

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

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

**PRESEDNICI PODRUŽNICA**

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

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

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

Sremska Mitrovica - Šid - dr DAVOR PENJAŠKOVIĆ

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

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

Zrenjanin - mr sc. med. DUŠAN SLANKAMENAC

**ČLANOVI PRESEDNIŠTVA**

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

Odžaci - dr STANKA PROTIĆ  
Pančevo - dr JASMINA SAVKOVIĆ  
Pančevo - dr OLGICA MIŠIĆ KOSTIĆ  
Pančevo - dr DRAGAN TOPIĆ  
Ruma - dr BILJANA LALIĆ  
Senta - dr ELVIRA TOT BARNA  
Sombor - Apatin - dr MILAN GRBA  
Sombor - Apatin - dr SNEŽANA DELIĆ  
Sremska Mitrovica - Šid - dr ZORAN BELOMARKOVIĆ  
Sremska Mitrovica - Šid - dr DAVOR PENJAŠKOVIĆ  
Stara Pazova - Indija - dr NADA BRKIĆ MIŠIĆ  
Subotica - dr MARIJA ĐURIĆ  
Subotica - dr RADMILA PAVIĆ  
Temerin - dr TANJA RADOVANOVIĆ  
Vrbas - dr GORDANA VUKIČEVIĆ  
Vršac, Plandište i Bela Crkva - dr LJUBINKA BARBIROVIĆ  
Vršac, Plandište i Bela Crkva - dr STEVAN JOKIĆ  
Zrenjanin - mr sc. med. DUŠAN SLANKAMENAC  
Zrenjanin - prim. dr NEDELJKA BOŠKOV  
Zrenjanin - dr VERA TAPADO

**PRESEDNICI SPECIJALISTIČKIH SEKCIJA I AKTIVA**

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

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

**VOJVOĐANSKI OGRANAK**

**AKADEMIJE MEDICINSKIH NAUKA SLD**

Prof. dr SVETOLIK AVRAMOV  
Prof. dr MIHAJLO BAJIĆ  
Prof. dr STOJAN BERBER  
Prof. dr RADOŠLAV BOROTA  
Prof. dr RADOVAN CVIJANOVIĆ  
Prof. dr BRANISLAV DANIČIĆ  
Prof. dr PETAR DRAČA  
Prof. dr MIROSLAVA ĐORĐEVIĆ DOKMANOVIĆ  
Prof. dr ERVIN GEBAUER  
Prof. dr BRANIMIR GUDURIĆ  
Prof. dr TATJANA IVKOVIĆ LAZAR  
Prof. dr ĐORĐE JAKOVLJEVIĆ  
Prof. dr VERA JERANT PATIĆ  
Prim. dr VLADIMIR JOKANOVIĆ  
Prof. dr MARINA JOVANOVIĆ  
Prof. dr TEODOR KOVAČ  
Akad. ZORAN KOVAČEVIĆ  
Prof. dr MIROSLAVA KRISTOFOROVIĆ ILIĆ  
Prof. dr ALEKSANDAR KRSTIĆ  
Prof. dr TIBOR LEPŠEŠ  
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 STOŠIĆ  
Prof. dr JOVAN STOJKOV  
Prof. dr ĐORĐE TABORI  
Prof. dr RADIVOJ TOPOLAC  
Prof. dr TIHOMIR VEJNOVIĆ  
Prof. dr BORIŠA VUKOVIĆ

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

Glavni i odgovorni urednik  
Prof. dr LJILJA MIJATOV UKROPINA

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

**REDAKCIJSKI ODBOR**

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

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

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

Lektori za srpski jezik: Dragica Pantić i Biljana Batić

Lektor za engleski jezik: Jasminka Anojčić

Tehnički sekretar: Vesna Šaranović

Tehnička priprema: „Grafit“, Novi Sad

Izrada UDK i deskriptora: Biblioteka Medicinskog fakulteta, Novi Sad

---

MEDICINSKI PREGLED izlazi dvomesečno (šest dvobroja godišnje), u tiražu od 700 primeraka. Pretplata za pojedince sa teritorije Srbije za 2010. godinu iznosi 3.000,00 dinara (sa uračunatim PDV-om), a 4.000,00 dinara za pojedince van teritorije Srbije, a za ustanove 8.000,00 dinara (uz dodavanje PDV-a). Uplate se vrše na račun broj 340-1861-70 ili 115-13858-06, s naznakom „Dodatna članarina za Medicinski pregled“.

Copyright © Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva Novi Sad 1998.

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

---

**SADRŽAJ**

**UVODNIK**

Dušanka Dobanovački VARIKOCELA KOD ADOLESCENATA.....	741-746
---	---------

**ORIGINALNI NAUČNI RADOVI**

Jovana Višnjevac, Aleksandra Novakov Mikić, Aleksandra Nikolić i Nemanja Višnjevac UPOREDNA ANALIZA METODE BROJANJA LAMELARNIH TELA I KLEMENTS TESTA U PLODOVOJ TEČNOSTI U PROCENI MATURITETA FETALNIH PLUĆA.....	747-752
---	---------

Tatjana Đurđević Mirković PERITONEALNA DIJALIZA – ISKUSTVA.....	753-757
--	---------

Drina Janković, Divna Đokić, Nadežda Nikolić i Pavle Glodić UTICAJ CITOSTATIKA NA PROMENU BIOLOŠKOG PONAŠANJA 99MTC-RADIOFARMACEUTSKIH LEKOVA.....	758-762
---	---------

Zoran Marošani i Vuk Marković TIPČNE GREŠKE U IZGOVORU STRUČNE MEDICINSKE TERMINOLOGIJE ENGLESKOG JEZIKA KOJE PRAVE STUDENTI PRVE I DRUGE GODINE MEDICINE NA MEDICINSKOM FAKULTETU U NOVOM SADU.....	763-766
--	---------

Violeta Rakić, Ljiljana Marković Denić i Milomir Maksimović UČESTALOST BOLNIČKIH INFEKCIJA NA ODELJENJU UROLOGIJE.....	767-770
---	---------

Georgios Konstantinidis, Dobrila Radovanov i Nada Konstantinidis FINANSIJSKA OPRAVDANOST ULAGANJA U SPECIJALNU ISHRANU OBOLELIH OD FENILKETONURIJE.....	771-774
--	---------

Vesna Stojanović, Ivan Jovanović, Sladana Ugrenović i Snežana Pavlović KVANTIFIKACIJA SKLEROZIRANIH RENALNIH GLOMERULA U TOKU STARENJA ČOVEKA.....	775-778
---	---------

Ivana Milošević, Miloš Korać i Branko Brmbolić DIJAGNOSTIKA I TERAPIJA OBOLJENJA JEDNJAKA KOD PACIJENATA SA SINDROMOM STEČENE IMUNODEFICIJENCIJE U SRBIJI..	779-783
--	---------

Slobodan Vljaković, Rade Čukuranić, Marija Daković Bjelaković, Goran Ilić, Tijana Jakšić i Jovana Čukuranić RELATIVNA DUŽINA BUBREGA ČOVEKA KAO PRECIZNIJA MERA VELIČINE NORMALNOG BUBREGA.....	784-787
--	---------

**PREGLEDNI RADOVI**

Miroslava Kristoforović Ilić PRIMENLJIVOST AKCIONOG PLANA ZA ŽIVOTNU SREDINU I ZDRAVLJE DECE U REPUBLICI SRBIJI.....	789-792
---	---------

Gordana Stanković Babić, Gordana Zlatanović, Jasmina Đorđević Jocić, Sonja Cekić i Milena Vujanović TERAPIJSKI PRISTUP KOD DISFUNKCIONALNOG SINDROMA SUZA.....	793-800
---	---------

Marija Knežević Pogančev, Ksenija Božić, Tatjana Redžek Mudrinić i Ksenija Gebauer Bukurov KONVULZIVNI EPILEPTIČKI STATUS KOD DECE.....	801-804
--	---------

Zoran Ž. Bojanić, Novica Z. Bojanić i Vladmila V. Bojanić INTERAKCIJE LEKOVA SA GREJPFRTOM.....	805-810
--	---------

Lidija Ristić, Milan Rančić i Milan Radović TUBERKULOZA U XXI VEKU – IZAZOVI, STREMLJENJA I PREPORUKE LEKARIMA.....	811-815
--	---------

Budimka Novaković, Jelena Jovičić, Ljiljana Trajković Pavlović, Maja Grujičić, Ljilja Torović i Dragana Balać PLANIRANJE MEDICINSKE NUTRITIVNE TERAPIJE .....	816-821
--	---------

Dragan V. Kovačević, Vasilije Topalov i <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">Milan Mijatov</span> SAVREMENA PEJSMEKER TERAPIJA.....	822-826
--	---------

Tatjana Radosavljević, Dušan Mladenović, Danijela Vučević i Rada Ješić Vukičević ULOGA OKSIDACIJSKOG/NITROZATIVNOG STRESA U PATOGENEZI TOKSIČNOG HEPATITISA IZAZVANOG PARACETAMOLOM..	827-832
--	---------

Dušan Backović MENTALNO ZDRAVLJE I MENTALNA HIGIJENA IZMEĐU DVA MILENIJUMA.....	833-838
--	---------

Olgica Gajović, Zoran Todorović, Ljiljana Nešić i Zorica Lazić LAJMSKA BOLEST – DIJAGNOSTIČKE TEŠKOĆE U INTERPRETACIJI SEROLOŠKIH REZULTATA.....	839-843
---	---------

**STRUČNI ČLANCI**

Vladimir Ristić, Srđan Ninković, Vladimir Harhaji, Milan Stanković, Dragan Savić i Miroslav Milankov REKONSTRUKCIJA PREDNJEG UKRŠTENOG LIGAMENTA POMOĆU DVE RAZLIČITE TEHNIKE.....	845-850
---	---------

Ljiljana Marković Denić, Nada Čemerlić Adić, Bogoljub Mihajlović, Katica Pavlović, Svetozar Nićin i Mikloš Fabri BOLNIČKE INFEKCIJE NA KARDIOHIRURGIJI.....	851-854
--	---------

Elizabeta Popova Ramova i Milica Lazović PREVENCIJA DEFORMITETA KIČME KOD ADOLESCENATA ZBOG DUGIH PRINUDNIH STAVOVA.....	855-858
---	---------

Snežana Radovanović, Sanja Kocić, Marija Šorak i <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">Časlav Milić</span> STAVOVI I PONAŠANJE STUDENATA U VEZI SA REPRODUKATIVNIM ZDRAVLJEM.....	859-862
---	---------

Milan Latas, Marina Pantić i Danilo Obradović ANALIZA PREDISBITNE ANKSIOZNOSTI STUDENATA MEDICINE .....	863-866
--	---------

**PRIKAZI SLUČAJEVA**

Nataša Kačanski, Nada Konstantinidis, Jovanka Kolarović, Bojana Slavković i Dragana Vujjić AKUTNA BIFENOTIPSKA LEUKEMIJA – PRIKAZ DVA PEDIJATRIJSKA BOLESNIKA.....	867-869
---	---------

Aleksandra Petrić, Radomir Živadinović, Aleksandra Tubić Pavlović i Dejan Mitić POSTPARTALNA INTRAABDOMINALNA HEMORAGIJA – PRIKAZ SLUČAJA.....	870-872
---	---------

**CONTENTS**

**EDITORIAL**

Dušanka Dobanovački VARICOCELE IN ADOLESCENTS.....	741-746
---	---------

**ORIGINAL STUDY**

Jovana Višnjevac, Aleksandra Novakov Mikić, Aleksandra Nikolić and Nemanja Višnjevac COMPARATIVE ANALYSIS OF AMNIOTIC FLUID LAMELLAR BODY COUNT AND FOAM STABILITY TEST AS INDICES OF FETAL LUNG MATURITY.....	747-752
Tatjana Đurđević Mirković PERITONEAL DIALYSIS – EXPERIENCES.....	753-757
Drina Janković, Divna Đokić, Nadežda Nikolić and Pavle Glodić THE EFFECT OF APPLIED CYTOTOXIC DRUGS ON BIOLOGICAL BEHAVIOUR OF <sup>99m</sup> Tc-RADIOPHARMACEUTICALS.....	758-762
Zoran Marošani and Vuk Marković TYPICAL ERRORS IN PRONOUNCING MEDICAL ENGLISH TERMINOLOGY MADE BY FIRST AND SECOND YEAR STUDENTS OF MEDICINE AT THE MEDICAL SCHOOL OF NOVI SAD UNIVERSITY.....	763-766
Violeta Rakić, Ljiljana Marković Denić and Milomir Maksimović FREQUENCY OF HOSPITAL INFECTIONS AT DEPARTMENT OF UROLOGY.....	767-770
Georgios Konstantinidis, Dobrila Radovanov and Nada Konstantinidis FINANCIAL JUSTIFICATION OF INVESTMENTS INTO SPECIAL DIET FOR PATIENTS WITH PHENYLKETONURIA.....	771-774
Vesna Stojanović, Ivan Jovanović, Slađana Ugrenović and Snežana Pavlović QUANTIFICATION OF SCLEROTIC RENAL GLOMERULI DURING THE AGING PROCESS IN HUMANS .....	775-778
Ivana Milošević, Miloš Korać and Branko Brmbolić DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ESOPHAGEAL DISEASES IN PATIENTS WITH ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME IN SERBIA.....	779-783
Slobodan Vljaković, Rade Čukuranović, Marija Daković Bjelaković, Goran Ilić, Tijana Jakšić and Jovana Čukuranović RELATIVE LENGTH OF HUMAN KIDNEY AS MORE PRECISE MEASURING OF NORMAL KIDNEY .....	784-787

**REVIEW ARTICLES**

Miroslava Kristoforović Ilić APPLICABILITY OF CHILDREN'S ENVIRONMENT AND HEALTH ACTION PLAN IN SERBIA.....	789-792
Gordana Stanković Babić, Gordana Zlatanović, Jasmina Đorđević Jocić, Sonja Cekić and Milena Vujanović THERAPEUTICAL APPROACH TO DRY EYE SYNDROME.....	793-800
Marija Knežević Pogančev, Ksenija Božić, Tatjana Redžek Mudrinić and Ksenija Gebauer Bukurov CONVULSIVE STATUS EPILEPTICUS IN CHILDREN.....	801-804
Zoran Ž. Bojanić, Novica Z. Bojanić and Vladmila V. Bojanić DRUG INTERACTIONS WITH GRAPEFRUIT.....	805-810
Lidija Ristić, Milan Rančić and Milan Radović TUBERCULOSIS IN THE 21st CENTURY – CHALLENGES, ENDEAVOURS AND RECOMMENDATIONS TO DOCTORS.....	811-815
Budimka Novaković, Jelena Jovičić, Ljiljana Trajković Pavlović, Maja Grujičić, Ljilja Torović and Dragana Balać MEDICAL NUTRITION THERAPY PLANNING.....	816-821
Dragan V. Kovačević, Vasilije Topalov and <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">Milan Mijatov</span> MODERN PACEMAKER THERAPY.....	822-826
Tatjana Radosavljević, Dušan Mladenović, Danijela Vučević and Rada Ješić Vukićević THE ROLE OF OXIDATIVE/NITROSATIVE STRESS IN PATHOGENESIS OF PARACETAMOL-INDUCED TOXIC HEPATITIS.....	827-832
Dušan Backović MENTAL HEALTH AND MENTAL HYGIENE BETWEEN TWO MILLENNIUMS.....	833-838
Olga Gajović, Zoran Todorović, Ljiljana Nešić and Zorica Lazić LYME BORRELIOSIS – DIAGNOSTIC DIFFICULTIES IN INTERPRETING SEROLOGICAL RESULTS.....	839-843

**PROFESSIONAL ARTICLES**

Vladimir Ristić, Srđan Ninković, Vladimir Harhaji, Milan Stanković, Dragan Savić and Miroslav Milankov RECONSTRUCTION OF ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT BY USING TWO DIFFERENT TECHNIQUES .....	845-850
Ljiljana Marković Denić, Nada Čemerlić Adić, Bogoljub Mihajlović, Katica Pavlović, Svetozar Nićin and Mikloš Fabri HOSPITAL INFECTIONS AT THE DEPARTMENT OF CARDIOVASCULAR SURGERY.....	851-854
Elizabeta Popova Ramova and Milica Lazović PREVENTION OF SPINE DEFORMITIES IN ADOLESCENTS DUE TO INADUQUATE POSTURE .....	855-858
Snežana Radovanović, Sanja Kocić, Marija Šorak and <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">Časlav Milić</span> ATTITUDES AND BEHAVIOUR OF STUDENTS RELATED TO REPRODUCTIVE HEALTH.....	859-862
Milan Latas, Marina Pantić and Danilo Obradović ANALYSIS OF TEST ANXIETY IN MEDICAL STUDENTS.....	863-866

**CASE REPORT**

Nataša Kačanski, Nada Konstantinidis, Jovanka Kolarović, Bojana Slavković and Dragana Vujić BIPHENOTYPIC ACUTE LEUKAEMIA – CASE REPORTS OF TWO PAEDIATRIC PATIENTS.....	867-869
Aleksandra Petrić, Radomir Živadinović, Aleksandra Tubić Pavlović and Dejan Mitić POSTPARTUM INTRA-ABDOMINAL HAEMORRHAGE – CASE REPORT.....	870-872





## UVODNIK EDITORIAL

Institute of Children and Youth Health Care of Vojvodina, Novi Sad

Uvodnik  
Editorial

UDK 616.68-053.6

### VARICOCELE IN ADOLESCENTS

#### VARIKOCELA KOD ADOLESCENATA

Dužanka DOBANOVAČKI

**Summary** – Varicocele is the condition of abnormal venous dilatation of the pampiniform venous system presented at the upper pole of the testicle, sometimes associated with intratesticular varices. Dominantly presented on the left testicle, it is rarely noted on the right one or bilaterally. According to one interpretation, higher incidence in puberty can be accounted for by testicular blood flow increase in the testicular veins. Whatever the primary etiological factor may be, venous hypertension in the venous cord due to reno-spermatoc venous reflux is a constant feature and is responsible for different pathological changes which occur in both the cord veins and the testicle. Vein congestion and heat exchange disturb and increase scrotal temperature having a negative effect on spermatogenesis and also induce irregular apoptosis in germ cells. Recently, reactive oxygen species production in association with decreased antioxidant capacity have been put under suspicion of deteriorating spermatogenesis. Varicoceles in adolescents are usually asymptomatic and the diagnosis is most frequently made according to the typical appearance by the routine annual school physical examination. Ultrasonography and Doppler mode are the most practical and non-invasive examinations. Semen analysis is possible three years after the onset of puberty when semen parameters reach adult values. Deterioration of spermatogenesis and infertility in adults could be accepted as a distant complication of adolescent varicocele. Many agree that indications for surgical intervention in adolescent are: pain, large varicoceles, hypotrophy of the involved testicle, bilateral varicocele, intratesticular varicocele and patients with abnormal semen parameters on serial evaluation. The ideal method for treating adolescent varicocele still remains controversial, but the main task is to decrease the number of recurrences and complications, while retaining optimum testicular function. Because of that, many surgeons respect the attitude "catch up growth".

**Key words:** Varicocele; Adolescent; Surgical Procedures, Operative; Infertility, Male; Primary Prevention

#### Adolescent Varicocele

The definition of varicocele is that it is an abnormal venous dilatation of the pampiniform plexus presented at the upper pole of testicle, sometimes associated with dilated intratesticular veins. However, this is only the outside description of this lesion.

In essence, varicocele is the condition of renal-spermatoc or iliac-deferential venous insufficiency with intermittent or continual venous backflow towards the male gonad. In most cases, a male is born with this condition and by the time the diagnosis is made and the treatment starts, he suffers morphological changes at the level of germ cells, which gradually lead to deteriorated spermatogenesis and infertility [1]. Varicocele is considered to be an important factor contributing to infertility in approximately 21-41% of infertile males who visit infertility clinics [2]. Deterioration of spermatogenesis and infertility in adults could be accepted as a distant complication of adolescent varicocele, because the real problem actually started long before the adult age - at the age of adolescence.

Varicocele is recorded among the adults in 8-13%, most frequently on the left side (70-100%), rarely on the right (0-9%) or bilaterally (0-23%). Some studies among the adolescents have shown the incidence to be 7.9-25.8% [4,7-9]. In our series, the incidence of

varicocele before the age of ten is up to 4.31%, but it increases with the onset of puberty and at the age of 13-15 it reaches 37.8%. The over-all percentage is 7.3% [1]. The higher incidence of varicocele in puberty could be interpreted by increase in the body mass and testicular arterial blood flow.

Intratesticular varicocele is characterized by the dilatation of intratesticular veins in and around the mediastinum testis. Although the data are rather scarce, it is believed that cryptorchidism and orchiopexy may be contributing factors in the development of intratesticular varicocele (personal experience) [10,11].

Some interesting and important points in patho-anatomy generate from relevant anatomy of complex testicular venous system. Many investigations have confirmed that the first point of interest in relevant anatomy is the termination of the left internal spermatic vein. In conventional anatomy it is known as a 90 degree junction. In literature there are data that the left spermatic vein may be presented as a double trunk system or a triple system [12]. The second point of interest is the valvulation of the left spermatic vein [13,14]. The main valve is present at the junction to the left renal vein preventing reno-spermatoc blood reflux in a normal situation. However, analyses by using post-mortem specimen or venography have revealed that many investigators recorded that this valve

could be absent or inappropriately developed during puberty allowing backward flow of blood. The left spermatic vein is normally supplied with up to 7 small one-way valves along the trunk allowing the upward flow of blood. Some authors recorded no valves at all. In our venography material, the valves were completely absent in 4.1%.

The collateral vessels around the spermatic vein create anastomoses to the system circulation. The collateral connections are interesting in recurrent varicocele [15,16]. We noticed the collaterals in 29% of patients. Most frequently, they were oriented towards the perirenal, renal and lumbar direction.

At last, it is necessary to mention the "cremasteric pump mechanism". It is a very delicate sphincteric mechanism acting as an "autoelastic stocking" and supports the veins to constitute a "pump" by which the blood is pushed up to the cord [17].

"Pinching" mechanism is a condition when the vein courses in the fork formed by grate vessels. It is called a "nutcracker phenomenon". In literature, the "upper nutcracker" is described when the left renal vein is compressed between the aorta and superior mesenteric artery causing pressure to increase in the gonadal vein. The "lower nutcracker" is the compression of the left iliac vein by the right iliac artery increasing the pressure to the left draining system from the pelvis [18-20].

There are several hypotheses trying to explain the aetiology of primary varicocele. One of them is the absence of venous valves in the spermatic vein, which transmits hydrostatic pressure from the inferior vena cava or the absence of valves or valvular incompetence may be secondary to the internal spermatic vein. Some other anatomic differences, such as that the left spermatic vein is longer and enters the left renal vein at the right angle, blood stream from the orifice of the adrenal vein might cause turbulence and valvular dysfunction. A defect in the cremasteric muscle and diminished tension of the fasciomuscular tube of the spermatic cord result in decreased venous return and venous congestion.

Having summarised all of the above mentioned, we have to conclude that the aetiology of the varicocele seems to be multi-factorial [21].

Whatever the primary etiological factor of varicocele could be, the venous hypertension in the cord veins is a constant feature and it is responsible for the different pathological changes, which occur in both the cord veins and the testicle. The increased venous pressure leads to dilatation [22]. Degenerative changes affect the venous wall leading to tortuosity of the veins. Heat exchange is disturbed with the increased scrotal temperature, which has a negative effect on spermatogenesis. The increased testicular temperature seems to induce higher apoptosis in germ cells as well. It could happen because some enzymes in germ cells are temperature sensitive and their optional activity is at 33° to 34° Celsius [23].

Some endocrine imbalances are also on the list of pathomorphological changes.

The reflux of renal and adrenal metabolites has also been hypothesized as a cause of testicular dysfunction. Some investigators have reported catecholamine concentration to be higher in spermatic venous, whereas some others have not [2].

Venous pressure results also in increased filtration volume towards the interstitial space and thus changes paracrine hormonal transport. More recently, reactive oxygen species have been under suspicion in aetiology. Decreased antioxidative capacity, resulting from the oxidative stress or inadequate relation between the antioxidative capacity of the semen plasma and the production of free radicals, has been mentioned as an important factor in deterioration of spermatogenesis [23,24]. Venous stasis leads to hypoxia causing degenerative changes in the compartment of Leydig cells, peritubular and Sertolli cells [25].

The cause of bilateral testicular dysfunction from a unilateral varicocele has been often discussed. The manner in which the left sided varicocele transmits testicular damage bilaterally may be explained by the increased testicular temperature, impaired transformation from myofibroblasts to fibroblasts, elevated nitric oxygen levels in spermatic venous blood and changes in immunology, or by cross-vessels from left to right [21].

Varicocele in adolescents is usually asymptomatic [26]. It is the main reason why varicocele in adolescents is diagnosed by the routine annual school examination and by the physicians in primary health care in up to 64% of cases. The grade of varicocele follows Dubin and Amelar criteria [27]. Boys at puberty undergo so many changes in physical examination from the very beginning to the end of puberty. Wishing to make a shortcut in the local description we have set a score system (V, T, D, P, Tv) which helps us just to follow all the changes depending on varicocele. We use capital letters to record the type of condition and numbers to mark the quantity of changes. Vein extensions were recorded as a V and measured in centimetres (V 1-6).

The volume of both testicles, recorded as T, was measured by ultrasound and classified according to Lyon (T 0-2) [28]. Doppler ultrasound signals were classified as D 0-2. The Tanner's classification was applied to mark the observed puberty changes (P 0-5) [29]. Thermography was recorded with temperature difference of scrotal halves in Celsius degree (Tv 0,6-2,0) [30].

Diagnosis of varicocele is easily made by the routine physical examination during the annual visit. Other diagnostic methods help in deciding whether to operate or not; they are also helpful in the post-operative follow up [31].

Scrotal ultrasonography still remains the most practical and non invasive examination. It supplies clinicians with very important parameters, such as measures of the testicular volume. The testicular volume should be calculated by the standard formula and a difference in volume between the testes could be obtained. The next step is sonography of the parenchyma - in most cases it is normal and homogenous but

sometimes intratesticular varices, microlithiasis or something different could be noticed. The diameter of the spermatic vein is important. The normal diameter of the largest vein is 2.2 mm measured by ultrasound and increases to 2.7 with Valsalva [32]. In varicocele, the diameters are much bigger.

Doppler mode can show reverse/inverse direction of blood stream in varicocele and grade them [33].

We had used the contact thermography camera as a part of traditional diagnostic tool for recording scrotal temperature until it was replaced with ultrasonography and Doppler imaging.

The main diagnostic procedure in adolescent varicocele is semen analysis. Normal semen parameters reach adult values about three years after the onset of puberty [34]. But the interpretation of semen parameters is problematic in adolescents because there are no normal standards for adolescents who are undergoing pubertal changes. Therefore, our opinion is that the age of seventeen is appropriate for making the sperm analysis because the spermatogenesis is completed by then and adolescents are psychologically mature to provide the specimen. The following variables were evaluated: total sperm count, motility index, and morphology according to the WHO guidelines for standard adults [35]. In cases of varicocele impaired spermatogenesis and sperm motility, a usual finding in analysis could be asthenospermia and oligospermia.

If the signs of genital infection are present in some analyses, it is necessary to investigate and cure it because genital chlamydia can make similar problems in spermatogenesis.

Endocrine dysfunction may contribute to varicocele related to infertility. According to our experience, the level of serum hormones were within normal range in many patients. That was the reason why we decided not to perform this examination routinely.

The treatment of adolescent varicocele is different according to controversial opinions of many surgeons and urologists. Some of them believe that the damage of spermatogenesis is possible only in adult life and that is the time to treat it. Some others wonder how to prevent the damage of spermatogenesis in situation when there are no real parameters of semen deterioration. Another question is: why to operate asymptomatic varicocele? Or, although infertility is not a presenting complain, should prophylactic varicocele repair be performed to prevent future infertility? These questions cannot be answered before the enigmatic relationship between varicocele and its effects on testicular growth and function is fully explained in a good prospective study defining the risk of possible infertility of these patients [7,21,36-39].

However, it is generally assumed that valid indications for surgical intervention are pain, large varicoceles, hypotrophy of the involved testicle with 10% or more disproportion in testicular volume, adolescents with bilateral or intratesticular varicocele, and varicocele with abnormal semen parameters on serial evaluation [40,41]. Some authors believe that the younger the

patient is at varicocele repair, the more likely the testis is to recover from varicocele induced injury [42].

The treatment of adolescent varicocele can be surgical and non surgical. The first group includes the classical method of surgery and laparoscopic treatment. There are three major surgical procedures currently performed that vary by the level at which the spermatic vein is ligated. These are called the retroperitoneal, inguinal or subinguinal approach.

The retroperitoneal approach involves ligation of internal spermatic vein and its tributaries high to the inguinal ring or at level of the internal ring [43]. Inguinal and subinguinal operative approaches require microdissection. The main principle of surgery is to ligate the dilated spermatic vein with preservation of spermatic artery and lymphatics to prevent testicular atrophy and formation of a hydrocele [44].

Microsurgery procedures also include veno-venous anastomosis between one branch of the spermatic vein to the deep epigastric inferior vein and ligation of other branches of the spermatic vein [45,46].

The newest techniques include the use of laparoscopic varicocelectomy particularly in adolescent population. The laparoscopic approach requires transperitoneal division of the entire spermatic vascular plexus and clipping the vessels [47]. The advantages of these procedures are the following: it is possible to ligate bilateral varicocele, which is useful in adolescents who underwent some inguinal surgery in childhood.

Complications after surgery treatment are generally minor [48].

Recent reports show that postoperative hydrocele is lower than 3%. Hydrocele on the side of varicocelectomy is probably associated with the obstruction of delicate lymphatic vessels lying in and along the spermatic cord. Ipsilateral hydrocele formation may occur any time from 1 month to more than 6 years following the varicocele correction.

The presence of redundant gonadal veins may provide collateralisation and cause the reappearance of the varicoceles in 6.8% cases. We believe that persistent varicocele is due to unrecognized parallel communicating veins.

The surgical recurrences may be treated easily by embolisation, while embolisation recurrences are more difficult to be successfully re-treated [49]. Laparoscopy and microsurgical procedures could be a method of choice.

Embolisation is an effective treatment for varicoceles in adults, especially in cases of postoperative varicoceles. When possible, embolisation follows phlebography [50-54]. A combined surgery in suprascrotal region and antegrade sclerotherapy is also used successfully by some authors [55,56].

There is a group of adolescent who need not to be operated. They are suggested medication with oral antioxidant supplements: tocopherol – zinc for a long period.

By comparing the postoperative results it can be concluded that there is no ideal treatment of varicocele. Satisfactory results after the surgery go up to



88.15%. A re-do treatment can be carried out by some other methods in some patients.

In adults, the pregnancy rate is the most valuable indicator for the improved fertility after varicocele treatment. In adolescents, we have tried to establish what is beneficial for patients. No dilated veins, no reflux on Doppler mode and a good semen analysis are considered to be significant results. Unsatisfactory results were recurrence of varicocele, persistent reflux on Doppler and poor sperm analysis accompanied by hydrocele.

We have not mentioned the volume of testicle as a parameter in defining the postoperative results. Some authors have noticed compensatory growth in testicular hypotrophy one year after the surgery and they believe that the growth arrest associated with the adolescent varicocele is reversible in the majority of patients. We have noticed an improvement in gonadal volume only in a very few but not a significant number of cases [57,58].

### Literatura

1. Dobanovački D. Korelacija operativnog i neoperativnog lečenja varikocele u razvojnem dobu (doktorska disertacija). Novi Sad, Srbija: Medicinski fakultet; 1999.
2. Paduch D, Niedzielski J, Skoog S. Diagnosis, evaluation and treatment of adolescent varicocele. *Med Sci Monit* 1999;5(6): 1255-67.
3. Turner T. Varicocele: still an enigma. *J Urol* 1983;129:695-9.
4. Steeno O, Knops J, Declerck L, et al. Prevention of fertility disorders by detection and treatment of varicocele at school and college age. *Andrologia* 1976;8:47-53.
5. Comhaire F. Varicocele infertility: an enigma. *Int J Androl* 1983;6:401-4.
6. Meacham RB, Townsend RR, Rademacher D, et al. The incidence of varicocele in general population when evaluated by physical examination, grayscale sonography, and color Doppler sonography. *J Urol* 1994;151:1535-8.
7. Kumanov P, Robeva RN, Tomova A. Adolescent varicocele: who is at risk? *Pediatrics* 2008;121(1):e53-e57.
8. Yerokhin AP. Classification and frequency of varicocele in children. *Klin Khir* 1979;6:45-6.
9. Berger OG. Varicocele in adolescence. *Clin Pediatr (Phila)* 1980;19:810-11.
10. Ergogan N, Ekmekcioglu O, Bayakara M. Bilateral intratesticular varicocele in patient with a history of bilateral cryptorchidism. *Turk J Med Sci* 2003;33:117-9.
11. Das KM, Prasad K, Szmigielski W, Noorani N. Intratesticular varicocele: evaluation using conventional and Doppler sonography. *Am J Roentgenol* 1999;173:1079-83.
12. Ludwig G. Pathogenesis of varicocele. In: Jecht EW, Zeidler E. *Varicocele and male infertility: recent advances in diagnosis and therapy*. Berlin: Springer-Verlag; 1982. p. 6-12.
13. Volter D, Wurster J, Aeikens B, Schubert GE. The structure and function of the vena spermatica interna: the etiology of varicocele. *Andrologia* 1975;7(2):127-33.
14. Wishahi MM. Detailed anatomy of the internal spermatic vein and the ovarian vein. Human cadaver study and operative spermatic venography: clinical aspects. *J Urol* 1991;145(4):780-4.
15. Sofikitis N, Dritsas K, Miyagawa I, Koutselinis A. Anatomical characteristics of the left testicular venous system in man. *Arch Androl* 1993;30(2):79-85.
16. Wishahi MM. Anatomy of the venous drainage of the human testis: testicular vein cast, microdissection and radiographic demonstration: a new anatomical concept. *Eur Urol* 1991;20(2):154-60.
17. Shafik A. The cremasteric muscle. In: Jonson AD, Gomes WR, eds. *The testis*. New York: Academic Press; 1977. p. 487.
18. Pastershank SP. Left renal vein obstruction by superior mesenteric artery. *J Can Assoc Radiol* 1974;25:52-54.
19. Sayfan J, Halevy A, Oland J, et al. Varicocele and left renal vein compression. *Fertil Steril* 1984;41:411-7.
20. Bomalaski MD, Mills JL, Argueso LR, et al. Iliac vein compression syndrome: an unusual cause of varicocele. *J Vasc Surg* 1993;18:1064-8.
21. Skoog SJ, Roberts KP, Goldstein M, Pryor JL. The adolescent varicocele: what's new with an old problem in young patients? *Pediatrics* 1997;100(1):112-27.
22. Dada R, Gupta N, Kucheria K. Spermatogenic arrest in men with testicular hyperthermia. *Teratog Carcinog Mutagen* 2003;(Suppl 1):235-43.
23. Benoff S, Gilbert B. Varicocele and male infertility: part I preface. *Hum Reprod Update* 2001;7(1):47-54.
24. Sharma K, Agarwal A. Role of reactive oxygen species in male infertility. *Urology* 1996;48:835-50.
25. Verstoppen G, Steeno O. Varicocele and pathogenesis of the associated subfertility: a review of various theories. III: Theories concerning the deleterious effects of varicoceles on fertility. *Andrologia* 1977;9:133-40.
26. Kubal A, Nagler H, Zahalsky M, Budak M. The adolescent varicocele: Diagnostic and treatment patterns of pediatricians. A Public health concern? *J Urol* 2004;171:411-3.
27. Dubin L, Amelar D. Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. *Fertil Steril* 1970;21:606-10.
28. Lyon RP, Marshal S, Scott MP. Varicocele in childhood and adolescence: implication in adulthood infertility. *Urology* 1982;19:641.

29. Tanner JM. Growth at adolescence. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1962.
30. Lewis RW, Harrison RM. Contact scrotal thermography: application to problems of infertility. J Urol 1979;122:40-2.
31. Nagar H, Mabweesh NJ. Decision-making in pediatric varicocele surgery: use of color Doppler ultrasound. Pediatr Surg Int 2000;16(1-2):75-6.
32. Dogra V, Gottlieb R, Oka M, Rubens D. Sonography of the scrotum. Radiology 2003;227(1):18-36.
33. Cimador M, Rita di Pace M, Peritore M, Sergio M, Castagnetti M, De Grazia E. The role of Doppler ultrasonography in determining the proper surgical approach to the management of varicocele in children and adolescents. BJU Int 2006;97:1291-7.
34. Janczewski Z, Bablok L. Semen characteristics in pubertal boys. I: semen quality after first ejaculation. Arch Androl 1985;15(2-3):199-205.
35. World Health Organization: laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
36. Reinberg O, Meyrat BJ. Children and adolescent varicocele. Rev Med Suisse 2007;3(136):2779-80.
37. Cayan S, Woodhouse CRJ. The treatment of adolescents presenting with a varicocele. BJU Int 2007;100:744-7.
38. Gargollo PC, Diamond DA. Current management of the adolescent varicocele. Curr Urol Rep 2009;10(2):144-52.
39. Akbay E, Cayan S, Doruk E, Duce MN, Bozlu M. The prevalence of varicocele and varicocele-related testicular atrophy in Turkish children and adolescents. BJU Int 2000;86:490-3.
40. Diamond DA. Adolescent varicocele: emerging understanding. BJU Int 2003;92(Suppl):48-51.
41. Laven JS, Haans LC, Mali WT, et al. Effects of varicocele treatment in adolescent: a randomized study. Fertil Steril 1992;58(4):756-62.
42. Kass EJ, Belman AB. Reversal of testicular growth failure by varicocele ligation. J Urol 1987;137:475.
43. Stern R, Kistler W, Schaarli AF. The Palomo procedure in the treatment of boys with varicocele: a retrospective study of testicular growth and fertility. Pediatr Surg Int 1998;14:74-8.
44. Marmar J, De Benedicts T, Praiss D. The management of varicocele by microdissection of the spermatic cord at the external inguinal ring. Fertil Steril 1985;43:583-8.
45. Shiohsvili TJ, Shiohsvili AS. A new microsurgical reconstructive method for varicocele treatment. BJU Int 2002;90:345-7.
46. Ristić D. Idiopatska varikokela i neplodnost u muškarca. Novi Sad: Medicinski fakultet; 1988.
47. Mendez-Gallart R, Bautista-Casasnovas A, Estevez-Martinez E, Varela-Cives R. Laparoscopic Palomo varicocele surgery: lessons learned after 10 years' follow up of 156 consecutive pediatric patients. J Pediatr Urol 2009;5(2):126-31.
48. Amelar RD. Early and late complication of inguinal varicocele. J Urol 2003;170:366-9.
49. Sze DY, Kao JS, Frisoli JK, McCallum SW, Kennedy WA, Razavi MK. Persistent and postsurgical varicoceles: venographic anatomy and treatment with N-butyl cyanoacrylate embolization. J Vasc Interv Radiol 2008;19(4):539-45.
50. Dobanovački D, Vujošević B, Petrović S, Varga J, Lučić B. Skleroembolizacija varikokela u razvojnog dobu: za i protiv. XIII Kongres urologa Jugoslavije; 13-16 sept, 1995, Novi Sad: zbornik radova. Novi Sad: Udruženje urologa Jugoslavije; 1995. str. 140-2.
51. Granata C, Oddone M, Toma P, Mattioli G. Retrograde percutaneous sclerotherapy of left idiopathic varicocele in children: results and follow-up. Pediatr Surg Int 2008;24(5):583-7.
52. Calama Santiago JA, Penedo Cobos JM, Molina Lopez MY, Gonzales Ruiz C, Garcia Molla R, Sierra Diaz F. Paediatric varicocele embolization dosimetric study. Actas Urol Esp 2008;32(8):833-42.
53. Gandini R, Konda D, Reale CA, Pampana E, Maresca L, Sinelli A, et al. Male varicocele: transcatheter foam sclerotherapy with sodium tetradecylsulfate: outcome in 244 patients. Radiology 2008;246(2):612-8.
54. Ayeche-Diaz A, Oscoz-Lizarbe M, Perez-Martinez A, et al. Treatment of adolescent varicocele: is percutaneous better? Chir Pediatr 2009;22(3):134-8.
55. Mazzoni G. Adolescent Varicocele: Treatment by Antegrade Sclerotherapy. J Pediatr Surg 2001;36(10):1546-50.
56. Fette A, Mayr J. Treatment of varicocele in childhood and adolescence with Tauber's antegrade scrotal sclerotherapy. J Pediatr Surg 2000;35:1222-5.
57. Lemack GE, Uzzo RG, Schlegel PN, Goldstein M. Microsurgical repair of the adolescent varicocele. J Urol 1998;160:179-81.
58. Diamond DA, Xuewu J, Cilento BG Jr, Bauer SB, Peters CA, Borer SG, et al. Varicocele surgery: a decade experience at a children's hospital. BJU Int 2008;104:246-9.
59. Salzhauer EW, Sokol A, Glassberg KI. Paternity after adolescent varicocele repair. Pediatrics 2004;114(6):1631-3.

### Sažetak

Varikocela predstavlja prisustvo proširenih vena pampiniformnog pleksusa testisa koje se vidi iznad gornjeg pola gonade a nekada može biti udružena i sa intratestikularnim varikozitetom. Promena se dominantno sreće sa leve strane, retko sa desne ili bilateralno. Frekventnost ove pojave u pubertetu tumači se povećanjem testikularnog krvnog protoka u tom dobu. U etiologiji nastanka testikularnog varikoziteta nabrajaju se mnogi uzročnici ali suština je da svi dovode do pojave reno-spermatičnog venskog refleksa koji je odgovoran za niz patoloških promena unutar venskog sistema funikularne vrpce i samog testisa. Venska kongestija i narušavanje sistema hlađenja testikularnog tkiva, što se manifestuje povećanjem skrotalne temperature, negativno se odražavaju u procesu spermatogeneze i uzrokuje iregularnu apoptozu germinativnih ćelija. Smatra se da deteriorizaciju proizvodnje spermatozoida

da može da stimuliše i povećana količina slobodnih radikala i smanjenje antioksidantnih sposobnosti testikularnog tkiva. Varikocela u adolescenata pokazuje uglavnom asimptomatsku kliničku sliku. Dijagnoza se postavlja inspekcijom tipične promene u skrotumu, najčešće, prilikom godišnjih sistematskih zdravstvenih pregleda školske dece. Ultrasonografija i Doppler pregled testikularnih krvnih sudova su jednostavne i neinvazivne metode za potvrdu dijagnoze i kasnije postoperativno praćenje. Analiza proizvodnje spermatozoida u adolescenata moguća je tek tri godine posle pojave sekundarnih seksualnih karakteristika. Varikocela u adolescenata jeste realni i osnovni patološki problem dok oštećenje spermatogeneza i infertilitet odraslog muškarca predstavljaju samo udaljenu komplikaciju i nekontrolisanu/nelečenu varikocelu adolescenata. Indikacije za hirurško lečenje varikokela adolescenata

*su bol u testisu, velika varikocela, hipotrofija tj. smanjenje volumena ipsilateralnog testisa, bilateralna varikocela, intratestikularni varikozitet kao i varikocela sa promenjenim parametrima u nekoliko puta ponovljenom spermogramu. Idealna hirurška metoda za lečenje varikokele još nije definisana ali svaka koja se danas*

*primenjuje ima za cilj da bude što manji broj postoperativnih rezidua/recidiva i komplikacija, uz postizanje optimalne testikularne funkcije. To je upravo razlog rane detekcije i ranog lečenja varikokele u adolescenata - sprečavanje ireverzibilnih promena na germinativnom epitelu testisa na vreme.*

**Ključne reči:** *Varikokele; Adolescent; Operativne hirurške procedure; Muški sterilitet; Primarna prevencija*

Rad je primljen 2. IX 2010.

Prihvaćen za štampu 2. IX 2010.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:11-12:741-746.

