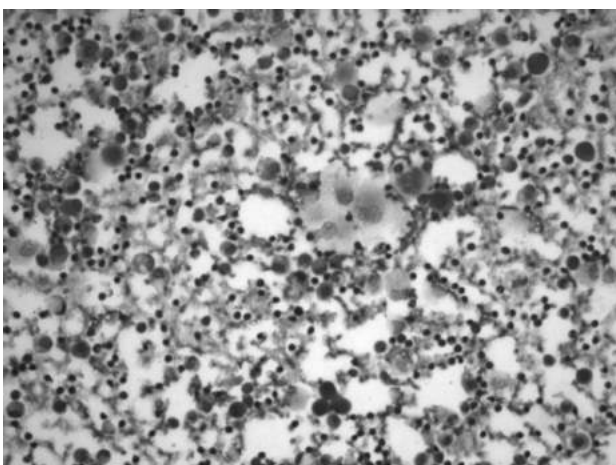
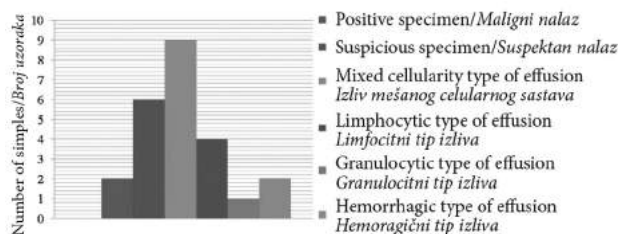


Fig. 2. Cytologically suspicious specimen: Mild degree of mesothelial cell atypia, MGGx200

Slika 2. Suspektan nalaz: Srednji stepen atipije mezotelnih ćelija, MGG x 200

dominated in 4, neutrophilic granulocytes were dominant in one, and in 2 findings the effusion was of hemorrhagic type (Graph 1).



Graph 1. Results of initial cytological analyses

Grafikon 1. Rezultati inicijalnih citoloških analiza

Upon testing the hypothesis using χ^2 test, the null hypothesis was discarded and a working hypothesis was accepted because the presence of malignant cells was confirmed in the pleural effusion in only 7 patients, whereas in other patients the effusion was inflammatory in character, of mainly mixed cellular composition with a mass of altered reactive mesothelial cells, rarely with neutrophil granulocytes, lymphocytes and macrophages.

Since the cytological analysis of pleural fluid proved malignancy in only 7 patients with MPM but had no diagnostic significance in 17, the sensitivity of cytological analysis in the diagnosis of MPM in our study was 29% and the positive predictive value was 1 i.e. 100%.

Discussion

Malignant mesothelioma is a rare primary malignant tumour of mesothelial cell origin that appears in the pleura, pericardium and peritoneum. The most frequent localization of this tumour is the pleura, which also represents the most common primary malignancy [2,4].

Our study included 33 patients who had been diagnosed with malignant mesothelioma of the pleura by histopathological and immunohistochemical analysis, and the presence of pleural effusion was determined by radiological imaging in 24 patients (73%). According to literature data, 54-85% of patients with MPM have a pleural effusion at the time of the onset of symptoms [2,4,6].

According to literature data, the most common type of MPM is epitheloid MPM, while the biphasic sarcomatoid one is less frequent [2,4,9], which is consistent with our data according to which 71% of patients had epitheloid malignant mesothelioma, whereas it was sarcomatoid in 16.5%, and biphasic in 12.5%.

Of the 24 initially analyzed cytological findings, 2 were malignant, and 6 had suspected malignancy. After the repeated analyses of the six initially suspected cytological findings, malignancy was proven in five of them, whereas 1, in which the presence of malignant cells was been proven, was labelled as negative. Of the 7 cytologically positive pleural punctures, 5 were epitheloid, 2 belonged to the biphasic

type of MPM, and in all seven cases, cytological findings did correlate with the histopathologically determined type of MPM. The results correlate with the results of Renshaw and Dean [10], who found that 4 of the 29 initial cytological findings were malignant, and 5 had suspected malignancy. The sensitivity of the cytological analysis in the diagnosis of MPM in their study was 32%, whereas in our study the sensitivity was 29%. Rakhi et al have found in their study that the sensitivity of cytological analysis was 51.3%, and that the sarcomatoid MPM shows the lowest sensitivity rate (20%), while epitheloid MPM has a sensitivity of 55.4% [11]. According to other studies, the sensitivity of cytological analysis in MPM diagnosis ranges from 26-76% [12,13]. Some authors suggest an extremely high degree of sensitivity of cytological analysis of 90% [14]. Some other authors are even questioning the reliability of this method because of the obtained degree of sensitivity of 10% [15]. However, the importance of cytological analysis of the pleural effusion should not be belittled. Most of all, it is a fast, easy-to-perform and very cost-effective diagnostic procedure. Maskell et al [16] have shown in their years-long, extensive study that this analysis is of great importance in the clarification of the aetiology of malignant pleural effusion, and that the correct diagnosis was made by cytological examination of the pleural fluid in 60% of cases.

Unfortunately, cytological examination of pleural effusion can usually help diagnose epitheloid MPM as this type of mesothelioma cells are found in large numbers in the pleural fluid, unlike the cells of sarcomatoid and biphasic MPM, which are either rarely present in the pleural effusion or there is only a small number of them [7-9].

With this research, we have shown that the cytological analysis of the pleural effusion on malignant cells in patients with MPM gives positive results only in a small number of cases, which is explained by the so-called "walls off" phenomenon. This phenomenon is responsible for the low positivity on the malignant cells and results from covering the surface of tumour with layers of fibrinous inflammatory exudate which does not allow the desquamation of tumour cells and their transfer to the pleural effusion fluid [8,9,12].

Conclusion

Given the low sensitivity of the cytological analysis in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma, it is necessary to do a biopsy of the pleura in order to make a definitive diagnosis in all patients suspected to have malignant pleural mesothelioma on the basis of the clinical and radiological findings (and in whom the cytological evaluation of pleural fluid gave a negative result). Pleural biopsy should be performed in all positive cytological findings as well to confirm the diagnosis of malignant pleural mesothelioma.

In addition, the sensitivity of cytological analysis should be improved with other techniques such as

cytogenetic analysis, but until this technology becomes part of the routine diagnostic algorithm, cytological analysis of the pleural effusion should con-

tinue to be applied in all patients who have pleural effusion or a recurrent exudate and are under the clinical suspicion of having malignant mesothelioma.

References

1. Eri Ž. Tumori pleure. U: Eri Ž. Patologija respiratornog sistema. Novi Sad: UMedicinski fakultet; 2003. str. 123-4.
2. Wick MR, Moran CA, Ritter JH, Mills SE. Malignant and borderline mesothelial tumors of the pleura. In: Leslie KO, Wick MR. Practical pulmonary pathology: a diagnostic approach. New York: Churchill-Livingstone; 2005.
3. Đurić M. Dijagnostički pristup solitarnim perifernim plućnim lezijama. Med Pregl 2002;55(11-12):501-5.
4. Churg A, Roggli V, Galateau-Salle F, Cagle PT, Gibbar AR, Hasleton PS, et al. Pathology and genetic of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: WHO/IARC; 2004. p. 128-36.
5. Bonomo L, Feragalli B, Sacco R, et al. Malignant pleural disease. Eur J Radiol 2000;34:98-118.
6. Gonlugur U, Seyfikli Z, Efeoglu T, Yidiz E, Nadir A. Malignant mesothelioma causing transudative pleural effusion. Turk Respir J 2003;4(3):164-6.
7. Roberts G, Campbell G. Exfoliative cytology of diffuse mesothelioma. J Clin Pathol 1972;25:557-82.
8. Nguyen GK, Akin MR, Villanueva RR, Slatnik J. Cytopathology of malignant mesothelioma of the pleura in fine needle aspiration biopsies. Diagn Cytopathol 1999;21:253-9.
9. Wick MR. Pleural cytology, tumor markers and immunohistochemistry. In: Light RW, Lee ZCG, eds. Textbook of pleural diseases. London: Arnold Publishers; 2003. p. 256-81.
10. Renshaw A, Dean B, Antman K. The role of cytologic evaluation of pleural fluid in the diagnosis of malignant mesothelioma. Chest 1997;111:106-9.
11. Rakha EA, Patil S, Abdulla K, Abdulkader M, Chaudry Z, Soomro IN. The sensitivity of cytologic evaluation of pleural fluid in the diagnosis of malignant mesothelioma. Diagn Cytopathol 2010;38(12):874-9.
12. Whitaker D. The cytology of malignant mesothelioma: invited review. Cytopathology 2000;11:139-51.
13. Sherman ME, Mark EJ. Effusion cytology in the diagnosis of malignant epithelioid and biphasic pleural mesothelioma. Arch Pathol Lab Med 1990;114:845-51.
14. Di Bonito L, Falconieri G, Colautti I, Bonifacio D, Dudine S. The positive pleural effusion: a retrospective study of cytopathologic diagnoses with autopsy confirmation. Acta Cytol 1992;36:329-32.
15. Scamurra DO. Effusion cytology in the diagnosis of malignant epithelioid and biphasic pleural mesothelioma. Arch Pathol Lab Med 1991;115:210-2.
16. Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusion: a randomised controlled trial. Lancet 2003;361:1326-30.

Sažetak

Uvod

Uprkos tome što je maligni mezoteliom pleure redak uzrok nastanka pleuralne efuzije, njegova najznačajnija klinička manifestacija je upravo pojava pleuralnog izliva. Citološka analiza pleuralne tečnosti prva je stepenica u dijagnostičkom algoritmu ovog oboljenja. Cilj rada bio je da se utvrdi značaj citološke analize pleuralnog izliva u dijagnostici malignog mezotelioma pleure.

Materijal i metode

Retrospektivno su analizirani klinički podaci 33 pacijenta, kod kojih je patohistološki postavljena, a potom i imunohistochemijski potvrđena dijagnoza malignog mezotelioma pleure.

Ključne reči: Pleuralni izliv; Mezoteliom; Dijagnoza; Citologija; Imunohistochemija; Senzitivnost i specifičnost

Rad je primljen 6. IV 2011.

Prihvaćen za štampu 23. vi 2011.

BIBLID.0025-8105(2012):LXV:1-2:5-8.

Rezultati

Kod 24 pacijenta radiološki je utvrđeno prisustvo pleuralnog izliva koji je punktiran, a zatim i citološki analiziran. Urađeno je 49 citoloških analiza. Inicijalno, svega dva nalaza bila su pozitivna na malignitet, dok je šest bilo suspektno. U ponovljenim analizama od inicijalno šest suspektnih nalaza, u pet je dokazan malignitet, tako da senzitivnost citološke analize u dijagnozi malignog mezotelioma pleure u našem istraživanju iznosi 29%.

Zaključak

S obzirom na nisku senzitivnost citološke analize, kod svih pacijenata kod kojih se na osnovu kliničke slike i radiološkog nalaza sumnja na maligni mezoteliom, neophodno je uraditi biopsiju pleure u cilju definitivnog postavljanja dijagnoze.

Clinical Center Banjaluka, Bosnia and Herzegovina
Department of Neurology

Originalni naučni rad
Original study
UDK 616.831-005.1-085.273-06
DOI: 10.2298/MPNS1202009V

HEMORRHAGIC COMPLICATIONS OF THROMBOLYTIC THERAPY

HEMORAGIJSKE KOMPLIKACIJE TROMBOLITIČKE TERAPIJE

Zoran VUJKOVIĆ, Duško RAČIĆ, Siniša MILJKOVIĆ and Vlado ĐAJIĆ

Summary – Stroke is the most frequent neurological disorder, and the most common cause of severe disability compared to other diseases. Recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) is the only approved specific therapy for acute ischemic stroke. Hemorrhage is a significant complication of thrombolytic treatment. This study, which included a hundred patients (52 male and 48 female), was aimed at assessing the safety according to our experience with 100 thrombolytic treatments for stroke. The death rate related to hemorrhage after thrombolysis was 3%. The frequency of hemorrhagic events (hemorrhagic infarctions type 1 and 2, parenchymal hematomas type 1 and 2) was 16%. The study results have shown that the intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) therapy is safe.

Key words: Hemorrhage; Stroke + therapy; Thrombolytic Therapy; Tissue Plasminogen Activator; Male; Female

Introduction

Stroke is the most frequent neurological disorder, and the most common cause of severe disability compared to other diseases [1]. Recombinant tissue plasminogen activator is the only approved specific therapy for acute ischemic stroke [2]. Hemorrhage is a significant complication of thrombolytic treatment. When the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) Stroke Trial treatment protocol is followed, this analysis suggests that the patients treated within 90 minutes from the stroke onset with rt-PA have an increased odds of improvement in 24 hours and favorable 3-month outcome compared to those treated more than 90 minutes after stroke [3]. Rt-PA has been shown to improve functional outcomes following acute ischemic stroke and can be administered to a selected group of patients up to 4.5h after the symptom onset. The main risk of treatment was symptomatic intracerebral hemorrhage, which occurred in 6.4% of patients treated with rt-PA versus 0.6% of patients who received placebo, but it did not result in an increase in mortality rate among rt-PA-treated patients. The presence of large early ischemic changes on baseline computed tomography (CT) scan was associated with higher risk of symptomatic intracranial hemorrhage. The risk of intracranial hemorrhage, defined according to various criteria, was acceptably low. Substantial neurological decline from brain hemorrhage occurred in only 1.7% of patients. The adequate control of blood pressure before, during and after administration of intravenous fibrinolysis must be done to reduce the risk of intracranial bleeding. Most stroke specialists deem administration of fibrinolysis unsafe for patients who require sodium nitroprusside infusion to lower the blood pressure below 185/110mm Hg in the Emergency Department [4]. Remote cerebral hemorrhage is an infrequent complication after rt-PA treatment (3.3%);

it is usually lobar and symptomatic and has a uniformly unfavorable outcome [5].

NINDS and European Cooperative Acute Stroke Study III (ECASS III) clinical trials demonstrated significantly improved outcomes in 3 months with the increased rates of intracranial hemorrhage, whereas ECASS II and the Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS) study showed increased hemorrhagic complications without improving outcomes. Meta-analysis of trial data from all ECASS trials, NINDS, and ATLANTIS suggest that thrombolysis within 4.5 hours improves functional outcomes [6-9].

Material and Methods

We had 100 thrombolytic treatments. Thrombolytic treatments were performed in the period from March 30th, 2007 to May 2nd, 2011. In all cases, thrombolysis was given at the Stroke Unit of the Department of Neurology, Clinical Center Banjaluka.

Upon admission to hospital, all patients were assessed immediately by the competent stroke neurologist and a trained nurse. The rt-PA protocol, as well as the inclusion and exclusion criteria were based on the protocols published by the American Heart Association and American Academy of Neurology. The patients underwent pretreatment CT scans, which were assessed by the attending neurologist and a radiologist. All patients underwent follow up CT imaging in 24 hours or when clinically indicated. Intracerebral hemorrhage was considered symptomatic when it had led to a 4-point or greater increase in the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score.

Hemorrhagic transformations were classified as:

1. HI 1, hemorrhagic infarction type 1
2. HI 2, hemorrhagic infarction type 2
3. PH 1, parenchymal hematoma type 1
4. PH 2, parenchymal hematoma type 2

HI 1 is defined as small petechiae along the margins of the infarct, while HI 2 represents more con-

Abbreviations

Rt-PA	– recombinant tissue plasminogen activator
NINDS	– National Institute of Neurological Disorders and Stroke
ECASS III	– European Cooperative Acute Stroke Study III
ATLANTIS	– Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke
NIHSS	– National Institutes of Health Stroke Scale
ICH	– intracerebral haemorrhage
INR	– international normalized ratio
HT	– hemorrhagic transformation
SPA	– single penetrator artery
PH	– parenchymatous hematoma
HI	– hemorrhagic infarction
CT	– computed tomography

fluent petechiae within the infarcted area, but without space-occupying effect. PH 1 is defined as blood clot not exceeding 30% of the infarcted area with some mild space-occupying effect, and PH 2 represents dense blood clot(s) exceeding 30% of the infarct volume with significant space-occupying effect. This classification was used in the ECASS II study hemorrhagic events [10].

Results

There were 52 male and 48 female patients.

The average age was 61.51 for male patients and 64.12 for female patients. The youngest male and female patient was 38 and 35, whereas the oldest male and female patient was 79 and 78, respectively (Table 1).

Table 1. Age of patients

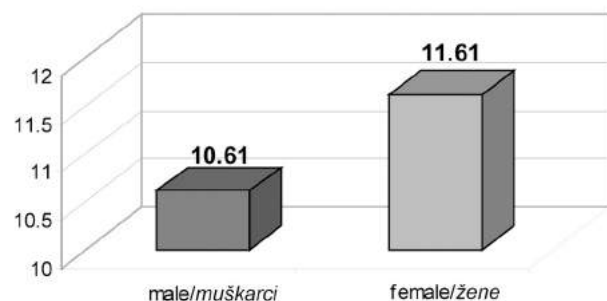
Tabela 1. Godine života pacijenata

	Average Prosečne vrednosti	The youngest Najmlađi	The oldest Najstariji
Male//Muškarci	61.51	38	79
Female/Žene	64.12	35	78

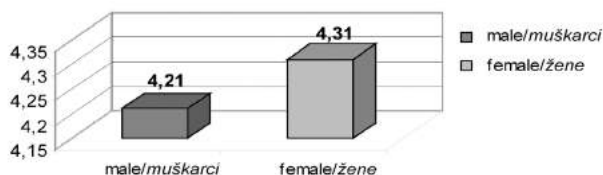
We had 96 thrombolytic treatments within 3 hours from the symptom onset and 4 thrombolytic treatments within 3 to 4.5 hours.

82 patients had extracranial and transcranial color coded duplex scan (TCCD) before thrombolysis (82%).

The average time from the symptom onset to arrival to the neurology department was 1 hour and 23 minutes.



Graph 1. Average NIHSS on admission
Grafikon 1. Prosečni NIHSS na prijemu



Graph 2. Average NIHSS at discharge
Grafikon 2. Prosečan NIHSS na otpustu

The average door-to-needle time was 42 minutes 52 seconds.

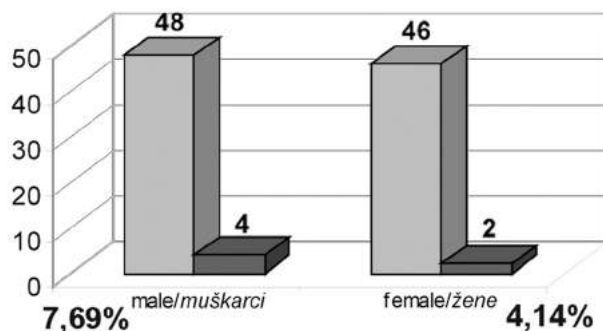
The average NIHSS on admission was 10.61 (for male) and 11.61 (for female) (Graph 1)

The average NIHSS at discharge was 4.21 (for male) and 4.31 (for female) (Graph 2).

The average Rankin score on admission was 3.6 (for male) and 3.9 (for female).

The average Rankin score at discharge was 1.5 (for male) and 1.7 (for female).

The overall mortality was 6% (7.69% for male and 4.17% for female – Graph 3).



Graph 3. Overall mortality
Grafikon 3. Ukupna stopa smrtnosti

We had three deaths due to hemorrhage after thrombolysis, and three deaths due to cerebral infarction after thrombolysis without hemorrhage. The death rate related to hemorrhage after thrombolysis was 3%.

The frequency of hemorrhagic events (parenchymatous hematoma (PH) 1 and 2, hemorrhagic infarction (HI) 1 and 2) was 16%. Table 2 and Graph 4 show the distribution of PH and HI.

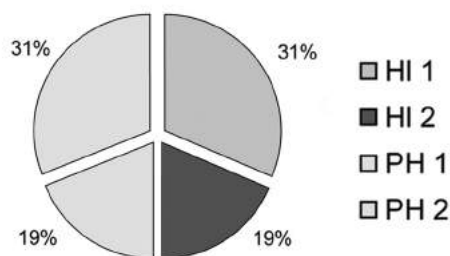
Table 2. Frequency of hemorrhagic events

Tabela 2. Učestalost hemoragičnih događaja

Hemorrhagic infarctions and intracerebral haematomas Hemoragični infarkti i intracerebralni hematomi		%
HI 1	5	31.25
HI 2	3	18.75
PH 1	3	18.75
PH 2	5	31.25
Total/Ukupno	16	100

Other adverse events were:

1. subcutaneous hematoma – 5 patients
2. hematuria – 1 patient
3. dental hemorrhage – 1 patient



Graph 4. Frequency of hemorrhagic events
Grafikon 4. Učestalost hemoragičnih događaja

Discussion

The aim of the study was to assess the safety and efficacy of thrombolytic therapy. The frequency and risk factors for intracerebral hemorrhage (ICH) after ischemic stroke are well known. The rate of symptomatic intracerebral hemorrhage in our rt-PA treated patients was 5%, that being similar to the one observed in the NINDS trial (6.4%).

Perini found ICH frequency to be increased by the use of antithrombotic or thrombolytic drugs. Several experimental studies have demonstrated a relationship between ICH and hypertension after fibrinolysis, but the optimal blood pressure levels in patients treated with rt-PA are still unknown. Total cerebral hemorrhage occurred in eleven (12.7%), and symptomatic intracerebral hemorrhage occurred in seven (8.1%) patients. High blood pressure levels correlated with a worse outcome. Systolic blood pressure was significantly higher in ICH patients than in rt-PA-treated patients without hemorrhagic complications ($p < 0.03$). This study indicates that rt-PA-induced hemorrhage is influenced by systolic blood pressure. More aggressive pharmacological reduction of hypertension during fibrinolysis and the subsequent 32 hours may reduce this complication [11].

We had one thrombolytic treatment in a patient with stroke on warfarin. This thrombolytic treatment was successful. This patient had international normalized ratio (INR) 1.3. Concerns have been raised about the risk of hemorrhage in patients having received warfarin. Therefore, different indications for thrombolytic treatment are in use for stroke patients on warfarin. However, it remains uncertain whether the prior warfa-

rin use actually increases the risk of bleeding in patients treated with thrombolysis. Kim found that thrombolytic therapy for patients who had previously received warfarin and had an $INR \leq 1.7$ did not affect bleeding risk, clinical outcome, or recanalization rate. This data suggest that patients with a history of prior warfarin use may be treated safely with thrombolytic agents when their INR levels are low [12]. Hemorrhagic transformation (HT) after fibrinolytic therapy may be less common in patients with acute cerebral ischemia confined to single penetrator artery (SPA) territories than in patients with large artery ischemia. Previous investigations of HT diagnosed small vessel ischemia based on lacunar clinical syndromes, an approach known to yield misdiagnosis in one-third to one-half of cases. HT after lytic therapy in imaging-confirmed SPA infarcts is uncommon. Imaging demonstration of ischemia confined to SPA territory identifies this population at low risk for hemorrhagic complications better than clinical lacunar syndromes [13].

We had a large number of patients examined with transcranial color coded duplex scan before thrombolysis (82%). The unfavorable blood vessel arrangement may lead to occasional insufficiency of the blood supply, resulting in transitory neurological deficits. Neurosonology examination is a very important tool in treating ischemic disease of brain [14,15].

The care for patients with acute ischemic stroke has been revolutionized by the clinical application of fibrinolysis [16,17].

Conclusions

In our experience, remote cerebral hemorrhage is an infrequent complication after rt-PA treatment.

The rate of symptomatic intracerebral hemorrhage in our rt-PA treated patients was 5%.

We had 3% death due to hemorrhage after thrombolysis.

The frequency of hemorrhagic events (hemorrhagic infarction type 1 and 2, parenchymal hematoma type 1 and 2) was 16%.

The overall mortality rate was 6%.

The study results have shown that the intravenous rt-PA therapy is safe.

References

1. Slankamenac P, Stefanović D, Zikić M. Neurology today. Med Pregl. 2007;60(11-12):629-35.
2. Blinzler C, Breuer L, Huttner HB, Schellinger PD, Schwab S, Köhrmann M. Characteristics and outcome of patients with early complete neurological recovery after thrombolysis for acute ischemic stroke. Cerebrovasc Dis. 2011;31(2):185-90.
3. Marler JR, Tilley BC, Lu M, Brott TG, Lyden PC, Grotta JC, et al. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. Neurology. 2000;55(11):1649-55.
4. Fugate JE, Giraldo EA, Rabinstein AA. Thrombolysis for Cerebral Ischemia Front Neurol. 2010;1:139.
5. Martínez-Hernández E, Martínez-Ramírez S, Delgado-Mederos R, Alcolea D, Marquí M, Marín R, et al. Remote cerebral hematomas in patients treated with intravenous rt-PA. J Neurol. 2010;257(7):1062-6.
6. Carpenter CR, Keim SM, Milne WK, Meurer WJ, Barsan WG. Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke beyond three hours. J Emerg Med. 2011;40(1):82-92.
7. NINDS rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995;333:1581-7.
8. NINDS rt-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. Stroke 1997;28:2019-118.
9. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intrave-

nous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Lancet 1998; 352:1245-51.

10. Derex L, Nighoghossian N. Intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: an update. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79(10):1093-9.

11. Perini F, De Boni A, Marcon M, Bolgan I, Pellizzari M, Di-onisio LD. Systolic blood pressure contributes to intracerebral haemorrhage after thrombolysis for ischemic stroke. J Neurol Sci. 2010;297(1-2):52-4.

12. Kim YD, Lee JH, Jung YH, Choi HY, Nam CM, Yang JH, et al. Safety and outcome after thrombolytic treatment in ischemic stroke patients with high-risk cardioembolic sources and prior subtherapeutic warfarin use. J Neurol Sci. 2010;298(1-2):101-5.

13. Lee SJ, Saver JL, Liebeskind DS, Ali L, Ovbiagele B, Kim D, et al. Safety of intravenous fibrinolysis in imaging-confirmed single penetrator artery infarcts. Stroke. 2010;41(11):2587-91.

14. Slankamenac P, Jesic A, Zivanovic Z, Gebauer-Bukurov K, Bozic K. Agenesis of internal carotid artery with unusual fetal collateral circulation. Arch Neurol. 2010;67(10):1280-1.

15. Vujkovic Z, Slankamenac P. Color duplex ultrasonography in neurology, In: Stankovic S, Slankamenac P. Diagnostic ultrasound. Novi Sad: Medical faculty Novi Sad; 2010. p. 179-224.

16. Slankamenac P, Miljković S. Cerebrovaskularne bolesti. U: Hirurgija: odabrana poglavlja. Novi Sad: Symbol; 2009. str. 1111-29.

17. Dowlathshahi D, Demchuk AM, Flaherty ML, Ali M, Lyden PL, Smith EE. Defining hematoma expansion in intracerebral hemorrhage: relationship with patient outcomes. Neurology. 2011;76(14):1238-44.

Sažetak

Uvod

Moždani udar je najčešći neurološki poremećaj i najčešći uzrok značajne nesposobnosti u poređenju s drugim bolestima. Rekombinantni tkivni aktivator plazminogena dokazana je specifična terapija za akutni ishemijski moždani udar. Hemoragija je značajna komplikacija trombolitičkog tretmana.

Materijal i metode

U radu su ispitivane komplikacije nakon 100 trombolitičkih tretmana kod moždanog udara. Sve trombolitičke terapije date su u periodu od 30. marta 2007. do 2. maja 2011. Imali smo 100 pacijenata (52 muškarca, 48 žena).

Ključne reči: Krvarenje; Moždani udar + terapija; Trombolitička terapija; Tkivni aktivator plazminogena; Muško; Žensko

Rad je primljen 18. VII 2011.

Prihvaćen za štampu 22. VIII 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:1-2:9-12.

Rezultati

Smrt uzrokovana krvarenjem nakon trombolize bila je 3%, a ukupna smrtnost 6%. Učestalost svih hemoragičnih događaja bila je 16%. Učestalost simptomatske intracerebralne hemoragije u ovoj studiji (5%) slična je onoj koja je registrovana u studiji National Institute of Neurological Disorders and Stroke (6,4%).

Zaključak

Rezultati studije pokazali su da je intravenska rekombinantnim tkivnim aktivatorom plazminogena terapija sigurna. Smrtnost uzrokovana krvarenjem nakon trombolize bila je mala (3%).

Klinički centar Srbije, Beograd, Klinika za očne bolesti¹Dom zdravlja Zvezdara, Beograd²Klinički centar Niš, Klinika za očne bolesti³KBC Zvezdara, Beograd, Klinika za očne bolesti „Prof. dr Ivan Stanković”⁴

Originalni naučni rad

Original study

UDK 617.7-007.681

DOI: 10.2298/MPNS1202013B

UTICAJ ČVRSTO VEZANE KRAVATE NA VISINU INTRAOKULARNOG PRITISKA*EFFECT OF A TIGHT NECKTIE ON INTRAOCULAR PRESSURE***Marija BOŽIĆ¹, Paraskeva HENTOVA SENČANIN¹, Aleksandra BRANKOVIĆ²,
Ivan MARJANOVIĆ¹, Jasmina ĐORĐEVIĆ JOCIĆ³ i Ivan SENČANIN⁴**

Sažetak – Kompresija vrata, čak i od čvrsto vezane kravate, može prouzrokovati porast intraokularnog pritiska. Cilj rada bio je da se ispita da li i u kojoj meri nošenje čvrsto vezane kravate uzrokuje porast intraokularnog pritiska. U prospektivnoj, randomiziranoj i komparativnoj studiji, kod 20 muškaraca obolelih od primarnog glaukoma otvorenog ugla i 20 muškaraca u kontrolnoj grupi intraokularni pritisak meren je aplanaciono bez kravate, s čvrsto zategnutom kravatom i pošto je kravata bila odvezana. Rezultati su analizirani Studentovim t-testom. Vrednost $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom. Utvrđena je statistički značajna razlika u intraokularnom pritisku između dve testirane grupe u sva tri merenja ($p < 0,05$). Na osnovu rezultata naše studije, nošenje čvrsto zategnute kravate može se u određenoj meri smatrati faktorom rizika za nastanak i napredovanje glaukoma.

Ključne reči: Intraokularni pritisak; Vrat; Konstrukcija; Očni pritisak; Glaukom otvorenog ugla; Faktori rizika; Muško

Uvod

Glaukom je hronična progresivna optička neuropatija koja nastaje kao posledica odumiranja ganglijskih ćelija retine i njihovih aksona, a manifestuje se karakterističnim nalazom na glavi očnog živca i takođe karakterističnim ispadima u vidnom polju [1,2]. Iako je, po novijim shvatanjima, glaukom posledica dejstva više udruženih lokalnih i sistemskih faktora, kao glavni faktor rizika za oštećenje očnog živca i dalje se navodi visok intraokularni pritisak (IOP) [3]. Vrednosti IOP u velikoj meri uslovljavaju postavljanje dijagnoze glaukoma i određivanje adekvatne terapije.

Poznato je da visinu intraokularnog pritiska određuje balans između stvaranja očne vodice i njenog oticanja, kao i visina episkleralnog venskog pritiska. Povišeni intraokularni pritisak može nastati kao posledica povišenog episkleralnog venskog pritiska, čiji uzroci, s druge strane, mogu biti različiti (opstrukcija velikih venskih krvnih sudova, arterijsko-venski šantovi i fistule, *Sturge-Weber* sindrom i drugi). Činjenica je da bilo koji faktor koji izazove kompresiju vrata može prouzrokovati i porast pritiska u jugularnim venama i posledično tome porast episkleralnog venskog pritiska, čime će nastati distenzija horoideje odnosno porast intraokularnog pritiska [4,5]. Dakle, logično je pretpostaviti da jedna, na prvi pogled banalna stvar kao što je čvrsto vezana kravata može prouzrokovati porast intraokularnog pritiska, što može biti bitno za osobe koje svakodnevno nose kravatu po više sati. Mogući uticaj nošenja čvrsto vezane kravate na visinu intraokularnog pritiska važan je kako zbog postavljanja dijagnoze glaukoma tako i zbog određivanja adekvatne inicijalne terapije glaukoma i daljeg lečenja i praćenja bolesnika. Ipak, ovde treba imati u vidu da je dokazano postojanje mehanizama autoregulacije koji u retinalnoj cirkulaciji i na nivou trabekuluma funkcionišu tako da prilikom porasta intraokularnog

pritiska kompenzacijom izazivaju smanjivanje produkcije očne vodice za 20–30 posto [6,7] i koji će delimično sprečiti prevelik uticaj ovakvih faktora na samu visinu IOP.

Cilj našeg istraživanja bio je da se ispita da li i u kojoj meri pritisak vratnih krvnih sudova, u slučaju čvrsto vezane kravate, prouzrokuje porast intraokularnog pritiska kod obolelih od glaukoma i zdravih osoba.

Materijal i metode

U ovoj prospektivnoj, randomiziranoj i komparativnoj studiji učestvovalo je 20 muškaraca obolelih od primarnog glaukoma otvorenog ugla (PGOU) i 20 muškaraca u kontrolnoj grupi. Ispitivanje je vršeno u Domu zdravlja Zvezdara, Beograd, 2006. godine. Studija je dizajnirana i sprovedena u skladu s odredbama Helsinške deklaracije, a uz odobrenje lokalnog Etičkog komiteta. Svi ispitanici su dali pismeni pristanak da učestvuju u ovoj studiji. IOP je meren na jednom oku kod svakog od ispitanika. Svim ispitanicima je preporučeno da koriste kravatu iste širine (4 cm).

Svim učesnicima u studiji koji su bili u grupi obolelih od primarnog glaukoma otvorenog ugla objašnjeno je da svoju dotadašnju antiglaukomatoznu terapiju koriste na uobičajen način.

Kriterijumi za uključivanje bolesnika u grupu obolelih od primarnog glaukoma otvorenog ugla bili su: IOP preko 21 mmHg na ponovljenim merenjima (minimum triput), srednje širok, otvoren komorni ugao (*Shaffer* III ili IV), bez znakova sekundarnog glaukoma, postojanje jasnih znakova glaukomatозnog oštećenja glave vidnog živca (povećanje ekskavacije glave vidnog živca, istanjenje neuroretinalnog oboda, defekti u sloju nervnih vlakana retine).

Kontrolnu grupu činili su prezbiopi, osobe s početnim promenama u smislu zamućenja sočiva, ali s vidnom oštrinom od preko 0,8. Svi ispitanici u kon-

Skraćenice

IOP – intraokularni pritisak

PGOU – primarni glaukom otvorenog ugla

trojnoj grupi imali su IOP ≤ 21 mmHg, mereno aplanacionom Goldmanovom tonometrijom i normalan klinički izgled glave vidnog živca. Normalan izgled vidnog živca definisan je kao c/d odnos $\leq 0,4$, intaktan neuroretinalni obod, bez peripapilarnih hemoragija, ureza, lokalizovanog bledila ili defekata u sloju nervnih vlakana retine.

Kriterijumi za isključivanje iz studije bili su: postojanje infekcije ili inflamacije očiju, postojanje anomalije koja onemogućava aplanaciono merenje IOP, strabizam, ranije antiglaukomatozne operacije i postojanje drugih bolesti koje mogu dati ispade u vidnom polju.

Ispitanici su detaljno oftalmološki pregledani. Ovo je uključivalo određivanje vidne oštine, pregled na biomikroskopu, merenje IOP aplanacionom metodom (Goldmanov aplanacioni tonometar), gonioskopiju, pregled promena na glavi vidnog živca (direktna oftalmoskopija 78D lupa), pregled vidnog polja – za ispitanike PGOU grupe (Humphrey perimeter, 30-2 threshold program). Intraokularni pritisak je meren triput: s otkopčanim dugmetom na košulji, tri minuta posle čvrstog vezivanja kravate i tri minuta posle odvezivanja kravate. Sva merenja vršio je isti ispitivač – oftalmolog (A. B.).

Svim ispitanicima aplanaciona tonometrija rađena je u sedećem položaju, Goldmanovim aplanacionim tonometrom, posle aplikacije lokalnog anestetika (tetrakain 1%). IOP je meren u primarnom položaju pogleda. Isti oftalmolog je vršio dva konsekutivna merenja na svakom oku, s otkopčanim dugmetom na košulji. Zatim je ispitanik zamoljen da čvrsto zategne kravatu preko zakopčanog dugmeta na okovratniku košulje, do tačke lakog diskomforta i IOP je ponovo meren posle tri minuta. Kravata i košulja su zatim odvezivani odnosno otkopčavani i IOP je ponovo meren posle tri minuta. U slučaju da je ispitanik došao na pregled s već čvrsto vezanom kravatom, zamoljen je da je odveže i da otkopča dugme na košulji bar pet minuta pre početka merenja u okviru studije.

Dobijeni rezultati analizirani su Studentovim t-testom da bi se poredili podaci između dve grupe ispitanika, a dobijene vrednosti IOP analizirane su *paired* t-testom. Koristili smo linearnu regresiju (Pearsonov korelacioni koeficijent) za analizu korelacije između starosti ispitanika i promena u IOP. Vrednost *p* manja od 0,05 smatrana je statistički značajnom.

Rezultati

Ispitanici se nisu razlikovali po starosti. Prosečna starost ispitanika u grupi PGOU bila je $56,55 \pm 9,97$ (44–76 godina), a u kontrolnoj grupi $54,5 \pm 12,38$ (37–70 godina), $p > 0,05$.

Promena IOP posle zatezanja kravate nije bila povezana sa starošću ispitanika (koeficijent korelacije $r^2 = 0,006$, $p = 0,70$ za PGOU grupu; koeficijent korelacije $r^2 = 0,07$, $p = 0,22$ za kontrolnu grupu).

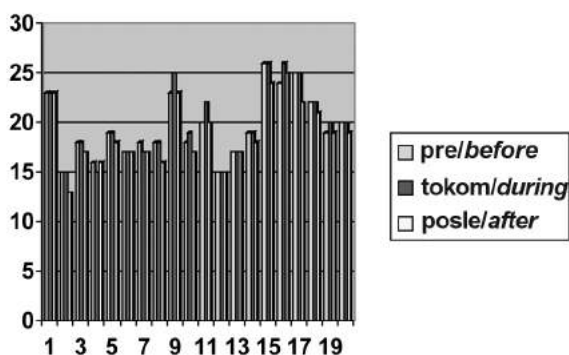
Vrednosti IOP pre, tokom nošenja čvrsto zategnute kravate, kao i posle odvezivanja kravate bile su

Tabela 1. Vrednosti IOP pre, tokom nošenja zategnute kravate i posle odvezivanja kravate u PGOU i kontrolnoj grupi

Table 1. Intraocular pressure (IOP) values before, during and after loosening the necktie in the patients with primary open angle glaucoma (POAG) and healthy controls

	PGOU POAG mmHg \pm SD (raspon/range)	Kontrolna grupa Healthy controls mmHg \pm SD (raspon/range)	p-vrednost <i>p</i> value (two tailed <i>t</i> test)
IOP pre zatezanja kravate mHg (raspon)/IOP before putting the necktie on mmHg (range)	19,6 \pm 3,23 (15 do 26)	16,25 \pm 2,24 (12 do 20)	0,000
IOP tokom nošenja zategnute kravate mmHg (raspon)/IOP during wearing the necktie mmHg (range)	19,9 \pm 3,64 (15 do 26)	16,45 \pm 2,91 (10 do 24)	0,002
IOP posle odvezivanja kravate mmHg (raspon)/IOP after loosening the necktie mmHg (range)	18,85 \pm 3,23 (13 do 25)	15,3 \pm 1,98 (10 do 19)	0,000

znatno različite između dve testirane grupe. Srednje vrednosti IOP pre, tokom nošenja zategnute kravate i posle njenog odvezivanja prikazane su u **Tabeli 1**, a vrednosti IOP u PGOU grupi i kontrolnoj grupi grafički su prikazane na **grafikonima 1 i 2**.

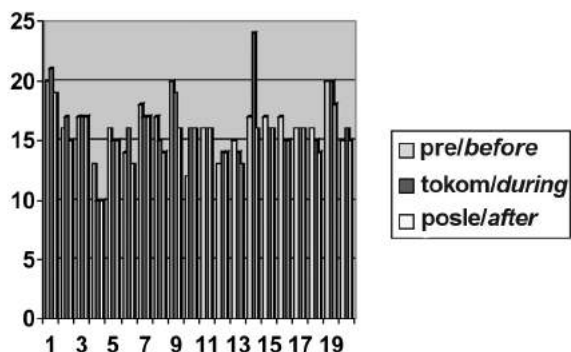


Grafikon 1. Vrednosti IOP kod ispitanika u PGOU grupi pre, tokom nošenja zategnute kravate i posle odvezivanja kravate

Graph 1. Intraocular pressure (IOP) values before and during wearing the necktie and after loosening the necktie in the group with primary open angle glaucoma (POAG)

Poređenje vrednosti IOP pre i posle nošenja zategnute kravate među grupama pokazalo je da nema statistički značajne razlike (t-test *two tailed* $p = 0,85$). Rezultati su prikazani u **Tabeli 2**. Na osnovu statističke analize podataka dobijenih aplanacionim merenjem IOP u testiranim grupama utvrđeno je da nema statistički značajne razlike u IOP pre i tokom nošenja čvrsto zategnute kravate u PGOU grupi ($p = 0,137$), ali da postoji statistički značajna razlika u IOP posle odvezivanja kravate ($p = 0,002$). Statistička analiza IOP vrednosti u kontrolnoj grupi pokazala je slično. Rezultati su prikazani u **Tabeli 3**.

Posle odvezivanja kravate, srednji IOP je u PGOU grupi pao za 1,05 mmHg (SD 0,89) ($p = 0,000$), a u kontrolnoj grupi za 1,25 mmHg (SD 1,89) mmHg ($p = 0,016$).



Grafikon 2. Vrednosti IOP kod ispitanika u kontrolnoj grupi pre, tokom nošenja zategnute kravate i posle odvezivanja kravate

Graph 2. Intraocular pressure (IOP) values before and during wearing the necktie and after loosening the necktie in the healthy controls

Tabela 2. Razlika u IOP pre, tokom nošenja i posle odvezivanja kravate u PGOU i kontrolnoj grupi

Table 2. Difference in intraocular pressure (IOP) before and during wearing the necktie and after loosening the necktie in the patients with primary open angle glaucoma (POAG) and healthy controls

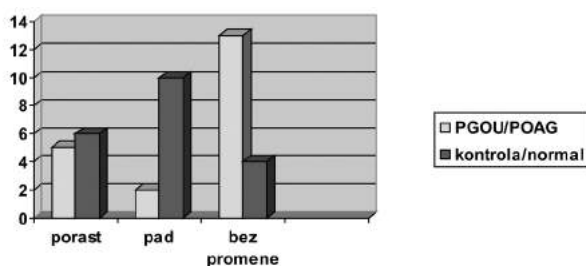
	Kontrolna grupa		p value (two tailed t test)
	PGOU POAG	Healthy controls	
Razlika IOP pre i tokom nošenja kravate, mmHg ± SD (raspon)/Difference in IOP before & during wearing the necktie, mmHg±SD (range)	0,5±0,17 (-1 do +2)	1,5±1,64 (-3 do +7)	0,85
Razlika IOP pre i posle odvezivanja kravate, mmHg ± SD (raspon)/Difference in IOP before & during loosening the necktie, mmHg±SD (range)	0,85±0,87 (-3 do +1)	1,45±1,19 (-4 do +4)	0,09

Tabela 3. Statistička značajnost promena IOP pre, tokom nošenja zategnute kravate i posle odvezivanja

Table 3. Statistical significance of changes in intraocular pressure (IOP) before and during wearing the necktie and after loosening the necktie

Grupa Group	p-vrednost, t-test two tailed tokom nošenja zategnute kravate i pre toga/P value, two tailed t test during wearing the tight necktie-before	p-vrednost, t-test two tailed posle odvezivanja kravate i pre toga/P value, two tailed t test after loosening the necktie-before
PGOU/POAG*	0,137	0,002
Kontrolna Healthy controls	0,69	0,02

*POAG-primary open angle glaucoma



Grafikon 3. Promena visine IOP kod PGOU i kontrolne grupe
Graph 3. Changes in intraocular pressure (IOP) values in the patients with primary open angle glaucoma (POAG) and the healthy controls

U grupi obolelih od PGOU nije zabeležen porast IOP veći od 2 mmHg, dok je u kontrolnoj grupi ispitanika taj porast bio čak i do 7 mmHg.

U našoj studiji kod pet ispitanika (25%) PGOU grupe bilo je porasta IOP usled zatezanja kravate, dok je kod šest ispitanika (30%) kontrolne grupe registrovan porast IOP. Rezultati su prikazani na **Grafikonu 3**.

Diskusija

Precizno merenje IOP jedan je od važnih preduslova blagovremenog otkrivanja i pravilnog lečenja glaukoma. Izvori grešaka u aplanacionom merenju IOP dobro su poznati [8]. Studija Baina i saradnika dokazala je da pritiskanje vrata prouzrokuje porast IOP [9]. Međutim, dve studije koje su kasnije testirale ovu hipotezu [10,11] dale su praktično suprotne zaključke. Rezultati studije koju su sproveli Talty i O'Brien pokazali su da čvrsto vezana kravata može prouzrokovati porast IOP posle tri minuta nošenja zategnute kravate samo kod osoba obolelih od glaukoma, kao i da je taj porast praćen znatnim padom IOP posle 15 minuta. Pošto se više vrednosti IOP nisu kontinuirano održavale tokom nošenja čvrsto zategnute kravate, zaključak ove studije je da čvrsto zategnuta kravata ipak nije faktor bitan za vrednosti IOP ni faktor koji će dovesti do pogrešne dijagnoze glaukoma, odnosno da nije neophodno da osobe obolele od glaukoma izbegavaju duže periode nošenja zategnute kravate [10]. Teng i saradnici [11] zaključuju, međutim, da čvrsto zategnuta kravata može prouzrokovati porast IOP kod podložnih osoba i da se zato mora uvrstiti u faktore koji utiču na precizno merenje IOP, odnosno da je višesatno nošenje zategnute kravate faktor rizika za porast IOP. Slično su zaključili i Waqar i saradnici, proučavajući uticaj čvrsto stegnutog okovratnika ronilačkog odela na visinu intraokularnog pritiska [12]. Po rezultatima ove studije, kod osetljivih osoba (onih s manjim obimom vrata, za koje se smatra da su im duboki krvni sudovi vrata nezaštićeni mišićima i masnim tkivom) nošenje ronilačkog odela može prouzrokovati pojavu ili pogoršanje glaukomatozne optičke neuropatije. Waqar i saradnici smatraju da učestalost i dužina nošenja ronilačkog odela, naravno, imaju bitnu ulogu u održavanju visine IOP kod osetljivih osoba.

Širina kravate koju su ispitanici imali u okviru naše studije bila je standardna. Ispitanici su bili zamoljeni da sami zategnu kravatu do tačke lakog diskomfora, što je bila simulacija realne situacije, ako se pretpostavi da pritisak vrata zaista može da se odradi na visinu IOP. Trominutni interval nošenja zategnute kravate, merenja IOP i zatim merenja IOP po isteku tri minuta bez zategnute kravate izabran je aproksimativno, kao i u studiji Tenga i saradnika, jer se smatra da cirkulaciji treba toliko vremena da reaguje na fiziološki način na primenu pritiska vrata i njegovo popuštanje [11]. Ostaje dilema da li bi pomenuti autoregulacioni mehanizmi izazvali snižavanje IOP i u većem procentu ispitanika da je interval merenja bio duži. Studija Taltyja i saradnika dobila je kao rezultat znatan porast IOP posle trominutnog zatezanja kravate u PGOU grupi, pa je njihova pretpostavka bila da kod ovih osoba postoji odložen autore-

gulatorni odgovor, koji je verovatno posledica usporenih promena u oticanju očne vodice kroz izmenjeni trabekulum. Činjenica da je u studiji koju smo mi izveli znatno veći porast IOP dobijen u kontrolnoj grupi ispitanika (do +7 mmHg od inicijalne vrednosti, dok je kod PGOU grupe taj porast bio maksimalno do +2 mmHg), kao i da su varijacije IOP u kontrolnoj grupi bile veće tokom ispitivanja, može se protumačiti i time što su svi ispitanici u grupi obolelih od PGOU u trenutku izvođenja testa bili pod odgovarajućom antiglaukomatoznom terapijom, što je doprinelo stabilizaciji IOP i mogućem manjem uticaju provocirajućih faktora, kao što je kompresija krvnih sudova vrata, na njegove vrednosti.