# ORIGINALNI NAUČNI RADOVI

## ORIGINAL STUDIES

Ginekološka ordinacija „Višnjevac”, Novi Sad<sup>1</sup>  
 Klinički centar Vojvodine, Novi Sad  
 Klinika za ginekologiju i akušerstvo<sup>2</sup>  
 Institut za laboratorijsku medicinu i patofiziologiju<sup>3</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
 UDK 618.33-079  
 DOI: 10.2298/MPNS1012747V

### UPOREDNA ANALIZA METODE BROJANJA LAMELARNIH TELA I KLEMENTS TESTA U PLODOVOJ TEČNOSTI U PROCENI MATURITETA FETALNIH PLUĆA

#### COMPARATIVE ANALYSIS OF AMNIOTIC FLUID LAMELLAR BODY COUNT AND FOAM STABILITY TEST AS INDICES OF FETAL LUNG MATURITY

Jovana VIŠNJEVAC<sup>1</sup>, Aleksandra NOVAKOV MIKIĆ<sup>2</sup>, Aleksandra NIKOLIĆ<sup>3</sup> i Nemanja VIŠNJEVAC<sup>2</sup>

**Sažetak** – Respiratorni distres sindrom, kao posledica nedostatka surfaktanta u plućima novorođenčeta, čest je i značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta, posebno kod prevremeno rođene dece. Surfaktant je heterogena smeša koja se sastoji od oko 90% fosfolipida i oko 10% proteina. Lamelarna tela, partikule veličine 1-5 µm, predstavljaju formu uskladištenog surfaktanta, a njihov broj u plodovoj tečnosti može se odrediti brzo, jednostavno i bez velikog materijalnog troška primenom standardnog automatskog hematološkog brojača ćelija. Test stabilnosti pene (*Klements* test) jednostavan je i brz test, koji se zasniva na principu da prisustvo surfaktanta u plodovoj tečnosti sa 96% etanolom, dovodi do stvaranja stabilne pene. Cilj rada bio je da se izvrši uporedna analiza uspeha metode brojanja lamelarnih tela u plodovoj tečnosti i *Klements* testa radi procene zrelosti fetalnih pluća. Statistička analiza izvršena je na 232 uzorka plodove tečnosti metodom *receiver operating characteristic* krive. Površina ispod krive je kod *Klements* testa 0,782±0,036 (95 CI 0,723-0,834), a kod metode brojanja lamelarnih tela 0,751±0,039 (95 CI 0,690-0,805) i ukazuje na uspešnost predikcije pojave RDS-a kod oba testa (p<0,001). Vrednost *Klements* testa od 2 je dobijena kao optimalni prag odlučivanja za predikciju pojave respiratornog distres sindroma (senzitivnost 67,6% i specifičnost 72,2%). Vrednost broja lamelarnih tela od 42x10<sup>3</sup>/µl je dobijena kao optimalni prag odlučivanja za predikciju pojave respiratornog distres sindroma (senzitivnost 82,4% i specifičnost 64,6%). Iako oba testa pokazuju dobru prediktivnu sposobnost, test brojanja lamelarnih tela, predstavlja metodu koja ima niz prednosti u odnosu na *Klements* test, objektivna je, zahteva malu količinu uzorka, brzo se izvodi, ne zahteva specijalno obučeno osoblje, jeftina je i uvek dostupna laboratorijama koje imaju hematološki brojač ćelija.

**Ključne reči:** Amnionska tečnost; Prenatalna dijagnostika; Zrelost fetalnih organa; Dijagnostičke tehnike; Respiratorni distres sindrom novorođenčeta; Pulmonarni surfaktant

#### Uvod

Respiratorni distres sindrom (RDS) kod novorođenčadi je čest i značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta, posebno kod prevremeno rođene dece, uprkos otkriću veštačkog surfaktanta i napretku u razvoju pomagala koja olakšavaju disanje [1,2].

Surfaktant je heterogena smeša koja se sastoji od oko 90% fosfolipida i 10% proteina. On učestvuje u formiranju granične površine između molekula vode i površine alveola, redukujući površinski pritisak skoro na nulu na kraju ekspiracije i tako sprečavajući kolaps pluća [3].

Pneumociti tipa II učestvuju u sintezi plućnog surfaktanta, pakujući ih u granule koje se nazivaju lamelarna tela [1-4]. Lamelarna tela pojavljuju se u citoplazmi pneumocita oko 24. gestacijske nedelje, ali se količina surfaktanta u amnionskoj tečnosti ne povećava pre 32. gestacijske nedelje. Tokom trudnoće broj lamelarnih tela se progresivno povećava, kao i količina funkcionalne, površinski aktivne materije, naročito u poslednjim nedeljama normalne trudnoće [5]. Postajući sve brojnija u fetalnim alveolama, lamelarna tela fetalnim pokretima disanja, plućnom tečnošću dospevaju u plodovu teč-

nost. Stalna razmena tečnosti između alveola i amnionske šupljine, prouzrokuje jednaku količinu lamelarnih tela, pa i jednaku koncentraciju surfaktanta u amnionskoj tečnosti i alveolama, što znači da nivo fetalnog surfaktanta u amnionskoj tečnosti ukazuje na količinu surfaktanta u alveolama fetusa. Ovo saznanje se koristi kao metod u prenatalnoj dijagnostici zrelosti pluća fetusa. Povećanje koncentracije plućnog surfaktanta u alveolama fetusa dešava se u kasnoj fazi gestacije, pa se RDS skoro uvek povezuje sa prevremenim porođajem. Prevremeni porođaj je najčešći zajednički uzrok respiratornih poremećaja kod prevremeno rođene dece i kao takav je obrnuto proporcionalan gestacijskoj starosti u momentu rođenja deteta [1,4,6].

Na rođenju, prilikom prvog udaha deteta, lamelarna tela se hidriraju, a zatim se raspadaju, oslobađajući surfaktant [1,4,5,7].

Svi testovi za procenu zrelosti pluća baziraju se na određivanju pojedinih komponenti koje se uobičajeno nalaze u amnionskoj tečnosti.

Savremeni „zlatni standard” za procenu fetalne zrelosti pluća je određivanje fosfolipida (određivanje lecitin/sfingomijelin odnosa i fosfatidilglicerola) u uzorku amnionske tečnosti na tankoslojnoj hromato-



**Skraćenice**

RDS – respiratorni distres sindrom

LBC – metoda određivanja broja lamelarnih tela (*lamellar body count*)ROC kriva – *receiver operating characteristic* kriva

grafiji. Ovi testovi, međutim, zahtevaju dosta vremena za izradu, skupi su i nisu konstantno dostupni za većinu laboratorija.

Idealan test za određivanje fetalne zrelosti pluća trebalo bi da bude analitički tačan i precizan, oslobođen analitičkih smetnji, tehnički lako izvodljiv, da daje dobru procenu zrelosti pluća, da je pristupačan 24 sata dnevno, da se brzo izvodi, zahteva malu količinu uzorka i da je jeftin. Da bi mogli klinički da se koriste, testovi za procenu maturiteta pluća fetusa trebalo bi da pokazuju visoku dijagnostičku osetljivost za nezrelost i visoku prediktivnu vrednost u proceni zrelosti pluća [1,5,8,9].

**Test stabilnosti pene (Klements test)**

Biofizička osobina surfaktanta da obrazuje stabilnu penu, koja predstavlja funkcionalni pokazatelj površinskog napona na vazdušno-tečnoj površini, upotrebljena je za uvođenje brzog i jeftinog testa koji služi za prenatalnu procenu zrelosti pluća, *Klements* testa. Test se temelji na principu da fosfolipidi sa alkoholom dovode do stvaranja pene. Test se najpre izvodio dodavanjem jednakih količina 96% etanola i plodove tečnosti, koje se mešaju u epruveti, te se prati da li dolazi do stvaranja pene, koja se u vidu prstena nalazi na granici meniskusa i postojana je najmanje 30 sekundi, što se smatra pozitivnim rezultatom [1,5]. Radi smanjenja lažno pozitivnih rezultata zrelosti pluća kod novorođenčadi, uvedena je modifikacija ovog testa sa semi-kvantitativnim principom, označen kao indeks stabilnosti pene (*foam stability test* –FSI). Ovaj metod se pokazao klinički značajnim u proceni RDS-a a njegova modifikacija ogleda se u dodavanju različitih zapremina etanola plodovoj tečnosti ili pravljenju razblaženja plodove vode kojima se dodaje jednaka količina etanola [1,9].

Pored svojih tehničkih prednosti, koje predstavljaju jednostavnost i brzina izvođenja, mana testa je subjektivnost metode, a kao posledica kontaminacije plodove tečnosti krvlju i mekonijumom javlja se visok nivo lažno pozitivnih rezultata [1,5,8].

**Određivanje broja lamelarnih tela (Lamellar body count)**

S obzirom na to da je surfaktant uskladišten u formi lamelarnih tela, iz kojih se oslobađa raspadaњem, a da postoji sličnost u veličini lamelarnih tela i trombocita, moguća je primena standardnog automatskog hematološkog brojača ćelija u određivanju broja lamelarnih tela u plodovoj tečnosti [1,5,8,9]. U kliničkom radu predlaže se prikupljanje plodove tečnosti postupkom kasne amniocenteze, kao i uzorkovanje vaginalnim putem u slučaju rupture plodovih ovojaka [7,8,10,11].

U literaturi se navodi značajnost postupka prikupljanja, čuvanja uzorka i mogućeg centrifugiranja, koji mogu da utiču na dobijene rezultate u proceni plućnog maturiteta, pa se predlaže upotreba protokola prilikom uzorkovanja [8]. Prilikom uzorkovanja materijala poseban akcenat se stavlja na prikupljanje nekontaminirane plodove tečnosti, jer se kontaminacija uzoraka krvlju, mekonijumom, mukusom, bakterijama i leukocitima značajno odražava na tačnost testova za procenu maturiteta pluća, dovodeći do povećanja broja lažno pozitivnih ili negativnih rezultata u zavisnosti od prirode kontaminacije [1,10].

Na tržištu je prisutan veliki broj hematoloških brojača ćelija koji koriste različite principe brojanja ćelija. Mnoge izvedene studije pokazale su velika odstupanja u utvrđenim graničnim vrednostima koje su izvedene na različitim hematološkim brojačima. Smatra se da su ove razlike rezultat pre svega različitih principa kojima se koriste hematološki brojači u raspoznavanju i brojanju partikula. Ovi rezultati ukazuju na to da svaka laboratorija koja je zainteresovana za primenu ovog testa, treba da na osnovu hematološkog brojača koji poseduje, serijama analiza utvrdi granične vrednosti broja lamelarnih tela [5,8-11].

Cilj rada bio je da se izvrši uporedna analiza metoda brojanja lamelarnih tela u plodovoj tečnosti (LBC) i *Klements* testa radi procene zrelosti pluća ploda.

**Materijal i metode**

Istaživanje je sprovedeno kao prospektivna, komparativna studija na Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu u periodu od aprila 2005. godine do marta 2006. godine i obuhvatilo je dve grupe trudnica.

Prva grupa obuhvatala je trudnice kod kojih je plodova tečnost sakupljana vaginalnim putem po spontanom prsnuću plodovih ovojaka, vaginalnim putem pri prokidanju plodovih ovojaka tokom započetog porođaja (amniotomija) i trudnice kod kojih je plodova tečnost sakupljana tokom carskog reza.

Druga grupa obuhvatala je trudnice kod kojih je plodova tečnost sakupljana metodom kasne amniocenteze, a koje su imale jasne indikacije za ovaj vid uzorkovanja.

Kod svakog uzorka beležena je starost trudnica, gestacijska starost trudnoće, lična anamneza trudnica, indikacije zbog kojih se trudnoća kod pojedinih trudnica okončala carskim rezom i indikacijama za kasnu amniocentezu, kod trudnica čija je plodova tečnost sakupljena ovim vidom uzorkovanja.

Kriterijumi za isključenje iz istraživanja bili su nesigurna gestacijska starost, fetalne anomalije i monomnionska blizanačka trudnoća.

Uzorci su skupljeni u brizgalicu od 10 ml i odmah nakon uzorkovanja preneseni u laboratoriju Klinike za ginekologiju i akušerstvo gde su vršene analize. Uzorci iz brizgalice se prenose u kivete, a oni koji su bili vidljivo onečišćeni krvlju, mekonijumom ili sluzi bili su isključeni iz dalje analize. Samo uzorci koji su pokazivali vidljivo zamućenje centrifugirani su 3 minuta na 500 obrtaja, a potom su analizirani. Podatak da je uzorak bio centrifugiran, evidentiran je u protokol ispitivanja.



Test stabilizacije pene (*Klements test*) vršen je po standardnom protokolu sa 96% alkoholom. Količina plodove tečnosti potrebna za ovaj test je 5 ml. U četiri epruvete, naprave se razblaženja plodove tečnosti sa destilovanom vodom, u razmeri 1:2, 1:4, 1:16 i 1:32. U svaku epruvetu doda se 5 ml 96% alkohola, a potom se sve epruvete snažno promućkaju, počev od one sa najvećim, ka najmanjem razblaženju, a zatim se prati da li će doći do formiranja stabilne pene na meniskusu, koja će biti postojana najmanje 30 sekundi. Prisustni surfaktant u plodovoj tečnosti vezuje se sa alkoholom i gradi stabilnu penu, dok odsusvo pene označava nedovoljnu količinu surfaktanta, i ukazuje na nezrelost fetalnih pluća. Ako postoji pena u epruveti sa najvećim razblaženjem, rezultat se označava brojem 1, a prisustvo pene u epruveti sa najmanjim razblaženjem označava se sa 4. Test kod koga ni u jednoj epruveti nije došlo do formiranja prstena pene, obeležen je sa 0.

Za određivanje broja lamelarnih tela uzorak se pre brojanja blago promućka, kako bi se izbeglo taloženje lamelarnih tela. Brojanje lamelarnih tela vrši se pomoću hematološkog brojača ćelija tipa Nikon-Koden (*Nikon-Kohden®*), na kanalu za trombocite, gde se određivanje njihovog broja bazira na određivanju volumena ćelije. Brojač pokazuje rezultat broja trombocita, tj. u ovom slučaju lamelarnih tela, koji je potrebno pomnožiti sa 1 000 kako bi dobili rezultat broja lamelarnih tela u  $\mu$ l. Brojač će prikazati i prisustvo belih krvnih zrnaca, crvenih krvnih zrnaca i hemoglobina, ako se nalaze u uzorku. Prisustvo ovih onečišćenja je evidentirano.

Procena fetalne zrelosti pluća *Klements* testom, upoređivana je sa rezultatima dobijenim metodom brojanja lamelarnih tela. Nakon porođaja ovi rezultati su komparirani sa kliničkim rezultatima pregleda novorođenčeta koje je izvršio pedijatar-neonatolog. Pregledom pedijatrijske medicinske dokumentacije novorođene dece iz ispitivanih trudnoća, evidentirani su podaci o novorođenčetu, telesna masa i telesna dužina, Apgar skor (*Apgar score*) u prvoj i petoj minuti života deteta, kompletni klinički rezultati pregleda novorođenčeta, te odsustvo ili prisustvo RDS-a.

Vrednost lamelarnih tela kod novorođenčadi kod kojih se razvio i kod kojih se nije razvio RDS korišćeni je za konstrukciju *receiver operating characteristic* kriva (ROC) kriva u cilju određivanja granične vrednosti za fetalnu zrelost koja će ukazivati na rizik od nezrelosti pluća kada se može očekivati pojava razvoja RDS-a. Površina ispod ROC krive (ROC *area*) korišćena je radi dobijanja informacija o uspešnosti predikcije pojave RDS-a korišćenjem *Klements* testa i metode brojanja lamelarnih tela (LBC).

## Rezultati

Za određivanje graničnih vrednosti broja lamelarnih tela upotrebljeno je 232 uzorka plodove tečnosti; 112 sakupljene prokidanjem plodovih ovojaka (amniotomijom) neposredno pred porođaj (48,3%), 88 posle amniotomije prilikom carskog reza (37,9%) i 32 uzorka plodove tečnosti prikupljene metodom kasne amniocenteze

kod kojih je porođaj usledio najkasnije u periodu od 72 sata od momenta uzorkovanja plodove tečnosti (13,8%).

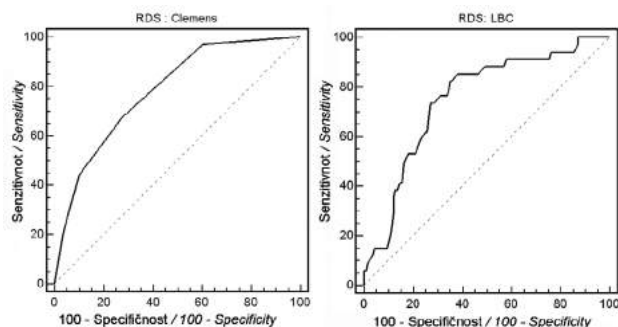
Gestacijska starost, izražena u gestacijskim nedeljama (hbd), kretala se između 30. i 42. gestacijske nedelje, sa prosečnom gestacijskom starošću od 38,6 nedelja. Gestacijska starost trudnoća koje su se završile vaginalnim putem bila je 39,1 gestacijska nedelja, kod trudnoća koje su se završile carskim rezom 38,6 nedelja, a trudnoće u kojima je plodova tečnost sakupljana kasnom amniocentezom i koje su završene do 72 sata nakon amniocenteze, 36,7 gestacijskih nedelja.

Od 232 uzorka, RDS se razvio kod 34, što znači da je incidencija javljanja bila 14,6%. Najveća incidencija bila je kod novorođenčadi rođenih iz rizičnih trudnoća, kod kojih je uzorak sakupljen kasnom amniocentezom. U ovoj grupi RDS se razvio kod 15 od 32 novorođenčeta (46,8%). RDS se razvio kod 9 od 88 novorođenčadi koja su rođena carskim rezom (10,23%). Najmanja incidencija RDS-a zabeležena je kod novorođenčadi koji su rođena vaginalnim putem, gde se RDS razvio kod 10 od 112 novorođenčadi (8,93%).

*Klements* test je imao najveću vrednost 4, u 34,1% (79/232) slučajeva, a najmanju 0 u 6% (14/232).

Srednja vrednost broja lamelarnih tela je  $56,4 \pm 34,5$  u opsegu od 0 do 236. Srednja vrednost broja lamelarnih tela kod trudnica čija novorođenčad nisu razvila RDS je  $60,3 \pm 37$ , dok je srednja vrednost broja lamelarnih tela u grupi trudnica čija su novorođenčad razvila RDS  $33,3 \pm 22,8$ . Razlika broja lamelarnih tela u ove dve grupe visoko je statistički značajna ( $p < 0,001$ ).

ROC analizom predikcije pojave RDS-a pomoću *Klements* testa dobijeno je da su vrednosti ROC aree  $0,782 \pm 0,036$  (95 CI 0,723-0,834), a metode brojanja lamelarnih tela (LBC)  $0,751 \pm 0,039$  (95 CI 0,690-0,805), što ukazuje da oba testa imaju veoma dobru prediktivnu sposobnost ( $p < 0,001$ ) (**Grafikon 1**).



**Grafikon 1.** ROC analiza predikcije RDS-a pomoću *Klements* testa i metode brojanja lamelarnih tela (LBC)

**Graph 1.** ROC curves of fetal lung maturity assessment by foam stability test (*Clements' test*) and lamellar body count (LBC)

Vrednosti senzitivnosti (procenat bolesnih otkrivenih testom) i specifičnosti (procenat zdravih otkrivenih testom) *Klements* testa za različite vrednosti praga odlučivanja, prikazane su u **Tabeli 1**.

Vrednosti senzitivnosti (procenat bolesnih otkrivenih testom) i specifičnosti (procenat zdravih otkrivenih

**Tabela 1.** Senzitivnost i specifičnost *Klements* testa za različite vrednosti pragova odlučivanja

**Table 1.** Sensitivity and specificity of *Clements*' test at different cutoff points

Prag odlučivanja Cutoff points	Senzitivnost testa Sensitivity (%)	Specifičnost testa Specificity (%)
≤ 0	20,6	96,5
≤ 1	44,1	89,9
≤ 2 *	67,6	72,2
≤ 3	97,1	39,4
≤ 4	100	0

\* označava optimalni prag odlučivanja kod *Klements* testa

\* the optimum cutoff point in *Clements*' test

**Tabela 2.** Senzitivnost i specifičnost metode brojanja lamelarnih tela (LBC) za različite vrednosti pragova odlučivanja

**Table 2.** Sensitivity and specificity of LBC at different cutoff points

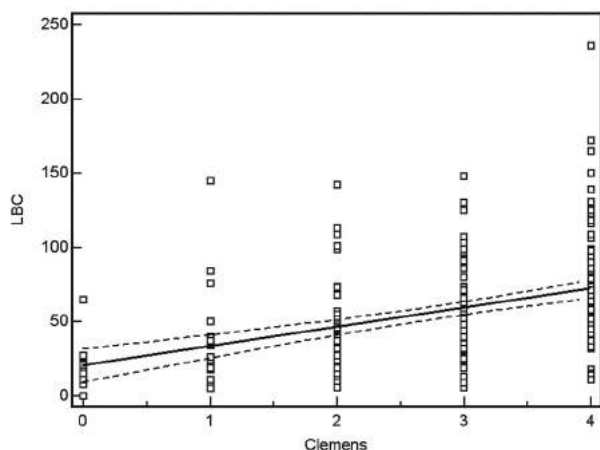
Prag odlučivanja Cutoff points (x10 <sup>3</sup> /μl)	Senzitivnost testa Sensitivity (%)	Specifičnost testa Specificity (%)
≤ 11	14,7	95,5
≤ 21	29,4	87,9
≤ 31	52,9	81,8
≤ 42 *	82,4	64,6
≤ 56	88,2	42,9
≤ 79	91,2	24,2
≤ 100	100	12,6

\* označava optimalni prag odlučivanja za predikciju pojave RDS-a za metodu brojanja lamelarnih tela

\* the optimum cutoff point in predicting RDS for lamellar body count method

testom) metode brojanja lamelarnih tela za različite vrednosti praga odlučivanja prikazane su u **Tabeli 2**.

Pošto razlika između ROC kriva za *Klements* test i test brojanja lamelarnih tela nije statistički značajna (0,782:0,751) urađena je korelaciona analiza ova dva testa (**Grafikon 2**).



**Grafikon 2.** Korelacija vrednosti *Klements* testa i testa brojanja lamelarnih tela (LBC)

**Graph 2.** Correlation between *Clements*' test and LBC

Koeficijent korelacije vrednosti između ova dva testa je 0,462 a regresionom analizom je dobijena

formula:  $LBC = 20,6 + 12,8x$  *Klements* test,  $Klements$  test =  $2,03 + 0,012xLBC$ .

Ova formula ukazuje da ako poznajemo vrednost bilo *Klements* testa bilo testa brojanja lamelarnih tela, indirektno možemo izračunati vrednost drugog testa.

## Diskusija

Tokom istraživanja prikupljeno je 112 (48,3%) uzoraka plodove tečnosti neposredno pred vaginalni porodaj, 88 (37,9%) tokom carskog reza i 65 plodovih tečnosti sakupljenih kasnom amniocentezom. Pri tome je 32 (13,8%) uzorka plodove tečnosti od sakupljenih 65 kasnom amniocentezom, uključeno u statističku obradu podataka, i to one trudnoće koje su završene porođajem unutar 72 sata od momenta uzorkovanja. Većina podataka iz literature ukazuje da je uzorak plodove tečnosti sakupljen amniocentezom reprezentativan, i da u potpunosti odražava stanje maturiteta pluća, ako od trenutka uzorkovanja pa do porođaja ne prođe više od 72 sata [1,5,12-15].

Prosečna gestacijska starost trudnoće u porođajima koji su se završili vaginalnim putem bila je 39,1 gestacijske nedelje, u porođajima završenih carskim rezom 38,6 nedelja, a u uzorcima skupljenih amniocentezom 36,7 gestacijskih nedelja. U posmatranoj populaciji porođaja pre 37. gestacijske nedelje je 11,64%. Najmanja incidencija nedonoščadi bila je kod dece rođene vaginalnim putem 6,25%. Iako je način završetka trudnoće diktiran stanjem trudnoće, najveći broj nedonoščadi rođen je iz visoko rizičnih trudnoća, kojima je rađena kasna amniocenteza, čak 43,75%. U literaturi se navode različite incidencije nedonoščadi u visoko rizičnim trudnoćama koje iznose od 30% do 51,92%, što verovatno ukazuje na nivo prenatalne zdravstvene zaštite [1,5]. Niža gestacijska starost u visoko rizičnim trudnoćama, te veći broj prevremeno rođene dece u grupi trudnica kod kojih je vršena amniocenteza, ukazuje da se visoko rizične trudnoće, zbog rizika i po majku i po dete češće završavaju elektivnim porođajem. U ukupnom uzorku, 117 trudnoća (50,4%) bilo je povezano sa komplikacijama usled bolesti majke ili patološkim razvojem trudnoće, a najčešće notirane bile su hipertenzija, šećerna bolest, preteći prevremeni porođaj i autoimune bolesti majke. Najveća zastupljenost komplikovanih trudnoća bila je u grupi uzoraka prikupljenih metodom kasne amniocenteze (32/32) što iznosi 100%. U grupi uzoraka prikupljenih tokom carskog reza komplikacije su se javile u 85,23% trudnoća (75/88), dok je u grupi žena kod kojih se porođaj završio vaginalnim putem učestalost komplikacija bila samo 0,09% (10/112). Incidencija zastupljenosti komplikacija u pojedinim grupama bila je očekivana, s obzirom da se visoko rizične trudnoće prate sa velikom pažnjom, češće se podvrgavaju invazivnoj prenatalnoj dijagnostici i češće završavaju elektivnim carskim rezom.

Utvrđeno je da je u posmatranom uzorku incidencija pojave RDS-a bila 14,6%, što je u saglasnosti sa rezultatima dobijenim sa drugim studijama, a u kojima se kretala između 11% i 18% [8,9,13,14].

Najveća zastupljenost RDS-a bila je u grupi uzoraka plodove tečnosti sakupljenih kasnom amniocentezom, u kojima je incidencija pojave RDS-a bila 46,8%, što je i očekivano, jer se radilo o visoko rizičnim trudnoćama. Incidencija pojave RDS-a kod trudnoća visokog rizika, u studiji sprovedenoj u Sjedinjenim Američkim Državama iznosila je 23%, dok je u studiji sprovedenoj u Egiptu iznosila 44,2% [5, 16]. Incidencija javljanja RDS-a usko je povezana gestacijom, primarnom bolešću majke i davanjem kortikosteroida pre rođenja, odnosno surfaktanta postnatalno, što je u direktnoj korelaciji sa nivoom prenatalne i neposredne postnatalne zaštite.

Površina ispod ROC krive pokazala je da oba testa imaju veoma dobru prediktivnu sposobnost (*Klements* test  $0,782 \pm 0,036$  (95 CI 0,723-0,834), LBC test  $0,751 \pm 0,039$  (95 CI 0,690-0,805)). Slični rezultati su sreću se i kod ostalih autora, s tim da je ROC area pokazivala manje varijacije u zavisnosti od tipa hematološkog brojača koji se bili korišteni za određivanje broja lamelarnih tela u studijama koje su se bavile analizom različitih hematoloških brojača, čiji se rad bazira na različitim principima prepoznavanja uobličjenih elemenata [5,9,14].

Vrednost *Klements* testa od 2 je dobijena kao optimalni prag odlučivanja za predikciju pojave RDS-a (senzitivnost 67,6% i specifičnost 72,2%). Vrednost *Klements* testa 3, možemo uzeti kao graničnu vrednost za pozitivnu predikciju zrelosti fetalnih pluća (senzitivnost 97,1%, specifičnost 39,4%).

Vrednost broja lamelarnih tela od  $42 \times 10^3/\mu\text{l}$  dobijena je kao optimalni prag odlučivanja za predikciju pojave RDS-a (senzitivnost 82,4% i specifičnost 64,6%). Kod uzorka kod koga se dobije vrednost da je manja od  $42 \times 10^3/\mu\text{l}$ , ne postoji značajan rizik za razvoj RDS-a. Vrednost lamelarnih tela od  $100 \times 10^3/\mu\text{l}$  možemo uzeti kao vrednost za predikciju zrelosti fetalnih pluća (senzitivnost 100%, specifičnost 12,6%), što znači da je iznad ove vrednosti rizik za razvoj RDS-a minimalan. Vrednosti lamelarnih tela između  $42 \times 10^3/\mu\text{l}$  i  $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ , smatramo vrednostima u kojima postoji intermedijerni rizik od pojave RDS-a.

U poređenju sa vrednostima dobijenim određivanjem broja lamelarnih tela kod drugih autora, primećene su velike razlike u definisanju granične vrednosti u proceni zrelosti fetalnih pluća. Ove razlike bile su uslovljene primenom različitih protokola uzorkovanja plodove tečnosti, centrifugiranjem i čuvanjem uzoraka, analizom na različitim hematološkim brojačima. Zbog toga mnogi autori preporučuju standardizaciju protokola uzorkovanja, pripreme i čuvanje

uzorka do konačne analize, kao i individualno određivanje graničnih vrednosti svake laboratorije u zavisnosti od tipa hematološkog brojača [8,9].

Poređenjem dobijenih rezultata sa drugim referencama, naišli smo na manje razlike u graničnim vrednostima broja lamelarnih tela, s tim da je kod drugih autora zabeležena nešto veća senzitivnost i specifičnost testa [9,12,16]. Vrednost lamelarnih tela od  $42 \times 10^3/\mu\text{l}$  kao optimalni prag odlučivanja za predikciju RDS-a, bila je u skladu sa analizom koju je sproveo Ros, gde je optimalni prag za odlučivanje bio  $41,5 \times 10^3/\mu\text{l}$  [13]. Sem vrednosti broja lamelarnih tela, ove dve studije pokazale su i slične vrednosti senzitivnosti, u sprovedenoj studiji senzitivnost je iznosila 82,4% dok je u Rosovoj iznosila 90% [14]. Specifičnost je u sprovedenoj studiji bila nešto niža i iznosila je 64,6%, u odnosu na Rosovu studiju u kojoj je iznosila 90%. Verujemo da je manja senzitivnost i specifičnost sprovedene analize nastala kao rezultat prikupljanja plodove tečnosti na više načina, te primese različitih elemenata, pre svega u uzorcima sakupljenih vaginalnim putem (leukociti, eritrociti, bakterije), koji su bili beleženi tokom istraživanja. Studije drugih autora najčešće su koristile uzorke prikupljene putem kasne amniocenteze, te je prisustvo onečišćenja bilo manje, te je verovatno zbog toga i broj lažno pozitivnih i negativnih rezultata bio manji.

U zadnje dve decenije u većini zapadnoevropskih laboratorija kao i laboratorija u Sjedinjenim Američkim Državama, primena *Klements* testa je skoro u potpunosti napuštena i zamenjena određivanjem lecitin/sfingomijelin odnosa, te određivanjem fosfatidil glicerola. Američko udruženje akušera i ginekologa (ACOG) 1996. godine dalo je preporuku „kaskadnog” pristupa u testiranju maturiteta pluća. Preporučeno je da se najpre rade brzi testovi kao što su LBC, ako rezultat ukazuje da se radi o izraženom maturitetu ili imaturitetu, nije potrebno izvođenje drugih testova. Ako se pokaže da rezultati ne pokazuju tako očite vrednosti ili ako su dobijeni rezultati bliži utvrđenim graničnim vrednostima, trebalo bi iskoristiti još neki od dostupnih testova [1].

## Zaključak

Iako oba testa pokazuju dobru prediktivnu sposobnost, test brojanja lamelarnih tela, predstavlja metodu koja ima niz prednosti u odnosu na *Klements* test, pre svega je objektivna, zahteva malu količinu uzorka, brzo se izvodi, ne zahteva specijalno obučeno osoblje, jeftina je i uvek dostupna laboratorijama koje imaju hematološki brojač ćelija.

## Literatura

- Grenache D, Gronowski A. Fetal lung maturity. Clin Biochem 2006;39(1):1-10.
- Ridsdale R, Post M. Surfactant lipid synthesis and lamellar body formation in glycogen/laden type II cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2004;287:743-51.
- Haller T, Ortmayr J, Friedrich F, Volkl H, Dietl P. Dynamics of surfactant release in alveolar type II cells. Proc Natl Acad U S A 1998;95(4):1579-84.
- Mason R, Crystal R. Pulmonary cell biology. Am J Respir Crit Care Med 1998;157(4):72-81.
- Abd El Aal D, Elkirshy A, El-Kabsh Y. Lamellar body count as a predictor of neonatal lung maturity in high-risk pregnancies. Int J Gynaecol Obstet 2005;89(11):19-25.
- Rice W. Life in alveolus: who's in charge? Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2000;297(1):L3.



7. Kotecha S. Lung growth: implications for the newborn infant. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000;82:F69-74.
8. Ashwood E. Standards of laboratory practice: evaluation of fetal lung maturity. Clin Chem 1997;43:211-4.
9. Chapman J, Ashwood E, Feld R, A Wu. Evaluation of two-dimensional cytometric lamellar body counts on the ADVIA® 120 hematology system for estimation of fetal lung maturation. Clin Chim Acta 2004;340:85-92.
10. Deering S, Poggi S, Spong C, Barton F, Goodwin K, Ghidini A. Repeated assessment of the lamellar body count: what is the expected change over time? Am J Gynecol Obstet 2003;189 (6 Suppl 1):S 223.
11. Salim R, Zafran N, Nachum Z, Garami G, Shalev E. Predicting lung maturity in preterm rupture of membranes via lamellar bodies count from a vaginal pool: a cohort study. Reprod Biol Endocr 2009;7:112.
12. Wijnberger L, de Kleine M, Voorbij H, van de Leur J, Bruinse H, Visser G. The effect of clinical characteristics on the lecithin/sphingomyelin ratio and lamellar body count: a cross-sectional study. J Matern Fetal Neonatal Med 2003;14:373-83.
13. Roiz-Hernandez J, Navarro-Solis E, Carreon-Valdez E. Lamellar body as a diagnostic test of fetal lung maturity. Int J Gynaecol Obstet 2002;77(3):217-21.
14. Ross G, Bever F, Uddin Z, Hockman E, Herman B. Decreased laboratory testing for lecithin-to-sphingomyelin ratio and phosphatidylglycerol after fetal lung maturity assessment from lamellar body count in amniotic fluid. J Am Osteopath Assoc 2002; 102:423-7.
15. Srouji S, Carp D, Gardella C, Tenedetti T, Tait J. The effect of common clinical contaminants on amniotic fluid fluorescence polarization results. Obstet Gynecol 2004;104(6):1237-43.
16. Sciscione A, Hoffman M, Loomis M, Wilson P, Christine D. What is the optimal lamellar body count for predicting fetal lung maturity? Am J Gynecol Obstet 2003;189(6 Suppl 1): S 179.

### Summary

#### Introduction

Respiratory distress syndrome of the newborn caused by the fetal lung immaturity is a very serious clinical problem. Different tests of prenatal analysis of amniotic fluid, such as lamellar body count and Clements' test, are available for predicting the fetal lung maturity.

#### Material and methods

A prospective clinical study was conducted on amniotic fluid samples from 2005 to 2006. The amniotic fluid samples were obtained at the gestational age of 30 to 42 weeks and collected by vaginal amniotomy, amniotomy during Caesarean section and 72 hours before the delivery by amniocentesis. A haematology analyzer (Nikon - Kohden®) was used to determine the lamellar body counts. Clements' test involved adding an equal volume of 96% ethanol to the multiple amniotic fluid volume (1:2, 1:4, 1:16, 1:32), followed by shaking and noting the presence of ring of bubbles. After the delivery, we compared the lamellar body count results and Clements' test and the outcome of pregnancies, primarily the development of respiratory distress syndrome. The most specific lamellar body cutoffs for maturity and immaturity were determined according to receiver operating characteristic curves.

**Key words:** Amniotic Fluid; Prenatal Diagnosis; Fetal Organ Maturity; Diagnostic Techniques; Respiratory Distress Syndrome, Newborn; Pulmonary Surfactants

Rad je primljen 1. IX 2008.

Prihvaćen za štampu 11. IX 2008.

BIBLID.0025-8105(2010):LXIII:11-12:747-752.

#### Results and Discussion

Out of 232 amniotic fluid samples which were tested, 112 samples were collected after vaginal amniotomy, 88 during the Caesarean delivery and 32 samples by amniocentesis. The overall incidence of respiratory distress syndrome was 14.6%. Receiver operating characteristic curves were used to identify cutoff points for the test. We found that both tests are good screening tests for predicting the fetal lung maturity with the area under the curve of 0.782 in Clements' test and 0.751 in the lamellar body count. Clements' cutoff 2 with sensitivity of 67.6% and specificity of 72.2%, proved best in the prediction of the fetal lung maturity. The lamellar body count cutoff of  $42 \times 10^3/\mu\text{l}$  had the sensitivity of 82.4% and specificity of 64.6% in predicting the fetal lung maturity.

#### Conclusion

Although both tests are good in predicting the fetal lung maturity, the lamellar body count has more advantages, because it is not only more objective, but also inexpensive, easy and fast to do, requires a small sample volume and is universally available.

Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad  
Clinic for Nephrology and Clinical Immunology

Originalni naučni rad  
*Original study*  
UDK 616.61-008.6-78  
DOI: 10.2298/MPNS1012753D

## PERITONEAL DIALYSIS – EXPERIENCES

### PERITONEALNA DIJALIZA – ISKUSTVA

Tatjana ĐURĐEVIĆ MIRKOVIĆ

**Summary** – Peritoneal dialysis is the method of treatment of terminal-stage chronic kidney failure. Nowadays, this method is complementary to haemodialysis. It is based on the principles of the diffusion of solutes and ultrafiltration of fluids across the peritoneal membrane, which acts as a filter. The dialysate is introduced into the peritoneum via the previously positioned peritoneal catheter. The peritoneal dialysis is carried out on daily basis, at home by the patient, and the "exchange" is repeated 4-5 times during the 24 hours. The first steps in peritoneal dialysis at the Department for Haemodialysis of the Clinical Centre of Vojvodina date back to 1973. Until 1992, the patients were subjected to this program only sporadically. Since 1998 the peritoneal dialysis method has been performed at the Clinic for Nephrology and Clinical Immunology. In the period 1998-2008 ninety nine peritoneal catheters were placed. Chronic glomerulonephritis, nephroangiosclerosis and diabetes were identified as the most common causes of chronic renal failure. Two methods of catheter placement were applied: the standard open surgery method (majority of patients) and laparoscopy. Most of the patients were subjected to continuous ambulatory peritoneal dialysis, whereas four patients received automatic dialysis. Transplantation was performed in 10 patients, i.e. cadaveric transplantation and living-related donor transplantation, each in 5 patients. Peritoneal dialysis was available as a service outside our institution as well. A ten-year experience in peritoneal dialysis gained at our Centre has proved the advantages and qualities of this method, strongly supporting its wider application in the treatment of terminal-stage chronic kidney failure.

**Keywords:** Peritoneal Dialysis; Kindney Failure, Chronic; Peritoneum; Catheters, Indwelling; Peritoneal Dialysis, Continuous Ambulatory

### Introduction

Chronic renal failure (CRF) is a gradual and permanent loss of renal function over time. The number of CRF patients shows an increasing tendency, particularly in patients with diabetes. CRF may develop as a consequence of diverse renal diseases, such as:

- primary and secondary glomerulonephritis
- nephroangiosclerosis
- chronic pyelonephritis
- diabetic nephropathy
- endemic nephropathy
- polycystic kidney disease, etc.

Until the 1960s, uraemia was the main cause of high mortality rate in such patients. The introduction of dialysis resulted in substantial improvement of life span and quality of life in patients in the terminal phase of CRF. The three basic methods of renal replacement include:

- haemodialysis (HD)
- peritoneal dialysis (PD)
- renal transplant (Tx)

Various renal replacement methods are complementary to each other, and enable a successful continuation of the treatment.

### Historical overview

Some early attempts at applying the peritoneum, as a natural semi-permeable membrane with a surface of some 1 – 2.2 m<sup>2</sup>, for peritoneal lavage and treatment of acute renal insufficiency (ARI) go back to 1744 (C. Warrick, S. Hales) [1,2].

At that time, the major problem was daily placement of the trocar and pouring of peritoneal dialysis fluid. Ganter, a German clinical investigator (1923) is credited with the first attempts to use PD in patients with ARI relying on the capacity of solute particles and water to move across the semi-permeable peritoneal membrane and on diffusion and ultrafiltration principles [3]. The 1960s were characterized by an intermittent PD; whereas, in 1968, Tenckhoff modified the Palmer's catheter, thus enabling the permanent access to the peritoneal cavity [4]. In the 1980s, the continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) was introduced as a new technique. The introduction of the PVC bags for dialysate fluids (D. Oreopoulos), i.e. Y-set (K. Buoncristiani) [5] resulted in the expansion of this therapy programme.

### Peritoneal dialysis

Due to technical innovations and improvements of the systems and solutions for PD, as well as the introduction of automatic peritoneal dialysis (APD), this dialysis modality is now on a par with HD in the treatment of patients with terminal renal failure. In some countries, such as Western Europe, Scandinavia and Canada this dialysis modality is a method of choice, including 30–45% of dialysis population. In our country, only some 7–8% of dialysis patients are subjected to this therapy method.

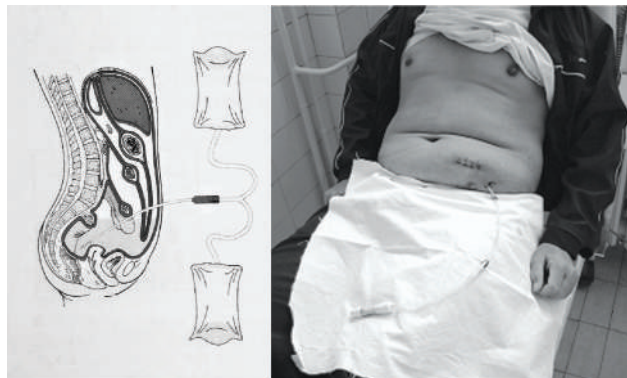
The following patient groups are eligible for PD:

- infants and children
- school-age children and students



**Abbreviations**

CRF	– chronic renal failure
HD	– haemodialysis
PD	– peritoneal dialysis
Tx	– renal transplant
ARI	– acute renal insufficiency
CAPD	– continuous ambulatory peritoneal dialysis
APD	– automatic peritoneal dialysis
SLE	– systemic lupus erythematosus
CLL	– chronic lymphocytic leukaemia



**Fig. 1.** Position of the catheter and dialysis system

*Slika 1.* Položaj katetera i sistem za dijalizu

- elderly patients
- patients waiting for the renal transplant
- diabetic patients
- patients with haemodialysis vascular access dysfunction
- cardiac patients
- patients with coagulation disorder, HIV infection, etc.

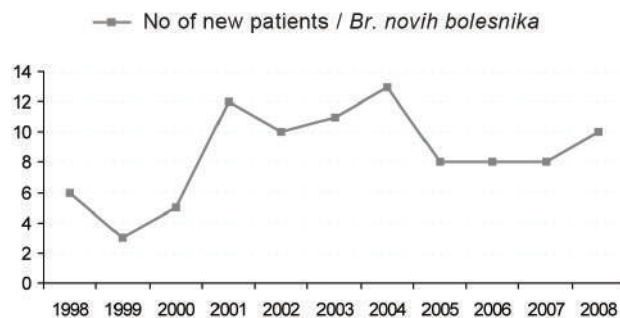
This modality is not applicable in patients with a previous abdominal surgery or inflammatory bowel disease [6]. A relative contraindication for PD is the presence of hernia in the patient; however, after it has been corrected, peritoneal dialysis can be introduced.

Peritoneal dialysis principle is based on diffusion and ultrafiltration of fluid across the peritoneal membrane, which acts as a filter. Dialysis fluid is poured through a previously positioned catheter into the abdomen (**Figure 1**). The direction and the volume of diffusion depend on the concentration gradient, molecular weight of solute particles and permeability of the peritoneal membrane. The concentration gradient is determined by the concentration of solute particles in capillary blood of the peritoneal membrane and dialysis fluid in the peritoneal cavity, their molecular weight and duration of the contact of dialysis solution with the peritoneal membrane. Blood of uremic patients contains different toxins and excess fluid. Ultrafiltration and diffusion processes enable removing of excess fluid and uremic toxins, respectively. The osmotic agent normally used in PD fluid is glucose. The ability of the solution to draw the excessive water out of the patient's blood and tissue depends on the concentration of glucose in it. Glucose polymers and amino acids can be used as alternative osmotic agents. Besides glucose, PD solution

typically contains appropriate amounts of electrolytes - sodium, potassium, calcium, chloride, magnesium, lactate or bicarbonate (buffer agents) to correct metabolic acidosis. Most patients have 4-5 exchanges per day lasting 4-5 hours; whereas the nocturnal exchange lasts for about 7-8 hours. The volume of the dialysate poured into the peritoneal cavity is adjusted to the patient's body surface, and ranges from 1.5 to 3 L. Peritoneal dialysis exchange is performed daily, at home, by the patient himself [7,8].

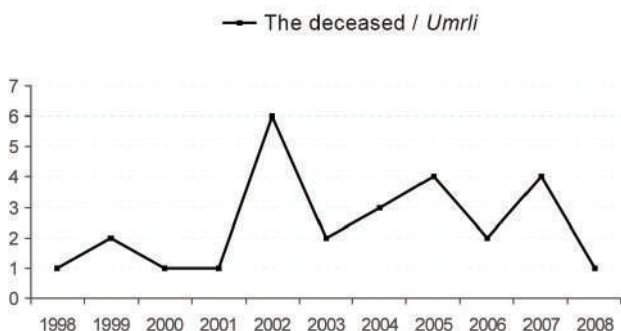
The key to successful peritoneal dialysis is an adequate, safe access to the peritoneal cavity. A multidisciplinary approach is essential, including nephrologists, surgeons, anaesthesiologists, nurses – technicians, and nutritionists. The functional catheter provides a permanent access to the peritoneal cavity, thus enabling peritoneal exchanges. The catheter functionality and longevity are determined by the implantation technique, as well as the post-implantation care of the exit-site. Nowadays, a wide range of catheters is available on the market, the Tenckhoff catheters (in use from 1968) still being the most popular and widely used. Each catheter consists of three segments: the first one (straight or coiled–snail shaped) containing numerous side holes, which is positioned into the small pelvis; the second one, without holes, which can be straight or "swan neck" shaped, and the third one that is elongated and acts as a connector with the "transfer" catheter, which is positioned outside the peritoneal cavity of the patient. Catheter placement is performed mostly by applying a standard surgical technique, so called „blind insertion technique" or by peritoneoscopic or laparoscopic methods [9–11].

Peritoneal dialysis offers a number of advantages over HD, allowing greater patient mobility – the patients do not have to go to the dialysis centre; they can work and do their dialysis at home or at work (almost anywhere if appropriate conditions are provided); the patient can travel; the dialysis dose is adjustable during 24 hours depending on the patient's needs (e.g. hypervolemia); diabetic patients can administer insulin via the dialysis solution; patients have less dietary and fluid restrictions. Furthermore, the recovery after renal transplant is much faster in PD patients [12,13], thus the quality of life of these patients is improved compared to HD patients [14].



**Graph 1.** Number of new patients by years

*Grafikon 1.* Broj novih bolesnika po godinama



**Graph 2.** Number of deceased patients by years  
**Grafikon 2.** Broj umrlih bolesnika po godinama

Besides the well-established advantages, this method has certain drawbacks that mainly include infections – peritonitis and infections at the catheter exit site, being the most common. Thus, strict following of hygiene and disinfection procedures and adequate dialysis procedure are essential in preventing such complications [15,16]. Catheter malposition (tip migration), dysfunction, bleeding and bowel perforation are complications with significantly lower incidence rate [17,18]. A very rare, yet severe complication is sclerosing peritonitis that occurs mostly in patients who have been receiving peritoneal dialysis for a prolonged time and in patients with previous history of frequent peritonitis [19].

### Our experiences

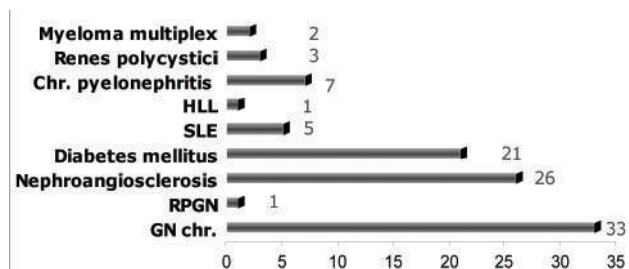
The first steps in peritoneal dialysis at the Department for Haemodialysis of the Clinical Centre of Vojvodina date back to 1973. Until 1992, the patients were subjected to this program only sporadically. Since 1998 the peritoneal dialysis method has been performed at the Clinic for Nephrology and Clinical Immunology.

In the period from 1998 to 2008 ninety nine peritoneal catheters were placed. During the first few years after the introduction of this method, only individual patients were subjected to the procedure, and in 2001 and 2004 the greatest numbers of treated patients were recorded (10-12 patients per year) (**Graph 1**). The highest mortality, attributed to cardiovascular complications, was recorded in 2002 (6 patients), whereas the mortality rate decreased in the following years (2-4 patients per year) (**Graph 2**).

As for the gender structure of the patients, 58% were males and 42% were females, whereas the age of patients was 18-79 years (median age 50 years).

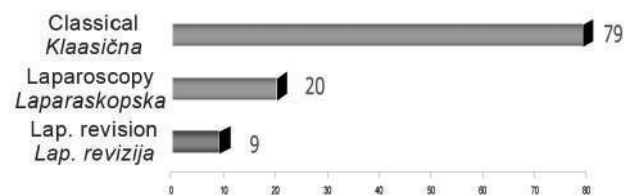
Chronic glomerulonephritis, nephroangiosclerosis and diabetes, chronic pyelonephritis, systemic lupus erythematosus (SLE) as well as individual cases of polycystic kidneys, multiple myeloma and chronic lymphocytic leukaemia (CLL) were identified as the most common causes of CRF (**Graph 3**).

During the period of ten years, two catheter placement techniques were applied: the standard open surgery method and laparoscopy. Most catheters, i.e. 79.8%, were placed using surgical approach, whereas laparoscopy was applied in 20.2% cases. Throughout



**Graph 3.** Causes of the chronic renal failure  
**Grafikon 3.** Uzroci hronične bubrene insuficijencije

this period, the total of 9 successful laparoscopic revisions were performed to correct the catheter malposition and the omentum wrapping around the peritoneal catheter, which had resulted in its dysfunction (**Graph 4**).



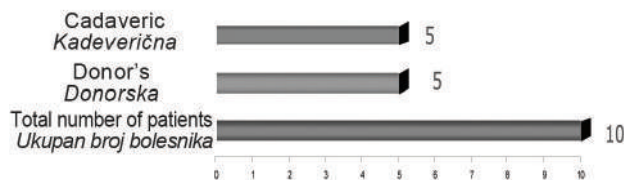
**Graph 4.** Placement techniques of peritoneal catheter  
**Grafikon 4.** Tehnike plasiranja peritonealnog katetera

The majority of patients were subjected to CAPD, four female patients received APD, 3 of who underwent renal transplant. Due to relapsing peritonitis one female patient was transferred to chronic HD prior to receiving a kidney transplant.

Peritoneal dialysis was available as a service outside our institution as well. Acute PD was applied as an emergency dialysis in the ICU at the Institute of Lung Diseases of Vojvodina in Sremska Kamenica in 2005. During the next year, peritoneal dialysis was performed as a CAPD programme in a patient who underwent surgical correction of tricuspid valve at the Institute of Cardiovascular Diseases of Vojvodina in Sremska Kamenica, at the Clinic for Cardiosurgery. The patient had been previously subjected to CAPD program. The postoperative course was normal, without infectious complications and with no need of transfer to HD.

Throughout this period, one case of sclerosing peritonitis was identified in the second – inflammatory stage of the disease. The patient responded well to the applied therapy, thus severe complications were prevented. Another severe complication, i.e. peritonitis, developed in another patient as a consequence of inflammatory bowel disease caused by *Clostridium difficile*, resulting in micro-perforation of the ascending colon portion. The patient underwent successful colectomy with ileostomy and was transferred to HD.

Out of the total number of monitored PD patients at our Centre, transplantation was performed in 10 patients. Cadaveric transplantation was performed in 5 (50%) patients and living-related donor transplantation in 5 patients (**Graph 5**). Out of the 10 aforementioned



**Graph 5.** Number of transplant patients on peritoneal dialysis  
**Grafikon 5.** *Transplantirani bolesnici na peritonealnoj dijalizi*

cases, eight transplant procedures were performed at our Centre, whereas the remaining two renal transplants were carried out in Russia and at the Medical Military Academy (MMA) in Belgrade. In all patients transplanted at our Centre, the peritoneal catheter remained in place for 14 days after the surgery on average, i.e. until transplant function was established. In none of the cases there was a need for emergency dialysis. No infectious complications were observed, and

post-transplant recovery of the patients was fast and successful.

### Conclusion

Nowadays, peritoneal dialysis is complementary to haemodialysis in the treatment of terminal-stage chronic renal failure. Numerous advantages of this therapy modality have made it the method of choice in the therapy of chronic renal failure. Novel technologies and developments in designing appropriate peritoneal dialysis catheters and dialysis solutions ensure maximum safety and minimum infection complications. A ten-year work and experience in peritoneal dialysis gained at our Centre strongly emphasize the advantages and quality of this therapy modality. Our experiences are of paramount importance for our work in the future and, hopefully, will result in increased number of patients who will accept this therapy method.

### Literatura

1. Warrick C. An improvement of the practice of tapping, whereby that operation instead of relief of symptoms, becomes an absolute cure for ascites, exemplified in the case of Jane Roman. *Philos Trans R Soc Lond* 1744;43:12-9.
2. Gokal R. History of peritoneal dialysis. In: Gokal R, Khanna R, Krediet R, Nolph K, eds. *Textbook of peritoneal dialysis*. Dordrecht/Boston/London: Kluwer Academic Publishers; 2000. p. 1-17.
3. Ganter G. Über die beseitigung giftiger stoffe aus dem blute durch dialse. *Muench Med Wochenschr* 1923;70:1478-80.
4. Tenckhoff H, Shillipetar G, Boen ST. One year experience with home peritoneal dialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1965;11:11-4.
5. Buon cristiani U. Clinical results of long term peritoneal dialysis. *Proc EDTA*, 1975;12:145-8.
6. Djurdjević-Mirković T, Popov M, Protić M, Vodopivec S, Milošević S, Majstorović G, et al. Peritonitis: a complication of eneterocolitis induced by clostridium difficile: our experience. The 9th European peritoneal dialysis meeting; 9-12 oct, 2009: book of abstracts. Strasbourg: Societe de nephrologie pediatrique; 2009. p. 31.
7. Krediet RT. The peritoneal membrane in chronic peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1999;55:341-56.
8. Blake PG, Daugirdas JT. Physiology of peritoneal dialysis. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing T, eds. *Handbook of dialysis*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 281-97.
9. Ash SR. Chronic peritoneal dialysis catheters: challenges and design solutions. *Int J Artif Organs* 2006;29:85-94.
10. Blessing WD Jr, Ross JM, Kennedy CI, Richardson WS. Laparoscopic-assisted peritoneal dialysis catheter placement, an improvement on the single trocar technique. *Am Surg* 2005;71:1042-6.
11. Wright MJ, Bel'eed K, Johnson BF, Eadington DW, Sellars L, Farr MJ. Randomized prospective comparison of laparoscopic and open peritoneal dialysis catheter insertion. *Perit Dial Int* 1999;19:372-5.
12. Van Biesen W, Vanholder R, Veys N, Dhondt A, Lameire N. Evaluation of an integrative care for ERS D patients. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:116-25.
13. Radojević M, Maksić Dj, Kovačević Z, Hrvačević R, Veljančić Lj. Mesto i uloga peritoneumske dijalize u modelu integrisanog lečenja terminalne bubrežne insuficijencije. U: Maksić Đ. *Peritoneumska dijaliza*. Beograd: VMA; 2006. str. 35-46.
14. Djurdjević-Mirković T. Kvalitet života bolesnika na peritoneumskoj dijalizi. In: Maksić Đ. *Peritoneumska dijaliza*. Beograd 2006: 649-54.
15. Piraino B, Bailie RG, Bernardini J, Boeschoten E, Gupta A, Holmes C, et al. Peritoneal dialysis-related infections: recommendations. *Perit Dial Int* 2005;25(2):107-31.
16. Piraino B. Insights on peritoneal dialysis-related infections. In: Ronco C, Crepaldi C, Cruz DN, eds. *Peritoneal dialysis-from basic concepts to clinical excellence*. Basel: Karger; 2009. p. 161-8.
17. Campos RP, Chula DC, Riella MC. Complications of the peritoneal access and their management. In: Ronco C, Crepaldi C, Cruz DN, eds. *Peritoneal dialysis-from basic concepts to clinical excellence*. Basel: Karger; 2009. p. 183-97.
18. Đurđević-Mirković T, Popov M, Korica M, Mirković S. Komplikacije nakon plasiranja peritonealnog katetera. *Med Pregl* 2011;64(1-2):u štampi.
19. Mirković-Djurdjević T, Božić D, Knežević V, Milošević S, Popov M, Korica M, i dr. Encapsulating peritoneal sclerosis: experiences. *Perit Dial Int* 2008;28(Suppl 4):S23.

### Sažetak

#### Uvod

Peritonealna dijaliza je metoda lečenja terminalnog stadijuma hronične bubrežne insuficijencije koja je danas komplementarna hemodijalizi. Zasniva se na procesima difuzije i ultrafiltracije koji se odvijaju preko trbušne maramice koja ima ulogu filtera. U trbušnu duplju se preko prethodno postavljenog katetera ubacuje dijalizna tečnost. Bolesnici najčešće izvode 4-5 izmena u toku 24 sata, svakodnevno i samostalno ili uz pomoć u kućnim uslovima.

#### Naša iskustva

U periodu 1998-2008. godine u Kliničkom centru Vojvodine plasirano je 99 peritonealnih katetera. Najčešći uzroci bubrežne

insuficijencije bili su hronični glomerulonefritis, nefroangioskleroza i dijabetes. Korišćene su dve tehnike plasiranja katetera, otvorena hiruška i laparaskopija. Najveći broj bolesnika bio je na programu kontinuirane ambulantne peritonealne dijalize, a četiri bolesnice bile su na automatskoj dijalizi. Transplantacija je urađena kod ukupno 10 bolesnika (kod pet je urađena kadaverična, a kod pet bolesnika donorska srodna transplantacija).

#### Zaključak

Peritonealna dijaliza je danas komplementarna metoda hemodijalizi u lečenju terminalnog stadijuma hronične bubrežne insuficijencije. Desetogodišnje iskustvo našeg centra potvrdilo je sve prednosti i kvalitete peritonealne dijalize.

**Ključne reči:** Peritonealna dijaliza; Hronična bubrežna insuficijencija; Peritoneum; Peritonealni kateter; Kontinuirana ambulantna peritonealna dijaliza

Rad je primljen 15. XII 2009.

Prihvaćen za štampu 25. XII 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:11-12:753-757.



Institut za nuklearne nauke „Vinča”, Beograd  
Laboratorija za radioizotope

Originalni naučni rad  
Original study  
UDK 615.277.015/07:612.08  
DOI: 10.2298/MPNS1012758J

## UTICAJ CITOSTATIKA NA PROMENU BIOLOŠKOG PONAŠANJA <sup>99m</sup>Tc-RADIOFARMACEUTSKIH LEKOVA

THE EFFECT OF APPLIED CYTOTOXIC DRUGS ON BIOLOGICAL BEHAVIOUR OF  
<sup>99m</sup>Tc-RADIOPHARMACEUTICALS

Drina JANKOVIĆ, Divna ĐOKIĆ, Nadežda NIKOLIĆ i Pavle GLODIĆ

**Sažetak** – Radiofarmaceutski lekovi su radioaktivna jedinjenja, koji se specifično vezuju za dati organ ili tkivo. Povećano nakupljanje u drugim organima, osim ciljnog, dovodi do povećanja efektivne doze u njima. Da bi se ozračenje pacijenta pri nuklearnomedicinskom pregledu svelo na najmanju meru, neophodno je poznavati mehanizme nastanka interakcija prethodno primenjenih lekova i radiofarmaceutskih lekova. Stoga je ispitivanje uticaja premedikacije pacijenta na biološko ponašanje radiofarmaceutskih lekova izuzetno značajno. Cilj naših istraživanja je da se na modelu eksperimentalnih životinja (pacovi) ispita uticaj dva najčešće korišćena citostatika – metotreksata i ciklofosfamida, na biološkiju radiofarmaceutskih lekova: <sup>99m</sup>Tc-2,3-dikarboksiopropan-1,1-difosfonska kiselina, <sup>99m</sup>Tc-mezo-2, 3-dimerkaptocilicilbarna kiselina, <sup>99m</sup>Tc-kalajnog koloida, kao i <sup>99m</sup>Tc-makroagregata albumina humanog seruma. U eksperimentu su korišćeni zdravi *Wistar* beli pacovi (~200 g), od 4 do 6 životinja za svaki citostatik i svaki radiofarmaceutski lek, kao i kontrolna grupa životinja. Dobijeni rezultati su potvrdili da metotreksat i ciklofosamid imaju značajan uticaj na biokinetiku radiofarmaceutskih lekova.

**Ključne reči:** Tehnecijum-99m; Radiofarmaceutski lek; Citostatik; Interakcije; Model eksperimentalnih životinja

### Uvod

Radiofarmaceutski lekovi su radioaktivna jedinjenja koja se u medicini primenjuju u dijagnostičke ili terapijske svrhe. U zavisnosti od očekivane informacije, biraju se radionuklid, ligand koji ima afinitet za određeno tkivo ili organ, kao i način njihove aplikacije [1,2]. Jedan od najvažnijih ciljeva nuklearnomedicinskog pregleda je dobijanje slike rasporeda radiofarmaceutskog leka koji odgovara njegovoj poznatoj biokinetici. Nakon unošenja u organizam, radiofarmaceutski lek se u njemu raspoređuje i metaboliše određenim putevima, sve dok se potpuno ne izluči iz organizma. Pri tome se ne raspoređuje podjednako po celom organizmu, već u pojedinim tkivima i organima dostiže mnogo veću koncentraciju nego u drugim. Takvo tkivo ili organ u kome se radiofarmaceutski lek maksimalno akumulira naziva se ciljni organ. Za sve to vreme radioaktivni izotop vrši ozračivanje tkiva u kome se nalazi, a deo energije zračenja se u tim tkivima i apsorbuje. Izborom najpogodnijeg radionuklida, njegove doze i procedure ispitivanja, trebalo bi svesti efektivnu dozu u celom organizmu na najmanju moguću meru [3].

Tehnecijum-99m (<sup>99m</sup>Tc) je radionuklid od izbora za primenu u nuklearnoj medicini. Vreme poluraspada, T<sub>1/2</sub>, je 6,03 časova, pri radioaktivnom raspadu emituje γ-fotone i Augerove elektrone niske energije zračenja i niske frekvencije, bez prisustva β-čestica, a pri tome prevladuje foton energije 0,1405 MeV-a. Lako je dostupan iz <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc generatora (u obliku natrijum-pertehnetata, Na<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>), što čini jednostavnom njegovu primenu u dijagnostičke svrhe [4].

Neočekivana distribucija radiofarmaceutskog leka može da se pripisuje promenjenom fiziološkom procesu, patološkom procesu ili izmenjenim osobinama i kvalitetu radiofarmaceutskog leka. Takođe je poznato da

mnozi lekovi utiču na raspoređivanje radiofarmaceutskog leka u organizmu, povećavanje njegovog nakupljanja u kritičnom organu, ali i u drugim organima, i samim tim povećava se i efektivna doza [4-6].

U poslednje vreme, ispitivanje uticaja premedikacije pacijenta na biološko ponašanje radiofarmaceutskih lekova za lekare je od posebnog interesa. Objavljen je veliki broj radova o neočekivanim nakupljanjima radiofarmaceutskog leka usled interakcije sa lekovima koje pacijenti koriste. Razumevanje njihovog mehanizma nastanka pomaže da se u praksi koriste pozitivni efekti, a spreče neželjene interakcije [7-9].

Hemioterapija predstavlja, uz hirurški zahvat i zračnu terapiju, jedan od osnovnih načina lečenja tumora. Može se davati jedan lek ili nekoliko njih kombinovano. Hemioterapija može uništavati tumore bez obzira gde se oni nalaze u organizmu pacijenta. Međutim, pored toga što ubija tumorske ćelije, uništava i zdrave ćelije organizma. Dejstvom citostatika su najviše pogođene zdrave ćelije koje se prirodno brzo dele, kao što su ćelije kostne srži, ćelije korena kose i gastrointestinalnog trakta. Citostatici koji se danas najčešće upotrebljavaju su ciklofosamid (alkilirajući agens – modifikuje strukturu i funkciju DNK) i metotreksat (antimetabolit – inhibira sintezu DNK).

Ciklofosamid je citostatik koji se često koristi u različitim hemioterapijskim protokolima u kombinaciji sa drugim citostaticima. Pripada grupi alkilirajućih agenasa. Neaktivan je dok se ne metaboliše u jetri delovanjem P450 oksidaza. Sadrži dve veoma reaktivne alkil grupe i deluje u toku replikacije DNK, kada su pojedini delovi DNK neupareni i podložniji alkilaciji.

Metotreksat je antagonist folne kiseline koji pripada klasi citotoksičnih agenasa, poznatih kao antimetaboliti. Deluje kompetitivnom inhibicijom enzima dihidrofolat-reduktaze, čime inhibiše sintezu DNK [10].



**Skraćenice**

$^{99m}\text{Tc}$	– tehnecijum-99m
DMSA	– mezo-2,3-dimerkaptočilibarna kiselina
Sn-koloid	– kalajni koloid
MAA	– makroagregat albumina humanog seruma
DPD	– 2,3-dikarboksipropan-1,1-difosforna kiselina

Za utvrđivanje stepena proširenosti malignih tumora i praćenje evaluacije bolesti koriste se različiti radiofarmaceutski lekovi.

Cilj ovog rada je da se sa aspekta dijagnostičke primene i zaštite ispita uticaj citostatika metotreksata i ciklofosfamida na distribuciju po organima ispitivanih životinja sledećih radiofarmaceutskih lekova:  $^{99m}\text{Tc}$ -2,3-dikarboksipropan-1,1-difosfonske kiseline ( $^{99m}\text{Tc}$ -DPD),  $^{99m}\text{Tc}$ -mezo-2,3-dimerkaptočilibarne kiseline ( $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA),  $^{99m}\text{Tc}$ -kalajnog koloida i  $^{99m}\text{Tc}$ -makroagregata albumina humanog seruma ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAA).

**Materijal i metode***Pripremanje radiofarmaceutskog leka*

Za ispitivanja su korišćeni komercijalni liofilizovani kitovi Sn(II)-DPD, Sn(II)-DMSA, kalajni koloid i Sn(II)-MAA (Laboratorija za radioizotope, INN Vinča).

Kit za pripremanje  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD sadrži: 11 mg DPD (sintetiše se u Laboratoriji za radioizotope), 0,5 mg Sn(II) u obliku  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (Merck, Darmstadt, Nemačka), 2 mg *N*-(*p*-aminobenzoil)-*L*-glutaminska kiselina (Fluka, Buchs, Svajcarska) kao stabilizator i 40 mg NaCl (Merck, Darmstadt, Nemačka).

Svaka bočica Sn(II)-DMSA kita sadrži: 2 mg DMSA (Sigma, Erlangen, Nemačka), 0,8 mg  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  i 18 mg NaCl u liofilizovanom obliku.

Kalajni koloid kit se priprema liofilizacijom 0,125 mg kalaj(II) fluorida ( $\text{SnF}_2$ ; Cerac Micropure, Milwaukee, USA) i 1 mg natrijum fluorid (NaF; Cerac Micropure, Milwaukee, USA) po bočici.

Kit za pripremanje  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA sadrži liofilizovanu smešu agregiranog albumina humanog seruma (2-4 mg, 12% HA, Institut za transfuziju krvi, Beograd, Srbija), 0,1 mg  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  i 3 mg glicina (Merck, Darmstadt, Nemačka) kao stabilizatora, po bočici.

Obeležavanje preparata vrši se dodatkom 5 do 10 ml sterilnog, apirogenog rastvora  $^{99m}\text{Tc}$ -pertehtetata ( $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ) aktivnosti 17-37 MBq. Preparati su spremni za upotrebu trideset minuta nakon obeležavanja.

*Pripremanje citostatika*

Rastvor metotreksata (Lederle, Pharmaceutical Division of American Cyanamid Company, Pearl River, NY, USA) pripremljen je rastvaranjem 5 mg natrijum-metotreksata u 12,5 ml fiziološkog rastvora. Rastvaranjem 100 mg ciklofosfamida (Endoxan<sup>®</sup>, Bosnalijek, Bosna i Hercegovina) u 50 ml fiziološkog rastvora dobijen je rastvor ovog citostatika. Zbog nestabilnosti citostatika u vodenoj sredini, rastvori su pripremani sveži svakog dana.

*Biološka raspodela (biodistribucija)*

Svakodnevno, u toku sedam dana, životinjama (Wistar beli pacovi, 200 g, stari 6-8 nedelja) *per os* su dava-

ni citostatici: metotreksat u dozi od 1 mg/kg telesne težine, a ciklofosamid u dozi 5 mg/kg. Osmog dana u dorzalnu repnu venu ovako tretiranih pacova, injicira se 0,1 ml  $^{99m}\text{Tc}$ -radiofarmaceutika (15 kBq-7.4 MBq). Životinje se zatim žrtvuju u različitim vremenskim intervalima od iniciranja, u zavisnosti od primenjenog radiofarmaceutskog leka, dislokacijom kičmenog stuba. Žrtvovanim životinjama se vade određeni organi, a radioaktivnost po organima merena je u NaI(Tl) scintilacionom brojaču. Procenti radioaktivnog prihvata u organima se računaju u odnosu na standard. Ista zapremina preparata koja se inicira životinjama, unese se u kivetu za brojač i to predstavlja standard (izmerena vrednost impulsa predstavlja 100%). Za svaki rezultat se koriste od 4 do 6 tretiranih životinja. Istovremeno, biodistribucija radiofarmaceutskog leka praćena je po organima zdravih netretiranih životinja (kontrolna grupa).

*Gama brojač* - Za merenje radioaktivnosti uzoraka korišćen je gama brojač sa šupljim kristalom NaI(Tl). Brojač se programira za detekciju radioaktivnosti u energetskom rasponu  $^{99m}\text{Tc}$ , sa širinom „prozora“ 20%. Svaki uzorak se meri po jedan minut. Izmerene aktivnosti se izražavaju kao broj impulsa radioaktivnosti u minuti.

*Statistika* – Svi eksperimentalni podaci su izraženi kao srednja vrednost  $\pm$  SD (standardna devijacija). Za izračunavanje značajnosti razlika između tretirane i kontrolne grupe korišćena je jednofaktorska ANOVA i Studentov t-test. Statistički značajnom smatrana je verovatnoća veća od 95% ( $p < 0,05$ ).

**Rezultati**

Radiohemijska čistoća radiofarmaceutskih lekova koji su korišćeni u ovim ispitivanjima bila je  $> 95\%$ .

U **Tabeli 1** prikazani su rezultati uticaja metotreksata i ciklofosfamida na distribuciju  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA. Iz prikazanih rezultata može se zaključiti da kod pacova koji su tretirani metotreksatom dolazi do porasta nakupljanja  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA u želucu, crevima i kostima u odnosu na kontrolnu grupu ( $p < 0,05$ ). Ne postoji statistički značajna razlika u nakupljanju ovog preparata u ostalim organima u odnosu na kontrolnu grupu ( $p > 0,05$ ). Kod primene ciklofosfamida dolazi do porasta nakupljanja  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA u bubrežima (ciljni organ) i želucu, kao i do smanjenja nakupljanja u crevima u odnosu na kontrolnu grupu ( $p < 0,05$ ). Nakupljanje  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA u ostalim organima tretiranih životinja u odnosu na kontrolnu grupu ( $p > 0,05$ ) nije statistički značajno.

U **Tabeli 2** prikazani su rezultati uticaja metotreksata i ciklofosfamida na distribuciju  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD. Kod životinja tretiranih metotreksatom, dolazi do porasta nakupljanja  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD u mišićima, crevima i kostima ( $p < 0,05$ ), dok razlika u nakupljanju u ostalim organima nije statistički značajna u odnosu na kontrolnu grupu ( $p > 0,05$ ). Ciklofosamid uzrokuje porast nakupljanja ovog radiofarmaceutskog leka u svim organima tretiranih životinja u odnosu na kontrolnu grupu ( $p < 0,05$ ).

U **Tabeli 3** prikazani su rezultati uticaja metotreksata i ciklofosfamida na distribuciju  $^{99m}\text{Tc}$ -Sn. Metotreksat i ciklofosamid dovode do porasta nakupljanja

**Tabela 1.** Promena nakupljanja <sup>99m</sup>Tc-DMSA po organima zdravih pacova tretiranih metotreksatom i ciklofosfamidom**Table 1.** The alternation of the organ uptake of <sup>99m</sup>Tc-DMSA in healthy rats treated with methotrexate sodium and cyclophosphamide

Organi Organs	% ID/organ		
	Kontrolna grupa Control group	Metotreksat Methotrexate	Ciklofosfamid Cyclophosphamide
Pluća Lungs	0,38 ± 0,12 (0,29 – 0,51)	0,34 ± 0,16 (0,28 – 0,50)	0,40 ± 0,05 (0,38 – 0,44)
Jetra Liver	2,26 ± 0,19 (2,12 – 2,46)	2,28 ± 0,24 (2,04 – 2,58)	2 ± 0,21 (1,83 – 2,17)
Bubrezi Kidneys	45,24 ± 2,80 (44,25 – 48,04)	46,20 ± 1,53 (44,23 – 47,70)	56,23 ± 1,30* (55,38 – 57,58)
Želudac Stomach	0,22 ± 0,03 (0,19 – 0,24)	0,39 ± 0,04* (0,35 – 0,42)	0,29 ± 0,04* (0,25 – 0,33)
Creva Intestine	1,76 ± 0,21 (1,61 – 1,97)	2,65 ± 0,32* (2,38 – 2,97)	1,05 ± 0,11* (1,01 – 1,13)
Kost Bones**	0,42 ± 0,08 (0,34 – 0,53)	0,77 ± 0,11* (0,69 – 0,88)	0,42 ± 0,05 (0,39 – 0,46)
Krv Blood**	0,31 ± 0,10 (0,21 – 0,45)	0,36 ± 0,13 (0,29 – 0,49)	0,42 ± 0,12 (0,35 – 0,50)

Srednja vrednost ± standardna devijacija/Mean value ± SD, \* - p&lt;0,05

\*\* - % injicirane doze po gramu organa ili tkiva/% ID/g; % injected dose per gram of organ or tissue

<sup>99m</sup>Tc-Sn koloida u mnogim organima tretiranih životinja u odnosu na kontrolnu grupu. Dobijeni rezultati**Tabela 2.** Promena nakupljanja <sup>99m</sup>Tc-DPD po organima zdravih pacova tretiranih metotreksatom i ciklofosfamidom**Table 2.** The alternation of the organ uptake of <sup>99m</sup>Tc-DPD in healthy rats treated with methotrexate sodium and cyclophosphamide

Organi Organs	% ID/organ		
	Kontrolna grupa Control group	Metotreksat Methotrexate	Ciklofosfamid Cyclophosphamide
Pluća/Lungs	0,19 ± 0,04 (0,18 – 0,24)	0,21 ± 0,06 (0,17 – 0,27)	0,60 ± 0,12* (0,53 – 0,72)
Jetra/Liver	1,87 ± 0,21 (1,66 – 2,01)	1,76 ± 0,27 (1,53 – 2,03)	2,72 ± 0,31* (2,53 – 3,01)
Bubrezi/Kidneys	2,36 ± 0,28 (2,14 – 2,59)	2,12 ± 0,33 (1,83 – 2,34)	5,23 ± 0,33* (5,01 – 5,50)
Želudac/Stomach	0,15 ± 0,04 (0,13 – 0,18)	0,17 ± 0,05 (0,14 – 0,23)	0,15 ± 0,03* (0,12 – 0,17)
Creva/Intestine	1,26 ± 0,19 (1,09 – 1,41)	2,03 ± 0,52 (1,89 – 2,49)	4,45 ± 0,18* (4,37 – 4,68)
Kost/Bones**	7,60 ± 0,15 (7,41 – 7,68)	8,11 ± 0,31* (7,96 – 8,47)	8,02 ± 0,25* (7,89 – 8,27)
Mišić/Muscle**	0,02 ± 0,01 (0,01 – 0,03)	0,06 ± 0,02* (0,04 – 0,08)	0,14 ± 0,03* (0,11 – 0,16)
Krv/Blood**	0,13 ± 0,03 (0,10 – 0,15)	0,20 ± 0,03* (0,18 – 0,23)	0,30 ± 0,06* (0,27 – 0,37)

Srednja vrednost ± standardna devijacija/Mean value ± SD, \* - p &lt; 0,05

\*\* - % injicirane doze po gramu organa ili tkiva/% ID/g; % injected dose per gram of organ or tissue

pokazuju statistički značajnu promenu raspodele <sup>99m</sup>Tc-Sn koloida po organima tretiranih životinja u odnosu na njegovu očekivanu biokinetiku (p<0,05). Metotreksat dovodi do smanjenja nakupljanja ovog preparata u ciljnom organu – jetri, ali i do značajno većeg nakupljanja u plućima. Postoji statistički zna-

**Tabela 3.** Promena nakupljanja <sup>99m</sup>Tc-kalajnog koloida po organima zdravih pacova tretiranih metotreksatom i ciklofosfamidom**Table 3.** The alternation of the organ uptake of <sup>99m</sup>Tc-Tin-colloid in healthy rats treated with methotrexate sodium and cyclophosphamide

Organi Organs	% ID/organ		
	Kontrolna grupa Control group	Metotreksat Methotrexate	Ciklofosfamid Cyclophosphamide
Pluća Lungs	3,34 ± 0,28 (3,14 – 3,62)	4,34 ± 0,32* (4,21 – 4,63)	1,23 ± 0,15* (1,08 – 1,40)
Jetra Liver	95,73 ± 1,11 (94,83 – 96,73)	86,32 ± 2,04* (84,20 – 87,80)	97,21 ± 1,61 (95,60 – 98,32)
Slezina Spleen	1,64 ± 0,16 (1,49 – 1,78)	1,47 ± 0,22 (1,26 – 1,72)	1,11 ± 0,19* (0,92 – 1,27)
Bubrezi Kidneys	0,41 ± 0,06 (0,38 – 0,43)	0,55 ± 0,09* (0,48 – 0,64)	0,24 ± 0,03* (0,21 – 0,26)
Želudac Stomach	0,20 ± 0,04 (0,16 – 0,24)	0,23 ± 0,03 (0,20 – 0,26)	0,18 ± 0,03 (0,16 – 0,21)
Creva Intestine	0,35 ± 0,08 (0,27 – 0,41)	0,81 ± 0,12* (0,71 – 0,93)	0,24 ± 0,03* (0,21 – 0,26)
Krv Blood**	0,22 ± 0,02 (0,20 – 0,24)	0,35 ± 0,10* (0,26 – 0,47)	0,10 ± 0,02* (0,08 – 0,12)

Srednja vrednost ± standardna devijacija/Mean value ± SD, \* - p&lt;0,05

\*\* - % injicirane doze po gramu organa ili tkiva/% ID/g; % injected dose per gram of organ or tissue

čajna razlika u nakupljanju ovog preparata i u ostalim ciljnim organima tretiranih životinja u odnosu na kontrolnu grupu (p<0,05). Ciklofosfamid utiče na smanjenje nakupljanja <sup>99m</sup>Tc-Sn koloida u plućima, slezini, bubrezima, crevima i krvi (p<0,05). Promene u nakupljanju u ostalim organima tretiranih životinja u odnosu na kontrolnu grupu nije statistički značajno na nivou značajnosti (p>0,05).

U Tabeli 4 prikazani su rezultati uticaja metotreksata i ciklofosfamida na distribuciju <sup>99m</sup>Tc-MAA. Iz dobijenih rezultata može se zaključiti da metotreksat dovodi do smanjenja nakupljanja <sup>99m</sup>Tc-MAA u plućima

**Tabela 4.** Promena nakupljanja <sup>99m</sup>Tc-MAA po organima zdravih pacova tretiranih metotreksatom i ciklofosfamidom**Table 4.** The alternation of the organ uptake of <sup>99m</sup>Tc-MAA in healthy rats treated with methotrexate and cyclophosphamide

Organi Organs	% ID/organ		
	Kontrolna grupa Control group	Metotreksat Methotrexate	Ciklofosfamid Cyclophosphamide
Pluća Lungs	97,33 ± 1,32 (96,08 – 99,23)	93,15 ± 2,66* (91,53 – 95,81)	81,97 ± 3,05* (78,29 – 84,32)
Jetra Liver	0,97 ± 0,09 (0,92 – 1,08)	1,15 ± 0,13* (1,02 – 1,31)	0,72 ± 0,11* (0,57 – 0,80)
Bubrezi Kidneys	0,77 ± 0,16 (0,61 – 0,87)	1,22 ± 0,14* (1,08 – 1,43)	1,06 ± 0,08* (0,97 – 1,09)
Želudac Stomach	0,08 ± 0,02 (0,06 – 0,10)	0,09 ± 0,03 (0,06 – 0,12)	0,21 ± 0,03* (0,18 – 0,24)
Creva Intestine	0,71 ± 0,09 (0,60 – 0,80)	0,68 ± 0,12 (0,59 – 0,80)	0,82 ± 0,07* (0,75 – 0,88)
Krv Blood**	0,14 ± 0,04 (0,10 – 0,18)	0,33 ± 0,07* (0,26 – 0,43)	0,08 ± 0,02* (0,06 – 0,10)

Srednja vrednost ± standardna devijacija/Mean value ± SD, \* - p &lt; 0,05

\*\* - % injicirane doze po gramu organa ili tkiva/% ID/g; % injected dose per gram of organ or tissue

ma kao ciljnom organu i do povećanja nakupljanja u jetri, bubrezima i krvi kod tretiranih životinja, dok nakupljane u ostalim organima nije statistički značajno u odnosu na kontrolnu grupu. Ciklofosfamid uzrokuje smanjeno nakupljane u plućima – ciljni organ, jetri i krvi, a povećano nakupljanje u bubrezima, želucu i crevima kod tretiranih životinja u odnosu na kontrolnu grupu ( $p < 0,05$ ).

### Diskusija

Radiofarmaceutski lekovi se koriste u nuklearnoj medicini radi dobijanja korisnih i veoma bitnih informacija o zdravstvenom stanju pacijenta (dijagnostička primena), ili radi lečenja (terapijska primena). Kako su uglavnom svi pacijenti koji se podvrgavaju nuklearnomedicinskom ispitivanju već pod terapijom drugim lekovima, mora se voditi računa o mogućnosti promene distribucije radiofarmaceutskog leka usled interakcije radiofarmaceutski lek – drugi lek (citostatik, antihipertenziv, analgetik...).

Citostatici su lekovi koje se veoma često koriste u hemioterapiji malignih bolesti. Osim svojih dobrih osobina da uništavaju ćelije tumora, oni ispoljavaju i neželjene efekte u telu pacijenta. Kao neželjeni efekti kod primene metotreksata javljaju se: depresija funkcije kostne srži i oštećenje epitela gastrointestinalnog trakta, alopecija, promene na koži, oštećenje jetre i bubrega. Može da se pojavi pneumonitis, a pri upotrebi velikih doza, javlja se nefrotoksičnost.

Ciklofosfamid se koristi za lečenje nekoliko vrsta karcinoma. To je lek koji značajno umanjuje imunitet i ima nekoliko neželjenih efekata: mučnina, glavobolja i povraćanje, kao i privremeni gubitak kose. Dovodi i do oštećenja bubrega, depresije funkcije kostne srži, hemoragičnog cistitisa i dr. [10].

Iako su tretiranim životinjama, koje su korišćene u ovom radu, injicirane doze citostatika koje su preračunate doze po kg telesne težine čoveka, neke životinje su uginule u toku terapije, dok su kod drugih neželjeni efekti lekova bili uočljiviji: gubitak dlake, dijareja i promene na ustima.

Eksperimenti na životinjama (*Wistar* beli pacovi) pokazali su da ispitivani citostatici imaju značajan uticaj na distribuciju radiofarmaceutskih lekova.

$^{99m}\text{Tc}$ -DMSA se koristi za scintigrafiju bubrega, zbog visokog nakupljanja u bubrežnom tkivu, a naročito u korteksu. Kod životinja tretiranih metotretksatom, nakupljanje  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA u bubrezima se ne razlikuje značajno u odnosu na kontrolnu grupu. Kod primene ciklofosfamida, nakupljanje  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA se značajno povećava u bubrezima. Pretpostavlja se da ciklofosfamid dovodi do oštećenja bubrega, pri čemu je ekskrecija ovog radiofarmaceutskog leka smanjena. Ovi rezultati su u saglasnosti sa podacima iz literature [11,12].

$^{99m}\text{Tc}$ -DPD se koristi za scintigrafiju kostiju, jer se vezuje za hidroksiapatit kostiju. Kod životinja tretiranih metotretksatom i ciklofosfamidom povećava se nakupljanje  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD u kostima, ali i u mišićima. Kako metotretksat oštećuje kosti i meko tkivo, povećano nakupljanje ovog radiofarmaceutskog leka je i očekivano a i u skladu je sa podacima iz literature [13-16]. Pretpostavlja se da je porast nakupljanja  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD u ciljnim organima kod životinja, tretiranih ciklofosfamidom, posledica oštećenja tih organa primenjenim citostatikom. Porast nakupljanja u bubrezima je u saglasnosti sa podacima iz literature za  $^{99m}\text{Tc}$ -pirofosfat [17].

Rezultati nakupljanja  $^{99m}\text{Tc}$ -kalajnog koloida, koji se koristi u dijagnostičke svrhe za scintigrafiju jetre, pokazali su da metotretksat smanjuje nakupljanje ovog radiofarmaceutskog leka u jetri, a povećava njegovo nakupljanje u crevima. Pretpostavlja se da je promenjeno biološko ponašanje radiofarmaceutskog leka u odnosu na njegovu uobičajenu kinetiku posledica oštećenja jetre, bubrega i gastrointestinalnog trakta usled primene metotreksata, što je i u saglasnosti sa podacima iz literature [17]. Pretpostavlja se da je povećanje nakupljanja u plućima posledica agregacije čestica  $^{99m}\text{Tc}$ -kalajnog koloida u makroagregate [18]. Ciklofosfamid značajno smanjuje nakupljanje ovog radiofarmaceutskog leka u plućima, što je posledica oštećenja plućnog parenhima izazvana ovim citostatikom. Ovi rezultati su u saglasnosti sa podacima iz literature za interakciju mitimicina-C i  $^{99m}\text{Tc}$ -fitata [19].

$^{99m}\text{Tc}$ -MAA se koristi u medicini za perfuzionu scintigrafiju pluća [13]. Primenom metotreksata i ciklofosfamida se statistički značajno smanjuje nakupljanje  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA u plućima. Pretpostavlja se da je to posledica oštećenja plućnog parenhima izazvanog ovim citostaticima [20-22].

### Zaključak

Citostatici metotretksat i ciklofosfamid, koji se koriste u hemioterapiji karcinoma, imaju značajan uticaj na biokinetiku radiofarmaceutskih lekova. Povećano nakupljanje radiofarmaceutskog leka u drugim organima sem ciljnog, dovodi do povećanja efektivne doze u njima, ali dovodi u pitanje i kvalitet snimka, pa najčešće pacijenti ponovo primaju radiofarmaceutski lek. To dovodi do povećane efektivne doze u celom telu pacijenta. Zbog toga je veoma bitno da se kod svih pacijenata koji se podvrgavaju nuklearnomedicinskom pregledu, proveriti prethodna terapija lekovima i odrede svi faktori koji mogu da utiču na selektivnost, tj. na specifičnu biolokalizaciju radiofarmaceutskog leka kod pacijenta.