Rezultati naše studije pokazali su da postoji statistički značajna razlika u vrednostima IOP između osoba obolelih od PGOU i zdravih, kontrola pre, tokom nošenja čvrsto zategnute kravate, kao i posle njenog odvezivanja, što je u skladu s rezultatima studije Tenga i saradnika [11]. Međutim, statistički značajna razlika IOP ($p < 0,05$) u svakoj testiranoj grupi ponaosob konstatovana je tek posle odvezivanja kravate u obe grupe. Činjenica je i da niže vrednosti IOP posle odvezivanja kravate od rezultata s čvrsto vezanom kravatom mogu biti posledica učestalosti merenja, jer kontakt glave aplanacionog tonometra s rožnjačom uzrokuje umereno praznjenje prednje očne komore. Moguće je čak i da je mala, statistički beznačajna razlika u IOP pre i posle čvrstog vezivanja kravate umanjena efektom praznjenja prednje očne komore.

Razlika u godinama među ispitanicima uključenim u našu studiju nije bila statistički značajna te porast IOP posle zatezanja kravate nije bio povezan sa starošću ispitanika. Sličan odabir ispitanika bio je i u studiji Taltyja i saradnika [10], gde su poređene grupe ispitanika bile slične po starosti, ali ne i u studiji Tenga i saradnika [11], gde je kontrolna grupa bila znatno mlađa od ispitanika sa PGOU. Razlika u rezultatima između studija stoga može biti posledica razlike u starosnom profilu između poređenih grupa.

Porast IOP u našoj studiji registrovan je kod pet odnosno šest ispitanika PGOU i kontrolne grupe (25% odnosno 30% ispitanika). Ovi rezultati se znatno razlikuju od onih dobijenih u studiji koju su izveli Teng i saradnici, koji su dobili porast IOP kod čak 70% ispitanika u kontrolnoj grupi odnosno 60% ispitanika u PGOU grupi [11]. S druge strane, porast IOP nije bio apsolutni odgovor na zatezanje kravate u našoj studiji, kao ni u dve slične, ranije objavljene studije [10,11], jer je u znatnom procentu registrovan i pad IOP (u našoj studiji kod 10% ispitanika u PGOU grupi, odnosno čak 50% ispitanika u kontrolnoj grupi). Ovaj neočekivani pad IOP dobijen je u određenoj meri i u studiji Tenga i saradnika, i može se smatrati posledicom anatomskih varijacija ili eventualno delovanja baroreceptorskih refleksa [11].

Zaključak

Rezultati naše studije potvrđuju da se nošenje čvrsto zategnute kravate može u određenoj meri smatrati faktorom rizika za nastanak i napredovanje glaukoma. Činjenica je da je ispitivanje rađeno s ograničenim vremenom trajanja pritiska vrata (tri minuta), što nije simulacija realne situacije ako pretpostavimo da su osobe ovom hipotetičkom faktoru rizika (nošenju čvrsto zategnute kravate) obično izložene više sati dnevno. Stoga, da bi se dilema da li su autoregulacioni mehanizmi oka u stanju da se izbore s dugotrajnim pritiskom vrata razrešila, bilo bi potrebno da se slično istraživanje uradi s merenjem intraokularnog pritiska bez kravate, na početku i na kraju radnog dana tokom kog je kravata više sati bila zategnuta.

Praktičan značaj rezultata sprovedenog istraživanja bio bi da se, ukoliko je to moguće, ipak izbegavaju svi faktori koji mogu izazvati kompresiju krvnih sudova vrata, jer, iako ovi faktori možda nisu precizno definisani kao jasni faktori rizika za nastanak ili progresiju glaukoma, ne može se poreći da u izvesnoj meri utiču na visinu intraokularnog pritiska merenog aplanacionom metodom.

Literatura

1. Terminology and guidelines for glaucoma. 3rd ed. European Glaucoma Society; 2008. Available from: <http://www.Book4doc.com/79992>.
2. Latinović S, Čanadanović V, Babić N, Lješević L, Grković D, Žikić Z, et al. Vision related quality of life: a cataract study. *Med Pregl*. 2007;60(11-12):653-6.
3. Đorđević-Jocić J, Zlatanović G, Veselinović D, Stanković-Babić G, Vujanović M, Živković M. Ocular pseudoexfoliation syndrome. *Med Pregl*. 2010;63(9-10):681-8.
4. Foroozan K, Buono LM, Savino PJ, Sergott RC. Idiopathic dilated episcleral veins and increased intraocular pressure. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:652-4.
5. Epstein DL. Practical aqueous humor dynamics. In: *Glaucoma*. 4th ed. Baltimore: William and Wilkins; 1997. p. 20.
6. Riva CE, Sinclair SH, Grunwald JE. Autoregulation of retinal circulation in response to decrease of perfusion pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981;21:34-8.
7. Doganay S, Evereklioglu C, Turkoz Y, Er H. Decreased nitric oxide production in primary open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2002;12:44-8.
8. Whitacre MM, Stein R. Sources of error with use of Goldmann-type tonometers. *Surv Ophthalmol*. 1993;38(1):1-30.
9. Bain WES, Murice DM. Physiological variations in the intraocular pressure. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1959;79:249-60.
10. Talty P, O'Brien P. Does extended wear of a tight necktie cause raised intraocular pressure? *J Glaucoma*. 2005;14(6):508-10.
11. Teng C, Gurses-Ozden R, Liebmann JM, Tello C, Ritch R. Effect of tight necktie on intraocular pressure. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:946-8.
12. Waquar S, Fuller JR, Kersey T. Effect of dry-suit neck seals on intraocular pressure. *Can J Ophthalmol*. 2009;44(4):472-3.

Summary

Introduction

Any factor causing constriction of the neck may lead to an increase in intraocular pressure. A tight necktie may result in increasing intraocular pressure, which could lead to an erroneous diagnosis and treatment of ocular hypertension or even glaucoma. This study was aimed at evaluating the effect of a tight necktie on intraocular pressure measurement using Goldmann applanation tonometry.

Material and Methods

This study included forty eyes of 20 patients with primary open angle glaucoma and 20 healthy controls (all male). Intraocular pressure was measured without a necktie, 3 minutes after placing a tight necktie and 3 minutes after loosening it. Student's *t*-test was used to analyze the data between two groups. The intraocular pressure measurements were subjected to paired *t* - test. The value $p < 0.05$ was considered statistically significant. A possible

correlation between the age of subjects and intraocular pressure values was analyzed using linear regression (Pearson').

Results

A statistically significant difference was found in intraocular pressure readings in all three measurements between two tested groups ($p < 0.05$). When analyzed within groups, statistical significance in intraocular pressure readings was found after loosening the necktie (< 0.05).

No correlation between the age of subjects and increased intraocular pressure was found in either tested group of subjects after the necktie had been tightened ($r^2 = 0.006$, $p = 0.70$ for primary open angle patients, $r^2 = 0.07$, $p = 0.22$ for healthy controls).

Conclusion

Wearing a tight necktie for a limited period of time during the day could be considered as a possible risk factor for glaucoma development.

Key words: Intraocular Pressure; Neck; Constriction; Ocular Hypertension; Glaucoma, Open-Angle; Risk Factors; Male

Rad je primljen 2. II 2011.

Prihvaćen za štampu 16. V 2011.

BIBLID.0025-8105(2012):LXV:1-2:13-17.

General Hospital Sremska Mitrovica¹
 Health Center Sremska Mitrovica²
 Institute for Cardiovascular Diseases of Vojvodina Sremska Kamenica³

Originalni naučni rad
Original study
 UDK 616.124-008-073.97
 DOI: 10.2298/MPNS1202018P

LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

DIJASTOLNA DISFUNKCIJA LEVE KOMORE KOD PACIJENATA S METABOLIČKIM SINDROMOM

**Davor PENJAŠKOVIĆ¹, Dejan SAKAČ³, Jovanka DEJANOVIĆ¹, Radovan ZEC¹,
 Nada ZEC PETKOVIĆ² and Anastazija STOJŠIĆ MILOSAVLJEVIĆ³**

Summary – Metabolic syndrome (MetS), which is a cluster of medical disorders, is common and it is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. The aim of this study was to evaluate the relationship between characteristics of metabolic syndrome and the grade of diastolic dysfunction. The study included 72 patients (29 male and 43 female), who had central obesity and at least two of the other four characteristics of metabolic syndrome according to IDF (International Diabetes Federation) criteria. The exclusion criteria were age above 65, impaired systolic function (left ventricular ejection fraction <55%), atrial fibrillation, valvular and pericardial heart disease. Diastolic function was determined according to the criteria of the American Society of Echocardiography. There was a positive correlation between the number of characteristics of metabolic syndrome and the diastolic dysfunction grade ($p < 0.0001$). The positive correlation was found between the grade of diastolic dysfunction and the waist circumference ($p < 0.0001$), arterial hypertension ($p < 0.001$), impaired glucose tolerance/diabetes ($P = 0.0063$), and hypertriglyceridemia ($p = 0.0262$). A low level of high-density lipoprotein did not show a statistically significant correlation. The presence of metabolic syndrome is associated with the presence of diastolic dysfunction. The grade of diastolic dysfunction is dependent on the number of coexisting characteristics of metabolic syndrome. Arterial hypertension, central obesity, hyperglycemia and hypertriglyceridemia showed a significant correlation with the degree of diastolic dysfunction.

Key words: Heart Failure, Diastolic; Ventricular Dysfunction, Left; Metabolic Syndrome X; Echocardiography; Male; Female

Introduction

Metabolic syndrome (MetS), which is a cluster of medical disorders, is common and it is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality as well as with increased risk of heart failure. According to International Diabetes Federation (IDF) metabolic syndrome is defined as the presence of central obesity plus any two of the following four factors: a low level of high-density lipoprotein (HDL) (or specific treatment for this lipid abnormality), high triglycerides (or specific treatment for this lipid abnormality), arterial hypertension (or treatment of previously diagnosed hypertension) and fasting hyperglycemia (or previously diagnosed diabetes) [1]. The prevalence of MetS in industrial countries is about 22% of adult population, and over 40% of those aged 50 and more [2-4]. It is also well known that the prevalence of MetS is dependent on the sex and ethnicity. There are no data of MetS prevalence for Serbia, but a research performed in the city of Niš in 2005, which included subjects aged 46.6 on average, showed the prevalence of 43.3% [5].

The risk factors clustering MetS have been shown to act both individually and synergistically, via mechanisms poorly defined, to increase the risk of adverse cardiovascular events including coronary artery disease and congestive heart failure, and they are associated with high cardiovascular morbidity and mortality [3,6]. Although studies have shown that hypertension, diabetes mellitus, and obesity adversely affect cardiac structure and function, the ex-

tent to which individual and clustering components of metabolic syndrome predict subclinical left ventricular (LV) systolic and/or diastolic dysfunction has not been characterized well [7-10].

The purpose of the study is to assess the association between the increasing number of characteristics of metabolic syndrome and the grade of left ventricular diastolic dysfunction in our population.

Material and Methods

The research included 72 subjects, both males and females, without clinically manifested symptoms and signs of congestive heart failure. All of them had central obesity and at least two of four characteristics of MetS according to the IDF criteria. The exclusion criteria were age over 65, reduced systolic function (left ventricular ejection fraction <55%), valvular and pericardial heart disease. All subjects underwent history and physical examination. Central obesity was determined according to the IDF criteria for the Europeans as the waist circumference ≥ 94 cm for men and ≥ 80 cm for women. The waist circumference was measured with flexible, non-distensible measuring tape at the middle point between the inferior margin of the ribs and the anterior superior iliac crest taking the nearest round centimeter [11,12].

Other characteristics of metabolic syndrome were considered positive if were as follows:

Hypertriglyceridemia: $> (1.7 \text{ mmol/L})$, or specific treatment for this lipid abnormality,

Abbreviations

- MetS – metabolic syndrome
- IDF – International diabetes foundation
- LV – left ventricle/left ventricular

Low level of HDL cholesterol: <1.03 mmol/L in males and <1.3 mmol/L in females, or specific treatment for this lipid abnormality,

Arterial hypertension: systolic blood pressure ≥ 130 or diastolic blood pressure ≥ 85 mm Hg, or treatment of previously diagnosed hypertension,

Impaired glucose tolerance: blood sugar ≥ 5.6 mmol/L or previously diagnosed type 2 diabetes.

Blood samples for laboratory measurement were taken after 12h fasting period. Blood pressure was measured by mercury sphygmomanometer after ten minutes rest using the mean value of two consecutive measurements. Echocardiographic examination was performed using General Electric Vivid 4 ultrasound system. Left ventricular diastolic function was assessed by pulse wave (PW) doppler measurement of E wave, A wave velocity and E wave deceleration time of mitral inflow in four chambers apical view placing sample volume at the tip of mitral leaflets. Velocity e' was assessed by tissue doppler (TDI) in four chamber apical view with 2mm sample volume placed at septal mitral annulus. Values of E/A and E/e' were calculated. The grade of diastolic dysfunction was determined according to the American Society of Echocardiography criteria [13] (Table 1).

Table 1. Diastolic dysfunction grading criteria

Tabela 1. Kriterijumi za stepenovanje dijastolne disfunkcije

	Normal (adults) <i>Normalno (odložena) (odrasli)</i>	Impaired relaxation/Poremećena <i>sacija</i> Grade 1 <i>Prvi stepen</i>	Pseudo-normal mitral inflow pattern/Pseudonormalni profil <i>protoka</i> Grade 2 <i>Drugi stepen</i>	Restrictive mitral inflow pattern/Restriktivni profil <i>protoka</i> Grade 3 <i>Treći stepen</i>
E/A	>1	<0.8	0.8-1.5	>2
E wave deceleration time (ms)/Deceleracijsko vreme	<200	>200	160-200	<160
E-talasa (ms)				
IVRT (ms)*	<100	>100	60-100	<60
Septal e' (cm/s) Septalno e' (cm/s)	>8-10	<8	<8	<8
E/e'		≤ 8	9-12	≥ 13

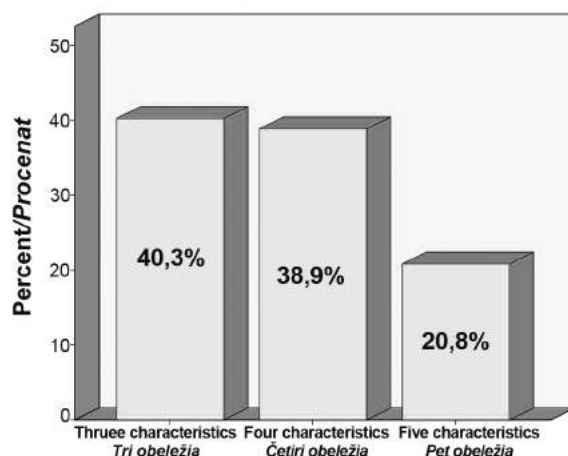
*IVRT - isovolumetric relaxation time

All subjects were categorized into appropriate groups according to the number of characteristics of metabolic syndrome. The grouping was done by the presence of three, four, or five characteristics. The grouping by diastolic function was as follows: no diastolic dysfunction, diastolic dysfunction grade 1 (delayed relaxation), grade 2 (pseudonormal pattern of transmitral inflow) and grade 3 (restrictive pattern of transmitral inflow).

The data were processed by SPSS v17 software (SPSS inc, Chicago, Illinois, USA) and they were presented as mean values \pm SD for quantitative values, and as proportions for qualitative values. Chi square was used to calculate p value. P value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

The investigation was performed in the period from Mart 1st, 2009 to April 30th, 2009. Among 375 examined patients, 162 were diagnosed with metabolic syndrome. Ninety six of those patients matched the age criteria ($\leq 65y$). After echocardiographic examination 72 of 96 met all inclusion criteria. In the study cohort there were 29 male (40.2%) and 43 female (59.8%), their average age being 54.8 ± 7.1 . All of the subjects had central obesity (100%) as an obligate inclusion criterion. High blood pressure was found in 70.8%, raised fasting glucose or diabetes in 43.1%, low level of HDL cholesterol in 80.6% and high level of triglycerides in 86.1%. There were 40.3% subjects with three, 38.9% with four and 20.8% with all five characteristics of MetS (Graph 1).



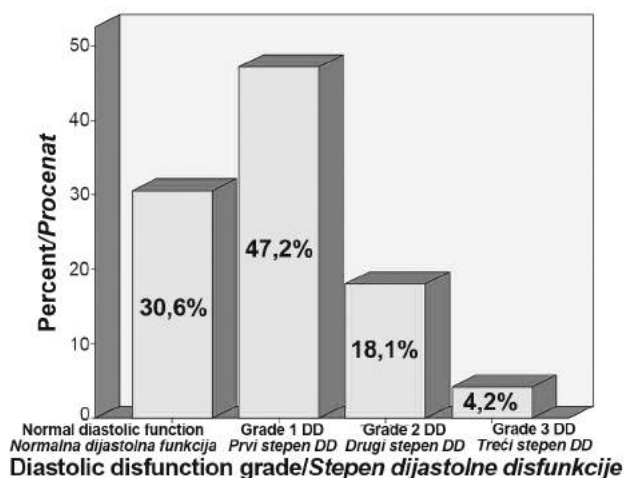
Number of characteristics of Mets/Broj obeležja Mets

Graph 1. Metabolic syndrome characteristics in percent
Grafikon 1. Realnastupljenost broja obeležja metaboličkog sindroma

Twenty two of 72 subjects (30.6%) did not meet criteria for diastolic dysfunction (normal diastolic function), 34 (47.2%) subjects had Grade 1 diastolic dysfunction, 13 subjects (18.1%) had Grade 2 diastolic dysfunction and 3 (4.2%) had Grade 3 diastolic dysfunction (Graph 2).

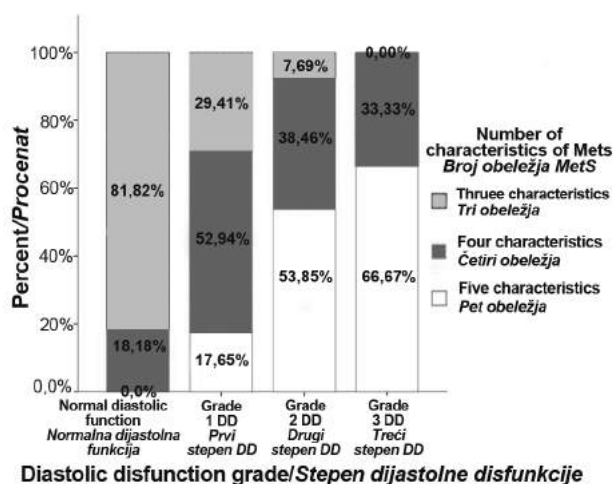
In the group with normal diastolic function, there were 81.8% with three presented characteristics, 18.2% with four characteristics, and none (0%) with five characteristics of MetS. In the group with first grade of diastolic dysfunction, there were 29.4% subjects with three characteristics, 62.8% with four, and 17.6% with five characteristics of MetS. In the group with second grade of diastolic dysfunction, there were 7.7% with three, 38.5% with four, and 53.8% with five characteristics of MetS. Finally, in the group with third grade of diastolic dysfunction there were no subjects with three criteria, 33.3% with four and 66.7% with five criteria for MetS (Graph 3).

A statistically significant correlation was found between the number of existing characteristics of MetS and the grade of diastolic dysfunction ($p < 0.0001$). In



Graph 2. Diastolic dysfunction grade among subjects

Grafikon 2. Procentualna zastupljenost stepena dijastolne disfunkcije kod ispitanika



Graph 3. Characteristics of metabolic syndrome according to the degree of diastolic dysfunction

Grafikon 3. Zastupljenost broja obeležja metaboličkog sindroma prema stepenu dijastolne disfunkcije

Table 2. Distribution of frequencies of metabolic syndrome according to diastolic dysfunction grade and level of positive correlation
Tabela 2. Raspodela frekvencija obeležja metaboličkog sindroma prema stepenu dijastolne disfunkcije i nivo njihove pozitivne povezanosti

	Grade of diastolic dysfunction Stepen dijastolne disfunkcije				p - value vrednost p
	0	1	2	3	
Waist circumference/Obim struka (+/-)	22/0	34/0	13/0	3/0	p < 0,0001
Arterial hypertension (+/-) Arterijska hipertenzija (+/-)	5/17	30/4	13/0	3/0	p < 0,0001
Low HDL/Nizak HDL (+/-)	20/2	25/9	10/3	3/0	p = 0,3325
Hypertriglyceridaemia (+/-) Hipertigliceridemija (+/-)	12/10	28/6	12/1	3/0	p = 0,0262
Hyperglycemia/diabetes (+/-) Hiperglikemija/dijabetes (+/-)	4/18	15/19	10/3	2/1	p = 0,0063

addition, the positive correlation was found between the grade of diastolic dysfunction and central obesity ($p < 0.0001$), arterial hypertension ($p < 0.0001$), impaired glucose tolerance/diabetes ($p < 0.0063$) and high level of triglycerides ($p < 0.0262$) as the separate criteria. No statistically significant correlation was found between the grade of diastolic dysfunction and low level of HDL cholesterol ($p = 0.3325$) (Table 2).

Discussion

Cardiovascular diseases associated with metabolic syndrome comprise vascular and myocardial abnormalities that are usually manifested as impaired relaxation of the left ventricle. This myocardial dysfunction is characterized predominantly by diastolic dysfunction consisting of relaxation abnormalities that are prevalent and have prognostic importance [14]. The correlation between the intensity of metabolic syndrome and the presence of diastolic dysfunction is well documented [15-17], as well as the fact that the grade of diastolic dysfunction is associated with the intensity of metabolic syndrome [15,18].

Obesity prevalence is rising all over the world and makes an important risk for morbidity and mortality of cardiovascular diseases. Some earlier studies have pointed that central obesity contributes to structural and functional cardiovascular abnormalities directly by disproportional increase of cardiac output mediated by adrenergic stimulation and indirectly by increasing left ventricular mass [19-21].

The results of PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster) study, performed on a sample of 2754 males aged 40-65 years followed over a four-year period, indicate that patients who had hypertension only or diabetes only, had a 2.5 times increased risk of cardiovascular morbidity. The patients with diagnosis of both diabetes mellitus and hypertensive disease had an eight-fold increase in their risk. There was a twenty-fold increase in the risk of cardiovascular events in the patients with diabetes mellitus and coexistent hypertensive disease and associated abdominal lipid profile [22]. Strong Heart Study data have indicated that diabetes has independent adverse cardiac effects which may contribute to cardiovascular events in diabetic patients [23]. There is a documented association between the duration of diabetes mellitus and the degree of LV diastolic dysfunction [24]. In the same paper, it is pointed that not only microvascular disease plays a role in the development of decreased LV compliance, but also autonomic deregulation and cardiac fibrosis, which are the well known consequences of diabetes, are involved in evolving LV diastolic dysfunction.

Hypertriglyceridemia, as an independent risk factor influencing diastolic function, was also previously documented [15,16,25]. It has been shown by experimental models that the accumulation of triglycerides in cardiac myocytes is related to diastolic dysfunction in obese mice [26].

Low levels of HDL cholesterol in some studies were associated with left-ventricular diastolic dys-

function [15], but in others were not [27]. There is no explanation for that difference, but it could be related to ethnic differences of studied subjects.

The results of our study on the population aged 65 and less, without clinical signs of congestive heart failure confirms the existence of relationship between the intensity of metabolic syndrome (rated by the number of coexisting characteristics of MetS) and left ventricular diastolic dysfunction as a parameter of subclinical organ damage. First grade of diastolic dysfunction (impaired relaxation) was the most common disorder. Central obesity, arterial hypertension, impaired glucose tolerance and hypertriglyceridemia were related to the grade of diastolic dysfunction, and these results are consistent with the results of previously published studies.

Our results are consistent with the findings of other studies which have not confirmed that low levels of HDL cholesterol are associated with an increased risk of diastolic dysfunction.

Conclusion

The presence of metabolic syndrome is related to the presence of diastolic dysfunction. The diastolic dysfunction grade is associated with the number of characteristics of metabolic syndrome. Central obesity, hypertension, hyperglycemia and hypertriglyceridemia showed a statistically significant correlation with the degree of diastolic dysfunction.

Literatura

1. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome: a new world-wide definition. *Diabet Med.* 2006;23(5):469-80.
2. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among us adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002;287(3):356-9.
3. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002;288(21):2709-16.
4. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33(2):351-75.
5. Rakočević M, Ilić S. Metabolički sindrom i prevencija. Zbornik sažetaka XXVI Konferencije opšte medicine Srbije sa međunarodnim učesćem; 2005 okt. 1-6; Zlatibor. Beograd: SLD; 2005. p. 110.
6. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation.* 2004;109(1):42-6.
7. Chinali M, Joffe SW, Aurigemma GP, Makam R, Meyer TE, Goldberg RJ. Risk factors and comorbidities in a community-wide sample of patients hospitalized with acute systolic or diastolic heart failure: the Worcester Heart Failure Study. *Coron Artery Dis.* 2010;21(3):137-43.
8. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, Bella JN, Fabsitz R, Howard BV, et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(7):1943-9.
9. Peterson LR, Waggoner AD, Schechtman KB, Meyer T, Gropler RJ, Barzilai B, et al. Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women: assessment by echocardiography and tissue Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(8):1399-404.
10. Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Meigs JB, et al. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003;107(3):448-54.
11. WHO. Obesity: classification and description of anthropometric data. Report on a WHO consultation on the epidemiology of obesity. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1988.
12. Srdić B, Stokić E, Polzović A, Babović S. Abdominalno masno tkivo: značajni metode njegove detekcije. *Med Pregl.* 2005; 58(5-6):258-64.
13. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OAS, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(2):107-33.
14. von Bibra H, St John Sutton M. Diastolic dysfunction in diabetes and the metabolic syndrome: promising potential for diagnosis and prognosis. *Diabetologia.* 2010;53(6):1033-45.
15. Khan AR, Khan MQ. Association and pattern of diastolic dysfunction in patients of metabolic syndrome. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2008;20(2):70-5.
16. de las Fuentes L, Brown AL, Mathews SJ, Waggoner AD, Soto PF, Gropler RJ, et al. Metabolic syndrome is associated with abnormal left ventricular diastolic function independent of left ventricular mass. *Eur Heart J.* 2007;28(5):553-9.
17. Barylski M, Cieciewicz J, Banach M, Irzanski R, Pawlicki L, Kowalski J. Left ventricular diastolic dysfunction in subjects with metabolic syndrome. *Atherosclerosis Suppl.* 2008;9(1):232.
18. Azevedo A, Bettencourt P, Almeida PB, Santos AC, Abreu-Lima C, Hense HW, et al. Increasing number of components of the metabolic syndrome and cardiac structural and functional abnormalities: cross-sectional study of the general population. *BMC Cardiovasc Disord.* 2007;7:17.
19. Chinali M, de Simone G, Roman MJ, Lee ET, Best LG, Howard BV, et al. Impact of obesity on cardiac geometry and function in a population of adolescents: the strong heart study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(11):2267-73.
20. Ferrannini E. The haemodynamics of obesity: a theoretical analysis. *J Hypertens.* 1992;10(11):1417-23.
21. Lambert E, Sari CI, Dawood T, Nguyen J, McGrane M, Eikelis N, et al. Sympathetic nervous system activity is associated with obesity-induced subclinical organ damage in young adults. *Hypertension.* 2010;56(3):351-8.
22. Nacionalni komitet za izradu vodiča kliničke prakse u Srbiji. Preporuke za prevenciju ishemijske bolesti srca. Beograd: Nacionalni vodič kliničke prakse; 2002.
23. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation.* 2000;101(19):2271-6.
24. From AM, Scott CG, Chen HH. Changes in diastolic dysfunction in diabetes mellitus over time. *Am J Cardiol.* 2009;103(10):1463-6.
25. de las Fuentes L, Waggoner AD, Brown AL, Dávila-Román VG. Plasma triglyceride level is an independent predictor of

altered left ventricular relaxation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1285-91.

26. Christoffersen C, Bollano E, Lindegaard MLS, Bartels ED, Goetze JP, Andersen CB, et al. Cardiac lipid accumulation associated with diastolic dysfunction in obese mice. *Endocrinology.* 2003;144(8):3483-90.

27. Horio T, Miyazato J, Kamide K, Takiuchi S, Kawano Y. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol on left ventricular hypertrophy and diastolic function in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2003;16(1 Pt 1):938-44.

Sažetak

Uvod

Metabolički sindrom povezan je s povećanim kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom, kao i s povećanim rizikom od insuficijencije srca. Cilj ovog rada bio je da se proceni odnos između broja istovremeno postojećih obeležja metaboličkog sindroma i stepena dijastolne disfunkcije.

Materijal i metode

Studija je obuhvatila 72 ispitanika (29 muškog i 43 ženskog pola), koja su imala centralnu gojaznost i najmanje dva od preostala četiri obeležja metaboličkog sindroma. Kriterijumi za isključenje iz studije bili su starost preko 65 godina (ejekciona frakcija leve komore < 55%), atrijalna fibrilacija, valvularna i perikardna bolest srca. Dijastolna funkcija je određivana transtorakalnom ehokardiografijom.

Rezultati

Normalnu dijastolnu funkciju leve komore imalo je 30,6%, a najveći deo njih imao je samo tri obeležja metaboličkog sindroma (81,8%).

Gljučne reči: Dijastolna disfunkcija srca; Disfunkcija leve komore; Metabolički sindrom; Ehokardiografija; Muško; Žensko

Rad je primljen 1. IV 2011.

Prihvaćen za štampu 27. VIII 2011.

BIBLID.0025-8105.(2012):LXV:1-2:18-22.

Većina ispitanika imala je dijastolnu disfunkciju prvog stepena (49%) od kojih je 52,9% njih imalo četiri udružena obeležja metaboličkog sindroma. Drugi stepen dijastolne disfunkcije imalo je 18% ispitanika, a samo 4,2% treći stepen, dok je većina u obe grupe imala svih pet obeležja ovog sindroma. Pozitivna korelacija nađena je između broja obeležja metaboličkog sindroma i stepena dijastolne disfunkcije. Dobijena je pozitivna korelacija stepena dijastolne disfunkcije i zasebno centralne gojaznosti, arterijske hipertenzije, poremećene glikozne tolerancije/dijabetesa i hipertrigliceridemije.

Zaključak

Stepen dijastolne disfunkcije povezan je s brojem obeležja metaboličkog sindroma. Pojedinačno centralna gojaznost, arterijska hipertenzija, hiperglikemija i hipertrigliceridemija pokazale su statistički značajnu povezanost sa stepenom dijastolne disfunkcije.

Dom zdravlja Doljevac, Doljevac¹
Klinički centar Niš
Institut za javno zdravlje Niš²
Dom zdravlja Despotovac, Despotovac³

Originalni naučni rad
Original study
UDK 616.831-005.1-036.8
DOI: 10.2298/MPNS1202023A

RAZLIKE U ISHODU BOLESTI IZMEĐU OBOLELIH OSOBA S PRVIM I PONOVNIM MOŽDANIM UDAROM NAKON DVE GODINE PRAĆENJA

DIFFERENCES IN THE OUTCOME OF DISEASE BETWEEN PATIENTS DIAGNOSED WITH 1st AND RECURRENT STROKE AFTER TWO YEARS OF MONITORING

Ivan ANTIĆ^{1,3}, Branislav PETROVIĆ² i Nataša RANČIĆ²

Sažetak – Moždani udar je najčešći neurološki poremećaj i najčešći uzrok teškog invaliditeta. Cilj rada bio je da se utvrdi incidencija moždanog udara i recidiva ove bolesti u populaciji Opštine Doljevac, kao i razlike između ove dve grupe obolelih osoba u ishodu bolesti i u dijagnozi prvog i ponovnog moždanog udara. Sprovedeno je prospektivno ispitivanje, a studija je obuhvatila sve obolele s prvim i ponovnim moždanim udarom u Opštini Doljevac (19 529 stanovnika) od 2004. do 2008. godine, praćenih dve godine od nastanka oboljenja. U posmatranom periodu obolelo je ukupno 380 osoba, 182 (47,89%) muškog i 198 (52,10%) ženskog pola. Ukupna standardizovana stopa incidencije moždanog udara bila je 270,20, a recidiva 42,03. Kod obolelih s prvim moždanim udarom registrovan je veći broj preživelih osoba ($\chi^2=3,99$; $p=0,04$), kao i osoba s recidivom u jednogodišnjem ($\chi^2=5,29$; $p=0,02$) i dvogodišnjem ($\chi^2=7,72$; $p=0,00$) periodu od nastanka oboljenja. Kod osoba s recidivom registrovana je veća potreba za pružanjem medicinske pomoći u kućnim uslovima ($\chi^2=4,97$; $p=0,02$), kao i veći jednomesečni ($\chi^2=12,09$; $p=0,00$) i jednogodišnji letalitet ($\chi^2=9,03$; $p=0,00$). Kod osoba s recidivom nije bilo razlike u dijagnozi između prvog i ponovnog moždanog udara ($p>0,05$). Studija je pokazala da ne postoje statističke razlike u incidenciji između prvog i ponovnog moždanog udara među polovima ($p>0,05$). Kod osoba s prvim moždanim udarom registrovan je jači nagon za preživljavanjem i učestala pojava recidiva, a kod osoba s recidivom registrovan je veći mortalitet.

Cljučne reči: Moždani udar; Incidenca; Dijagnoza; Moždani udar + epidemiologija; Moždani udar + mortalitet; Moždani udar + komplikacije; Muško; Žensko

Uvod

Neurološki poremećaji uobičajeni su u svetu, bez obzira na rasu, nacionalnost, starost, pol, obrazovanje ili socijalni status. Oni su glavni uzrok ljudske patnje i smrti. Teret neuroloških poremećaja u zajednici obično snosi deo stanovništva starije od 65 godina. Prema najnovijim podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO), milijardu stanovnika u svetu (jedan od šest ljudi) boluje od neuroloških poremećaja, a godišnje ih umre oko 6,8 miliona (jedan od hiljadu ljudi). U Evropi je, po procenama, u 2004. godini ekonomska cena neuroloških oboljenja bila oko 139 milijardi evra [1].

U poređenju s drugim bolestima, moždani udar (MU) najčešći je neurološki poremećaj i najčešći uzrok teškog invaliditeta [1]. Prema najnovijim podacima SZO, u svetu od ukupnog broja obolelih od moždanog udara (15 miliona) godišnje umre trećina to jest pet miliona ljudi, dok još toliko njih nastavlja život s različitim stepenom invaliditeta, opterećujući tako porodicu i celokupnu zajednicu [2].

SZO predviđa da će se na globalnom nivou povećati DALI (kombinovani pokazatelj prevremene smrtnosti i nesposobnosti) od moždanog udara sa 38 miliona u 1990. na procenjenih 68 miliona u 2020. godini [2].

Istraživanja u genetici moždanog udara pokazala su napredak u prevenciji i tretmanu ove neurološko-vaskularne bolesti. Brz razvoj u dijagnostici, pre svega upotreba magnetne rezonancije (MR) i kompjuterizovane tomografske angiografije, omogućio je rano otkrivanje promena na krvnim sudovima mozga i prime-

nu savremene terapije u okviru preporučenog vremenskog intervala od oboljenja [1].

Kod osoba obolelih od moždanog udara registrovan je visok stepen mortaliteta, a najviši je u prvih mesec dana bolesti, čak do 16% [3]. Ne samo što je reč o bolesti s visokim stepenom mortaliteta nego je podjednako ozbiljno i to što ovo neurološko oboljenje prati i najviši stepen invaliditeta [4]. Pretpostavlja se da polovina obolelih nastavlja život s različitim stepenom invalidnosti – trećina bolesnika ima lak funkcionalni deficit, trećina srednjetešku onesposobljenost, dok ostali imaju težak invaliditet [5,6]. Rana, organizovana i jasno orijentisana medicinska rehabilitacija nakon moždanog udara daje korisne rezultate i kontinuirano funkcionalno poboljšanje, te većini osoba koje su bile žrtve MU omogućava povratak aktivnom nezavisnom životu u zajednici i doprinosi njegovom kvalitetu [7].

Moždani udar karakteriše ponovno javljanje. Stopa ponavljanja na kraju prve godine iznosi 10–18%, na kraju druge godine 16–26%, a nakon treće godine 20–34%. Tokom pet godina trećina bolesnika nakon prvog doživljava ponovni moždani udar. Najčešće se ponavljaju aterosklerotički infarkti mozga, zatim hemoragije mozga, a najređe mali lakunarni infarkti [6,8].

Kod osoba s recidivom moždanog udara registrovan je veći broj umrlih i viši stepen invaliditeta nego kod onih s prvim registrovanim MU, u istom periodu od nastanka oboljenja [9].

U Srbiji, kao i u drugim istočnoevropskim zemljama, zatim onima nastalim od republika bivšeg Sovjetskog Saveza i nerazvijenim zemljama incidencije od cerebrovaskularnih bolesti još uvek su u po-

Skraćenice

SZO	– Svetska zdravstvena organizacija
MU	– moždani udar
DALI	– <i>Disability-adjusted life years</i>
MR	– magnetna rezonancija
CT	– kompjuterizovana tomografija
SAD	– Sjedinjene Američke Države
CVB	– cerebrovaskularne bolesti
CVD	– <i>Cerebrovascular diseases</i>
MONICA	– <i>Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Diseases</i>
WHO	– <i>World Health Organisation</i>

rastu. No, početkom XXI veka ipak je stagnirao broj umrlih od kardiovaskularnih bolesti (CVB) u Republici Srbiji [10]. Prema podacima ambulatno-dispanzerskih službi, u Srbiji oko 23 000 ljudi godišnje oboli od CVB odnosno svaki 313. stanovnik [11].

Epidemiološke studije u zapadnim zemljama pokazale su znatno snižavanje stope obolevanja od CVB u poslednjih pet decenija, a najniže stope incidencije registrovane su u Švajcarskoj i SAD [8].

Cilj rada bio je da se precizno utvrdi učestalost MU i recidiva ove bolesti u populaciji Opštine Doljevac od 2004. do 2008. godine. Trebalo je da se utvrde osnovne epidemiološke karakteristike obolelih osoba s prvim i ponovnim moždanim udarom, zatim razlike između ove dve grupe obolelih u 30-dnevnom, jednogodišnjem i dvogodišnjem letalitetu, stepenu invaliditeta kod preživelih, zavisnosti od tuđe nege i pomoći, kao i ponovnom javljanju moždanog udara nakon dve godine praćenja. Takođe, trebalo je ispitati razlike u dijagnozi/tipu prvog i ponovnog MU kod osoba s recidivom bolesti.

Materijal i metode

Sprovedeno je populaciono prospektivno ispitivanje, a istraživanjem su bile obuhvaćene sve osobe obolele od moždanog udara (s prvim i ponovnim moždanim udarom) u Opštini Doljevac od 2004. do 2008. godine, čija je dijagnoza verifikovana na Neurološkoj klinici u Nišu, dok su njihov prvi tretman i dalje lečenje bili obavljani u službama Doma zdravlja u Doljevcu. Opština Doljevac nalazi se u jugoistočnom delu Srbije, ruralnog je tipa i ima 19 592 stanovnika. Podaci o obolelim osobama dobijeni su na osnovu dijagnoze upisane u zdravstveni karton i istorije bolesti, statističkih podataka o hospitalizaciji i obolevanju, a ostali popunjavanjem epidemiološkog upitnika kojim su, osim osnovnih demografskih podataka, prikupljani i oni o vremenu postavljanja dijagnoze bolesti, ishodu bolesti, stepenu invalidnosti, potrebi za daljom medicinskom pomoći, kao i dijagnozi, broju i vremenu nastanka prethodnih MU. Obolele osobe praćene su tokom dve godine od nastanka bolesti. Svi preživeli pacijenti bili su pozvani da učestvuju u strukturisanom telefonskom intervjuu, a pojedine je autor lično anketirao ukoliko nisu imali telefon, ni fiksni ni mobilni, ili usled težine bolesti. U intervjuu su registrovani podaci o ponovnom moždanom udaru i stepenu onesposobljenosti. Ukoliko pacijent nije mogao da učestvuje u intervjuu zbog invaliditeta, informacija je dobijena od staratelja. Za

utvrđivanje stepena onesposobljenosti korišćena je modifikovana Rankinova skala onesposobljenosti [12]. Lakšu invalidnost obuhvatio je prvi i drugi stepen Rankinove skale onesposobljenosti, ove osobe bile su nezavisne u svakodnevnim životnim aktivnostima. Srednju invalidnost obuhvatio je treći stepen Rankinove skale, ove osobe su samostalne u hodu, ali im je potrebna pomoć u oblačenju ili higijeni. Tešku invalidnost obuhvatio je četvrti i peti stepen Rankinove skale, ove osobe ne mogu da hodaju bez tuđe pomoći ili su vezane za postelju i iziskuju neprekidnu negu i pažnju. Kod osoba s već doživljenim moždanim udarom sagledan je telesni ili duševni hendikep nakon prethodnog, kao i posle ponovljenog moždanog udara. Dijagnoza je utvrđivana na osnovu neuroloških pregleda, CT i MR pregleda, kao i na osnovu ultrazvučnog pregleda krvnih sudova vrata. Za utvrđivanje recidiva MU korišćen je klinički dokaz o iznenadnom pogoršanju neurološkog deficita u odnosu na prethodne fokalne lezije vaskularnog porekla, koji su nastao nakon više od 21 dana od prvog moždanog udara. Svaki ponovljeni moždani udar klasifikovan je kao ishemijski, hemoragični ili neodređenog porekla, i to na osnovu neurološkog nalaza, CT i MR pregleda.

Izračunate su nestandardizovane i standardizovane stope morbiditeta, a podaci o populaciji dobijeni su iz popisa od 2002. godine. Stope incidencije računane su na 100 000 stanovnika, standardizacija je vršena direktnom metodom na osnovu standardne populacije Evrope, po Segiju. Podaci o broju obolelih dobijeni su na osnovu uvida u medicinsku dokumentaciju Doma zdravlja u Doljevcu, Klinike za neurologiju Kliničkog centra u Nišu i Instituta za javno zdravlje u Nišu. Za dobijanje validnih podataka o letalitetu, osim tri navedene zdravstvene ustanove, korišćeni su i podaci mrtvozorničke i matičarske službe Opštine Doljevac. Podaci o obolevanju i ishodu bolesti prikazani su tabelarno i grafički. Razlike u obolevanju i ishodu bolesti ispitane su statističkim testovima signifikantnosti (χ^2 testom, Fišerovim testom egzaktno verovatnoće).

Rezultati

U Opštini Doljevac je od 2004. do 2008. godine od bolesti krvnih sudova mozga obolelo ukupno 380 osoba, od kojih su 182 (47,89%) bile muškog, a 198 (52,10%) ženskog pola. Od ukupnog broja obolelih bilo je 66 (17,36%) osoba s ponovnim moždanim udarom, 32 (48,48%) obolele osobe s recidivom bile su muškog, a 34 (51,51%) ženskog pola.

Prosečna standardizovana godišnja stopa obolevanja muškaraca bila je 283,94 a žena 261,16, dok je ukupna prosečna standardizovana stopa obolevanja od CVB iznosila 271,75. Standardizovane stope incidencije muškaraca bile su više u 2004, 2006. i 2008. godini, dok su kod žena više stope incidencije registrovane u 2005. i 2007. godini, ali među polovima nije bilo statistički bitne razlike u obolevanju (χ^2 : $p > 0,05$). Statistički bitna razlika nije postojala ni među ukupnim standardizovanim stopama obolevanja registrovanim u posmatranim godinama (χ^2 : $p > 0,05$) (**Tabela 1**).

Tabela 1. Broj obolelih i standardizovane stope incidencija (1/100 000) moždanog udara osoba s prvim i ponovnim moždanim udarom u Opštini Doljevac od 2004. do 2008. godine

Table 1. The number of patients and standardized incidence rates (1/100,000) of stroke among patients with first and recurrent stroke in the Doljevac district in the period from 2004 to 2008

Godina/Year	Pol/Sex	Broj obolelih/Number of patients		Standardizovana stopa inciden- cije*/Standardized incidence rate*	
		Ukupno broj/Total number	S recidivom/With recurrences	Ukupno*/Overall rate	S recidivom*/With recurrences
2004.	Muškarci/Men	38	8	296,96	54,74
	Žene/Women	34	8	222,61	41,18
	Ukupno/Total	72	16	251,98	48,74
2005.	Muškarci/Men	33	6	261,07	43,22
	Žene/Women	39	7	261,65	39,92
	Ukupno/Total	72	13	251,98	42,36
2006.	Muškarci/Men	36	7	288,50	45,13
	Žene/Women	42	9	288,10	51,63
	Ukupno/Total	78	16	280,20	49,11
2007.	Muškarci/Men	34	6	272,70	48,87
	Žene/Women	46	5	303,60	26,49
	Ukupno/Total	80	11	286,90	36,07
2008.	Muškarci/Men	41	5	299,98	35,83
	Žene/Women	37	5	260,89	28,63
	Ukupno/Total	78	10	280,20	31,90
Ukupno	Muškarci/Men	182	32	283,94	46,02
Total	Žene/Women	198	34	261,16	39,38
	Ukupno/Total	380	66	270,20	42,59

U posmatranom periodu ukupna standardizovana stopa incidencije recidiva moždanog udara u opštoj populaciji iznosila je 42,59, kod muškaraca 46,02 a kod žena 39,38. Među polovima nije bilo statistički bitne razlike u pojavi recidiva MU (χ^2 : $p>0,05$) (**Tabela 1**).

Od 2004. do 2008. godine trend incidencije od MU u populaciji stanovništva Opštine Doljevac pokazao je porast ($9,136x+242,84$), devet novoobolelih, u ženskoj populaciji porast ($11,851+231,82$), za 12 novoobolelih i u muškoj populaciji ($1,767x+278,54$), godišnje dva novoobolela na 100 000 stanovnika (**Tabela 1**).

U posmatranom periodu trend incidencije recidiva MU u opštoj populaciji pokazao je pad ($-3,997x + 49,129$), za četiri obolela, kod žena smanjenje ($-3,853x+49,129$), za četiri obolele, dok je u muškoj populaciji trend bio neznatno manji ($-3,217x+55,29$), za tri obolela na 100 000 stanovnika (**Tabela 1**).

U populaciji starijoj od 30 godina standardizovana stopa morbiditeta u istom periodu bila je viša i iznosila je 271,98, kod muškaraca 289,04 a kod žena 262,16 (**Tabela 2**).

Najveći rizik za obolevanje kod osoba oba pola registrovan je kod onih starijih od 75 godina. Stope obolevanja muškaraca više su u najmlađim i najstarijim uzrasnim grupama, dok su u ostalim grupama stope incidencije žena više nego one kod muškaraca (**Tabela 2**). Prosečna starost obolelih osoba bila je 69,10 godina, muškaraca 68,12 a žena 70,08 godina.

Od ukupnog broja obolelih lica mlađi od 65 godina učestvuju sa 26% (**Tabela 2**).

U populaciji starijoj od 30 godina standardizovana stopa recidiva MU u opštoj populaciji iznosila je 42,03, kod muškaraca 45,83 a kod žena 37,79 (**Tabela 2**). Prosečna starost osoba s recidivom MU bila je 73,81 godinu, muškaraca – 72,63, žena – 75 godina.