## Literatura

- Đokić D. Radiofarmaceutici sa tehnecijumom-99m za in vivo dijagnostiku. *Med Pregl* 2005;58(3-4):180-4.
- Vučina J, Han R. Primena radionuklida u terapiji. *Med Pregl* 2001;54(5-6):245-50.
- Đozić J, Bogdanović J. Savremeni dijagnostičko-terapijski pristup u lečenju invazivnih tumora mokraćne bešike. *Med Pregl* 2005;58(9-10):465-71.
- Borota R, Stefanović Lj. *Nuklearna medicina*. Novi Sad: Medicinski fakultet; 1992.
- Yurekli Y, Unak P, Ertay T, Biber Z, Medine I, Teksoz S. Radiopharmaceutical model using  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI to evaluate amisfostine protection against doxorubicin cardiotoxicity in rats. *Ann Nucl Med* 2005;19:197-200.
- Moreno SRF, Silva ALC, Diré G, Honeycut H, Carvalho JJ, Nascimento AL, et al. Effect of oral ingestion of an extract of the herb *uncaria tomentosa* on the biodistribution of sodium pertechnetate in rats. *Braz J Med Biol Res* 2007;40(1):77-80.
- Cox PH. The influence of drugs on the biodistribution of radiopharmaceuticals. In: Cox PH, eds. *Radiopharmacy and Radiopharmacology*, Yearbook 3. London: Gordon and Breach Science Publishers; 1988. p. 17-40.
- Hesslewood S, Leung E. Drug's interaction with radiopharmaceuticals. *European J Nucl Med* 1994;21:342-56.
- Sampson CB, Cox PH. Effect of patient medication and other factors on the biodistribution of radiopharmaceuticals. In: Sampson CB, ed. *Textbook of radiopharmacy: theory and practice*. 7th ed. Amsterdam: Gordon and Breach Science Publishers; 1994. p. 215-27.
- PDR Drug information. Available from: <http://www.drugs.com/searchinternet.html> [04 May 2004]
- Matos DMM, Gomes ML, Freitas RS, Boasquevisque EM, Cardoso VN, Paula EF, et al. The effect of vincristine on the biodistribution of technetium-99m DTPA, GHA and DMSA in Balb/c female mice. *J Nucl Med Tech* 2000;28:271-4.
- Matos DMM, Gomes ML, Freitas RS, Bernardo-Filho M. Model to evaluate the toxic effect drugs in the mass of organs in the distribution of radiopharmaceuticals in mice. *Mutat Res* 2000;496:137-43.
- Saha BG. *Fundamentals of nuclear pharmacy*. 5th ed. New York: Springer-Verlag; 2004.
- Zunker I, Charkes ND, Seidmon EJ, Maurer AH. Soft-tissue uptake of technetium-99m-MDP after prostate cryoablation. *J Nucl Med* 1997;38:525-8.
- Ilknur A, Suna O. Cutaneous malignant melanoma showing extraosseous accumulation of  $^{99m}\text{Tc}$  MDP in a metastatic inguinal lymph node on bone scintigraphy. *Clin Nucl Med* 2007;32(11):896-7.
- Deise MMM, Diré GF, Lima RC, Almeida ACC, Bellucio D, Azevedo CSS, et al. The consequences of the effects of the chemotherapeutic drug (vincristine) in organs and the influence on the bioavailability of two radio-biocomplexes used for bone evaluations in balb/c female mice. *Afr J Biotechnol* 2009;8(23):6724-30.
- Lutrin CL, McDougall IR, Goris ML. Intense accumulation of  $^{99m}\text{Tc}$  pyrophosphate in the kidneys of children treated with chemotherapeutic drugs for malignant disease. *Radiology* 1978;128:165-7.
- Shim KM, Kim SE, Moon C, Kim SH, Bae CS, Han HJ, et al. A detailed examination of pulmonary uptake of ( $^{99m}\text{Tc}$ -Tin) colloid in healthy mature miniature pigs. *In Vivo* 2009;23(4):551-4.
- Gomes ML, Braga ACS, Mattos DMM, Freitas RS, Paula EF, Bezerra JRAC, et al. Effect of mitomycin-C on the bioavailability of the radiopharmaceutical  $^{99m}\text{Tc}$ -phytic acid in mice: a model to evaluate the toxicological effect of a chemical drug. *J Appl Toxicol* 2002;22:85-7.
- Taki J, Sumiya H, Higuchi T, Tsuchiya H, Takazawa K, Tomita K, et al. Prediction of myocutaneous adverse side effect due to intra-arterial chemotherapy by intra-arterial  $^{99m}\text{Tc}$ -macroaggregated albumin administration in patients with bone and soft-tissue tumors. *J Nucl Med* 2002;43(11):1452-6.
- Mahajan H, Mohan P. Alteration of the organ uptake of the  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA, induced by radiotherapy and chemotherapy. *Internet J Nucl Med* 2008;5(1).
- Cohen DA, Kemeny EN. An update on hepatic arterial infusion chemotherapy for colorectal cancer. *The Oncologist* 2003;8(6):553-66.

## Summary

*In the rats treated with methotrexate sodium, there was a higher uptake of  $^{99m}\text{Tc}$ -meso-2,3-dimercaptosuccinic acid in the bones, stomach and intestine, a higher uptake of  $^{99m}\text{Tc}$ -2,3-dicarboxypropane-1,1-diphosphonic acid in the bones, intestine, blood and muscle, a lower uptake of  $^{99m}\text{Tc}$ -tin colloid in the liver and a lower accumulation of  $^{99m}\text{Tc}$ -macroaggregated albumin in the lungs. Cyclophosphamide-treated animals showed enhanced uptake of  $^{99m}\text{Tc}$ -meso-2,3-dimercaptosuccinic acid in the kidneys, a twofold enhanced uptake of  $^{99m}\text{Tc}$ -2,3-dicarboxypropane-1,1-diphosphonic acid in all organs except the stomach, a decreased uptake of  $^{99m}\text{Tc}$ -tin colloid in the lungs, spleen and kidneys and a significantly decreased uptake of  $^{99m}\text{Tc}$ -macroaggregated albumin in the lungs.*

## Conclusion

*These results confirm that both methotrexate sodium and cyclophosphamide may alter the organ uptake of  $^{99m}\text{Tc}$ -radiopharmaceuticals in experimental animals.*

## Introduction

*This study was aimed at investigating the influence of certain cytotoxic drugs on the organ uptake of the following  $^{99m}\text{Tc}$ -radiopharmaceuticals:  $^{99m}\text{Tc}$ -2,3-dicarboxypropane-1,1-diphosphonic acid,  $^{99m}\text{Tc}$ -meso-2,3-dimercaptosuccinic acid,  $^{99m}\text{Tc}$ -tin colloid and  $^{99m}\text{Tc}$ -macroaggregated albumin. Methotrexate sodium and cyclophosphamide were used as models to evaluate these effects.*

## Material and methods

*Two groups of healthy male Wistar rats were treated separately by oral application of the drugs for 7 days. On the eighth day, each of the  $^{99m}\text{Tc}$ -radiopharmaceuticals was applied in a separate group of treated animals. They were sacrificed at different time intervals and the radioactivity in the organs of interest was measured. The organ uptake of the  $^{99m}\text{Tc}$ -radiopharmaceuticals in an additional control group of animals was also studied.*

## Results

*The results obtained showed an alteration in the organ uptake of  $^{99m}\text{Tc}$ -radiopharmaceuticals in animals treated with cytotoxic drugs.*

**Key words:** Technetium-99m; Labelling; Radiopharmaceutical; Cytotoxic drugs; Alternation; Animal model

Rad je primljen 2. III 2009.

Prihvaćen za štampu 11. IV 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:11-12:758-762.

Medicinski fakultet Novi Sad

Originalni naučni rad

*Original study*

UDK 811.111'276.6:61-057.875

DOI: 10.2298/MPNS1012763M

## TIPČNE GREŠKE U IZGOVORU STRUČNE MEDICINSKE TERMINOLOGIJE ENGLESKOG JEZIKA KOJE PRAVE STUDENTI PRVE I DRUGE GODINE MEDICINE NA MEDICINSKOM FAKULTETU U NOVOM SADU

*TYPICAL ERRORS IN PRONOUNCING MEDICAL ENGLISH TERMINOLOGY MADE BY FIRST AND SECOND YEAR STUDENTS OF MEDICINE AT THE MEDICAL SCHOOL OF NOVI SAD UNIVERSITY*

Zoran MAROŠAN i Vuk MARKOVIĆ

**Sažetak** – Rad se bavi tipičnim greškama uočenim tokom nastave engleskog jezika za studente medicine na Medicinskom fakultetu u Novom Sadu. U radu su predstavljeni rezultati kontinuiranog praćenja rada studenata za vreme nastave engleskog jezika tokom trogodišnjeg perioda, a prikazane su greške uočene na fonološkom nivou. Autori su izvršili klasifikaciju grešaka prema tipu grešaka, ponudili su analizu uzroka i predložili pedagoške metode za njihovo prevazilaženje.

**Ključne reči:** ESP; Fonologija; Medicinski engleski; Greške u izgovoru

### Uvod

Prilikom kreiranja nastavnog plana i programa učenja engleskog kao jezika struke nameće se pitanje: Koje su razlike između stručnog engleskog jezika (ESP) i engleskog jezika kao stranog jezika (ESL), ili drugim rečima opšteg engleskog jezika?

Jedna od najvažnijih razlika krije se u samim studentima i svrsi nastave. Drugim rečima, nastavu stručnog engleskog jezika pohađaju oni studenti koji već imaju određeno predznanje iz jezika, i to najčešće srednjeg ili višeg nivoa, da bi mogli da ostvare komunikaciju u svojoj profesionalnoj oblasti ili delatnosti, dok nastavu opšteg engleskog jezika pohađaju studenti od početnih do najviših nivoa radi ovladavanja jezičkim veštinama potrebnim za svakodnevnu komunikaciju i opštu upotrebu [1].

U nastavi ESP podrazumeva se određeni nivo jezičke kompetencije i vladanje jezičkim veštinama koje su neophodne da bi se počelo sa izučavanjem jezika određene stručne oblasti. Dakle, poznavanje ESL je nužno za učenje ESP, što se u našem slučaju odnosi na medicinu. „Nastava ESP je fokusirana na stvarno okruženje studenata i njihove potrebe i deo je tematike stručne oblasti koja je glavni predmet njihovog izučavanja” [1].

Profesionalna usmerenost studenata predstavlja značajan faktor motivacije u učenju ESP, jer im pruža priliku da primene znanja stečena na časovima stručnog engleskog jezika na oblast kojom se bave. Pored toga, ona ima i povratno dejstvo: stvaranje veće motivacije za ovladavanje jezikom u opštem smislu.

Medicina je jedna od retkih ljudskih delatnosti u kojima precizna i tačna komunikacija ima toliko važnu ulogu da bi u slučaju njenog izostanka došlo do pogubnih posledica. Kao kad su u pitanju i mnoge druge nauke u „medicini engleski jezik predstavlja univerzalni jezik struke” [2]. Baš zbog toga, važno je tokom nastave stručnog medicinskog engleskog jezika raditi na ot-

klanjanju svih jezičkih nedoumica i grešaka kako bi se komunikacija podigla na viši nivo i izbegli mogući nesporazumi.

U terminologiji medicinskog engleskog jezika postoji niz reči i izraza koji su veoma slični, a ipak se bitno razlikuju. Njihova pravilna upotreba, kao i nijanse u značenju mogu biti od vitalnog značaja. Pravilna upotreba stručnog medicinskog vokabulara podrazumeva više aspekata: pravilno razumevanje, pravilan izgovor, pravilnu upotrebu reči u odgovarajućem kontekstu i poznavanje pravopisa.

Ovaj rad se zasniva na kontinuiranom praćenju rada studenata medicine na Medicinskom fakultetu u Novom Sadu u periodu od 2006. do 2009. godine, tokom kojeg su uočene i zabeležene njihove najčešće greške u stručnom vokabularu kad su u pitanju fonologija, morfologija, leksika i ortografija.

Iako je istraživanje urađeno na svim nivoima, u ovom radu prikazani su rezultati koji se odnose na greške fonološkog tipa.

Cilj ovoga rada bio je da se uoče i utvrde najčešće greške u izgovoru stručnog medicinskog vokabulara koje prave studenti prve i druge godine medicine na Medicinskom fakultetu u Novom Sadu i da se ukaže na uzroke i moguće načine njihovog prevazilaženja tokom nastavnog procesa.

Kad je u pitanju ESP, u srpskom kao i u engleskom jeziku najveći broj reči koje se koriste u medicini ima latinsko ili grčko poreklo, međutim, u fonološkom pogledu postoje značajne razlike između srpskog i engleskog jezika: latinske i grčke reči su prilagođene fonološkom sistemu tih jezika. U srpskom jeziku ima 5 samoglasnika i 25 suglasnika, dok u engleskom jeziku postoji 12 samoglasnika, 8 diftonga i 24 suglasnika. U srpskom jeziku svako slovo predstavlja jedan glas, dok u engleskom ima 26 slova i 44 glasa. Pored toga, fonološke sisteme dva jezika karakterišu i različiti akcentni sistemi i pravila o mestu akcenta u reči. Dok je ak-



**Skraćenice**ESP – *English for Specific Purposes* – engleski kao jezik strukeESL – *English as a Second Language* – engleski kao strani jezikRP – *Received Pronunciation* – standardni britanski izgovor**Tabela 1.** Reči grčkog i latinskog porekla u kojima se prenosi izgovor iz maternjeg srpskog jezika**Table 1.** Words of Greek and Latin origin whose incorrect pronunciation is due to negative transfer from the students' native Serbian language

Reč Word	Pravilan izgovor Correct Pronunciation	Nepravilan igovor Incorrect Pronunciation
alveolus	/æ'viələs/	/ʻalveəla/
anabolism	/ə'næbəlɪzəm/	/ʻana,bəlɪzəm/
aorta	/ei'ɔ:rtə/	/a'ɔ:rtə/
bacterium	/bæk'tɪəriəm/	/ʻbakteria/
biceps	/ʻbaɪseps/	/ʻbitsəps/
cervical	/sə'vaɪkəl 'sə:vɪkəl /	/ʻtservikal/
chromosome	/ʻkrəʊməsəm/	/ʻhrəməzəm/
clavicle	/ʻklævɪkl/	/ʻklə'vɪkjula/
diabetes	/,daɪə'bi:ti:z/	/,dɪjabetes/
diaphysis	/,daɪ'æfəsɪs/	/ʻdiafizis/
diarrhea	/,daɪə'riə/	/,dɪə'rea/
diastole	/,daɪ'æstəli/	/ʻdiastola/
endoplasmic	/,endəu'plæzmɪk/	/endəu.plæz'metik/
femur	/ʻfi:mər/	/ʻfemur/
gingiva	/dʒɪn'dʒaɪvə/	/ʻgɪn.gi:və/
hepatitis	/,hepə'taɪtɪs/	/,hepə'tɪtɪs/
herpes	/ʻhɜ:pɪ:z/	/ʻherpes/
iodine	/ʻaɪədaɪn/	/ʻijədi:n/
mandible	/ʻmændɪbl/	/man'dɪbjula/
meningitis	/,menin'dʒaɪtɪs/	/,menin'gi:tɪs/
metabolism	/mə'tæbəlɪzəm/	/ʻmeta,bəlɪzəm/
mitochondrion	/,maɪtə'kɒndrɪən/	/ʻmitohəndria/
pleura	/ʻpluərə/	/ʻpleurə/
sympathetic	/,sɪmpə'tetɪk/	/,sɪm'petɪk/
testosterone	/tes'tɒstərɒn/	/ʻtestostərɒn/
urethra	/juə'ri:θrə/	/u'retrə/
vagina	/və'dʒaɪnə/	/ʻva.gina/
varicella	/,vəri'selə/	/,vari'tjelə/
vena cava	/ʻvi:nə 'keɪvə/	/ʻvena 'kava/

cenat u srpskom jeziku tonski, u engleskom on zavisi od intenziteta, trajanja i visine tona [3].

**Tabela 2.** Greške nastale usled nepoznavanja fonotaktičkih pravila**Table 2.** Errors due to the lack of knowledge of phonotactic rules

Reč Word	Pravilan izgovor Correct Pronunciation	Nepravilan igovor Incorrect Pronunciation
diaphragm	/daɪəfræm/	/dɪəfræm/
knee	/ʻni:/	/ʻkni:/
pneumonia	/,nju:'məʊnɪə/	/ʻpneumonija/
psychiatry	/sai'kaɪətri/	/psi'hiətri psi'hajətri/
ptyalin	/ʻtaɪələn/	/ʻptialin/
thumb	/ʻθʌm/	/ʻθhʌmb/
womb	/ʻwu:m/	/ʻvumb/
wrist	/ʻrɪst/	/ʻvrɪst/

Uzevši u obzir najvažnije razlike između fonološkog sistema dva jezika, radi lakšeg sagledavanja grešaka potrebno ih je razvrstati u nekoliko podtipova

**Tabela 3.** Greške usled razlika u fonemskom inventaru dva jezika**Table 3.** Errors due to difference in the phonemic inventory of the two languages

Reč Word	Pravilan izgovor Correct Pronunciation	Nepravilan izgovor Incorrect Pronunciation
method	/ʻmeθəd/	/ʻmetəd/
theoretical	/θə'retɪkl/	/tɪə'retɪkl/
wound	/ʻwu:nd/	/ʻvu:nd/
placenta	/plə'sentə/	/plə'tsentə/
breathe	/ʻbri:ð/	/ʻbri:d/
oncology	/ɒŋ'kɒlədʒi/	/ɒn'kɒlədʒi/

va u zavisnosti od uzroka zbog kojih nastaju, kao i načina njihovog prevazilaženja. Ujedno, ne treba zaboraviti ni ortografiju, koja bitno utiče na izgovor, posebno kad je u pitanju nepoznati vokabular.

**Tabela 4.** Greške u zavisnosti od vrste reči: odnos glagol, pridev – imenica**Table 4.** Errors due to difference in words regarding the part of speech: verb-noun, adjective - noun

Reč Word	Izgovor - glagol Pronunciation - verb	Izgovor – imenica Pronunciation – noun
descend	/di'send/	
descent		/di'sent/
diagnose	/ˈdaɪəɡnəʊz/	
diagnosis		/,daɪəɡ'nəʊsɪs/
discharge	/dɪs'tʃɑ:dʒ/	/ˈdɪstʃɑ:dʒ/
envelop	/ɪn'veləp/	
envelope		/ˈenvələʊp/
increase	/ɪn'kri:s/	/ˈɪnkri:s/
decrease	/di'kri:s/	/ˈdi:kri:s/
process	/prə'ses/	/ˈprəʊses 'prɔ:ses/
Reč Word	Izgovor (pridev) Pronunciation - adjective	Izgovor (imenica) Pronunciation – noun
afferent	/ˈæfərənt/	
efferent	/ˈefərənt/	
excess	/ˈekses/	/ɪk'ses/
minute	/maɪ'nju:t/	/ˈmɪnət/
plasm		/ˈplæzəm/
plasma		/ˈplæzmə/

**Tabela 5.** Greške usled interferencije drugih reči**Table 5.** Errors due to the interference of other words

Reč Word	Pravilan izgovor Correct Pronunciation	Nepravilan izgovor Incorrect Pronunciation
alimentary	/,æli'mentəri/	/,elə'mentəri/
lie	/ˈlaɪ/	/ˈlei/
lay	/ˈlei/	/ˈlaɪ/
rise	/raɪz/	/reɪz/
raise	/reɪz/	/raɪz/
sheath	/ʻʃi:θ/	/ʻʃi:t/
sweat	/ʻswet/	/ʻswi:t/
tract	/ʻtrækt/	/,træk/

Izgovor prikazan u tabelama u ovom radu rađen je prema rečniku izgovora *Longman Pronunciation Dictionary* autora J. C. Wellsa. [5]

**Materijal i metode**

U pripremi istraživanja, njegovom sprovođenju, obradi i analizi potreba i podataka učestvovala su dva

predavača engleskog jezika na Medicinskom fakultetu u Novom Sadu. Istraživanje je obuhvatilo prvu i drugu godinu studija medicine na Medicinskom fakultetu u periodu od oktobra 2006. do juna 2009. godine.

Pre nego što je istraživanje započeto, pristupili smo analizi neophodne stručne terminologije koju studenti treba da usvoje. Napravljen je spisak od preko 300 stručnih medicinskih termina, kao i termina iz opšteg engleskog jezika koji se često koriste u medicinskoj struci. Odabrane termine smo razvrstali po kriterijumima fonologije, morfologije, leksike i ortografije.

Na nivou fonologije, koji predstavlja okosnicu ovog rada, izabrali smo stotinak najfrekventnih reči za koje smo, na osnovu ranijeg iskustva u nastavi ESP znali da mogu predstavljati poteškoću u izgovoru i razvrstali ih u nekoliko podtipova.

U sledećoj fazi pristupili smo realizaciji na osnovu analize i pripremljenog materijala. Prvo su putem grafoskopa ili ispisivanjem reči na tabli prikazivani najvažniji stručni termini, a zatim se pristupalo uvežbavanju njihovog izgovora, pojedinačno i grupno. Tom prilikom smo se koristili audio-oralnom metodom. Studentima su puštani snimci pravilnog izgovora izvornih govornika engleskog jezika, kao i snimljeni tekstovi koji sadrže obrađeni vokabular.

## Rezultati

Na osnovu sistematskog i kontinuiranog praćenja procesa usvajanja i poznavanja izgovora reči engleskog jezika studenata prve i druge godine medicine, uspeli smo da uočimo najčešće tipove grešaka koje studenti prave na ovom nivou kad je u pitanju stručna medicinska terminologija i terminologija iz ESL koja je usko povezana sa strukom. Tom prilikom smo izdvojili 67 reči koje su najkarakterističnije kad je u pitanju pogrešan izgovor. Kao model za pravilan izgovor engleskog jezika izabran je standardni britanski izgovor (*Received Pronunciation – RP*) pošto je to model koji je prevashodno zastupljen u nastavi engleskog jezika i u većini relevantnih rečnika i udžbenika. Analiza rezultata pokazala je da postoji nekoliko tipova grešaka na osnovu čega smo izvršili klasifikaciju u pet grupa:

### 1. Prva grupa

Greške u izgovoru reči latinskog i grčkog porekla do kojih dolazi zbog negativnog transfera usled prisustva ekvivalentnih reči u maternjem srpskom jeziku koje su prilagođene fonološkim pravilima srpskog jezika.

### 2. Druga grupa

Greške do kojih dolazi zbog nepoznavanja fonotaktičkih pravila engleskog jezika i prenošenje konsonantskih grupa koje su dozvoljene u srpskom jeziku, a u engleskom ne mogu postojati iako se javljaju u ortografskom obliku.

### 3. Treća grupa

Greške u izgovoru do kojih dolazi usled negativnog transfera iz maternjeg jezika zbog razlike u fonološkim sistemima.

### 4. Četvrta grupa

Reči koje se isto ili slično pišu, ali imaju različit izgovor u zavisnosti od toga koja su vrsta reči ili koje značenje imaju. Uočeno je da se ovakve reči često izgovaraju na isti način bez obzira na to kojoj vrsti reči pripadaju ili koje značenje imaju, što je uglavnom posledica razlike u fonološkom sistemima dva jezika.

### 5. Peta grupa

Greške u izgovoru do kojih dolazi usled negativnog transfera iz ranije usvojenog izgovora drugih engleskih reči koje imaju sličan izgovor ili usled pogrešno naučenog izgovora.

## Diskusija

Osnovni razlog zbog kojeg se prave greške ne samo u izgovoru stručnog vokabulara već i opšteg vokabulara engleskog jezika studenata kojima je maternji jezik srpski je u tome što se fonološki sistemi ova dva jezika bitno razlikuju kada su u pitanju izgovor i akcent. U engleskom jeziku ima veliki broj glasova, i suglasnika i samoglasnika, kojih nema u srpskom jeziku, a postoji i razlika u akcentima i mestu akcenta u reči. Pogrešna upotreba akcenta može dovesti do nesporazuma i u jednom i u drugom jeziku. Ovo je ujedno i uzročni faktor koji je prisutan u svim nabrojanim tipovima grešaka u izgovoru.

Do grešaka u izgovoru koje smo označili kao greške prvog tipa (**Tabela 1**) dolazi i zbog toga što se studenti sa većinom stručnih termina koji imaju latinsko i grčko poreklo prvo upoznaju u kontekstu svog maternjeg jezika, a tek nakon toga kroz nastavu medicinskog engleskog jezika. Pošto je latinski jezik u okviru stručne, i u jednom i u drugom slučaju, prilagođen glasovnom sistemu jezika u kojem se uči, očigledan je i negativan transfer izgovora stručnih termina koji je usvojen u maternjem srpskom jeziku na izgovor koji studenti imaju kada su u pitanju iste reči u engleskom jeziku, jer ono što se jednom nauči, teško je ponovo naučiti na drugi način.

Drugi tip greške (**Tabela 2**) pravi se zbog nepoznavanja fonotaktičkih pravila u engleskom jeziku, koja kažu da kada se određeni ortografski parovi nađu na početku (kn, pn, ps, wr) ili kraju reči (mb, gm) samo drugi glas biva izgovoren, što nije slučaj u srpskom jeziku.

Kod trećeg tipa (**Tabela 3**), najveći uzrok grešaka su velike sličnosti u izgovoru različitih reči koje govornici srpskog jezika teško prepoznaju, što je opet uslovljeno razlikama u fonologiji dva jezika. U pitanju je nepoznavanje razlika između sličnih glasova (a, æ, ə, ʌ, θ, t, ð).

Četvrti tip greške (**Tabela 4**) nastaje usled nepoznavanja razlike u izgovoru reči koje se isto ili slično pišu u zavisnosti od uloge i značenja koje imaju u rečenicima (glagol – imenica, pridev – imenica).

Do petog tipa greške (**Tabela 5**) dolazi usled negativnog uticaja ranijeg, tačno usvojenog izgovora reči koje se slično izgovaraju i pišu, ali imaju različiti

to značenje, kao i usled pogrešno usvojenog izgovora tih sličnih reči.

Tačnost i pravilnost u razumevanju i izgovoru stručnog medicinskog jezika predstavlja važnu jezičku veštinu i ima značajnu ulogu u komunikaciji u okviru struke. Nastavnik engleskog jezika kao jezika struke mora da povede računa o prepoznavanju i ispravljanju onih grešaka u izgovoru koje bi mogle da dovedu do većih nedoumica ili čak ozbiljnih posledica.

Pošto je fond časova engleskog medicinskog jezika relativno mali (60 časova u prvoj i 60 časova u drugoj godini studija medicine), potrebno je da nastavnik odredi prioritete kad su u pitanju fonološki, leksički, morfološki i ortografski nivoi. U fonološkom pogledu, ne treba insistirati na usvajanju savršenog standardnog britanskog izgovora, iako je on uzet kao uzor, jer to, na kraju krajeva i nije cilj nastave stručnog engleskog jezika, već treba nastojati da studenti usvoje onaj izgovor koji će biti razumljiv za sve ljude u struci koji vladaju engleskim jezikom. Dakle: „Mi ne govorimo ili pišemo nazavisno od drugih; mi govorimo i pišemo da bismo komunicira-

li, a da bismo bili sigurni da uspešno komuniciramo, moramo uzeti u obzir i one kojima se obraćamo [4]”.

Istraživanje koje smo sproveli, pomoglo nam je da odredimo najtipičnije greške u izgovoru medicinske terminologije na engleskom jeziku, da razumemo uzroke zbog kojih one nastaju i da, shodno tome, postavimo strategiju njihovog prevazilaženja.

### Zaključak

Uzimajući u obzir specifičnost struke u nastavi engleskog jezika, broj časova, nivo predznanja i jezičke veštine kojima studenti treba uspešno da ovladaju, u pogledu fonologije bi trebalo koristiti sledeće postupke i metode radi prevazilaženja tipičnih grešaka: a) upoznati studente sa osnovnim razlikama između fonoloških sistema dva jezika; b) predočiti im osnovna pravila izgovora engleskog jezika; c) ukazati im na uobičajene greške koje se prave u izgovoru stručne medicinske terminologije; d) uvežbavati sa njima izgovor onih reči ili parova reči čiji izgovor bi mogao bitno da utiče na značenje i komunikaciju; d) uputiti ih u samostalan rad uz pomoć kompjutera.

### Literatura

1. Fiorito L. Teaching english for specific purposes (ESP) 2005. Available from: [www.usingenglish.com](http://www.usingenglish.com)
2. Berghammer, G. Gained in translation, science at the multilingual crossroads. *J Med Writers Assoc* 2008;18(1):213-9.

3. Clark J, Yallop C. An introduction to phonetics and phonology. Oxford: Blackwell; 1990. p. 47.
4. Crystal D. English as a global language. Cambridge: Cambridge University Press; 1997. p. 10.

### Summary

#### Introduction

*This paper deals with typical errors on the phonological level made by first and second year medical students at Novi Sad University. It presents the results of a continuous survey conducted over a three-year period of teaching medical English. The aim of this study was to determine the most common pronunciation errors in medical English vocabulary, classify them into distinct types, and propose the teaching methods for overcoming them.*

#### Material and methods

*The authors first made a list of the most frequent medical words used at this level of study. They introduced them by means of audio-visual methods and conducted continual oral practice throughout the whole course.*

#### Results

*The recorded common pronunciation errors were classified into five types on account of the phonological and other factors which*

*cause them. The number of words selected in this paper totals to 67.*

#### Discussion

*Most of the recorded pronunciation errors are due to the differences between the two phonological systems. The previously acquired knowledge plays an important part as well as the competence level in general English. Other language skills and knowledge of phonological and orthographic rules are important factors as well.*

#### Conclusion

*A teacher of medical English should adjust his/her teaching methods to the needs of English for Specific Purposes. Medical students should practice pronunciation in class and learn the most important rules of English phonetics; they should also be instructed on how to use computer to improve their pronunciation.*

**Key words:** ESP; Phonology; Medical English; Pronunciation Errors.

Rad je primljen 22. XII 2009.

Prihvaćen za štampu 23. XII 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:11-12:763-766.

Zavod za javno zdravlje, Šabac<sup>1</sup>  
 Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet, Beograd<sup>2</sup>  
 Opšta bolnica, Šabac<sup>3</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
 UDK 616-022.1:[614.2:616.6  
 DOI: 10.2298/MPNS1012767R

## UČESTALOST BOLNIČKIH INFEKCIJA NA ODELJENJU UROLOGIJE

### FREQUENCY OF HOSPITAL INFECTIONS AT DEPARTMENT OF UROGOLY

Violeta RAKIĆ<sup>1</sup>, Ljiljana MARKOVIĆ DENIĆ<sup>2</sup> i Milomir MAKSIMOVIĆ<sup>3</sup>

**Sažetak** – Cilj ovog rada bio je da se odredi učestalost i najčešće lokalizacije bolničkih infekcija na Odeljenju urologije Opšte bolnice u Šapcu. Prospektivnom studijom svakodnevno su tokom 12 meseci praćeni svi hospitalizovani pacijenti. Dijagnoza bolničkih infekcija postavljena je na osnovu poznatih definicija. Ukupno 94 pacijenta imalo je 122 bolničke infekcije. Stopa incidencije pacijenata sa bolničkim infekcijama iznosila je 17,3%, stopa incidencije infekcija 22,4%, a stopa incidencije na 1.000 pacijenata – dana hospitalizacije iznosila je 12,4%. Infekcije mokraćnog sistema činile su 69,7%, infekcije operativnog mesta 27% i sepsa 3,3%. Stopa incidencije pacijenata sa infekcijom mokraćnog sistema iznosila je 14,7%, a stopa incidencije infekcija mokraćnog sistema 15,6%. Stopa infekcija kod pacijenata sa plasiranim urinarnim kateterom (19,6%) bila je značajno viša od one kod pacijenata bez urinarnog katetera ( $p < 0,001$ ). Stopa incidencije infekcija operativnog mesta iznosila je 6,1%, a stopa incidencije infekcije krvi 0,7%. Zaključujemo da je visina stopa slična stopama u bolnicama koje tek započinju sistem nadzora nad bolničkim infekcijama.

**Ključne reči:** Bolničke infekcije; Urologija; Infekcije urinarnog trakta; Infekcije hirurške rane; Sepsa; Incidenca; Kateteri

#### Uvod

Bolničke infekcije (BI) predstavljaju veliki javnozdravstveni problem jer produžavaju hospitalizaciju pacijenata, dovode do komplikacija osnovne bolesti što može da poveća mortalitet pacijenata, a sve to rezultira povećanim troškovima lečenja. Svaki pacijent primljen u bolnicu je pod rizikom da dobije bolničku infekciju [1].

Učestalost BI je različita u razvijenim zemljama i zemljama u razvoju. U razvijenim zemljama sveta, stopa incidencija BI kreće se od 5 do 10%, a u zemljama u razvoju 25% ili čak i više [1]. Na odeljenjima urologije, kao i na ostalim odeljenjima bolnica, najčešća anatomska lokalizacija BI je infekcija mokraćnog sistema (IMS). Od ukupnog broja svih IMS, 80% su infekcije koje su udružene sa plasiranim urinarnim kateterom [2].

Prospektivnom kohortnom studijom na Urološkoj klinici u Nemačkoj, zapaženo je 42,1% infekcija mokraćnog sistema, 20,6% infekcija respiratornog trakta, 15,8% infekcija operativnog mesta (IOM) i 8,3% infekcija krvi [3].

Cilj ovog rada bio je da se sagleda učestalosti i najčešće lokalizacije BI na Odeljenju urologije Opšte bolnice u Šapcu.

#### Materijal i metode

Prospektivnom studijom incidencije svakodnevno su tokom 12 meseci (od 04.04.2006. do 04.04.2007. godine) praćeni svi pacijenti hospitalizovani duže od 48 sati na odeljenju urologije. Vršeni su svakodnevni epidemiološki nadzor nad pacijentima, kao i uvid u postojeću medicinsku dokumentaciju (istorije bolesti, temperaturne liste, laboratorijski nalazi, mikrobiološki nalazi i dr.), a uz pomoć lekara sa odeljenja.

Dijagnoza BI postavljena je na osnovu kriterijuma BI koji se primenjuju u našoj zemlji [4]. Sve registrovane bolničke infekcije su prema anatomskoj lokalizaciji svrstane u odgovarajuće grupe. Radi prikupljanja podataka o pacijentima i BI korišćen je, u tu svrhu ciljano napravljen, epidemiološki upitnik.

Opšte zdravstveno stanje pacijenta pre operacije predstavlja, takođe, jedan od faktora rizika za nastanak IOM. Za njegovu procenu koristi se skor ASA koji je uvelo Američko udruženje anesteziologa (*American Society of Anesthesiologists*) [5].

Svi upitnici su šifrirani, podaci o obeležjima kodirani, napravljena je baza podataka i izvršena kompjuterska obrada odgovarajućim statističkim tehnikama. Korišćen je softverski paket *SPSS 8.0 for Windows* [6].

Prvi deo analize podataka činila je deskripcija svih hospitalizovanih pacijenata (prema polu i uzrastu). Zatim je izračunata stopa incidencije pacijenata sa BI (jediniču posmatranja činio je pacijent sa bar jednom bolničkom infekcijom) kao i stopa incidencije BI, a takođe i stope incidencije najčešćih lokalizacija BI. Za imenilac su uzeti svi pacijenti lečeni na odeljenju urologije u periodu posmatranja, a takođe je korišćen i koncept osobe–vreme izloženosti riziku (istovremeno posmatranje svih pacijenata i dužine hospitalizacije svakog, kao i dužine nošenja urinarnog katetera). Pri izračunavanju stopa incidencije IOM, u imeniocu su posmatrani samo operisani pacijenti. Statistička značajnost varijabli procenjivana je  $\chi^2$  testom i t-testom. Takođe je urađena univarijantna logistička regresija. Za zavisno promenljivu veličinu uzeta je pripadnost grupi (pacijenti sa ili bez BI), a za nezavisne sve ostale varijable.

#### Rezultati

U periodu od 04. 04. 2006. do 04. 04. 2007. godine, 595 pacijenata bilo je hospitalizovano duže od 48 h na Odeljenju urologije Opšte bolnice Šabac. Od



**Skraćenice**

- BI – bolničke infekcije  
 IMS – infekcije mokraćnog sistema  
 IOM – infekcije operativnog mesta

ukupnog broja hospitalizovanih pacijenata, njih 23 (3,9%) primljeno je na Odeljenje urologije sa drugih odeljenja Bolnice i to: 15 (2,5%) sa Odeljenja interne medicine, 3 (0,5%) sa Odeljenja hirurije, po dvoje (0,3%) sa Odeljenja neurologije i pneumoftizologije i jedan pacijent (0,2%) sa Odeljenja fizikalne medicine.

U toku istraživanja bilo je hospitalizovano 69,4% (413/595) muškaraca i 30,6% (182/595) žena. Odnos polova iznosio je 2,3 u korist muškaraca. Najmlađi hospitalizovani pacijent imao je 3 godine, a najstariji 88 godina ( $X=60,1$ ;  $SD=20,2$ ;  $MED=67$ ). Pol i uzrast svih hospitalizovanih pacijenata prikazani su na **Tabeli 1**.

**Tabela 1.** Pol i uzrast hospitalizovanih pacijenata  
**Table 1.** Gender and age of hospitalized patients

Uzrast Age	Pol/Gender				Ukupno/Total	
	Muški/Male		Ženski/Female		Broj Number	%
	Broj/Number	%	Broj/Number	%		
0-18	51	12,3	0	0	51	8,6
19-64	137	33,2	73	40,1	210	35,3
≥65	225	54,5	109	59,9	334	56,1
<b>Ukupno/Total</b>	<b>413</b>	<b>100</b>	<b>182</b>	<b>100</b>	<b>595</b>	<b>100</b>

Dijagnoze na prijemu svrstane su u tri grupe: oboljenja gornjeg urotrakta, oboljenja donjeg urotrakta i oboljenja prostate i polnih organa. Najveći broj pacijenata je na prijemu imao oboljenja gornjeg urotrakta (42,2%). Oboljenja donjeg urotrakta imalo je 20,2%, a oboljenja prostate i polnih organa 37,6%.

Od ukupnog broja hospitalizovanih, 51 pacijent je bio mlađi od 18 godina i oni nisu imali bolničkih infekcija, tako da se dalja obrada podataka odnosila samo na odrasle, tj. na 544 pacijenta (**Tabela 2**).

**Tabela 2.** Bolničke infekcije u odnosu na infekcije na prijemu  
**Table 2.** Hospital infections in relation to the infection on admission

Infekcije na prijemu Infection on admission	Bolnička infekcija Broj(%) Hospital infections/Number (%)		Ukupno Total
	Ne/No	Da/Yes	
Ne/No	382 (84,9)	75 (79,8)	457 (84)
Da/Yes	68 (15,1)	19 (20,2)	87 (16)
<b>Ukupno/Total</b>	<b>450 (100)</b>	<b>94 (100)</b>	<b>544 (100)</b>

$\chi^2=1,51$   $p>0,05$

Od ukupnog broja odraslih pacijenata bilo je 66,5% (362/544) muškaraca i 33,5% (182/544) žena. Odnos polova iznosio je 1,9 u korist muškaraca. U uzrastu 19-64 godine starosti bilo je 38,6% (210/544), a u uzrastu od 65 i više godina 61,4% (334/544) hospitalizovanih pacijenata.

Tokom posmatranog perioda, od 544 hospitalizovana pacijenta, 241 (44,3%) pacijent je bio operisan. Operaciju gornjeg urotrakta imalo je 11 (4,6%) pacijenata, operaciju donjeg urotrakta 61 (25,3%), operaciju prostate i polnih organa 138 (57,3%) a vaskularnu operaciju 31 (12,9%) pacijent.

Plasiran urinarni kateter imalo je 316 (58,1%) pacijenata, a ukupan broj dana nošenja urinarnog katetera za sve pacijente iznosio je 5 197 dana. Najkraće plasiran urinarni kateter iznosio je jedan dan, a naduže 79 dana ( $X=16,5$ ;  $SD=12,9$ ;  $MED=13$ ).

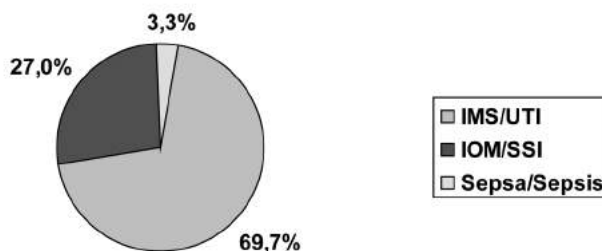
Najveća dužina hospitalizacije iznosila je 204, a najkraća pet dana. Srednja vrednost dužine hospitalizacije bila je 18,4 ( $SD=18,4$ ;  $MED=13$ ).

Od 544 hospitalizovana pacijenta tokom studije, njih 94 imalo je 122 bolničke infekcije, odnosno neki su pacijenti imali više od jedne infekcije. Tako je kod 64 ispitanika registrovana po jedna bolnička infekcija, kod 26 po dve, a samo kod dva pacijenta po tri BI.

Stopa incidencije pacijenata sa bolničkom infekcijom iznosila je 17,3% a stopa incidencije bolničkih infekcija 22,4%. Stopa incidencije bolničkih infekcija na 1 000 pacijenata – dana hospitalizacije iznosila je 12,4 (122/9.869).

Ukupan broj pacijenata sa infekcijom na prijemu bio je 87. Ove infekcije nisu imale karakter bolničkih. Međutim, 19 pacijenata je kasnije dobilo bolničku infekciju uzrokovanu drugim mikroorganizmom nego što je bio onaj na prijemu (**Tabela 2**). Primenom  $\chi^2$  testa nije dobijena statistička povezanost između infekcije na prijemu i pacijenata kod kojih je registrovana, odnosno kod kojih nije registrovana i BI u toku hospitalizacije ( $\chi^2=1,51$   $p>0,05$ ).

Procenat BI prema anatomskoj lokalizaciji prikazan je na **Grafikonu 1**. Najčešće su bile IMS (85), a zatim IOM (33), dok je infekcija krvi (sepsi) bilo četiri.



**Grafikon 1.** Učestalost bolničkih infekcija na Odeljenju urologije  
**Graph 1.** The prevalence of hospital infections at the Department of Urology

Infekcije mokraćnog sistema imalo je 80 pacijenata. Pet pacijenata imalo je po dve infekcije mokraćnog sistema, tako da je ukupan broj IMS iznosio 85. Stopa incidencije pacijenata sa infekcijom mokraćnog sistema iznosila je 14,7%, a stopa incidencije infekcija mokraćnog sistema 15,6%.

Od 80 pacijenata sa registrovanom IMS, 62 (77,5%) pacijenta su imala plasiran urinarni kateter. Stopa incidencije IMS kod pacijenata sa plasiranim urinarnim kateterom iznosila je 19,6% (62/316), a stopa incidencije IMS kod pacijenata bez plasiranog urinarnog katetera iznosila je 7,9% (18/228). Razlika je bila statistički značajna ( $\chi^2=14,5$   $p<0,01$ ). Stopa incidencije pacijenata sa IMS koji su imali plasiran urinarni kateter iznosila je 11,9 na 1 000 dana kateterizacije.

Kod jednog od 32 pacijenta sa IOM registrovane su dve infekcije, tako da je stopa incidencije pacijenata sa IOM iznosila 5,9%, a stopa incidencije IOM 6,1%.

Četiri pacijenta imalo je po jednu infekciju krvi. Stopa incidencije pacijenata sa infekcijom krvi, kao i stopa incidencije infekcije krvi iznosila je 0,7%.

### Diskusija

Bolničke infekcije na odeljenjima urologije predstavljaju značajan problem za pacijente koji su tamo hospitalizovani. One mogu da budu od vrlo lakih, kao što su bakteriurije do vrlo teških, kao što su sepsa. Kao i na svim drugim odeljenjima bolnica, najčešće su IMS.

Stope incidencije BI na odeljenjima urologije kreću se od 1% do 16% [2]. U nacionalnoj studiji incidencije BI na urološkim odeljenjima u Bugarskoj tokom osam godina (1982-1996), zapaženo je da je stopa incidencije bila 5%. Najčešće su bile zastupljene IMS i one su činile 81% svih BI [3]. U prospektivnoj studiji na Urološkoj klinici u Italiji sa oko 900 hospitalizovanih pacijenata i 1 250 operacija godišnje, stopa incidencije BI bila je 2,3%, odnosno 3,2 na 1 000 pacijenata – dana hospitalizacije [7]. Prospektivnom kohortnom studijom na Urološkoj klinici u Nemačkoj, tokom šest meseci, praćene su sve BI. Najčešće su bile infekcije mokraćnog sistema koje su činile 42% svih BI [8].

Prema rezultatima naše studije, stopa incidencije pacijenata sa bolničkom infekcijom iznosila je 17,3%, a stopa incidencije bolničkih infekcija 22,4%. Stopa incidencije bolničkih infekcija na 1 000 pacijenata – dana hospitalizacije iznosila je 12,4. Naši rezultati su slični rezultatima prospektivne kohortne studije izvedene 2005. godine u Opštoj bolnici u Užicu, gde je stopa incidencije BI iznosila 16,7 na 1 000 pacijenata – dana hospitalizacije. Najčešće infekcije po lokalizaciji bile su infekcije operativnog mesta (32,6%), infekcije mokraćnog sistema (23,5%) i infekcije krvi (7,1%) [9].

U našoj studiji najučestalije BI bile su IMS, koje su činile 69,7% svih infekcija. Stopa incidencije pacijenata sa IMS iznosila je 14,7%, stopa incidencije infekcije mokraćnog sistema 15,6%, a stopa incidencije IMS na 1000 dana-kateterizacije 11,9.

Generalno gledajući, IMS čine 30-50% svih BI [10], a oko 80% infekcija urinarnog trakta su infekcije udružene sa nošenjem urinarnog katetera [11]. Prema podacima nacionalnog sistema nadzora nad BI u SAD, IMS čine 36% svih BI [12].

Mali je broj objavljenih studija koje su pratile IMS na urološkim klinikama. U jednoj italijanskoj bolnici tokom šest meseci praćenja uroloških pacijenata zapaženo je da je stopa incidencije IMS iznosila 2,3%, a 3 na 1 000 pacijenata, dana nošenja urinarnog katetera [7]. Tokom trogodišnje studije na Urološkoj klinici u Spaniji u kojoj je bilo hospitalizovano 4 618, a operisano 3 096 pacijenata, ukupna incidenja BI iznosila je 6,1%, a IMS 3,4% [13]. U petogodišnjoj prospektivnoj studiji u jednoj bolnici u Francuskoj, praćeno je 10 000 pacijenata na urološkom odeljenju. Stopa incidencije IMS opala je u tom periodu sa 8,4% na 6,5%, a stopa na 1 000 dana – kateterizacije sa skoro 30 na 24 [14]. Viša stopa incidencije u našoj studiji od studije u Francuskoj, a niža kada se posmatra stopa u odnosu na broj dana nošenja

urinarnog katetera ukazuje na to da su kateteri u našoj sredini znatno duže plasirani. U ranijoj studiji sprovedenoj u Holandiji, stopa incidencije IMS na urologiji bila je znatno viša, 21,4% [15], mada nije navedeno koliki je procenat pacijenata nosio urinarni kateter, što svakako otežava poređenje sa našim rezultatima.

U našoj studiji, stopa incidencije pacijenata sa infekcijom operativnog mesta iznosila je 5,9%, a stopa incidencije infekcije operativnog mesta 6,1%.

Generalno gledajući, stope incidencije IOM na urološkoj hirurgiji nisu visoke, jer je urin sterilan [16]. Kako su urinarnе infekcije pre operacije a i urinarni kateteri faktori rizika za nastanak bolničkih infekcija mokraćnog sistema, neki autori navode i visoke stope incidencije IOM, preko 20% [17,18]. U studiji sprovedenoj u Japanu, stopa incidencije IOM na urologiji iznosila je 16,7%. U njoj je dokazano da su isti mikroorganizmi koji su preoperativno bili u urinu izazvali i IOM, tako da je bilo očigledno da su oni kontaminirali operativno polje i tako doveli do infekcije [19].

U studiji koja je trajala 9 godina u 187 centara na jugu Francuske, prosečna stopa incidencije IOM na odeljenjima urološke hirurgije iznosila je 3,7% [20]. Međutim, treba naglasiti da je Francuska prva zemlja u Evropi koja je još devedesetih godina prošlog veka uvela nacionalni nadzor nad bolničkim infekcijama, što je svakako uticalo na njihov pad. U ovom radu se navodi da su se stope IOM prosečno smanjivale za 5% tokom perioda praćenja i da je to bio rezultat dobro organizovane mreže nadzora nad BI u Južnoj Francuskoj.

U našoj studiji, stopa incidencije pacijenata sa infekcijom krvi iznosila je 0,7%, odnosno tri od četiri pacijenta su imala IMS uz sepsu, te se može smatrati da je sepsa nastala sekundarno, kao posledica urinarnе infekcije kod dva pacijenta kod kojih su isti mikroorganizmi nađeni i u urinu i u krvi. Kod trećeg pacijenta, sepsa je verovatno bila primarna, s obzirom da je dijagnoza obe infekcije postavljena istovremeno, a da su mikroorganizmi bili različiti.

U 20% do 30% svih pacijenata sa sepsom, osnovno oboljenje predstavlja infekcija urogenitalnog trakta. Kod pacijenata sa nozokomijalnom infekcijom mokraćnog sistema na urologiji, prevalencija urosepse je oko 12% [21], dok je na drugim odeljenjima znatno niža, oko 2% [22]. Poslednjih godina, stope incidencije sepsi su u porastu, ali je letalitet pacijenata smanjen, usled pravovremene i adekvatne terapije.

Razlike u visini stopa i u razvijenim zemljama su, svakako, uslovljene različitim periodima posmatranja, odnosno primeni mera prevencije, kao i boljoj edukaciji zdravstvenih radnika u pogledu bolničkih infekcija. Pored toga, značajno je napomenuti da je aktivni nadzor nad BI sa povratnom informacijom kliničarima, doprineo smanjenju incidencije infekcija [10].

### Zaključak

Najčešće bolničke infekcije navedene u našem radu bile su infekcije mokraćnog sistema i infekcije operativnog mesta. Stope zabeležene u našoj studiji slične su stopama u bolnicama koje tek započinju sistem nadzora nad bolničkim infekcijama.

## Literatura

- Centers for Disease Control and Prevention. 4th Decennial international conference on nosocomial and healthcare associated infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21(2):86-124.
- Grabe M. Controversies in antibiotic prophylaxis in urology. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23(Suppl 1):S17-23.
- Ribarova N, Doicheva V, Khristov K. Infections in urology departments. *Khirurgiia* 1998;51(1):41-6.
- Drndarević D, Janković S. Bolničke infekcije, definicije: priručnik 1. Beograd: Institut za zaštitu zdravlja Srbije "Dr Milan Jovanović-Batut"; 1998.
- Emori T, Culver D, Horan T, Jarvis W, White J, Olson D, et al. National nosocomial infections surveillance (NNIS): description on surveillance methods. *Am J Infect Control* 1991;19:19-35.
- National College Health Assessment. SPSS version 8. for Windows. Chicago: SPSS Incorporated; 2004.
- Agodi A, Barchitta M, Anzaldi A, Marchese F, Bonaccorsi A, Motta M. Active Surveillance of nosocomial infections in urologic patients. *Euro Uro* 2007;51:247-54.
- Wagenlehner F, Loibl E, Vogel H, Naber K. Incidence of nosocomial urinary tract infections on a surgical intensive care unit and implications for management. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28 (Suppl 1):S86-90.
- Mijović B, Janković S, Maksimović N, Marinković J. Risk factors for the development of hospital infections in the intensive care units. *Vojnosanit Pregl* 2005;62(4):265-71.
- Haley R, Culver D, White J, Morgan M, Emori T, Munn V, et al. The efficacy of infection control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol* 1985;121:182-205.
- Adukauskienė D, Cicinskaite I, Vitkauskienė A, Macas A, Tamosiunas R, Kinderyte A. Hospital-acquired urinary tract infections. *Medicina (Kaunas)* 2006;42:957-64.
- Greene L, Marx J, Oriola S. Guide to the elimination of catheter-associated urinary tract infections (CAUTIs): an APIC Guide. Washington: Elsevier; 2008.
- Ballesteros Diego R, Rebollo Rodrigo H, Gutiérrez Baños JL, et al. Nosocomial infection and infection of the surgical site in a third level hospital (2002-2005). *Actas Urol Esp* 2006;30(9):905-12.
- Merle V, Germain GM, Bugel H, et al. Nosocomial urinary tract infections in urologic patients: assessment of a prospective surveillance program including 10,000 patients. *Eur Urol* 2002;41(5):483-9.
- Westenfelder M, Rosset K, Pelz K. Development of nosocomial and iatrogenic urinary tract infections (UTI) following urological interventions: a prospective clinical study. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1987;104:59-63.
- Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. The hospital infection control practices advisory committee: guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:247-78.
- Richiter S, Lang R, Zur F, Nissenkorn I. Infected urine as a risk factor for postprostatectomy wound infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991;12:147-9.
- Greenstein A, Kaver I, Chen J, Matzkin H. Does preoperative nephrostomy increase the incidence of wound infection after nephrostomy? *Urology* 1999;53:50-2.
- Hamasuna R, Betsunoh H, Sueyoshi T, Yakushiji K, Tsukino H, Nagano M, et al. Bacteria of preoperative urinary tract infections contaminate the surgical fields and develop surgical site infections in urological operations. *Int J Urol* 2004;11(11):941-7.
- Couris CM, Rabilloud M, Ecochard R, Metzger MH, Caillat-Vallet E, Savey A, et al. Nine-year downward trends in surgical site infection rate in southeast France (1995-2003). *J Hosp Infect* 2007;67(2):127-34.
- Bjerkklund Johansen TE, Cek M, Naber K, Stratchounski L, Svendsen MV, Tenke P. Prevalence of hospital-acquired urinary tract infections in urology departments. *Eur Urol* 2007;51:1100-12.
- Bouza E, San Juan R, Munoz P, Voss A, Kluytmans J. A European perspective on nosocomial urinary tract infections II. Report on incidence, clinical characteristics and outcome (ESGNI-004 study). *Clin Microbiol Infect* 2001;7:532-42.

## Summary

The incidence rate of the patients with hospital infections was 17.3%, and the rate of the incidence of the infections 22.4%. The incidence rate by 1,000 patients-hospitalization days was 12.4. Out of the total number of infections, 69.7% were urinary tract infections, 27% surgical site infections and 3.3% sepsis. The incidence rate of the patients with urinary infections was 14.7% and the incidence rate of urinary infections 15.6%. The rate of urinary infections in the patients with urinary catheter (19.6%) was significantly higher than in those patients without urinary catheter ( $p < 0.001$ ). The rate of incidence of surgical site infections was 6.1% and the incidence rate of blood infections was 0.7%.

## Conclusion

The most common hospital infections in our work were urinary infections and surgical site infections. The rates recorded in our study are similar to those in the hospitals that have only started the surveillance of hospital infections.

## Introduction

At departments of urology, as well as other hospital departments, hospital infections represent an important problem. The objective of this work was to determine the frequency and the most common localizations of hospital infections at the Department of urology.

## Material and methods

All the patients hospitalized for longer than 48 hours at the Department of Urology, General hospital, Sabac were included in a prospective study of incidence in the period of 12 months. The everyday epidemiological surveillance was carried out, as well as the inspection of the existing medical files. The diagnosis of hospital infections was made on the basis of known definitions.

## Results

Ninety-four out of 554 hospitalized patients included in the research had 122 hospital infections. One hospital infection was recorded in 64 of those included in the research, whereas two and three infections were recorded in 26 and 2 patients, respectively.

**Key words:** Cross Infection; Urology; Urinary Tract Infections; Surgical Wound Infection; Sepsis; Incidence; Catheters

Rad je primljen 28. IX 2009.

Prihvaćen za štampu 4. IX 2010.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:11-12:767-770.



Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad

Originalni naučni rad

Original study

UDK 616-008:613.2]:577.112.34

DOI: 10.2298/MPNS1012771K

## FINANSIJSKA OPRAVDANOST ULAGANJA U SPECIJALNU ISHRANU OBOLELIH OD FENILKETONURIJE

### FINANCIAL JUSTIFICATION OF INVESTMENTS INTO SPECIAL DIET FOR PATIENTS WITH PHENYLKETONURIA

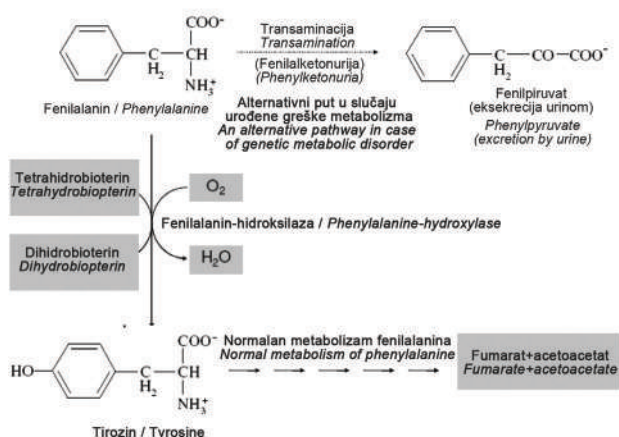
Georgios KONSTANTINIDIS, Dobrila RADOVANOV i Nada KONSTANTINIDIS

**Sažetak** – Fenilketonurija je urođena bolest metabolizma aminokiseline fenilalanina kod koje zbog metabolijskog bloka dolazi do nagomilavanja fenilalanina u krvi i tkivima. Osnova lečenja klasične fenilketonurije je sprovođenje striktno, doživotne, niskoproteinske dijeta, sa smanjenim unosom fenilalanina. Proteinske potrebe se zadovoljavaju iz proteinskih preparata koji ne sadrže fenilalanin. Dijetu je neophodno početi u prvim nedeljama života deteta i zato je potrebno rano dijagnostikovanje što se postiže skriningom. U radu su navedeni podaci o sprovođenju skrininga u Vojvodini kao i osnovne karakteristike dijete. Prikazan je način finansiranja specijalnih preparata koji se tokom vremena menjao. Prikazane su i tehničke i organizacione poteškoće u realizaciji ovog rada ali i to kako se kvalitetnom prevencijom teških posledica fenilketonurije i u zemljama sa malim izdvajanjima (u apsolutnim ciframa) može uštedeti nekoliko desetina puta više sredstava od uloženi.

**Ključne reči:** Fenilketonurija; Niskoproteinska dijeta; Fenilalanin; Finansijska konstrukcija

#### Uvod

Fenilketonurija (PKU) je urođena bolest metabolizma esencijalne aminokiseline fenilalanina (Phe) kod koje zbog metabolijskog bloka dolazi do prekida u hidroksilaciji i do nagomilavanja fenilalanina u krvi i tkivima. U normalnom metabolizmu hidroksilacijom fenilalanina on se razgrađuje na vodu i ugljen-dioksid pri čemu se stvara i neesencijalna aminokiselina tirozin tako da metabolijski blok, pored hiperfenilalaninemije dovodi i do smanjenja nivoa tirozina koji na taj način postaje uslovno esencijalna aminokiselina (**Slika 1**). U najvećem broju slučajeva uzrok ovog oboljenja je deficit enzima fenilalanin-hidroksilaze i to je klasična fenilketonurija koja se javlja kod 99%



**Slika 1.** Normalan metabolizam fenilalanina i u slučaju metabolijskog bloka

**Fig. 1.** Normal metabolism of phenylalanine even in a case of metabolic block

obolelih. U neuporedivo manjem broju slučajeva (oko 1%), metabolijski blok je uzrokovan deficitom koenzima, tetrahidrobiopterina (BH4) i tada govorimo o atipičnoj fenilketonuriji [1-3].

Hiperfenilalaninemija je odgovorna za pojavu simptoma i znakova bolesti. Najznačajnije su posledice visokih vrednosti fenilalanina u mozgu koje dovode do njegovog nepovratnog oštećenja, smetnji u razvoju nervnog sistema, a posledica je razvoj teške zaostalosti i u psihičkom i u fizičkom razvoju. Uvećan nivo fenilalanina u organizmu dovodi i do drugih znakova i simptoma bolesti (tremor, hipertoničnost, hiperrefleksija, konvulzije, poremećaji ponašanja, neprijatan miris). Zbog smanjene količine tirozina javlja se i poremećaj u stvaranju pigmenta kože tako da su nelečena deca svetle kose, svetlih očiju, često sa ekcematoznim promenama [1].

Opisani simptomi i znaci nisu prisutni na rođenju. Intrauterino fenilalanin se odstranjuje preko placente iz krvotoka fetusa tako da ova deca nakon rođenja izgledaju potpuno zdravo prvih nekoliko nedelja života. Iza toga se često javlja uporno povraćanje, nenapredovanje, gubitak telesne težine i hipotonija. Ukoliko se sa dijagnozom zakasni i lečenje se ne započne na vreme, posledice su teške i najvećim delom ireverzibilne [2].

Kao i većina urođenih metabolopatija i PKU se nasleđuje autozomno recesivno što znači da su roditelji kao zdravi heterozigoti pod rizikom od 25% da imaju bolesno dete, dok će 50% njihove dece biti zdravi nosioci mutiranog gena. Gen odgovoran za klasičnu fenilketonuriju (PAH gen) lociran je na hromozomu 12 (12q22-q24.1). Opisan je veliki broj mutacija, preko 500, tako da postoji velika genotipska heterogenost oboljenja [4,5].

Prosečna incidencija ovog oboljenja u Evropi je 1:10 000 dok je po našim podacima incidencija u



**Skraćenice**

PKU	– fenilketonurija
Phe	– fenilalanin
BH4	– tetrahidrobiopterin
PAH	– fenilalanin hidrosilaza
NP	– niskoproteinsko
LP	– <i>low proteine</i> (niskoproteinsko)
AP	– Autonomna Pokrajina

Vojvodini 1:9 000 a u užoj Srbiji prema dostupnim podacima 1:25 000. Treba naglasiti da je za urođene greške metabolizma karakteristična etnička i geografska distribucija tako da je u Evropi najveća učestalost u Turskoj (1:2 600) i Irskoj (1:4 500) za razliku od Finske gde ona iznosi 1:100 000 [6].

Fenilketonurija je oboljenje kod koga se veoma uspešno sprovodi masovni neonatalni skrining koji je i u našoj zemlji zakonski regulisan. Da bi se organizovao masovni neonatalni skrining za određenu bolest, potrebno je da budu zadovoljeni sledeći uslovi:

- da je oboljenje relativno često;
- da ne postoje bilo kakve kliničke abnormalnosti na osnovu kojih se data bolest može dijagnostikovati u ranom neonatalnom uzrastu;
- da postoji senzitiv i specifičan skrining test;
- da je datu bolest moguće efikasno lečiti;
- da je ceo program finansijski isplativ.

Imajući u vidu gorenavedeno, može se zaključiti da je PKU prototip oboljenja pogodnog za genetski skrining na urođene greške metabolizma [7,8].

Skrining na PKU se na teritoriji cele Vojvodine sprovodi od 2003. godine. U ovom vremenskom periodu otkriveno je šesnaestoro dece obolele od fenilketonurije od kojih se trenutno desetoro leči i kontroliše u Institutu. Obuhvaćenost skriningom je svake godine bila sve veća i sada je preko 99% što je slično rezultatima u visokorazvijenim zemljama [9]. Uzorak krvi za analizu uzima se najmanje 72 h nakon rođenja kada je uspostavljena normalna ishrana, odnosno 24 h nakon uspostavljanja normalne ishrane, kada je postignuto potpuno opterećenje novorođenčeta fenilalaninom iz majčinog mleka ili mlečne formule. Na našem institutu se izvodi *Guthrie* test, semikvantitativna biološka metoda zasnovana na kompetitivnoj inhibiciji – dezinhiciji bakterijskog rasta. Ovaj test je veoma jednostavan, rezultati su dostupni za 24 h i što je veoma važno – njegova cena je veoma niska. Postoje i druge skrining metode koje se mogu koristiti (fluorometrijska, papirna, tankoslojna i tečna hromatografija i, u svetu sve popularnija, tandem-ska masena spektrometrija). I pored toga, *Guthrie* test je i dalje u upotrebi u mnogim zemljama [10-12].

**Diskusija**

Osnova lečenja klasične fenilketonurije je sprovođenje striktno, niskoproteinske dijeta, sa smanjenim, kontrolisanim unosom fenilalanina. Da bi se sprečile teške posledice, dijetu je neophodno početi što ranije, u prvim nedeljama života deteta. Stavovi o neophodnom trajanju ovakvog načina ishrane tokom vremena su se menjali. Dijeta je najstroža u prvim godinama života kada je i razvoj deteta najintenzivniji. Ranije je

smatrano da je dovoljno dijetu sprovoditi do 6. godine života. Postepeno je ta granica pomerana ka starijem uzrastu, a danas je generalni stav da dijetu treba sprovoditi doživotno, s tim što je ona liberalnija nakon adolescencije. Izuzetak su pacijentkinje obolele od PKU u reproduktivnom periodu koje planiraju trudnoću jer je tada kao i tokom trudnoće dijeta ponovo veoma stroga [13,14].

Osnovni princip dijete je da se unos prirodnih proteina ograniči, a veći deo proteinskih potreba zadovolji iz proteinskih preparata koji ne sadrže Phe. Na tržištu se nalaze brojni proteinski preparati različitih proizvođača čija je zajednička karakteristika da ne sadrže fenilalanin (*Phe free*). Procenat proteina u ovim preparatima može biti različit i oni u svom sastavu mogu imati i ugljene hidrate, masti, minerale, vitamine i oligoelemente. Primenjuju se različiti preparati u zavisnosti od uzrasta deteta i individualno se doziraju. S obzirom na specifičnu tehnologiju i da se ne radi o masovnoj proizvodnji, druga zajednička karakteristika ovih preparata je da su svi veoma skupi [15-18].

Do maja 2005. godine zdravstveno osiguranje u našoj zemlji nije pokrivalo troškove lečenja ove dece i roditelji su bili prinuđeni da to sami finansiraju. Tada je odlukom Pokrajinskog sekretarijata za zdravstvo AP Vojvodine u Institutu započeto izdavanje proteinskih suplemenata za decu obolelu od fenilketonurije uzrasta do godinu dana. U momentu donošenja ove odluke, na teritoriji Vojvodine je bilo dvoje dece koja su ispunjavala ovaj kriterijum. Odlukom menadžmenta Instituta, u ovu grupu je uključeno još petoro najmlađe dece i troškove njihovog lečenja je snosio Institut. Ovo je bio jedan od „okidača” za donošenje odluke na nivou Republike, te Republički zavod za zdravstveno osiguranje od septembra 2007. započinje da refundira troškove proteinskih suplemenata ali i niskoproteinske hrane (brašna, mleka i zamene za jaja) za svu decu obolelu od PKU uzrasta do 18 godina. Na **Tabeli 1** prikazane su prosečne mesečne potrebe ove dece kao i cena preparata.

**Tabela 1.** Mesečne potrebe dece obolele od fenilketonurije**Table 1.** Monthly needs for children with phenylketonuria

	Predškolsko dete <i>Preschool child</i>	Školsko dete <i>School child</i>
Proteinski suplement/ <i>Protein supplement</i>	1 kg - 260 Eur	2 kg - 520 Eur
NP* brašno/ <i>LP flour</i>	4 kg - 15 Eur	6 kg - 23 Eur
NP mleko/ <i>LP milk</i>	1,2 kg - 60 Eur	1,6 kg - 80 Eur
Zamena za jaja/ <i>Egg replacement</i>	250 g - 6 Eur	500 g - 12 Eur
Ukupno/ <i>Total</i>	341 Eur	634 Eur

\*Niskoproteinsko/*Low protein*

Mesečno, u proseku, za jedno dete predškolskog uzrasta izdvaja se oko 340 evra dok je suma koju treba izdvojiti za starije dete oko 635 evra. Ove svote su velike i za zemlje sa mnogo višim standardom. Ipak, sve dobija drugačiji smisao ukoliko se vratimo na sam početak. Cena jednog *Guthrie* testa je oko 2 evra, tako da se u Vojvodini u kojoj godišnje ima oko 17 000 novorođenčadi, za ovaj skrining izdvaja pri-

bližno 36 500 evra. Na taj način se omogućava pravovremeno započinjanje dijete i efikasno se sprečava razvoj psihomotorne retardacije. Prema dostupnim podacima, za izdržavanje jedne osobe u socijalnim ustanovama stacionarnog tipa, država izdvaja godišnje oko 5 000 evra. Ukoliko se pretpostavi da ovakve osobe mogu doživjeti i 60. godinu, to nas dovodi do sume od 300 000 evra što je oko 10 puta više u odnosu na cenu godišnjeg skrininga. Fenilketonurija je najbolji primer oboljenja gde relativno jednostavno, sprovođenjem adekvatne dijete, sprečavamo pojavu i razvoj teške mentalne retardacije i svih ostalih pratećih problema i obolelom detetu omogućavamo potpuno normalan rast i razvoj uz odličan kvalitet života. Na ovaj način ovim osobama omogućava se da postanu punopravni članovi društva, da su nezavisni, da privređuju i da se iz njihovih dohodaka izdvaja porez koji se vraća u državni budžet. Imajući u vidu da je prosečan dohodak u Vojvodini 30 000 dinara, na **Tabeli 2** data je predikcija sume koju država dobije od radno sposobne osobe tokom 35 godina radnog veka i ona izražena u evrima iznosi oko 87 000.

**Tabela 2.** Izdvajanja iz ličnog dohotka za državni budžet

**Table 2.** Taxes for government budget

Na teret radnika/ <i>Employee's taxes</i>	
1. Penzijsko i invalidsko osig. (11%) <i>Pension and disability pension insurance tax</i>	4.595,75
2. Doprinosi za zdravstv. osiguranje (6,15%) <i>Health care insurance tax</i>	2.569,44
3. Doprinos za zapošljavanje (0,75%) <i>Unemployment insurance tax</i>	313,35
4. Porez/Tax(12%)	<u>4.300,98</u>
	11.779,52
11.779,52 x 12 meseci/ <i>months</i> x 35 godina/ <i>years</i> = <b>4.947.398,40</b> dinar/ <i>dinars</i>	
1. Na teret poslodavca/ <i>Employer's taxes</i>	
2. Penzijsko i invalidsko osig. <i>Pension and disability pension insurance tax</i>	4.595,75
3. Doprinos za zdravstvo/ <i>Health care insurance tax</i>	2.569,44
4. Doprinos za nezaposlenost <i>Unemployment insurance tax</i>	<u>313,35</u>
7.478,54 x 12 meseci/ <i>months</i> x 35 godina/ <i>years</i> = <b>3.140.986,80</b> dinar/ <i>dinars</i>	
<b>U K U P N O</b>	<b>8.088.385,20 dinara</b>
	(oko 87.000 Eur) cca 87,000 Eur

Kao što je navedeno, poslednje dve godine pacijenti oboleli od PKU se leče i kontrolišu u našem institutu i trenutno ih je deset. Nažalost, dvoje dece je

bez tretmana jer su roditelji odbili lečenje i pored toga što su im detaljno objašnjene neminovne posledice. Angažovanje nadležnog Centra za socijalni rad takođe nije urodilo plodom. U radu sa decom obolelom od PKU se nailazi na mnoge probleme. Teško je objasniti roditeljima da je njihovo naizgled zdravo novorođenče obolelo od urođene bolesti metabolizma koja će ga pratiti celog života. Neprosvećenost i nizak stepen obrazovanja su uzrok nesaradnje roditelja. Nisu retke greške u ishrani i nepridržavanje dijete za koje su odgovorni roditelji a kasnije i sama deca, naročito u adolescenciji. Sve ovo postavlja pred zdravstvene radnike dodatne zadatke u smislu svakodnevnog zdravstveno-prosvetnog rada, edukacije, izrade odgovarajuće literature a za to je potreban veliki entuzijazam, strpljenje i razumevanje za ove pacijente i njihove porodice.

Pored ovih uobičajenih problema, susreli smo se sa dodatnim otežavajućim okolnostima u svom radu. Na insistiranje Republičkog zavoda za zdravstveno osiguranje, proteinski suplementi i niskoproteinski proizvodi se izdaju isključivo u dva instituta (Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta „Vukan Čupić“ u Beogradu i Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu) i to svaka dva meseca. To obavezuje roditelje da svaka dva meseca obezbeđuju odgovarajući uput, da ga overavaju, da putuju iz različitih delova Vojvodine u Novi Sad. Roditelji izostaju sa posla, deca iz škole. Za decu koja su i inače na neki način označena i osećaju se drugačijom, ovo je dodatni traumatizam. Ne treba zaboraviti ni veliki angažman zaposlenih svih struktura u Institutu i obimnu dokumentaciju koja prati svaki ovaj prijem u bolnicu. S obzirom da se radi o urođenoj, a samim tim i doživotnoj bolesti koja zahteva kontinuiran tretman, potrebno je pojednostaviti proceduru.

## Zaključak

Deca obolela od fenilketonurije ranije su bila osuđena na izolaciju, bila su lišena svih mogućnosti za vođenje normalnog, kvalitetnog života. Mogućnost za sprovođenje odgovarajuće dijete koja više ne predstavlja ogroman teret za budžet ovih porodica zahvaljujući refundiranju troškova, smatramo velikim uspehom. Brojke govore same za sebe, ali i da nije tako – da li kvalitetan i srećan život jednog deteta i čitave njegove porodice uopšte može da ima svoju cenu.

## Literatura

- Williams RA, Mamotte CD, Burnett JR. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. *Clin Biochem Rev.* 2008;29(1):31-41.
- Feillet F. Phenylketonuria. *Presse Med.* 2006;35(3 Pt 2):502-8.
- Zurfluh MR, Zschocke J, Lindner M, Feillet F, Chery C, Burlina A, et al. Molecular genetics of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Hum Mutat* 2008;29(1):167-75.
- Lee YW, Lee DH, Kim ND, Lee ST, Ahn JY, Choi TY, et al. Mutation analysis of PAH gene and characterization of a re-
- current deletion mutation in Korean patients with phenylketonuria. *Exp Mol Med* 2008;40(5):533-40.
- Scriver CR. The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Hum Mutat* 2007;28(9):831-45.
- Stojanov Lj, Marjanović B. Hiperfenilalaninemije. U: Stojanov Lj, ur. *Inherited neurometabolic diseases in children* (in Serbian). Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2002. p. 61-82.

7. Pollitt RJ, Green A, McCabe CJ, et al. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. *Health Technol Assess* 1997;1(7):I-IV,1-202.
8. Hanley WB, Demshar H, Preston MA, Borczyk A, Schonheydt WE, Clarke JT, et al. Newborn phenylketonuria (PKU) Guthrie (BIA) screening and early hospital discharge. *Early Hum Dev.* 1997;47(1):87-96.
9. Ades AE, Walker J, Jones R, Smith I. Coverage of neonatal screening: failure of coverage or failure of information system. *Arch Dis Child.* 2001;84(6):476-9.
10. Fingerhut R, Stehn M, Kohlschütter A. Comparison of four different phenylalanine determination methods. *Clin Chim Acta.* 1997;264(1):65-73.
11. Leão LL, Aguiar MJ. Newborn screening: what pediatricians should know. *J Pediatr (Rio J).* 2008;84(4 Suppl):S80-90.
12. Alexander D. The National Institute of Child Health and Human Development and phenylketonuria. *Pediatrics.* 2003;112(6 Pt 2):1514-5.
13. Acosta PB. Recommendations for protein and energy intakes by patients with phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 1996;155 (Suppl 1):S121-4.
14. Bremer HJ, Anninos A, Schulz B. Amino acid composition of food products used in the treatment of patients with disorders of the amino acid and protein metabolism. *Eur J Pediatr* 1996;155(Suppl 1):S108-14.
15. Rutherford P, Poustie VJ. Protein substitute for children and adults with phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD004731.
16. Yi SH, Singh RH. Protein substitute for children and adults with phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4):CD004731.
17. Santos LL, Magalhães MC, Januário JN, Aguiar MJ, Carvalho MR. The time has come: a new scene for PKU treatment. *Genet Mol Res.* 2006;5(1):33-44.
18. de Baulny HO, Abadie V, Feillet F, de Parscau L. Management of phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. *J Nutr.* 2007;137(6 Suppl 1):1561S-1563S; discussion 1573S-1575S.

### Summary

#### Introduction

*Phenylketonuria is a genetic disorder of metabolism of amino acid phenylalanine, which results in the absence of phenylalanine hydroxylase, an enzyme that catalyzes the conversion of phenylalanine into tyrosine. It is an autosomal recessive disorder. Screening for phenylketonuria in Voivodina started in 2003. Screening data are shown in this paper. Treatment of phenylketonuria is based on a strict, life long, low protein diet with the controlled phenylalanine intake. Diet must start early, in the first weeks of life. The aim of the diet is to reduce natural protein intake and to cover protein needs by special phenylalanine free protein products. There is a big variety of formulas found available on the market for treatment of phenylketonuria. All of them are free of phenylalanine and very expensive.*

**Key words:** Phenylketonurias; Diet, Protein-Restricted; Phenylalanine; Financing Construction

Rad je primljen 24. XII 2009.

Prihvaćen za štampu 4. IX 2010.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:11-12:771-774.

#### Discussion

*Till May 2005 there was no refunding for these products in our country. According to the decision made by the Provincial Secretariat for Health, providing all children with protein supplement in their first year of life started at the Institute for Child and Youth Healthcare. In September 2007 the Republic Fund for Health Insurance started to refund protein supplement and low protein products for all children up to the age of 18 years.*

#### Conclusion

*Besides all technical and organizational difficulties associated with this work, this paper also shows how, by good prevention of phenylketonuria complications, much more money can be saved than it has been invested, even in countries with low amounts of money allocated for this purpose (in absolute figures).*

Medicinski fakultet, Niš  
Institut za anatomiju<sup>1</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
UDK 611.61.018:616.611-004-091.1  
DOI: 10.2298/MPN1012775S

## KVANTIFIKACIJA SKLEROZIRANIH RENALNIH GLOMERULA U TOKU STARENJA ČOVEKA

*QUANTIFICATION OF SCLEROTIC RENAL GLOMERULI DURING THE AGING PROCESS IN HUMANS*

Vesna STOJANOVIĆ<sup>1</sup>, Ivan JOVANOVIĆ<sup>1</sup>, Slađana UGRENOVIĆ<sup>1</sup> i Snežana PAVLOVIĆ<sup>1</sup>

**Sažetak** – Cilj sprovedenog istraživanja bila je kvantifikacija prisustva potpuno skleroziranih glomerula humanog bubrega tokom procesa starenja. Kao materijal tokom istraživanja korišćeni su isečci bubrega 56 kadavera čija se starost kretala od 20. do iznad 70. godine. Kadaveri su bili klasifikovani u šest starosnih grupa. Nakon klasične histološke obrade, dobijeni preseći su analizirani histološki i stereološki. Od stereoloških parametara određivana je numerička gustina potpuno skleroziranih i ostalih glomerula, a iz njih su izračunavani procentualni odnosi. U I, najmlađoj, starosnoj grupi nisu nađeni potpuno sklerotični glomeruli. Oni su prvi put uočeni u II starosnoj grupi (5%), a zatim se njihov procenat konstantno povećava i iznosi 18% u III, 25% u IV i u V starosnoj grupi 37,5%, što je i maksimalna vrednost. Napred navedeni rezultati ukazuju na povećano prisustvo potpuno skleroziranih glomerula, što indirektno ukazuje na smanjenje broja normalnih glomerula, tokom procesa starenja kod čoveka.

**Ključne reči:** Starenje; Bubrežni glomeruli; Skleroza; Kadaver; Odrasli; Stari 65-79 godina; Stari 45-64 godine; Bubrezi + anatomija i histologija; Bubrezi + patologija

### Uvod

U mnogobrojnim radovima, u toku procesa starenja, opisuju se morfološke promene na bubregu kao celini kao i na nefronima kao osnovnim nosiocima njegove funkcije [1-5]. U literaturi se ističe da se dimenzije bubrega, zapremina i težina smanjuju tokom starenja za oko 28% [6]. U osnovi navedenih makroskopskih promena nalaze se strukturalne promene, koje zahvataju nefrone, odnosno renalne korpuskule, tubule i intersticijum bubrega [6-8]. U istraživanjima strukturalnih promena u toku starenja kako humanih, tako i bubrega eksperimentalnih životinja, ističe se da je gubitak bubrežne mase predominantno posledica promena u korteksu, dok su promene u meduli manjeg intenziteta [5,7]. Druga grupa autora ističe da je smanjenje bubrežne mase kod osoba starijih od 50 godina znatno izraženije i iznosi do 50%, pri čemu su i oni saglasni da je to smanjenje posledica promena u renalnom korteksu [3,5,9]. Napred navedene promene indirektno ukazuju na smanjenje broja funkcionalno normalnih nefrona, odnosno korpuskula, kao osnovne strukturalne i funkcionalne komponente bubrežne kore, što na kraju dovodi do smanjenja funkcije bubrega u celini [3,10-13].

Promene, koje se dešavaju u toku starenja na humanim glomerulima, sastoje se u progresivnom opadanju njihovog broja, prisustvu šantova između aferentne i eferentne arteriole i uvećanju mezangijalnog matriksa sa posledičnim nastankom glomeruloskleroze [5,7,14,15]. Povećanje broja delimično i kompletno skleroziranih glomerula u toku starenja prisutno je u rezultatima brojnih istraživanja [7,14,16,17]. Većina autora se slaže da procenat sklerotičnih glomerula značajno raste nakon 40. godine pri čemu su maksimalne vrednosti prisutne nakon 70. godine života [5,14,16,17].

Na osnovu napred navedenih podataka iz literature evidentno je prisustvo glomerularne skleroze u toku procesa starenja, kao i njen uticaj na funkciju renalnih korpuskula. Stoga smatramo da bi kvantifikacija, određivanje, broja potpuno skleroziranih glomerula zdravih osoba tokom procesa starenja, mogla doprineti boljem razumevanju funkcionalnih starosnih promena u bubregu.

### Materijal i metode

Kao materijal su korišćeni bubrezi 56 kadavera dobijenih sa obdukcija izvedenih na Institutu za sudsku medicinu Medicinskog fakulteta u Nišu. Starost kadavera se kretala od 20 do iznad 70 godina. Uzrok smrti je bio saobraćajni ili neki drugi zades. Tokom obdukcije, na bubrežima makroskopski nisu uočene patološke promene i urođene anomalije. Uvidom u dostupnu medicinsku dokumentaciju, kao i na osnovu dobijenih heteroanamnestičkih podataka, utvrđeno je da kod kadavera za života prethodno nije dijagnostifikovano oboljenje bubrega, hipertenzija, dijabetes ili neko ekstrarenalno oboljenje koje bi moglo da dovede do oštećenja bubrega. Kadaveri su klasifikovani u starosne grupe: I (20-29); II (30-39); III (40-49); IV (50-59); V (60-69) i VI (preko 70 godina). Uzorci bubrežnog tkiva za potrebe histološke i morfometrijske analize uzimani su uvek iz istog kortikalnog dela bubrega. Nakon toga su u naredna 24 sata fiksirani u 10% neutralnom formalinu, a zatim kalupljeni u parafinu i obrađivani klasičnom histološkom metodom. Dobijeni preseći debljine 5 µm bojeni su hematoksilin-eozin (HE) i *periodic acid schiff* (PAS) metodama. Karakteristične histološke promene su dodatno analizirane i slikane na sistemu *Olympus BX 50*, pri povećanju od 100 i 200 puta.

Stereološka analiza je vršena na po tri uzorka iz svake starosne grupe odabrana po metodi slučajnog



**Skraćenice**

HE – hematoksilin-eozin  
PAS – periodic acid schiff

izbora, uz pomoć mikroskopa sa projekcionim ekranom (*Reichert Visopan*) pod povećanjem objektivna 10 puta, a sa testnim sistemom M42. Objektivnim mikrometrom (1:100) izvršeno je kalibriranje mikroskopa pri čemu je određen razmak između dve tačke testnog sistema („d”), koji je iznosio 15,5µm, a zatim je izračunavana površina testnog sistema At. Karakteristike testnog sistema koji je korišćen su: Pt=42, At=0,00874mm<sup>2</sup>.

Referentni prostor unutar koga su utvrđivane strukturne i morfometrijske karakteristike korpuskula bio je korteks bubrega između medule i površine bubrega. Analiza je urađena na 20 polja po uzorku, a polja su birana zonalno pomeranjem testnog sistema između površine bubrega i medule. Određivana je numerička gustina potpuno skleroziranih i ostalih glomerula. Za određivanje numeričke gustine glomerula korišćena je metoda prema Floderusu za debele rezove [18]:

$$N_{vg} = N_{Ag} / (t + D - 2h)$$

gde je numerička gustina glomerula ( $N_{vg}$ ), broj izbrojanih glomerula na površini testnog sistema ( $N_{Ag}$ ), debljina reza (t), prosečan prečnik glomerula ( $D$ ), (h) korektivni faktor (visina kalote) koji je određen prema formuli:

$$h = R - (R^2 - r^2)^{1/2}$$

u kojoj je najveći izmereni prečnik glomerula (R), a najmanji izmereni prečnik glomerula (r).

Na 100 slučajno odabranih glomerula, pomoću milimetarske skale postavljene na ekran mikroskopa (1 mm = 8,33 µm za povećanje objektivna 10 puta) mereni su prečnici, a zatim izračunavan prosečan prečnik ( $D$ ). Tim postupkom je određen maksimalni i minimalni dijametar glomerula.

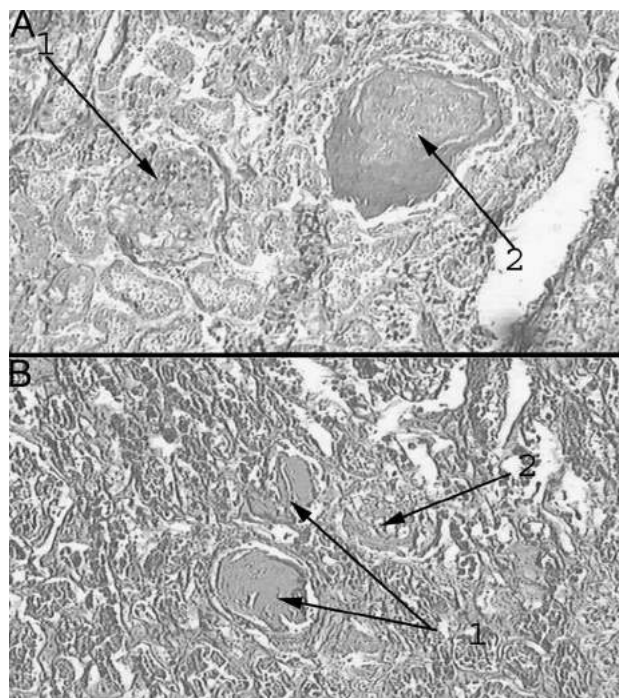
Dobijeni kvantitativni podaci su statistički obrađeni i prikazani u tabelama. Statistička značajnost razlika dobijenih kvantitativnih parametara testirana je Studentovim t-testom za male nezavisne uzorke.

**Rezultati**

U histološkoj analizi, koja je prethodila stereološkoj, sagledane su promene na glomerulima koje su verifikovane i prikazane (slike 1 A i 1 B).

Na Slici 1A prikazano je tkivo bubrega u II starosnoj grupi, bojeno PAS metodom. Uočava se jedan normalan renalni korpuskul u kome se jasno vidi PAS-pozitivna Bovmanova kapsula, urinarni prostor, glomerularna kapilarna mreža, mezangijalne ćelije i mezangijalni matriks. Neposredno uz njega uočava se potpuno sklerozirani renalni korpuskul.

Na Slici 1B prikazano je tkivo bubrega iz VI starosne grupe (≥ 70 godina), bojeno HE metodom. U centralnom delu slike uočavaju se dva potpuno i jedan delimično sklerozirani renalni korpuskul. Kao i kod korpuskula sa normalnom morfologijom (Slika 1A), spoljašnji list i delovi unutrašnjeg lista Bovmanove kapsule kompletno skleroziranih korpuskula se još uvek mogu uočiti. Međutim, urinarni prostor je relativno uzan. Cr-



**Slika 1. A.** Tkivo bubrega; II starosna grupa, PAS; 1- normalan renalni korpuskul; 2- sklerozirani renalni korpuskul; uvećanje na mikroskopu 20 x10 i uvećanje 2x ispred kamere. **B.** Tkivo bubrega; VI starosna grupa, HE; 1- sklerozirani renalni glomeruli; 2- delimično sklerozirani renalni glomerul; uvećanje na mikroskopu 10 x10 i uvećanje 2x ispred kamere

**Fig. 1. A.** Tissue of the second age group kidney, PAS; 1 – normal renal corpuscle; 2 – sclerotized renal corpuscle; magnification under the microscope 20x10 and 12x in front of the camera. **B.** Kidney tissue of the VI age group, HE; 1 - sclerotized renal glomeruli; 2 – partially sclerotized renal glomerulous; magnification under the microscope 10x10 and 2x in front of the camera

tež glomerularne kapilarne mreže je skoro u potpunosti zbrisan i zamenjen vezivnim tkivom. Može se uočiti još po koji kapilar i jedra unutar glomerula. Delimično sklerozirani glomerul, poseduje u pojedinim svojim delovima jasno uočljive kapilare, dok su u njegovim sklerotičnim delovima oni zamenjeni vezivnim tkivom.

Morfometrijskom analizom u toku procesa starenja ustanovljen je porast numeričke gustine potpuno skleroziranih glomerula u: II (bez statističke značajnosti), III (p<0,05), IV (p<0,001), V (p<0,05) i VI (p<0,05) starosnoj grupi u odnosu na I starosnu grupu (gde oni nisu evidentirani). Numerička gustina ostalih glomerula opada tokom procesa starenja, a statistički značajan pad uočava se u IV (p<0,1), V (p<0,05) i VI (p<0,05) starosnoj grupi u odnosu na I starosnu grupu (Tabela 1).

U Tabeli 1 prikazan je i procentualni odnos potpuno skleroziranih i ostalih glomerula izračunat iz numeričke gustine. Sklerotični glomeruli se uočavaju kod slučajeva starijih od 30 godina. Kod slučajeva starosti 30–39 godina njihov procenat iznosi 5%, zatim on konstantno raste sa starenjem, tako da kod slučajeva starosti 40–49 godina iznosi 18%, 50–59 godina 25%, da bi svoj maksimum dostigao kod slučajeva starih preko 70 godina gde iznosi 37,5%.