Kod oba pola najviše umrlih registrovano je u prvom mesecu od oboljenja. Kod osoba s recidivom registrovan je dvaput veći letalitet tokom godinu dana, ($\chi^2=9,03$, $p=0,02$) 2,88 puta veći rizik od letalnog ishoda tokom mesec dana, kao i 2,73 puta veći tromesečni letalitet nego kod osoba s prvim moždanim udarom. Veći broj umrlih osoba s recidivom nego onih s prvim MU registrovan je i tokom dve godine od oboljenja (χ^2 : $p<0,05$). Polne razlike u pogledu letaliteta među osobama s prvim i ponovnim MU nije bilo (χ^2 : $p>0,05$) (**Tabela 3**).

Kod osoba s prvim moždanim udarom registrovan je 1,61 put veći nagon za preživljavanjem nego kod onih s recidivom moždanog udara nakon dve godine praćenja (**Tabela 4**).

Kod preživelih osoba s prvim moždanim udarom registrovano je više obolelih (2,93 puta veći broj) s lakšim invaliditetom nego kod onih s recidivom, čiji broj nije statistički značajan ($\chi^2=3,26$; $p=0,07$). Kod osoba s recidivom registrovano je više osoba sa srednjim i teškim invaliditetom nego kod onih s prvim moždanim udarom, ali statistička razlika nije nađena ($p>0,05$) (**Tabela 4**).

Osobe s prvim MU nakon oboljenja češće su se javljale lekaru, išle u dnevnu bolnicu i bile na više kontrolnih pregleda nego osobe s recidivom, ali bitna statistička razlika nije nađena ($\chi^2=1,43$; $p=0,023$). Kod osoba s recidivom registrovana je 2,69 puta veća potreba za pružanjem medicinske pomoći u kućnim uslovima nego kod onih s prvim moždanim udarom ($\chi^2=4,97$; $p=0,02$) (**Tabela 4**).

U posmatranom periodu od dve godine nakon oboljenja, pojava recidiva MU bila je češća kod obolelih osoba s prvim MU nego kod onih s ponovnim MU ($\chi^2=5,29$, $p=0,02$). Tokom tri meseca od oboljenja najčešća je bila pojava recidiva kod osoba s prvim MU, dok je od

Tabela 2. Stope incidencije (1/100 000) obolelih osoba s prvim i ponovnim moždanim udarom prema polu i uzrastu u Opštini Doljevac od 2004. do 2008. godine

Table 2. Incidence rates (1/100000) of the patients with first and recurrent stroke in the Doljevac district according to sexes in the period from 2004 to 2008.

Uzrast/Age	Stopa incidencije/Incidence rate					
	Ukupno/Overall rate			S recidivom/With recurrences		
	Muškarci Men	Žene Women	Ukupno Total	Muškarci Men	Žene Women	Ukupno Total
30–34	31,10	0,00	15,98	0,00	0,00	0,00
35–39	57,88	65,25	61,34	0,00	0,00	0,00
40–44	115,94	111,31	113,91	0,00	0,00	0,00
45–49	137,17	155,27	145,66	0,00	0,00	0,00
50–54	236,53	347,00	286,53	0,00	0,00	0,00
55–59	376,71	361,14	369,68	68,49	0,00	36,96
60–64	514,28	577,50	544,91	114,28	91,18	103,09
65–69	675,24	674,76	674,98	128,61	188,93	161,40
70–74	1.442,92	1.510,06	1.488,20	434,8	201,34	290,38
75–79	2.380,95	1.851,85	2.066,11	476,19	601,85	550,96
80+	4.145,07	2.795,69	3.347,45	414,05	430,10	423,72
Ukupno/Total (30+)	363,27*	415,09*	389,16*	63,87*	71,27*	67,59*
Standardizovana stopa (30+)**	289,04**	262,16**	271,98**	45,83**	37,79**	42,03**

Nestandardizovana stopa/ Non-standardized rate

** Prema standardnoj populaciji Evrope/**According to the standard population of Europe

Tabela 3. Letalitet od moždanog udara
Table 3. Lethality due stroke

Oboleli Patients	Letalitet/Lethality							
	Tokom jednog meseca During the period of 1 month		Tokom tri meseca During the period of 3 months		Tokom jedne godine During the period of 1 year		Tokom dve godine During the period of 2 years	
	Broj/No.	%	Broj/No.	%	Broj/No.	%	Broj/No.	%
S prvim moždanim udarom/With the first stroke								
Muškarci/Men (150)	19	12,66	21	14,00	36	23,33	41	27,33
Žene/Women (164)	23	14,02	26	15,85	39	23,78	47	28,65
Ukupno/Total (314)	42	13,37	47	14,96	75	23,88	88	28,02
S recidivom/With recurrences								
Muškarci/Men (32)	13	40,62	13	40,62	16	50,00	18	56,25
Žene/Women (34)	14	41,17	15	44,11	17	50,00	19	55,85
Ukupno/Total (66)	27	40,90	28	42,42	33	50,00	37	56,05
Ukupno/Total								
Muškarci/Men (182)	32	17,58	34	18,68	52	28,57	59	32,41
Žene/Women (198)	37	18,68	41	20,70	56	28,28	66	33,33
Ukupno/Total (380)	69	18,15	75	19,73	109	28,68	127	33,42

početka četvrtog do kraja dvanaestog meseca od oboljenja pojava recidiva bila nešto reda, ali statističke razlike nije bilo ($p>0,05$). U drugoj godini od oboljenja registrovana je znatno reda pojava recidiva nego u prvoj godini kod osoba s prvim MU ($\chi^2=26,03$; $p=0,00$) (Tabela 5).

Prikaz obolelih osoba, prema dijagnozi, osoba s prvim MU i osoba koje su u trenutku ispitivanja doživele ponovni MU dat je u Tabeli 6. Za najviše obolelih osoba s recidivom kao razlog za prvi MU navodi se *infarctus cerebri* 163 (66,66%), *haemorrhagia ce-*

Tabela 4. Oporavak, invalidnost i zavisnost od tuđe nege i pomoći preživelih osoba s moždanim udarom nakon dve godine praćenja
Table 4. Recovery, disability, and the dependance on other people's healthcare and help among patients who had suffered stroke after two years of monitoring

Obolele osobe Patients	S prvim moždanim udarom/With the first stroke		S recidivom With recurrences		Ukupno obolelih Total number of patients							
	M/M (150)	Ž/F (164)	M/M (32)	Ž/F (34)	M/M (182)	Ž/F (198)						
	Broj/No%	Broj/No%	Broj/No%	Broj/No%	Broj/No%	Broj/No%						
Preživele osobe/Survivals	105	70,00	117	71,34	14	43,75	15	44,11	119	65,38	132	66,66
Potpuni oporavak Complete recovery	34	22,66	32	19,51	0	0,00	0	0,00	34	18,68	32	16,16
Invalidnost/Disability	71	47,44	85	51,82	14	37,50	15	44,11	85	46,70	100	50,50
Lak funkcionalni deficit Mild functional deficit	28	39,43	35	41,17	2	14,31	2	13,34	30	35,29	37	37,00
Srednje teška onesposobljenost/Moderate disability	24	33,80	27	31,76	6	42,95	6	40,00	30	35,29	33	33,00
Težak invaliditet Severe disability	19	26,76	23	27,05	6	42,94	7	46,76	25	29,41	30	30,03
Zavisnost od tuđe nege i pomoći/Dependence on other people's care and help	28	26,66	35	29,91	2	14,28	2	13,33	30	25,21	37	28,03
Dalji tretman u dnevnoj bolnici/Further treatment in the form of a daily hospital	35	33,33	40	34,18	12	37,05	11	2,35	43	6,13	48	36,36
Medicinska pomoć u kući obolelog/Medical care in the patient's home	8	7,61	10	8,54	4	28,66	5	3,33	12	0,08	15	11,36
Potrebno dostavljanje hrane obolelim samcima/Necessary food delivery to patients who are single												

Tabela 5. Recidivi moždanog udara
Table 5. Stroke recurrences

Oboleli Patients	Recidivi moždanog udara/Stroke recurrence							
	Tokom tri mese- ca/During the period of 3 months		Od 4. do kraja 12. meseca/From 4th to the end of the 12th month		Tokom jedne godine/During the period of 1 year		Tokom dve godine/During the period of 2 years	
	Broj/No.	%	Broj/No.	%	Broj/No.	%	Broj/No.	%
S prvim moždanim udarom/With the first stroke								
Muškarci/Men (150)	11	7,33	9	6,00	20	13,33	24	16,00
Žene/Women (164)	11	6,70	10	6,09	21	12,85	24	14,63
Ukupno/Total (314)	22	7,01	19	6,05	41	13,05	48	15,28
S recidivom/With recurrences								
Muškarci/Men (32)	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Žene/Women (34)	0	0,00	1	2,94	1	2,94	1	2,94
Ukupno Total (66)	0	0,00	1	1,51	1	1,51	1	1,51
Ukupno obolelih/Total number of patients								
Muškarci/Men (182)	11	6,04	9	4,94	20	10,98	24	13,18
Žene/Women (198)	11	5,55	11	5,55	22	11,11	25	12,62
Ukupno/Total (380)	22	5,78	21	5,52	42	11,05	49	12,89

rebri 161 (16,66%), *apoplexia cerebri* 164 (6,06%) i *haemorrhagia subarahnoidalis* (6,06%), a kod 4,4% ispitanika zbog nedostatka potrebne dokumentacije nije utvrđena prethodna dijagnoza i tip cerebrovaskularnog događaja. Statističke razlike po tipu dijagnoze između prvog i ponovnog MU kod obolelih osoba nije bilo ($p>0,05$). Kod osoba s prvim moždanim udarom najviše obolelih među oba pola ima dijagnozu *infarctus cerebri* – 68,81%, i *haemorrhagia cerebri* – 14,31%.

Tabela 6. Zastupljenost obolelih među polovima, prema dijagnozi, kod osoba s prvim i ponovnim moždanim udarom i prethodna dijagnoza obolelih osoba s recidivom

Table 6. Distribution of patients of both sexes diagnosed with the first and recurrent stroke, as well as initially diagnosed with recurrences

Dijagnoza Diagnosis	Oboleli s prvim moždanim udarom		Oboleli s recidivom									
	Patients diagnosed with the first stroke		Sadašnja dijagnoza		Prethodna dijagnoza							
	Muškarci	Žene	Muškarci	Žene	Muškarci	Žene						
	Men	Women	Men	Women	Men	Women						
	Broj/No.	% Broj/No.	% Broj/No.	% Broj/No.	% Broj/No.	% Broj/No.						
Subarahnoidalna hemoragija (160)	11	7,33	14	8,53	2	6,25	3	8,82	2	6,25	2	5,88
Haemorrhagia cerebri (161)	21	14,00	24	14,63	4	12,50	6	17,64	4	12,50	5	14,70
Infarctus cerebri (163)	104	69,33	112	68,29	22	68,75	23	67,64	22	68,75	22	64,70
Apoplexia cerebri (164)	7	4,66	6	3,65	2	6,25	2	5,88	1	3,12	3	8,82
Ostalo/Other	7	4,66	8	4,87	2	6,25	1	2,94	1	3,12	1	2,94
Nije poznato	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	6,25	1	2,94
Unknown	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	6,25	1	2,94
Ukupno/Total	150	100	164	100	32	100	34	100	32	100	34	100

Diskusija

Prema poslednjim podacima SZO, u svetu godišnje umire približno 17 miliona ljudi od CVB, pretežno od infarkta srca i moždanog udara. Moždani udar je odgovoran za 5,7 miliona smrtnih slučajeva godišnje u svetu, a od tog broja 87% smrtnih slučajeva je iz nerazvijenih i srednerazvijenih zemalja. Od ukupnog broja umrlih od moždanog udara u svetu godišnje bilo je tri miliona žena i nešto manje muškaraca, dva i po miliona [13].

U Srbiji je u 2006. godini od bolesti srca i krvnih sudova umrlo 58 925 osoba. Bolesti srca i krvnih sudova su 2006. godine u Republici Srbiji u strukturi mortaliteta činile više od polovine svih smrtnih ishoda (57,3%). Učešće MU u ukupnom mortalitetu od svih bolesti srca i krvnih sudova bilo je 29% [9,10,14].

Incidenca MU različita je od zemlje do zemlje, te u Zapadnoj Evropi ona godišnje iznosi 100–200 a u Istočnoj Evropi 300–400 slučajeva na 100 000 stanovnika [15]. Podaci iz projekta MONICA (*Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Diseases*) Svetske zdravstvene organizacije pokazuju da u svetu prosečna godišnja incidenca moždanog udara među muškarcima iznosi od 137 do 388 novoobolelih na 100 000 [16].

Prosečna standardizovana stopa incidencije MU u Americi 2001. godine bila je 145 na 100 000 stanovnika, kod muškaraca 174 a kod žena 122 [17]. Prema najnovijim epidemiološkim podacima, u Indiji se prosečna standardizovana stopa incidencije MU kretala od 150 do 250 na 100 000 stanovnika. U gradskoj populaciji Indije ta stopa se kretala do 150 na 100 000, dok je u indijskim seoskim područjima ta stopa bila viša i kretala se do 250 na 100 000 stanovnika [18].

Upoređujući podatke u Opštini Doljevac (270,20) sa podacima SZO, ova oblast se svrstava u područja sa relativno visokom stopom incidencije.

U poređenju s onima u Istočnoj Evropi, registrovana stopa obolevanja u Opštini Doljevac jeste niža, ali je ipak znatno viša nego u zapadnoevropskim zemljama. Dobijena stopa obolevanja od MU u Opštini Doljevac, kao pretežno ruralnoj sredini, skoro je identična s onom registrovanom u seoskim područjima Indije. U poređenju sa stopom obolevanja registrovanom 2001. godine u Americi (145), dobijena ukupna standardizovana stopa je 1,86 puta veća [17].

Nestandardizovana stopa incidencije CVB (389,16) u Opštini Doljevac veća je 1,2 puta od pretpostavljene nestandardizovane stope incidencije CVB (320) u Republici Srbiji [10].

Prema većini epidemioloških radova i podataka iz literature, incidencija moždanog udara veća je kod muškaraca nego kod žena, dok je mortalitet od CVB znatno veći kod žena [6,19,20]. Apperlos i saradnici su na osnovu 98 članaka i 59 referentnih studija iz 19 zemalja s pet kontinenta, koji sadrže informacije o polnoj specifičnosti obolevanja od MU, dobili podatak da je prosečna starost muškaraca u trenutku prvog MU bila 68,6 a žena 72,9 godina. Stope incidencije kod muškaraca bile su 33% više nego kod žena, s velikom razlikom incidencije u pogledu polova u uzrasnim grupama i u posmatranim populacijama. Pokazalo se da je prosečni jednomesečni letalitet od MU veći kod žena, sa smrtnošću od 24,7%, nego kod muškaraca – 19,7%, i s velikom varijabilnošću letaliteta među polovima u posmatranim studijama [19].

U toj studiji, standardizovane stope incidencije MU i recidiva ove bolesti takođe su bile više kod muškaraca nego kod žena. Prosečna starost obolelih muškaraca bila je 68,12 a žena 70,08 godina, što je u okvirima proučenih studija iz sveta [19].

U studiji Petrea i saradnika, žene su takođe bile znatno ($p < 0,001$) starije u trenutku oboljenja (žene 75,1 a muškarci 71,1 godinu). Kod muškaraca stope incidencije bile su više u uzrastu 45–84 godine, a kod žena u najstarijoj uzrasnoj grupi – preko 85 godina [20]. Više stope incidencije starijih muškaraca zabeležene su i u Roterdamskoj studiji, gde je naveden porast stope incidencije kod oba pola s godinama [21]. U ovim studijama nije pronađena znatna razlika među polovima u pogledu težine i invaliditeta od MU, dok su stope letaliteta bile više kod žena [20]. U studiji Feigina i saradnika registrovana je velika smrtnost u prvom tromesečju i prvog godini, što je u skladu sa istraživanjem u našoj studiji, gde je zabeležena neznatno manja smrtnost u prvom tromesečju [17].

U našoj studiji, letalitet osoba s prvim MU u posmatranom periodu bio je veći kod žena nego kod muškaraca. Dobijene vrednosti letaliteta za mesec dana od MU kod oba pola u granicama su vrednosti 59 epidemioloških studija iz celog sveta navedenih u metastudiji Apperlosa i saradnika [19]. Stope letaliteta osoba s recidivom bile su duplo više nego kod bolesnika s prvim MU, što je u saglasnosti s podacima iz drugih istraživanja [20].

U radu Jerrgensena i saradnika, smrtnost pacijenata s recidivom bila je skoro duplo veća nego kod osoba s prvim MU. Kod osoba s recidivom registrovana je veća funkcionalna invalidnost [22].

Prema podacima Američke nacionalne asocijacije za moždani udar, 30-dnevni kumulativni rizik za nastanak ponovnog MU iznosio je 3–10%, jednogodišnji 5–14%, a petogodišnji 25–40% [23]. U studiji Mohana i saradnika, kumulativni rizik za nastanak recidiva u prvoj godini od oboljenja iznosio je 7% [24] a u studiji Eriksonea i saradnika 14% [25]. U kohortnoj studiji Modrega, koja je obuhvatila 425 bolesnika s prvim moždanim udarom (praćenih pet godina od nastanka oboljenja), letalitetni kumulativni rizik bio je 16% na 30 dana, 30% na godinu dana i 48% na pet godina, a kumulativni rizik za nastanak recidiva bio je 2,1% na 30 dana, 9,5% na godinu dana i 26% na pet godina [3]. U japanskoj kohortnoj studiji, petogodišnja kumulativna stopa ponavljanja bila je 35,3% a desetogodišnja 51,3% [26].

U ovoj studiji, od ukupnog broja obolelih osoba, 66 (17,36%) ispitanika bilo je s recidivom MU u opštoj populaciji, što je manje od procentualne zastupljenosti onih s recidivom na godišnjem nivou u Americi, a koji se kreće oko 20% odnosno 200 000 obolelih s recidivom na godišnjem nivou [27].

Kod preživelih osoba registrovan je različit stepen invalidnosti, od lakog do teškog invaliditeta. Istraživanje Petrea i saradnika [20], bazirano na podacima Framinghamske studije, ukazalo je na višu stopu invaliditeta u akutnoj fazi kao i posle tri i šest meseci od MU kod žena nego kod muškaraca ($p < 0,01$).

U studiji Modrega i saradnika, funkcionalni status pacijenata s ponovnim moždanim udarom bio je gori nego kod onih s prvim moždanim udarom [3].

U našoj studiji, 26,69% preživelih ispitanika zahtevalo je nakon moždanog udara dalji tretman u dnevnoj bolnici, 36,25% ispitanik želeo je medicinsku pomoć u kućnim uslovima, dok je 10,75% ispitanika koji žive sami imalo potrebu da im rodbina i staratelji dostavljaju hranu. U Lydenovom radu oko 40% obolelih zahtevalo je dalji tretman u dnevnoj bolnici, 40% obolelih želeo je stručno-medicinsku pomoć u svojoj kući a 14% bolesnika koji žive sami imalo je potrebu da im se dostavlja hrana u kuću [28].

U toj studiji, većina obolelih osoba s recidivom MU u posmatranoj populaciji ima dijagnozu *infarctus cerebri* i *haemorrhagia cerebri*. Gledano u celini, nije bilo statističke razlike u dijagnozi između prethodnog i ponovnog MU.

U studiji Modrega i saradnika pokazano je da je moguće bilo koji šablon pri ponavljanju MU, mada postoji trend da se ponovni MU dogodi na istoj vaskularnoj teritoriji i od istog patohistološkog mehanizma [3].

U japanskoj kohortnoj studiji, desetogodišnje stope ponavljanja najviše su za subarahnoidalnu hemoragiju (70,0%) i intracerebralnu hemoragiju (55,6%), a najmanje za infarkt mozga 49,7%. Većina ponovnih subarahnoidalnih i intracerebralnih hemoragija javila se tokom godine dana, dok je mogućnost ponavljanja infarkta mozga rasla s godinama posmatranja [26].

U ovom radu potvrđena je početna hipoteza da ne postoje znatne razlike u dijagnozi između prvog i ponovnog moždanog udara kod obolelih osoba.

U ovom istraživanju opovrgnuta je početna hipoteza da ne postoje znatne razlike u ishodu, pojavi recidiva i zavisnosti od tuđe nege i pomoći između obolelih osoba s prvim MU i onih s recidivom, budući da je statistički dokazan ($p < 0,05$) viši stepen preživljavanja, kao i veća pojava recidiva kod osoba s prvim MU, dok je kod osoba s recidivom registrovana veća potreba za pružanjem medicinske pomoći u kućnim uslovima i veći letalitet.

Značaj ove studije je u tome što je u njoj detaljno obrađen ishod bolesti kod osoba obolelih od MU, dok se njen nedostatak ogleda u tome što je bio kratak period praćenja obolelih (dve godina od oboljenja), kao i to što nije uzet u obzir vremenski sled ponavljanja pojedinih tipova MU kod osoba s recidivom.

Zaključak

U poređenju sa stopama u Istočnoj Evropi, registrovana stopa obolevanja u Opštini Doljevac jeste niža, međutim, znatno je viša nego u Zapadnoj Evropi i Severnoj Americi. Kod osoba s recidivom registrovan je više od dvaput veći jednomesečni, tromesečni i jednogodišnji letalitet, kao i veća potreba za pružanjem zdravstvene pomoći u kućnim uslovima, dok je kod onih s prvim moždanim udarom bio izvesniji potpuni oporavak, preživljavanje i lakša funkcionalna onesposobljenost nakon oboljenja. Pojava recidiva bila je češća kod obolelih osoba s prvim moždanim udarom. Kod obolelih s recidivom moždanog udara nije bilo značajne statističke razlike u dijagnozi/tipu između prvog i ponovnog moždanog udara.

Literatura

1. Slankamenac P, Stefanović D, Žikić M. Neurologija danas. Med Pregl 2007;60(11-2):629-35.
2. WHO. Global burden of stroke. Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf
3. Modrego PJA, Mainar RA, Turull LA. Recurrence and survival after first-ever stroke in the area of Bajo Aragon, Spain: a prospective cohort study. 2004;224(1-2):49-55.
4. Warlow C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J, Sandercock R. Stroke. Lancet 2003;362:1211-24.
5. Anderson CS, Linto J. A population based assessment on the impact and burden of coregiving for long-term stroke survivors. Stroke 1995;26:843.
6. Živković M, Šternić N, Kostić SV. Ishemička bolest mozga. Beograd: Zavod za Udžbenike i nastavna sredstva; 2000.
7. Naumović N, Slankamenac P, Filipović D, Ivetić V, Tomašević Todorović S, Bošković K. Delovanje antagonista kalcijuma na moždanu ishemiiju. Med Pregl 2011;64(5-6):257-61.

8. Warlow CP. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1998;352(Supl 3):1.
9. Hardie K, Hankey GJ, Jamroznik K, Broadhurst JR, Anderson C. Ten-year risk of first recurrent stroke and disability after first-ever stroke in the perth community: stroke study. *Stroke* 2007;35:731-5.
10. Institut za javno zdravlje Kragujevac. Zdravlje Stanovništva Šumadijskog Okruga: analitička studija 1998-2008. Kragujevac: Institut za javno zdravlje; 2009.
11. Jakovljević Đ, Mićović P. Zdravstveno stanje i zdravstvene potrebe stanovništva Srbije. Beograd: Palgo centar; 2004.
12. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60: II. prognosis. *Scott Med J* 1957;2:200-15.
13. WHO. Gaining health. the european strategy for the prevention and control of noncommunicable diseases. Copenhagen: WHO; 2006.
14. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Strategija za prevenciju i kontrolu hroničnih nezaraznih bolesti Republike Srbije. Dostupno na: www.minzdravlja.info/.../Strategije/
15. Brainin M, Bornstein N. Acute neurological stroke care in Europe: results of the Stroke Care Inventory. *Eur J Neurol* 2000;7(1):5-10.
16. Thorvaldsen P, Kari Kuulasmaa K. Stroke trends in the WHO MONICA Project. *Stroke* 1997;3:500-6.
17. Feigin VL, Lawes CMM, Bennet DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20 th century. *Lancet Neurol* 2003;2:43-53.
18. Sridharan SE, Unnikrishnan JP, Sukumaran S, Sylaja PN, Dinesh Nayak S, Sankara Sarma P, et al. Incidence, types, risk factors, and outcome of stroke in a developing country. *Stroke* 2009;40:1212-8.
19. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex Differences in stroke epidemiology. *Stroke* 2009;40:1082-90.
20. Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, Kelly-Hayes M, Kase CS, Wolf A. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham Heart Study. *Stroke* 2009;40:1032-7.
21. Hollander M, Koudstaal PJ, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Breteler MM. Incidence, risk, and case fatality of first ever stroke in the elderly population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:317-21.
22. Jerrgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raschou HO, Olsen TS. Stroke recurrence. *Neurology* 1997;48:891-95.
23. National Stroke Association's Publications. Recovery after stroke: recurrent stroke. Available from: <http://www.stroke.org>
24. Mohan KM, Crichton SL, Grieve AP, Rudd AG, Wolf CDA, Heuschmann PU. Frequency and predictors for the risk of stroke recurrence up to 10 years after stroke: the South London Stroke Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(9):1012.
25. Eriksson SE, Olsson JE. Survival and recurrent strokes in patients with different subtypes of stroke: a fourteen-year follow-up study. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:171-80.
26. Hata J, Tanizaki Y, Kiyohaky Y, Kato I, Kubo M, Tanaka K, et al. Year recurrence after first ever stroke in a Japanese community: the Hisayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:368-72.
27. Shaya SF, El Khoury AC, Mullins D, Du D, Skolasky R, Fatodu H, et al. Drug therapy persistence and stroke recurrence. *Am J Manag Care* 2006;12:313-9.
28. Lyden P. Magnitude of the problem of stroke and significance of acute intervention. Proceedings of a national symposium on rapid identification and treatment of acute stroke; 1996 dec. 12-13. Bethesda: National Institutes of Health; 1997.

Summary

Introduction

A stroke is the most common neurological disorder, and the most common cause of severe disability. The aim of this study was to establish the incidence and recurrence of the stroke among the population of the Doljevac district, as well as the differences in the outcome of disease between the patients diagnosed with the first and recurrent stroke.

Material and Methods

A prospective examination was carried out, and the study included all patients with the first and recurrent stroke in the territory of the Doljevac district (population, 19529) in the period from 2004 to 2008, after two years of monitoring.

Results

During the observed period, the total number of the affected people was 380, of whom 182 (47.89%) were males, and 198 (52.10%) were females. The overall standardized incidence rate of the stroke was 270.20, and with recurrences – 42.03. Among the patients with the first stroke, we recorded a higher number of survivals ($\chi^2 = 3.99$;

$p=0.04$) and patients with recurrences in a one-year period ($\chi^2 = 5.29$; $p=0.02$), as well as in a two-year period ($\chi^2 = 7.72$; $p=0.00$) since the beginning of the disease. Among the patients with recurrences, we recorded a higher demand for medical help in home healthcare environment ($\chi^2 = 4.97$; $p=0.02$), and the higher one-month ($\chi^2 = 12.09$; $p=0.00$), and one-year lethality ($\chi^2 = 9.03$; $p=0.00$). Among the patients with recurrences, there were no differences in the diagnosis of the first and recurrent stroke ($p > 0.05$).

Conclusion

This study showed that there were no statistical differences in the incidence between the first and recurrent stroke between the sexes ($p > 0.05$). Among the patients with the first stroke, we recorded a higher tendency for survival, and frequent cases of recurrence, and among those with recurrences, the rate of mortality was higher.

Key words: Stroke; Incidence; Diagnosis; Stroke + epidemiology; Stroke + mortality; Stroke + complications; Male; Female

Rad je primljen 26. III 2011.

Prihvaćen za štampu 21. IV 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:1-2:23-29.

Klinički centar Srbije, Beograd
 Institut za anesteziju i reanimaciju¹
 Centar za kliničku farmakologiju²
 Medicinski fakultet Beograd³

Originalni naučni rad
Original study
 UDK 615.211.036:33
 DOI: 10.2298/MPNS1202030M

TROŠKOVI PRIMENE ANESTETIKA I DRUGIH LEKOVA U ANESTEZIJI

COSTS OF ANESTHETICS AND OTHER DRUGS IN ANESTHESIA

**Branislava M. MAJSTOROVIĆ¹, Dragana A. KASTRATOVIĆ², Branko D. MILAKOVIĆ¹,
 Srđan Z. MARKOVIĆ³, Miloš S. MIJAJLOVIĆ³ i Dragan S. VUČOVIĆ¹**

Sažetak – Lekovi su realni i transparentni troškovi lečenja, podložni proveru i promeni. Cilj ovog rada bio je da se izmeri i analizira potrošnja lekova u anesteziji u Kliničkom centru Srbije. Rad je deo petogodišnje (2005–2009) akademske, retrospektivno-prospektivne farmakoekonomske studije, četvrta faza. Računati su troškovi lekova u Institutu za anesteziju i reanimaciju Kliničkog centra Srbije kod svih anesteziranih bolesnika u 2006. godini. Podaci su iz baze zbirnih podataka Kliničkog centra Srbije, računati i analizirani pomoću metoda deskriptivne statistike uz korišćenje kompjuterskih programa *Microsoft Office Excel 2003* i *SPSS for Windows*. Za 33 187 opštih anestezija, 16 394 lokalne anestezije i 20 614 anestezioloških procedura utrošeno je 83 322 046,36 dinara (1 054 705,4 evra), što je 5,93% sredstava za lekove Kliničkog centra Srbije. Od toga je 57,8% upotrebljeno za anestezije (od čega su 1,2% lokalni anestetici) i mišićne relaksante i 42,2% za ostale lekove u anesteziji. Najviše je potrošeno u Urgentnom centru – 35,8%, kardiohirurgiji 11,9% i neurohirurgiji 10,9%. Nema prostora za racionalizaciju potrošnje lekova u anesteziji.

Ključne reči: Anestezija + ekonomija; Troškovi lekova; Opšta anestezija + ekonomija; Lokalna anestezija + ekonomija

Uvod

Tehnološki napredak i ekspanzija medicinske nauke uvode savremene metode lečenja koje su, po pravilu, skuplje od standardnih metoda lečenja. Farmaceutske kompanije su profitabilne organizacije, za razliku od medicinskih, koje to najčešće nisu. U Evropi socijalna politika ima dugu tradiciju [1]. Zato se stalnim reformama sistema zdravstvene zaštite čine napor da se omogući optimalno lečenje dostupno svim stanovnicima. Sprovodi se racionalizacija i prave izbore terapijskih protokola na temelju farmakoekonomskih procena. U uslovima ekonomske krize, administracija vrši dodatni pritisak na lekare da bi najracionalnije primenjivali sredstava namenjena zdravstvu. Za razliku od drugih troškova lečenja, lekovi i medicinski materijal čine realne i transparentne troškove u svakom procesu lečenja i kao takvi su izloženi stalnim zahtevima za njihovo smanjenje.

Anestezija, kao element kliničke podrške u svim hirurškim disciplinama, učestvuje u dijagnostici i lečenju mnogih bolesti. Pored opštih principa, razvila je i specifične principe za svaku oblast hirurške delatnosti. Anestezija se daje za elektivne (planirane) i hitne hirurške intervencije, na sekundarnom i tercijalnom nivou zdravstvene zaštite. Primena anestezije je najčešće jednokratna. Mnogobrojnost i različitost vrsta i tehnika anestezije dodatno komplikuje izračunavanje troškova njene primene.

Opšta anestezija se postiže pomoću kombinacije različitih grupa lekova: sedativa i hipnotika za narkozu ili odsustvo svesti, opijatnih ili drugih analgetika za prestanak bola i mišićnih relaksanata za paralizaciju poprečnogrugaste muskulature.

Lokalne anestezije se postižu primenom lokalnih anestetika, ne samo za izazivanje analgezije u hirur-

škom polju već i tradicionalno za smanjenje krvarenja u operativnom polju, kod visokospecijalizovanih hirurških intervencija u oftalmologiji i otorinolaringologiji [2,3].

Anesteziološke procedure su analgezije i sedacije tokom kontrolisane ventilacije na aparatima za disanje, zatim kontrolisana hipotenzija vazodilatatorima kao prevencija hirurškog krvarenja [4] i slično u jedinici za intenzivnu terapiju.

Mogu se kombinovati opšta i lokalna anestezija, kao i anesteziološka procedura (hipotenzija, hipertenzija) za istu hiruršku intervenciju, zavisno od opšteg stanja bolesnika i specifičnosti hirurške intervencije.

Lekovi koji se koriste u anesteziji su: opšti anestetici, lokalni anestetici, analgetici, antidoti opijata i benzodijazepina, mišićni relaksanti, adrenergična sredstva, supstituenti krvi, rastvori za intravensku primenu (za parenteralnu ishranu, za elektrolitni disbalans, rastvori elektrolita) i slično.

Anestetici – zbog reverzibilne depresije centralnog nervnog sistema i mišićni relaksanti – zbog reverzibilne mišićne paralize jesu lekovi s jakim dejstvom i koriste se pre, tokom i posle hirurške intervencije. Njihova primena je dozvoljena samo uz upotrebu aparata za anesteziju i/ili respiratora i seta za reanimaciju, u bolničkim uslovima, u operacionim salama i jedinicama za intenzivnu terapiju [5]. Anestetici pripadaju farmakoterapijskoj grupi lekova koji deluju na nervni sistem, a njihova neželjena dejstva se manifestuju u vidu depresije disanja i kardiovaskularnih efekata. Postoji mogućnost zloupotrebe u cilju adicije ili suicida [6]. Anestetici imaju međusobno (korisno) sinergističko dejstvo, što omogućava smanjenje doza i neželjenih efekata. Anestetici stupaju u reakciju s mnogim lekovima, poput oralnih

Skraćenice

ABC – Activity based costing
KCS – Klinički centar Srbije

antikoagulantnih lekova, estrogena, inhibitora monoamino oksidaze, litijuma, alkohola, inhibišući ili potencirajući njihova dejstva [5].

U studijama se navodi da se za lekove koji se koriste u anesteziji utroši 10–20% ukupnih bolničkih sredstava za lekove [7,8]. Anestetici obuhvataju 5% sredstava od ukupnih bolničkih sredstava za lekove [9]. Prema drugim studijama, za potrošnju anestetika, u sistemu tercijalne zdravstvene zaštite, izdvaja se 4,6% bolničkih sredstava za lekove odnosno 0,24% od ukupnih bolničkih sredstava [10] za sve lekove. Naša istraživanja su pokazala da je utrošak anestetika i drugih lekova u anesteziji bio 11% direktnih troškova u 2006. godini [11]. U istraživanju Kliničkog centra Srbije (KCS), koje je finansirala Evropska unija, ukupno je bilo izdvojeno 15,46% sredstava za sve lekove u odnosu na ukupne troškove lečenja u 2006. godini [12]. U istoj studiji nisu bili navedeni podaci za utrošak anestetika i drugih lekova koji se koriste u anesteziji.

Istraživanje, sprovedeno s ciljem racionalizacije bolničkih troškova, imalo je za cilj: 1. analizu potrošnje anestetika i drugih lekova koji se koriste u anesteziji, 2. poređenje s podacima o ukupnoj potrošnji lekova u KCS i 3. poređenje s podacima iz drugih studija.

Materijal i metode

Rad je deo petogodišnje (2005–2009) akademske (nekomercijalne), retrospektivno-prospektivne farmakoekonomske studije (četvrta faza). Prikazani su rezultati za 2006. godinu. Studija je urađena u skladu s direktivama Evropske unije [13], s dozvolom Etičkog komiteta (Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu). Računat je utrošak opštih anestetika: 1. halogenisanih ugljovodonika (halotan, izofluran, sevofluran); 2. opijatnih anestetika (fentanil, alfentanil, sufentanil, remifentanil); 3. drugih opštih anestetika (etomidat, propofol, azot-suboksid). Iz grupe lokalnih anestetika računat je utrošak amida: bupivakain, lidokain, kartikain, artikain, lidokain i lidokain s adrenalinom. Iz grupe opijatnih analgetika računat je utrošak fentanila, butorfanola i tramadola, a iz grupe hipnotika i sedativa utrošak derivata benzodijazepina midazolama. Od ostalih lekova koji deluju na nervni sistem računat je utrošak antiholinesteraze, neostigmin. Iz grupe mišićnih relaksanata računat je utrošak miorelaksansa s perifernim delovanjem, derivati holina: suksametonijum (sukcinilholin) i ostalih kvaternih jedinjenja amonijuma: pankuronijum-bromida, vekuronijuma, atrakurijum i rokuronijum. Iz grupe sredstva za zamenu krvi i perfuzionih rastvora računat je utrošak: 1. krvi i sličnih proizvoda (ljudski albumin, gelatinski polimerizat, hidroksietil skrob i natrijum-hlorid), 2. rastvora za parenteralnu ishranu (amino-kiseline, glukoza, elektroliti, lipidi), 3. rastvora za elektrolitni disbalans (natrijum, kalijum i kalcijum-hlorid, natrijum-hlorid 0,9%) i rastvora za osmotsku diurezu (manitol, izotonične ra-

stvore i rastvore elektrolita). Od ostalih lekova koji se koriste u anesteziji računat je utrošak antidota: protamin-sulfata, flumazenila i naltrekson-hidrohlorida. Troškovi primene anestetika i drugih lekova izračunati su prema cenama na dan popisa za 2006. godinu. Nisu analizirani troškovi primene krvi i antibiotika jer su te usluge u nadležnosti drugih službi [14].

Analizirana je distribucija anestetika i drugih lekova, primenjenih u Institutu za anesteziju i reanimaciju KCS, kod svih anesteziranih bolesnika. Institut za anesteziju i reanimaciju organizovan je tako da servisno pruža svoje usluge u matičnim hirurškim ustanovama u: Urgentnom centru, Poliklinici, Centru za opekotine, plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju i institutima za kardiovaskularne bolesti, bolesti digestivnog sistema, urologiju i nefrologiju, ginekologiju i akušerstvo, ortopedsku hirurgiju i traumatologiju, neurohirurgiju, oftalmologiju, otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju, plućne bolesti i tuberkulozu i endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma.

Istraživanu grupu činili su svi anestezirani bolesnici, oba pola, svih starosnih doba.

Podaci su prikupljeni iz baze podataka Instituta za anesteziju i reanimaciju, na osnovu zbirnih podataka odeljenja anestezije (**Tabela 1**). Nisu računati podaci o potrošnji kiseonika i azot-suboksida zbog centralizovane nabavke i njihove potrošnje preko centralnog sistema za gasove u KCS.

Numerički podaci su računati i analizirani pomoću metoda deskriptivne statistike uz korišćenje kompjuterskog programa *Microsoft Office Excel 2003* i *SPSS for Windows*.

Tabela 1. Distribucija troškova za anestetike i ostale lekove u Institutu za anesteziju i reanimaciju KCS u 2006. godini (% , RSD)

Table 1. Distribution of costs of anesthetics and other drugs in anesthesia at the Institute for Anesthesia and Reanimation, Clinical Center of Serbia, 2006.

Anestetici i drugi lekovi/Anesthetics and other drugs	%	RSD
Opijatni anestetici/Opioid anesthetics	2,7	2 265 636,81
Halogenisani ugljovodonici–Inhalacioni anestetici Inhalational anesthetics	22,3	18 616 084,30
Drugi opšti anestetici–Intravenski anestetici Other general anesthetics–Intravenous anesthetics	16,6	13 801 680,80
Lokalni anestetici/Local anesthetics	1,2	1 029 969,52
Mišićni relaksanti/Muscle relaxants	14,9	12 406 424,42
Ostali lekovi*/Other drugs	42,2	30 772 046,36
Ukupno RSD		83 322 046,36
Total in Euros	100	1 054 709,4

*Ostali lekovi koji se koriste u anesteziji detaljno su navedeni u metodologiji

*Other drugs used in anesthesia are mentioned in methodology

Rezultati

Za primenu 33 187 opštih anestezija, 16 394 lokalne anestezije i 20 614 anesteziološke procedure utrošeno je 83 322 046,36 dinara (1 054 709,4 evra).

Distribucija troškova po grupama lekova prikazana je u **Tabeli 1**. Na primenu inhalacionih (22,3%) i intra-

Tabela 2. Distribucija troškova anestetika i drugih lekova u % i RSD u odeljenjima anestezije

Table 2. Distribution of anesthetics and other drugs (% and RSD) in Anesthesia

Odeljenja anestezije <i>Anesthesia departments</i>	% ukupnih troškova <i>% of total costs</i>	RSD
Digestivna (opšta) hirurgija <i>Digestive (General) Surgery</i>	8,2	6 833 642,63
Endokrinologija/ <i>Endocrinology Surgery</i>	1,3	1 106 783,53
Ginekologija i akušerstvo <i>Gynecology and Obstetrics Surgery</i>	9,2	7 624 430,33
Kardiohirurgija/ <i>Cardiosurgery</i>	11,9	9 954 622,64
Neurohirurgija/ <i>Neurosurgery</i>	10,9	8 403 115,42
Oftalmologija/ <i>Ophthalmology Surgery</i>	3,3	2 746 601,14
Otorinolaringologija i maksilofacijalna hirur- gija/ <i>Otorhinolaryngology and</i> <i>Maxillofacial Surgery</i>	8,3	6 879 882,96
Ortopedija i politrauma/ <i>Orthopedics</i>	3,1	2 559 985,43
Opekotine, plastična i rekonstruktivna hir- urgija/ <i>Plastic and reconstructive surgery</i>	2,3	1 886 011,56
Poliklinika/ <i>Daily surgery</i>	0,4	293 576,81
Grudna hirurgija/ <i>Thoracic surgery</i>	3,5	2 879 923,06
Urologija i nefrologija <i>Urology and nephrology surgery</i>	2,8	2 344 311,08
Urgentni centar/ <i>Emergency Center</i>	35,8	28 809 161,77
Ukupno RSD	100%	83 322 046,36
Total Euros		1 054 709,4

venskih (16,6%) anestetika utrošeno je 38,9% sredstava za razliku od opijatnih (2,7%) anestetika i lokalnih (1,2%) anestetika koji su učestvovali sa samo 3,9% sredstava za lekove u anesteziji. Prikazanu raspodelu sredstava za anestetike tumačimo visokom cenom anestetika i primenom opšte balansirane anestezije u kojoj se istovremeno daju inhalacioni i intravenski anestetici. Svi primenjeni inhalacioni anestetici su halogenisani ugljovodoni. Halotan, koji se upotrebljavao preko pola veka i najjeftiniji je, ustupio je mesto novijim, od kojih je sevofluran postao standardni anestetik, s cenom koja je 240 puta viša od cene halotana.

Potrošnja mišićnih relaksanata iznosila je 14,9% sredstava za lekove u anesteziji, a potrošnja ostalih lekova 42,2%, među koje spadaju sredstva za zame- nu krvi i perfuzioni rastvori, rastvori za parenteralnu ishranu i rastvori za elektrolitni disbalans.

Distribucija troškova anestetika i drugih lekova koji se koriste u anesteziji u hirurškim klinikama prikazana je u **Tabeli 2**. Troškovi su bili tako raspoređeni da je Urgentni centar učestvovao sa 35,8%, kardiohirurgija 11,9% i neurohirurgija 10,9% sredstava. Navedene hirurške delatnosti izdvajaju se velikim brojem i/ili dužinom hirurških intervencija, poput neurohirurgije. Urgentni centar objedinjuje reanimacionu ambulantu i dve jedinice za intenzivno lečenje, kao i pet operacionih sala, što je razlog za prikazana utrošena sredstva za lekove u anesteziji.

Diskusija

Realna i transparentna primena lekova omogućava proveru utroška i procenu opravdanosti zahteva za smanjenje njihove potrošnje.

Dobijeni rezultati pokazali su da je za anestetike i mišićne relaksante bilo potrebno 57,8% sredstava, a za ostale lekove 42,2% sredstava.

Primena inhalacionih anestetika obuhvatila je 22,3% sredstava za lekove. Dalja analiza je pokazala da je u grupi anestetika primena inhalacionih anestetika učestvovala u potrošnji sredstava na neurohirurgiji sa 51,29%, otorinolaringologiji s maksilofacijalnom hirurgijom 38,38%, digestivnoj hirurgiji 31,49%, Urgentnom centru 8,26% u odnosu na sredstva za lekove u anesteziji u tim hirurškim klinikama. Utrošak sredstava za opijatne anestetike bio je manji od 10% u svim odeljenjima anestezije. Utrošak sredstava za ostale opšte anestetike bio je varijabilan, u ginekologiji i akušerstvu 29,07%, kardiovaskularnim bolestima 14,26% i Urgentnom centru 14,4% u odnosu na sredstva za lekove u anesteziji u tim hirurškim klinikama. Raspodelu anestetika po hirurškim granama tumačimo na osnovu osobnosti hirurških intervencija. Dobijeni procenat utrošenih sredstava ukazuje na to da je opšta anestezija dostupna i komforna za bolesnika, hirurga i anesteziologa.

Druga istraživanja navode da su za opštu anesteziju inhalacioni anestetici jeftiniji od intravenskih [15,16], a za produženu sedaciju benzodijazepini su jeftiniji od intravenskih anestetika (propofol) [17,18] kad se koriste u jedinicama za intenzivnu terapiju. Na tržištu se nalazi više novijih anestetika koji su i skuplji. Ako se računa samo njihova cena, onda se ne isplate za jednokratnu primenu tokom anestezije, ali uzimajući u obzir manji anesteziološki i hirurški stres tokom opšte anestezije [19], ranije buđenje [20], brži oporavak bolesnika [21] i manji broj bolničkih dana [22] pri lečenju hirurških bolesnika, njihova primena je opravdana.

Lokalni anestetici, primenjeni za upola manje lokalnih anestezija u odnosu na broj opštih anestezija, utrošili su samo 1,2% ukupnih sredstava za lekove u anesteziji. Utrošak sredstava za lokalne anestetike po organizacionim jedinicama bio je varijabilan: na kardiohirurgiji 2,75%, otorinolaringologiji i maksilofacijalnoj hirurgiji 20,49% u odnosu sredstva za lekove u anesteziji u hirurškim klinikama. Dobijeni rezultati ukazuju na to da je lokalna anestezija jeftinija od opšte anestezije, što je u skladu s rezultatima drugih studija [16,23]. Lokalne anestezije imaju svoja ograničenja i kontraindikacije i nisu pogodne za decu i odrasle osobe koje ne mogu da sarađuju.

Rezultati naše studije pokazuju da je potrebno 14,9% sredstava za mišićne relaksante što se slaže sa studijom Leykina i saradnika [24] koja navodi da je utrošeno 12% sredstava za mišićne relaksante od ukupnih sredstava za lekove. Utrošena sredstva za mišićne relaksante bila su u 22,2% u digestivnoj hirurgiji, što se slaže s brojem opštih anestezija i specifičnim zahtevima hirurških intervencija.

Iz grupe ostalih lekova, najveću utrošak novčanih sredstava bio je za supstituente krvi i slične rastvore u kardiohirurgiji (28%) i jedinicama za intenzivnu terapiju Urgentnog centra (36%). Iz grupe perfuzionih rastvora najviše sredstava utrošeno je u Urgentnom centru – 13,85% i jedinicama za intenzivnu terapiju –

33,69% zbog osobenosti kliničkog patofiziološkog stanja bolesnika i specifičnosti hirurških intervencija.

Utrošak sredstava za antidote je zanemarljiv.

Na nivou KCS, tokom 2006. godine troškovi za lekove bili su 1 405 633 000, što je 15,46% troškova koji su obuhvaćeni analizom operativnih troškova (*Activity Based Costing – ABC*) [12]. U ABC analizi računati su troškovi površine objekta KCS, plate stalno zaposlenih, ostali lični troškovi (edukacije osoblja, potrošni medicinski materijal, nemedicinski materijal, gorivo, hrana, voda, održavanje, električna energija, centralno grejanje, kotlarnica, telekomunikacija, ostali ugovoreni i neugovoreni troškovi) u 2006. godini. U odnosu na ABC analizu i ukupne troškove za lekove KCS dobijeni rezultati su ukazali na to da su anestetici i drugi lekovi koji se koriste u anesteziji utrošili 5,93% sredstava. U Institutu za anesteziju i reanimaciju koristi se metod minimalnog protoka gasova (kiseonika i azot-suboksida) u opštoj anesteziji i primenjuje lokalna anestezija, kad god je to moguće, u cilju racionalizacije sredstava.

Ne nalazimo mnogo prostora za racionalizaciju potrošnje anestetika i drugih lekova koji se koriste u anesteziji jer oni čine manju stavku u odnosu na ostale direktne troškove, poput personalnih troškova (plate), standardnih laboratorijskih analiza, aparata i drugih fiksnih bolničkih troškova smeštaja bolesnika [25–27]. U poređenju s indirektnim troškovima, koji čine veći deo troškova nastalih zbog gubitka radnog doprinosa bolesnika za društvo, znatne uštede mogu se obezbediti efikasnijom terapijom, to jest smanjenjem dužine lečenja [28].

Prema dostupnim, zbirnim podacima za svako odeljenje anestezije u hirurškim klinikama nismo imali precizne podatke, a trebalo bi da razdvojimo troškove anestetika i lekova u odeljenjima anestezije, u ambulantom, dnevnim bolnicama i matičnim hirurškim klinikama.

Zaključak

Tokom 2006. godine u Institutu za anesteziju i reanimaciju utrošak anestetika i ostalih lekova u anesteziji bio je najveći u Urgentnom centru, kardio-hirurgiji i neurohirurgiji. Troškovi inhalacionih (22,3%) i intravenskih (16,6%) anestetika, kao i mišićnih relaksanata (14,9%) bili su veći od troškova ostalih lekova. Troškovi lokalnih anestetika bili su svega 1,2% od sredstava za lekove u anesteziji. Troškovi anestetika i drugih lekova koji su 5,93% od ukupne potrošnje lekova u Kliničkom centru Srbije. Studija je pokazala da na anestetike i lekove koji se koriste u anesteziji otpada manji deo bolničkog budžeta za lekove. Veći centri kliničke potrošnje lekova jesu internističke i hirurške discipline.

Izbor lekova u anesteziji u Kliničkom centru Srbije odgovarajući je i savremen. Analiza utroška anestetika i drugih lekova koji se koriste u anesteziji pokazala je da se troši minimalno u okviru „bolničkog budžeta“ za lekove. Zato se u anesteziji mogu primeniti bezbedni i efikasni anestetici i drugi lekovi, bez pritiska i finansijskih ograničenja pri izboru lekova a u skladu sa savremenom standardnom procedurom.

Literatura

1. Grbic D, Terzic Z, Vuković D. Financing health care system. IN: Support reform of the health care system and achieve sustainable funding. Belgrade: Institute of Social Medicine, Faculty of Medicine; 2004. str. 71-105.
2. Chernin EL. Pharmacoeconomics of inhaled anesthetic agents: consideration for the pharmacist. *Am J Health Syst Pharm.* 2005;62(6):572-80.
3. Piacevoli Q, Azzeri F, Principi F, Di Angelo P. Cost and quality in loco-regional anesthesia. *Minerva Anesthesiol.* 2005;71(9):543-7.
4. Tieu BH, Holcomb JB, Schreiber MA. Coagulopathy: its pathophysiology and treatment in the injured patient. *World J Surg.* 2007;31(5):1055-64.
5. Jakovljevic V, Sabo A, Tomic Z. Drugs in circulation. In: Handbook of medicines and their use of ATC classification. Novi Sad: Ortomedics; 2009. str. 229-34.
6. Bryson EO, Silverstein JH. Addiction and substance abuse in anesthesiology. *Anesthesiology.* 2008;109(5):905-17.
7. Smit I. Cost considerations in the use of anaesthetic drugs. *Pharmacoeconomics.* 2001;19(5):469-81.
8. Hawkes C, Miller D, Martineau R, Hull K, Hopkins H, Tirney M. Evaluation of cost minimization strategies of anaesthetic drugs in a tertiary care hospital. *Can J Anaesth.* 1994;41(10):894-901.
9. Smith I. Total intravenous anaesthesia: is it worth the cost? *CNS Drugs.* 2003;17(9):607-19.
10. White PF, Wathe MF. Pharmacoeconomics in anaesthesia: what are the issues? *Eur J Anaesthesiol Suppl.* 2001;23:10-5.
11. Majstorović BM, Vucovic D, Milakovic BD, Kastratovic DA. Aspect of financial management in anesthesiology: needs improvement. The second regional conference on management in health care (abstract); 2008 nov. 20-22. Belgrade: Balcan Primary Health Care Policy Project; 2008.
12. TA for capacity building for tertiary care services Republic of Serbia: a project funded by the European Union. Belgrade: European agency for reconstruction; 2006.
13. European Parliament and the Council of the European Union Directive 2001/20/EC. Council on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the member states relating to implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medical products for human use. May, 2001. Available from: <http://www.eort.be/services/Doc/clinical-eu-directive-04-aprol-01.pdf> (accessed may16,2003)
14. Kastratović DA, Djukić VB, Majstorović BM, Komrska JJ, Gajić MM, Marković SZ. Antibiotic consumption monitoring at the Institute of Otorhinology and Maxillofacial Surgery–Clinical Center of Serbia in 2001–2003. *Vojnosanit Pregl* 2005;62(7-8):551-5.
15. Schuster M, Gottschalk A, Berger J, Standl T. A retrospective comparison of cost for regional and general techniques. *Anesth Analg.* 2005;100(3):786-94.
16. Nordin P, Zetterstrom H, Catlsson P, Nilsson E. Cost-effectiveness analysis of local, regional and general anaesthesia for inguinal hernia repair using data from a randomized clinical trial. *Br J Surg.* 2007;94(4):500-5.

17. Hohl CM, Nosyk B, Sadatsafavi M, Anis AH. A cost-effectiveness analysis of propofol versus midazolam for procedural sedation in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2008;15(1):32-9.

18. MacLaren R, Sullivan PW. Pharmacoeconomic modeling of lorazepam, midazolam, and propofol for continuous sedation in critical ill patients. *Pharmacotherapy.* 2005;25(10):1319-28.

19. Wennervirta J, Hynynen M, Koivusalo AM, Uutela K, Huiku M, Vakkuri A. Surgical stress index as a measure of nociception/antinociception balance during general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52(8):1035-7.

20. Wilhelm W, Biedler A, Huppert A, Kreuer S, Bücheler O, Ziegenfuss T, et al. Comparison of the effects of remifentanyl or fentanyl on anaesthetic induction characteristics of propofol, thiopental or etomidate. *Eur J Anaesthesiol.* 2002;19(5):350-6.

21. White PF. Facilitative recovery from anaesthesia: assessing the costs and benefits of anaesthetic drugs. *Anaesth Analg.* 2010;110(2):273-5.

22. Novaković T. Priručnik za farmakoekonomske evaluacije. Beograd: Crown Agents-Project; 2006.

23. Spanknebel K, Chabot JA, DiGiorgi M, Cheung K, Curty J, Allendorf J, et al. Thyroidectomy using monitored local or conventional general anesthesia: an analysis of outpatient surge-

ry, outcome and cost in 1,194 consecutive cases. *World J Surg.* 2006;30(5):813-24.

24. Leykin Y, Pellis T, Vincenti E. Highlights in muscle relaxants. *Exp Rev Neurother.* 2006;6(12):1833-43.

25. Sperry R. Principles of economic analysis. *Anesthesiology* 1997;86:1197-205.

26. Majstorovic BM, Vucovic D, Milakovic B, Kastratovic DA, Gajic M. Anesthetic work, direct and indirect and total costs of anesthesia and anesthesia services 2006th in neurosurgery at the Institute for Clinical Center of Serbia. *Anesth Intens Ther.* 2007;30(2):71-9.

27. Abouleish AE, Prough DS, Barker SJ, Whitten CW, Uchida T, Apfelbaum JL. Organizational factors affect comparisons of the clinical productivity of academic anesthesiology departments. *Anesth Analg.* 2003;96:802-12.

28. Majstorović BM, Vučović D, Milaković BD, Kastratović DA. The doctors's aspect of financial management in anesthesiology. EHMA annual conference Innsbruck / Austria. Success in a changing market: innovation, funding, communication; 2009 June 24-26; Innsbruck: European Health Management Association; 2009. (poster presentation, 112).

Summary

Introduction

Drugs are real and transparent costs of treatment, which are subject to constant monitoring and changes. The study was aimed at measuring and analyzing consumption of anesthetics and other drugs in anesthesia in the Clinical Centre of Serbia.

Material and Methods

This paper is part of a five-year (2005-2009), academic, pharmacoeconomic retrospective-prospective study (the 4th phase). We calculated the costs of anesthetics and other drugs in all anesthetized patients at the Institute of Anesthesia and Reanimation, Clinical Center of Serbia in 2006. The data, obtained from the Clinical Centre of Serbia Database, were analyzed by descriptive statistical methods using computer program Microsoft Office Excel 2003 and the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows.

Key words: Anesthesia + economics; Drug Costs; Anesthesia, General + economics; Anesthesia, Local + economics

Rad je primljen 5. V 2011.

Prihvaćen za štampu 19. V 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXIV:1-2:30-34.

Results

The amount of money spent for the application of 33,187 general and 16,394 local anesthesia and 20,614 anesthesiology procedures was 83,322,046.36 RSD (Euros 1,054,705.4), which was 5.93% of the funds allocated for all drugs used at the Clinical Center of Serbia. Of the total fund for drugs, 57.8% was spent for anesthetics (local anesthetics 1.2%) and muscle relaxants, whereas 42.2% was spent for other drugs in anesthesia. The highest amount was spent at the Emergency Center (35.8%), then at the Cardio-surgery (11.9%) and the Neurosurgery (10.9%) because of the large number and length of surgical interventions.

Conclusion

There is no space for rationalizing the costs of anesthetics and other drugs in anesthesia.

PREGLEDNI ČLANCI

REVIEW ARTICLES

Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović”¹,
Banjaluka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Pregledni članci
Review article
UDK 616.711-007.5
DOI: 10.2298/MPNS1202035J

IDIOPATSKE SKOLIOZE

IDIOPATHIC SCOLIOSIS

Slavica JANDRIĆ

Sažetak – Idiopatska skolioza je strukturalna spinalna krivina kod koje se ne može utvrditi uzrok i ne postoje osnovni dokazi za fizičku i radiografsku patologiju. Skolioze mogu biti uzrok bolova u leđima, respiratornih i kardioloških problema. U dijagnostici skolioze koristi se klinički pregled, rendgensko snimanje i stereofotogrametrija. Lečenje je konzervativno i operativno. Glavni oblici konzervativnog lečenja juse terapijske vežbe, električna stimulacija i spinalne ortoze. Primarni cilj u lečenju skolioze jeste zaustavljanje progresije krivine. Međunarodno udruženje *Society on Scoliosis Orthopaedic and Rehabilitation Treatment* dalo je smernice za konzervativno lečenje skolioze, koje je bazirano na: a) fizikalnoj terapiji (*Lyonaiseova, Side-Shiftova, Dobosiewiczova, Schrothova* metoda i druge kineziterapijske metode); b) intenzivnoj rehabilitaciji i c) lečenju spinalnim ortozama. Postoje smernice za konzervativno lečenje idiopatskih skolioza u kliničkoj praksi i istraživanjima. Operativno lečenje može poboljšati krivinu u frontalnoj ravni, ali ima znatno ograničenje u postizanju korekcije u drugim ravnima.

Ključne reči: Skolioza; Dijagnoza; Skolioza + terapija; Skolioza + komplikacije; Rehabilitacija; Fizikalna terapija; Operativne hirurške procedure; Smernice

Etiologija i podela

Skolioza se definiše kao lateralno krivljenje kičme s torzijom kičmenog stuba i grudnog koša, kao i promenom sagitalnog profila. Etiologija ovog oboljenja ostala je nejasna uprkos medicinskom iskustvu od 4 000 godina. Idiopatska skolioza (IS) strukturalna je spinalna krivina kod koje se ne može utvrditi uzrok i ne postoje osnovni dokazi za primarnu fizičku i radiografsku patologiju. Fizička aktivnost kod dece školskog uzrasta važan je faktor pravilnog razvoja i može da utiče na pojavu različitih posturalnih poremećaja i deformiteta [1,2]. Novija istraživanja pokazuju da bi deformiteti skeletnog sistema mogli biti u vezi sa „sindromom kontraktura”. Navodi se da su kod sportskih aktivnosti najbolje upravo vežbe istezanja, slično *warm-up* zagrevanju u tehnikama borilačkih veština: kung-fu, karate [3]. Skolioza dvaput češće pogađa devojčice nego dečake. Igra je bitan prediktor razlika u bavljenju fizičkim aktivnostima i češće je koriste jedanaestogodišnji dečaci nego njihove vršnjakinje [4].

IS je najčešći tip skolioze [5]. Deli se na infantilne (IIS), juvenilne (JIS) i adolescentne (AIS) forme. AIS se, prema definiciji *Scoliosis Research Societija*, dijagnostikuje kad se nađe lateralna spinalna krivina od najmanje 11 stepeni kod pacijenta starosti između deset godina i koštane zrelosti. U 65% slučajeva, strukturalne skolioze su IS. IS ima dva–tri posto adolescenata na kraju rasta [6]. Skolioza može proći nedijagnostikovana pošto nije bolna i da ne daje simptome, pa se, da bi se rano otkrila, u školama preporučuju godišnji pregledi dece 10–14 godina.

Dijagnoza

U dijagnostici se koristi klinički pregled, rendgensko snimanje i stereofotogrametrija. Procena stanja deteta sa skoliozom uključuje medicinsku anamnezu, klinički fizijatrijski, neurološki pregled i dijagnostičke testove. Medicinska anamneza uključuje pitanja o postojanju bola i drugih simptoma [7]. Tradicionalno, skolioza se opisuje kao bezbolno stanje. Anamneza uključuje i pitanja o porodičnoj pojavi oboljenja, o starosti deteta, početku puberteta i menarhi. Potrebno je proceniti druga stanja koja mogu biti uzrok skolioze. Klinički pregled obuhvata klinički nalaz na lokomotornom sistemu, osnovnu procenu posture i oblika tela (palpaciju, izvođenje *Adam's Forward Bend* testa, merenje dužine nogu, merenje obima pokreta, merenje viskom), kardiopulmonalni status (testiranje funkcija srca i pluća) i neurološki pregled. Lorencovi trouglovi su asimetrični, postoji hipotrofija mišića na konveksnoj strani krivine, trbuh je mlitav i ispupčen, jače je izražena glutealna muskulatura na jednoj strani, jedna noga je u blagoj fleksiji ili u hiperekstenziji. Na osnovu inspekcije utvrđuje se i položaj karlice, posmatra se i sveukupna postura tela, hod, položaj glave i ramena, položaj lopatica, simetričnost grudnog koša i odnos linija vrata. U odnosu na lokalizaciju vrha krivine, skolioza može biti torakalna, lumbalna, torakolumbalna, cervikalna ili dupla velika krivina (dve krivine u različitim regijama kičme). Kod jednostavne skolioze reč je o krivini kičme u obliku slova „C”. Složenija krivina kičmenog stuba je u obliku slova „S”. Razlikujemo primarnu krivinu, gde je rotacija

Skraćenice

IS	– idiopatska skolioza
IIS	– infantilna idiopatska skolioza
JIS	– juvenilna idiopatska skolioza
AIS	– adolescentna forma idiopatske skolioze
SOSORT	– <i>Society on Scoliosis Orthopaedic and Rehabilitation Treatment</i>
SIR	– <i>Scoliosis intensive rehabilitation</i>
SEAS	– <i>Scientific Exercise Approach to Scoliosis</i>
TLSO	– torakolumbalna ortoza
LESS	– lateralna električna površinska stimulacija

pršljenova najjača, i sekundarnu, kompenzatornu krivinu. Pokretljivost kičmenog stuba utvrđujemo aktivno i pasivno, merenjem obima pokreta fleksije, ekstenzije, laterofleksije i rotacije kičmenog stuba [8]. Linija balansa tela ispituje se pomoću viska. Merenje vitalnog kapaciteta spirometrom od velikog je značaja, posebno kod skolioza kod kojih su nastale strukturalne promene i rotacija pršljenova. Izvođenjem testa pretklona trupa na strani konveksiteta krivine pojavljuje se izbočenje (gibozitet, rebarna grba) kod torakalnih krivina i paravertebralno uzdignuće (kod lumbalnih krivina). Znatno broj pacijenata sa skoliozom ima diskrepancu u dužini nogu. Neurološki pregled obuhvata motoriku, senzibilitet i senzorne funkcije. Rast kičmenog stuba kod devojčica prosečno se završava između 16 i 16 i po godina a kod dečaka između 17 i 18 godina. Prvi pregled kičmenog stuba treba obaviti u porodilištu, zatim u trećoj godini života i pred polazak u školu.

Dijagnostički testovi uključuju: a) korekciju skoliotičnog lošeg držanja; b) dijagnostički test sa skoliometrom (holotopometrom) za merenje rebarne grbe dok je pacijent u položaju pretklona i c) radiografiju. Obavezno se pravi PA i lateralna radiografija cele kičme u stojećem stavu. Radiografski nalaz nam služi za određivanje strane (leva ili desna, zavisno od konveksiteta) i stepena krivine (po *Cobbu*), rotacije pršljenskih tela i za određivanje koštane zrelosti pacijenta. Za merenje ugla krivine po *Cobbu* treba izabrati pršljenove iznad i ispod apeksa krivine, koji su najviše nagnuti. *Cobbov* ugao je ugao između linija koje se seku, a okomito su postavljene na vrh najvišeg i dno najnižeg pršljena. Siguran pokazatelj završetka rasta kičmenog stuba jeste osifikacija čitave gornje ivice grebena ilijačne kosti ili osifikacija prstenastih epifiza pršljenova. *Risserov znak* bazira se na skali od šest tačaka: od nula (potpuna nezrelost) do pet (završetak rasta) ili u procentima od nula do sto. Stepem zrelosti označava se brojem osifikovanih kvadranta. Koštana starost može se odrediti i na osnovu poređenja PA radiografije levog zgloba ručja i ruke sa standardima iz *Greulichovog* i *Pyleovog* atlasa. *Nash-Moeova* tehnika koristi se za merenje rotacije pršljenova koja se kod skolioze odvija postepeno, a poznaje se po asimetričnom položaju pedikula na rendgenografiji načinjenoj u PA poziciji. Polovina pršljena na konveksitetu krivine podeli se na tri jednaka dela, pa ukoliko se projekcija pedikula nađe u medijalnoj trećini, reč je o rotaciji trećeg stepena. Stereofotogrametrija je metoda utvrđivanja

deformacija na bazi prikazivanja simetričnosti kontura leđnog predela. Normalna blaga kifoza torakalne kičme dostiže svoj apeks u regionu od T-7 do T-9. Ispod toga postoji prelazak u lumbalnu lordozu s apeksom oko nivoa L-3. Torakalna kifoza se tipično rangira 20°–40°, a lumbalna lordoza 35°–55°. Procena prognostičkog rizika koristi se tokom naglog rasta u pubertetu (modifikovali *Lonstein* i *Carlson*) [9]. Faktor progresije = ugao po *Cobbu* – (3x *Risserov znak*)/hronološka starost. Bez lečenja, krivina će verovatno progredirati do vremena skeletnog sazrevanja. Rizik od progresije raste sa stepenom povećanja krivine [6]. Verovatnoća progresije krivine kod adolescenata s velikom krivinom i drugim predisponirajućim faktorima jeste 50–90 posto. Kad se postigne koštana zrelost, progresija krivine može se zaustaviti ako je krivina ispod 40°–45°, a ako prelazi 40°–45°, može se pogoršavati. Zavisno od istraživačke populacije pacijenata, dijagnostikovana idiopatska skolioza može ostati nepromenjena kod 25% do 75% slučajeva, a kod 3–12% može se poboljšati. Faktori koji utiču na verovatnoću progresije su: godine starosti (veća je šansa za progresiju krivine ako se skolioza javi kod mlađe dece), pol (kod devojčica je češća progresija krivine nego kod dečaka), koštana zrelost, oblik i veličina krivine (s većim uglom krivine veća je verovatnoća da će se skolioza pogoršavati) [10]. Krivine u srednjem delu kičme i k donjim delovima kičme imaju manju verovatnoću progresije od onih u gonjem delu kičme. Deca koja su rođena sa skoliozom (kongenitalna skolioza) mogu doživeti rapidno napredovanje i progresiju krivine. Mlađe devojčice (deset, jedanaest ili dvanaest godina) s krivinom od najmanje 30° u vreme dijagnostikovanja imaju najveću verovatnoću za progresiju, ranga od 90 do 100 procenata [11].

Komplikacije kod idiopatskih skolioza

Skolioza može uzrokovati ozbiljne zdravstvene probleme (komplikacije), kao što su jaki bolovi u leđima [12], otežano disanje, deformacije i poremećaji rada pluća i srca. Povećan je rizik za nastanak plućnih infekcija i smanjenje koštane gustine [13]. Posebno se s godinama povećava rizik kod žena koje su imale skoliozu u mladosti. Kod torakalnih krivina većih od 80° može se javiti otežano disanje i rizik od *cor pulmonale*, pa i smrt. Postoje psihički i socijalni problemi u detinjstvu, kao što su loša slika o sebi, socijalna izolacija, a u zreloom dobu ograničenje u mogućnosti izbora zanimanja, niža stopa stupanja u brak i finansijski troškovi.

Lečenje idiopatskih skolioza

Lečenje je konzervativno i operativno. Uspeh zavisi od vrste i lokalizacije skoliotičke krivine, stepena veličine krivine i vremena početka i izdašnosti terapije.

Konzervativno lečenje

U okviru konzervativnog lečenja koristi se: kineziterapija, hidrokineziterapija, radna terapija, fizi-

kalna terapija (električna stimulacija istegnutih mišića) i spinalne ortoze (mideri). Rano otkrivanje i dijagnostika skolioza važni su za rano uključivanje u konzervativno lečenje, čime se može sprečiti progresija krivine i komplikacije uznapredovale skolioze. Glavni oblici konzervativnog lečenja jesu terapijske vežbe, električna stimulacija i spinalne ortoze. Primarni cilj u lečenju skolioze jeste zaustavljanje progresije krivine. Pобољшanje plućne funkcije (vitalnog kapaciteta) i lečenje bola takođe su veoma bitni. Dokazi dobijeni kao podrška konzervativnom lečenju skolioze jesu na nivou Ib/IIa.

Terapijske vežbe

Terapijske vežbe preporučuju se kao profilaktička terapija za sprečavanje potrebe ekstenzivnijeg lečenja (na primer spinalnih ortoza) i kao adjuvantna terapija za povećanje delotvornosti spinalnih ortoza. Terapijske vežbe, same ili u kombinaciji s drugim vidovima lečenja, logičan su način za održavanje i poboljšanje fleksibilnosti kod pacijenata s rizikom za bol, plućnu disfunkciju i progresiju. Izveštaji sa *Schrothove* klinike govore o poboljšanju plućne funkcije i smanjenju bola kod pacijenata koji su bili na rehabilitaciji.

Mogući relevantni ciljevi terapijskih vežbi za skoliozu uključuju: autokorekciju 3D, autoelongaciju, koordinaciju, ekvilibrijum, ergonomiju, opšti motorni kapacitet, mišićnu izdržljivost, mišićnu snagu, neuromotornu kontrolu kičme, povećanje obima pokreta, respiratorni kapacitet, respiratornu edukaciju i stabilizaciju. Uloga terapijskih vežbi u literaturi jeste kontroverzna. Postoji malo publikovanih studija na ovom području. Randomizirano kontrolisano istraživanje podržalo je dokaze o ulozi terapijskih vežbi u smanjenju progresije skolioze (I stepen dokaza) kod adolescenata koji su nosili gips, a pokazalo se da su terapijske vežbe delotvornije od trakcije u smanjenju skoliotičnih krivina. Rezultati istraživanja pokazuju (nivo dokaza Ib) da terapijske vežbe mogu poboljšati ugao krivine po *Cobbu* kod osoba sa AIS, snagom, mobilnost i balans [14]. Jedna nekontrolisana kohortna studija pokazala je da postoji poboljšanje vitalnog kapaciteta kod hospitalizovanih pacijenata sa skoliozom koji su bili na fizikalnoj terapiji. Izveštaj o seriji slučajeva pokazao je da su pacijenti koji su nosili spinalnu ortozu i izvodili vežbe fleksije torakalnog dela kičme imali smanjenje rotacije pršljenova i torakalne krivine posle vežbi. Ove studije nisu imale kontrolnu grupu, praćenje i procenu kliničkih ishoda. Godine 2004. osnovano je međunarodno udruženje *Society on Scoliosis Orthopaedic and Rehabilitation Treatment* (SOSORT) da odgovori na potrebu objektivnih naučnih informacija iz nezavisnih izvora. Ovo udruženje je 2006. godine dalo smernice (**Tabela 1**) za konzervativno lečenje skolioze [15].

Prvi od tri načina konzervativnog lečenja skolioze baziran je na fizikalnoj terapiji, uključujući *Lyonaiseovu*, *Side-Shiftovu*, *Dobosiewiczovu* i *Schrothovu* metodu, kao i druge kineziterapijske metode. Mada su različita gledišta u međunarodnoj literaturi, postoje dokazi za efikasnost lečenja skolioze samo kinezite-

rapijom [16]. Mora se naglasiti da fizikalnu terapiju za skoliozu ne čine samo opšte vežbe već i dizajnirane metode, usmerene na posebne nijanse deformiteta kičmenog stuba, i da lekari i fizioterapeuti treba da budu posebno edukovani.

Drugi način konzervativnog lečenja jeste intenzivna rehabilitacija skolioza (SIR), koja se pokazala efikasnom u pogledu mnogih znakova i simptoma skolioze, a i u pogledu smanjenja progresije krivine [17].

Treći način konzervativnog lečenja jeste lečenje spinalnim ortozama, koje se pokazalo efikasnim u sprečavanju progresije krivine i u menjanju prirodnog toka IS [18]. Pokazalo se da lečenje spinalnim ortozama može smanjiti prevalenciju operativnih zahvata, restaurisati sagitalni profil i uticati na rotaciju kičmenog stuba. Svaki slučaj skolioze ima vlastiti prirodni tok i mora se razmatrati na individualnoj osnovi u kontekstu kliničke evaluacije i anamneze. Kod dečaka povoljnija je prognoza za progresiju i relativno je malo osoba koje imaju krivinu koja progredira preko 40°. Kod *SOSORT* smernica, prognostičko utvrđivanje rizika zasniva se na kalkulaciji Lonsteina i Carlsona [9]. Najčešći metodološki pristupi u lečenju skolioza su: *Lyonaiseova* metoda, metoda *Scientific Exercise Approach to Scoliosis* (SEAS), *Dobosiewiczova* i *Side-Shiftova* metoda. *Lyonaiseova* metoda je usmerena na 3D posturalnu korekciju i poboljšanje autokorekcije. Vežbe se izvode simetrično. Program *SEAS* predstavio je *Negrini* sa saradnicima (2006) i izveden je iz *Lyonaiseove* škole. Publikovani su mnogi radovi, ali oni ne daju dovoljno korisnih informacija. Italijanska grupa oko *Negrinija* opisuje program *SEAS* kao specifičan program vežbi, ali ne opisuje različite pristupe za individualne obrasce krivina niti su specifične vežbe dobro dokumentovane. Ni *Dobosiewiczova* metoda nije adekvatno opisana u međunarodnoj literaturi. Jedan od ciljeva ove metode jeste rekihozacija torakalnih „ravnih leđa”. *Side-Shiftova tehnika* usmerena je samo na deformitet u frontalnoj ravni. U međuvremenu, dobili smo dokaze da se posturalna korekcija može poboljšati kad se lumbalna lordoza, kao i torakalna kifoza restaurišu. Frontalna devijacija može se smatrati sekundarnim deformitetom te su i *Side-Shiftove* vežbe sekundarni izbor, ali su dobro opisane u međunarodnoj literaturi i čini se da rezultati te vrste lečenja obećavaju. Cilj *Schrothovih* vežbi za skoliozu jeste uvežbavanje kretanja tela izvan njegovog nebalansiranog stanja dok prolazi longitudinalnu osovinu prema suprotnoj strani.

Korektivne spinalne ortoze.

SOSORT udruženje dalo je standarde za lečenje idiopatskih skolioza s korektivnim spinalnim ortozama u svakodnevnoj kliničkoj praksi i kliničkim istraživanjima (*The SOSORT Criteria for bracing*). Lečenje sa spinalnim ortozama koristi mehaničku silu za kontrolu progresije krivine i poboljšanje kozmetičkog izgleda leđa. Spinalne ortoze efikasne su u korekciji krivine i mogu odmah korigovati krivinu za 50–60 posto, što se može videti na rendgenogramu. Krivina koja progredira 5°–10° i ona koja je preko 30° u vre-

Tabela 1. SOSORT smernice za konzervativno lečenje skolioze
Table 1. SOSORT guidelines for conservative scoliosis management

Grupa Group	Karakteristike Characteristics	Opservacija Observation	Terapija/Therapy		Spinalna ortoza (mider) Spinal brace treatment
			Ambulantna fizikalna terapija (AFT) Outpatient physical Therapy (OFT)	Intenzivni rehabilitacioni program za skoliozu (SIR) Scoliosis intensive rehabilitation program (SIR)	
I Deca (nema znakova maturacije)/Children (no signs of maturity)					
a	< 15° Cobb < 15° Cobb	Opservacija (u intervalima 6–12 meseci)/Observation (6 – 12 month intervals)			
b	Ugao po Cobbu 15°–20° Cobb angle 15°–20°		AFT s periodima bez terapije/OFT with treatment-free intervals		
c	Ugao po Cobbu 20°–25° Cobb angle 20°–25°		AFT/OFT	SIR/SIR	
d	> 25° Cobb/> 25° Cobb		AFT/OFT	SIR/SIR	Spinalna ortoza (skraćeno, 12–16 h) Spinal brace wear (part-time, 12–16 hours)
II Deca i adolescenti, Risser 0–3, prvi znaci maturacije, manje od 98% nivoa maturacije Children and adolescents, Risser 0–3, first signs of maturation, less than 98% of mature height					
a	Rizik progresije manji od 40% Progression risk less than 40%	Opservacija (tromesečni interval) Observation (3-month Intervals)			
b	Rizik progresije 40% Progression risk 40%		AFT/OFT		
c	Rizik progresije 50% Progression risk 50%		AFT/OFT	SIR/SIR	
d	Rizik progresije 60% Progression risk 60%		AFT/OFT	SIR/SIR	Spinalna ortoza (skraćeno, 16–23 h, nizak rizik)/Part-time brace indication 16–23 hours (low risk)
e	Rizik progresije 80% Progression risk 80%		AFT/OFT	SIR/SIR	Spinalna ortoza (puno vreme nošenja, 23 h, visok rizik)/Full-time brace indication (23 hours -high risk)
III Deca i adolescenti, Risser 4 (više od 98% nivoa maturacije)/Children and adolescents presenting with Risser 4 (more than 98% of mature height)					
a	< 20° Cobb < 20° Cobb	Opservacija (u intervalu 6–12 meseci)/Observation (6 – 12 Months Intervals)			
b	Ugao po Cobbu 20°–25° Cobb angle 20°–25°		AFT OFT		
c	> 25° Cobb/> 25° Cobb		AFT/OFT	SIR/SIR	
d	> 35° Cobb/> 35° Cobb		AFT/OFT	SIR/SIR	Spinalna ortoza (skraćeno, oko 16 h)/Brace (part time, about 16 hours are sufficient)
e	Za nošenje ortoze For brace wearing		AFT/OFT	SIR/SIR	Spinalna ortoza (skraćeno vreme nošenja)/Brace with reduced wearing time
IV Prvi dolazak s Risser 4–5 (više od 99,5% maturacionog nivoa pre završetka rasta) First presentation with Risser 4–5 (more than 99.5% of mature height before growth is completed)					
a	> 25° Cobb/> 25° Cobb		AFT/OFT		
b	> 30° Cobb/> 30° Cobb		AFT/OFT	SIR/SIR	
V	Odrasli s uglom po Cobbu > 30° Adults with Cobb angles > 30°		AFT/OFT	SIR/SIR	
VI	Adolescenti i odrasli sa skoliozom (bilo kog stepena) i hroničnim bolom/Adolescents and adults with scoliosis (of any degree) and chronic pain		AFT/OFT	SIR sa specijalnim multimodalnim programom za Ortoze kada se dokaže pozitivan efekat/Brace treatment when a positive effect has been proven	

AFT - mbulantna fizikalna terapija, OFT - Outpatient physical Therapy

me dijagnostikovanja smatra se umerenom i obično se leči spinalnom ortozom. Veruje se da ortoze sprečavaju potrebu za operativnim lečenjem u većini slučajeva. Artrodeza sa spinalnim instrumentarijumom jeste lek izbora za krivine preko 45° kod dece koja još

rastu, krivine iznad 60° kod pacijenata koji su dostigli koštanu zrelost i krivine koje progrediraju čak i posle lečenja spinalnim ortozama. Ordiniranje spinalne ortoze dugo je bilo glavna podrška konzervativnom lečenju skolioza, ali njihova efikasnost nije nesumnjivo

potvrđena u prospektivnim, randomiziranim kliničkim studijama u kojima se ona poredila s drugim oblicima neoperativnog lečenja. Rezultat metaanalize podržao je efikasnost spinalnih ortoza u poređenju s lateralnom električnom površinskom stimulacijom i opservacijom [19]. Nošenje spinalne ortoze 23 sata dnevno znatno je efektivnije [6] od drugih modaliteta lečenja ($p < 0,0001$). Nov pristup u lečenju spinalnim ortoza razvili su doktori *Christine Coillard* i *Charles Rivard* iz *St. Justine Hospitala*, Montreal, Kanada, i to dinamičkom spinalnom ortozom [20]. Rani rezultati sa *St. Justineovom* ortozom prilično su dobri (stepen uspeha uporediv je s tradicionalnim ortozama). *Chêneauova* spinalna ortoza alternativno primenjuje pritiske preko trupa ili se prave slobodni otpusti (prostori) u specifičnim područjima tela sa sistemom pritiska na tri tačke za postizanje korekcije skolioze u tri dimenzije [21]. Kombinuje se s fizikalnom terapijom. Torakolumbalna ortoza (TLSO) jeste tip ortoze koja imobilizuje torakalni, lumbalni i sakralni deo kičme. Može se koristiti za poboljšanje stabilnosti i za prevenciju progresije skolioze dok dete raste ili za imobilizaciju kičme posle operacije. Tip spinalne ortoze ima velik uticaj na pacijentov kvalitet života, zavisno od dizajna, dimenzija, stepena fizičkog ograničenja i vidljivosti. Na primer, *Milwaukeeovu* ortozu prate veće promene u kvalitetu života nego *Bostonovu* ortozu, *TLSO* ortozu ili *Charlestonovu* ortozu. Pritom, devojčicama više utiče na kvalitet života nego dečacima.

U **Tabeli 1** prikazane su smernice za konzervativno lečenje skolioze (SOSORT). Ambulantna fizikalna terapija s periodima bez terapije (6–12 nedelja bez fizikalne terapije za one pacijente koji tad imaju nizak rizik za progresiju krivine) ovde se definiše „kao primena terapijskih vežbi u sesijama koje započinju u sali za kineziterapiju, uz kućni program terapijskih vežbi (dve do sedam sesija nedeljno u odnosu na metod fizikalne terapije koji se primenjuje). Posle tri meseca, jedna sesija terapijskih vežbi svake dve nedelje bila bi dovoljna. SIR je na raspolaganju na klinikama u Nemačkoj i Španiji, a uključuje trone-

deljni do petonedeljni intenzivni program vežbi (dnevno 4–6 sati vežbanja u sesijama) za pacijente s lošom prognozom (indikacije za spinalnu ortozu, odrasli s uglom od $> 40^\circ$ po *Cobbu*, hronični bol). U drugoj grupi, u okviru datih smernica, više se uključuje rizik progresije nego merenje ugla po *Cobbu* (koji se računa pomoću navedene formule). Prognostička procena i odgovarajuće indikacije za lečenje važe za najčešća stanja (idiopatske skolioze). Kod drugih tipova skolioza mogu se primeniti slične procedure. Izuzetak čine oni slučajevi gde je prognoza izrazito loša, na primer kod neuromišićnih skolioza gde su neophodna invalidska kolica (može biti potrebno i rano operativno lečenje da se održi sposobnost za sedenje).

Lateralna električna površinska stimulacija (LESS) spinalne muskulature primenjivala se kao alternativa spinalnim ortozama, preko površinskih elektroda na trajanju od osam sati svake noći sve do koštanog sazrevanja. Prednosti ovog načina lečenja jesu u tome što manje utiče na svakodnevne životne aktivnosti i ima manje psiholoških efekata nego lečenje spinalnim ortozama [5]. Dostupne studije (stepen dokaza II-3) pružaju male dokaze da LESS ima bolji klinički ishod od spinalnih ortoza ili drugih oblika konzervativnog lečenja. Mada izveštaji o serijama ranih slučajeva govore da postoji nizak nivo progresije (0–5 posto) kod pacijenata koji su imali LESS, naredne studije našle su da kod 18% do 56% pacijenata skolioza progredira više od deset stepeni [5].

Operativno lečenje

Rano operativno lečenje velike krivine može dati bolji ishod nego kada se ono sprovodi u kasnijim godinama. Najbolje je proučena *Harringtonova* instrumentacija. Izveštaji serija slučajeva (stepen dokaza II-3) sugerišu da operativno lečenje može poboljšati krivinu u frontalnoj ravni, ali ima znatna ograničenja u održavanju fiksacije i postizanju korekcije u drugim ravnima. Ugao po *Cobbu* može se korigovati od 44% do 70%, ali se torakalna hipokifoza, rotacija i lordoza često ne mogu korigovati [22-24].

Literatura

- Jandrić S. Differences between boys and girls in physical activity. *Sport Sci* 2010;2:858.
- Savić K. Incidence of deviations in body posture in school-age children and young people of various ages. *Med Pregl*. 1985;38(3-4):189-92.
- Jandrić DS, Janković Z, Vranić J. Efekat karate treninga na pojavu posturalnih poremećaja i deformiteta kod dece školskog uzrasta. Zbornik radova, Prvi međunarodni naučni kongres „Antropološki aspekti sporta, fizičkog vaspitanja i rekreacije”; 2009 juli 3-4; Banjaluka, Republika Srpska. Banjaluka: Fakultet fizičkog vaspitanja i sporta Univerziteta Banja Luka; 2009. str. 275-9.
- Jandrić S. Differences between boys and girls in terms of physical activity. *Sport Sci* 2010;2:85-8.
- Grivas TB, de Mauroy JC, Negrini S, Kotwicki T, Zaina F, Wynne JH, et al. Terminology - glossary including acronyms and quotations in use for the conservative spinal deformities treatment: 8th SOSORT consensus paper. *Scoliosis* 2010;5(2):23.
- Weinstein SL. Advances in the diagnosis and management of adolescent idiopathic scoliosis. *J Pediatr Orthop* 1994;14:561-3.
- Jandrić S, Novaković S, Bogdanić J, Vajić N, Prtina D, Bećirović E. Korelacija maksimalne nesposobnosti i BMI kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim sindromom. U: Zbornik radova, Prvi kongres fizijatara Crne Gore; 2007. juli 11-15; Igalo, Crna Gora. Igalo: Udruženje fizijatara Crne Gore, Institut „Dr Simo Milošević”; 2007. str. 52-8.
- Jandrić S. Osnovi fizikalne medicine i rehabilitacije. 2. izd. Laktaši: Grafomark; 2009.
- Lonstein JE, Carlson JM. The prediction of curve progression in untreated idiopathic scoliosis during growth. *J Bone Joint Surg Am*. 1984;66-A:1061-71.
- United States Preventive Services Task Force: screening for adolescent idiopathic scoliosis: review article. *J Am Med Assoc* 1993;269:2667-72.

11. Rowe DE, Bernstein SM, Riddick MF, Adler F, Emans JB, Gardner-Bonneau D. A meta-analysis of the efficacy of non-operative treatments for idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am.* 1997;79(5):664-74.

12. Jandrić S, Antić B. Low back pain and degenerative disc disease. *Med Pregl.* 2006;59(9-10):456-61.

13. Jandrić SD, Sukalo R, Aksentić V. Scoliosis and bone mineral density measurements in patients with osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(13 Suppl):670S.

14. Fusco C, Zaina F, Atanasio S, Romano M, Negrini M, Negrini S. Physical exercises in the treatment of adolescent idiopathic scoliosis: an updated systematic review. *Physiother Theory Pract.* 2011;27(1):80-114.

15. Weiss HR, Negrini S, Rigo M, Kotwicki T, Hawes MC, Grivas TB, et al. Indications for conservative management of scoliosis: guidelines. *Scoliosis.* 2006;1:5.

16. Negrini S, Antoninini GI, Carabalona R, Minozzi S. Physical exercises as a treatment for adolescent idiopathic scoliosis: a systematic review. *Pediatr Rehabil.* 2003;6:227-35.

17. Weiss HR, Weiss G, Petermann F. Incidence of curvature progression in idiopathic scoliosis patients treated with scoliosis in-patient rehabilitation (SIR): an age- and sex-matched controlled study. *Pediatr Rehabil.* 2003;6:23-30.

18. Grivas TB, Vasiliadis E, Chatziargiropoulos T, Polyzois VD, Gatos K. The effect of a modified Boston brace with anti-rotatory blades on the progression of curves in idiopathic scoliosis: aetiologic implications. *Pediatr Rehabil.* 2003;6:237-42.

19. Maruyama T, Grivas TB, Kaspiris A. Effectiveness and outcomes of brace treatment: a systematic review. *Physiother Theory Pract.* 2011;27(1):26-42.

20. Coillard C, Circo A, Rivard CH. A new concept for the non-invasive treatment of adolescent idiopathic scoliosis: the corrective movement principle integrated in the spinecor system. *Disabil Rehabil Assist Technol.* 2008;3(3):112-9.

21. Weiss HR, Rigo M. Expert-driven Cheneau applications: description and in-brace corrections. *Physiother Theory Pract.* 2011;27(1):61-7.

22. Takahashi J, et al. Computer-assisted hemivertebral resection for congenital spinal deformity. *J Orthop Sci.* 2011;16(5):503-9.

23. Pastorelli F, et al. The prevention of neural complications in the surgical treatment of scoliosis: the role of the neurophysiological intraoperative monitoring. *Eur Spine J.* 2011;20(Suppl 1):S105-14.

24. Park P, et al. Show all Impact of multimodal intraoperative monitoring during correction of symptomatic cervical or cervicothoracic kyphosis. *J Neurosurg Spine.* 2011;14(1):99-105.

Summary

Introduction

Idiopathic scoliosis is a structural and lateral curvature of the spine for which a currently recognizable cause has not been found and there is no basic evidence for physical and radiographic pathology.

Complications

Scoliosis could be a cause of the back pain, deformities, respiratory and cardiologic problems. There is a higher risk for decreasing of bone mineral density.

Diagnosis and Management

Physical examination, radiography and stereophotogrammetry are used in diagnostics of idiopathic scoliosis. The management of idiopathic scoliosis can be conservative or operative. The main forms of conservative management are: therapy exercises, electrical stimulation and spinal orthosis. The primary aim of scoliosis management is to stop curvature progression. The improvement of pulmonary function (vital capacity) and treatment of pain are also of major importance.

Key words: Scoliosis; Diagnosis; Scoliosis + therapy; Scoliosis + complications; Rehabilitation; Exercise Therapy; Surgical Procedures, Operative; Practice Guideline

Rad je primljen 10. II 2011

Prihvaćen za štampu 26. V 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:1-2:35-40.

The guidelines for Conservative Management of Scoliosis

The International Society on Scoliosis Orthopaedic and Rehabilitation Treatment gave the guidelines for conservative management of scoliosis. Conservative management of scoliosis includes:

a) Lyonaise, Side-Shift, Dobosiewicz, Schroth and other kinesiotherapy methods, b) scoliosis intensive rehabilitation which appears to be effective with respect to many signs and symptoms of scoliosis and with respect to impeding curvature progression and c) brace treatment, which has been found to be effective in preventing curvature progression and thus in altering the natural history of idiopathic scoliosis.

Conclusion

The International Society has given the standards for kinesiotherapy, intensive rehabilitation and spinal orthosis in clinical practice and clinical investigations. Surgical procedures can improve curves in the frontal plane, but have important limitations in maintaining fixation and achieving correction in other planes.

STRUČNI ČLANCI

PROFESSIONAL ARTICLES

Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad
Department for Gynecology and Obstetrics

Stručni članak
Professional article
UDK 616.62-008.22-089
DOI: 10.2298/MPNS1202041D

OBTURATOR APPROACH IN THE SURGICAL TREATMENT OF STRESS URINARY INCONTINENCE USING TENSION - FREE TRANSVAGINAL TAPE

OPTURATORNI PRISTUP U HIRURŠKOM LEČENJU STRES INKONTINENCIJE URINA PRIMENOM PRELONSKE TRAKE BEZ ZATEZANJA

**Srdan ĐURĐEVIĆ, Ljiljana MLADENOVIĆ SEGEDI, Aleksandar ĆURČIĆ,
Miloš PANTELIĆ and Marko MAKSIMOVIĆ**

Summary – The study reviews the surgical treatment results of urinary stress incontinence in the group of 51 female patients, in whom the tension-free transvaginal tape was placed beneath the middle part of urethra using obturator approach during the period from 2005 to 2009. The method of surgery applied in all patients was obturator approach ("inside-out" method sec. de Leval), using a synthetic tension-free transvaginal prolene tape. After the sub-urethral tunnel had been created by scissors, the obturator membrane was perforated, then the placement of wing guides followed, through which helical needles with synthetic tape were brought to the skin. The following complications were observed in 8 (15.7%) patients: erosion of tape in 2 (3.9%), urine retention in 2 (3.9%), bleeding from the site of incision in 1 (1.9%) and transitory leg pain in 3 (5.8%) cases. Two years after the surgery, 43 (84.3%) patients were dry, 4 (7.8%) patients showed a significant improvement, while the recurrence was recorded in 4 (7.8%) operated patients.

Key words: Urinary Incontinence, Stress; Suburethral Slings; Surgical Procedures, Operative; Female; Urethra + surgery; Biocompatible Materials

Introduction

In 1995, Ulmsten was the first who described surgical procedure in the treatment of urinary stress incontinence, with the aim to provide support in the middle part of female urethra without tension forces [1]. The basic principle of action of synthetic tension-free tapes (sling) placed suburethrally is induction of periurethral collagen production, which provides support for hyper-mobile urethra [2]. Initially, retropubic approach was used, but it was shown that it was associated with the high percentage of complications, which were, according to the literature, observed in 20% of cases (hematomas, bleeding, bladder injury, reoperation) [3,4]. In 2001, Delorme inaugurated a new obturatory approach with "out to inside" direction, but it was shown that this approach was also associated with the risk of bladder, urethral and vaginal perforation in about 5-6% of patients [5]. In 2003, De Leval made additional technical modifications (helical needles with guide) and presented new obturatory approach in reverse direction "inside-out", which decreased the incidence of surgical complications to 1.3% [6]. In the last years, the so-called "mini synthetic slings" were used, but their application was not successful, which resulted in the come-back of the classic obturatory approach with "inside-out" direction and release of the newest product of Johnson-Johnson company (*Gynecare,TVT Abbrevo*), which

should be as close as possible to the ideal standard in this surgical procedure [7,8]. The aim of the study is to present the results of treatment and complications of the synthetic tension-free prolene mesh use with the obturatory approach, using "inside-out" method sec. de Leval in the surgical treatment of stress incontinence in women.