**Tabela 1.** Numerička gustina ( $\text{mm}^{-3}$ ), procenat skleroziranih i ostalih renalnih glomerula u kori bubrega u toku procesa starenja  
**Table 1.** Numerical density ( $\text{mm}^{-3}$ ), the percentage of sclerotized and all other glomeruli in human renal cortex during the aging process

Grupe Groups	N	Nvgs	Nvgo	% Potpuno % Completely	% Ostalih % All other
		$\bar{X} \pm \text{SD/SE}$	$\bar{X} \pm \text{SD/SE}$	sclerotiziranih glomerula sclerotized glomeruli	glomerula glomeruli
I (20-29)	3	0 SE = 0	26 ± 1,52 SE = 0,87	0%	100%
II (30-39)	3	1 ± 0,4 SE = 0,23	22 ± 1,53 SE = 0,84	5%	95%
III (40-49)	3	2 ± 0,6 <sup>b</sup> SE = 0,34	21 ± 1,52 SE = 0,87	14%	86%
IV (50-59)	3	4 ± 0,7 <sup>a</sup> SE = 0,4	19 ± 2,61 <sup>c</sup> SE = 1,5	18%	82%
V (60-69)	3	5 ± 1,15 <sup>b</sup> SE = 0,66	17 ± 2,1 <sup>d</sup> SE = 1,21	25%	75%
VI (≥70)	3	9 ± 2,6 <sup>b</sup> SE = 1,5	16 ± 2,08 <sup>d</sup> SE = 1,2	37,5%	62,5%

a-(Nvgs IV:I) -  $p < 0,001$ ; b - (Nvgs III, V, VI:I) -  $p < 0,05$ ; c - (Nvgo IV:I) -  $p < 0,1$ ; d - (Nvgo V, VI:I) -  $p < 0,05$ ;

Nvgs – numerička gustina potpuno skleroziranih renalnih glomerula/numerical density of completely sclerotized glomeruli

Nvgo – numerička gustina ostalih renalnih glomerula/numerical density of all other glomeruli

## Diskusija

Proučavanjem glomeruloskleroze bavili su se mnogi autori [2,5,7,14,17,19]. Dosadašnja istraživanja su pokazala da „fiziološko“ propadanje glomerula normalno počinje između 20. i 33. godine života i da 95% populacije stare do 40 godina ima manje od 10% sklerotičnih glomerula. Kaplan [7] navodi da posle 40. godine života 95% normalne populacije ima više od 10% sklerotičnih glomerula, a da njihov procenat pokazuje izraziti porast nakon 50. godine života, da bi u osmoj dekadi dostigao vrednosti i do 40% što je u skladu sa rezultatima koje smo dobili (37,5% u VI starosnoj grupi). U radovima drugih autora navodi se da procenat skleroziranih glomerula u proseku iznosi 12,5% u periodu iznad 40. godine, dok kod osoba starijih od 70. godine on dostiže vrednosti i do 30% [5,7,14,16,17]. Većina autora smatra da, ukoliko je kod osoba mlađih od 40 godina procenat skleroziranih glomerula veći od 10%, prisustvo glomeruloskleroze predstavlja posledicu nekog bubrenog oboljenja. Nasuprot tome, jasna granica između abiotrofske, involutivne skleroze, koja predstavlja posledicu starenja, i one koju izaziva neka bubrenna bolest, kod osoba starijih od 40. godine nije pre-

cizno definisana [8,13,14]. Kapel [17] je utvrdio da broj sklerotičnih glomerula raste sa godinama. Prema njemu, ovaj broj je mali sve do 40. godine, nakon toga se povećava i do 30% kod osoba starijih od 70 godina, što je praćeno padom težine ukupne bubrene mase i mase kortikalnog tkiva na polovinu vrednosti istih parametara kod osoba do 40 godina starosti. Smanjenjem broja glomerula usled glomerularne skleroze objašnjava se i smanjenje glomerularne filtracije kod ljudi starijeg životnog doba [5,9,20].

Clark [21] u svojim istraživanjima navodi rezultate slične navedenim autorima, pri čemu posebnu pažnju posvećuje vezi između procenata sklerotičnih glomerula i smanjenja broja glomerularnih ćelija po jedinici prostora tokom procesa starenja [3,5,8,22]. Propadanje pojedinih kortikalnih glomerula usled sklerotičnih promena kompenzuje se hipertrofijom preostalih, što je praćeno uvećanjem mezangijalnog matriksa i njihovim naknadnim oštećenjem [7,8,15]. Istovremeno dolazi do hipertrofije jukstamedularnih glomerula, koja kasnije vodi ka jukstamedularnoj glomerulosklerozi [7]. Visok procenat sklerotičnih glomerula dovodi do pada broja funkcionalno aktivnih renalnih korpuskula, što uz već postojeće smanjenje zapremine glomerula sa atrofijom glomerularnih ćelija izmenjenih nefrona [9,19,20,22,23], može u značajnoj meri da ugrozi normalno funkcionisanje bubrega [10-13,23].

Uzroci glomeruloskleroze koja se javlja tokom starenja do danas nisu u potpunosti razjašnjeni. Hattatori i saradnici [24] nastanak glomeruloskleroze kod starih individua dovode u vezu sa fenotipskim promenama mezangijalnih ćelija. Neugarten i saradnici [14] su tokom svog istraživanja sprovedenog na pacovima ustanovili da muški pacovi, nasuprot ženama, tokom starenja razvijaju progresivnu glomeruloskrozu i proteinuriju praćenu gubitkom renalne funkcije. Međutim, istraživanja sprovedena kod ljudi nisu potkrepila ove rezultate koji su utvrđeni kod eksperimentalnih životinja o prisustvu razlika između polova [4,17].

## Zaključak

Prema tome, rezultati našeg istraživanja su ukazali da se sklerotični glomeruli uočavaju kod slučajeva starijih od 30 godina, nakon čega njihov procenat značajno raste i dostiže maksimalne vrednosti nakon 70. godine života. Dalja kvantifikacija prisustva potpuno i delimično skleroziranih glomerula tokom procesa starenja, mogla bi da da važne podatke o funkcionalnoj rezervi bubrega, što će predstavljati predmet naših budućih istraživanja.

## Literatura

- Madsen MC, Tischer CC. Anatomy of the kidney. In: Brenner BB, ed. Brenner and Rectors the kidney. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 1115-25.
- Shawkat Razzaque M. Does renal ageing affect survival? Aging Res Rev 2007;6:211-22.
- Lindeman RD, Goldman R. Anatomic and physiologic age changes in the kidney. Exp Geront 1986;21:379-406.
- Godin M, Moulin B, Etienne I, Fillastre JP. Renal aging in man. Presse Med 1992;36(7):1437-40.
- Epstein M. Aging and the kidney. J Am Soc Nephrol 1996; 7(8):1106-22.

6. Rodriguez-Puyol D. The aging kidney. *Kidney Int* 1998;54:2247-65.
7. Silva FG. The aging kidney: part I. *Int Urol Nephrol* 2005;37:185-205.
8. Martin JE, Sheaff MT. Renal aging. *J Pathol* 2007;211:198-205.
9. Samuel T, Hoy EW, Denton R, Hygston DM, Bertram FG. Determinants of glomerular volume in different cortical zones of the human kidney. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3102-9.
10. Meyer BR. Renal function in aging. *Am Geriatr Soc* 1989;37(8):791-800.
11. Mimran A. Renal function and aging. *Nephrologie* 1990;11(5):275-80.
12. Lindeman RD. Is the decline in renal function with normal aging inevitable? *Geriatr Nephrol Urol*. 1998;31:7-9.
13. Hoang K, Tan CJ, Derby G. **Determinants of glomerular hypofiltration in aging humans.** *Kidney Int* 2003;64:1417-24.
14. Neugarten J, Gallo G, Sibiger S, Kassiske B. Glomerulosclerosis in aging humans is not influenced by gender. *Am J Kidney Dis* 1999;34(5):884-8.
15. Stojanović V, Čukuranović R, Jovanović I, Vasović Lj, Vlajković S, Ugrešević S, et al. The quantification of glomerular endothelial and mesangial cells during the human aging. *Acta Fac Med Naiss* 2004;21(2):73-7.
16. Kaplan C, Pasternack B, Shanb, Galo G. Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. *Am J Pathol* 1975;80(2):227-34.
17. Kappel BO. Cortical interstitial tissue and sclerosed glomeruli in the normal human kidney, related to age and sex. *Virchows Arch [A]* 1980;387:271-7.
18. Kališnik M. Basics of stereology. Ljubljana; 1985. p. 66-7.
19. Langlinais MS. Sequential postmortem changes of glomeruli. *Arch Pathol Lab Med* 1981;105:483-6.
20. Čukuranović R, Stefanović N, Stojanović J. The stereological analysis of ages changes of the human renal corpuscle. *Folia Anat* 1999;27(1):29-33.
21. Clark B. Biology of renal aging in humans. *Adv Ren Replace Ther* 2000;7(1):11-21.
22. Schaefferbeke J. Generalities on vascular renal aging. *C R Soc Biol (Paris)* 1995;189(6):955-8.
23. Mihailović-Stanojević N, Varagić J, Jovović D, Miloradović Z, Marković-Lipovski J, Jerkić M. Aging and hypertension as factors of progressive renal failure. *Med Pregl* 2004;57(11-12):573-8.
24. Hattatori M, Horita S, Youshioka T. Mesangial phenotypic changes associated with cellular lesions in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1997;30(5):632-8.

### Summary

#### Introduction

The aim of our research was to quantify the presence of totally sclerotized glomeruli during the aging process.

#### Material and Methods

The study material were kidney tissue samples taken from fifty-six cadavers, their age ranging from 20 to over 70 years. They were classified in six age groups: I (20-29), II (30-39), III (40-49); IV (50-59); V (60-69) and VI (older than 70). The tissue samples were routinely histologically processed and then cut into the slices 5 mm thick, which were then stained and stereologically analyzed under the microscope with a projection screen (Reichert Visopan) with 10 x lens magnification and multipurpose test system M42 application. The analysis was carried out on

**Key words:** Aging; Kidney Glomerulus; Sclerosis; Cadaver; Adult; Aged; Middle Aged; Kidney + anatomy and histology; Kidney + pathology

Rad je primljen 30. V 2008.

Prihvaćen za štampu 23. VI 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:11-12:775-778.

20 fields of vision per one sample. The numerical density of completely sclerotic and other glomeruli was measured, and the resulting percentages were obtained from this parameter.

#### Results

Completely sclerotic glomeruli were not found in the first group. They were observed in the II aging group (5%) for the first time. Their numerical density and percentage increased during the aging process and was 18% in the IV, 25% in the V and maximally 37.5% in the VI aging group.

#### Conclusion

Finally, the above cited results pointed to the increase of completely sclerotized and the decreased presence of normal glomeruli during the aging process.



Klinički centar Srbije, Beograd  
Institut za infektivne i tropske bolesti

Originalni naučni rad  
*Original study*  
UDK 616.988-052:616.329]-07/-08  
DOI: 10.2298/MPNS1012779M

## DIJAGNOSTIKA I TERAPIJA OBOLJENJA JEDNJAKA KOD PACIJENATA SA SINDROMOM STEČENE IMUNODEFICIJENCIJE U SRBIJI

### DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ESOPHAGEAL DISEASES IN PATIENTS WITH ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME IN SERBIA

Ivana MILOŠEVIĆ, Miloš KORAĆ i Branko BRMBOLIĆ

**Sažetak** – Ispitali smo oboljenja jednjaka kod 146 pacijenata sa sindromom stečene imunodeficijencije. Cilj je bio da utvrdimo tip i učestalost ovih oboljenja, uticaj savremene antiretrovirusne terapije na njih i najadekvatniji dijagnostički pristup ovim bolesnicima. Dijagnoza se bazirala na endoskopskom pregledu, nalazu biopsije i izolaciji uzročnika na odgovarajućim podlogama. Ezofagitis je imalo 78 (53,41%) bolesnika. Simptomatologijom su dominirale odinofagija i disfagija. Uzročnici su bili kandida (59 bolesnika tj. 40,41%), citomegalovirus (5 bolesnika tj. 3,42%), herpes simpleks virus (2 bolesnika tj. 1,37%). Jedan bolesnik (0,68%) imao je udruženu infekciju kandidom i herpes simpleks virusom, a kod jednog bolesnika (0,68%) dokazana je idiopatska ulceracija jednjaka. Savremena antiretrovirusna terapija dovodi do smanjenja pojave broja obolelih od ezofagitisa u ovoj populaciji, a time se menja i simptomatologija obolelih.

**Ključne reči:** Ezofagealni distres; HIV; SIDA; Endoskopija; Antiretrovirusna terapija; Biopsija; Kandida; Citomegalovirus; Herpes simpleks virus

#### Uvod

Sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS – *acquired immunodeficiency syndrome*) završna je faza hronične infekcije virusom humane imunodeficijencije – HIV-om [1]. Ovu infekciju karakteriše progresivno oštećenje imunog sistema sve do pojave AIDS-a, što se ispoljava pojavom oportunističkih infekcija i tumora [1,2].

Terapija AIDS-a podrazumeva primenu visoko aktivne antiretrovirusne terapije (HAART), lečenje i profilaksu oportunističkih infekcija i tumora i imunološku terapiju [3]. Grupe lekova koji deluju na HIV su nukleozidni i nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, proteazni inhibitori, inhibitori integraze i inhibitori fuzije.

Oboljenja gastrointestinalnog (GI) trakta često komplikuju infekciju virusom HIV-a i označavaju progresiju bolesti u AIDS. Povezanost pojedinih GI manifestacija sa stepenom imunosupresije od velikog je dijagnostičkog i prognostičkog značaja [3].

Ovim radom smo hteli da bolje upoznamo oboljenja jednjaka kod bolesnika sa AIDS-om. Definisani su sledeći ciljevi:

1. Da se kod obolelih od AIDS-a utvrdi tip i učestalost oboljenja jednjaka;

2. Da se kod pacijenata sa AIDS-om utvrdi postoje li razlike u tipu oboljenja jednjaka i njihovoj učestalosti, pre i posle davanja visoko aktivne antiretrovirusne terapije, odnosno po oporavku celularnog imuniteta;

3. Da se utvrdi koje su tegobe najčešće indikacije za gornju endoskopiju kod osoba sa AIDS-om;

4. Da se odredi najpouzdaniji i najekonomičniji dijagnostički algoritam za oboljenja jednjaka kod obolelih od AIDS-a.

#### Materijal i metode

Ovo je kombinovana, retrospektivno-prospektivna studija obavljena u Institutu za infektivne i tropske bolesti Kliničkog centra Srbije i Institutu za patologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu. Ispitivanjem je obuhvaćeno 146 osoba obolelih od AIDS-a (prema kriterijumima Centra za kontrolu zaraznih bolesti), koji su imali disfagiju i/ili odinofagiju i/ili obilnu oralnu kandidijazu. Endoskopija je rađena u lokalnoj anesteziji, a biopsija prethodno sterilisanim forcepsima. Materijal dobijen biopsijom je deljen za histopatološki pregled i za mikrobiološku obradu (zasejavanja za mikološke, bakteriološke podloge, odnosno tkivne podloge za izolaciju virusa - humani primarni fibroblasti i primarni amnion). Kalupljenje, bojenje i mikroskopska obrada preparata vršeni su u Institutu za patologiju, a mikološka, bakteriološka i virusološka obrada uzoraka u laboratorijama Instituta za infektivne i tropske bolesti.

U statističkoj obradi podataka korišćen je statistički paket *for Windows ver 10.0*. Nivoi statističke značajnosti bili su  $p \leq 0,05$  i  $p \leq 0,01$ .

#### Rezultati

Ispitivanjem je obuhvaćeno 146 osoba obolelih od AIDS-a, 40 (27,38%) žena i 106 (72,64%) muškaraca, prosečne starosti 37,44 godine. Razlika učestalosti po polu je visoko statistički značajna ( $p < 0,01$ ) u „korist” muškog pola.



**Skraćenice**

AIDS	– sindrom stečene imunodeficijencije
HIV	– virus humane imunodeficijencije
HAART	– visoko aktivna antiretrovirusna terapija
CMV	– citomegalovirus
HSV	– herpes simpleks virus
GI trakt	– gastrointestinalni trakt
IEU	– idiopatska ulceracija

Oboljenje jednjaka je registrovano kod 78 bolesnika (53,41%). Kod ovih pacijenata koji su lečeni u Institutu za infektivne i tropske bolesti Kliničkog centra Srbije u periodu od 1991. do 2001. godine, dijagnostikovana su sledeća oboljenja ezofagitis izazvan kandidom kod 59 bolesnika (40,41%), citomegalovirusom (CMV) kod 5 bolesnika (3,42%), herpes simpleks virusom (HSV) kod 2 bolesnika (1,37%), jedan bolesnik je imao i ezofagitis izazvan kandidozom i herpes simpleks virusom (0,68%), 4 (2,74%) bolesnika je imalo refluksni ezofagitis, zatim još 4 (2,74%) bolesnika erozivno-ulcerozni ezofagitis, nespecifični ezofagitis je nađen kod 2 bolesnika (1,37%), a idiopatska ulceracija jednjaka bila je prisutna kod 1 (0,68%) bolesnika. Među ispitivanim bolesnicima nije bilo tumora jednjaka.

Zastupljenost različitih vrsta oboljenja jednjaka testirana je metodom hi-kvadrat testa slaganja. Visoko značajna je zastupljenost ezofagitisa izazvanog kandidom kod 75,64% pacijenata sa ezofagitisom ili 40,41% od ukupnog broja posmatranih obolelih od AIDS-a ( $p < 0,01$ ). Ostala oboljenja jednjaka koja su registrovana po učestalosti ne razlikuju se značajno ( $p > 0,05$ ).

Kod 57 (39,04%) ispitanika radilo se o AIDS indikativnoj bolesti, odnosno ezofagitis je bio prvi znak da je došlo do potpunog razvoja sindroma stečene imunodeficijencije.

Najčešći uzrok infekcija jednjaka bila je *Candida albicans*, što je u skladu sa objavljenim podacima [4]. Radiografski i endoskopski nalaz karakteriše prisustvo plakova koji prekrivaju sluzokožu jednjaka. Kod 92% ispitanika sa kandidijazom jednjaka, bila je prisutna perzistentna orofaringealna kandidijaza – *minor* oportunistička infekcija. Smatra se da je oralna kandidijaza rezervoar za invaziju sluznice jednjaka pri slomu celularnog imuniteta. Dijagnoza kandidijaze jednjaka kod naših bolesnika postavljena je na osnovu markoskopskog nalaza, patohistološkog nalaza bioptiranog materijala i zasejavanjem bioptata na *Saburough* podloge, i na osnovu visokosenzitivne *brush* citologije. Ovi bolesnici su lečeni flukonazolom i itrakonazolom. Kontrolne ezofagoskopije rađene su posle mesec dana i posle 6 meseci. Recidivi su bili retki (<5%) i to kod obolelih koji nisu dobijali HAART. Kod bolesnika lečenih antiretrovirusnom terapijom nije bilo recidiva ezofagitisa.

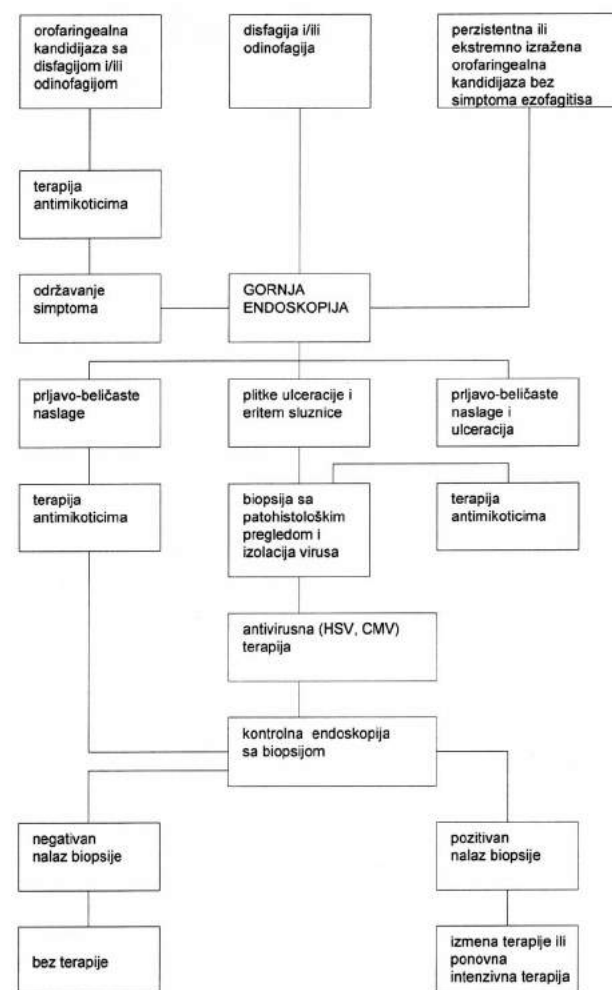
Kod 8 obolelih od AIDS-a dijagnostikovali smo virusni ezofagitis – kod 5 bolesnika ezofagitis izazvan citomegalovirusom, kod 2 herpes simpleks virusom i kod jednog bolesnika ezofagitis izazvan herpes simpleks virusom i kandidom.

Kod 5 ispitanika sa ezofagitisom izazvanim CMV dijagnoza je postavljena endoskopskim pregledom sa biopsijom. Materijal dobijen biopsijom slat je na patohistološku obradu i zasejavanje na primarne fibroblaste,

čime je dokazan citopatogeni efekat. Ispitanicima je rađena i serologija na CMV (*ELISA*, *Wellcome*, UK).

Kod 3 ispitanika sa dijagnostikovanom ezofagitisom izazvanim HSV-1 rađena je biopsija tokom ezofagoskopije sa ivice i dna ulkusa i zasejavana na primarni amnion i primarne fibroblaste. Kod sva 3 ispitanika rađeni su rendgenski snimci sa barijumom i verifikovano je prisustvo multiplih ulceracija. Uzorci sa ivica ulceracija dali su pozitivan citoptogeni efekat. Takođe je rađena i serologija na HSV tip I i tip II (*ELISA*, *Wellcome*, UK).

Ispitivali smo zastupljenost različitih subjektivnih tegoba kod obolelih od AIDS-a i to u 3 različita perioda u odnosu na uvođenje HAART-a (pre, u toku i posle uvođenja terapije). Metodom analize varijanse ustanovili smo da postoji značajna razlika u učestalostima različitih tegoba pre i posle uvođenja ove terapije ( $p < 0,01$ ). Do 1996. godine dominantne tegobe u anamnezi bile su disfagija, odinofagija i bol u epigastrijumu. Od 1996. godine dominantne tegobe u anamnezi bile su mučnina, proliv i nadutost.



**Slika 1.** Algoritam za zbrinjavanje bolesnika sa ezofagitisima karakterističnim za AIDS

**Fig. 1.** Algorithm for managing patients with esophagitis characteristic for AIDS

## Diskusija

Ispitivanjem je obuhvaćeno 146 obolelih od AIDS-a koji su lečeni u Institutu za infektivne i tropske bolesti Kliničkog centra Srbije u periodu od 1991. do 2001. godine. Ispitivano je 106 (72,62%) muškaraca i 40 (27,38%) žena, što odgovara i procentulanom odnosu polova u populaciji pozitivnoj na HIV [1,3]. Kod svih je rađena ezofagoskopija. Kod 78 (53,41%) ispitanika postavljena je dijagnoza ezofagitisa.

*Candida spp.* je najčešći uzročnik ezofagitisa kod naših bolesnika, što je u skladu sa rezultatima drugih autora [5-7]. *Candida albicans* i drugi pripadnici *Candida spp.* su komensali, a smatra se da kod većine ljudi do kolonizacije dolazi vrlo rano, još na rođenju, prilikom prolaska kroz porođajni put. Prisustvo kandidate u usnoj duplji je rezervoar za njeno širenje u jednjak [4,7,8]. Najčešće endoskopske manifestacije kandidijaze jednjaka su plakovi [4,7]. Moguće je i postojanje ulceracija, ali se tada najčešće radi o kombinovanoj infekciji kandidom i virusom – najčešće HSV-1 ili CMV [4-6]. Takav je slučaj bio i kod našeg bolesnika sa kombinovanom infekcijom (*Candida* i HSV-1), nađeni su i plakovi i ulceracije.

Virusni ezogagitis su retki u populaciji negativnoj na HIV, jer su karakteristični za tešku imunološku kompromitovanost ( $< 50$  CD4+ limfocita/mm<sup>3</sup> krvi). Najčešći uzročnici virusnih ezofagitisa kod obolelih od AIDS-a su CMV i HSV-1, što je slučaj i kod naših bolesnika [5,7,8].

Do pre nekoliko decenija infekcija CMV je bila retka, a sada se smatra jednom od najčešćih oportunističkih infekcija. Najznačajnija histološka promena kod ezofagitisa izazvanog CMV je ulceracija sluzice. Za razliku od infekcije HSV, virusni citopatogeni efekat CMV je izražen u endotelnim i mezenhimalnim ćelijama granulacionog tkiva baze ulkusa, dok su ćelije pločasto-slojevitog epitela bez promena. Inkulzije su velike (*cytomegalo*), eozinofilne i mogu biti prisutne u jedru i citoplazmi. Imunohistohemijska bojenja su korisna jer se njima otkriva više inficiranih ćelija nego rutinskim bojenjem hematoksilinom i eozinom. Infekcija CMV može biti udružena sa HSV infekcijom ili kandidom [5]. Za razliku od HSV ezofagitisa, CMV ezofagitis je retko opisan kod imunokompetentnih osoba [6]. Odinofagija je izražena i praktično uvek prisutna. Moguća je prethodna ili istovremena infekcija drugih organa (npr. retinitis, kolitis). Komplikacije su gastrointestinalno krvarenje (oko 5% pacijenata), retko strikture ili fistule sa traheobronhijalnim stablom.

Radiografski nalaz čine fokalne ili ekstenzivne ulceracije, zadebljanje nabora sluznice. Ulceracije mogu biti vertikalne, linerane sa centralnom umbilikacijom, solitarne i duboke ili difuzne i površne. Kod obolelih od AIDS-a ovi ulkusi su često veliki i duboki, promera do 2 cm [6,9,10].

Endoskopski nalaz ezofagitisa CMV varira od multiplih, plitkih ulceracija do solitarnih velikih ulkusa. Dijagnoza se može postaviti na osnovu virusnog citopatogenog efekta. Potrebno je uzeti multiple biopsije (i do 10) sa baze ulkusa, jer su tu prisutni znaci citopatoge-

nog efekta. Virusološka kultura bioptata je manje senzitivna i specifična od histološkog nalaza [7].

Terapija CMV bolesti podrazumeva intravensku primenu ganciklovira, foskarneta i cidofovira. Foskarnet se najčešće upotrebljava u slučaju rezistencije na ganciklovir. Cidofovir je noviji sistemski antivirusni lek u terapiji infekcije CMV, najviše je korišćen u lečenju retinitisa [3,4]. Ordinira se jednom nedeljno zbog dugog poluzivota. Slično foskarnetu, neželjeni efekat cidofovira jeubrežna insuficijencija. Kod bolesnika sa AIDS-om stopa relapsa ezofagitisa CMV je oko 50%, slično kao kod HSV ezofagitisa [1]. Stopa recidiva kod naših bolesnika bila je značajno niža (manja od 5%).

Ezofagitis izazvan HSV-1 dijagnostikovao je kod 3 (2,05%) ispitanika, pri čemu je jedan (0,68%) ispitanik imao kombinovanu infekciju - HSV-1 i kandidom, dok su 2 (1,37%) ispitanika imala isključivo HSV-1 ezofagitis. Kod naših ispitanika HSV-1 ezofagitis je bio na trećem mestu po učestalosti, iza ezofagitisa izazvanog kandidom i CMV što je u skladu sa objavljenim podacima [5-7].

Tipičan radiološki nalaz su fokalne ulceracije na terenu normalne mukoze. Vezikule su retko prisutne. Ove ulceracije su zvezdaste ili nalik *volcano* tipu. Težak difuzni herpesni ezofagitis može dati sliku *kaldrme* ili ličiti na kandidijazu jednjaka [2]. Iako radiološki nalaz može da sugerise dijagnozu, endoskopija sa biopsijom je neophodna za definitivnu dijagnozu. Endoskopski nalaz podrazumeva prisustvo diskretnih, obično malih, dobro ograničenih ulceracija dijametra 2 cm ili manje [2]. Vezikule se retko vide. Male lezije prekrivene eksudatom mogu izgledati kao kandidijaza jednjaka. Duboke ulceracije, kakve se sreću kod infekcije CMV su retkost. Uzorke za *brushing* i biopsiju treba uzimati sa ivice ulceracije, jer su tu znaci virusnog citopatogenog efekta najizraženiji, tj. značajno više nego u granulacionom tkivu baze ulkusa [11].

Imunohistohemijska obrada bioptata upotrebom specifičnih monoklonalnih antitela na HSV potvrđuje dijagnozu u slučaju slabije izraženog citopatogenog efekta [6,11].

Infekcija HSV je ograničena na pločasto slojevit epitel, a vezikule su početne lezije. Njihovim uvećanjem stvaraju se ulceracije koje se mogu spajati u veće lezije. Sluznica između ulceracija je obično normalna. Mikroskopskim pregledom ćelija pločastoslojevitog epitela sa ivice ulkusa vide se multijedarnost, *ground-glass* tip jedara, eozinofilna inkluziona telašca *Cowdry* tip A zauzimaju više od pola zapremine jedra. Ova inkluziona telašca mogu biti okružena haloom i vremenom postaju više bazofilna, ispunjena i uvećana i deformišu jedra.

Ezofagitis HSV-1 obično se javlja naglo sa teškom odinofagijom i disfagijom. *Herpes labialis* i orofaringealne ulceracije mogu biti prisutne pre ili se javiti tokom ezofagitisa, a kožne promene su retke [9]. Komplikacije su retke – krvarenje, traheobronhijalna fistula ili diseminacija. Naši ispitanici nisu imali komplikacije.

Terapija HSV ezofagitisa se zasniva na primeni aciklovira. U slučaju kada je zbog teške odinofagije nemoguće peroralno uzimanje leka ili je resorpcija leka otežana, potrebno je parenteralno sprovesti terapiju. U

slučaju pojave rezistencije na aciklovir, foskarent je lek izbora i daje kliničko poboljšanje kod većine pacijenata. Drugi lekovi su valaciklovir i famciklovir [1].

Kod jednog ispitanika (0,68%) dijagnostikovana je idiopatska ulceracija (IEU), čija pojava je u vezi sa kasnim stadijumima bolesti kada je broj CD4+ manji od 100/mm<sup>3</sup>. Tokom endoskopije učinjena je biopsija ivice i dna ulceracije, nije dokazano postojanje HSV, CMV odnosno virusnog citopatogenog efekta, a uz primenu kortikosteroida došlo je do brzog oporavka. Ove ulceracije variraju u veličini, uvek su dobro ograničene. Nije opisana prezentacija u vidu difuznog superficijalnog ezofagitisa [5]. Dešava se da infekcija kandidom bude lokalizovana na površini velike, dobro ograničene ulceracije kod koje nije dokazan citopatogeni efekat. Wilcox i Schwartz opisuju povoljan efekat kortikosteroidne terapije na idiopatske ulceracije kod svojih bolesnika. Takođe opisuju blag, asimptomatski ezofagitis kandidom, kod nekih od ovih bolesnika, pri kontrolnim endoskopskim pregledima. Smatra se da je HIV direktno odgovoran za ove ulceracije [5]. Klinička prezentacija odgovara CMV ezofagitisu. Često su prisutne idiopatske ulceracije i u orofarinksu. Naš ispitanik nije imao komplikacije. Kod IEU se opisuju krvarenja, fistule sa želucem, a strikture su retke. Kod radiografskog ispitivanja vidi se tipična velika, dobro ograničena, često duboka ulceracija. Zbog sličnosti sa CMV ezofagitisom ovaj nalaz je nedovoljan za dijagnozu. Dijagnoza IEU se bazira na isključivanju drugih etioloških faktora, pa su endoskopija i biopsija neophodne [6,8].

Kod naših ispitanika obolelih od AIDS-a nisu dijagnostikovani tumori jednjaka. U jednjaku obolelih od AIDS-a može se naći Kapoši sarkom i non-Hodgkinov limfom, ali je jednjak retko zahvaćen [10]. Adenokarcinom jednjaka sa Barrettovim ezofagusom i karcinom skvamoznih ćelija nisu česti kod HIV pozitivnih pacijenata, možda zbog toga što se radi o relativno mladim osobama.

Interesantna je zastupljenost različitih subjektivnih tegoba koje su pacijenti navodili pre endoskopskog pregleda. Kod obolelih od AIDS-a dominirali su odinofagija (22,60%), disfagija (37,67%) i bol u epigastrijumu (36,30%), a potom slede gorušica (17,81%), mučnina (15,01%), povraćanje (12,33%), nadutost (8,90%), podrigivanje (7,53%), krvave stolice (4,11%), krv u povraćanom sadržaju (1,37%) i proliv (1,37%). Ukoliko se upo-

redi raspodela tegoba u odnosu na uvedene HAART-a, vidi se drastičan pad učestalosti odinofagije i disfagije posle 1996. godine (**Grafikon 1**).

Pad učestalosti odinofagije i disfagije ukazuje na značajne implikacije koje primena HAART-a ima na populaciju HIV pozitivnih i obolelih od AIDS-a. Uvođenjem antiretrovirusne terapije dolazi do pada učestalosti pojedinih AIDS-indikativnih dijagnoza u vezi sa jednjakom, tj. gljivičnih i virusnih ezofagitisa. To nameće potrebu za novim, pouzdanim, ali i što ekonomičnijim pristupom bolesnicima u smislu endoskopske dijagnostike [8].

Kod obolelih od AIDS-a sa disfagijom i odinofagijom indikovana je ezofagoskopija. Ukoliko se radi o bolesnicima sa oralnom kandidijazom, može se najpre sprovesti empirijska terapija antimikoticima. Ukoliko na primenjenu terapiju ne dođe do povlačenja tegoba, potrebno je uraditi ezofagoskopiju. Dugotrajna i izražena oralna kandidijaza, čak i bez disfagije i odinofagije, indikacija je za endoskopski pregled.

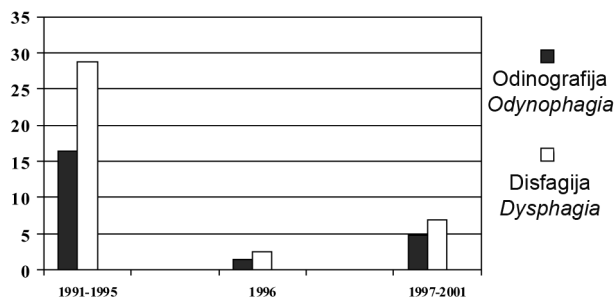
Endoskopski nalaz beličastih plakova zahteva lečenje antimikoticima. Po završetku terapije neophodna je kontrolna gastroskopija sa biopsijom. Danas se profilaksa kandidijaze smatra nepotrebnom.

Ukoliko se endoskopski verifikuju plitke ulceracije i eritem sluznice, neophodna je biopsija sa patohistološkim pregledom i izolacija virusa. U zavisnosti od nalaza (HSV, CMV) sporovodi se antivirusna terapija. Po završenoj terapiji radi se kontrolni endoskopski pregled sa biopsijom. Ako je nalaz i dalje pozitivan, nastavlja se lečenje. U slučaju negativnog nalaza, sprovodi se profilaksa do momenta imunološke rekonstitucije.

U slučaju kada postoje i ulceracije i beličasti plakovi, potrebno je započeti terapiju antimikoticima, a po prispeću rezultata biopsije i izolacije virusa, uvodi se i odgovarajuća antivirusna terapija.

### Zaključak

Kod ispitanika sa sindromom stečene imunodeficijencije učestalost oboljenja jednjaka je 53,41%. Ezofagitis izazvan kandidom je najčešće oboljenje jednjaka (40,41%), virusni ezofagitis su ređi: ezofagitis citomegalovirusom izazvan, 3,42%, ezofagitis izazvan herpes simpleks virusom 1,37%, dok je idiopatska ulceracija jednjaka bila prisutna kod 0,68% slučajeva. Kod obolelih sa sindromom stečene imunodeficijencije lečenih visoko aktivnom antivirusnom terapijom nije bilo recidiva oportunističkih infekcija jednjaka. U grupi obolelih od sindroma stečene imunodeficijencije koja nije lečena visoko aktivnom antivirusnom terapijom stopa recidiva kretala se do 5%. Najčešće subjektivne tegobe koje su bile indikacije za gornju endoskopiju su disfagija, odinofagija, bol u epigastrijumu, kiselina, mučnina... Do 1996. godine, tj. pre uvođenja visoko aktivne antivirusne terapije dominantne tegobe u anamnezi obolelih od sindroma stečene imunodeficijencije su bile disfagija, odinofagija i bol u epigastrijumu. Od 1996. godine, tj. nakon uvođenja visoko aktivne antivirusne terapije, dominantne tegobe u anamnezi obolelih od sindroma stečene imunodeficijencije bile su mučnina, proliv, nadutost itd.



**Grafikon 1.** Uticaj HAART-a na zastupljenost disfagije i odinofagije  
**Graph 1.** Influence of HAART on the prevalence of dysphagia and odynophagia



## Literatura

1. Reitz MS, Galo R. Human immunodeficiency virus. In: Mandell GL, Douglas GR, Bennet JE, eds. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 1398-425.
2. Preveden T. Kliničke karakteristike koinfekcije virusom hepatitisa C kod HIV pozitivnih bolesnika. Med Pregl 2005;58 (11-12):529-33.
3. Jevtović Đ. Infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV) i sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS). U: Božić M. Infektivne bolesti. Beograd: CIBID; 2004. str. 247-69.
4. Wilcox CM, Schwartz DA. Endoscopic-pathologic correlates of Candida esophagitis in acquired immunodeficiency syndrome. Dig Dis Sci 1996;41:1337.
5. Zaidi SA, Cervia JS. Diagnosis and management of infectious esophagitis associated with human immunodeficiency virus infection. J Int Assoc Physicians AIDS Care. 2002;1(2):53-62.
6. Brunaldi MO, Rezende RE, Garcia SB, et al. Esophageal ulcer in Brazilian patients with HIV: prevalence and comparative analysis among diagnostic methods. AIDS Patient Care STDS. 2010;24(5):311-6.
7. Korać M, Brmbolić B, Salemović D, i dr. Diagnostic esophago-gastro-duodenoscopy (EGD) in patients with AIDS-related upper gastrointestinal abnormalities. Hepatogastroenterology. 2009;56(96):1675-8.
8. Brmbolić B, Jevtović Đ, Ranin J, i dr. Esophagitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Diagnosis and treatment. Arch Gastroenterohepatol 1993;12:97-100.
9. Wilcox CM, Straub RF, Schwartz DA. A prospective evaluation of biopsy number for the diagnosis of viral esophagitis in patients with HIV infection and esophageal ulcer. Gastrointest Endosc 1996;44:587.
10. Corti M, Villafane MF. The compromise of esophagus in HIV/AIDS diseases. Acta Gastroenterol Latinoam. 2003;33(4):211-20.
11. Borges MC, Colares JK, Lima DM, et al. Advantages and pitfalls of the polymerase chain reaction in the diagnosis of esophageal ulcers in AIDS patients. Dig Dis Sci. 2009;54(9):1933-9.

## Summary

### Introduction

Gastrointestinal complications are common manifestations of acquired immune deficiency syndrome. The aim of this study was to establish the type and frequency of esophageal disease, the influence of antiretroviral therapy on it and the most adequate approach to this group of patients.

### Material and methods

This study included 146 patients with acquired immune deficiency syndrome treated at the Institute of Infectious and Tropical Diseases of Clinical Centre in Serbia from 1991-2001. The statistical data processing was done by the Statistical Package for the Social Sciences for Windows version 10.0. The level of statistical significance was defined to be  $p \leq 0.05$  and  $p \leq 0.01$ . The diagnosis was made upon endoscopic exams, pathohistological findings and isolation of causative agents.

### Results

Esophagitis was found in 78 (53.41%) patients. These patients complained mostly of odynophagia and dysphagia. The most common

**Key words:** Esophageal Distress; HIV; Acquired Immunodeficiency Syndrome; Endoscopy; Antiretroviral Therapy, Highly Active; Biopsy; Candida; Cytomegalovirus; Simplex Virus

Rad je primljen 13. V 2008.

Prihvaćen za štampu 11. VI 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:11-12:779-783.

was Candida esophagitis. It was diagnosed in 59 (40.41%) patients; 5 patients (3.42%) had cytomegalovirus esophagitis; 2 patients (1.37%) had herpes simplex virus esophagitis, and one patient (0.68%) had a mixed Candida and herpes simplex virus infection of esophagus. Idiopathic esophageal ulcer was diagnosed in one (0.68%) patient.

### Conclusion

Seventy-eight (53.41%) patients with acquired immune deficiency syndrome had esophagitis. Candida (40.41%) was the most common cause of esophagitis. Viral esophagitis was less common: cytomegalovirus in 5 patients (3.42%); herpes simplex virus in 2 patients (1.37%), and idiopathic esophageal ulcer in 1 patient (0.68%). These patients complained mostly of odynophagia and dysphagia. Modern antiretroviral therapy reduces the frequency of esophagitis and therefore changes symptomatology in patients with acquired immune deficiency syndrome.



Medicinski fakultet, Niš  
 Institut za anatomiju<sup>1</sup>  
 Zavod za sudsku medicinu, Niš<sup>2</sup>  
 Medicinski fakultet, Niš<sup>3</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
 UDK 611.61.06:616.61-091  
 DOI: 10.2298/MPNS1012784V

## RELATIVNA DUŽINA BUBREGA ČOVEKA KAO PRECIZNIJA MERA VELIČINE NORMALNOG BUBREGA

*RELATIVE LENGTH OF HUMAN KIDNEY AS MORE PRECISE MEASURING OF NORMAL KIDNEY*

Slobodan VLAJKOVIĆ<sup>1</sup>, Rade ČUKURANOVIĆ<sup>1</sup>, Marija DAKOVIĆ BJELAKOVIĆ<sup>1</sup>,  
 Goran ILIĆ<sup>2</sup>, Tijana JAKŠIĆ<sup>3</sup> i Jovana ČUKURANOVIĆ<sup>3</sup>

**Sažetak** – Anomalije u razvoju bubrega i bubrežna oboljenja u vezi su sa promenama veličine. U novije vreme se kao pouzdanija metoda određivanja veličine koristi izračunavanje relativne dužine bubrega, uzimajući u obzir i telesnu visinu. Cilj ovog istraživanja bio je određivanje apsolutne i relativne dužine normalnih kadaveričnih bubrega u odnosu na visinu, pol i uzrast. U radu su korišćeni bubrezi 95 odraslih kadavera oba pola, bez znakova bubrežnih i vaskularnih oboljenja, uzrasta od 23 do 87 godina, podeljenih u periode od po 10 godina. Relativna dužina se izračunavala iz odnosa dužine bubrega i visine tela (*kidney/body ratio*). Za razliku od apsolutne, relativna dužina oba bubrega nije pokazala statistički značajne razlike između polova, kao ni značajniju tendenciju opadanja sa starenjem. Telesna visina i apsolutna dužina bubrega su pokazale značajnu korelaciju. Zaključeno je da relativna dužina bubrega bolje reprezentuje dužinu bubrega od njegove apsolutne dužine, pošto eliminiše razlike u vezi sa polom i telesnom visinom.

**Ključne reči:** Bubreg + anatomija i histologija; Bubreg + rast i razvoj; Telesna visina; Pol; Starost; Kadaver; Ljudi; Telesne mere

### Uvod

Brojne anomalije u razvoju bubrega i bubrežna oboljenja praćeni su promenama u njihovoj veličini. Takođe, veličina bubrega se i fiziološki menja u toku života. U kliničkoj praksi, zbog najtačnijih rezultata i relativno lake izvodljivosti, za evaluaciju veličine bubrega najviše se koristi njegova apsolutna dužina. To se najčešće izvodi korišćenjem ultrazvučnog aparata, a eventualno i kompjuterizovanom tomografijom (CT), pa i uz upotrebu nuklearne magnetne rezonancije (NMR). Rezultati koji pokazuju odstupanja dužine bubrega od očekivanih prosečnih vrednosti za pojedine uzraste imaju značaj za otkrivanje anomalija ili oboljenja bubrega. U novije vreme se kao pouzdanija metoda preferira izračunavanje relativne dužine bubrega, gde se uzima u obzir i visina čoveka [1,2]. Tako se dolazi do vrednosti koje preciznije karakterišu promene veličine bubrega nastale starenjem, anomalijama, ili oboljenjima bubrega.

Cilj ovog istraživanja bio je određivanje apsolutne i relativne dužine normalnih kadaveričnih bubrega u odnosu na visinu, pol i uzrast.