Material and Methods

In the period from 2005 to 2009, 51 patients were operated for urinary stress incontinence at Surgical Department, Department for Gynecology, Clinic for Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Vojvodina. All patients underwent detailed clinical examination and were asked to fulfill the so-called "stress-urge" score. A complete urodynamic testing (UDT) was performed before the surgery in 6 patients with mixed type of incontinence (stress and urge type) and in 21 patients with stress incontinence (the total number being 27, i.e. 52.9% of patients). In all cases, the UDT included the stress profile determination, cystometry and uroflowmetry. In 24 (47.1%) patients, who had not undergone the UDT, stress incontinence was confirmed by clinical examination of stress test with full bladder in standing position [9]. The indications for surgical treatment are shown in **Table 1**. The contraindications for the surgery included the patients on

Abbreviations

TVT – tension-free transvaginal
UDT – urodynamic testing

Table 1. Indications for surgical treatment of stress urinary incontinence using obturator TVT tape

Tabela 1. Indikacije za hirurško lečenje stres inkontinencije urina primenom TVT opturatornim pristupom

Indications for surgery treatment/Indikacije za operaciju
Stress incontinence without genital organs static disorders -17 (33.3%) <i>Stres inkontinencija bez poremećaja statike genitalnih organa</i>
Stress incontinence and descensus uteri + cystocele gr.I <i>Stres inkontinencija i I stepen spada genitalnih organa (descensus uteri, cystocele gr. I)</i>
Stress incontinence and anterior vaginal wall prolapse (cystocele gr.II) – 5 (9.8%)/ <i>Stres inkontinencija i spad prednjeg zida vagine (cystocela gr. II)</i>
Mixed stress and urge incontinence/ <i>Mešovita stres i urgentna inkontinencija</i> – 5 (9.8%)
Mixed (stress and urge) incontinence after Oxford Sling operation – 1 (1.9%). <i>Mešovita (stres i urgentna) inkontinencija posle Oxford Sling operacije</i>

anticoagulant therapy, uroinfection, previous trauma and surgical interventions of pelvic bones, pregnancy or planning to get pregnant. All patients underwent the surgical technique of obturator placement of tension-free transvaginal (TVT) tape (*Gynecare, Johnson-Johnson Company*) with the "inside-out" direction sec. De Leval, in the way we described in detail in the previous article [10] (**Figure 1**). Foley catheter was placed in the urinary bladder for 24-72 h, and the patients were discharged from hospital on the 3rd-5th postoperative day. All patients were invited to the control gynecological examination 2 years after the surgery, which consisted of filling out "stress urge score" questionnaire and examination of stress test with full bladder in standing position. The UDT testing was performed in all cases when positive anamnesis for stress incontinence was obtained from the questionnaire, as well as in cases when the stress test was positive, whereby 4 (7.8%) cases of recurrence after the surgery were proved.



Fig. 1. Application of the TVT tape using transobturator approach
Slika 1. Plasiranje TVT trake opturatornim pristupom

Results

The age of patients was 32 - 75 years, the average being 53.8 years. The duration of surgery was 21 - 60 minutes (on average 39 min.). The complications, including the erosion of tape (**Figure 2**), urinal retention, bleeding from the site of incision and transient pain in the legs, are shown in **Table 2**. Postoperatively, the patients spent 3-5 days in hospital (on average 3.7 days), except for 2 patients, in whom the tape was decompressed by the second look intervention in the operation room on the 4th and 7th postoperative day. Two years after the surgery, 43 (84.3%) patients were dry, 4 (7.8%) showed a significant improvement, while recurrence was detected in 4 (7.8%) patients.



Fig. 2. Vaginal erosion of TVT tape 6 weeks after surgery
Slika 2. Erozijska TVT trake kroz vaginu šest nedelja posle operacije

Table 2. Results of the surgical treatment for stress urinary incontinence using tension-free obturator TVT tape

Tabela 2. Rezultati hirurškog lečenja stres inkontinencije primenom TVT prolenske trake bez zatezanja opturatornim pristupom

Complications 8 (15.7%)/ <i>Komplikacije</i>
Erosion of TVT tape 2 (3.9%)/ <i>Erozijska TVT trake</i>
Urine retention 2 (3.9%)/ <i>Retencija urina</i>
Bleeding from the incision site 1 (1.9%)/ <i>Krvarenje iz mesta incizije</i>
Transient pain in the legs 3 (5.8%)/ <i>Prolazna bol u nogama</i>
Results 2 years after surgery/ <i>Ishod lečenja dve godine nakon operacije</i>
Completely dry 43 (84.3%)/ <i>Potpuno suvo</i>
Significantly improved 4 (7.8%)/ <i>Znatno poboljšanje</i>
Recurrence 4 (7.8%)/ <i>Recidiv</i>

Discussion and Conclusion

In the first studies published by De Leval et al, no intraoperative complications were reported in operated patients. The postoperative complications included urine retention (5.4%), pain at the pelvic floor (15%), problems with healing of vaginal mucosa and uroinfection (5.2%). Pain diminished spontaneously 48 hours after the surgery [6]. In our study, we recorded the following complications: transient leg pain (5.8%), urinal retention (3.9%), problems with healing of vaginal mucosa (3.9%) and bleeding from the site of incision (1.9%). In 2 (3.9%) patients, postoperative urine retention occurred, and it was resolved by repeated intervention in the operation room, by tape decompressing and cutting on one side. In both cases, the patients had anterior vaginal wall prolapse (II grade cystocele) associated with stress incontinence. During the surgery, the cystocele was corrected first and then the TVT tape was placed. There is a possibility that a higher extent of surgical dissection around the neck of the bladder during the treatment of cystocele caused moving and drop of the tape, which further caused retention by mechanical pressure on the neck of bladder. Both patients are still continent 2 years after the surgery. In all cases, pain in the legs was transient, and it disappeared spontaneously during 24-72 hours after the administration of analgetics. According to the

cumulative literature data referring to 40 different studies, which included 5529 patients operated by using obturator TVT, bleeding or hematoma were detected in less than 0.3% of cases; whereas 88% of the operated patients were dry two years after the surgery [3,6,8,11-13]. Our results, which are similar to those from the literature, show that 84.3% of operated women at Clinic for Gynecology and Obstetrics in Novi Sad were dry 2 years after the surgery. In our study, the UDT examination confirmed stress urinary incontinence recurrence in 4 patients (7.8%), and after the detailed analysis of medical history and causes of the recurrence, a repeated surgical treatment was suggested. The newest TVT obturator system called Abbrevio (*Gynecare, Johnson Johnson C^o*) has been released on market. The advantages in comparison with the standard obturator system are the lesser extent of dissection, which is performed only to the level of obturator membrane, reduction and standardization of tape length on both sides. The membrane is perforated by the helical needles, instead by the scissors, and by the guide placed only to the obturator membrane, which results in the postoperative pain alleviation [8,14,15]. It can be concluded that the obturator approach of synthetic TVT tape placement using "inside-out" technique is a minimally invasive and reliable operative technique in surgical treatment of stress incontinence, with the success of 85-90% in the period of 2 years after the surgery.

References

1. Ulmsten U, Henriksson L, Johansson P, et al. An ambulatory surgical procedure under local anesthesia for treatment of female urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 1996;7:81-6.
2. Clave A, Yahi H, Hammaou J, et al. Polypropylene as a reinforcement in pelvic surgery is not inert: comparative analysis of 100 explants. *Int Urogynecol J* 2010;21:261-70.
3. Tcherniakovsky M, Fernandes EC, Bezzera CA, Del Roy CA, Wroclawski ER. Comparative results of two techniques to treat stress urinary incontinence: synthetic transobturator and aponeurotic slings. *Int Urogynecol J* 2009;20:961-6.
4. Mellier G, Benayed B, Bretones S, Pasquier JC. Suburethral tape via the obturator route: is the TOT a simplification of the TVT? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2004;15:227-32.
5. Delorme E. Transobturator urethral suspension: mini-invasive procedure in the treatment of stress urinary incontinence in women. *Prog Urol* 2001;11:1306.
6. de Leval J. Novel surgical technique for the treatment of female stress urinary incontinence: transobturator vaginal tape inside-out. *Eur Urol* 2003;44:724.
7. Deffieux X, de Tayrac R, Huel C, Bottero J, Gervaise A, Bonnet K, et al. Vaginal mesh erosion after transvaginal repair of cystocele using Gynemesh or Gynemesh-Soft in 138 women: a comparative study. *Int Urogynecol J* 2007;18:73-9.
8. Waltregny D, Gaspar Y, Reul O, et al. TVT-O for the treatment of female stress urinary incontinence: results of a prospective study after a 3-year minimum follow-up. *Eur Urol*. 2008;53(2):231-456.
9. Đurđević S. Poliklinička dijagnostika urinarne inkontinencije. Zbornik radova XLV Ginekološko-akušerske nedelje SLD-a. Beograd: SLD; 2001. str. 141-3.
10. Đurđević S. Prikaz novog opturatornog pristupa u hirurškom lečenju stres-inkontinencije urina kod žena primenom TVT trake. *Med Pregl* 2006;59(9-10):463-67.
11. Sola Danalez V, et al. Minimal invasive surgery in female urinary incontinence; TVT-O. *Actas Urol Esp* 2006;30(1):61-6.
12. Dobson A, Robert M, Swaby C, Murphy M, Birch C, Mainprize T, et al. Trans-obturator surgery for stress urinary incontinence: 1-year follow-up of a cohort of 52 women. *Int Urogynecol J* 2007;18:27-32.
13. Houwert RM, Roovers JP, Venema PL, et al. When to perform urodynamics before mild-urethral sling surgery for female stress urinary incontinence? *Int Urogynecol J* 2010;21:303-9.
14. McNanley AR, Buschbaum GM. TVT or TOT? When to avoid retropubic trocar passage. *Int Urogynecol J* 2010;21:383-5.
15. Basu M, Duckett J. A randomised trial of a retropubic tension-free vaginal tape versus a mini-sling for stress incontinence. *Br J Obstet Gynecol* 2010;117(6):730-5.

Sažetak

U radu su prikazani rezultati hirurškog lečenja 51 pacijentkinje kod kojih je u periodu od 2005. do 2009. ispod srednjeg dela uretre opturatorskim pristupom postavljena prolenska traka bez zatezanja radi lečenja stres urinarnе inkontinencije. Kod svih pacijentkinja sa simptomima urgentne inkontinencije ili s prethodnim operacijama zbog stres inkontinencije, pre operacije rađeno je kompletno urodinamičko ispitivanje. Indikacije za operaciju bile su: stres inkontinencija bez poremećaja statike genitalnih organa – 17 (33,3%), stres inkontinencija i blaži stepen spada genitalnih organa (*descensus uteri et cystocele gr. I*) – 23 (45,2%), stres inkontinencija i spad prednjeg zida vagine (*cystocela gr. II*) – 5 (9,8%), mešovita stres i urgentna inkontinencija – 5 (9,8 %) i mešovita stres i urgentna inkontinencija posle pret-

hodne operacije – 1 (1,9%). U radu je primenjena hirurška tehnika opturatorskog postavljanja prolenske trake bez zatezanja (*Gynecare, Johnson-Johnson Company*) u smeru „unutra prema spolja” po De Levalu. Komplikacije su evidentirane kod osam (5,7%) pacijentkinja: erozija trake 2 (3,9%), retencija urina 2 (3,9%), krvarenje iz mesta incizije 1 (1,9%) i prolazna bol u nogama u 3 (5,8%) slučajeva. Dve godine nakon operacije 43 (84,3%) pacijentkinje su suve, 4 (7,8%) imaju znatno poboljšanje dok je recidiv zabeležen kod 4 (7,8%) operisane pacijentkinje. Opturatorski pristup u plasiranju prolenske trake bez zatezanja uspešan je i savremen metod u hirurškom lečenju stres urinarnе inkontinencije kod žena.

Ključne reči: Stres inkontinencija urina; Prolenske trake bez zatezanja (TVT trake); Operativne hirurške procedure; Žensko; Uretra + hirurgija; Biokompatibilni materijali

Rad je primljen 21. II 2011.

Prihvaćen za štampu 11. IV 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:1-2:41-44.

Dom zdravlja Novi Sad¹
Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu
Katedra za farmakologiju²

Stručni članak
Professional article
UDK 615.015.2
DOI: 10.2298/MPNS1202045N

HIJERARHIJA DOKAZA U TUMAČENJU KLINIČKOG ZNAČAJA INTERAKCIJA LEKOVA

HIERARCHY OF EVIDENCE IN INTERPRETATION OF CLINICAL SIGNIFICANCE OF DRUG INTERACTIONS

Božana NIKOLIĆ¹ i Miroslav SAVIĆ²

Sažetak – S konstantnim povećanjem broja lekova i broja starijih pacijenata, kao i polifarmacijom pacijenata s teškim oboljenjima, povećava se rizik za interakcije lekova. Kako interakcije lekova za posledicu mogu imati ozbiljne neželjene efekte ili izostajanje terapijskog efekta, izuzetno je važno da zdravstveni stručnjaci odluke o propisivanju, izdavanju i primeni lekova zasnivaju na pouzdanim dokazima dobijenim u istraživanjima, poštujući hijerarhiju u njihovom vrednovanju. Generalno, sprovode se *in vitro*, a potom i *in vivo* studije. Istražuju se veliki metabolički putevi uključeni u metabolizam novog molekuskog entiteta, kao i potencijal indukcije humanih enzima uključenih u metabolizam lekova. Taj pristup uglavnom istražuje enzime citohroma P-450, a može biti primenjen i na metaboličke puteve koji uključuju druge enzime. Velik napredak u istraživanjima lek-lek interakcija bio je pristup za praćenje interakcija lekova i transportera za ksenobiotike. Interakcije je moguće istražiti i dodatnim studijama populacione farmakokinetike, kao i farmakodinamičkim praćenjima i postregistracionim monitoringom izveštavanih neželjenih reakcija i drugih informacija iz literature.

Ključne reči: Interakcije lekova; Polifarmacija; Kombinovana terapija + neželjeni efekti; Medicina zasnovana na dokazima + standardi; Dostupnost informacija; Studije praćenja

Uvod

Interakcija lekova definiše se kao modifikacija efekata leka pogođenog interakcijom (lek žrtva, engl. *victim drug*) usled prethodne ili istovremene primene leka koji prouzrokuje interakciju (lek krivac, engl. *perpetrator drug*) [1,2]. Dva opšteprihvaćena mehanizma interakcija koje se dešavaju u organizmu pacijenta jesu farmakodinamički i farmakokinetički. Kako interakcije lekova mogu imati za posledicu ozbiljne neželjene efekte ili izostajanje terapijskog efekta, izuzetno je važno da zdravstveni stručnjaci odluke o propisivanju, izdavanju i primeni lekova zasnivaju na pouzdanim dokazima dobijenim u istraživanjima. U izboru najboljeg dokaza primenjuje se koncept medicine zasnovane na dokazima koja se zasniva na hijerarhiji u njihovom vrednovanju.

U razmatranju potencijalnog međudejstva dvaju lekova ključna pitanja na koja treba odgovoriti jesu sledeća [3]:

Da li je poznato da određeni lekovi stupaju u klinički relevantnu interakciju ili je interakcija samo teorijska i spekulativna?

Ako je poznato da interakcija postoji, koliko je ona ozbiljna?

Da li je interakcija opisana više puta ili samo jednom?

Da li se interakcija manifestuje kod svih pacijenata ili samo kod pojedinih?

Da li je najbolje da se određena kombinacija lekova generalno izbegava (apsolutna kontraindikacija) ili se interakcija može na neki način kontrolisati (mera opreza)?

Koji se alternativni bezbedniji lekovi mogu koristiti umesto onih koji stupaju u interakciju?

Klinički značaj potencijalne interakcije – izvori informacija

Ozbiljnost neželjenih posledica interakcija lekova nije moguće jednoznačno kategorisati. Tako Britanske nacionalne formule (BNF) u dodatku *Interakcije lekova* daju listu od oko 3 000 interakcija ili grupa interakcija (broj individualnih interakcija lekova je oko 5 000), od čega je oko 900 (oko 1 500 individualnih interakcija) označeno kao interakcije koje su potencijalno rizične i stoga uporednu primenu označenih lekova treba izbegavati ili sprovoditi obazrivo i uz odgovarajući monitoring [4].

Publikacija *Stockley's Drug Interactions 2010* sadrži preko 1 500 monografija interakcija koje su rangirane i kojima je dodeljen jedan od četiri simbola koji označavaju 1) interakcije koje za posledicu mogu imati ozbiljne ishode ili kontraindikaciju za istovremenu primenu lekova; 2) interakcije koje kao posledicu mogu imati bitne rizike za pacijenta i stoga je neophodno prilagođavanje doze ili pažljiv monitoring; 3) moguće interakcije kod kojih je neophodno informisati pacijenta o mogućim neželjenim reakcijama i/ili sprovoditi monitoring i 4) interakcije za koje se smatra da nisu klinički značajne [3].

Radna grupa za farmakoterapiju i informacije o lekovima u Holandiji ustanovila je skalu sa šest kategorija za procenu važnosti neželjenih efekata koji su posledica interakcije lekova [5]. Granice između kategorija nisu oštre, a rizik raste idući od kategorije A ka kategoriji F. Za neželjene efekte kategorije A i B

klinički značaj se procenjuje kao generalno mali. Važnost neželjenih efekata kategorije C i D smatra se klinički značajnim, dok neželjeni efekti kategorije E i F mogu da ugroze vitalne funkcije ili da rezultiraju fatalnim ishodom (Tabela 1).

Tabela 1. Kategorije kliničkog značaja interakcija (preuzeto i modifikovano prema referenci 5)

Table 1. Categories of clinical significance of drug interactions (redrawn and modified according to the reference 5)

Kategorija	Klinički značaj	Neželjene reakcije
A	Odsustvo ili klinički efekti bez značaja	Preuranjeni ventrikularni otkucaji, uvećanje internacionalizovanog normalizovanog odnosa do 4
B	Prolazne smetnje (kraće od dva dana) bez zaostalih simptoma	Neželjene reakcije koje su posledica uvećane bioraspoloživosti kalcijumskih antagonista dihidropiridinske klase, amnezija, slabost, glavobolja, nauzeja
C	Prolongirane smetnje (2–7 dana) bez zaostalih simptoma	Neželjene reakcije koje su posledica uvećane bioraspoloživosti anti epileptika, neuspeh terapije suplementima gvožđa, tiroksinom, antidepressivima, parkinsonizam, tremor, uvećan rizik za krvarenja iz gornjeg dela gastrointestinalnog trakta
D	Prolongirane smetnje (duže od sedam dana) ili permanentni simptomi ili invaliditet, uvećan rizik od neuspeha terapije ili ozbiljnih ali nefatalnih oboljenja	Neželjene reakcije koje su posledica uvećane bioraspoloživosti aminoglikozida, digoksina, duboke venske tromboze, konvulzije, neuspeh terapije diureticima Henleove petlje
E	Uvećan rizik za fatalni ishod, uvećan rizik za neuspeh terapije životnougrožavajućih bolesti, uvećan rizik od zatrudnjenja (bez rizika za majku ili plod)	Prolongiran QT interval, rabdomioliza, pulmonalni embolizam, neuspeh antiretrovirusne terapije, odbacivanje transplantata
F	Fatalni ishod, potencijalno fatalni neželjeni efekti, uvećan rizik od zatrudnjenja (s rizikom za majku ili plod)	Torsades de pointes, serotoniniski sindrom

Klinički značaj potencijalne interakcije – tumačenje informacija

Postoje brojne publikacije s informacijama o interakcijama između lekova, ali one neretko imaju delimično ili potpuno suprotstavljene stavove prema težini i značaju interakcije. Stoga je zadatak selekcije autoritativnih izvora informacija obično prepušten samom zdravstvenom stručnjaku [6], s time što ishod procene može da varira i u zavisnosti od specijalnosti stručnjaka. Karakterističan primer se odnosi na upitnik sa 40 potencijalnih interakcija pojedinih predstavnika grupe antireumatskih lekova koji modifikuju tok reumatoidnog artritisa i nekog ne-anti-reumatskog leka, koji su u jednom holandskom istraživanju, uz punu dostupnost informacijama, popunile grupe od tri reumatologa i tri klinička farmaceuta [7]. Dokazi na osnovu kojih su potencijalne interakcije ušle u upitnik kategorisani su na osnovu kriterijuma navedenih u Tabeli 2 [5].

Tabela 2. Kategorije dokaza o interakcijama (preuzeto iz reference 5)

Table 2. Categories of evidence about drug interactions (redrawn from the reference 5)

Kategorija	Dokaz
0	Farmakodinamičke studije na životinjama; <i>in vitro</i> studije, podaci iz fajlova
1	Nekompletne, publikovane studije slučaja (dodatni faktori objašnjavaju neželjene reakcije)
2	Dobro dokumentovane, publikovane studije slučaja, retrospektivna analiza serije slučajeva
3	Kontrolisane studije o interakcijama kod pacijenata ili zdravih dobrovoljaca sa surogat ishodom
4	Kontrolisane studije o interakcijama kod pacijenata ili zdravih dobrovoljaca s klinički značajnim ishodom
-	Poster i apstrakti s naučnih skupova: 0 ili 1, u zavisnosti od ponuđenih informacija. Kad informacija iz postera ili apstrakta nije publikovana u recenziranim časopisima tri godine nakon održavanja naučnog skupa, ova informacija je rekategorizovana kao 0.
-	Informacija iz sažetka karakteristika leka: 0, 1 ili 2, u zavisnosti od ponuđenih informacija
-	Retrospektivne serije slučajeva: 2 ili 3, u zavisnosti od ponuđenih informacija

Među 40 potencijalnih interakcija osam je imalo nivo dokaza 0, sedam nivo dokaza jedan, dve nivo dokaza dva i 23 nivo dokaza tri. Treba uočiti da ni kod jedne od potencijalnih interakcija nije postojao najviši nivo dokaza, koji bi poticao iz kontrolisanih ispitivanja na ljudima s direktnim praćenjem klinički značajnih ishoda. Posle usaglašavanja unutar svoje grupe, reumatolozi i klinički farmaceuti su sa „da“ ili „ne“ odgovarali na dva pitanja: 1) Na osnovu obezbeđene informacije o lek-lek interakciji, da li zaključujete da će ova kombinacija lekova interagovati? i 2) Kad procenjujete da kombinacija interaguje, da li je neophodna bilo kakva neposredna intervencija? U pogledu prvog pitanja, slaganje dveju grupa stručnjaka bilo je u statističkom smislu dobro: u 29 slučajeva odgovori obeju grupa bili su pozitivni, a u osam negativni, dok su kod tri potencijalne interakcije reumatolozi ali ne i klinički farmaceuti smatrali da će se interakcija zaista i ispoljiti. Međutim, u pogledu potrebe preduzimanja određenog odgovora stavovi se znatno mimoilaze: u 17 slučajeva usaglašena je potreba reagovanja, u 13 slučajeva obostrano je procenjeno da reakcija nije potrebna, dok su u po pet slučajeva reumatolozi ali ne i klinički farmaceuti smatrali da je potrebno reagovati, kao i obrnuto. Zanimljivo, u deset interakcija kod kojih nije bilo slaganja u vezi s potrebom za odgovorom (25% ukupnog broja), reumatolozi su češće predlagali reakciju kod potencijalnih neželjenih efekata, a klinički farmaceuti kod potencijalnog izostanka odgovora [7]. U citiranom istraživanju nije se pristupilo postizanju konsenzusa kao narednom koraku, to jest usaglašavanju stavova dveju grupa, što bi bio optimalan način razrešavanja nedoumica.

Sistematična procena lek-lek interakcija

Praćenje potencijala lekova za interakcije znatno je promenjeno u poslednjoj deceniji. Ove promene ba-

zirane su na sve većem znanju o enzimima uključenim u metabolizam lekova i transporterima ksenobiotika, razvoju alata za istraživanje interakcija i ekspanziji *in vitro* istraživanja na humanim tkivima. Predviđanje klinički značajnih interakcija između lekova izazov je za farmaceutske industriju i regulatorne agencije. Tako je Agencija za hranu i lekove Sjedinjenih Američkih Država ustanovila smernice za sprovođenje *in vitro* i *in vivo* ispitivanja lek-lek interakcija u fazi razvoja novih molekularnih entiteta [8].

Potencijal za interakcije uglavnom se istražuje pre dospevanja leka na tržište, kad se sprovode *in vitro*, a potom i *in vivo* studije. Dodatne studije mogu biti neophodne zbog obaveza postregistracionog praćenja ili zbog podrške različitim aplikacijama, kao što su nove indikacije ili nove preporučene doze. Razvoj novih naučnih znanja ili izveštavanje o postregistracionim interakcijama lekova takođe mogu zahtevati dodatne studije [9].

U razvoju leka rana *in vitro* i *in vivo* istraživanja mogu odgovoriti na postavljena pitanja o lek-lek interakcijama ili biti smernice za dalja istraživanja. U mnogim slučajevima, negativni rezultati *in vitro* i ranih faza kliničkih istraživanja eliminišu potrebu za daljim kliničkim istraživanjima. Eventualno uočene interakcije mogu se istraživati u kasnijim fazama kliničkog ispitivanja, ukoliko je to neophodno [10]. Uvek kad je to moguće istraživanje metabolizma lekova treba sprovoditi na humanim tkivima, ćelijama ili supćelijskim frakcijama. Postojanje razlike u enzimima metabolizma lekova u humano i animalnoj populaciji ograničava mogućnost ekstrapolacije rezultata [11].

***In vitro* istraživanja lek-lek interakcija**

Dva najvažnija klinička razloga za sprovođenje *in vitro* istraživanja interakcija lekova su: 1) identifikovanje svih važnih metaboličkih puteva i enzima uključenih u biotransformaciju novog molekularnog entiteta, kao i njegovih metabolita; 2) predviđanje efekata novog leka na metabolizam drugih lekova [12].

Za *in vitro* istraživanja lek-lek interakcija koriste se sledeći eksperimentalni modeli [11]:

Supcelularne frakcije humanog tkiva jetre

– Humani mikrozomi jetre (vezikule endoplazmatskog retikuluma)

U mikrozomalnoj frakciji jetre nalaze se citokrom P (CYP) 450 superporodica enzima, flavin monooksigenaze, epoksidne hidrolaze i različite transferaze.

– S-9 supcelularna frakcija

U pitanju je preparat koji uključuje i mikrozomalne i citosolne enzime.

Modeli celih ćelija

– Hepatociti i precizno sečeni komadići jetre

Modeli ćelija imaju brojne prednosti u odnosu na supcelularne frakcije: uključuju sve enzime koji posreduju u metabolizmu lekova u jetri, endogene ko-faktore, odražavaju prirodno okruženje enzima, tač-

nije reprodukuju razliku između ekstracelularne i intracelularne koncentracije lekova. Na ovakvim eksperimentalnim modelima moguće je istraživati alternativne metaboličke puteve za supstrat u prisustvu lekova koji inhibiraju osnovni metabolički put. Komadići jetre imaju dodatnu prednost u očuvanju citoarhitekture i komunikacije među ćelijama. Ipak, predviđanje klirensa iz komadića jetre može biti manje precizno nego iz hepatocita i mikrozoma. Nedostatak hepatocita i komadića jetre jeste kratka stabilnost enzimske aktivnosti.

– Monosloj Caco-2 ćelija

Model koji istražuje apsorpciju i metabolizam na nivou humanog intestinuma. Na ovim modelima istražuju se interakcije lekova koje potiču od inhibicije P-glikoprotein efluksnog mehanizma.

Heterologni i prečišćeni humani enzimi koji metabolizuju lekove

Komercijalno dostupni preparati su: superporodica enzima citohrom P450, flavin monooksigenaze, epoksidne hidrolaze i glutation-S-transferaze.

Imunohemijska ispitivanja

Selektivna inhibicija određenih enzima citohroma P-450 u preparatima mikrozoma može biti postignuta pomoću upotrebe poliklonskih ili monoklonskih antitela za specifične izoforme [13]. Nedostatak ovog eksperimentalnog modela jeste komercijalna nedostupnost antitela, nepotpunost u selektivnosti između članova subporodice, nemogućnost postizanja stoprocentne inhibicije i visok stepen interlaboratorijske varijabilnosti u stepenu postignute inhibicije.

Kao oblast istraživanja koja se posebno intenzivno razvija izdvajaju se znanja o interakcijama na nivou transportera, koji su posebno bitni na membranama ćelija creva, bubrežnih tubula, žučnih puteva i krvno-moždane barijere. Zbog značaja mogućih efekata na nivou transportera, neophodno je za vreme razvoja novog molekularnog entiteta proceniti njegov potencijal za interakcije. Najbolje je proučiti efluksni transporter označen kao P-glikoprotein, kao i alati za procenu da li je novi molekularni entitet *in vitro* supstrat ili inhibitor za P-glikoprotein [8].

***In vivo* istraživanja lek-lek interakcija**

In vivo studije lek-lek interakcija dizajnirane su tako da pored koncentraciju ispitivanog leka (supstrata) u uslovima prisustva i odsustva leka koji stupa u interakcije. Kako određena studija može da razmatra veći broj pitanja i ima više kliničkih ciljeva, koriste se različiti dizajni studija lek-lek interakcija: randomizovane unakrsne studije, jednosekvencijalne unakrsne studije, studije paralelnih grupa. Takođe, moguće su različite kombinacije mogućih doznih režima za supstrat i za lek koji stupa u interakcije: pojedinačna doza/pojedinačna doza, pojedinačna doza/višestruka doza, višestruka doza/pojedinačna doza, višestruka doza/višestruka doza [10].

Odabir studijskog dizajna zavisi od brojnih faktora koji se odnose kako na supstrat tako i na lek koji stupa u interakcije [10]. Ove studije obično mogu biti otvorene (nemaskirane), sem ukoliko su farmakodinamički ishodi (na primer neželjeni događaji koji su podložni pristrasnosti) kritički bitni za procenu interakcije. Izbor pojedinačnog ili višestrukog doznog režima u ovim studijama zavisi od toga da li su ispitivani lekovi namenjeni akutnoj ili hroničnoj upotrebi i njihovih farmakodinamičkih/farmakokinetičkih karakteristika (na primer poluvreme eliminacije, odgođeno vreme za nastupanje farmakodinamičkog odgovora, osobina indukcije enzima).

Kad je lek kompetitivni inhibitor metabolizma supstrata (verovatno najzastupljeniji mehanizam inhibicije), inhibicija je obično maksimalna kad inhibitor postigne ravnotežu i kad inhibisani supstrat postigne novo stanje ravnoteže s dužim poluvremenom eliminacije. Kad lek indukuje enzime metabolizma supstrata, maksimalna indukcija može biti van postignutog stanja ravnoteže, pa su i predviđanja otežana [11].

Kliničke studije lek-lek interakcija najčešće se sprovode na zdravim dobrovoljcima, a dobijeni rezultati treba da predvide rezultate u populaciji pacijenata. Sprovođenje kliničkih studija lek-lek interakcija na populaciji pacijenata kojoj je lek namenjen ima prednost u odnosu na populaciju zdravih dobrovoljaca kad se istražuju farmakodinamički efekti leka koji nisu ispoljeni kod zdravih dobrovoljaca [10].

Konačno, korisne informacije o interakcijama mogu se dobiti i pomoću merenja plazma koncentracija lekova koji stupaju u interakciju (populaciona farmakokinetika). Uzorkovanja mogu biti manje ili više frekventna, a sprovode se tokom faze drugih i trećih kliničkih istraživanja [14].

Zaključak

Kako interakcije lekova mogu imati za posledicu ozbiljne neželjene efekte ili izostajanje terapijskog efekta, neophodno ih je istražiti pre registrovanja leka za primenu u humanoju populaciji. Sprovode se *in vitro*, a potom i *in vivo* studije. Interakcije je moguće istražiti i pomoću dodatnih studija populacione farmakokinetike, kao i farmakodinamičkog praćenja i postregistracionog monitoringa izveštavanih neželjenih reakcija i drugih informacija iz literature.

Procena kliničkog značaja lek-lek interakcija treba da je zasnovana na dobro definisanim i analiziranim podacima o izloženosti i odgovoru. Smatra se da oko 30% interakcija nije klinički bitno i specifično, te stoga ne zahteva preduzimanje mera opreza. S druge strane, procenjuje se da bi preduzimanjem odgovarajućih aktivnosti više od tri četvrtine interakcija čija je klinička značajnost zasnovana na dokazima moglo biti sprečeno.

Literatura

- Greenblatt DJ, Von Moltke LL. Drug-drug interaction: clinical perspective. In: Rodrigues AD, ed. Drug-drug interactions. New York: Marcel Dekker; 2002. p. 565-84.
- Nazari MA, Moqhadam NK. Evaluation of pharmacokinetic drug interactions in prescriptions of intensive care unit in a teaching hospital. Iran J Pharm Res 2006;3:215-8.
- Baxter K, ed. Stockley's Drug interactions pocket companion 2010. London: Pharmaceutical Press; 2010.
- Aronson JK. Drug interactions: information, education, and British National Formulary. Br J Clin Pharmacol 2004;57:371-2.
- van Roon EN, Flikweert S, Le Conte M, Langendijk PNJ, Kwee-Zuiderwijk WJM, Smits P, et al. Clinical relevance of drug-drug interactions. Drug Safety 2005;28:1131-9.
- Valuck RJ, Byrns PJ, Fulda TR, Zanden JV, Parker S. Methodology for assessing drug-drug interaction evidence in the peer-reviewed medical literature. Curr Ther Res 2000;61:553-68.
- van Roon EN, van den Bemt PM, Jansen TL, Houtman NM, van de Laar MA, Brouwers JR. An evidence-based assessment of the clinical significance of drug-drug interactions between disease-modifying antirheumatic drugs and non-antirheumatic drugs according to rheumatologists and pharmacists. Clin Ther 2009;31:1737-46.
- Huang SM, et al. New era in drug interaction evaluation: us food and drug administration update on CYP enzymes, transporters, and the guidance process. J Clin Pharmacol 2008;48:662-70.
- European Medicines Agency, Committee for Human Medicinal Products. Guideline on the Investigation of drug interactions. Draft, 2010. Available from: http://www.aaps.org/inside/focus_groups/DrugTrans/imagespdfs/EMEADDGuidance.pdf (poslednji pristup: 14. februar 2010.)
- U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Drug interaction studies: study design, data analysis, and implications for dosing and labeling. draft guidance, 2006. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072101.pdf> (poslednji pristup: 28. novembar 2010.)
- Health Canada. Therapeutic products programme: guidance document. Drug-drug interactions: studies in vitro and in vivo, 2000. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/drug_medi_int-eng.pdf (poslednji pristup: 10. decembar 2010)
- U.S. Food and Drug Administration. Drug metabolism/ drug interaction studies in the drug development process: studies in vitro, 1997. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072104.pdf> (poslednji pristup: 4. novembar 2010.)
- Gonzalez FJ. Overview of experimental approach for study of drug metabolism and drug-drug interactions. Adv Pharmacol 1997;43:255-77.
- Sun H, et al. Population pharmacokinetics. Clin Pharmacol 1999;37(1):41-58.

Summary

Introduction

Since drug interactions may result in serious adverse effects or failure of therapy, it is of huge importance that health professionals base their decisions about drug prescription, dispensing and administration on reliable research evidence, taking into account the hierarchy of data sources for evaluation.

Clinical Significance of Potential Interactions – Information Sources

The sources of data regarding drug interactions are numerous, beginning with various drug reference books. However, they are far from uniformity in the way of choosing and presenting putative clinically relevant interactions.

Clinical Significance of Potential Interactions – Interpretation of Information

The difficulties in interpretation of drug interactions are illustrated through the analysis of a published example involving assessment made by two different groups of health professionals.

Key words: Drug Interactions; Polypharmacy; Drug Therapy, Combination + adverse effects; Evidence-Based Medicine + standards; Access to Information; Follow-Up Studies

Rad je primljen 21. II 2011.

Prihvaćen za štampu 19. V 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:1-2:45-49.

Systematic Evaluation of Drug–Drug Interaction

The potential for interactions is mainly investigated before marketing a drug. Generally, the *in vitro*, followed by *in vivo* studies are to be performed. The major metabolic pathways involved in the metabolism of a new molecular entity, as well as the potential of induction of human enzymes involved in drug metabolism are to be examined. In the field of interaction research it is possible to make use of the population pharmacokinetic studies as well as of the pharmacodynamic assessment, and also the post-registration monitoring of the reported adverse reactions and other literature data.

Conclusion

In vitro and *in vivo* drug metabolism and transport studies should be conducted to elucidate the mechanisms and potential for drug-drug interactions. The assessment of their clinical significance should be based on well-defined and validated exposure-response data.

Zavod za transfuziju krvi Vojvodine, Novi Sad

Stručni članak

Professional article

UDK 615.38.06

DOI: 10.2298/MPNS1202050G

ZNAČAJ HEMOVIGILANSA I PRIJAVE TRANSFUZIONE REAKCIJE U KOMPONENTNOJ TERAPIJI

IMPORTANCE OF HAEMOVIGILANCE AND REPORTS ON TRANSFUSION REACTION IN BLOOD COMPONENT THERAPY

Jasmina GRUJIĆ, Zdravko GULAN i Zorana BUDAKOV

Sažetak – Transfuzija krvi i krvnih produkata već je decenijama veoma uspešna i za pacijente uglavnom sigurna terapijska procedura. Ona ipak nije bez pratećih rizika, to jest povremenih neželjenih efekata. U periodu od 2000. do 2009. godine, u Službi za kliničku transfuziju Zavoda za transfuziju krvi Vojvodine Novi Sad prijavljeno je 180 posttransfuzionih reakcija, izuzevši one koje su se javljale kod istih pacijenata. Najzastupljenije su bile nehemolizne transfuzione reakcije – 98 (54,4%), zatim alergijske 69 (38,3%), u dva slučaja hemolizne (1,11%). Svi pacijenti bili su politransfundovani. Činjenica da je samo 0,13% transfuzionih reakcija prijavljeno, u poređenju s podacima iz literature gde je reč o 2–15%, ukazuje na to da se one još uvek nedovoljno prijavljuju i da ne postoji uvid u odložene reakcije. Preporuka je da se, uz poštovanje svih pretransfuzionih procedura, ima stalan uvid u tok transfuzije, pokaže veća ažurnost u prijavljivanju posttransfuzionih reakcija te sprovede obavezna leukoredukcija produkata.

Ključne reči: Hemovigilans; Transfuzija + neželjeni efekti; Komponentna terapija; Bezbednost + standardi

Uvod

Transfuzija krvi i krvnih produkata već je decenijama veoma uspešna i za pacijente uglavnom sigurna terapijska procedura. Ona ipak nije bez pratećih rizika, to jest povremenih neželjenih efekata u vidu transfuzionih reakcija. Prema načinu nastanka, transfuzione reakcije mogu se podeliti na: a) imune (hemolizne reakcije, febrilne nehemolizne reakcije, alergijske, anafilaktičke reakcije, bolest kalem protiv domaćina – GvHD, transfuzijom uzrokovana akutna plućna insuficijencija – TRALI) i b) neimune (hiperkalijemija, hipotermija, vazдушna embolija, tromboflebitis, hemosideroza, prenos zaraznih bolesti, bakterijska infekcija). Prema vremenu pojavljivanja, dele se na: a) neposredne (rane) i b) odložene (kasne) [1,2].

Hemovigilans je skup organizovanih procedura praćenja ozbiljnih neželjenih ili neočekivanih događaja kod davalaca (hemovigilans davaoca) i primalaca krvi (hemovigilans primaoca). Prati tok krvi i krvnih produkata, prikuplja i analizira neželjene događaje kako bi ih bilo manje u budućnosti i ne bi li se povećao kvalitet i bezbednost transfuzije [3,4].

Materijal i metode

U Službi za kliničku transfuziologiju Zavoda za transfuziju krvi u Novom Sadu od 2000. do 2009. godine prijavljeno je 180 transfuzionih reakcija tokom transfuzije i po njenom završetku. Svaka neželjena reakcija na primenjene krvne komponente obavezno se prijavljuje preko obrasca za prijavu transfuzione reakcije i to čini nadležni klinički lekar. Prijava sadrži osnovne podatke o pacijentu (ime i prezime, matični broj, dijagnoza, odeljenje), vreme primanja krvi, tip primenjene

komponente i opis reakcije. Uz prijavu se dostavlja posttransfuzioni uzorak bolesnika i suspektna jedinica krvi ili produkta u Zavod na dalje ispitivanje.

Posle prijave transfuzione reakcije i popunjavanja transfuzionog upitnika od ordinirajućeg lekara, u Službi za kliničku transfuziologiju obavljena su sledeća transfuzionna ispitivanja:

1. Vizuelno ispitivanje hemoliziranosti i ikteričnosti pretransfuzionog i posttransfuzionog uzorka
2. Provera makroskopskog izgleda jedinice krvi koja je izazvala reakciju
3. Direktnan antiglobulin test (*Coombs*):
 - pretransfuzionog uzorka primaoca
 - posttransfuzionog uzorka primaoca
4. Provera krvne grupe ABO i Rh(D):
 - pretransfuzionog i posttransfuzionog uzorka primaoca
 - jedinice krvi koja je izazvala reakciju
5. Skrining iregularnih antitela u:
 - pretransfuzionom i posttransfuzionom uzorku primaoca
 - jedinici krvi koja je izazvala reakciju
5. Unakrsni test (interreakcija) sa:
 - pretransfuzionim uzorkom primaoca
 - posttransfuzionim uzorkom primaoca

Po potrebi je obavljena bakteriološka kontrola i ispitivanje faktora koagulacije. Na osnovu ispitivanja treba da se utvrdi vrsta transfuzione reakcije te da se dobijeni podaci uporede s evropskim standardima.

Rezultati

Rezultati prijavljenih transfuzionih reakcija u Odseku urgentne transfuzije u Novom Sadu prikazani su u **Tabeli 1**.

Skraćenice

FNHTR	– febrilna nehemolizna transfuziona reakcija
GvHD	– <i>graft-versus-host-disease</i> (bolest kalem protiv domaćina)
TRALI	– <i>transfusion related acute lung injury</i> (transfuzijom uzrokovana akutna plućna insuficijencija)
ZSP	– zamrznuta sveža plazma
TACO	– <i>transfusion associated circulatory overload</i> (cirkulatorno preopterećenje uzrokovano transfuzijom)
PTR	– posttransfuziona reakcija

Tabela 1. Posttransfuzione reakcije (PTR) kod 180 različitih pacijenata (2000–2009. godine)

Table 1. Post-transfusion reactions (PTR) among 180 different patients (2000-2009)

PTR	Broj/Number	%
FNHTR	98	54,44
Alergijske PTR/Allergic PTR	69	38,33
Hemolizne PTR/Haemolytic reactions PTR	2	1,11
Ostale PTR/Other PTR	11	6,11

PTR -Post-transfusion reaction

FNHTR -febrile non-haemolytic transfusion reactions

U periodu od 2000. do 2009. godine prijavljeno je ukupno 180 transfuzionih reakcija. Na osnovu simptoma prijavljenih od kliničkih lekara i po obavljenim transfuzionim ispitivanjima zaključili smo da 98 (54,4%) reakcija čine febrilne nehemolizne transfuzione reakcije (FNHTR), 69 (38,3%) alergijske reakcije, u dva slučaja hemolizne (1,11%), dok su sve druge transfuzione reakcije klasifikovane u posebnu grupu (TRALI, GvHD i druge) (6,11%).

Najveći broj prijavljenih transfuzionih reakcija bio je s Klinike za internu medicinu i to Odeljenje hematologije sa 112 (54,6%) i dijalize 21 (10,4%) (Tabela 2). To se može objasniti činjenicom da se na tim odeljenjima nalazi najveći broj politransfundovanih pacijenata.

Među produktima koji su izazvali posttransfuzione reakcije najveći udeo imaju eritrociti (62,4%), plazma (11,2%) i trombociti (14,4%). Frekvencija za eritrocite je 0,056%, trombocite 0,019% i sveže smrznutu plazmu 0,010% u odnosu na ukupan broj transfundovanih jedinica (tabele 3,4).

Diskusija

Transfuzione reakcije, uključujući i bolesti koje se prenose krvlju, primetne su kod 2–15 posto bolesnika koji su primili krv i krvne derivate [5,6]. Blage forme često se ne prepoznaju ili nisu prijavljene. U državama Evropske unije ispitivanje blagih reakcija zavisi od mišljenja odgovornog lekara [7–10]. Od reakcija koje nastaju posle nekoliko nedelja ili meseci, za deset godina prijavljena je samo jedna, a najčešći uzrok je nepovezivanje s primenjenom transfuzijom. Reakcije prijavljene kod naših bolesnika javile su se u toku ili u prvim satima po primeni transfuzije. Prijava transfuzionih reakcija koje se javljaju kod naših bolesnika organizovana je na dobrovoljnoj osnovi. Kad se sumnja da se kod bolesnika razvija reakcija na primenjenu komponentu krvi, potrebno je zaustaviti transfuziju, uzeti od paci-

Tabela 2. Učestalost posttransfuzionih reakcija po odeljenjima

Table 2. The frequency of post-transfusion reactions by hospital departments

	2000–2004.	2005–2009.	Ukupno/Total
Interno I/Internal I	1	4	5
Interno II/Internal II	0	2	2
Interno IV/Internal IV	68	44	112
Dijaliza/Dialysis	15	6	21
Ortopedija/Orthopedics	5	1	6
Urologija/Urology	4	0	4
Reanimacija/Reanimation	6	3	9
Hirurgija/Surgery	1	5	6
Psihijatrija/Psychiatry	1	0	1
Infektivno/Infectious diseases	9	8	17
GAK/Gynecology&Obstet	5	4	9
Maksilofacijalna hir. Maxillofacial Surgery	3	0	3
Pedijatrija/Pediatrics	1	1	2
ORL/Otorhinolaryngology	0	1	1
Plućne bolesti/Lung diseases	0	4	4
Onkologija/Oncology	0	3	3
Ukupno/Total	119	86	205

jenta uzorak krvi, a jedinicu krvi koja je izazvala reakciju dostaviti Službi za kliničku transfuziju zajedno s popunjenim obrascem prijave transfuzione reakcije koju popunjava nadležni lekar. Prijava sadrži osnovne podatke o pacijentu (ime i prezime, matični broj, dijagnoza, odeljenje), vreme primanja krvi, tip primenjene komponente i opis reakcije. Opis reakcije obeležava se zaokruživanjem simptoma s liste najčešće zastupljenih reakcija na primenu krvnih komponenti. Osim toga, postoji mogućnost opisivanja i drugih pojava u toku primanja transfuzije i nakon nje, kao i navođenje primedaba lekara koji primenjuje transfuziju.

Transfuzione reakcije koje se javljaju kod pacijenata pripadaju imunim reakcijama i to febrilnim nehemoliznim transfuzionim reakcijama (FNHTR) i alergijskim reakcijama.

Febrilna nehemolizna transfuziona reakcija akutna je reakcija čiji su osnovni simptomi porast telesne temperature veće od 1° C, jeza, drhtavica, glavobolja, muka. Registrovana je kod približno 1% primalaca alogenihi eritrocita odnosno kod 15–30% primalaca koncentrovanih trombocita. FNHTR mogu biti uzrokovane antileukocitnim antitelima i proinflamatornim citokini. U slučaju ponovnih reakcija, poželjno je aplikovati leukoredukovane komponente, ali primeniti i one koje nisu dugo skladištene [11]. Tako se smanjuje broj potencijalnih leukocitnih antigena u hemoproduktu i redukuje intenzitet *in vitro* sinteze i akumulacije proinflamatornih citokina. Pomoću primene savremenih leukocitnih filtera, koji pored mehaničkog zadržavanja deluju i apsorbujući, moguće je efikasno uklanjanje leukocita i to neposredno po uzimanju krvi ili na samom početku skladištenja hemoprodukata [5,12].