### Materijal i metode

Istraživanje je izvršeno u Zavodu za sudsku medicinu u Nišu. U radu su korišćeni bubrezi 95 odraslih ka-

**Tabela 1.** Apsolutna i relativna dužina bubrega kod muškaraca u odnosu na uzrast\*

**Table 1.** Absolute and relative renal length in men by age structure\*

		Uzrast (godine)/Age (years)						
		20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70 i više/70 and more	Svi/All
Apsolutna dužina bubrega (mm)	Levi bubreg/Left kidney	116,1±10,5	120,6±9,7	121,1±8,9	119,0±10,1	112,4±11,2	105,5±4,1	116,3±9,6**
Absolute renal length (mm)	Desni bubreg/Right kidney	107,3±9,2	118,5±7,3	119,3±8,1	121,1±8,8	111,5±10,7	104,2±8,2	111,3±11,4
Relativna dužina bubrega (KBR)	Levi bubreg/Left kidney	0,641±0,047	0,684±0,049	0,693±0,039	0,670±0,059	0,646±0,054	0,627±0,021	0,664±0,047
Relative renal length (KBR)	Desni bubreg/Right kidney	0,592±0,036	0,648±0,005	0,664±0,062	0,682±0,063	0,624±0,043	0,629±0,040	0,644±0,055

\*Sve vrednosti su date kao srednja vrednost ± standardna devijacija/\*All values are expressed as a mean value ± standard deviation

\*\*Levi bubreg u odnosu na desni (p<0,05)\*\*Left kidney in comparison with right one (p<0,05)

davera oba pola (50 muških i 45 ženskih), bez znakova bubrežnih oboljenja i izrazitih aterosklerotičnih promena, kao i podataka o bolestima bubrega. Uzrast se kretao od 23 do 87 godina (prosečna starost: 50,2±16,4 za muškarce i 64,1±14,9 za žene), a da bi se ustanovili periodi najvećih promena u dužini bubrega, oni su deljeni u periode starosti od po 10 godina, počev od 20 godina života (20-29 godina, 30-39,...). Apsolutnu dužinu bubrega je predstavljalo rastojanje između najudaljenijih tačaka oba pola, mereno nonijusom, a relativna dužina se dobijala iz odnosa dužine bubrega i visine tela (*kidney/body ratio*, KBR). Rezultati su predstavljeni pomoću tabela i grafikona, a statistička značajnost je procenjena t-testom.

### Rezultati

Levi bubreg je kod muškaraca bio apsolutno (116 ±10 mm) i relativno (KBR, 0,664±0,047) duži od desnog bubrega (apsolutna dužina, 113±11 mm; KBR, 0,644±0,055), uz statistički značajnu razliku (p<0,05; **Tabela 1**). Kod žena, levi bubreg je, takođe, pokazivao veću apsolutnu (111±8 mm) i relativnu dužinu (KBR, 0,677±0,040) od desnog (apsolutna dužina, 108±8 mm; KBR, 0,664±0,034), ali razlike u vrednostima nisu pokazivale statističku značajnost na nivou p<0,05 (**Tabela 2**).

**Skrćenice**

KBR – (kidney/body ratio) – relativna dužina bubrega

Apsolutna dužina oba bubrega je bila veća kod muškaraca nego kod žena, sa statističkom značajnošću na nivou  $p < 0,05$ . Sa druge strane, relativna dužina (KBR indeks) oba bubrega je veća kod žena nego kod muškaraca, ali bez statističke značajnosti (tabele 1 i 2).

Apsolutna dužina bubrega je uglavnom opadala sa starenjem, ali sa neznatnom korelacijom (muškarci:  $r =$

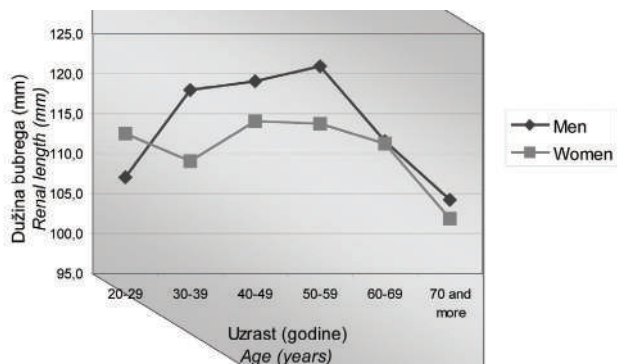
ca i nešto manjom ( $r = 0,49$  za desni i  $r = 0,35$  za levi bubreg) kod žena. Uopšteno, visina tela i apsolutna dužina bubrega značajno koreliraju ( $r = 0,44$  kod desnog i  $r = 0,47$  kod levog bubrega).

Varijabilnost relativne dužine bubrega je bila manja od varijabilnosti apsolutne dužine bubrega (KBR, desni bubreg = 7,79% i levi = 7,69%, nasuprot varijabilnosti apsolutne dužine bubrega, desni bubreg = 9,10%, a levi = 9,20%).

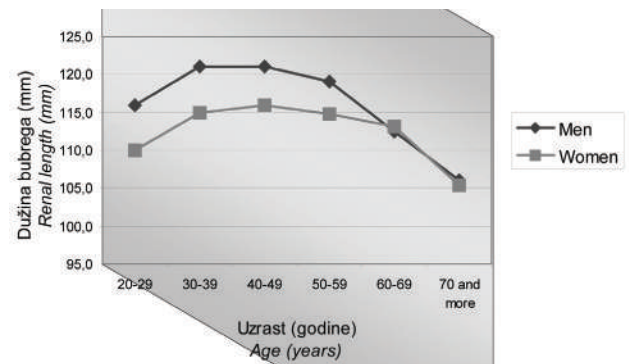
**Tabela 2.** Apsolutna i relativna dužina bubrega kod žena u odnosu na uzrast\*  
**Table 2.** Absolute and relative renal length in women by age structure\*

		Uzrast (godine)/Age (years)						
		20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70 i više/70 and ore	Svi/All
Apsolutna dužina bubrega (mm)	Levi bubreg/Left kidney	110,0±7,1	115,6±1,1	116,0±8,5	114,7±7,3	113,2±9,1	105,4±9,2	110,9±8,2
Absolute renal length (mm)	Desni bubreg/Right kidney	112,5±3,1	109,0±6,5	114,0±8,5	113,7±7,5	111,2±5,4	101,8±8,6	108,0±7,8
Relativna dužina bubrega KBR)	Levi bubreg/Left kidney	0,662±0,074	0,705±0,004	0,715±0,050	0,693±0,032	0,670±0,043	0,662±0,062	0,677±0,040
Relative renal length (KBR)	Desni bubreg/Right kidney	0,646±0,052	0,663±0,042	0,674±0,050	0,687±0,030	0,676±0,020	0,637±0,058	0,664±0,034

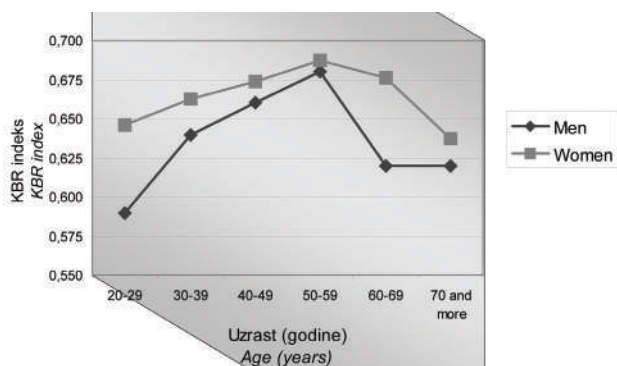
\*Sve vrednosti su date kao srednja vrednost ± standardna devijacija/All values are expressed as a mean value ± standard deviation



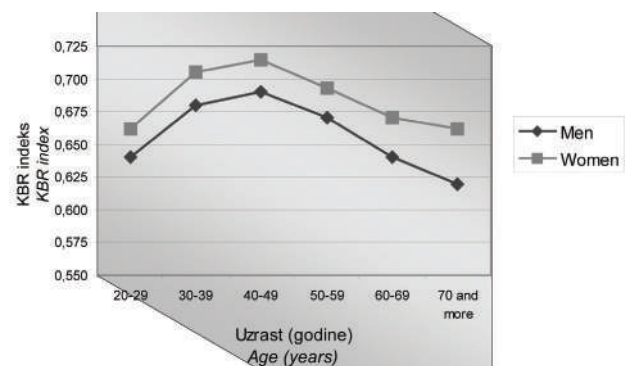
**Grafikon 1.** Apsolutna dužina desnog bubrega muškaraca i žena  
**Graph 1.** Absolute length of right kidney of men and women



**Grafikon 2.** Apsolutna dužina levog bubrega muškaraca i žena  
**Graph 2.** Absolute length of left kidney of men and women



**Grafikon 3.** Relativna dužina desnog bubrega muškaraca i žena  
**Graph 3.** Relative length of right kidney of men and women



**Grafikon 4.** Relativna dužina levog bubrega muškaraca i žena  
**Graph 4.** Relative length of left kidney of men and women

$-0,17$  za desni i  $r = -0,32$  za levi bubreg; žene:  $r = -0,25$  za desni i  $r = -0,27$  za levi bubreg) (grafikoni 1 i 2). Što se tiče relativne dužine bubrega, ona nije pokazivala značajniju tendenciju opadanja sa starošću (muškarci:  $r = 0,08$  za desni i  $r = -0,17$  za levi bubreg; žene:  $r = -0,23$  za desni i  $r = -0,10$  za levi bubreg) (grafikoni 3 i 4).

Zavisnost apsolutne dužine bubrega od visine tela ilustrovana je njihovom značajnom korelacijom ( $r = 0,47$  za desni i  $r = 0,53$  za levi bubreg) kod muškaraca

Što se tiče starosnih doba, uzrast 60-69 godina se pokazao kao period najvećeg smanjenja dužine bubrega kod muškaraca, jer su apsolutne dužine oba bubrega u tom uzrastu statistički značajno manje od onih u periodu 50-59 godina starosti, kao i KBR desnog bubrega. Nasuprot tome, ne postoje značajne razlike u apsolutnoj i relativnoj dužini bubrega između ostalih starosnih grupa.

## Diskusija

U kliničkoj praksi ehosonografsko praćenje bubrega pruža različite informacije o stanju bubrega, njegovoj veličini, obliku, stanju korteksa i medule, odnosu sa susednim strukturama [3]. Ovo praćenje rutinski uključuje i merenje dužine bubrega. To je jedan od najboljih izbora za kliničku opservaciju bubrega, jer se lako obavlja i ponavlja. Međutim, apsolutne vrednosti dužine bubrega ne uzimaju u obzir i pacijentovu visinu i pol, koji predstavljaju faktore od veoma jakog uticaja na dužinu bubrega.

Kao rezultat naših istraživanja primećena je značajna razlika između apsolutnih dužina levog i desnog bubrega ( $p < 0,05$ ) muškaraca, što se slaže i sa nalazima autora koji su se bavili ovom problematikom [1,2,4]. Slično već poznatim rezultatima iz literature, razlika u apsolutnim dužinama bubrega između polova, i kao rezultat naših istraživanja, takođe je statistički značajna [1,5]. Cheong i saradnici navode mnogo veće vrednosti apsolutne dužine bubrega (12,3 cm za desni i 12,6 cm za levi bubreg kod muškaraca i 11,6 cm za desni i 11,8 cm za levi bubreg kod žena), određene pomoću nuklearne magnetne rezonancije, iako uočavaju veliku razliku u odnosu na rezultate iz literature [6]. Nasuprot ovim rezultatima, ultrazvučnim ispitivanjem bubrega filipinske populacije, ustanovljeno je da je prosečna apsolutna dužina (kao i širina) bubrega kod ove populacije dosta manja u odnosu na onu kod osoba kavaskog porekla (9,6 cm dužina desnog i 9,8 cm levog bubrega muškaraca, odnosno 9,3 cm desnog i 9,5 cm levog bubrega žena) [5]. Isto to, samo u manjoj meri, važi i za prosečnu apsolutnu dužinu bubrega meksičke populacije (105,7 mm dužina desnog i 107,1 mm levog bubrega muškaraca, odnosno 103 mm desnog i 104,6 mm levog bubrega žena). Meksički autori ovu razliku apsolutnih dužina u odnosu na evropsku populaciju objašnjavaju manjom prosečnom visinom njihove populacije [7].

Dalje je u ovom radu utvrđena značajna korelacija apsolutne dužine bubrega sa telesnom visinom, mada nešto manja ( $r=0,63$  za desni i  $r=0,62$  za levi bubreg) nego što navode Miletić i saradnici, ali veća od onih ( $r=0,29$  odnosno  $r=0,34$  za oba bubrega) koje navode Kang i saradnici, odnosno Glodny i saradnici, što je još jednom ukazalo na potrebu izračunavanja KBR indeksa (*kidney/body height ratio*) [1,8,9]. Ovako izračunata, relativna dužina bubrega (KBR indeks) pokazala je veće vrednosti kod žena nego kod muškaraca, a razlike u vrednostima nisu bile statistički značajne, što potkrepljuje zaključke iz literature [1]. Ispitivanjem normalnih intravenskih pijelograma na velikom uzorku brazilskih ispitanika, navedena je značajna povezanost dužine bubrega sa telesnom visinom. Međutim, autori negiraju značajnu razliku u apsolutnim dužinama bubrega među polovima pod uslovom da se posmatraju osobe suprotnog pola, a slične telesne visine [10]. To znači da razlika u apsolutnoj dužini bubrega među polovima proističe iz prosečno manje telesne visine žena u odnosu na muš-

karce, a to još jednom potvrđuje validnost određivanja KBR indeksa.

Što se tiče uticaja starosti na apsolutnu dužinu bubrega, ona je pokazala odgovarajuću tendenciju opadanja, što je i poznato iz literature. Dužina bubrega opada sa starošću, prosečno za 0,251 mm za godinu dana [11]. Period 60-69 godina, kao vreme kada počinje značajno opadanje vrednosti dužine bubrega, kako apsolutne, tako i relativne, navode i drugi autori [1,2,10,12]. Akpinar i saradnici, ispitujući osobe oba pola starije od 60 godina, bez znakova oboljenja bubrega, ustanovili su, takođe, značajne razlike u apsolutnim dužinama levog i desnog bubrega, kao i razlike prema polu, dok navode da je relativna dužina starog ženskog bubrega značajno veća nego muškog. Oni, takođe, opisuju značajno opadanje apsolutne i relativne dužine bubrega i kod muškaraca i kod žena posle 60. godina života i u zaključku ističu da u ovom dobu određivanje relativne dužine bubrega nije od primarnog značaja zbog uticaja pola, telesne visine i starenja [13]. U novijoj literaturi je naznačena i greška koja se čini ako se pristupi merenju dužine bubrega kod ispitanika neposredno posle ekscitativnog unosa tečnosti, pa je s tim u vezi izračunato da bubrezi u tom slučaju pokazuju za oko 7% veću dužinu [14], što bi trebalo izbeći tokom ispitivanja veličine bubrega. Takođe, opisan je i uticaj prevremenog rođenja (pre navršene 32 nedelje gestacije) koje će uticati na smanjenje dužine bubrega i broja nefrona kod mladih adultnog doba, što može uticati na validnost rezultata istraživanja [15].

Ispravnost nastojanja da se u kliničkim ispitivanjima više koristi relativna dužina bubrega ogleda se i u njenoj manjoj varijabilnosti od one kod apsolutne dužine bubrega, što ukazuju podaci iz literature [1,2], a to je i ovim radom potvrđeno. Zato se može zaključiti da relativna dužina bubrega bolje reprezentuje dužinu bubrega, jer eliminiše razlike u vezi sa polom i telesnom visinom, sve do 59 godina života. Nakon toga, vrednosti KBR indeksa zahtevaju korekciju.

## Zaključak

Levi bubreg muškaraca ima statistički značajno veću apsolutnu dužinu od desnog.

Apsolutna dužina bubrega, nezavisno od pola i starosti, značajno korelira sa telesnom visinom, što uvodi potrebu određivanja relativne dužine bubrega.

Indeks relativne dužine bubrega ima nešto više vrednosti kod žena nego kod muškaraca.

U sedmoj deceniji života dolazi do značajnog pada vrednosti, kako apsolutne, tako i relativne dužine bubrega.

Relativna dužina bubrega bolje reprezentuje dužinu bubrega, jer eliminiše razlike u vezi sa polom i telesnom visinom sve do 59 godina života. Nakon toga, njene vrednosti zahtevaju korekcije. Rezultati rada sugerišu širu primenu indeksa relativne dužine bubrega u kliničkim ispitivanjima.



## Literatura

- Miletić D, Fučkar Ž, Šuštić A, Mozetič V, Štimac D, Žauhar G. Sonographic measurement of absolute and relative length in adults. *J Clin Ultrasound* 1998;26:185-9.
- Hekmatnia A, Yaraghi M. Sonographic measurement of absolute and relative renal length in healthy Isfahani adults. *J Res Med Sci* 2004;2:1-4.
- Vorkapić-Skakun K, Cvetinčanin A, Cuk D. Ultrasonic characteristics of kidneys in chronic kidney insufficiency. *Med Pregl* 1995;48(5-6):187-91.
- Emamian SA, Nielsen MB, Pedersen JF, Ytte L. Kidney dimensions at sonography: correlation with age, sex, and habitus in 665 adult volunteers. *Am J Roentgenol* 1993;160:83-6.
- Dominguez-Mejia A, Yu D, Quilop-Biteng V, Sy R, Cabotaje-Crisostomo A, Jao G, et al. Kidney measurements by sonography on normal Filipino adults. *Phil J Intern Med* 2001;39:38-41.
- Cheong B, Muthupillai R, Rubin MF, Flamm SD. Normal values for renal length and volume as measured by magnetic resonance imaging. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:38-45.
- Oyuella-Carasco J, Rodriguez-Castellanos F, Kimura E, Delgado-Hernandez R, Herrera-Felix JP. Renal length by ultrasound in Mexican adults. *Nefrologia* 2009;29:30-4.
- Kang KY, Lee YJ, Park SC, Yang CW, Kim YS, Moon IS, et al. A comparative study of methods of estimating kidney length in kidney transplantation donors. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2322-7.
- Glodny B, Unterholzner V, Taferner B, Hofmann KJ, Rehder P, Strasak A, et al. Normal kidney size and its influencing factors: a 64-slice MDCT study of 1.040 asymptomatic patients. *BMC Urology* 2009;9:19.
- Fernandes MMR, Lemos CCS, Lopes GS, Madeira EPQ, Santos OR, Dorigo D, et al. Normal renal dimensions in a specific population. *Int Braz J Urol* 2002;28:510-5.
- Bax L, van der Graaf Y, Rabelink AJ, Algra A, Beutler JJ, et al. Influence of atherosclerosis on age-related changes in renal size and function. *Eur J Clin Invest* 2003;33:34-40.
- Vlajković S. Uzrasne anatomske i funkcionalne karakteristike arterijskih sudova bubreaga čoveka (doktorska disertacija). Niš: Medicinski fakultet u Nišu; 2007.
- Akpınar IN, Altun E, Avcu S, Tuney D, Ekinci G, Biren T. Sonographic measurement of kidney size in geriatric patients. *J Clin Ultrasound* 2003;31:315-8.
- Kantarci F, Mihmanli I, Adaletli I, Ozer H, Gulsen F, Kadioglu A, et al. The effect of fluid intake on renal length measurement in adults. *J Clin Ultrasound* 2006;34:128-33.
- Keijzer-Veen MG, Devos AS, Meradji M, Dekker FW, Nauta J, van der Heijden BJ. Reduced renal length and volume 20 years after very preterm birth. *Pediatr Nephrol* 2010;25:499-507.

## Summary

### Introduction

Malformations in kidney development and kidney diseases are accompanied with changes in their size. For kidney evaluation in clinical practice, the kidney length is the most widely used measurement, since it provides the most precise results and it is easy to perform. Recently, the measurement of relative renal length has become more preferable as it takes into account the body height. The aim of this study was to measure both the absolute and relative length of normal cadaveric kidneys according to the body height, sex and age.

### Material and methods

In this study, we examined 95 adult cadaveric kidneys, without renal and vascular impairment, their age ranging from 23-87 years. To determine the period of the most abundant changes in kidney length, we separated them into a 10-year range. The relative renal length

was calculated using the kidney length and body height ratio (kidney/body ratio).

### Results

The absolute and relative length of left kidney in males was longer than the right one, with a statistically significant correlation. In females, the left kidney length was also longer than the right one, however, without a statistical significance. In contrast to the absolute length, the relative length of both kidneys did not show a significant difference between sexes, and did not manifest a significant decrease with age. There was a significant correlation between the kidney length and the subject's height.

### Conclusion

The relative renal length represents kidney size better than the absolute renal length because it eliminates sex and height differences until the age of 59 year. From the seventh decade of life, there is a significant decrease in both the absolute and relative renal length.

**Key words:** Kidney + anatomy & histology; Kidney + growth & development; Body Height; Sex Factors; Age Factors; Cadaver; Humans; Body Weights and Measures

Rad je primljen 21. III 2008.

Prihvaćen za štampu 9. IV 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:11-12:784-787.



Izvinjavamo se koautorima i čitaocima zbog nenamerno učinjene greške u radu pod nazivom „Hemoragijska groznica sa bubrežnim sindromom u trudnoći – prikaz slučaja”, koji je objavljen u dvobroju 3-4 2010. godine, na strani 280, gde je propustom nosioca rada izostavljen koautor, dr Milovan Živković iz Berana. Redakcija ima pismenu izjavu i izvinjenje nosioca rada, prof. dr Zorana Todorovića. Redakcija se obavezuje da će o navedim izmenama obavestiti Narodnu biblioteku Srbije.

## PREGLEDNI ČLANCI REVIEW ARTICLES

Medicinski fakultet Novi Sad

Pregledni članak  
Review article

UDK 502/504-053.2

DOI: 10.2298/MPNS1012789K

### PRIMENLJIVOST AKCIONOG PLANA ZA ŽIVOTNU SREDINU I ZDRAVLJE DECE U REPUBLICI SRBIJI

*APPLICABILITY OF CHILDREN'S ENVIRONMENT AND HEALTH ACTION PLAN IN SERBIA*

Miroslava KRISTOFOROVIĆ ILIĆ

**Sažetak** – Na Četvrtoj ministarskoj konferenciji (Svetska zdravstvena organizacija, 2004.) posvećenoj životnoj sredini usvojen je Akcioni plan za životnu sredinu i zdravlje dece (*The Children's Environment and Health Action Plan for Europe*). Fokusan je na zaštitu dečjeg zdravlja od uticaja faktora rizika iz životne sredine. U zaključku je iskazana potreba donošenja nacionalnih planova zaštite životne sredine i zdravlja dece do 2007. za region Evrope. Zajedničke aktivnosti biće obavezujuće za svaku zemlju, a treba da ih sprovedu ministri zdravlja i zaštite životne sredine. U našoj državi nedavno je donet ovaj dokument u kome se postavljaju sledeći prioritetni regionalni ciljevi: bezbedna voda i adekvatna sanitacija; zaštita od povreda i adekvatna fizička aktivnost; čist spoljašnji i unutrašnji vazduh; životna sredina bez hemikalija. Sve je detaljno obrazloženo kroz: aktivnosti, očekivane rezultate, indikatore, izvore provera i nosioce aktivnosti. Prati ih predloženi vremenski okvir (2019). Propraćeno je oročenim setom indikatora: ekspozicije, akcija i statusa zdravlja. Analiziranjem pojedinih aktivnosti, ili pak podataka koji će se upotrebiti, ističu se manjkavosti ove radne verzije, koje se mogu prevazići uvažavanjem stručnih mišljenja.

**Ključne reči:** Dete; Okolina; Okolina i javno zdravlje; Zdravstveno planiranje; Nacionalni zdravstveni program

Hipokrat (460 p.n.e.) je davno pisao o vezi između uslova životne sredine i zdravstvenog stanja ljudi. U javnom zdravlju, to nije nova ideja ni nova misao, to je permanentni zadatak.

U junu 2004. godine održana je u Budimpešti Četvrta ministarska konferencija pod pokroviteljstvom Svetske zdravstvene organizacije (SZO) posvećena životnoj sredini i zdravlju pod nazivom *Budućnost za našu decu*, gde je usvojen akcioni plan za Evropu o životnoj sredini i dečjem zdravlju (*The Children's Environment and Health Action plan for Europe - CE-HAP*) [1]. Fokusan je na zaštitu dečjeg zdravlja od uticaja faktora rizika iz životne sredine. Baziran je na podacima i preporukama EUPHIX-a (*European Union Public Health Information System*).

Emisija aerozagađenja poreklom iz motornih vozila, industrije, grejanja, pušenja i sl. je visoka u Evropskim gradovima i odgovorna je za porast obolevanja, egzacerbacije simptoma, (naročito kardiovaskularnih bolesti), umiranja, naročito kod vrlo mlade dece i trudnica. Ekspozicija lebdećim česticama (PM<sub>10</sub>) je u porastu, kao i sledstvene pojave akutnih respiratornih infekcija, kao uvod u njihov hronicitet. Na radnim mestima se beleže hazardne situacije poreklom od uticaja hemikalija, buke, povreda, stresa, što može usloviti pojavu prematurne smrti, respiratornih oboljenja i kancera. Zdravstvena bezbednost hrane je sledeći segment od značaja za zdravlje dece više nego odraslih. Privremeno tolerantni nedeljni unos za odrasle (PTWI – *Provisional Tolerable Weekly Intake*) iznosi 10-30% poreklom iz hrane (nekada i više) – za decu on može da izgleda

niži u odnosu na odrasle, ali kada se svede na kilogram telesne mase, viši je. Sunčeva radijacija je povoljna za ljude s obzirom na produkciju D vitamina. Ali ultravioletni zraci kod dece izaziva melanome kao i kod odraslih. Opasno je i korišćenje solarijuma. Ekspozicija organizma hemikalijama u ovom uzrastu je takođe moguća putem vazduha, hrane i vode. Za mnoge od njih se još ne prepoznaje zdravstveni rizik. Izlaganje dece olovu poreklom iz životne sredine dovede do toksičnog efekta na mozgu i opadanja koeficijenta inteligencije. Voda za piće lošeg mikrobiološkog i hemijskog kvaliteta usloviće kako akutne, tako i hronične poremećaje zdravlja, više u ruralnim nego u urbanim gradovima istočne Evrope [1–8].

To su bile osnove za donošenje nacionalnih planova zaštite životne sredine i zdravlja dece do 2007. Zajedničke aktivnosti biće obavezujuće za svaku zemlju, a treba da ih sprovedu ministri zdravlja i zaštite životne sredine. Postavljaju se sledeći prioritetni regionalni ciljevi: bezbedna voda i adekvatna sanitacija; zaštita od povreda i adekvatna fizička aktivnost; čist spoljašnji i unutrašnji vazduh; životna sredina bez hemikalija. Sve je praćeno oročenim (2007) setom indikatora: ekspozicije, akcija i statusa zdravlja [6–12].

#### Stanje i aktivnosti kod nas

Da bi se stvorio nacionalni Plan akcije za životnu sredinu i zdravlje dece, potrebna je izgradnja kapaciteta radi podizanja svesti među profesionalcima za životnu

**Skraćenice**CEHAP – *The Children's Environment and Health Action Plan*

SZO – Svetska zdravstvena organizacija

RS – Republika Srbija

ENHIS – *Environment and health information system*EUPHIX – *European Union Public Health Information System*

EU – Evropska unija

PM – *Particulare matter*

sredinu i zdravlje, kao i davanja podrške prenosu znanja iz razvijenih planova aktivnosti radi smanjenja rizika po decu na osnovu faktora rizika životne sredine. Do sada je oblast zdravlje i životna sredina bio nefinansirani prioritet dva ministarstva, Ministarstva zdravlja i Ministarstva za zaštitu životne sredine Republike Srbije.

Nacionalni program za zaštitu životne sredine je usvojila Vlada u junu 2006. godine. U Evropskom izveštaju o zdravlju 2006. godine, pod naslovom *Javna zdravstvena akcija za zdravlje dece i stanovništvo* (SZO Regionalna kancelarija za Evropu, 2006) Srbija i Crna Gora su klasifikovane kao Euro-B, sa niskim mortalitetom i dece i odraslih. Međutim, postoje podaci koji ukazuju na veliku i opasnu izloženost faktorima iz životne sredine i uticaj na zdravlje dece, što pokazuje da su ekološki rizici po zdravlje još uvek prisutni kod dece i adolescenata [6,8,10–16]. Oni uključuju sledeće:

- Iako je 82% domaćinstava povezano na sistem vodosnabdevanja, voda je često slabog kvaliteta i zagađena pesticidima, teškim metalima ili bakterijama;
- Zagađenje vazduha postoji na mnogo mesta, naročito u gradovima u Srbiji SO<sub>2</sub>, CO, NO<sub>2</sub>, čađi, dispergovanim česticama, organskim jedinjenjima, ozonom i ostalim česticama koje se često nalaze u uzorcima vazduha;
- Letnji i zimski smog u urbanim i industrijskim oblastima nije redak;
- Skoro sva deca (97,4%) od 13 do 15 godina starosti su izložena sekundarnom pušenju kod kuće;
- Izloženost olovu koje potiče iz benzina sa olovom koji se još uvek koristi u Srbiji;
- Izloženost buci u urbanom okruženju zbog nedostatka prostornog planiranja uključujući zoniiranje buke koju emituju motorna vozila, nepravilna lokacija industrijskih oblasti, nepravilno upravljanje saobraćajem, itd;
- U četvorogodišnjem periodu (2002-2005) 4 830 dece je povređeno u saobraćajnim nesrećama, dok je 116 njih poginulo (oko 50% kao pešaci, a 15% kao biciklisti);
- Manje je fizičke aktivnosti među decom (< 19), pošto je samo 33,6% dece svakodnevno fizički aktivno (2000).

U 2000. godini, 13,5% dece (do 19 godina) bilo je ozbiljno ili umereno gojazno, a gojaznost je bila češća kod mlađe dece (do 14 godina) – 10,5%, nego kod starije – 5,4% [6,13,14].

Ograničeni resursi na nacionalnom nivou su glavna prepreka započinjanju i razvoju aktivnosti oko nacionalnog CEHAP-a.

Strateški i pravni osnov za aktivnosti CEHAP-a su:

Nacionalni milenijumski razvojni ciljevi (4. cilj: Smanjenje smrtnosti kod dece); Nacionalni akcioni plan za decu;

Nacionalna strategija za razvoj i zdravlje mladih;

Nacionalni program za zaštitu životne sredine i Zakon o zaštiti životne sredine [3,6,8,9].

Nacionalni komitet za životnu sredinu i zdravlje dece je izradio Radnu verziju Akcionog plana za životnu sredinu i zdravlje dece. Udruženje za javno zdravlje Srbije je implementacioni partner projekta Ministarstva zdravlja Republike Srbije (RS) *Izgradnja kapaciteta za implementaciju Akcionog plana za životnu sredinu i zdravlje dece u Srbiji i jačanje javne svesti*. Dokument je usvojila Vlada RS oktobra 2009. godine.

*Environment and health information system* (ENHIS) pokriva indikatore i situacione informacije širom Evrope iz oblasti kvaliteta vazduha, bezbednosti hrane, bezbednosti od hemikalija, vode i sanitacije, mobilnosti i transporta, domaćinstva, ultravioletnog i jonizujuća zračenja kao i hazarde tokom rada.

Prema izveštaju SZO (2006) u regionu Evrope od 14% do 19% bolesti uzrokovano faktorima životne sredine moglo je biti prevenirano. Nadalje se procenjuje u istom dokumentu, da više od 24% smrtnosti i 22% oboljenja kod dece ispod 14 godina je uzrokovano ekspozicijom uticajima životne sredine. Oboljenja izazvana uticajima životne sredine mogu se grupisati u: gastrointestinalna, maligna, kardiovaskularna, respiratorna, prekomerna telesna masa i gojaznost, povrede i poremećaji ponašanja [9,10]. Navode se regionalni prioriteti (I-IV), dugoročni ciljevi (do 2019) i srednjoročni ciljevi za svaki ponaosob, koji su objavljeni u radnoj verziji CEHAP-a za našu zemlju [9], kako sledi.

**Regionalni prioritet I****Voda i sanitacije**

Dugoročni cilj I: Do 2019. godine doprineti unapređenju pristupa adekvatnim i bezbednim izvorima vodosnabdevanja i sanitacijama za decu.

Srednjoročni cilj 1: harmonizacija relevantnih zakonskih propisa sa Evropskom unijom (EU).

Srednjoročni cilj 2: Uspostavljen sistem za praćenje obolevanja dece usled hemijske neispravnosti vode za piće (koji podrazumeva i sistem monitoringa faktora iz životne i radne sredine koji utiču na zdravlje dece i omladine koji zadovoljava kriterijume ENHIS baze podataka).

Srednjoročni cilj 3: Smanjen broj obolele dece usled mikrobiološki i hemijski zagađene vode za piće (10% do 2015, dodatnih 5% do 2018, pri čemu se kao polazno stanje uzima 2012.)

Srednjoročni cilj 4: Smanjenje obolevanja dece usled neadekvatne sanitacije (10% do 2015, dodatnih 5% do 2018, pri čemu se kao polazno stanje uzima 2012. godina).

**Regionalni prioritet II****Udesi, povrede i fizička aktivnost**

Dugoročni cilj II: Do 2019. godine, unapređena bezbednost životne sredine i povećana fizička aktivnost dece radi smanjenja umiranja, invaliditeta, povređivanja

i obolevanja dece (učesće u saobraćaju, sportu i slobodnim aktivnostima, povrede u domaćinstvu ...).

Srednjoročni cilj 1: Usaglašavanje relevantne zakonske regulative sa EU.

Srednjoročni cilj 2: Unapređivanje sistema za praćenje uzroka mortaliteta, morbiditeta i invaliditeta dece nastalih kao posledica delovanja spoljnih faktora (koji podrazumeva sistem monitoringa faktora iz životne i radne sredine koji utiču na zdravlje dece i omladine koji zadovoljava kriterijume ENHIS baze podataka).

Srednjoročni cilj 3: Smanjenje broja smrtno stradale i broj teško povredene dece (do 2012, smanjen broj smrtno stradale i broj teško povredene dece za 2% u odnosu na 2008, za još 5% do 2015. i za još 10% do 2018, pri čemu se kao polazno stanje uzima 2008. godina).

Srednjoročni cilj 4: Povećanje nivoa fizičke aktivnosti dece u školama (do 2012, povećan nivo fizičke aktivnosti dece u školama za 2% u odnosu na 2008, za još 5% do 2015. i za još 7% do 2018. godine, pri čemu se kao polazno stanje uzima 2008. godina).

### Regionalni prioritet III

#### *Kvalitet vazduha*

Dugoročni cilj III: Do 2019, doprineti smanjenju izloženosti dece zagađenom vazduhu radi prevencije respiratornih i ostalih bolesti u vezi sa aerozagađenjem.

Srednjoročni cilj 1: Usaglašavanje relevantne zakonske regulative sa EU.

Srednjoročni cilj 2: Stvaranje sistema za praćenje respiratornih i drugih bolesti uzrokovanih aerozagađenjem kod dece i podignuta svest o značaju kvaliteta vazduha zatvorenog prostora (koji podrazumeva sistem monitoringa faktora iz životne i radne sredine koji utiču na zdravlje dece i omladine koji zadovoljava kriterijume ENHIS baze podataka).

Srednjoročni cilj 3: Smanjenje prevalencije respiratornih bolesti kod dece (astma, bronhitis).

Srednjoročni cilj 4: Smanjenje neprihvatljivih nivoa aerozagađenja iznad standarda SZO za kvalitet vazduha za 15% u odnosu na 2012. godinu (PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>).

Srednjoročni cilj 5: Smanjenje izloženosti rizicima od zagađenja vazduha u zatvorenom prostoru (sekundarni duvanski dim, vlaga, sagorevanje čvrstih goriva u zatvorenom prostoru, radon).

### Regionalni prioritet IV

#### *Hemikalije, buka, ostali fizički agensi i zdravlje na radu*

Dugoročni cilj IV: Očuvano i unapređeno zdravlje dece i odraslih u reproduktivnom periodu smanjenjem izloženosti fizičkim i hemijskim štetnostima u životnoj sredini do 2019. godine (životna i radna sredina koja daje podršku zdravlju dece).

Srednjoročni cilj 1: Harmonizacija zakonodavne regulative u oblasti fizičkih i hemijskih štetnosti u životnoj sredini sa EU.

Srednjoročni cilj 2: Uvođenje efikasne implementacije i praćenja primene zakonske regulative u oblasti

fizičkih, hemijskih i bioloških štetnosti u životnoj i radnoj sredini.

Srednjoročni cilj 3: Uspostavljen sistem za monitoring uticaja životne sredine na zdravlje dece i formirana baza podataka.

Srednjoročni cilj 4: Zabranjena upotreba olovnog benzina.

Srednjoročni cilj 5: Sva deca, omladina i 80% odraslih u reproduktivnom periodu borave i rade u zdravim i bezbednim uslovima.

Svi ovi prioriteti i ciljevi su detaljno obrazloženi kroz aktivnosti, očekivane rezultate, indikatore, izvore provera i nosioce aktivnosti. Prati ih predloženi vremenski okvir. Kao izvore finansiranja navode se: budžet Republike Srbije, Izvršne veće AP Vojvodine, lokalna samouprava, međunarodne organizacije, nevladine organizacije, strane donacije itd. Očekuje se da će dosta relevantnih podataka značajnih za evaluaciju pojedinih problema biti dobijeni od: Ministarstva zdravlja, Ministarstva životne sredine i prostornog planiranja, Ministarstva poljoprivrede, šumarstva i vodoprivrede, Ministarstva prosvete, Ministarstva rada i socijalne politike, Ministarstva infrastrukture, Ministarstva unutrašnjih poslova, Ministarstva omladine i sporta, Ministarstva lokalne samouprave, Ministarstva energetike i rudarstva, UNICEF-a, Instituta za javno zdravlje Srbije i mreže instituta i zavoda za javno zdravlje, sanitarne inspekcije, Izvršnog veća AP Vojvodine, Crvenog krsta Srbije, AMSS, JP „Putevi Srbije”, Udruženja vaspitača i nastavnika, nevladinih organizacija, Republičkog zavoda za sport, Agencije za zaštitu životne sredine, Republičke stručne komisije za prevenciju pušenja, Republičkog zavoda za statistiku itd.

Ističu se *neke* uočene nedostatnosti ovog dokumenta:

- Koordinacija aktivnosti u CEHAP-u nije implicitno navedena;

- Vremenski okviri pojedinih ciljeva nisu postavljeni realno (na primer obuhvat stanovništva izloženog prekoračenjima graničnim vrednostima imisije (GVI) zagađujućih materija do 2011. godine;

- Nepoznato je da su urađena bilo kakva ciljana populaciona istraživanja o fizičkoj aktivnosti dece izvršena u 2008. (u originalu: Srednjoročni cilj 4: Povećanje nivoa fizičke aktivnosti dece u školama (do 2012. godine povećan nivo fizičke aktivnosti dece u školama za 2% u odnosu na 2008, za još 5% do 2015. i za još 7% do 2018, pri čemu se kao polazno stanje uzima 2008. godina);
- Nije navedeno ko i gde vrši odabir i određuje proporciju domaćinstava sa nivoom radona  $\geq 200$  Bq/m<sup>3</sup>; itd. [8].

Poznato je da ne postoji sistematska kontrola zdravstvene ispravnosti vode u manjim lokalnim vodovima, te da se ne prate svi parametri ispravnosti koji utiču na zdravlje ljudi, kao i da je obuhvaćenost stanovništva u naseljima u kojima se kontroliše kvalitet vazduha nedovoljan [15–18].

Navedeni faktori mogu bitno da utiču na polazne osnove ovog dokumenta predloga CEHAP-a kod nas. Uključivanje naše države u CEHAP je od po-



sebnog značaja za dugoročno unapređenje zdravlja dece. Uspeši neće izostati ako se pripremne i tekuće aktivnosti sprovedu na načine bazirane na dobro

odabranim indikatorima, stručno usklađenih i kontinuirano proveravanih od oblasnih eksperata.

### Literatura

1. WHO-Regional Office for Europe, 2004. Children's environment and health action plan for Europe. Available from: <http://www.euro.who.int/document/che/edoc07.pdf>
2. WHO Europe, European strategy for child and adolescent health and development, 2005. Available from: <http://www.euro.who.int/pubrequest>.
3. UNEP/UNICEF/WHO, 2002. Children in the new millennium. Environmental impact on health. Available from: <http://www.unep.org/ceh/>
4. Burden of disease attributable to selected environmental factors and injuries among Europe's children and adolescents, 2004. Available from: [http://www.euro.who.int/childhealthenv/Monitoring/20040519\\_1](http://www.euro.who.int/childhealthenv/Monitoring/20040519_1)
5. Children's health and environment: a review of evidence 2002. Available from: [http://www.euro.who.int/childhealthenv/Monitoring/20020725\\_4](http://www.euro.who.int/childhealthenv/Monitoring/20020725_4)
6. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Istraživanje zdravlja stanovnika Republike Srbije 2006. godina: osnovni rezultat. Beograd: Ministarstvo zdravlja; 2007.
7. Indikatori životne sredine u Republici Srbiji: kratak vodič. Beograd: UNDP i Agencija za zaštitu životne sredine; 2007, dostupno na: <http://www.sepa.sr.gov.zu/download/Indikatori.pdf>
8. Izveštaj o stanju životne sredine u Republici Srbiji za 2006. godinu. Beograd: Ministarstvo zaštite životne sredine, Agencija za zaštitu životne sredine; 2007, dostupno na: [http://www.sepa.sr.gov.zu/download/Izvestaj\\_o\\_stanju\\_zivotne\\_sredine\\_2006.pdf](http://www.sepa.sr.gov.zu/download/Izvestaj_o_stanju_zivotne_sredine_2006.pdf)
9. Akcioni plan za životnu sredinu i zdravlje dece: radna verzija. Beograd: Nacionalni komitet za životnu sredinu i zdravlje dece; 2009.
10. Preventing disease through healthy environments: towards an estimate of the environmental burden of disease, 2006. Available from: [http://www.who.int/quantifying\\_ehimpacts/publications/preventingdisease/en/index.html](http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/preventingdisease/en/index.html)
11. Strategija razvoja zdravlja mladih u Republici Srbiji 2005. Služ Glasnik Repub Srb 55/05 i 71/05
12. WHO Regional Office for Europe, 2004. Food and health in Europe: a new basis for action. Available from: <http://www.euro.who.int/document/e78578.pdf>
13. Zdravlje stanovnika Srbije, analitička studija, 1997-2007. Beograd: Institut za javno zdravlje „dr Milan Jovanović Batut“; 2008.
14. Kristoforović-Ilić M, Stojisavljević D, Mirilov J. Dečije zdravlje i školska sredina: zdravstveno vaspitanje u savremenoj osnovnoj školi. Naučno-stručna konferencija sa međunarodnim učešćem: zbornik radova; 2007 maj 26; Sombor. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu; 2007. str. 233-44.
15. Kristoforović-Ilić M. Životna sredina i pesticidi. Med Pregl 2004;57(11-12):523-35.
16. Kristoforović-Ilić M. Arsen. Med Pregl 2004;57(7-8):319-22.
17. Novaković B, Kristoforović-Ilić M, Trajković-Pavlović Lj, Torović Lj, Jevtić M, Bijelović S, i dr. Zdravlje i životna sredina. Med Pregl 2007;60(11-12):569-74.
18. Izveštaj o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće centralnih vodovodnih sistema u Republici Srbiji 1997-2007. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije; 2008.

### Summary

*The Children's Environment and Health Action Plan for Europe was adopted at the 4<sup>th</sup> Ministry Conference on Environment (the World Health Organization, 2004). It is focused on children health care against hazards originating from the human environment. In its conclusion, the need is expressed for the development of national plans in the field of Environmental and Children Health for European region by 2007. Mutual activities would be obligatory for each country and their realization should be the responsibility of Ministers of Health Care and Environmental Health. In our country, a draft version of this document was recently adopted, where the following priority regional*

*goals are proposed: safe drinking water and adequate sanitation, injury prevention and adequate physical activity, clean indoor and outdoor air, the human environment without chemicals. Every segment has been explained in details through activities, expected results, indicators, sources of verification and the main participants in the project implementation. The end of the action plan period is proposed to be the year 2019. It is also followed by a defined set of indicators: exposure, activities and health status. The analyses of particular activities or data to be used have pointed to some drawbacks of this draft version, which can be overcome by respecting expert opinions*

**Key words:** Child; Environment; Environment and Public Health; Health Planning; National Health Programs

Rad je primljen 15. X 2009.

Prihvaćen za štampu 24. XII 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:11-12:789-792.