Alergijske reakcije prouzrokovane su oslobađanjem histamina i serotonina u reakcijama antigen-antitelo, praćene su eritemom, urtikarijom i svrabom, koji se javljaju nekoliko minuta od početka transfuzije [13]. Najčešće se javljaju kod pacijenata

Tabela 3. Frekvencija i incidencija PTR u odnosu na broj transfundovanih jedinica, 2004–2009. godine

Table 3. Frequency and incidence of PTR regarding the number of transfused units, 2004–2009

Komponenta Component	Broj transfundovanih jedinica/ No of transfused units	Broj prijavljenih reakcija/ No of reported reactions	Frekvencija Frequency	%
Eritrociti/ <i>Erythrocytes</i>	111 269	63	1 : 1 776	0,056
Koncentrovani trombociti/ <i>Concentrated thrombocytes</i>	73 213	14	1 : 5 230	0,019
Zamrznuta sveža plazma <i>Frozen fresh plasma</i>	83 152	9	1 : 9 239	0,010

Legenda: PTR – posttransfuziona reakcija

Legend: PTR – post-transfusion reaction

koji su primali krvne komponente s plazmom (zamrznuta sveža plazma (ZSP) koncentrat trombocita). Javljaju se u 1–3% transfundovanih komponenti, a kožne reakcije čine oko 45% svih reakcija. Pre eventualnog nastavka terapije neophodna je primena antihistaminika, a transfuzija se sme nastaviti samo kad nestanu promene na koži, dok je potpuno treba prekinuti ako izostane poboljšanje ili se simptomi pogoršaju [6,14].

Tabela 4. Produkti koji su izazvali posttransfuzionu reakciju

Table 4. Products that caused transfusion reaction

Produkti/ <i>Products</i>	PTR	%
Cela krv/ <i>Whole blood</i>	15	7,3
Resuspendovani eritrociti/ <i>Resuspended erythrocytes</i>	71	34,7
Deplazmatizirani eritrociti/ <i>Deplasmated erythrocytes</i>	53	25,9
Oprani eritrociti/ <i>Washed erythrocytes</i>	4	1,7
Filtrirani eritrociti/ <i>Filtered erythrocytes</i>	4	1,7
Trombociti/ <i>Thrombocytes</i>	29	14,2
ZSP/ <i>Frozen fresh plasma</i>	23	11,3
Oprani i filtrirani eritrociti/ <i>Washed and filtered erythrocytes</i>	3	1,5
Koncentrovani granulociti/ <i>Concentrated granulocytes</i>	1	0,5
Filtrirani trombociti/ <i>Filtered thrombocytes</i>	2	1,2
Ukupno/ <i>Total</i>	205	100

Hemovigilans je skup procedura u praćenju postupaka i neželjenih događaja od samog uzimanja krvi pa sve do praćenja bolesnika koji je primio transfuziju. Hemovigilans primaoca sastoji se od registrovanja događaja i reakcija u toku primenjene transfuzije i nakon nje, registrovanja okolnosti pod kojima su se dogodile, kao i analize prikupljenih podataka [15]. Sistem hemovigilansa funkcioniše tako što se u bolnici skupljaju podaci o neželjenim reakcijama i dostavljaju centru za hemovigilans i ustanovi u kojoj je proizvedena komponenta za koju se pretpostavlja da je izazvala reakciju. Ustanova koja je proizvela krvnu komponentu dužna je da istraži uzroke nastanka reakcije i da obavesti sve druge ustanove koje su od nje primile krvne komponente proizvedene od krvi istog davaoca [16–19]. Praćenje i beleže-

nje nuspojava kao bitan segment ovog sistema ima za cilj smanjenje rizika pri primeni transfuzionog lečenja, ali i indirektno poboljšanje kvaliteta krvnih produkata [20].

Poredeći naše podatke o posttransfuzionim reakcijama (FNHTR – 0,036% i alergijskih – 0,025%) primenjenih na 267 634 jedinice krvi, uočili smo znatno manji procenat nego u podacima drugih zemalja, gde se procenat posttransfuzionih reakcija kreće od 1% kod FNHTR do 1–3% kod alergijskih, što je 40–120 puta manje [21–23]. Najozbiljnije neželjene reakcije, poput akutne hemolitičke transfuzione reakcije, sepse prouzrokovane bakterijskom kontaminacijom, TRALI, cirkulatorno preopterećenje uzrokovano transfuzijom (TACO) ili akutnog GvHD prouzrokovano transfuzijom, kod nas su retke.

Brojni su problemi na ovom polju i mogu da utiču i na dobijene rezultate: nedovoljna obučenosť srednjeg medicinskog osoblja koje primenjuje i nadzire proceduru primene krvi, nedovoljna ažurnost u prijavljivanju posttransfuzionih reakcija (PTR), nepostojanje podataka o PTR kod pacijenata koji dolaze iz drugih centara, nedovoljna informisanost nekih odeljenja o proceduri prijavljivanja PTR, slaba komunikacija u dijagnostikovanju PTR između kliničara i transfuziologa. Sistem hemovigilansa nije potpuno ozakonjen i nije dostignuta informaciona globalizacija podataka na nacionalnom nivou. Takođe, ne postoji uniformna metodologija prikupljanja podataka i klasifikacije nuspojava, što i na lokalnom ali i na globalnom nivou otežava razmenu i upoređivanje podataka te preduzimanje korektivnih mera.

Da bi se smanjio rizik od PTR neophodno je poštovati doktrine usmerene hemoterapije, obavezna je leukoredukcija produkata kod osoba s ponovljenom FNHTR, kao i adekvatno praćenje toka transfuzije od kliničkog lekara, stalna edukacija srednjeg medicinskog kadra, veća ažurnost u prijavljivanju PTR, pomoć kliničarima u prepoznavanju ređih oblika neželjenih reakcija (TRALI, TACO), pravilna identifikacija pacijenta, pouzdano praćenje svake jedinice krvi.

Zaključak

Od ukupnog broja bolesnika kojima je pripremljena krv u Odseku za urgentnu transfuziju Žavoda za transfuziju krvi Vojvodine u periodu od 2000. do 2009. godine kod 0,13% registrovane su transfuzione reakcije, što je znatno manje od evropskog standarda (2–17%). Ovo bi se moglo objasniti nedovoljnim prijavljivanjem transfuzionih reakcija. Sistem kvaliteta Internacionalne organizacije za standardizaciju 9001, koji postoji u našem zavodu u Službi za kliničku transfuziologiju, sadrži precizno određene postupke za praćenje, prijavljivanje i ispitivanje posttransfuzionih reakcija i sastavni je deo hemovigilansa. Ipak, neophodna je još bolja koordinacija između transfuziologa i kliničkih lekara u lečenju i praćenju politransfundovanih bolesnika.

Literatura

1. Enright H, Davis K, Gernsheimer T, McCullough JJ, Woodson R, Slichter SJ. Factor influencing moderate to severe reactions to PLT transfusion: experience of the TRAP multicenter clinical trial. *Transfusion* 2003;43:1545-52.
2. Gilstad CW. Anaphylactic transfusion reactions. *Curr Opin Hematol* 2003;10:419-23.
3. Faber JC. EUROSAT 2003: work of the European haemovigilance network (EHN). *Transfus Clin Biol* 2003;11:2-10.
4. Faber JC. Worldwide overview of existing haemovigilance systems. *Transfus Apheresis Sci* 2004;31:99-110.
5. Ezidiegwu CN, Laurenstein KJ, Rosales LG, Kelly KC, Henry JB. Febrile nonhemolytic transfusion reactions. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:991-5.
6. Fung MK, Rao N, Rice J, Ridenour M, Mook W, Triulzi DJ. Leukoreduction in the setting of open heart surgery: a prospective cohort-controlled study. *Transfusion* 2004;44:30-5.
7. Forestier F, Andreu G, Rebibo D, Janvier G. The haemovigilance network in France: organization and results. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2001;3:5-11.
8. Goodnough LT, Shander A, Brecher ME. Transfusion medicine: looking to the future. *Lancet* 2003;361:161-9.
9. Nel TJ. Clinical guidelines, audits and haemovigilance in managing blood transfusion needs. *Transfus Altern Transfus Med* 2008;10:61-9.
10. Faber JC. Haemovigilance in Europe: the European haemovigilance network. *Transfus Clin Biol* 2001;8:285-90.
11. King KE, Shirey SR, Thoman SK, Bensen-Kennedy D, Tanz WS, Ness PM. Universal leukodepletion decreases the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions to RBCs. *Transfusion* 2004;44:25-9.
12. Snyder EL. The role of cytokines and adhesive molecules in febrile non-hemolytic transfusion reactions. *Immunol Invest* 1995;24:333-9.
13. Domen RE, Hoeltge GA. Allergic transfusion reactions. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:316-20.
14. Perotta PL, Snyder EL. Non-infections complications of transfusion therapy. *Blood Rev* 2001;15:69-83.
15. Robillard P, Chan P, Kleinman S. Haemovigilance for improvement of blood safety. *Transfus Apheresis Sci* 2004;31:95-8.
16. Faber JC. Haemovigilance around the world. *Vox Sang* 2002;83:71-6.
17. David B. State and perspectives of the French haemovigilance system: presentation of the data collected over 9 years. *Transfus Clin Biol* 2003;10:131-9.
18. Jovanović R, Bekić B. Implementacija sistema kontrole kvaliteta u transfuziološkoj praksi. *Med Pregl* 2000;53:169-73.
19. Jovanović R. Pregled sistema kvaliteta u transfuziološkoj službi. *Med Pregl* 2000;53:603-6.
20. Stainsly D, Williamson L, Jones H, Cohen H. 6 years of SHOT reporting: its influence on blood safety. *Transfus Apheresis Sci* 2004;31:123-31.
21. Caldani C, Ounnoughene N, Vo Mai MP, Martinieri K, Williaert B, Legras JF, et al. Haemovigilance in France: contribution to the improvement of transfusion process and practice. *Vox Sang* 2006;91(Suppl 30):28.
22. Ruesch M, Jutzi M. Haemovigilance annual report. *Swissmedic* 2008;12:4-14.
23. Michlig C, Vu DH, Wasserfallen JB, Spahn DR, Schneider P, Tissot JD. Three years of haemovigilance in general university hospital. *Transfus Med* 2003;13:63-73.

Summary

Introduction

Application of blood and blood components throughout decades is very successful and mostly safe procedure in patients' therapy. However, it may lead to unfavourable effects, such as transfusion reactions.

Material and Methods

In the period from 2000 to 2009, 180 transfusion reactions were reported at the Department of Clinical Transfusion of the Service for Blood Transfusion of Vojvodina in Novi Sad. The aetiology of transfusion reactions was determined by examining pre-transfusion and post-transfusion sample of patient's blood and by examining the unit of blood component that induced reaction.

Results

Out of 180 reported transfusion reactions, 98 (54.4%) were febrile non-haemolytic transfusion reactions, 69 (38.3%) allergic

reactions and 2 (1.11%) haemolytic reactions. Blood components that caused most of transfusion reactions were erythrocytes (62.4%), fresh frozen plasma (11.2%) and platelets (14.4%). All patients underwent multiple transfusions.

Discussion

The fact that only 0.13% transfusion reactions were reported, compared with data from literature (2-15%), points to the lack of regular reporting of transfusion reactions, as well as the fact that there is only one report of delayed transfusion reaction.

Conclusions

To improve and make blood transfusion safer it is necessary to respect all pre-transfusion procedures, constant follow up of blood transfusion must be done and patients with diagnosed non-haemolytic transfusion reaction should be given leukocyte reduced blood components.

Key words: Blood Safety; Blood Transfusion + adverse effects; Blood Component Transfusion; Safety + standards

Rad je primljen 6. IV 2011.

Prihvaćen za štampu 18. VII 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:1-2:50-53.

Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad
Department for Ear, Nose and Throat Diseases

Stručni članak
Professional article
UDK 616.28-004-089.85
DOI: 10.2298/MPNS1202054D

FUNCTIONAL HEARING RESULTS IN PATIENTS WITH OTOSCLEROSIS BEFORE AND AFTER STAPEDOTOMY

*FUNKCIONALNI REZULTATI SLUHA KOD PACIJENATA SA OTOSKLEROZOM
PRE I POSLE STAPEDOTOMIJE*

Dragan DANKUC, Nemanja PEJAKOVIĆ, Zoran KOMAZEC and Ljiljana VLAŠKI

Summary – Surgical treatment of otosclerosis with stapedotomy leads to the improvement of subjective and objective problems in patients with otosclerosis. A prospective study included patients who had been treated surgically at the Department for Ear, Nose and Throat in Novi Sad in the period from September 2006 to September 2007. On the basis of the appropriate diagnostic procedures, 33 patients were diagnosed with otosclerosis. Functional hearing was assessed before and after surgery by means of pure tone audiometry. The comparison of functional results before and after surgery revealed no changes in *pure tone average* of bone conduction threshold (average hearing threshold for hearing range), whereas *pure tone average* of air conduction and *pure tone average* of the gap showed statistically significant improvement. The results of this study demonstrated the applicability of stapedotomy as a method for successful management of otosclerosis. This way of examination offers a new perspective on patients' health, which should be defined as a physical, psychosocial and social well-being, and not only the absence of a disease itself.

Key words: Hearing; Otosclerosis; Stapes Surgery; Audiometry, Pure-Tone

Introduction

Otosclerosis is defined as a continuous process of alteration in bone metabolism of otic capsule in the form of bone resorption and redeposition. It is a disease that affects the bone labyrinth capsule, and is characterized by formation of centers of newly constructed bone, which are usually formed in the area of the oval window and annular ligament, leading to stapes fixation [1]. Otosclerosis is characterized by destruction of the existing and formation of new, initially spongy, and then compact bone. The overall incidence of the disease reveals the variability in distribution according to race, gender, geographic location, familial incidence, pregnancy and age. The disease occurs more frequently in the Caucasian race (white race) than in other races [1-3]. Numerous reports have indicated that otosclerosis is twice as common in women than in men, which refers only to the clinical form of disease [2,4,5]; however, when it comes to the histological form of disease, the ratio between women and men is 1:1 [2]. Otosclerosis process usually affects young adults, and people between 15 and 45 years of age [4]. The most common and, therefore, the most appropriate sub-division of otosclerosis is into the clinically and non-clinically manifested disease. Stapediovestibular form is by far the most common form of the disease.

Current research suggests that heredity, genetic malformations, viral infection, trauma, endocrine disorders, and autoimmune diseases play a role in the etiology of otosclerosis, but none of the hypotheses is accepted as a unique etiopathogenetic theory [6]. Most authors agree that this disease is transmitted by autosomal dominant inheritance with varying

degrees of penetration of the gene responsible for the development of histological form of the disease [4,7,8]. Recent studies indicate the existence of nine different chromosomes containing genes responsible for the development of otosclerosis [9].

The definitive diagnosis of otosclerosis is always made by surgical exploration, which confirms the immobility of the stapes and then it is verified histopathologically. Clinical symptoms of otosclerosis include progressive hearing loss and tinnitus. In rare cases, dizziness may occur as well. Depending on the extent of the process, conductive hearing loss can range from 30 dB to 50 dB. In some cases a "mixed" type hearing loss may be apparent, suggesting the labyrinthine otosclerosis.

Histopathological and pathoanatomical studies of otosclerosis are followed by the research oriented towards the treatment modalities and improvement of quality of life of patients suffering from this disease.

By applying different techniques of tympanoplasty and by reconstructing the ossicular chain in chronic otitis media with otosclerotic and tympanosclerotic foci, the pathological process is removed, which results in improved conductive hearing loss [10].

By applying different techniques of tympanoplasty and reconstruction of ossicular chain in chronic otitis media, otosclerotic and tympanosclerotic foci are removed from the middle ear along with the pathological process, providing improvement of conductive hearing loss [10].

Modern indications in the treatment of otosclerosis imply the application of cochlear implants. The cochlear implant has been used at our Department of Ear, Nose and Throat (ENT Department) since

Abbreviations

PTA	– average hearing threshold for the frequency range of hearing
PTA	– puretone average
ENT Department	– Department for Ear, Nose and Throat

2002; however, its application is limited to surgical treatment of the most severe forms of sensorineural hearing loss [11,12].

Taking into consideration the history of treatment of otosclerosis at the ENT Department in Novi Sad, it can be said that fenestration surgery has never been applied as a method of treating otosclerosis. Surgical treatment of otosclerosis at our Department began with stapes mobilization. The first mobilization of the stapes was performed on 16th October 1958 by Professor Radivoje Topolac. The first stapedectomy (by the method of House) was performed on 25th January 1962, also by Professor Radivoje Topolac.

Surgical procedures performed for the treatment of otosclerosis at the ENT Department in Novi Sad listed in chronological order are as follows: Rosen's stapes mobilization, House's stapedectomy with the application of Shea's polyethylene prosthesis and vein interposition, stapedectomy according to Fowler-Holmgren, Portman stapedectomy, the House's stapedectomy with a Schuknecht's wire prosthesis with the use of fat, connective tissue and gelfoam for obliteration of foramen ovale and the application of teflon-piston prosthesis of 4.5 - 5 mm and 0.6 mm in diameter. Stapedotomy was first applied at our Department in 1974, and is still the method of choice in the treatment of otosclerosis.

The aim of this paper is to present the results of functional hearing impairment in patients with otosclerosis, who were surgically treated by stapedotomy and to compare the obtained results with the preoperative hearing status in order to assess the effectiveness of this technique in the treatment of otosclerosis.

Material and Methods

A prospective study of functional hearing results was performed before and after surgical treatment of otosclerosis using stapedotomy method at the ENT Department of the Clinical Center of Vojvodina, Faculty of Medicine Novi Sad.

The study included patients who were surgically treated at the ENT Department in Novi Sad in the period from September 2006 to September 2007. All patients were surgically treated by the same surgeon, using the same operative technique - stapedotomy. During that period, 33 patients underwent surgical treatment, i.e. 22 females and 11 males, aged 23 to 70 years, their average age being 47.2 years. The diagnostic algorithm included the following analysis procedures: anamnesis, clinical examination, tonal audiometry, tympanometry, stapedia reflex testing, Gelle's test, Bing's test and calculating of Sullivan's index. All functional diagnostic procedures were conducted at the Audiology and Vestibulology Ward of the ENT Department in Novi Sad applying the tonal

Audiometer - MADSEN ELECTRONICS - OB 822 and tympanometry - Impedance audiometer AT 235.

Tonal audiometry results obtained before and after surgery were compared by the *Wilcoxon Signed Rank Test*. Bone conduction, air conduction and air-bone threshold at 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz and 4000 Hz were compared. Subsequently, we compared the average hearing threshold at hearing frequencies (*PTA-pure tone average*), bone conduction, air conduction and air-bone threshold before and after surgery. PTA was done for all four voice frequencies by adding the values expressed in dB at aforementioned frequencies. The values were then divided by four to obtain the value that can be used in further calculations as the relevant one.

Results

The obtained results are given in tables and refer to the scores before and after surgery. The difference in bone conduction at 0.5 kHz before and after surgery was not statistically significant, $P = 0.551$ ($\bar{X}_{\text{before}} = 23.48$; $\bar{X}_{\text{after}} = 24.09$). The difference in bone conduction at 1 kHz before and after surgery was not statistically significant, $P = 0.680$ ($\bar{X}_{\text{before}} = 23.79$; $\bar{X}_{\text{after}} = 24.24$). The difference in bone conduction at 2 kHz before and after surgery was statistically significant, $P = 0.017$ ($\bar{X}_{\text{before}} = 35.76$; $\bar{X}_{\text{after}} = 31.97$). Bone conduction remained at the same level as that before surgery in 11 (33%) patients. Better hearing at the aforementioned frequencies was achieved in 15 (46%) patients, whereas hearing loss was recorded in 7 (21%) patients. The difference between bone conduction at 4 kHz before and after surgery was not statistically significant, $P = 0.272$ ($\bar{X}_{\text{before}} = 37.73$; $\bar{X}_{\text{after}} = 40.15$) (**Table 1**).

Table 1. The average bone conduction of the operated ears before and after surgery

Tabela 1. Srednja vrednost koštane provodljivosti pre i posle operacije

Bone conduction/Koštana provodljivost	500 Hz	1 000 Hz	2 000 Hz	4 000 Hz
Before surgery/Pre operacije	23,48 dB	23,79 dB	35,76 dB	37,73 dB
After surgery/Posle operacije	24,09 dB	24,24 dB	31,97 dB	40,15 dB

The differences in air conduction at 0.5 kHz before and after surgery were highly statistically significant, $P = 0.000$ ($\bar{X}_{\text{before}} = 62.73$; $\bar{X}_{\text{after}} = 36.52$). The difference in air conductivity at 1 kHz before and after surgery was statistically significant, $P = 0.000$ ($\bar{X}_{\text{before}} = 57.42$; $\bar{X}_{\text{after}} = 31.52$). The difference in air conduction at 2 kHz before and after surgery was highly statistically significant, $P = 0.000$ ($\bar{X}_{\text{before}} = 51.67$; $\bar{X}_{\text{after}} = 34.55$). The difference in air conduction at 4 kHz before and after surgery was statistically significant $P = 0.016$ ($\bar{X}_{\text{before}} = 52.73$; $\bar{X}_{\text{after}} = 46.06$) (**Table 2**).

The difference between the air-bone gap at 0.5 kHz before and after surgery was statistically significant, $P = 0.000$ ($\bar{X}_{\text{before}} = 39.24$; $\bar{X}_{\text{after}} = 12.73$). As regards the differences of air-bone gap at 500 Hz, an

Table 2. The average air conduction of the operated ears before and after surgery

Tabela 2. Srednja vrednost vazdušne provodljivosti pre i posle operacije

Air conduction/Vazdušna provodljivost	500 Hz	1 000 Hz	2 000 Hz	4 000 Hz
Before surgery/Pre operacije	62,73 dB	57,42 dB	51,67 dB	52,73 dB
After surgery/Posle operacije	36,52 dB	31,52 dB	34,55 dB	46,06 dB

improvement by 20 - 30 dB was observed in all 33 patients (100%). The difference between the air-bone gap at 1kHz before and after surgery was statistically significant, $P = 0.000$ ($X_{\text{before}} = 33.64$, $X_{\text{after}} = 8.18$). The difference between the air-bone gap at 2 kHz before and after surgery was statistically significant, $P = 0.000$ ($X_{\text{before}} = 15.91$, $X_{\text{after}} = 2.58$). The difference between the air-bone gap at 4 kHz before and after surgery was statistically significant, $P = 0.002$ ($X_{\text{before}} = 14.7$; $X_{\text{after}} = 6.52$) (**Table 3**).

Table 3. The average air-bone gap of the operated ears before and after surgery

Tabela 3. Srednja vrednost koštano-vazdušnog gema pre i posle operacije

Air-bone gap/Koštano-vazdušni gep	500 Hz	1 000 Hz	2 000 Hz	4 000 Hz
Before surgery/Pre operacije	39.24 dB	33.64 dB	15.91 dB	14.7 dB
After surgery/After operation	12.73 dB	8.18 dB	2.58 dB	6.52 dB

The difference in bone conduction PTA at all four frequencies before and after surgery was not statistically significant, $P = 0.779$ ($X_{\text{before}} = 29.77$; $X_{\text{after}} = 30.00$). The difference in air conduction PTA at all four frequencies before and after surgery was highly statistically significant, $P = 0.000$ ($X_{\text{before}} = 55.68$; $X_{\text{after}} = 37.01$). The difference in air-bone gap PTA at all four frequencies before and after surgery was highly statistically significant, $P = 0.000$ ($X_{\text{before}} = 27.12$; $X_{\text{after}} = 7.5$) (**Table 4**).

Table 4. The pure tone average of the bone conduction, air conduction and air-bone gap before and after surgery

Tabela 4. PTA koštane i vazdušne provodljivosti i koštano-vazdušnog gema pre i posle operacije

PTA	Bone conduction	Air conduction	Air - bone gap
	Koštana provodljivost	Vazdušna provodljivost	Koštano-vazdušni gep
Before surgery Pre operacije	29,77 dB	55,68 dB	27,12 dB
After surgery Posle operacije	30,00 dB	37,01 dB	7,5 dB

PTA-prosečni prag sluha za područje slušnih frekvencija

Discussion

So far, various surgical techniques have been used to treat otosclerosis, but stapedotomy still remains the method of choice. In our study, all patients were surgically treated by small fenestra stapedotomy of the stapes footplate. The main goal of surgical techniques has always been to improve patients' hearing function and to eliminate the accompanying symptoms of the disease, such as tinnitus and dizziness.

Most studies dealing with the outcomes of surgical treatment of otosclerosis pertain to audiologic testing before and after surgery, presuming that audiological measurements reflect the patient's subjective experience regarding the treatment outcome.

The average preoperative bone conduction value at 500 Hz was at the level of 23.48 dB. The average postoperative bone-conduction value was 24.09 dB, which is not considered statistically significant. Thus, it has been stated that the surgery does not affect the bone conduction value at 500 Hz.

In addition, the change of average bone conduction value before and after surgery did not achieve a statistical significance at 1000 Hz.

However, the comparison of the average preoperative and postoperative bone conduction values at 2000 Hz revealed a statistically significant difference. The mean values measured before and after surgery were 35.75 dB and 31.97 dB, respectively.

In 2005, Lazaro et al. reported the mean pre- and postoperative bone conduction values at 2000 Hz to be 32.73 dB and 30.78 dB, respectively [13].

A reduction of ossicular chain fluctuations in otosclerosis leads to difficulties in transmission of stimuli to the inner ear, mostly at frequency of 2000 Hz. Thus, the major drop in bone conduction is observed at this frequency.

In our research, the pre- and postoperative bone conduction values at 4000 Hz were not significantly changed.

Quaranta et al reported the changes of average bone conduction value at 1000 Hz, 2000 Hz and 4000 Hz at the level of -0.02 dB in their study conducted in 2005 [14].

The average air conduction at 500 Hz before surgery was 62.73 dB. After surgery, the average air conduction was 36.52 dB. This result is highly statistically significant, indicating that otosclerosis surgery results in the improvement of conductive hearing loss.

At 1000 Hz, the average preoperative air conduction was 57.42 dB, reaching 31.52 dB after surgery. This result is considered highly statistically significant, confirming the successful outcome of the procedure at the frequency of 1000 Hz.

The mean air conduction values at 2000 Hz were 51.67 dB and 34.55 dB before and after surgery, respectively. This improvement is considered highly statistically significant.

The comparison of the mean pre- and postoperative air conduction values at 4000 Hz revealed a statistically significant difference. The mean values obtained before and after surgery were 52.73 dB and 46.06 dB, respectively.

According to the above results, the functional hearing tests and their comparison demonstrate the effectiveness and success of stapedotomy as a valuable method in treating otosclerosis.

Grolman et al. compared the results obtained after stapedotomy depending on the prosthesis diameter. Their results of average values of air conductivity revealed pre- and postoperative average air conductivity

values at 500 Hz to be about 55 dB and 22 dB, respectively. The recorded preoperative and postoperative values at different frequencies were as following: at 1000 Hz were around 52 dB and 21 dB; at 2000 Hz around 46 dB and 20 dB, and at 4000 Hz around 47 dB and 25 dB [15].

The results reported by Lazaro et al in their study done in 2005 revealed the following: the average preoperative air conduction at 500 was 60.2 dB before surgery and 36.8 dB after surgery. Preoperative and postoperative values at 1000 Hz were 56.6 dB and 34.5 dB, respectively. The scores obtained at 2000 Hz were 52.7 dB before surgery and 36 dB after surgery, whereas mean preoperative and postoperative air conduction values at 4000 Hz were 54.3 dB and 45 dB, respectively [13].

The purpose of otosclerosis surgery and the greatest benefit resulting from it are the improvement of air conductivity and closure of the air-bone gap.

Regarding the air-bone gap, one should bear in mind the possibility of reduction or even complete closure of the gap as a result of decreased bone conduction. Of course, in this case, there is a closure of the air-bone gap, which however presents an unfavorable and adverse outcome of otosclerosis surgery, and is considered a postoperative complication.

The mean air-bone gap at 500 Hz before the surgery was 39.24 dB, whereas the value after surgery was 12.73 dB. This difference was highly statistically significant.

The average air-bone gap at 1000 Hz before surgery was 33.64 dB while the postoperative value was 8.18 dB, which is considered highly statistically significant difference.

By comparing the average air-bone gap at 2000 Hz, before and after surgery, a highly, statistically significant difference was obtained. The values were 15.91 dB and 2.58 dB before and after surgery, respectively.

The average air-bone gap at 4000 Hz before the operation was at the level of 14.7 dB, whereas the value recorded after surgery was 6.52 dB, resulting in a statistically significant difference.

The relation between the average air-bone gap values before and after surgery cannot be considered a reliable indicator of the success of surgical procedure, especially if there is a decrease in bone conduction during the postoperative period. In our research, no significant decrease in bone conduction was observed, thus the average values for air-bone conduction are significant, and can be considered the valid indicators of success of the surgery.

The comparison of bone conduction PTA values at frequencies 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz and 4000 Hz before and after surgery revealed no statistically significant differences. The improvement in PTA value of air conduction before and after surgery was statistically significant. Air conduction PTA values before and after surgery were 55.68 dB and 37.01 dB, respectively.

The improvement of pre- and postoperative air-bone gap PTA values was also highly statistically significant. The difference between the air-bone gap PTAs before and after surgery was 19.62 dB. Prior

to surgery, the PTA air-bone gap was 27.12 dB and after surgery, the value was 7.5 dB.

The results of our study demonstrated the values of the air-bone gap, evaluated via the PTA-air-bone gap at 500, 1000, 2000 and 4000 Hz, to be up to 20 dB in 97%, up to 15 dB in 88%, up to 10 dB in 70%, and 1 up to 5 dB in 42% of patients. The complete gap closure was accomplished in 15% of patients. In one patient, the air-bone gap after surgery was 21.25 dB; however, the overall improvement rate reached 8.75 dB.

In his study of otosclerosis, Sargent reported that in patients who had undergone otosclerosis surgery the closure of air bone gap within a range up to 15 dB was accomplished in almost 100% of cases, up to 10 dB in 90% and, up to 5 dB in 50% of patients. The complete gap closure was accomplished in 30% of patients. The same author, however, explained that the study had included only the patients with conductive hearing loss with a preoperative gap ranging from 15 to 30 dB [5].

The research of Rauka and Halik (2005), who compared the PTA-air-bone gap before and after surgery at three frequencies (500 Hz, 1000 Hz and 2000 Hz), demonstrated an improvement of postoperative results. The gap of 10 dB or less was observed in 85.19% of patients, whereas the gap level up to 20 dB or less was recorded in 97.04% of patients. In 2.96% of patients, the postoperative PTA gap was higher than 20 dB, which fully corresponds with the results of our study. These patients underwent the small fenestra stapedotomy on the stapes footplate by the use of argon lasers. The same authors reported the improvement of the air-bone gap in 81.48% of cases, reaching 17 dB at 4000 Hz. In our research, the improvement was achieved in 69% of the patients, the score being 8.2 dB [16].

The research of Belgin and Yilmaz, done in 2004, included 68 patients and 83 operated ears. The authors reported the improvement of the air-bone gap of 30.8 dB at 500 Hz, whereas the scores at 1000 Hz and 2000 Hz were 25.5 dB and 14.3 dB, respectively. The increase of 2.9 dB at 4000 Hz was not statistically significant [17].

Our study demonstrated the following improvement of average air-bone gap values: at 500 Hz by 26.5 dB, at 1000 Hz by 25.4 dB, at 2000 Hz by 13.3 dB, and at 4000 Hz by 8.2 dB.

When the same results are interpreted from the aspect of average air-bone gap reduction from 39.24 dB to 12.73 dB at 500 Hz, a statistically significant improvement is observed. Examining the same results in a view of average air-bone gap reduction from 39.24 dB to 12.73 dB at 500 Hz strongly suggests a statistically significant improvement. The obvious reduction of average values of air-bone gap at 1000 Hz, which decreased from 33.64 dB to 8.18 dB, was also highly statistically significant. At the level of 2000 Hz, the average preoperative air-bone gap value was 15.91 dB, whilst its value after surgery was 2.58 dB. This result was also highly statistically significant. Contrary to the aforementioned studies, our results at 4000 Hz showed a statistical significance, and the value of the average air-bone gap was reduced from 14.7 dB to 6.52 dB.

Conclusion

Stapedotomy is the method of choice for the surgical treatment of otosclerosis since the comparison of pre- and postoperative results revealed the significant and statistically verified improvement of air conduction at 0.5, 1, 2 and 4 kHz, as well as the reduction of air-bone gap, while maintaining bone conduction.

The improvement of bone conduction after stapedotomy was confirmed only at 2 kHz and in some patients, which can be explained by the phenomenon of Carhart's notch, which is characteristic of otosclerosis.

The comparison of functional results before and after surgery revealed that the average hearing

threshold for the frequency range for bone conduction remained unchanged, while the average hearing thresholds for the frequency range by air conduction and air-bone gap were significantly improved.

Furthermore, the situation regarding the symptoms as well as the social and emotional aspect of life quality was much better after surgery. This research method provides a complete insight into the health status of the patient, which should be defined as the state of physical, mental and social well-being and not simply the absence of disease itself.

This study has confirmed the success of stapedotomy as a method of surgical treatment of otosclerosis.

References

1. Stefanović P. Otorinolaringologija s maksilofacijalnom patologijom. Beograd: Naučna knjiga; 1994.
2. Quinn BF Jr, Ryan WM. Otosclerosis: grand rounds presentation, UTMB, Dept. of Otolaryngology 2003. {On-line}. Available from: <http://www.utmb.edu/otoref/grnds/Otosclerosis-061018/Otosclerosis-061018.pdf>
3. Young G. Otosclerosis: grand rounds presentation. UTMB, 1996. {On-line}. Available from: <http://www.utmb.edu/otoref/grnds/otoscler.htm>
4. Janošević Lj, Janošević S. Etiopatogeneza otoskleroze. Beograd: Naučna knjiga; 1986.
5. Sargent E. Otosclerosis: a review for audiologists. {On-line}. Available from: http://www.audiologyonlin.com/Articles/article_detail.asp?article_id=288
6. Lolov S. Otosclerosis is a conformational disease. Med Hypotheses. 2004;62(1):121-3.
7. House HP, De la Cruz A, Friedman RA, Linthicum HF Jr. Otosclerosis overview. Hearing Health 2003;19:1.
8. McGuirt WT, et al. Linkage of a gene for otosclerosis to chromosome 15q25-q26 and identification of a candidate gene. Aggreg. ARO abstracts; 1998:428. Available from: <http://www.dizziness-and-balance.com/disorders/hearing/balance.com/otoscler.html>
9. Markou K, Goudakos J. An overview of the etiology of otosclerosis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2009;266:25-35.
10. Dankuc D, Vlaški Lj, Komazec Z. Tehnike i rezultati hirurškog lečenja holesteatoma srednjeg uva. Med Pregl 2008;59(Suppl 2):13-20.
11. Komazec Z, Dankuc D, Vlaški Lj, Lemajić-Komazec S, Nedeljkov S, Sokolovac I. Kohlearna implantacija na Klinici za bolesti uva, grla i nosa Kliničkog centra Vojvodine. Med Pregl 2007;60(11-12):643-8.
12. Dankuc D. Kohlearni implant. Med Pregl 2005;58(7-8):329-32.
13. Pérez-Lázaro, Urquiza R, Cabrera A, Guerrero C, Navarro E. Effectiveness assessment of otosclerosis surgery, Acta Otolaryngol (Stockh) 2005;125(9):935-45.
14. Quaranta N, Besozzi G, Fallacara AR, Quaranta A. Air and conduction change after stapedotomy and partial stapedectomy for otosclerosis. Otolaryngol Head Neck Surg 2005;133:116-20.
15. Grolman W, Tange AR, de Bruijn AJG, Hart AAM, Schouwenburg P. A retrospective study of the hearing results obtained after stapedotomy by the implantation of two Teflon pistons with a different diameter. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1997;254:422-4.
16. Raut V, Halik J. Argon laser assisted small fenestra stapedotomy for otosclerosis. Auris Nasus Larynx 2005;32:11-5.
17. Yilmaz ST, Belgin E. Otosclerosis disease and importance of long term follow-up after stapedectomy. Otolaryngol 2004;4:155-60.

Sažetak

Uvod

Operativno lečenje otoskleroze metodom stapedotomije rezultira poboljšanjem objektivnih i subjektivnih tegoba kod pacijenata obolelih od otoskleroze.

Materijal i metode

Načinjena je prospektivna studija koja je obuhvatila pacijente operisane na Klinici za bolesti uva, grla i nosa u Novom Sadu, u periodu od septembra 2006. do septembra 2007. godine. Kod 33 pacijenata, na osnovu odgovarajućih dijagnostičkih procedura, potvrđeno je da boluju od otoskleroze. Funkcionalno ispitivanje sluha izvedeno je korišćenjem tonalne audiometrije, pre i posle operacije.

Ključne reči: Sluh; Otoskleroza; Stapedektomija; Tonalna audiometrija

Rad je primljen 31. V 2011.

Prihvaćen za štampu 26. VI 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:1-2:54-58.

Rezultati

Na osnovu poređenja funkcionalnih rezultata pre i posle operacije utvrđeno je da je pure tone average (prosečni prag sluha za područje slušnih frekvencija) koštane provodljivosti ostao nepromenjen, dok su pure tone average vazdušne provodljivosti i pure tone average koštano-vazdušnog gepa statistički znatno popravljeni.

Zaključak

Rezultati ove studije pokazuju uspešnost stapedotomije kao metode lečenja otoskleroze. Taj način istraživanja ima smisla jer upotpunjuje procenu stanja zdravlja kod pacijenata koje bi trebalo definisati kao stanje fizičkog, psihičkog i socijalnog blagostanja a ne samo odsustva bolesti.

PRIKAZI SLUČAJEVA

CASE REPORTS

Institute for Child and Youth Health Care of Vojvodina
Department of Pediatrics¹
Clinic for Child Surgery²
Department of Obstetrics and Gynecology³

Prikaz slučaja
Case report
UDK 616.717.1-002-022.1-053.31
DOI: 10.2298/MPNS1202059M

ACUTE OSTEOMYELITIS AND SEPTIC ARTHRITIS OF THE SHOULDER IN PREMATURE NEONATES - REPORT OF TWO CASES

*AKUTNI OSTEOMIJELITIS I SEPTIČNI ARTRITIS RAMENA KOD PREVREMENO ROĐENOG
NOVOROĐENČETA – PRIKAZ DVA SLUČAJA*

**Aleksandra MATIĆ¹, Đorđe GAJDOBRANSKI², Lazar PETKOVIĆ²,
Gordana VELISAVLJEV FILIPOVIĆ¹ and Anđelka RISTIVOJEVIĆ³**

Summary – Acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis are pyogenic infections of bone and joint, respectively. At the youngest age, they usually occur at the same time - hence the common name "osteoarthritis". When it comes to neonates, osteoarthritis is an infrequent finding, but it can give a permanent disability and can be even fatal unless early recognized and adequately and promptly treated. An early diagnosis is rather challenging because the signs and symptoms of this disease are subtle and/or nonspecific. The therapy involves a combination of intravenous antimicrobial therapy in high doses and of sufficient duration, with a mandatory decompression of affected joint by needle aspiration or arthrotomy. The aim of this paper is to present two premature newborns with rare localization of osteoarthritis – the humerus and shoulder joint, as well as to point to the modern diagnostic and therapeutic approach to this disease.

Key words: Osteomyelitis; Arthritis, Infectious; Osteoarthritis; Shoulder Joint; Humerus; Infant, Premature; Diagnosis; Infection + therapy

Introduction

Acute osteomyelitis is an infection of bone and bone marrow caused by pyogenic bacteria. In children, particularly at neonatal age, the bacteria reach the bone usually through the bloodstream, hence the name acute hematogenous osteomyelitis (AHO) [1]. Septic arthritis (SA) is a pyogenic infection of the joint. These two conditions often occur simultaneously, especially in the youngest age group – more than half of infants with septic arthritis also have associated osteomyelitis [2]; thus, they are commonly referred to as "osteoarthritis". AHO can affect any bone of the skeleton, but both AHO and SA usually occur in long bones, especially in the lower extremities. Proximal metaphysis of femur and tibia are most often affected, while proximal metaphysis of humerus is rarely a site of AHO and SA [1]. Acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis are rare conditions - their prevalence is 1-3 cases per a thousand hospital admissions in the neonates [3]. Their clinical significance lies in the fact that they can result in permanent disability or even fatal outcome unless early recognized and adequately and promptly treated.

The aim of this paper is to present two premature newborns with acute osteomyelitis of rare localization on the humerus bone and osteoarthritis of the shoulder joint and to point to modern diagnostic and therapeutic approach to this disease.

Case reports

CASE 1: a eutrophic premature newborn, born after 34 weeks of gestation, weighing 1730g at birth. The newborn was well, with no significant clinical and laboratory findings in the first 21 days. On the 22nd day of life, the swelling of the left shoulder occurred, accompanied by the absence of spontaneous movements of the left arm and painful crying with passive left arm motion. At the same time, the right arm movements were of usual frequency and range (**Figure 1**).

The results of sepsis screen demonstrated the value of C-reactive protein (CRP) of 24 mg/l, white blood cells (WBC) $13.1 \times 10^9/l$ with 57% neutrophils, fibrinogen 4.2 g/l. Immediately after the collection of biological material for bacteriological examination, intravenous antibiotic therapy with amikacin[®] and clindamycin[®] was introduced. *Escherichia coli*, which had been isolated by the bacteriological analysis of blood specimen, showed sensitivity only to carbapenems (imipenem[®] and meropenem[®]). According to this result, antimicrobial therapy was adjusted by introducing meropenem[®]. The bacteriological and biochemical findings of cerebrospinal fluid and urine were normal. The workup of osteoarthritis of the left shoulder was performed simultaneously with neonatal sepsis screen. Shoulder joint aspiration was done under ultrasound guidance and sparse

Abbreviations

WBC	– white blood cells
AHO	– acute haematogenous osteomyelitis
SA	– septic arthritis
CRP	– C-reactive protein
CPAP	– continuous positive alveolar pressure
MRSA	– Methicilin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>



Fig. 1. Reduced mobility of the left hand during crying, accompanied with oedema of the left shoulder

Slika 1. Prvi prikazani slučaj: smanjena pokretljivost leve ruke pri plaču, uz otok levog ramena

amount of turbid fluid was obtained, whose bacteriological analysis yielded a negative result. The radiography of the left humero-scapular joint revealed a minimal fragmentation of proximal humerus. Meropenem® therapy lasted for 4 weeks. On the very next day after the introduction of appropriate antibiotic therapy, a decline in the value of acute phase reactants of inflammation was observed; 3 days later they were within the normal range. The control blood cultures were negative. After 20 days of gradual recovery, the infant showed a full range of motion in his left arm. The control radiography, performed a month after the bone-joint infection had begun, showed a still visible periosteal reaction of the left humerus, but the humeral head contours were smooth and regular. The follow-up showed a complete recovery - appropriate, symmetrical growth of both arms, with a full range of motion in his left shoulder.

CASE 2: a premature male infant, born after 36 gestational weeks, weighing 2100g at birth (below 10 percentile). He showed signs of respiratory distress at birth, and was on non-invasive respiratory support - nasal continuous positive alveolar pressure (CPAP). Since it was observed that CRP increased to 33 mg/l on the fifth day of life, intravenous antibiotic therapy - ampicillin® and gentamicin® - was started. Despite antibiotic therapy, there was a further increase in acute phase reactants of inflammation (CRP 85 mg/l, WBC $25 \times 10^9/l$), and the treatment was adjusted by introducing meropenem® and vancomycin®, with intravenously administered immunoglobulins. Before the changes of antibiotics

were introduced, the cultures had been taken for bacteriological analysis. The blood culture was positive - *Staphylococcus aureus* was isolated, which was sensitive to both antibiotics included later. Cerebrospinal fluid and urine culture were negative. *Staphylococcus aureus* was also isolated from the nose and throat swabs. Chest radiography showed the presence of alveolar infiltrates with clearly limited thin-walled cystic shadow of 15 mm in diameter and 3 mm thick wall, located in the projection of the middle, right lung lobe, which, along with clinical, laboratory and bacteriological analysis, corresponded to the existence of staphylococcal pneumonia with pneumatocele. The respiratory status of the newborn gradually improved with antibiotic and supportive therapy of generalized and respiratory infections, and he started breathing spontaneously without respiratory support on the 9th day of life. However, throughout that period, he was in poor condition, with scarce spontaneous movements, and occasionally sub-febrile. C reactive protein was within the normal range from the 18th day of his life. Since then, the child's general condition improved, with increasing spontaneous activity. On the 14th day of life, the swelling of the right shoulder was observed, accompanied by restricted active mobility of the right arm (which the child moved much less than the left arm) and pain at attempted passive motion of the right elbow and shoulder joint. Ultrasound and x-ray of the right shoulder showed deformity of the right humeral metaphysis (**Figure 2**).

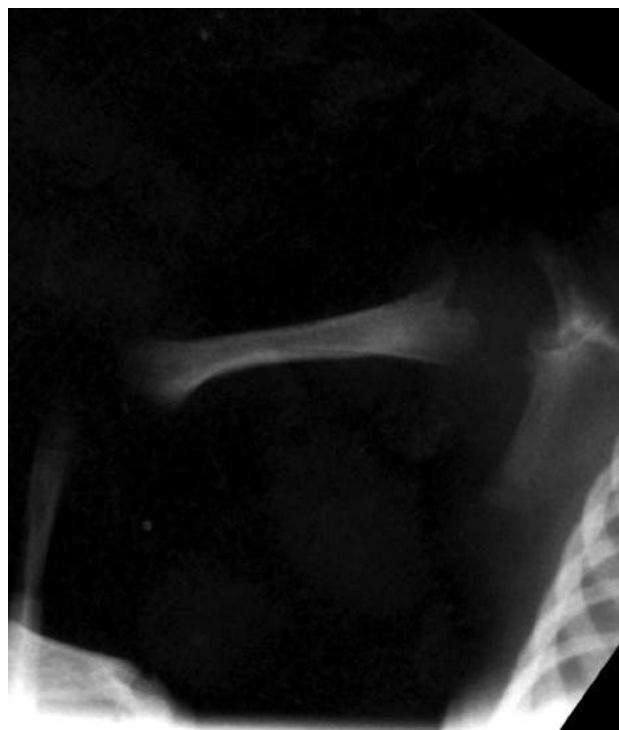


Fig. 2. X-ray of the right shoulder of a child aged 18 days: deformity of the right humeral metaphysis

Slika 2. Rendgenski snimak desnog ramena u uzrastu deteta od 18 dana: deformitet metafize desnog humerusa



Fig. 3. X-ray of the right shoulder of a child aged one month: rarefaction of proximal metaphysis of the right humerus with periosteal reaction

Slika 3. Rendgenski snimak desnog ramena načinjen u uzrastu deteta od mesec dana: rarifikacija proksimalne metafize desnog humerusa s periostalnom reakcijom

A small amount of liquid was obtained by joint needle aspiration, whose bacteriological analysis was negative. Antibiotic therapy with meropenem and vancomycin was continued with subsequent gradual improvement in general condition of the child, and local findings in the right shoulder. The control radiograph made after 2 weeks showed rarefaction of proximal metaphysis of the right humerus, with periosteal reaction (**Figure 3**). At that point, the physical examination did not show oedema of the right shoulder any more, but there was still a reduced range of motion in the right shoulder joint accompanied by audible crackles. The total duration of intravenous antibiotic therapy (meropenem[®], vancomycin[®]) was 4 weeks; amoxiclav (according to the antibiogram) was administered orally for 2 weeks thereafter. The X-ray control was made at the age of 2 months - rarefaction of right humerus metaphysis was still present, although considerably less visible than in the previous X-ray image (**Figure 4**).

As soon as the signs of active infection disappeared, physical treatment was initiated. On the subsequent outpatient controls, a reduced range of motion in the right shoulder joint was still present after 3 months.

Discussion

AHO and SA often occur simultaneously during the first 18 months of life, because of the continuous blood supply to the epiphysis and metaphysis present at that age [2]. AHO mostly affects well-vascularised metaphysis in the long bones. The terminal branches

of metaphyseal arteries terminate in the network of capillary loops and venous sinusoid, where the blood flow is sluggish and the number of functional phagocytes low, thus making conditions suitable for the inoculation of bacteria and the development of infection exactly at these places. Bacterial septic emboli clog blood vessels and raise intraosseal pressure. As the result, ischemic bone necrosis occurs, which leads, with the progression of infection, to the formation of abscesses in the metaphysis [1]. The specific joint structure and vascular connections between metaphysis and epiphysis at the youngest age enable direct penetration of infection into the joint, with the resulting occurrence of SA [2]. The infection leads to the increased production of joint fluid rich in leukocytes, and due to the disintegration of leukocytes, proteolytic enzymes are released, which along with the pus, lead to the destruction of articular cartilage with the possibility of permanent damage to the major structures of the joint. This is especially evident at the neonatal and early infant age [4].

AHO primarily occurs in the femur and tibia, and rarely in the humerus. SA occurs in the hip joint in as many as 80% of cases in the youngest age groups [1], whereas its frequency in the shoulder joint is 3-5% [5]. In some long bones (proximal femur, proximal humerus, proximal radius and distal part of tibia), metaphysis is located within the articular capsule, so metaphyseal abscess can be drained into the joint causing concomitant SA [1].

A wide range of microorganisms can cause AHO. *Staphylococcus aureus* is the most common causa-



Fig. 4. X-ray of the right shoulder of a child aged two months: the right humeral metaphysic rarefaction is still present, although significantly less pronounced

Slika 4. Rendgenski snimak desnog ramena u uzrastu deteta od dva meseca: rarifikacija metafize desnog humerusa i dalje postoji, iako znatno manje izražena

tive agent of AHO in all age groups [1,6,7]. Besides staphylococcus, group B streptococcus and gram-negative bacilli are frequently found at the neonatal age [2,6]. Since newborns, especially premature, are immunocompromised patients, one should always consider fungi as possible causative agents [8]. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) has emerged as a cause of AHO in recent studies [3]. When it comes to septic arthritis, the most common causative organisms are very similar to those causing AHO (*Staphylococcus aureus*, group B streptococcus, coagulase-negative staphylococci, gram-negative bacilli), while in more recent studies *Kingella kingae* has emerged, especially in children younger than 2 years of age [1,8-10].

Symptoms and signs in infants with AHO and SA are rather nonspecific and can easily be overlooked. Since this is practically a septic condition at this age [4], clinical signs of generalized infection are manifest. The main clinical sign indicating the bone-joint infection is the absence of active mobility of the affected joint, the so-called pseudoparalysis, accompanied with painful crying at an attempted passive motion. There may be swelling and redness of the affected joint. A high degree of suspicion and careful observation of the newborn are essential for early diagnosis and subsequent successful treatment of AHO and SA. In the first reported case, the clinical features of generalized infection were sparse and the positive local findings with early appearance of symptoms and signs of the shoulder joint infection dominated. This led to the early diagnosis and timely treatment, with complete healing without damage to the anatomy and function of the affected joint. In addition to AHO and SA, our second patient had staphylococcal septicemia and pneumonia, which were accompanied by the severe general condition and respiratory symptoms dominating during the first stage of disease, and poorly marked signs and symptoms of osteoarthritis because of general adynamia. Therefore, the bone-joint infection was detected relatively late, and so the treatment was late with resultant damage to the joint function.

Diagnosis of AHO and/or SA, following the suspicion towards clinical findings, requires further investigations including plain radiography of the suspected joint as mandatory examination. In the early stage of disease, the soft tissue swelling is the only radiological finding, but this sign is often subtle and easily overlooked. Changes in bones are usually observed on standard radiographs only 10-16 days after the onset of infection [4]. The first radiographic sign of AHO is inhomogeneous rarefaction of bone density [1]. However, due to the absence of epiphyseal bone in newborns, this bone damage is not manifested on X-ray at neonatal age [4]. In addition to the soft tissue swelling, radiographs in the initial phase can show widened joint space and "hazy" appearance of the bone, with or without subluxation [11]. Bone deformation and disorders of bone ossification and growth can be seen in the subsequent

course of the disease. Bone radiographs are important not only as a tool for excluding other diseases and conditions that must be considered in the differential diagnosis, but also for long-term monitoring of possible complications [11]. An indispensable part in the diagnosis of bone and joint infections are ultrasonography and joint aspiration. Ultrasonography is more useful during the initial stage of disease than X-ray, because radiographic changes occur late. In the hands of an experienced ultrasonographer, changes in acute osteomyelitis can be detected as early as 48 hours after the onset of infection [11]. Ultrasound can reveal the presence of the subperiosteal pus and joint effusion. In addition, ultrasound serves as a guide for joint needle aspiration, which should be done under anesthesia. It is important to note that a negative aspiration does not exclude bone-joint infection [1]. All aspirated material should be sent to the laboratory and bacteriological examination. The presence of bacteria confirms the diagnosis of osteoarthritis. However, bacterial culture is negative in more than one third of cases, thus negative finding does not exclude infection [1,2]. Blood culture is positive in 30-50% of cases [1]. Bone scintigraphy is rarely needed for diagnosis of SA. It should be performed only in insufficiently clarified cases [12], as well as in the detection of multiple locations [1]. Computerized tomography and magnetic resonance imaging are also not used routinely in the diagnosis of osteoarthritis, but are reserved for the vague and/or complex cases [12].

The diagnosis of osteoarthritis is based on clinical findings, laboratory analysis, radiography and ultrasound examination with joint aspiration accompanied by laboratory and bacteriological examination of the obtained fluid and blood culture (with possible additional tests in rare cases), and should meet the following criteria: 1. clinical features - the presence of localized pain and lack of motion of the joint, local swelling and redness, 2. corresponding radiographic and/or ultrasound findings, 3. positive blood culture and/or culture of joint fluid [13]. All these diagnostic criteria were met in both cases reported in this paper.

AHO and SA therapy must be prompt, with aspiration and drainage of the affected joint and antibiotic therapy in appropriate, high-doses of sufficient duration. Antibiotic therapy should be started immediately after sampling the material for bacteriological analysis - empirical first, then according to sensitivity finding. Current epidemiological trends should be followed both in literature and in local environment since these data have important implications for selection of early empirical antimicrobial therapy [6]. At the neonatal age, a combination of penicilasa - resistant penicillin and aminoglycoside is recommended. If infection is acquired in hospital settings, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) should be taken into consideration. Clindamycin[®] and vancomycin[®] are the most reliable in such cases [8]. *Kingella kingae* is getting more and

more frequent cause in community-acquired bone-joint infection in all children younger than 2 years of age. This bacterium is sensitive to a wide range of antibiotics, including ampicillin, cephalosporins, aminoglycosides and semisynthetic penicillins [1]. The length of antibiotic therapy is dictated primarily by therapeutic response. Recent studies have shown a good outcome if intravenous antibiotic therapy is replaced by oral antibiotics as soon as laboratory indicators of infection have been normalized, which shortens the duration of in-hospital treatment and reduces complications associated with long-term venous route [14]. However, since osteoarthritis always represents a generalized infection at the neonatal age, prolonged intravenous antibiotic therapy is inevitable, lasting for a period of 2-6 weeks [15]. In addition to antibiotics, adequate drainage of the affected joint is mandatory - a procedure without which there is no cure of infection. In the case of an easily accessible joint (e.g. shoulder, elbow, knee), a needle aspiration drainage, repeated if necessary, may be sufficient provided that symptoms and signs of the disease are observed early and the treatment is introduced on time with the good response [15], as shown by the prospective randomized study conducted by Smith and associates [16]. If the condition does not improve, the next step is irrigation-suction drainage of the joint. It is necessary to make an open arthrotomy, remove the pus and

wash out the joint profusely. In the case of osteoarthritis, a possible bone sequestrum must be removed by arthrotomy and curettage [12].

AHO and SA may result in permanent disabilities. An infection of the shoulder joint can cause disorders of growth of the humerus and the consequent forearm shortening as well as the occurrence of secondary ossification centres in proximal humerus and humeral head deformity [17,18]. This shortening and deformity of the shoulder bone may cause both functional (decreased range of motion in the shoulder joint) and aesthetic problems. Therefore, clinical and radiographic follow-up of these children during growth by paediatric orthopaedist is necessary.

Conclusion

Acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis are not common diseases, but represent a real diagnostic and therapeutic challenge, particularly in newborns. Timely diagnosis and prompt antibiotic and surgical therapy are prerequisites for healing without damage to the anatomy and function of the affected joint. That is why these diseases represent a real emergency implying a multidisciplinary approach, which should be taken into consideration by all specialists involved in the treatment of newborns.

References

1. De Boeck H. Osteomyelitis and septic arthritis in children. *Acta Orthop Belg.* 2005;71:505-15.
2. Sahu RL, Sikdar J. Childhood osteomyelitis with septic arthritis: a case report and review of literature. *J Orthop* 2010;62(1):37-9.
3. Korakaki E, Aligizakis A, Manoura A, Hatzidaki E, Saitakis E, Anatoliotaki M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis and septic arthritis in neonates: diagnosis and management. *Jpn J Infect Dis* 2007;60:129-31.
4. Gajdobranski Đ, Petković L, Komarčević A, Tatić M, Marić D, Pajić M. Septični artritis novorođenčeta i odojčeta. *Med Pregl* 2003;56(5-6):269-75.
5. Forward DP, Hunter JB. Arthroscopic washout of the shoulder for septic arthritis in children. *J Bone Joint Surg* 2002;84-B:1173-5.
6. Deshpande SS, Taral N, Modi N, Singrakhia M. Changing epidemiology of neonatal septic arthritis. *J Orthop Surg* 2004;12(1):10-3.
7. Kao FC, Lee ZL, Kao HC, Hung SS, Huang YC. Acute primary hematogenous osteomyelitis of the epiphysis: report of two cases. *Chang Gung Med J* 2003;26:851-6.
8. Schwenker EP. Septic arthritis, pediatrics. last updated: 21.01.2009. E-medicine. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1259337-overview>.
9. Yagupsky P, Porsch E, St Geme JW III. *Kingella kingae*: an emerging pathogen in young children. *Pediatrics* 2011;127:557-65.
10. Ekopimo OI, Imosili M, Pikis A. Group A β -hemolytic streptococcal osteomyelitis in children. *Pediatrics* 2003;112:22-6.
11. Offiah AC. Acute osteomyelitis, septic arthritis and diskitis: differences between neonates and older children. *Eur J Radiol* 2006;60:221-32.
12. Vukašinović Z, Spasovski D, Čobeljić G, Živković Z. Septični artritis kuka kod dece: mogućnosti dijagnostikovanja i lečenja. *Srp Arh Celok Lek* 2006;134(1-2):77-81.
13. Nar MK, Kua KE, Wu CH. Septic arthritis and acute osteomyelitis in early infancy. *Clinical Neurology* 1999;6(2):9-13.
14. Zaoutis T, Localio AR, Leckerman K, Saddlemire S, Bertoch D, Keren R. Prolonged intravenous therapy versus early transition to oral antimicrobial therapy for acute osteomyelitis in children. *Pediatrics* 2009;123:636-42.
15. Kang SN, Sanghera T, Mangwani J, Paterson JMH, Ramachandran M. The management of septic arthritis in children. *J B Joint Surg (Br)* 2009;91-B(9):1127-33.
16. Smith SP, Thyoka M, Lavy CB, Pitani A. Septic arthritis of the shoulder in children in Malawi: a randomised, prospective study of aspiration versus arthrotomy and washout. *J Bone Joint Surg (Br)* 2002;84-B:1167-72.
17. Bos CFA, Mol LJCD, Obermann WR, Tjin a Ton ER. Late sequelae of neonatal septic arthritis of the shoulder. *J Bone Joint Surg (Br)* 1998;80-B(4):645-50.
18. Obeidat MM, Omari A. Osteomyelitis of the scapula with secondary septic arthritis of the shoulder joint. *Singapore Med J* 2010;51(1):1-2.

Sažetak

Uvod

Akutni hematogeni osteomijelitis i septični artritis retka su oboljenja koja se često istovremeno javljaju u novorođenačkom uzrastu – otuda zajednički naziv osteoartritis. Prikazana su dva prevremeno rođena novorođenčeta obolela od osteoartritisa ramene kosti i zgloba.

Prikaz slučaja

Slučaj 1: prevremeno rođenom muškom novorođenčetu gestacijske starosti 34 nedelje u 22. danu života javlja se otok levog ramena bez spontane pokretljivosti leve ruke. *Escherichia coli* je izolovana iz hemokulture. Pomoću aspiracione punkcije ramenog zgloba dobijena je oskudna količina zamučene tečnosti, čija je bakteriološka analiza dala negativan rezultat. Na radiografskom snimku humeroskapularnog zgloba promene su minimalne. Odmah nakon uzimanja materijala za bakteriološku analizu započeta je antimikrobna terapija meropenomom u ukupnom trajanju od četiri nedelje. Ishod oboljenja bio je povoljan – izlječenje infekcije uz potpuni funkcionalni oporavak levog ramenog zgloba. Slučaj

2: prevremeno rođeno muško novorođenče gestacijske starosti 35 nedelja koje je u prvim danima po rođenju razvilo stafilokoknu sepsu i pneumoniju komplikovanu pneumotocelom. U 14. danu života javlja se otok desnog ramena bez spontanih pokreta desne ruke. Iz hemokulture je izolovan *Staphylococcus aureus*. Radiografski i ultrasonografski pregled desnog ramenog zgloba ukazivali su na deformitet proksimalne metafize humerusa s razređenjem kosti. Terapija meropenomom i vankomicinom ordinirana je četiri nedelje. Nakon izlječenja infekcije zapaža se restrikcija pokreta u desnom ramenom zglobu, uz čujne kreptacije.

Zaključak

Rana dijagnoza osteoartritisa u novorođenačkom uzrastu nije laka jer se oboljenje retko javlja, a simptomi i znaci su oskudni i nespecifični. S druge strane, rano prepoznavanje i promptna i adekvatna terapija osteoartritisa od ključnog su značaja za povoljan ishod ovog oboljenja. Akutni osteomijelitis i septični artritis u novorođenačkom uzrastu dijagnostički su i terapijski izazov.

ključne reči: Osteomijelitis; Septični artritis; Osteoartritis; Zglob ramena; Humerus; Prevremeno rođeno dete; Dijagnoza; Infekcija + terapija

Rad je primljen 25. V 2011.

Prihvaćen za štampu 6. VI 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:1-2:59-64.

Klinički centar Vojvodine, Centar za patologiju i histologiju¹
 Medicinski fakultet Novi Sad
 Katedra za histologiju i embriologiju²
 Katedra za patologiju³

Prikaz slučaja
Case report
 UDK 616.34-056.7-091.8
 UDK 618.33-091.8
 DOI: 10.2298/MPNS1202065D

PATOHISTOLOŠKE PROMENE KOD FETUSA S MUKOVISCIDOZOM

PATHOHISTOLOGICAL CHANGES IN FETUSES WITH CYSTIC FIBROSIS

**Matilda ĐOLAI^{1,2}, Tamara BOŠKOVIĆ^{1,2}, Aleksandra LEVAKOV^{1,2},
 Mihaela MOCKO KAĆANSKI^{1,2}, Bojana ANDREJIC² i Sandra TRIVUNIĆ^{1,3}**

Sažetak – Cistična fibroza ili mukoviscidoza genetski je uslovljena bolest. Intenzitet bolesti i patohistoloških promena raste tokom života. Prema podacima iz literature, patohistološke promene karakteristične za mukoviscidozu postaju uočljive oko šestog meseca života. Nakon urađene amniocenteze kod fetusa starosti pet lunarnih meseci i potvrđene cistične fibroze, Etička komisija je indikovala prevremeni porođaj. Na osnovu obdukcije i patohistološke analize utvrđeno je postojanje tipičnih patohistoloških promena na pankreasu i crevima. U kasnom fetalnom periodu ili u periodu oko porođaja, cistična fibroza obično se manifestuje kao mekonijalni čep s opstrukcijom crevnog lumena ili bez nje. Morfološke promene na egzokrinim žlezdama obično se razvijaju tek po rođenju. U prikazanom slučaju utvrđeno je postojanje mekonijalnog čepa, kao i tipičan acidofilni sadržaj u izvodnim kanalima i acinusima pankreasa, što je neuobičajeno za fetus starosti pet meseci.

Cljučne reči: Cistična fibroza; Fetus; Pankreas + patologija; Creva + patologija; Mekonijum

Uvod

Cistična fibroza (CF) – sinonimi: pankreatična fibroza, kongenitalna steatoza, mukoviscidoza ili kongenitalna entero-bronhijalno-pankreatična displazija [1], jedna je od najčešćih genetski uslovljenih bolesti [2], s incidencijom od 1/2 500 živorođene dece [3] i jedna od najvažnijih bolesti novorođenačkog doba [4]. S obzirom na tok i mogući ishod bolesti, mukoviscidoza je u proteklih pedesetak godina bila predmet brojnih ispitivanja i spada u grupu dobro opisanih i dokumentovanih bolesti.

CF je genetski uslovljena, autozomno recesivna bolest koja nastaje zbog promena na genu s punim nazivom *cystic fibrosis conductance regulator* (CFTR) [2]. Navedeni gen reguliše rad jonskih pumpi, posebno pumpi za transport hlora i vodonika [5]. Genetske mutacije na CFTR genu uzrokuju poremećaj u sekreciji hlora i vodonika što izaziva promene u hemijskom sastavu i viskozitetu sekreta [5]. Jonske pumpe za hlor i vodonik najbrojnije su u plućima, crevima, znojnim žlezdama, reproduktivnim organima (generalno u egzokrinim žlezdama čitavog tela) [2,4], otuda su kliničke i patohistološke manifestacije bolesti u vezi sa navedenim organima. CF može se manifestovati kao: gastrointestinalni refluks, ulkusna bolest, intestinalni dismotilitet, mekonijalni ileusni sindrom, intestinalne opstrukcije i drugo [6]. U novorođenačkom dobu bolest se najčešće manifestuje mekonijalnim ileusom. Intenzitet tegoba i simptoma CF pojačavaju se tokom godina, a samim tim i patohistološki nalaz postaje opsežniji. Patohistološke promene u vezi sa CF najčešće su opisane u sklopu obdukcionih nalaza [7]. Step en i tip patohistoloških promena zavisi od stepena ispoljavanja bolesti, kao i od starosti pacijenta.

Zajednički, rani patohistološki nalaz za gastrointestinalni i respiratorni sistem jeste nalaz zgusnutog

acidofilnog sadržaja u lumenima organa, izvodnim kanalima ili acinusima žlezda.

Pored patohistološke verifikacije bolesti, ona se može dijagnostikovati prenatalnom amniocentezom [8,9], obično u dvadesetoj nedelji razvoja.

Pošto je bolest genetski uslovljena, pri ranom ispitivanju kariotipa fetusa može se ustanoviti postojanje CF, pri čemu se u fetalnom periodu ne očekuju znatne niti signifikantne patohistološke promene. Prema podacima iz literature [4], patohistološke promene obično se razvijaju posle nekoliko meseci života (oko šestog meseca života ili kasnije).

Prikaz slučaja

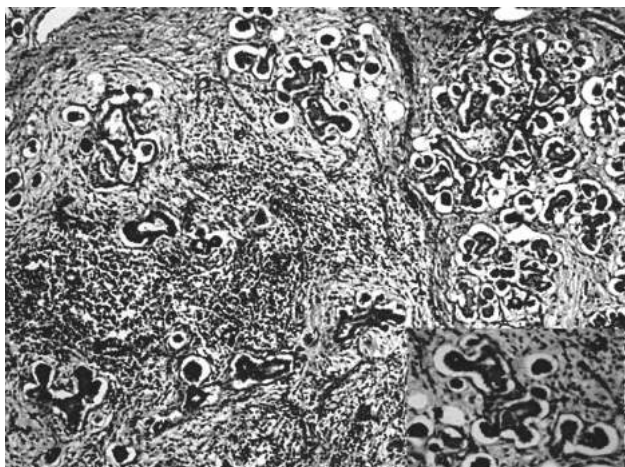
Pomoću genetske analize plodove tečnosti postavljena je dijagnoza CF. Na osnovu dobijenih nalaza Etička komisija je odobrila prevremeni porođaj u petom lunarnom mesecu. U rutinskoj proceduri, svi fetusi dobijeni nakon prevremenog porođaja ili abortusa podvrgavaju se obdukciji i patohistološkoj obradi uzetih isečaka tkiva.

Posle pobačaja pregledan je leš fetusa ženskog pola dužine 26,5 cm i težine 395 g, bez makroskopski vidljivih malformacija. Raspored unutrašnjih organa je pravilan. Pri pregledu pluća i pankreasa nisu nađene makroskopski vidljive promene, dok se na debelom crevu konstatuje proširenje ispunjeno mekonijalnim crevnim sadržajem (mekonijalni čep). Ostali organi su odgovarajućih makroskopskih karakteristika.

Iz svih organa uzeti su isečci za patohistološku analizu. Nakon rutinske patohistološke obrade materijala – fiksacija, kalupljenje u parafinu, sečenje parafinskih kalupa na isečke debljine pet mikrometara, bojenje HE i PAS metodama, urađena je patohistološka analiza isečaka tkiva. Svi organi su odgovara-

Skraćenice

CF – cistična fibroza

CFTR – *cystic fibrosis conductance regulator*

Slika 1. Patohistološki nalaz na pankreasu (PAS, 100x). U lumenima acinusa postoji acidofilan sadržaj koji vrši opstrukciju lumena acinusa – manja slika u uglu (PAS, 400x).

Fig. 1. Pathohistological findings on the pancreas (PAS, 100x). Acidophilic content which made obstruction of the acinar lumen -small inserted picture (PAS, 400x).

jućih histoloških karakteristika za fetalnu starost (u razvoju), osim pankreasa i creva.

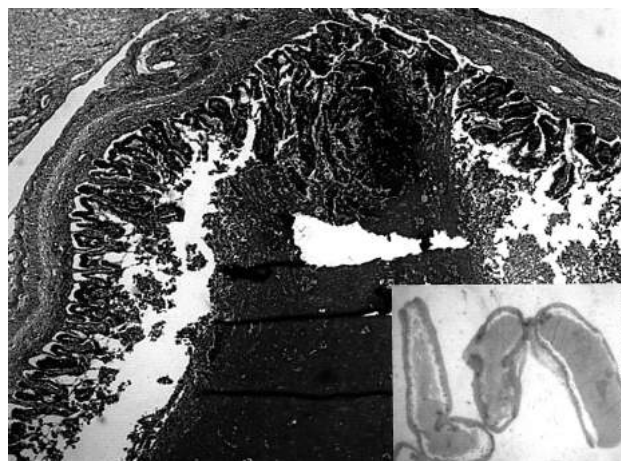
Opšta građa i lobularnost pankreasa očuvana je s jasno vidljivim egzokrinim acinusima i Langerhansovim ostrvcima. Lumeni pojedinih izvodnih kanala lako su do umereno prošireni i ispunjeni lamelarnim, acidofilnim, zgusnutim sadržajem, koji se u manjoj meri nalazi i u acinusima (**Slika 1**).

Na isečcima iz creva uočava se dilatirani lumen ispunjen acidofilnim, zgusnutim, lamelarnim sadržajem, s mekonijumom. Zid creva je po čitavom obimu stanjen i najvećim delom ima zaravnjene sluznice ili sluznice zbrisanog crteža (**Slika 2**).

Prisustvo acidofilnog, zgusnutog, lamelnog sadržaja u pankreasu i crevima, uz formiranje mekonijalnog čepa, signifikantan su patohistološki nalaz, koji je dovoljan za potvrdu CF. Za postavljanje dijagnoze bio bi dovoljan samo jedan od navedenih nalaza.

Diskusija

U klasičnoj i najčešćoj formi, CF se klinički manifestuje kao hronična opstruktivna bolest pluća, insuficijencija pankreasa, infertilitet kod muškaraca i drugo [10]. Klinička manifestacija bolesti praćena je i određenim patohistološkim promenama, čiji intenzitet zavisi od tipa i stepena ispoljenosti bolesti i starosti pacijenta [11]. U kasnom fetalnom periodu ili u periodu oko po-



Slika 2. Patohistološki nalaz na crevima (HE, 50x). Mekonijalni čep u lumenu creva – opšti pregled, manja slika u uglu (PAS, 20x).

Fig. 2. Pathohistological findings on the intestines (HE, 50x). Meconial obstruction of the intestines -general view, small inserted picture (PAS, 20x).

rodaja, CF se obično manifestuje kao mekonijalni čep s opstrukcijom crevnog lumena ili bez nje [4,11]. Morfološke promene na egzokrinim žlezdama obično se razvijaju tek po rođenju. Prema podacima iz literature, promene u pankreasu najčešće se viđaju i razvijaju u dečjem dobu ili kasnije [4,11]. Navedene, dobro razvijene patohistološke promene vrlo su retke u fetalnom periodu [4]. Prema Oppenheimeru i saradnicima, u 25% slučajeva [4] ne postoje vidljive patohistološke promene na pankreasu pre šeste nedelje života. U sklopu CF, pankreas često nije zahvaćen, ali ako biva zahvaćen bolešću, tad se kliničke tegobe manifestuju u kasnijem dobu [4]. Patohistološke promene na pankreasu i debelom crevu u ovom slučaju tipične su za CF. U prikazanom slučaju postoji jasno razvijen mekonijalni čep i opstrukcija creva. Na isečcima uzetim iz pankreasa uočava se acidofilni, zgusnuti sadržaj koji ispunjava lumen izvodnih kanala i atrofija acinusa egzokrinog pankreasa niskog stepena. Opisane patohistološke promene na crevima i pankreasu tipične su za CF, ali istovremeno i netipične za starost fetusa (peti lunarni mesec).

Zaključak

Cistična fibroza je teška, nasledna bolest; najčešća se javlja u dečjem uzrastu, s mogućim smrtnim ishodom. Intenzitet tegoba i stepen patohistoloških promena raste s godinama života. Patohistološke promene u vezi sa cističnom fibrozom nisu vidljive u prvim nedeljama ili mesecima života. U radu su opisane tipične patohistološke promene za cističnu fibrozu kod fetusa starosti pet lunarnih meseci, čime je potvrđen nalaz mukoviscidoze nakon kasne amniocenteze.

Literatura

1. Sephard RW, Cleghorn GJ. Cystic fibrosis: nutritional and intestinal disorders. Boca Raton: CRC Press; 2000.
2. Hopkins K. Understanding cystic fibrosis. Mississippi: University Press of Mississippi; 1998.
3. Piorinek T, Marzalek A, Biczysok W, Gozdzik J, Cofta S, Seget M. Correlation between the stage of cystic fibrosis and the level of morphological changes in adult patients. J Physiol Pharmacol 2008;59(Suppl 6):565-72.
4. Keeling JW. The alimentary tract and exocrine pancreas. In: Keeling JW, Khong TY. Fetal and neonatal pathology. 4th ed. London: Springer Verlag; 2007. p. 466-92.
5. Childers M, Eckel G, Himmel A, Caldwell J. A new model of cystic fibrosis pathology: lack of transport of glutathione and its thiocyanate conjugates. Med Hypotheses; 2007;68(1):101-12.
6. Casaccia G, Trucchi A, Nahom A, Hitel L, Lucidi V, Giorlandino C, et al. The impact of cystic fibrosis on neonatal intestinal obstruction: the need for perinatal/neonatal screening. Pediatr Surg Int 2003;19:75-8.
7. Carrera JM, Scazzochio E, Torrents M, Munoz A. Ultrasound perinatal diagnosis of fetal malformations: Hospital –based screening on necropsy study. Ultrasound Rev Obstet Ginecol 2005;5(4):232-41.
8. Popa ZL, Tams L, Popa I, Pop L, Popa Z, Aghel A, et al. Prenatal genetic diagnosis in mucoviscidosis (cystic fibrosis) by classic and early amniocentesis. Jurnalul Pediatrului 2009;12(47-48):27-32.
9. Novakov-Mikić A. Screening of chromosomal abnormalities: the focus is on the first trimester. Med Pregl 2005;58(1-2):5-10.
10. Nikolić A, Divac A, Bogdanović N, Mitić Milikić M, Rađoković D. CFTR gene analysis in patient with atypical cystic fibrosis. Jugosl Med Biochem 2004;23:351-4.
11. Stevenson SS, Bonine G. Mucoviscidosis. Am J Nurs 1956;56(7):886-8.

Summary

Introduction

Cystic fibrosis or mucoviscidosis is a genetically caused disease. The intensity of disease and histopathological changes grow throughout the life. According to the literature, pathological changes characteristic of cystic fibrosis become noticeable around the sixth month of life.

Case Report

After amniocentesis of a 5-lunar month-old fetus had been done, which confirmed cystic fibrosis, the Ethics Commission approved the preterm labor. The autopsy and histopathological

analysis demonstrated the existence of typical histopathological changes in the pancreas and intestines.

Discussion

In the late fetal period or during the period around the delivery, cystic fibrosis is usually manifested as meconial cap with or without obstruction of the intestinal lumen. Morphological changes in the exocrine glands usually develop only after birth. In this case, the existence of meconial obstruction, as well as the typical acidophil content in the secretory ducts and acini of the pancreas was confirmed, which is unusual for the fetal age of five months.

Key words: Cystic Fibrosis; Fetus; Pancreas + pathology; Intestines + pathology; Meconium

Rad je primljen 9. VI 2011.

Prihvaćen za štampu 17. VI 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:1-2:65-67.

SEMINAR ZA LEKARE U PRAKSI *SEMINAR FOR PHISICIANS*

Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad¹
Klinički centar Vojvodine Novi Sad
Klinika za abdominalnu hirurgiju²

Seminar za lekare u praksi
Seminar for phisicians
UDK 616.37-002.1-053.2
DOI: 10.2298/MPNS1202069J

AKUTNI PANKREATITIS KOD DECE

ACUTE PANCREATITIS IN CHILDREN

Radoica JOKIĆ¹ i Pavle MILOŠEVIĆ²

Sažetak – Akutni pankreatitis u dečjem uzrastu najčešće je uzrokovan traumom, raznim oboljenjima ili kongenitalnim anomalijama bilijarno-pankreatičnog stabla. Klinička slika može biti veoma blaga, ali i s teškim oštećenjima pankreasa i celog organizma, što ugrožava život pacijenta. Rana dijagnostika i lečenje esencijalni su u pristupu, kao i prevencija nastanka komplikacija. Terapijski pristup prvenstveno je medikamentozan i neoperativan. Ukoliko nema odgovora na primenjenu terapiju ili se javljaju komplikacije, neophodno je i hirurško lečenje. Pri donošenju odluke o terapijskom tretmanu neophodno je veliko kliničko iskustvo, a posebno racionalnost u pristupu, imajući u vidu specifičnosti dečjeg uzrasta.

Ključne reči: Akutni pankreatitis; Dete; Dijagnoza; Medikamentozna terapija; Operativne hirurške procedure

Uvod

Etiologija akutnog pankreatitisa (AP) u dečjem uzrastu znatno se razlikuje od istog oboljenja kod odraslih. Na listi najčešćih etioloških faktora nalaze se: tupa abdominalna trauma, urođene anomalije bilio-pankreasnog stabla, hronične inflamatorne bolesti creva, hereditarni pankreatitis, sistemska multi-organska oboljenja, opšte infekcije, toksini, tumori, Reyeov sindrom, stečena imunodefijencija, crevni paraziti, jatrogene povrede pankreasa prilikom abdominalnih operacija ili endoskopskih procedura, metabolički poremećaji, lekovi i drugo. Opisan je i idiopatski pankreatitis kod 10–25 posto pacijenata, kad uzrok oboljenja nije definisan [1].

Zdravo tkivo pankreasa poseduje posebne zaštitne mehanizme od autodigestije:

1. pankreas sintetise enzime u formi inaktivnih proenzima,
2. enzimi se nalaze u posebnim zimogenim granulama parenhima žlezde,
3. žlezda sadrži i specifične inhibitore enzima.

Jedan od najčešće navođenih patofizioloških mehanizama nastanka akutnog pankreatitisa jeste nagla i masivna intraduktalna aktivacija enzima pankreasa.

Klinička slika i dijagnostika

Akutni pankreatitis kod dece može se manifestovati kliničkom slikom u kojoj dominiraju sasvim blagi simptomi i znaci, ili veoma teškim stanjem koje može ugrožavati život pacijenta [2]. Blage forme akutnog pankreatitisa javljaju se u oko 80% slučajeva i manifestuju se bolom u epigastrijumu koji zrači u leđa, a praćen je mučninom i povraćanjem. Na osno-

vu kliničkog pregleda pacijenta utvrđuje se da je telesna temperatura blago povišena, a prilikom palpacije abdomena javlja se difuzna bolna osetljivost, pri čemu se ne palpira abdominalna masa, a crevna peristaltika može biti oslabljena. U kliničkoj slici težih formi akutnog pankreatitisa opisuje se izuzetno snažan abdominalni bol s izraženijom mučninom i učestalim povraćanjem. Povišena telesna temperatura i groznica praćene su ikterusom i izražen je meteorizam abdomena. Pri palpaciji trbuha može se uočiti elastična napetost prednjeg trbušnog zida koja ubrzo može poprimiti sve karakteristike akutnog abdomena. Posebnu praktičnu vrednost u kliničkoj slici akutnog pankreatitisa predstavljaju specifični znaci upale akutnog pankreatitisa, kao što su Mayo–Robsonov, Mallet–Guyov, Cullenov, Foxov i Gray–Turnerov znak. Teške forme ovog oboljenja neposredno ugrožavaju život i praćene su znacima izražene nekroze pankreasa s krvarenjem i endogenom intoksikacijom. Prvenstveno u hemoragično-nekrotičnom obliku pankreatitisa zbog obilnog krvarenja nastaje i hipovolemijski šok. Bolesnik je izrazito bleđ, orošen hladnim znojem, koža ekstremiteta je marmorizovana. Ukoliko se smanjuje diureza, tad verovatno promene postoje i na bubrezima, a ako se razvija dispneja, promene se nalaze i na plućima. Ukoliko u kliničkoj slici postoji hematemeza i/ili melena, reč je o posledicama potrošne koagulopatije ili pojavi akutnih „stresnih” ulcero-erozivnih lezija gastroduodenalne sluznice, kad je proces nekroze zahvatio želudac i creva. Najteže forme akutnog pankreatitisa imaju izuzetno visok procenat smrtnosti: 50–90%. Kao posledice teških formi pankreatitisa mogu se javiti inkapsulisani eksudati i pseudociste, s razvijenom insuficijencijom pankreasa ili bez nje [3].

Skraćenice

ERCP – endoskopska retrogradna holangio-pankreatografija

Dijagnostički postupci

Patognomoničan znak za akutni pankreatitis jeste povećanje vrednosti serumskih amilaza, četiri do pet puta od standardne vrednosti. Gledano s druge strane, ovi znaci imaju vrednost samo ukoliko su praćeni i odgovarajućom kliničkom slikom, jer izolovana hiperamilazemija nije uvek znak akutnog pankreatitisa. Povišene vrednosti pankreasnih enzima mogu se javiti i u mnogim drugim patološkim stanjima, a poznata je i činjenica da kod nekih teških pankreatitisa nisu bile zabeležene povišene vrednosti amilaza. Postoje i mnoge nespecifične analize, na primer C-reaktivni protein (CRP), koje pored rane identifikacije oboljenja ujedno predstavljaju i markere za povećan rizik od nastanka teških komplikacija. U ovu grupu analiza spadaju i saturacija i parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi.

Ultrasonografija je metoda kojom se veoma često obavlja pregled abdomena i pankreasa: u dvadesetak posto slučajeva ultrasonografski nalaz može biti normalan i pored poodmaklog patološkog procesa. U karakterističnoj kliničkoj slici akutnog pankreatitisa na ultrazvuku se može uočiti uvećanje i hipoehogenost edematoznog pankreasa, kao i formiranje tečne ili gušće gnojne kolekcije. U novijoj kliničkoj praksi ušla je u primenu endoskopska retrogradna holangio-pankreatografija (ERCP). Pomoću ove metode moguće je utvrditi postojanje opstrukcije u predelu završnog dela hloedohalnog duktusa, a po potrebi postoji mogućnost i za istovremenu primenu endoskopskih terapijskih procedura. Savremenu dijagnostičku metodu predstavlja takozvani neinvazivni ERCP, to jest holangiopankreatografija uz korišćenje spiralne kompjuterizovane tomografije ili magnetne rezonancije [4].

Terapijski pristup kod akutnog pankreatitisa

Lečenje akutnog pankreatitisa i danas je velik i težak problem jer patogeneza samog oboljenja nije potpuno jasna, kao ni etiološki faktori koji ga izazivaju. Nakon postavljanja dijagnoze akutnog pankreatitisa preporučuje se primena neoperativnog lečenja. Ovaj način podrazumeva, pre svega, energičnu blokadu sekretorne aktivnosti pankreasa, takozvanu funkcionalnu imobilizaciju žlezde, suzbijanje autodigestije i autolize, uklanjanje toksičnih produkata iz krvi i peritonealne šupljine, kontrolu bola i razvijanja šoka, parenteralnu hiperalimentaciju, prevenciju i lečenje septičnih komplikacija [5].

Blokiranje sekretorne aktivnosti pankreasa postiže se pomoću obustavljanja peroralnog unosa i plisiranja nazogastrične sonde uz kontinuiranu aspiraciju želudačnog sadržaja u trajanju od najmanje tri do pet dana. Takođe se smatra da primena blokatora H₂ receptora ili blokada protonske pumpe može biti korisna. Postoje različita mišljenja o povoljnom uticaju glukagona, kalcitonina, somatostatina i njegovog

analogu (*Octreotide*). U dosadašnjoj kliničkoj praksi najbolji rezultati postignuti su upravo pomoću primene analogu somatostatina, čije dejstvo evidentno snižava povišene vrednosti amilaza i lipaza. Njegova preporučena doza za lečenje akutnog pankreatitisa je 1,35 mikrograma/kg/h u kontinuiranoj infuziji.

Suzbijanje procesa autodigestije i autolize aprotininom (*Trasylol*), 5-fluorouracilom, kalcitoninom, glukagonom i antiholinergičnim lekovima nije potvrđeno u kliničkoj praksi.

Zbog izražene eksudacije tokom razvoja bolesti, cirkulatorni volumen krvi kod pacijenta može biti znatno smanjen. Centralni venski put služi za brzu nadoknadu tečnosti u sledećim dozama: 0,9% NaCl (20 ml/kg) i rastvor petoprocentnog albumina (1–2 g/kgTT). Praćenje elektrolitskog balansa, naročito nivoa jonizujućeg kalcijuma, koji se izrazito troši u procesu steatonekroze, bitna je stavka u terapiji. Ukoliko se registruje hipokalcemija, nadoknađuje se desetoprocentnim kalcijum-glukonatom, u pojedinačnoj dozi 0,1–0,2 g/kg (maksimum dva grama). Terapija bola je esencijalno bitna u lečenju akutnog pankreatitisa. Najčešće se primenjuje *Fentanyl* u dozi od jednog do dva mikrograma na svaki sat do dva ili u kontinuiranoj infuziji. Akutni pankreatitis za organizam predstavlja tešku kataboličku reakciju koju treba adekvatno tretirati parenteralnom hiperalimentacijom. Međutim, dugotrajna primena totalne parenteralne ishrane može biti praćena komplikacijama. Zbog toga se primarno teži ranom enteralnom hranjenju uz najmanju aktivaciju sekrecije žlezde primenom nazojejunalne sonde. Neki autori koriste i takozvani *feeding* jejunostomije, pri čemu je takođe zabeležena samo minimalna stimulacija pankreasa i produkcija enzima. Za suzbijanje i lečenje septičnih komplikacija primenjuju se snažni antibiotici koji postižu visoku koncentraciju u žuči.

Pacijenta s akutnim pankreatitisom treba smestiti u jedinicu intenzivnog lečenja kako zbog težine oboljenja tako i zbog evolucije ovog oboljenja koja je izuzetno nepredvidljiva. Pored kontinuiranog praćenja opšteg stanja pacijenta neophodna je i kontrola satne diureze, centralnog venskog pritiska i saturacije hemoglobina kiseonikom u arterijskoj krvi. Ukoliko se razvije akutni respiratorni distres sindrom, potrebna je primena respiratorne potpore, endotrahealna intubacija i mehanička ventilacija [6].

Adekvatno sprovedena neoperativna terapija uspešna je u znatnom procentu slučajeva. S druge strane, hirurško lečenje indikovano je kod pacijenata s jasnim znacima izraženog nekrotičnog pankreatitisa. Operativno lečenje indikovano je i kod razvoja septičnih komplikacija, to jest kod formiranja pseudocista i/ili inkapsuliranih eksudata, kod razvoja kliničke slike akutnog abdomena, ikterusa opstruktivnog tipa i drugih težih komplikacija [7]. Hirurški se leče i pacijenti kod kojih konzervativni (neoperativni) terapijski tretman nije dao povoljan rezultat nakon tri dana od početka njegove primene. Tad se obično sprovodi drenaža trbušne duplje, nekrektomija, ne-

krektomija s lavažom, različiti resekcioni postupci i drugo.

Lečenje komplikacija

Pseudociste koje nastaju prilikom nekroze pankreasa i peripankreatičnog masnog tkiva najčešće se leče perkutanom punkcijama (uspešnost je 65–90 posto slučajeva). Endoskopska drenaža pseudocista savremeni je način rešavanja, ali samo ukoliko je pozicija pseudociste povoljna, to jest nalazi se neposredno uz želudac ili dvanaestopalačno crevo. Ukoliko navedene tehnike ne daju zadovoljavajuće rezultate, primenjuju se operativne metode, a pre svih transgastrična drenaža ciste i takozvana Roux-en-Y cistojejunostomija.

Akutni pankreatitis na koji se nadovezuje izražena bakterijska infekcija pankreasnog i peripankreatičnog tkiva može se iskomplikovati pojavom apscesa (1–9%). Dijagnoza se postavlja primarno na osnovu kliničke slike, ultrasonografskog pregleda i/ili kompjuterizovane tomografije. Pored kombinovane antibiotičke terapije neophodna je i perkutana ili otvorena hirurška drenaža apscesne šupljine.

Zaključak

Može se reći da je akutni pankreatitis kod dece veoma ozbiljno oboljenje, ali da uglavnom ima dobru prognozu. Važno je na vreme prepoznati razvoj forme koja može ugroziti život i pravovremeno terapijski delovati.

Literatura

1. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, et al. Hereditary pancreatitis is caused by mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996;14:141-5.
2. Whitcomb DC. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2006; 345:2142-50.
3. Shoup M, Brennan MF, McWhite K, et al. The values of splenic preservation with distal pancreatectomy. *Arch Surg* 2002; 137:164-9.
4. Mariani A. Is secretin magnetic resonance cholangio-pancreatography an effective guide for a diagnostic and/or therapeutic flow-chart in acute recurrent pancreatitis? *J Pancreas (Online)* 2001;2:414-21.
5. Goh SK, Chui CH, Jacobsen AS. Childhood acute pancreatitis in a childrens hospital. *Singapore Med J* 2003;44:453-6.
6. Uretsky G, Goldschmiedt M, James K. Childhood pancreatitis. *Am Acad Fam Phys* 1999;59:1-9.
7. Cabrera R, Otero H, Blesa E, et al. Pseudoquiste de pancreas: revision de 22 casos. *Cir Pediatr* 2007;10(2):49-54.

Summary

Introduction

Acute pancreatitis in children is mostly due to abdominal trauma, diseases or congenital anomalies of the biliary-pancreatic tree. Both exogenous and endogenous functions of the gland could be disturbed by various levels of damage.

Clinical Finding and Diagnostics

Acute abdominal pain, gastrointestinal signs and general deterioration are the main clinical findings. The examination can be completed by blood and urine tests of amylase, electrolytes level, and the C-reactive protein. In addition to these tests, ultrasound, computed tomography and endoscopy are required as well.

Key words: Pancreatitis, Acute Necrotizing; Child; Diagnosis; Drug Therapy; Surgical Procedures, Operative

Rad je primljen 14. XI. 2008.

Prihvaćen za štampu 1. XII 2008.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:1-2:69-71.

Therapeutic Methods

The therapy of choice is non-operative treatment using medications to control the pain, decrease the pancreatic activity and prevent further complications. If the conservative treatment fails, the surgical approach is necessary: drainage, resections, by-pass procedures, etc.

Conclusion

Acute pancreatitis is a very serious disease in childhood. Clinical experience and rational approach are very important in the diagnostic and therapeutic methods.

ISTORIJA MEDICINE

HISTORY OF MEDICINE

Medicinski fakultet, Novi Sad¹

Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad²

Istorija medicine

History of medicine

UDK 616.718.7/.8(091)

ISTORIJA LEČENJA UROĐENOG KRIVOG STOPALA

HISTORICAL REVIEW OF CONGENITAL FOOT DEFORMITY TREATMENT

Mirjana PETKOVIĆ¹, Lazar PETKOVIĆ², Dušanka DOBANOVAČKI²,
Miloš PAJIĆ² i Aleksandra MATIĆ²

Sažetak – Još uvek nema dobrog rešenja za lečenje svih oblika *pes equinovarus* deformiteta stopala. Najranije podatke o lečenju krivog stopala ostavio je Hipokrat. Galenus, Celsus i Averroes ograničili su se na verno citiranje onoga što je Hipokrat opisao. „Opera chirurgica” Ambroisea Paréa, štampana 1575. godine, sadrži prvi opis ortopedskog pomagala za lečenje krivog stopala. Bruckner je 1796. godine napisao prvu monografiju o urođenom krivom stopalu. Za moderan način lečenja ovih deformiteta zaslužan je Abel Mix Phelbs, koji je 1890. godine opisao medijalni *release*. Od 1980. do 1999. godine, usaglašeno je mišljenje da neoperativno lečenje treba početi neposredno po rođenju. Od tog perioda do danas, definiše se *progresivan pristup u operativnom radu*, što podrazumeva primenu takozvane *release procedure*. Od 1960. do 1970. godine, u Jugoslaviji je sve više ortopeda i dečjih hirurga koji se bave lečenjem *pes equinovarus*.

Ključne reči: Urođeni deformiteti stopala; Istorija medicine; Krivo stopalo; Ortopedija + istorija

Uvod

Postoji više termina za urođeno krivo stopalo: uvrnuto stopalo, zgrčeno stopalo, čupasto stopalo, bangavo stopalo, konjsko (kopitasto) stopalo, *pes equinovarus congenitus idiopathicus* (PEV ili PEVC) (Slika 1).



Slika 1. Urođeni equinovarus deformiteta levog stopala

Fig. 1. Congenital clubfoot of the left feet

Brojna su razmimoilaženja u tumačenju nastanka urođenog krivog stopala, kao i u pogledu uzročne i kliničke klasifikacije, konzervativnog i operativnog lečenja [1,2].

„Od kada čovek hoda planetom, njegovo stopalo podložno je jednoj razvojnoj deformaciji za koju me-

dicina i danas kaže da spada među najčešće kongenitalne deformitete stopala. Reč je o takozvanom urođenom krivom stopalu ili urođenom ekvinovarusu stopala” [3].

Istorijski posmatrano, krivo stopalo je očigledna i ozbiljna deformacija koja je uvek podsticala lekare na to da primenjuju razne metode lečenja. Ni danas nema suvereno dobro rešenja za lečenje svih oblika ovog deformiteta [1].

Istorija lečenja urođenog krivog stopala u svetu

Raniji period

Najstariji pisani podatak o urođenom krivom stopalu ili *pes equinovarusu* nalazi se u staroindijskoj zbirci Yajur-Veda od pre više od tri hiljade godina. Na starim egipatskim crtežima otkrivene su deformacije stopala. Najstarija poznata promena stopala, u vidu PEV, nađena je na mumiji faraona Siptaha, koji je vladao Egiptom od 1215. do 1202. godine pre nove ere, a promenjeno je bilo levo stopalo. U Tutankamonovoj zbirci čuva se statua patuljka s vidljivim krivim stopalom. U grčkoj mitologiji pominje se Hefest, sin Zeusa i Here, koji je rođen s krivim stopalom.

Najranije podatke o lečenju krivog stopala ostavio je Hipokrat (460–377. godine p. n. e.). U delu „De Articulis” Hipokrat je istakao da je najbolje da se krivo stopalo leči što ranije, pre nego što se kosti stopala razviju u vrlo izražene deformacije i pre nego što se mekani delovi noge ne retrakuju [1,3,4].

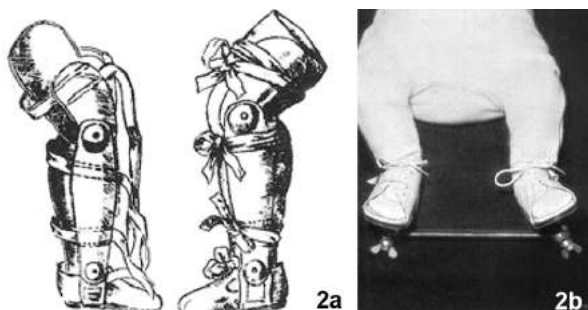
Lekari antičke rimske medicine: Galenus (129–200), Celsus, kao i Averroes, sedam vekova kasnije, ograničili su se na verno citiranje onoga što je Hipokrat tako briljantno opisao.

SkraćenicePEV – *pes equinovarus*PEVC – *pes equinovarus congenitus idiopathicus*

U srednjem veku i u doba renesanse bogalji su još uvek smatrani osobama koje je bog osudio. Terapijske pokušaje činili su magijski obredi čiji je cilj bio da otklone natprirodne sile odgovorne za nastanak deformiteta. Lorenz Heister (1683–1758) napisao je u svom komentaru Hipokratovog dela da je sve što se tiče krivog stopala ostalo nepromenjeno od vremena Hipokrata do početka 18. veka. To ne znači da je problem bio zanemaren. Mnogi autori iz tog doba proučavali su lečenje krivog stopala (na primer Leonardo da Vinči i njegove konstrukcije aparata i prosteza za ekstremitete) [1,4,5].

Ambroise Paré (1510–1590) prvi je pokušao da izdvoji nauku o deformitetima lokomotornog sistema u posebnu disciplinu. Njegova *Opera chirurgica*, štampana 1575. godine, sadrži prvi opis ortopedskog pomagala za lečenje krivog stopala.

Poznati nemački hirurrg Fabricius Hildanus (1560–1634) uveo je korektivno pomagalo sa sistemom zavrtnjanja za postepenu korekciju deformacije (Slika 2a). Lorenz Heister u svojoj knjizi „Von den krummen Beinen” opisuje aparate i čizme za lečenje deformacije stopala. On se, inače, smatra ocem nemačke hirurgije jer je napisao prvi udžbenik hirurgije na nemačkom jeziku [1,4].



Slika 2a. Ortoza za korekciju stopala iz 17. veka (Hildanus F.)

Fig. 2a. Orthosis for the foot correction dating from 17th century (Hildanus F.)

Slika 2b. Denis-Brown šina s cipelama za korekciju *pes equinovarus* stopala (1934)

Fig. 2b. Denis-Brown splint with shoes for the club foot correction

Godine 1780. Jean Andre Venel (1740–1791) u švajcarskom mestu Orbe osniva prvu ortopedsku bolnicu. U radionici za izradu ortopedskih pomagala, u sastavu te bolnice, 1780. godine konstruiše sandale s oprugom za lečenje urođenog krivog stopala [1,4]. Bruckner je 1796. godine napisao prvu monografiju o urođenom krivom stopalu, a kratko vreme nakon njega, 1813. godine, Antonio Scarpa (1747–1832) svoju monografiju *Memoria chirurgica sui piedi torti congeniti dei fanciulli e sulla maniera di correggere queste deformita* (Hirurška rasprava o krivom stopalu dece i o načinu korigovanja takve deformacije). Wiliam Chelden (1688–1752) u lečenju krivog stopala primenjuje postepeni redresman.

Johann Friedrich Dieffenbach (1792–1847), nemački hirurrg koji se između 1829. i 1832. godine počeo baviti ortopedijom, 1834. u Berlinu preporučuje supkutanu tenotomiju Ahilove tetive i metodu gipsanog kalupa kao novine u lečenju urođenog krivog stopala [1,4].

Holandski vojni lekar Antonius Mathysen (1805–1878) uvodi 1852. godine metodu korekcije pomoću gipsanih zavoja. Iz tog vremena poznata su Thomasova klešta, Lorenzov osteoklast, Schulceov aparat i slično, za nasilnu redukciju deformacije. Poboljšanjem etarske anestezije data je mogućnost brze i nasilne korekcije. Thomas Hugh Owen (1834–1891) iz Liverpula smatra se ocem ortopedske hirurgije, konstruisao je specijalne udlage koje su po njemu dobile ime. Njegov nećak, Jones Robert, naročito je popularisao korekciju ekvinovarus deformiteta stopala pomoću Thomasovih klešta. Denis John Woko Brown (1892–1967), poznat kao konstruktor originalnog aparata za korekciju sa šinom i antivarus cipelama (Slika 2b), bio je pristalica korišćenja sile i savetovao je da se stopalo koriguje „rukama do granice njihove snage” [1].

Moritz Gernhard Thilenius (1745–1803) prvi je presekao Ahilovu tetivu. Taj zahvat je početak jednog sasvim novog puta, tačnije operativnog lečenja deformiteta stopala. Jaques Maturin Delpach je 1823. godine predložio supkutanu tenotomiju Ahilove tetive, uz dalje korišćenje ortopedskih pomagala, ali se metoda nije proširila zbog postoperativne infekcije. Nemački hirurrg Georg Fridrich Louis Stromayer (1804–1876), koji se smatra službenim osnivačem operativne ortopedije, izvodi prvu perkutanu ahilotenotomiju 1831. godine, a nakon objavljivanja publikacije 1833. godine, ovaj postupak postaje rutinski. William John Little (1810–1894) popularisao je u Engleskoj tu metodu.

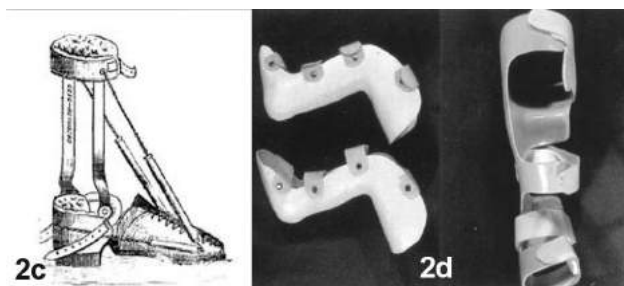
Razvoj ortopedske hirurgije i anestezije, uvođenje antiseptice i aseptice i poboljšanje tehničkih mogućnosti u operativnom radu utiče na sve veću primenu operativnih postupaka u lečenju različitih deformiteta, a time i deformiteta stopala.

Dva su događaja – 1865. godine otkriće antiseptice engleskog hirurga Josepha Listera (1827–1912) i operativni rad u ishemijski koji je Tourniquet uveo 1873. a Cushing 1904. godine, uticala na to da poraste interesovanje za operativno lečenje uopšte, a time i za operativno lečenje urođenog krivog stopala.

Solly je 1857. godine izvršio prvu operaciju na kostima stopala. J. Syme je 1863. opisao mogućnost operativnog lečenja urođenog krivog stopala. Lund je 1872. uradio prvu talektomiju kod *pes equinovarus* [1,4,5].

Sayre Lewis iz Njujorka smatra se ocem ortopedske hirurgije Severne Amerike. Izdao je posebnu publikaciju o urođenom krivom stopalu (Slika 2c). Za moderan način lečenja PEV najzaslužniji je Abel Mix Phelbs (1852–1902), ortoped iz Njujorka, koji je 1890. godine opisao medijalni *release* s elongacijom tetiva [1,4,5].

Godine 1906. Alessandro Codivilla (1861–1912) u Bolonji (Istituto ortopedico Rizzoli) opisuje disekciju mekih tkiva s elongacijom tetiva, uključujući i *m. tibialis anterior*. Godine 1912. M. Hoke objavljuje članak o operativnom lečenju ekvinovarus u J. Ort-



Slika 2c. Specijalna cipela za korekciju deformiteta stopala iz 19. veka (Sayre L. A.)

Fig. 2c. A special shoe for the foot correction of the deformity from the 19th century

Slika 2d. Korektivne plastične ortoze za lečenje *pes equinovarus* stopala kod dece

Fig. 2d. Corrective plastic orthose for the treatment of the *equinovarus* foot deformity in children

hop. Surg., ističući potrebu elongacije Ahilove tetive. U monografiji *Congenital Clubfoot* iz 1930. godine, E. P. Brockman opisao je operaciju oslobađanja mekih tkiva u dva akta [1,6]. J. H. Kite i M. Hoke se 1930. godine zalažu isključivo za neoperativno lečenje. Metoda je postala standardna 1939. godine, nakon objavljivanja rada „Primenjeni principi u tretmanu PEV” u J. B. J. Surg. Lowell Wood nasleđuje J. H. Kitea kao stručnjak za korekciju *pes equinovarus* pomoću korektivne gipsane imobilizacije. Autor je poznate publikacije „Dečja ortopedija” (Lowell i Winter) i jedan od osnivača dečje ortopedije [1,6,8]. U Proc. R. Soc. Med. iz 1933. godine, Morrissey R. C. Lambrinude prikazuje metodu operativne korekcije repozicijom subastragalnog segmenta. Od 1947. do 1972. godine, J. C. J. R. Mc Cauley dao je značajan doprinos lečenju urođenog PEV, rezistentnog, rigidnog tipa. Godine 1950. G. J. Garceau opisuje metodu transpozicije tetive *m. tibialis anteriorisa*, a A. Fred 1959. prikazuje transpoziciju tetive *m. tibialis posteriorisa*. Operacija C. H. Heymana i C. H. Herdona iz 1958. pominje se kao rešenje rezidua aduktus deformacije u uzrastu od tri do pet godina, a Steindlerova operacija za rešavanje *cavus* deformacije [1,4,6].

Noviji period

C. G. Attenborough se 1966. godine zalaže za rani zadnji i medijalni *release*. D. Evans je 1962. godine opisao operaciju klinaste resekcije kalakaneokuboidnog zgloba. F. C. Dwyer 1963. godine prikazuje operaciju osteotomije kalkaneusa kod nedovoljne korekcije varusa pete. G. C. Lloyd Roberts (1910–1988) pitao se 1964. godine kakav je napredak učinjen u lečenju rezistentnog PEV od vremena objavljivanja poznatog članka E. P. Brockmana u Brit. Med. J. *Modern methods of treatment of clubfoot* 1937. godine. Doprinos Lloyda Roberta (1971. godine) ogleda se u konzervativnom lečenju PEV, uspostavljanju sukcesivne redukcije deformiteta pomoću elastičnih bandaža (**Slika 3**) [1,6,7].

Operacija A. J. Bermana iz 1971. godine indicirana je kod rezidua *pes adductus* u uzrastu od pet do osam godina. S. Lichtblau 1973. godine prikazuje operaciju za korekciju zadnjeg i srednjeg dela stopala. Operacija H. Z. Herolda i G. Taroca iz 1973. godine sastoji se od dva dela, u uzrastu od osme do osamnaeste godine. S. C. Schneider je 1976. godine uspostavio metodu medijalne suptalarne stabilizacije, u uzrastu od četvrte do desete godine. U ovom periodu ističu se operacije trostruke artrodeze stopala, gde je završen koštani rast. Takođe se predlažu operacije zaostalnih deformiteta stopala različitim postupcima, u vidu spoljašnje fiksacije (Ilizarov i slično) [1,8,9].

Vincent J. Turco od 1971. do 1981. godine primenjuje svoju metodu posteromedijalnog oslobađanja. Razradio je metodu oslobađanja mekih tkiva, koju su ranije već bili opisali drugi autori [4-6,10].

Više autora, kao S. Ryoppy (1971. godine), C. G. Attenborough (1972), M. Swann (1976), B. J. Main (1978), sedamdesetih i početkom osamdesetih godina XX veka predlagali su rani operativni tretman, i to u novorođenačkom uzrastu. Prvu publikaciju o operativnom lečenju rigidnog PEV u neonatalnom uzrastu objavili su 1971. godine finski autori E. Somppi i M. Sulinama [1,5,6,11].

Trend ranog operativnog lečenja zaustavljen je i korigovan osamdesetih godina zbog velikih komplikacija i loših rezultata.

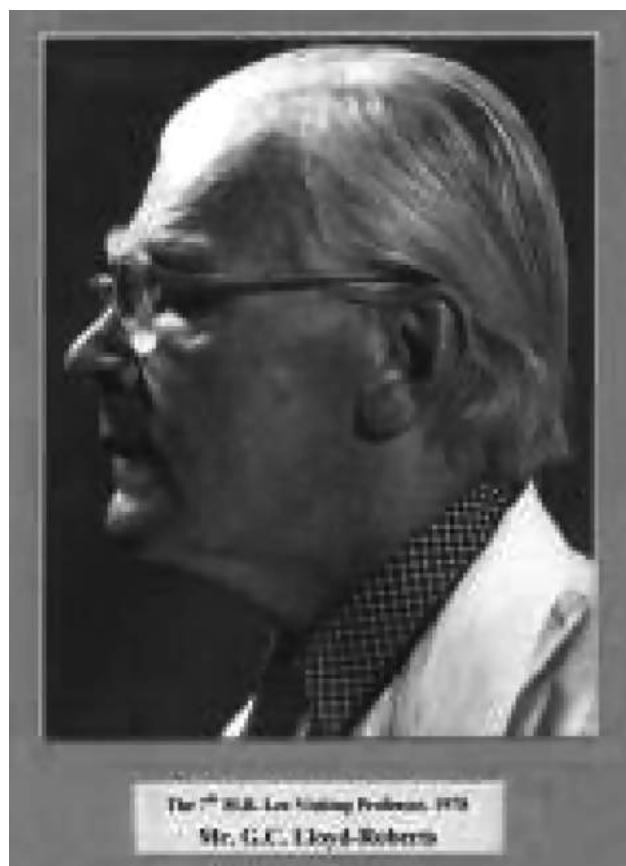
A. Dimeglio (1985, 1993. i 1995. godine), A. D. L. Green i G. C. Lloyd Roberts (1985. godine) predlažu ortopedski i fizikalni tretman, ali je i to predmet diskusije, te nema jedinstvenog stava zbog neizvesnosti krajnjeg rezultata [4,10,12].

Od 1980. do 1999. godine delimično se menja koncept konzervativnog lečenja PEV deformiteta. Usaglašeno je mišljenje da neoperativno lečenje treba početi neposredno po rođenju. U osnovi su tri metode: elastične bandaže (R. Jones), funkcionalni tretman nazvan francuska tehnika ili metoda i manipulacija uz korektivne gipseve (Kite–Lowellova i Ponsetijeva metoda).

Francusku tehniku razvili su u Monpeljeu u Francuskoj H. Bensahel i saradnici (J. Ped. Orth., 1990. i 1994. godine). Metoda obuhvata pasivne manipulacije, aktivnu fizikalnu terapiju, zadržavanje korekcije, splintom (**Slika 2d**) ili elastičnim trakama (H. Bensahel), kao i gipsom (potkolenim) ili longetom (W. Johnston i B. S. Richards). Modifikaciju tehnike načinio je A. Dimeglio sa saradnicima (F. Bonet, P. Mazeau, V. de Rosa) uvodeći korišćenje *mašine za kontinuirane pasivne pokrete* (continue passive motion ili CPM) [1,3,5,7,13].

H. Kite je zaslužan za dalji razvoj i popularizaciju Hokeove tehnike iz 1972. godine, danas poznate kao *Hoke–Kite–Lowellova tehnika*, koja podrazumeva sukcesivnu redukciju i gipsanu natkolenu imobilizaciju (*slipper*) [1,5,7,14].

Ignatio V. Ponseti (1914–2009) započinje svoju metodu konzervativnog lečenja 1943. godine, a prve rezultate objavljuje 1963. godine u J. B. J. Surg. Nakon objavljivanja rezultata lečenja *Ponsetijevom metodom* 1992. godine u J. B. J. Surg. Am., ovaj vid tretmana



Slika 3. G.C. Lloyd-Roberts (1910–1988)

Fig. 3. G. C. Lloyd-Roberts (1910–1988)

stiče veliku popularnost (slike 4b i 4c). Ta metoda podrazumeva plansku i postepenu manipulativnu korekciju, a zatim aplikaciju dobro modelirane gipsane sukcesivne natkolene imobilizacije [1,3,5, 7,12,13].

Od osamdesetih godina XX veka do danas, definiše se takozvani progresivni pristup u operativnom radu, što podrazumeva primenu takozvane *release* procedure (C. G. Attenborough, S. Ryoppy, N. Carroll, Mac Kay, R. Seringe, G. W. Simons, V. J. Turco). *Release* mora biti dopunjen i proširen u zavi-



Slika 4a. Prof. dr Ignatio V. Ponseti (1914–2009)

Fig. 4a. Prof. Dr Ignatio V. Ponseti (1914–2009.)

Slika 4b. Sukcesivna korektivna gipsana imobilizacija (metoda Ponseti I.V.)

Fig. 4b. Successive corrective cast immobilisation (method Ponseti I.V.)

snosti od težine deformacije, kao i kada je planirana korekcija nedovoljna [1,7,11,15].

Od 1985. godine, koncept hirurškog tretmana urođenog krivog stopala još se više menja. Ističe se doprinos koji su dali A. Dimeglio i tim ortopedskih hirurga iz Monpeljea (H. Bensahel, P. Soutchet, P. Mazeau, F. Bonnet). Od 1975. do 1980. godine zastupali su, kao francuski ortopedi, koncept ranog operativnog lečenja u neonatalnom periodu i pre trećeg meseca života, ali ovakav pristup nije ispunio očekivanja. Od 1980. do 1985. godine, operacija se izvodi posle trećeg meseca života. Operacije su rađene po principu takozvanog posteromedijalnog oslobađanja, koje je u određenim indikacijama dopunjavano lateralnim i plantarnim oslobađanjem. Posle 1985. godine, isti autori modifikovali su tehniku i prihvatili proceduru koju je predložio G. W. Simons [1,5-7,12].

D. W. Mc Kay 1982. i 1983. godine u *J. Ped. Orthop.* (*New concept of an approach to club foot treatment*) iznosi mišljenje da „stopalo treba potpuno korigovati u jednom pokušaju kako bi rezultati bili najbolji, a jedna od najvećih opasnosti kojoj hirurrg može podleći u lečenju PEV jeste korigovanje nizom manjih procedura”. On naglašava neophodnost medijalnog, posteriornog i lateralnog *releasea* [1,3,5,15].

Na I internacionalnom kongresu o PEV, održanom 1990. godine u dečjoj bolnici u Viskonsinu (Milvoki), razmatrani su rezultati konzervativnog i operativnog lečenja dečjeg stopala tokom prethodnih 20 godina. Na traženje G. Simonsa da S. S. Coleman dâ svoj rezime, isti autor je odgovorio da je „svestan da ima posla s nemogućim zadatkom” i da bi mu bilo „čudno kako bi neko mogao da rezimira grupu članaka različitih autora s već ustaljenim sopstvenim stavovima” [1].

Edinburška škola M. F. Macnicolma (1994. godina) zasniva se na neonatalnoj proceni PEV, sukcesivnom tretmanu primenom bandaza, kineziterapije i korektivnih gipseva, sve do donošenja odluke o operativnom lečenju. Naglašava se da „pravovremena briga za ranu i egzaktnu dijagnozu i rano lečenje mogu da učine kasniju hirurgiju nepotrebnom” [1,6,7,16].

Norris C. Carroll u članku *Controversies in the surgical management of clubfoot* (AAOS *Instructional Course Lecture*) iz 1996. godine prikazuje postupak plantarnog i kalkaneokuboidnog oslobađanja kod PEV [1,14,17].

Novije studije vraćaju operativne postupke na takozvane limitirane *release* (Yngve, 1990. godine), s više revizionih procedura, ali znatno manje hiperkorekcija, koje su veći problem. Sada punu afirmaciju stiču i minimalno invazivne hirurške procedure, pre svega perkutana tenotomija Ahilove tetive i transpozicija m. tibialis anteriorisa, posebno u kombinaciji s konzervativnim lečenjem [6,7,13,17].

H. Bensahel i saradnici ukazuju na izbor operativne intervencije po principu *a la carte*, zaključujući da je svako stopalo različito [6,7,12].

Jasno je da su se tokom istorije operativne metode lečenja postepeno razvijale i proširivale, a dva ključna momenta su: kulminacija *hirurške opsežnosti uvođenjem tehnike Douglasa Mc Kaya* 1977. godine i kasniji povratak *principima minimalno invazivne hirurgije*,

uz istovremenu primenu takozvane redukovane hirurgije ili progresivnog *releasea* [5,6,13,14,17].

I dalje su, u određenom smislu, ostala otvorena brojna pitanja: operisati ili ne, kada i na koji način? Monografske studije: G. C. Lloyd Roberts (1964. godine), O. M. Tachdjian (1972. i 1985), V. J. Turco (1981), D. W. Mc Kay (1982. i 1983), S. S. Coleman (1983), A. Dimeglio (1985), i multicentrična studija EPOS: H. Bensahel, A. Catterall i A. Dimeglio (1990), I. V. Ponseti (1992), H. Carlouz (*European Instructional Course Lectures* – EFORT, 1993), N. C. Carroll (1996), D. Pajić (2001) i tako dalje, pisane na osnovu dugogodišnjeg iskustva, razrađuju i objedinjuju metode konzervativnog i operativnog lečenja i nude optimalna rešenja za kompletno zbrinjavanje PEV [12,14,15,18,19].

Istorija lečenja urođenog krivog stopala kod nas

U Kraljevini Jugoslaviji, D. Jovčić i S. Stojanović 1937. godine u Beogradu pokreću pitanje postupanja kod urođenog krivog stopala. Istim problemom bave se i M. Delić i F. Grospić 1938. u Zagrebu [1,4].

U Jugoslaviji posle II svetskog rata, 1949. godine u Ljubljani, B. Breclj ističe važnost sistematskog ranog otkrivanja i lečenja PEV. U Zagrebu, B. Špišić 1952. godine u „Ortopediji” daje osnove kliničke klasifikacije i lečenja, a J. Zergollern 1964. godine piše o urođenom PEV novorođenčadi i odojčadi. On je, u ondašnjoj Jugoslaviji, 1969. godine odbranio prvu doktorsku disertaciju iz te oblasti [1,4,5].



Slika 5a. Prof. dr Dragiša Rakić (1927–2000)

Fig. 5a. Prof. Dr Dragiša Rakić (1927–2000.)

Slika 5b. Prof. dr Dušan Pajić (1931)

Fig. 5b. Prof. Dr Dušan Pajić (1931.)

Između 1960. i 1970. godine sve je više ortopeda i dečjih hirurga koji se bave lečenjem PEV. U Beogradu su se lečenjem urođenog krivog stopala bavili dečji hirurzi: D. Rakić, S. Rajić, S. Popović, L. Stojanović; zatim ortopedi: B. Radulović, P. Klisić, C. Rakić. Posebno se ističe Dragiša Rakić (1927–2000), dečji hirurg i profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu (Slika 5a). Odbranio je 1968. godine habilitacioni rad pod naslovom „Lečenje kongenitalnog pes equinovarususa hirurškom intervencijom na mekim tkivima”. Tada se u Zagrebu ovim problemom bave B. Strino-

vić, T. Matasović (1986. godine objavio udžbenik „Dečja ortopedija” s poglavljem XIV B. Strinovića „Stopalo i prsti”) i I. Ruzskovski, a u Ljubljani F. Srakar, F. Pečak, J. Popović i F. Vrevc [1,3,5].

Jedna od glavnih tema V kongresa ortopeda i traumatologa Jugoslavije (JUOT), održanog 1970. godine u Beogradu, bila je „Hirurgija stopala”.

Od osamdesetih godina XX veka do danas, u Beogradu se, pored D. Rakića, ističu dečji hirurzi: prof. dr R. Brdar sa saradnicima (D. Abramović, M. Vidosavljević, D. Dučić); ortopedi: prof. dr Z. Vukašinić i prof. dr G. Čobeljić sa saradnicima. U Nišu, ističu se dečji hirurzi doc. dr N. Đorđević i asist. dr D. Živanović [1,4,6,8].

D. Mihajlović je 1980. godine odbranio drugu doktorsku disertaciju kod nas „Urođeno uvrtno stopalo kao problem ortopedске službe na Kosovu”, a iste godine Z. Kalaba magistarski rad „Identifikacija faktora koji utiču na zaostatak sekvela u ranom konzervativnom lečenju pes equinovarususa” [1,4].

U Novom Sadu, rad na sistematskom ranom otkrivanju i lečenju urođenog krivog stopala 1967. godine započinju Dušan Pajić i Ljiljana Nikolić. Dušan Pajić, rođen 1931. godine, profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, dečji hirurg i ortoped (Slika 5b), objavio je više stručnih radova, monografija i udžbenika. U Glasniku Kliničke bolnice u Novom Sadu, god. II, br. 3, 1972. godine objavljuje rad „Savremeno lečenje kongenitalnog pes equinovarususa”. Na II jugoslovenskom kongresu o kongenitalnim anomalijama, u Beogradu, 1975. godine, objavljuje rad pod naslovom „Lečenje urođenog krivog stopala novorođenčeta pomoću bandaža i kineziterapije u periodu apsolutne reduktabilnosti deformiteta”. Prof. dr D. Pajić prvi je kod nas objavio udžbenik „Dečja hirurgija” s poglavljem „Ortopedija razvojnog doba” 1991. godine. Znaatan doprinos predstavlja i monografija prof. dr D. Pajića i saradnika „Urođeno krivo stopalo” iz 1984. godine, kao i dopunjeno i prošireno izdanje (D. Pajić i A. Schnur, 2001. godine). Njegov rad nastavljaju prof. dr L. Petković (rad „Operativno lečenje urođenog krivog stopala kod dece” u Acta orthopaedica Jugoslaviaca, Beograd, 1999; vol. XXX broj 1–2; 157–161) i dr V. Tomašević sa saradnicima: prof. dr Đ. Gajdobranski, doc. dr D. Marić i asist. dr A. Marcikić [1,7,16,20].

Zaključak

Uprkos velikom progresu od vremena Hipokrata, još uvek ima mnogo neotkrivenih pitanja u vezi s lečenjem urođenog krivog stopala. Samo dalja istraživanja, bazirana na iskustvima prethodnika, kao i kritička analiza sadašnjih dostignuća i rezultata doprineće nalaženju boljeg rešenja za lečenje pes equinovarususa.

Udaljeni rezultati studija o „ekstenzivnim hirurškim postupcima” pokazuju da su relativno česte komplikacije. Zato se velika pažnja ponovo posvećuje „adekvatnom neoperativnom i doziranom operativnom lečenju”.

Literatura

- Pajić D, Schnur A. Urođeno krivo stopalo. Novi Sad: Stylos; 2001.
- Velisavljev-Filipović G. Arthrogryposis multiplex congenita: redak sindrom ukočenih zglobova na rođenju. Med Pregl 2006; 59(7-8):375-9.
- Brdar R. Urođeni deformiteti stopala. Available from: www.planeta.org.rs, 2011.
- Pajić D. Urođeno krivo stopalo. Novi Sad: Forum; 1984.
- Đorđević-Abbashar N, i sar. Seminar „Urođeno krivo stopalo”. Niš: CKME, Medicinski fakultet Niš; 2007.
- Petković L, Pejakov Lj, Marić D, Marcikić A. Operativno lečenje urođenog krivog stopala kod dece. Acta Orthopaed Lugosl 1999;30(1-2):157-61.
- Carlioz H. Idiopathic clubfoot. European Instructional Course Lectures. Paris: EFORT; 1993;V-1:139-48.
- Vukašinović Z i sar. Dečja ortopedija. Beograd: IZOHB „Banjica”; 1999.
- Grill F, Franke J. The Ilizarov distraction for the correction of relapsed or neglected clubfoot. J Bone Joint Surg 1985;69-B(4): 533-97.
- Tachdjian MO. Pediatric orthopaedics. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1990.
- Ryppy S, Sairanen H. Neonatal operative treatment of clubfoot. J Bone Joint Surg. 1983;65-B:320-5.
- Bensahel H, Catterall A, Dimeglio A. Practical applications in Idiopathic Clubfoot: a retrospective multicentric study in EPOS. J. Pediatr. Orthop. 1990;10:186-8.
- Ponseti IV. Clubfoot management. J.Pediatr. Orthop. 2000; (20):699-700.
- Seringe R. Management of congenital convex foot. European Instructional Course Lectures. Paris: EFORT; 1997;V-3:112-8.
- Mac Kay DW. New Concept of and approach to clubfoot treatment: section II: correction of the clubfoot. J Pediatr Orthop. 1983;3:10-21.
- Marić D, Petković L, Tomašević V, Marić DL, Jovanović M, Bajić Lj. Neka zapažanja o evaluaciji akutnog hramanja kod deteta. Med Pregl 2004;57(7-8):374-80.
- Petković L, Gajdobranski Đ, Marić D, Petković M, Radin Z. Rezultati operativnog lečenja urođenog krivog stopala kod dece. Zbornik sažetaka II kongres ortopedskih hirurga i traumatologa Srbije SOTA sa međunarodnim učesćem. Novi Sad: Klinički centar Vojvodine; 2010. str. 91.
- Cosma D, Vasilescu D, Vasilescu D, Valeanu M. Comparative results of conservative treatment in clubfoot by two different protocols. J Pediatr Orthop 2007;16(5):317-21.
- Turco VJ. Clubfoot: current problems in orthopaedics. New York: Churchill Livingstone; 1981.
- Marić D, Garces G, Martinez A, Petković L. Istorija artroskopije. Med Pregl 2002;55(1-2):51-6.

Summary

Introduction

There is still no good solution for the treatment of all the forms of clubfoot.

History of the treatment in the world

The first written description of the treatment of this deformity was given by Hippocrates. In the Middle Ages, Galenus, Celsus and Averroes only reviewed the lessons of Hippocrates's principles. The first description of orthopedic prosthetic for the treatment of clubfoot was published in "Opera Chirurgica" by Amboise Peréa in 1575. In 1796, Bruckner wrote the first monography about clubfoot. The biggest contribution to the modern way of treating clubfoot was given by Abel Mix Phelebs, who described the medial "release" in 1890. Since 1980 an advantage has been given to early non-operative treatment. The progressive operative approach (use of "release procedures") was introduced.

The history of treatment in our country

The first procedures were performed by D. Jovčić and S. Stojanović in Belgrade in 1937. In the period from 1960 to 1970, more and more

Key words: Foot Deformities, Congenital; History of Medicine; Clubfoot; Orthopedics + history

Rad je primljen 16. VI 2011.

Prihvaćen za štampu 8. VIII 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:1-2:73-78.

orthopedic and pediatric surgeons became interested in clubfoot treatment. In 1970 one of the main topics of the 5th Congress of Orthopedics and Traumatology in Belgrade was "Foot Surgery". Many specialists from Belgrade were engaged in clubfoot treatment: D. Rakić, S. Rajić, S. Popović, L. Stojanović among pediatricians, and B. Radulović, P. Klisić among orthopedic surgeons, as well as R. Brdar, Z. Vukašinović and G. Čobeljić with their assistants. In Novi Sad, in 1967, D. Pajić began diagnosis and treatment of clubfoot. Very soon D. Pajić became a symbol of clubfoot treatment followed by hardworking assistants L. Petković and V. Tomašević.

Conclusion

The treatment of clubfoot is still controversial and continues to be one of the most interesting fields in pediatric orthopedics.

SAOPŠTENJA REDAKCIJE EDITORIAL OFFICE ANNOUNCEMENTS

DOKTORSKE DISERTACIJE I MAGISTARSKI RADOVI ODBRANJENI NA MEDICINSKOM FAKULTETU U NOVOM SADU TOKOM 2011. GODINE

SPISAK DOKTORANATA

<i>Prezime i ime</i>	<i>Studijski program</i>	<i>Datum odbrane</i>
1. BUKARICA SVETLANA	Medicinske nauke	10. juni 2011.
2. DOBRIĆ BILJANA	Medicinske nauke	5. oktobar 2011.
3. ĐURIĆ DEJAN	Medicinske nauke	18. februar 2011.
4. JAKOVLJEVIĆ BRANISLAVA	Medicinske nauke	21. februar 2011.
5. JOJKIĆ PAVKOV DANIJELA	Medicinske nauke	25. novembar 2011.
6. KARABA JAKOVLJEVIĆ DEA	Medicinske nauke	25. mart 2011.
7. KAŠIKOVIĆ LEČIĆ SVETLANA	Medicinske nauke	23. juni 2011.
8. KATONA ĐUREKOVIĆ ANIKO	Medicinske nauke	27. septembar 2011.
9. MILOŠEVIĆ BILJANA	Medicinske nauke	4. novembar 2011.
10. NINKOVIĆ SRĐAN	Medicinske nauke	20. oktobar 2011.
11. PETROVIĆ LADA	Medicinske nauke	2. decembar 2011.
12. PETROVIĆ MILOVAN	Medicinske nauke	9. novembar 2011.
13. POPOVIĆ-BABIĆ DANICA	Medicinske nauke	26. maj 2011.
14. PUJIĆ BORISLAVA	Medicinske nauke	13. oktobar 2011.
15. SIKIMIĆ LEPOSAVA	Medicinske nauke	3. oktobar 2011.
16. VASIĆ GORAN	Medicinske nauke	4. jul 2011.
17. VICKO FERENC	Medicinske nauke	3. novembar 2011.
18. VOJINOVIĆ MILOŠ	Medicinske nauke	28. oktobar 2011.

SPISAK STUDENATA NA DOKTORSKIM STUDIJAMA

<i>Prezime i ime</i>	<i>Studijski program</i>	<i>Datum odbrane</i>
1. ARSIĆ MIODRAG	Klinička medicina	27. maj 2011.
2. BIJELOVIĆ SANJA	Klinička medicina	26. maj 2011.
3. ČABARKAPA VELIBOR	Klinička medicina	21. oktobar 2011.
4. ČELIĆ DEJAN	Klinička medicina	5. oktobar 2011.
5. DAVIDOVIĆ SOFIJA	Klinička medicina	16. decembar 2011.
6. DUGANDŽIJA TIHOMIR	Klinička medicina	27. septembar 2011.
7. ILIĆ MIROSLAV	Klinička medicina	7. oktobar 2011.
8. KAVEČAN IVANA	Klinička medicina	27. maj 2011.
9. LEVAKOV IVAN	Klinička medicina	21. decembar 2011.
10. MANDIĆ ALJOŠA	Klinička medicina	22. februar 2011.
11. MARIĆ DANIELA	Klinička medicina	30. septembar 2011.
12. MARKOVIĆ JASMINKA	Klinička medicina	16. decembar 2011.
13. PETROVAČKI BALJ BOJANA	Klinička medicina	23. decembar 2011.
14. PILIPOVIĆ ANA	Klinička medicina	10. oktobar 2011.
15. RADOVANOVIĆ ZORAN	Klinička medicina	23. februar 2011.
16. STOJANAC IGOR	Klinička medicina	9. decembar 2011.
17. TOMIĆ SLAVICA	Klinička medicina	18. februar 2011.
18. TURKALJ IVAN	Klinička medicina	23. mart 2011.
19. VELICKI LAZAR	Klinička medicina	8. jul 2011.
20. VIJATOV ĐURIĆ GORDANA	Klinička medicina	22. decembar 2011.

SPISAK STUDENATA NA DIPLOMSKIM AKADEMSKIM STUDIJAMA

<i>Prezime i ime</i>	<i>Studijski program</i>	<i>Datum odbrane</i>
1. ČANKOVIĆ SONJA	Socijalna medicina	3. februar 2011.
2. DIMITRAŠKOVIĆ MIRJANA	Pedijatrija	28. mart 2011.
3. DOBRIJEVIĆ SVIJETLANA	Pedijatrija	14. decembar 2011.
4. DRAGIĆ NATAŠA	Psihijatrija	20. maj 2011.
5. HARHAJI SANJA	Socijalna medicina	5. maj 2011.
6. HERIN RANKO	Hirurgija	17. juni 2011.
7. IVKOVIĆ SMILJANA	Epidemiologija	11. februar 2011.
8. IVKOVIĆ-ŠUNJKA KRISTINA	Ginekologija i opstetricija	12. oktobar 2011.
9. KNEŽEVIĆ VLADIMIR	Psihijatrija	17. juni 2011.
10. KOVAČEVIĆ BOJAN	Neurologija	20. decembar 2011.
11. MITROVIĆ-JURKIĆ SNEŽANA	Pedijatrija	27. decembar 2011.
12. NENADOV NATAŠA	Interna medicina	4. oktobar 2011.
13. PANIĆ DEJAN	Pedijatrija	28. april 2011.
14. PERKOVIĆ DARKO	Interna medicina	7. jul 2011.
15. RISTIĆ MIOLJUB	Epidemiologija	11. januar 2011.
16. TODOROVIĆ ALEKSANDAR	Radiologija	19. septembar 2011.

SPISAK STUDENATA NA MAGISTARSKIM STUDIJAMA

<i>Prezime i ime</i>	<i>Studijski program</i>	<i>Datum odbrane</i>
1. BERTA SABO ANIKO	Interna medicina	7. februar 2011.
2. MILANOVIĆ BORKO	Fiziologija	27. septembar 2011.
3. ŠIBALIĆ-SIMIN MARIJA	Interna medicina	15. april 2011.
4. ŽENILO IVAN	Fiziologija	14. juni 2011.

LEKARI MEDICINE I STOMATOLOGIJE I ZDRAVSTVENI SARADNICI KOJI SU POLOŽILI SPECIJALISTIČKI I SUPSPECIJALISTIČKI ISPIT NA MEDICINSKOM FAKULTETU U NOVOM SADU TOKOM 2011. GODINE

<i>Prezime i ime</i>	<i>Specijalnost</i>	<i>Datum odbrane</i>
<i>SPECIJALISTI</i>		
1. APRO KAROLINA	Pedijatrija	28. juni 2011.
2. BARIŠIĆ NENAD	Pedijatrija	19. januar 2011.
3. BATURAN LJILJANA	Pedijatrija	29. juni 2011.
4. BAUERFEIND ČABA	Ortopedija	25. januar 2011.
5. BELJIN VERA	Fonijatrija	21. novembar 2011.
6. BOSNIĆ VIDAKOVIĆ MIROSLAVA	Opšta medicina	28. decembar 2011.
7. BUGARČIĆ BILJANA	Onkologija	3. mart 2011.
8. VASIĆ ANKICA	Urgentna medicina	8. april 2011.
9. VLAISAVLJEVIĆ NADA	Hematologija	17. januar 2011.
10. VLAŠKALIĆ ŽIVKO	Sudska psihijatrija	8. novembar 2011.
11. VUKMIROVIĆ SAŠA	Klinička farmakologija	21. mart 2011.
12. VUČETIĆ NATAŠA	Pneumoftziologija	18. april 2011.
13. VUČKOVIĆ LJILJANA	Medicinska citologija	8. jul 2011.
14. GAVRILOVIĆ ZORICA	Opšta medicina	20. septembar 2011.
15. GAJANIN RADOSLAV	Medicinska citologija	22. decembar 2011.
16. DIMITRIJEVIĆ NEBOJŠA	Ishrana zdravih i bolesnih ljudi	2. decembar 2011.
17. DRAGIŠIĆ DOKMANOVIĆ BOŽANA	Urgentna medicina	11. mart 2011.

18. DUDVARSKI DRAŠKO	Opšta medicina	19. april 2011.
19. ĐORĐEV JASMINA	Kardiologija	23. decembar 2011.
20. ERAK DRAGICA	Onkologija	10. mart 2011.
21. ERDELJAN-JEREMIĆ JASNA	Opšta medicina	16. decembar 2011.
22. ŽAKULA NENAD	Opšta hirurgija	21. decembar 2011.
23. ŽIVOJINOV SRĐAN	Urologija	11. maj 2011.
24. ŽIROŠ-SOPKA TATJANA	Fizikalna medicina i rehabilitacija	9. maj 2011.
25. ZAGORAC BILJANA	Anesteziologija sa reanimacijom	29. avgust 2011.
26. ZARIĆ BOJAN	Interna medicina	20. april 2011.
27. JANDRIĆ ALEKSANDRA	Opšta medicina	17. maj 2011.
28. JANDRIĆ KOČIĆ JASMINA	Epidemiologija	28. juni 2011.
29. JEŠIĆ ALEKSANDAR	Neurologija	14. april 2011.
30. JOVANOVIĆ JELENA	Anesteziologija sa reanimacijom	8. decembar 2011.
31. JOVEŠ-SEVIĆ BILJANA	Interna medicina	6. decembar 2011.
32. KARANOVIĆ DRAŽEN	Otorinolaringologija	19. decembar 2011.
33. KARADŽIĆ JELENA	Oftalmologija	5. decembar 2011.
34. KLINOVSKI ČABA	Medicina rada	18. novembar 2011.
35. KOVAČEVIĆ MIROSLAV	Interna medicina	22. juni 2011.
36. KOVAČEVIĆ NIKOLA	Gastroenterohepatologija	18. januar 2011.
37. KOZIĆ-KOVAČ NATAŠA	Urgentna medicina	26. decembar 2011.
38. KOROLIJA SANJA	Anesteziologija sa reanimacijom	28. decembar 2011.
39. KOSANOVIĆ DUŠICA	Transfuziologija	24. novembar 2011.
40. KOSOVAC EDITA	Onkologija	24. mart 2011.
41. KRALJ MILENA	Opšta medicina	19. maj 2011.
42. KREMENOVIĆ-TUFEGČIĆ ŽELJKA	Urgentna medicina	14. mart 2011.
43. KUZMANOVIĆ RUŽICA	Pedijatrija	9. februar 2011.
44. LAZIĆ-ĆILERDŽIĆ TATJANA	Endokrinologija	1. jul 2011.
45. LATINOVIĆ-BOŠNJAK OLGICA	Gastroenterohepatologija	20. decembar 2011.
46. LEMAJIĆ-KOMAZEC SLOBODANKA	Audiologija	10. oktobar 2011.
47. LOVRE KONJEVIĆ BRANISLAVA	Psihijatrija	26. oktobar 2011.
48. LUČIĆ SILVIJA	Radiologija	1. juni 2011.
49. MALETIN MILJEN	Sudska medicina	15. april 2011.
50. MARTINOVIĆ MILAN	Urgentna medicina	7. mart 2011.
51. MARTINOVIĆ MITROVIĆ SLAĐANA	Psihijatrija	11. maj 2011.
52. MILAK GORDANA	Radiologija	18. januar 2011.
53. MILIĆ SAŠA	Urgentna medicina	9. decembar 2011.
54. MILUTINOV SENKA	Interna medicina	21. april 2011.
55. MIRKOVIĆ NIKOLA	Opšta hirurgija	5. maj 2011.
56. MIHAJLOVIĆ ANDREJ	Klinička biohemija	28. februar 2011.
57. MLADENOVIĆ GORAN	Oralna hirurgija	16. decembar 2011.
58. NATOŠEVIĆ SLAĐANA	Onkologija	29. decembar 2011.
59. NEMET JOŽEF	Psihijatrija	28. septembar 2011.
60. NIKOLIĆ NEBOJŠA	Onkologija	1. juni 2011.
61. NINIĆ DANIJELA	Socijalna medicina	27. juni 2011.
62. NJIRADI MIKLOŠ	Pedijatrija	23. decembar 2011.
63. OGNJENOVIĆ ALEKSANDAR	Opšta hirurgija	27. april 2011.
64. ORLOVIĆ ANA	Pedijatrija	31. oktobar 2011.
65. ORLOVIĆ ĐORĐE	Interna medicina	1. juni 2011.
66. PAVLOVIĆ OKRIMA	Klinička biohemija	21. februar 2011.
67. PAUKOVIĆ DEJAN	Opšta hirurgija	19. oktobar 2011.
68. PAUNKOVIĆ JOVANA	Ginekologija i akušerstvo	27. oktobar 2011.
69. PEJIĆ BRANISLAV	Pedijatrija	4. maj 2011.
70. PENJAŠKOVIĆ DAVOR	Kardiologija	6. decembar 2011.

71. PERIČEVIĆ-MEDIĆ SONJA	Medicina rada	31. maj 2011.
72. PERIČIĆ-STARČEVIĆ IVANA	Pedijatrija	23. februar 2011.
73. PETKOVIĆ DANIJELA	Radiologija	9. juni 2011.
74. PETROVIĆ BILJANA	Socijalna medicina	15. septembar 2011.
75. PETROVIĆ BILJANA	Pedijatrija	9. decembar 2011.
76. PILIPOVIĆ DRAGANA	Nefrologija	15. decembar 2011.
77. PILIPOVIĆ-GRUBOR JELENA	Radiologija	3. juni 2011.
78. POKUŠEVSKI TATJANA	Opšta medicina	28. decembar 2011.
79. POPOV SONJA	Pedijatrija	6. decembar 2011.
80. POPOVIĆ LAZAR	Interna medicina	17. oktobar 2011.
81. POPOVIĆ MILICA	Interna medicina	25. maj 2011.
82. POPOVIĆ-BABIĆ DANICA	Preventivna i dečja stomatologija	11. novembar 2011.
83. RADAKOVIĆ RADE	Radiologija	10. mart 2011.
84. RADMANOVAC-STEPANOVIĆ VIOLETA	Fertilitet i sterilitet	18. novembar 2011.
85. RACKOV DANIJELA	Urgentna medicina	18. februar 2011.
86. RISTIĆ MIOLJUB	Epidemiologija	15. oktobar 2011.
87. RUTONJSKI LAZA	Medicinska nuklearna fizika	28. jul 2011.
88. SABO ELVIRA	Ginekologija i akušerstvo	2. novembar 2011.
89. SAVIĆ DEJANA	Onkologija	10. mart 2011.
90. STANKOVIĆ TATJANA	Kardiologija	28. decembar 2011.
91. STANULOVIĆ VID	Klinička farmakologija	16. februar 2011.
92. STIPIĆ BOJAN	Radiologija	2. juni 2011.
93. STRACENSKI-PERGE MIRJANA	Otorinolaringologija	27. maj 2011.
94. SUBOTIĆ DUŠANKA	Pedijatrija	24. juni 2011.
95. TADIĆ ANA	Oralna hirurgija	4. jul 2011.
96. TEREK ERIKA	Urgentna medicina	8. juni 2011.
97. TODOROVIĆ VESNA	Pedijatrija	18. februar 2011.
98. TOMIĆ MARIJA	Medicina rada	1. juni 2011.
99. TOPOLSKI NATALIA	Otorinolaringologija	16. maj 2011.
100. TRIVKOVIĆ VUJADIN	Kardiologija	31. januar 2011.
101. TRIFUNOVIĆ LJILJANA	Ginekologija i akušerstvo	28. jul 2011.
102. UBAVIN VANESA	Transfuziologija	4. novembar 2011.
103. FARAGO VERELJEBI ANDREA	Opšta medicina	15. decembar 2011.
104. FODOR FIR ORŠOLJA	Radiologija	2. juni 2011.
105. HERIN RANKO	Urologija	20. april 2011.
106. ČANKOVIĆ DUŠAN	Socijalna medicina	21. decembar 2011.
107. ČERVENAK PETAR	Ginekologija i akušerstvo	19. januar 2011.
108. DŽINIĆ VLADISLAV	Oftalmologija	20. maj 2011.
109. ŠKRBIĆ DUŠAN	Interna medicina	20. april 2011.
110. ŠUNJKIĆ ALEKSANDRA	Anesteziologija sa reanimacijom	15. april 2011.

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

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

Obraduju *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

Obraduje se prošlost s ciljem stvaranja 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 prpratno 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.

Prpratno 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, proredom 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 poglavljima 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

– Svi 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 – deals with history in the aim of providing continuity of medical and health care 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@neobee.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