Klinički centar Niš, Niš  
Klinika za očne bolesti

Pregledni članak  
Review article  
UDK 617.764-085  
DOI: 10.2298/MPNS1012793S

## TERAPIJSKI PRISTUP KOD DISFUNKCIONALNOG SINDROMA SUZA

### THERAPEUTICAL APPROACH TO DRY EYE SYNDROME

Gordana STANKOVIĆ BABIĆ, Gordana ZLATANOVIĆ, Jasmina ĐORĐEVIĆ JOCIĆ,  
Sonja CEKIĆ i Milena VUJANOVIĆ

**Sažetak** – Suvo oko ili disfunkcionalni sindrom suza najčešće je postavljena dijagnoza u oftalmologiji. Definiše se kao poremećaj suznog filma koji je praćen određenim promenama na površini oka. Uzroci suvog oka su multifaktorski i mogu biti povezani sa nedostatkom bilo koje komponente suznog filma. Smatra se da suvo oko predstavlja inflamatorno oboljenje površine oka i suzne žlezde. Inflamacija je najznačajniji mehanizam oštećenja korenalnih i konjunktivalnih ćelija, odgovoran za simptome i znake patoloških promena okularne površine. Hormonalni disbalans ( naročito pad androgena), neurogena disfunkcija, povišen nivo proinflamatornih citokina, kao i gubitak imunološke homeostaze suzne žlezde i površine oka, predstavljaju potencijalne mehanizme patogeneze suvog oka. Radom se ukazuje na savremene patogenetske mehanizme nastanka i tretmana suvog oka. Adekvatno lečenje suvog oka pretpostavlja poznavanje svih postojećih farmakoloških i nefarmakoloških modaliteta terapije. Osnova terapije su veštačke suze u kombinaciji sa antiinflamatornom terapijom i okluzijom punktuma, kao drugom i trećom linijom terapije.

**Ključne reči:** Sindrom suvog oka; Kvalitet života; Znaci i simptomi; Dijagnoza; Terapija; Oftalmički rastvori

#### Uvod

Suvo oko je među najčešćim patološkim stanjima u oftalmologiji. Promene u sastavu ili količini pojedinih slojeva suznog filma, nepravilnost funkcije kapaka ili promene epitela rožnjače, razlozi su za pojavu poremećaja suznog filma. Po definiciji Lempa i saradnika iz 1995. godine, *suvo oko je poremećaj suznog filma, nastao zbog deficita suza, ili prekomerne evaporacije suza, uzrokovane oštećenjem interpalpebralne površine oka, udružen sa slikom očnog diskomforta* [1]. Ovom definicijom obuhvaćeni su svi klinički entiteti suvog oka udruženi sa sistemskim bolestima, kao i idiopatske bolesti suvog oka.

Na trijadu suvo oko, suva usta, bolovi u zglobovima prvi je ukazao švedski oftalmolog Henrik S.C. Sjögren 1933. godine u svojoj originalnoj tezi *Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca*. Mnogo decenija kasnije, suvo oko se tumačilo isključivo redukcijom vodenog sloja suznog filma [2].

Danas se zna da je suvo oko multifaktorska bolest, a da su suzni film i okularna površina kompleksan i stabilan sistem, čiji ekvilibrijum može biti narušen brojnim faktorima. Suvo oko pogađa od 14% do 33 % ispitivane populacije širom sveta u zavisnosti od primenjene studije i definisanja problema [3]. Posledica je neadekvatne lubrikacije okularne površine kvantitativno i kvalitativno insuficijentnim suznim filmom. Često je u starijem životnom dobu, posebno kod osoba ženskog pola. Kompleksne etiologije i patofiziologije, najčešće je udruženo sa sistemskim bolestima i bez „zlatnog“, standardnog, dijagnostičkog testa [4-7].

Problem suvog oka ranije se označavao sa *keratoconjunctivitis sicca* (KCS) i *Dry Eye syndrom* (DES). Nakon Delfi panel studije dakriologa i eksperata iz oblasti suvog oka 2006. godine, predložen je novi naziv

– *sindrom disfunkcije suza (Disfunctional Tear Syndrom – DTS)* prihvaćen i na Internacionalnoj radionici 2007. godine (*International Dry eye Work Shop – DEWS*) [3,8]. Izvršena je klasifikacija sindroma na DTS sa klinički jasnom inflamacijom i DTS bez klinički evidentne inflamacije [3], a predložene su i internacionalne smernice (*International Task Force – ITF smernice*) za terapiju suvog oka [8].

Bez obzira na korišćeni termin, suvo oko je značajno i ozbiljno oboljenje okularne površine, koje može umnogome da redukuje kvalitet života pacijenata.

#### Fiziologija i sastav suza

Suzni film, epitel rožnjače i vežnjače, suzna žlezda i kapci deluju kao jedinstvena anatomska i funkcionalna celina. Najdinamičnija struktura ove celine je suzni film. Visoko je specijalizovan, dobro organizovan, prekriva bulbarnu i palpebralnu vežnjaču i rožnjaču. Predstavlja inicijalnu i moćnu refrakcionu površinu oka. Medijum je između oka i spoljašnjih atmosferskih uticaja, a ima glavnu ulogu u regulaciji funkcija epitela rožnjače i vežnjače [9].

Trilaminarnu strukturu suznog filma sa jasno izdvojenim slojevima, unutrašnji - mucinski, središnji – vodeni i spoljašnji – lipidni sloj opisao je Wolff 1946. godine. Zbog solubilnosti i hidrofilnosti mucina u vodenoj fazi suznog filma, noviji model suznog filma (Gipson, 2004) bez jasne je demarkacione granice među slojevima. Predstavlja miksturu partikula mucina sa vodom, proteinima i elektrolitima glavne i akcesornih suznih žlezda, lipidima tarzalnih žlezda na površini i glikokaliksom uz epitel okularne površine [10].

Okularna površina (rožnjača i konjunktiva), glavna i akcesorne suzne žlezde, Meibomove žlezde i međusobne neuralne veze čine funkcionalnu celinu. Stern i

**Skraćenice**

ITF	– International Task Force
DTS	– sindrom disfunkcije suza
LFU	– lakrimalna funkcionalna jedinica
MUC	– mucin
hBD	– humani $\beta$ -defensin
THF $\alpha$	– tumor-necrosis faktor- $\alpha$
MMP	– matriks metaloproteinaza
IL	– proinflamatorni citokini
HLA	– humani leukocitni antigen
MGD	– Meibomove žlezde
ICAM	– marker inflamacije
DEWS	– International Dry Eye Work Shop
SS	– Sjögrenov sindrom
CsA	– cyclosporin A
EGF	– epidermalni faktor rasta

saradnici 1998. godine predstavili su koncept lakrimalne funkcionalne jedinice (*lacrimal functional unit* – LFU) i ukazali na hormonalne i neuralne stimuluse na suzni film. Stimulacijom slobodnih nervnih završetaka rožnjače, impulsi se prenose oftalmičkom granom n. trigeminusa, a zatim preko trigeminalnog gangliona do ponsa. Tu se preko sinapsi impulsi integriše sa kortikalnim i drugim neuralnim inputima. Eferentnom granom impulsi se šalju kroz pterigopalatinski ganglion do glavne i akcesornih žlezda (Wolfringovih i Krauseovih), nervnih završetaka nađenih oko Meibomovih žlezdi i konjunktivalnih peharastih ćelija. Time se sve tri glavne komponente suznog filma – mucin, voda i lipidi sekretuju kontrolisano i koordinisano [11]. Hormonalna kontrola LFU ostvaruje se cirkulišućim androgenima koji deluju kao „antiinflamatorni kišobran“, kao i aktivacijom imunog sistema – T ćelija i podtipova (CD4+ i CD8+ T-Ly), markera imunološke aktivnosti (HLA-DR, HLA-DQ) i inflamacije (ICAM-1) [11,12].

Idealan suzni film rezultat je kombinovanog dejstva mucina, rastvorenih proteina u vodenoj fazi suznog filma i pozitivnog površinskog pritiska nerastvorenog, prednjeg, lipidnog sloja. Odnos vode i elektrolita prema volumenu mucina u normalnom preokularnom suznom filmu iznosi 1 000 : 1 [13].

Za produkciju mucina suznog filma odgovorne su prvenstveno *peharaste ćelije* – prvi ćelijski tip površnih ćelija konjunktive. Relativno su velike, dimenzija i do 25  $\mu$ m, peharastog izgleda kada su ispunjene paketima mucina odakle potiče i njihov naziv [14]. Drugi važan izvor mucina suznog filma su *mucin sekretnjuće ćelije epitela konjunktive*. Ciklus sekrecije mucina započinje formiranjem premucina u sekretornim vezikulama endoplazmatskog retikuluma. Spakovani u oblasti Goldžijevog aparata, mucin se stapa u veliku intracelularnu kap i ubacuje u suzni film [10]. Pakovanje mucina u peharaste ćelije zahteva njegovu značajnu kondenzaciju u formu gela i zaštitu njegovog anjonskog naboja. Ostvaruju je kalcijumovi joni, prisutni u trostruko većoj količini u sekretornim granulama. Neuralni uticaji na sintezu mucina, ostvaruju se preko nervnih vlakana simpatikusa i parasimpatikusa smeštenih u i oko peharastih ćelija. Okularna oštećenja stimulus su za senzorna vlakna rožnjače, aktivaciju lokalnog refleksnog luka, eferentnih neurona kon-

junktive na oslobađanje neurotransmitera, koji stimulišu peharaste ćelije na sekreciju mucina [13].

Postoje *sekretorni mucini* (MUC) (u formi gela ili solubilni) – MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC7 i *transmembranski mucini* – MUC1, MUC4, MUC16. Sekretorni mucini čine vodeno-mucinski sloj suza. Omogućavaju širenje suznog filma preko prednje površine oka, posebno rožnjače, čineći je glatkom i idealno zakrivljenom refraktivnom površinom. Transmembranski mucini utkani su u mikroplice i mikrovile rožnjače i konjunktive. Daju potporu, stabilnost i prijemčivost suznog filma uz prednju površinu oka, protivno silama gravitacije i pokretima kapaka. Preveniraju iregularnost suznog potocića i omogućavaju providnost medija oka. Hemijskim, fizikalnim, antimikrobnim svojstvima mucini pružaju zaštitu, potporu suznom filmu, održavaju hidrataciju površine rožnjače i konjunktive, obezbeđuju lubrikaciju, neutralizaciju i otklanjanje stranih tela sa okularne površine [13,15]. Pokretanje mukusa u suznom filmu omogućeno je pokretima masaže kapaka u toku treptanja. Pokreti kapaka su od velikog značaja za kontinuirane promene i reformaciju preokularnog suznog filma. Kapci se pokreću za vreme spontanih, refleksnih i voljnih treptaja, a posebno su značajni kompletni treptaji kapaka, za vreme kojih se obnovi kompletan preokularni suzni film [13].

Vodena faza suznog filma je najvećim delom produkt sekrecije glavne suzne žlezde (95%), a samo 5% akcesornih (Wolfringovih i Krauseovih) žlezda. Odgovorna je za očuvanje funkcije i zdravlja okularne površine. Obezbeđuje ishranu i oksigenaciju rožnjače, ispiranje debrisa, toksičnih elemenata i stranih tela [16].

Lipidni sloj suznog filma sekretuju Meibomove žlezde. Njegova uloga je da sprečava evaporaciju suza, kontaminaciju suza polarnim lipidima iz sebacealnih žlezda kapaka [16], da obezbedi stabilnost suznog filma, a predstavlja i važan dioptrijski element za pravilnu refrakciju oka [9].

Suze nastaju modifikacijom sastava krvnog seruma u epitelu sekretorne jedinice suzne žlezde. Akumuliraju se u granulama sekretornih ćelija, koje su dovoljno uvećane, kreću prema vrhu ćelije i procesom *emiocitoze* – stapanjem membrana granula sa membranama sekretornih ćelija, izlivaju u lumen ekskretornog duktusa. Finalno podešavanje nivoa vode i elektrolita u suzama dešava se u lumenu duktusa, duž kojih se suze kreću peristaltičkim talasima mioepitelijalnih ćelija [13,17,18].

Sastav suza čine voda (98%) i ostatak: elektoliti, nejonizujuće difuzijske materije, proteini. Od *elektrolita* u suzama se nalaze: neorganski fosfati (6,7 mg/dl), mlečna kiselina (1,25  $\mu$ M/l), magnezijum (12–24 mEq/l), mangan (3,78 ng/ml kod muškaraca i 3,42 ng/ml kod žena), bakar i gvožđe (nivoi nešto niži od istih u plazmi), hloridi (130–140 mEq/l), kalcijum (2,52 mg/ml), limunska kiselina (0,6 mg/dl), vitamini: B 12, vitamin A, vitamin E, askorbinska kiselina (0,15 mg/dl) [13,18]. Od *nejonizujućih difuzijskih materija* u suzama su prisutne urea (0,04mg/dl) i glukoza (2,5 mg/dl) [13], dok ukupna količina *proteina* iznosi 5g/l, a od toga je 30% albumina, 40% globulina i 30% lizozima [18].



Od 60 proteinskih komponenti u suzama su specifični albumini suza (prealbumini, lipokalini), albumini, imunoglobulini klase IgA, IgG, IgD, IgE, metal-vezujući proteini, inflamatorni medijatori – histamin, komplement, aktivator plazminogena, prostaglandini, proteaze, antimikrobni proteini poput lizozima,  $\beta$ -lizina, laktoferina [18], zatim prirodni antimikrobni peptidi  $\beta$  – defensin [16], plazmin i 17 aminokiselina koje učestvuju u sekreciji, lokalnoj sintezi, filtraciji, lokalnoj degradaciji proteina ili polipeptida u suznom filmu [18], kao i matriks metaloproteinaze [19].

Humani  $\beta$ -defensini (hBDs) su prirodni antimikrobni peptidi koje sekretuju epitelijalne ćelije. Ima ih 6 (hBD - 1, -2, -3, -4, -5, -6). Utiču na različite ćelijske aktivnosti poput proliferacije, produkcije citokina, hemotakse, stimulacije mast-ćelija na oslobađanje histamina. Predstavljaju vezu između prirodne i stečene imunosti. U konjunktivalnom i kornealnom epitelu osoba sa normalnom okularnom površinom nađen je hBD-1, dok je pojava hBD -2 i -3 indukovana proinflammatorym citokinima (IL-1  $\alpha$  i IL-1  $\beta$ ), tumor-nekrozis faktorom- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ili Gram-pozitivnim i Gram-negativnim bakterijama [20].

Matriks metaloproteinaze (MMPs) pripadaju porodici strukturalnih i funkcionalno zavisnih endopeptida, odgovorne su za proteolitičnu degradaciju komponenti ekstracelularnog matriksa (EMC). Produkuju ih u latentnoj formi (pro – MMP) T- i B- limfociti, fibroblasti, makrofagi, neutrofil i neke epitelijalne ćelije. Prisutne su u različitim tkivnim tečnostima uključujući i suze, gde je nađena aktivnost MMP-9 (želatinozni B, tip IV kolagenaza) i MMP-2 (želatinozni A, tip IV kolagenaza). MMP-9 je uglavnom oslobođena sa epitela okularne površine i polimorfonuklearnih ćelija, a nepoznat je udeo lakrimalne žlezde u njihovoj ekspresiji. Akumuliraju se u suzama i pljuvački pacijenata sa sistemskim i nesistemskim bolestima suvog oka. Njihovu ekspresiju regulišu hormoni, posebno polni (estrogen i dihidroepiandrosteron), zatim faktori rasta, međućelijske interakcije i ćelijske transformacije [19].

Značajna komponenta vodene faze suznog filma su faktori rasta. Regulišu proliferaciju, razvoj, diferencijaciju, rast kornelanih i konjunktivalnih epitelijalnih ćelija. Porodicu epidermalnih faktora rasta (EGF) čini jedanaest članova među kojima su: EGF, heparin-vezujući EGF (HB-EGF), transformišući faktor  $\alpha$  (TGF $\alpha$ ) identifikovani u suznoj žlezdi, zatim fibroblast faktor rasta 2, 7 i 10, hepatocit faktor rasta, heregulin, keratinocit faktor rasta, atrial naturetik peptid i neurotrofini [14,21].

Udruženim delovanjem proteinskih i neproteinskih komponenti suznog filma, ostvaruje se kontrola zapaljenskih reakcija i realizuje zaštitna uloga proteina suznog filma [18].

### Patogenetski mehanizmi u nastanku sindroma disfunkcije suza

Na stresogene faktore iz spoljašnje sredine (promena temperature, vlažnosti, dejstvo vetra, UV zračenje, alergija, aerozagadenje, pušenje, poremećaj treptanja,

izloženost okularne površine bakterijama, virusima i sl.) LFU reaguje produkcijom normalne količine suza sa antiinflammatorym konstituentima i sekrecijom mucina od peharastih i epitelijalnih konjunktivalnih ćelija [12,22].

U slučaju hroničnog dejstva stresogenih faktora, menja se sastav vodenog sloja suza - raste koncentracija elektrolita, smanjuje se koncentracija faktora rasta, sekrecija prirodnih antiinflammatorym faktora – laktoferina, raste produkcija proinflammatorym citokina IL-1, TNF alfa i proteolitičkih enzima i aktiviraju latentni, inaktivni citokini i proteaze, normalno prisutne u suznom filmu [12,22]. Proinflammatorym faktori produkovani lokalno ili od okolnih struktura (markeri imune aktivnosti MHC klase II: HLA - DR, IL-6 i IL-8), modulišu odgovor oka na promene uslova okularne površine [9], a zajedno sa usporenom cirkulacijom suza i lokalizovanim porastom osmolarnosti suza, pogoduju oštećenju okularne površine, posebno interpalpebralne fisure [12,22]. Ekspresijom humanog leukocitnog antigena (HLA) DR klase II antigena, epitelijalne ćelije očnih površina ili suzne žlezde, dobijaju sposobnost antigen prezentacije, postaju meta za limfocite u citotoksičnim reakcijama, a mogu i/ili da uzmu učešće u obnavljanju inflamatornih ćelija.

Direktnim kontaktom između T-limfocita CD4 tipa i epitelnih ćelija, vrši se destrukcija suzne žlezde u Sjögrenovom sindromu (SS). Citotoksične T-ćelije aktiviraju *Fas* antigen-epitelne ćelije, okidajući intracelularni lanac reakcija koje rezultiraju hromatin-kondenzacijom i nukleranim kolapsom, karakterističnim crtama apoptoze. Inflamacija može konačno da utiče i na komponente suznog filma nezavisno od zbivanja sa lakrimalnom žlezdom, pošto intreferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), glavni citokin koji indukuje HLA-DR ekspersiju i apoptozu konjunktivalnih ćelija, inhibira produkciju mucina. Redukovane količine imunosupresivnih androgena nakon menopauze, pogoduju suvoći oka i inflamatornim reakcijama [16,23,24].

Hiperosmolarnost suza deluje toksično dovodeći do poremećaja okularne površine u smislu gubitka peharastih ćelija, epitelijalne disfunkcije, metaplazije i keratinizacije. Rožnjača trpi slične promene zbog prekida međusobnih veza epitelnih ćelija i abnormalne interakcije epitel-mucin.

Prekid kontinuiteta epitelne barijere promoter je oslobađanja proinflammatorym citokina IL-1, IL-6 i IL-8, TNF, koji dodatno oštećuju epitelijalnu površinu [1]. Takođe, iritacija i inflamacija prednje okularne površine mogu biti povod izmenjene produkcije mucina suznog filma MUC1, MUC4, MUC16, MUC 5 AC [15].

Kod alergijskih konjunktivitisa (posebno gigantopapilarnog, vernalnog i atopijskog konjunktivitisa) postoji obilje oslobođenog mucina odgovornog za pojavu suvoće, pečenja ili suzenja očiju kod obolelih, zatim signifikantni porast inflamatornih medijatora – eozinofila, citokina, hemokina, kao i broja peharastih ćelija konjunktive [25].

Pojačanoj evaporaciji suza doprinosi i disfunkcija Meibomovih žlezda (MGD), abnormalnim sastavom



lipidnog sloja suznog filma i smanjenom sekrecijom suza. Abnormalni lipidi blokiraju izvodne otvore žlezda koje ih proizvode, uzrokuju inflamaciju okularne površine i rubova kapaka i omogućavaju začarani krug: inflamacija – hiperkeratoza – stenoza – MGD. U takvim uslovima, redukuje se efikasnost suznog filma – smanjuje stabilnost suznog filma i povećava evaporacija suza [22].

Dakle, disfunkcionalna sekrecija suza i hiperosmolarnost suza predstavljaju *proinflammatory stimulus za okularnu površinu*. Dolazi do aktivacije inflamatorne kaskade okularne površine koja podrazumeva: porast markera imunološke aktivnosti (HLA-DR) i inflamacije (ICAM – 1), porast koncentracije i aktivnosti MMPs u suznom filmu, apoptozu konjunktivalnog i glandularnog epitela (zbog produkcije apoptoza indukovanih citokina, TNF- $\alpha$  ili smanjenja ekspresije antiapoptotičnih proteina, BCL-2). Narušena homeostaza suznog filma, održavana delikatnim hormonalnim i neurološkim mehanizmima, dovodi do poremećaja lakrimalne funkcije sa kaskadnim ćelijskim reakcijama, u kojima su inflamacija i apoptoza ćelija blisko povezane [11].

### Klinička slika

Okularni diskomfor, oštećenje interpalpebralne površine, nestabilnost suznog filma i hiperosmolarnost suza odlike su suvog oka. Nespecifična simptomatologija - osećaj stranog tela, peckanje, bockanje u očima, fotofobija, crvenilo, suvoća, zamor očiju čine tzv. okularni diskomfor. Mogući su i vidni poremećaji poput povremenih zamagljenja vida kod pacijenata sa suvim okom. Tegobe se mogu pogoršati u toku dana, zbog porasta evaporacije suznog filma i dekompenzacije na uslove sredine poput smanjene vlažnosti vazduha, klimatizacije radnih prostorija, veštačkog osvetljenja, rada ispred kompjutera.

Kod dijabetičara i pacijenata sa kornealnom neuropatijom drugog porekla, zbog gubitaka kornealne senzitivnosti, objektivni klinički znaci mogu postojati i bez subjektivnih tegoba, a to su: konjunktivalna hiperemija, smanjen suzni meniskus, povećan suzni debris i gubitak kornealnog sjaja, uočljivi prvenstveno na interpalpebralnoj površini. Takođe, kao posledica refleksnog suzenja, može da se javi i prekomerno suzenje kod pacijenata sa suvim okom. Zbog smanjenog suznog protoka, poremećaja površnog epitela, smanjene produkcije i izmenjenog kvaliteta mucina, postoji povećan rizik od infekcija okularne površine sa pojavom bolnih, rekurentnih filamentoznih keratitisa. Sem keratinizacije u sklopu suvog oka, moguć je i dodatni deficit vitamina A, a česti su i blefaritis, teleangiektazije, halacioni, debris trepavica u sklopu MGD [12].

### Dijagnostika suvog oka

Postoje kliničke i laboratorijske dijagnostičke metode pregleda. U kliničke dijagnostičke metode spadaju: vreme prekida prekornealnog suznog filma, Schirmerov test, bojenje površine oka roze bengalom i fluoresceinom. U laboratorijske metode spadaju: flu-

orometrija, određivanje vrednosti lizozima, laktoferina u suzama i brojanje peharastih ćelija [26,27]. Postojanje različitih formi suvog oka, kao i drugih oboljenja konjunktive i rožnjače koja mogu imati vrlo sličnu simptomatologiju u svom kliničkom ispoljavanju, upućuje na zaključak da dijagnostika suvog oka nije uvek laka i jednostavna. Postavljanje dijagnoze suvog oka rezultat je prikupljanja različitih podataka dobijenih u toku više dijagnostičkih postupaka [26].

Tri su relevantna činioca za postavljanje dijagnoze DTS- a: okularni diskomfor, potreba za veštačkim suzama i vidni poremećaji. Postoje tri tipa DTS-a:

- DTS sa bolestima rubova kapaka (prednjim i zadnjim blefaritisom),
- DTS bez bolesti rubova kapaka i
- DTS sa narušenom distribucijom i klirensom suza.

### Terapija sindroma disfunkcije suza

Prema smernicama, ITF preporuka terapije sindroma disfunkcije suza u skladu je sa klasifikacijom istog.

Kod DTS-a sa bolestima rubova kapaka sprovode se higijena rubova kapaka uz primenu antibiotika lokalno kod postojanja prednjeg blefaritisa, a tetraciklinskih preparata, steroida, lokalno hipertermije i masaže u slučaju zadnjeg blefaritisa.

Terapija DTS-a sa narušenom distribucijom i klirensom suza u zavisnosti je od uzročnika, a obuhvata lubrikaciju, primenu kontaktnih sočiva, lokalno steroida u slučaju inflamacije, kao i odgovarajuće operativno lečenje.

Terapija DTS-a bez promena na kopcima u skladu je sa stadijumima oboljenja.

Prvi stadijum obuhvata edukaciju obolelih i savet za modifikovanjem faktora okoline, načina ishrane (unos omega-3 masnih kiselina), kontrolu sistemske terapije, alergije i primenu preparata vetačkih suza bez konzervansa.

Drugi stadijum obuhvata terapijske mere sprovedene u prvom stadijumu, kojima se ako su neadekvatne, dodaju veštačke suze bez konzervansa u toku dana, gelova i masti uveče, antiinflamatorna, antiapoptotična terapija, sekretagogi.

Treći stadijum bez promena na kopcima obuhvata terapijske mere u okviru prethodnog stadijuma koje se ako su neadekvatne, upotpunjuju još primenom peroralno tetraciklina, autolognih seruma nakon kontrole inflamacije, a od operativnih metoda lečenja okluzija punktuma/kanalikula.

Četvrti stadijum obuhvata, ako su terapijske mere iz prethodnog stadijuma neadekvatne, još i primenu vitamina A lokalno, hidrofилnih sočiva, vlažnih komora, acetilcisteina i od operativnih metoda lečenja kauterizacija punktuma i tarzorafija [8].

Ovaj stepenast tretman suvog oka grupe svetskih eksperata DEWS-a, zasnovan je na pretpostavci da se etiološki orijentisane strategije lečenja suvog oka nisu pokazale tako korisnim, zbog čega se sa napredovanjem bolesti stepenasto uvećava broj upotrebljenih modaliteta lečenja. Međutim, ogroman spektar etiologija

suvog oka i individualnost pacijenata ne upućuje na univerzalno terapijsko rešenje problema suvog oka. Zato je za primenu adekvatne terapije suvog oka neophodno poznavanje svih postojećih nefarmakoloških (ekspresija Meibomovih žlezda, komprese i higijena rubova kapaka, opstrukcija lakrimalnih punktuma, tarzorafija, indukovana ptoza, kontaktna sočiva, vlažna komora, modifikacija lokalnih klimatskih faktora i promena navika tokom rada) i svih postojećih farmakoloških modaliteta terapije [28]. U osnovi terapije suvog oka su veštačke suze, kombinovane sa antiinflamatornom terapijom i okluzijom lakrimalnih punktuma, kao drugom i trećom linijom terapijskih mera.

Preparati veštačkih suza su izotonični rastvori izbalansirane količine različitih soli, kompatibilni sa suznom tečnošću, sa zadatkom ublažavanja i otklanjanja simptoma suvog oka. Doziraju se na 4 do 6 sati u zavisnosti od izraženosti simptoma. Glavni nedostaci veštačkih suza su preosetljivost na upotrebljeni konzervans i kratko vreme trajanja njihovog dejstva. Proizvodnja preparata veštačkih suza bez konzervansa, jednodoznih preparata zapremine 0,3 do 0,7 ml [29], kao i formulisanje uljanovodnih emulzija koje su mnogo efikasnije u redukciji evaporacije suza [30], pokušaji su rešenja nedostataka preparata veštačkih suza.

Uz preparate veštačkih suza mogu se koristiti još i: *inserti veštačkih suza (Lacrisert®)* – napravljeni od fiziološki inertnih supstancija, aplikuju se jednom, po potrebi dva puta dnevno u donji forniks, produžavaju vreme pucanja prekornealnog suznog filma, smanjuju i usporavaju progresivna pogoršanja vida. *Gelovi za oči tipa lubrikansa* većeg su viskoziteta u odnosu na kapi, homogeni su polučvrsti preparati koji obično sadrže rastvorenu ili dispergovanu jednu/više aktivnih supstancija u pogodnoj hidrofilnoj ili hidrofobnoj podlozi (*Solcoseryl®*, *Gel sa Dexapanthenolom 5%*, *Corneregel®*). *Masti za oči tipa lubrikansa* dužim zadržavanjem na oku u odnosu na veštačke suze doprinose boljem integritetu vodene i mukozne komponente prekornealnog suznog filma. Tope se na telesnoj temperaturi, mešaju sa suzama, a zbog vazelina, lanolina i mineralnih ulja generalno su predviđeni za upotrebu pre spavanja, jer zamućuju vid (*Dry eyes®*, *Duratears naturale®*, *Lubri tears®*, *Hypotears®*, *Lacri-lube®* [29]).

Kako je hronično suvo oko rezultat kombinovanog procesa oslobađanja citokina i receptora medijatorskih inflamatornih procesa koji pogađaju suznu žlezdu – acinuse i duktuse, zatim poremećaja suznog filma i narušavanja homeostaze okularne površine [31], terapija suvog oka uključuje i antiinflamatorne lekove. Lokalno primenjeni kortikopreparati (fluorometolon i loteprednol) treba da redukuju ranu inflamaciju kod sindroma suvog oka redukcijom nivoa hemotaksnog citokina IL-8 konjunktivalnog epitela [28,32]. Primenjeni kontrolisano, efikasni su kod umereno teških i teških oblika suvog oka. Od lokalnih nesteriodnih antiinflamatornih lekova (NSAID), jednomesečni tretman *0,1% rastvorom diklofenaka* i *0,1% indometacina* može uspešno da smanji diskomfor simptoma kod pacijenata sa SS [32,33]. Primenjuju se prve dve nedelje 4 puta, a zatim ponavljani

tretmani svake 2 nedelje neprekidno [34]. Saopštena su i neželjena dejstva diklofenaka na rožnjaču. Odnose se na redukciju kornealne senzitivnosti kako kod zdravih tako i kod pacijenata sa suvim okom [35], koje uz smanjenje refleksnog suzenja može dovesti do keratolize, čak i perforacije rožnjače [28].

Nova era u lečenju srednje teške i teške forme suvog oka započela je uvođenjem oftalmološke emulzije *Cyclosporin A (CsA)* od 2002. godine [36]. Antiapoptični lekovi poput ciklosporina A, inhibiraju mitohondrijalni put apoptoze [23]. Prednosti lokalne terapije ovim imunomodulatorom su bezbednost, dobra tolerancija, signifikatno ublažavanje simptoma i okularnih znakova suvog oka, smanjenje efekata bolesti koje su u vezi sa vidnom funkcijom [12] i povećana produkcija prirodnih suza [37]. CsA se koristi u koncentraciji od 0,05%, 0,1%, 0,2% i 0,4% (najčešće 0,05%). Primenjen samostalno ili u kombinaciji sa lokalnim kortikosteroidima, 2 puta dnevno, i veštačkim suzama, bez konzervansa, zaustavlja progresiju hroničnog suvog oka kod nekih pacijenata, a oboleli su bar godinu dana bez simptoma i znakova bolesti [38]. Kombinacija CsA 0,05% 2 puta dnevno (*Restasis®*) i veštačkih suza minimalno 1x dnevno (*Refresh Tears®*), predstavlja kompatibilan izbor konkomitantne terapije sa zadovoljavajućim rezultatima [39].

Od antibiotika koji redukuju inflamaciju i poboljšavaju produkciju lipida u sindromu suvog oka koriste se lokalno *Bacitracin polymyxin B®* ili *tetraciklinske masti*. Zajedno sa niskim dozama *doxycyclina*, smanjuju viskoznost prirodno sekretovanih ulja nakon 6 do 8 nedelja lečenja. Osnove dejstva peroralnih tetraciklina u lečenju suvog oka bile bi smanjenje nivoa proinflamatornih citokina TNF  $\alpha$  i IL-1, tj. smanjenje hemotakse neutrofila i smanjena aktivnost MMP, tj. antikolagenolitička aktivnost. Kod 30 do 50% pacijenata sa rozacea blefaritisom kombinacija peroralnih tetraciklina i ekspresija Meibomovih žlezda dala je zadovoljavajuće rezultate [28].

Antiinflamatorni efekat ima i terapija suvog oka autolognim serumom. Ova jednostavna, jeftina terapijska mogućnost, efikasna je kod teških oblika suvog oka i hemijskih povreda oka [28]. Autologni serum u lečenju suvog oka prvi pominju Fox i saradnici 1984. godine [40]. Primena autolognih seruma opravdana je zbog prisustva esencijalnih komponenti suza poput EGF, TGF- $\beta$  1, HGF, fibronektina, lizozima, imunoglobulina, vitamina A i E odgovornih za proliferaciju, diferencijaciju i sazrevanje epitelnih ćelija oka, a kojih inače nema u rastvorima veštačkih suza [40–45]. Za pripremu se uzima venepunkcijom 40 ml krvi obolelog i centrifugira 5 minuta na 1 500 obrtaja. Serum se zatim odvoji u sterilnim uslovima i razblažen odgovarajućim rastvorom (fiziološki rastvor ili Sol. Ringer) pripremi kao 20% rastvor. Ovako pripremljen je najpogodnijeg viskoziteta, optimalne koncentracije faktora rasta i vitamina A, a zbog lizozima i imunoglobulina ima i antimikrobna dejstva. Pakuje se u bočice od 5 ml sa UV zaštitom (zbog razgradnje vitamina A) i čuva u frižideru na  $-4^{\circ}$  C. Koristi se 6-10 puta dnevno, zajedno sa rastvorom veštačkih suza bez

konzervansa i rastvorom hijaluronske kiseline 4 puta dnevno, eventualno još u kombinaciji sa zaštitnim naočarama kod teških formi suvog oka [29,44].

Da autologni serum poboljšava stanje konjunktive kod pacijenata sa suvim okom (Jirsova K, Hrdlickova E, Alfakih A, et al., 2008) pokazali su i rezultati IC konjunktive, koji potvrđuju bolju regulaciju funkcije peharastih ćelija i ekspresiju mucina, dokumentovane objektivnim testovima boljenja u kliničkim studijama (Kojima T, Ishida R, Dogru M, Goto E, Tsubota K, 2006) [46].

Analogno upotrebi autolognog seruma, bezbedna je i korisna primena seruma umbilikalne vrpce u vidu kapi za oči. Koristi se u terapiji teške forme suvog oka u SS, perzistentih epitelnih defekata, neurotrofne keratopatije, gornjeg limbičnog keratitisa, rekurentnih kornealnih erozija, graft-versus-host bolesti. Smatra se čak mnogo efikasnijom terapijom u odnosu na terapiju kapima autolognog seruma. Doprinosi sem smanjivanju tegoba suvog oka, poboljšanju keratoepiteliopatije u teškoj formi suvog oka, povećanoj gustini peharastih ćelija u SS [47-49].

Saopšteni su i pokušaji terapije autolognom plazmom bogatom krvnim pločicama (*autologous platelet-rich plasma* – PRP) koja se takođe pokazala kao veoma efikasna u regeneraciji tkiva i zarastanju rana uopšte, pa i u tretmanu pacijenata sa značajno suvim okom [50].

Postoji i grupa lekova koji se rede koriste u terapiji suvog oka, bilo zbog toga što se nisu pokazali kao dovoljno delotvorni ili zbog svojih neželjenih dejstava ili zbog limita koje nameće finansijska sposobnost pacijenata u našim uslovima. Među njima su: *kapi za oči sa vitaminom A* – rastvori slični veštačkim suzama koji pored ostalih sastojaka sadrže i retinol, alkoholnu formu vitamina A. Kako kornealni epitel putem suza dobija potrebne količine vitamina A, terapijski efekat ovih preparata sastojao bi se u regeneraciji peharastih ćelija i povećanju produkcije mucina [28]. *Mukolitici* – acetilcistein N-acetil je derivat prirodne amino kiseline L-cisteina, koji kida disulfidne veze u mukusu, smanjuje viskozitet mukusa, razara mucinske molekule, rastapa kornealne filamente i oslobađa mukoidne plakove (*Ilube®* i *Mucomyst®*). Koriste se 4 puta dnevno. Iako odgovorni

za stabilnu, hidrofilnu, kornealnu površinu i povećano vlaženje rožnjače, u praksi se nisu pokazali kao najdelotvorniji [30]. *Sekretagogi*, među njima *pilocarpin®* primenjen *per os* ili *elodoin®* lokalno, mogu da stimulišu suznu žlezdu na produkciju suza [40,51,52]. Neželjeni efekti sistemske primene pilokarpina razlog su da je oko 15% pacijenata napustilo kontrolisano istraživanje terapije ovim holonergikom, makar u Srbiji sa njihovom upotrebom nema nikakvog iskustva [28]. *Esencijalne masne kiseline* (omega-3 i omega-6) pokazale su izvesnu delotvornost u pogledu smanjenja simptoma i poboljšanju objektivnog nalaza u okviru terapije suvog oka [28].

Preparatima veštačkih suza u kombinaciji sa pravovremenom antiinflamatornom terapijom kontrolišu se simptomi bolesti suvog oka, usporava tok prirodne progresije bolesti i sprečavaju teške komplikacije. Kombinacijom navedenih terapijskih mogućnosti oftalmolog u svakodnevnom radu treba da ostvari osnovni cilj prevencije progresije suvog oka – prekid ciklusa stimulacije površine oka/imunog sistema. Individualnost pacijenata i široka paleta etioloških faktora suvog oka, uputiće nas na izbor i odgovarajući redosled ponuđenih terapijskih opcija.

## Zaključak

Narušena homeostaza suznog filma održavana delikatnim hormonalnim i neurološkim mehanizmima dovodi do poremećaja lakrimalne funkcije i pokreće kaskadu ćelijskih reakcija u kojima su inflamacija i apoptoza ćelija blisko povezane. Suvo oko ili sindrom disfunkcije suza, multifaktorijalna je bolest populacije širom sveta i može umnogome da redukuje kvalitet života pacijenata. Poznavanje patofiziologije suvog oka u osnovi je njegove pravilne terapije. Terapijski algoritam u skladu je sa klasifikacijom bolesti suvog oka. Adekvatna terapija suvog oka obuhvata primenu farmakoloških i nefarmakoloških modaliteta terapije. U osnovi je primena veštačkih suza bez konzervansa u toku dana, gelova, eventualno masti uveče, pravovremena lokalna antiinflamatorna terapija, kako bi se prevenirala progresija suvog oka, uz edukaciju obolelih i savet za modifikovanjem faktora okoline.

## Literatura

1. Lemp MA. Report of the National Eye Institute: industry workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21:221-32.
2. Brewitt H, Sistani F. Dry eye disease: the scale of the problem. *Surv Ophthalmol* 2001;45(Suppl 2):S199-202.
3. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, Lee MS, Chuck RS, McDonnell PJ, et al. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:900-7.
4. Schein OD, Muñoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, West S. Prevalence dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997;124:723-8.
5. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Reza Dana M. Prevalence of dry eye syndrome Among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318-26.
6. Vitale S, Goodman LA, Reed GF, Smith JA. Comparison of the NEI-VFQ and OSDI questionnaires in patients with Sjögren's syndrome-related dry eye. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:44.
7. Chia EM, Franzco PM, Rochtchina E, LeeAJ, Maroun R, Wang JJ. Prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Clin Exp Ophthalmol* 2003;31:229-32.
8. Wilson SE, Stulting RD. Agreement of physician treatment practices with the International task force guidelines for diagnosis and treatment of dry eye disease. *Cornea* 2007;26:284-9.
9. Rolando M, Zierhut M. The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Surv Ophthalmol* 2001;45(Suppl 2):S 203-10.
10. Gipson IK. Distribution of mucins at the ocular surface. *Exp Eye Res* 2004;78:379-88.



11. Stern ME, Gao J, Siemasko KF, Beuerman RW, Pflugfelder SC. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of the dry eye. *Exp Eye Res* 2004;78:409-16.
12. Tu EY, Rheinstrom S. Dry eye In: Yanoff M, Duker JS. *Ophthalmology*. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 2004. p. 520-5.
13. Records RE. The tear film. In: Duan's ophthalmology CD-ROM edition: physiology of the eye and visual system in foundations of clinical ophthalmology. Vol 2. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.
14. Dartt DA. Interaction of EGF family growth factors and neurotransmitters in regulating lacrimal gland secretion. *Exp Eye Res* 2004;78:337-45.
15. Spurr-Michaud S, Pablo Argu'eso P, Gipson I. Assay of mucins in human tear fluid. *Exp Eye Res* 2007;84:939-50.
16. Baudouin C. The pathology of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45(Suppl 2):S 211-20.
17. Bedrossian EH, jr. The lacrimal system. In: Duan's ophthalmology. CD-ROM Edition: ocular anatomy, embryology and teratology in foundations of clinical ophthalmology. Vol 1. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.
18. Štriga M. Fiziologija oka. Čupak K, i sar. *Oftalmologija*. Zagreb: Jumena; 1988. str. 114-8.
19. Zylbererg C, Seahen V, Ponomareva O, Vellala K, Deivy M, Azzaralo AM. Estrogen up regulation of metalloproteinase -2 and -9 expression in rabbit lacrimal glands. *Exp Eye Res* 2007;84:1-13.
20. Narayanan S, Miller WL, McDermott AM. Expression of human  $\beta$ -defensins in conjunctival epithelium: relevance to dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:3795-801.
21. Dartt DA. Regulation of lacrimal gland secretion by neurotransmitters and the EGF family of growth factors. *Exp Eye Res*. 2001;73:741-52.
22. Kanski JJ. The dry eye. In: *Clinical ophthalmology: a systematic approach*. 5th ed. London: Butterworth Heinemann; 2003. p. 137-8.
23. Delaleu N, Jonsson R, Koller MM. Sjögren's syndrome. *Eur J Oral Sci* 2005;113:101-13.
24. Živković S, Zlatanović G, Stanković-Babić G, Jovanović P, Katić V. Nova saznanja o Sjögrenovom sindromu. *Acta Med Median* 2001;5:23-30.
25. Hori Y, Argueso P, Spurr-Michaud S, Gipson IK. Mucins and contact lens wear. *Cornea* 2006;25:176-81.
26. Golubović S. Dijagnostika suvog oka. *Acta Clin* 2008;8(2): 43-9.
27. Vujković V, Mikač G, Kozomora R. Distribucija i gustina peharastih ćelija u konjunktivi. *Med Pregl* 2002;55(5-6):195-200.
28. Stojković M. Terapija suvog oka. *Acta Clin* 2008;8(2): 84-97.
29. Glavonić A. Pregled preparata u terapiji poremećaja funkcije oka (specijalistički rad). Beograd: Farmaceutski fakultet; 2003.
30. Khanal S, Tomlinson A, Pearce EI, Simmons PA. Effect of an oil-in-water on the tear physiology of patients with mild to moderate dry eye. *Cornea* 2007;26(2):175-81.
31. Pflugfelder SC. Antiinflammatory therapy for dry eye. *Am J Ophthalmol* 2004;137:337-42.
32. Hong S, Kim T, Chung SH, Kim EK, Seo KY. Recurrence after topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren's syndrome. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2007;23(1):78-82.
33. Aragona P, Ferreri F, Mubrici M, Amico V, Cro MG, Giuffrida S. Effects of treatment with NSAIDs on corneal sensitivity and ocular surface of Sjögren's syndrome patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:E-Ab. 692.
34. Aragona P, Stilo A, Ferreri F, Mubrici M. Effects of the topical treatment with NSAIDs on corneal sensitivity and ocular surface of Sjögren's syndrome patients. *Eye* 2005;19(5):535-9.
35. Aragona P, Di Pietro R. Is it safe to use topical NSAIDs for corneal sensitivity in Sjögren's syndrome patients? *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6(1):33-43.
36. Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and Safety of Cyclosporin A Ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease. *Ophthalmology* 2000;107:967-74.
37. Trattler W, Katsev D, Kerney D. Self-reported compliance with topical cyclosporine emulsion 0,05% and onset of the effects of increased tear production as assessed through patient surveys. *Clin Ther*. 2006;28(11):1848-56.
38. Wilson SE, Perry HD. Long-term resolution of chronic dry eye symptoms and signs after topical cyclosporine treatment. *Ophthalmology* 2007;114(1):76-9.
39. Sall KN, Cohen SM, Christensen MT, Stein JM. An evaluation of the efficacy of a cyclosporine-based dry eye therapy when used with marketed artificial tears as supportive therapy in dry eye. *Eye Contact Lens* 2006;32(1):21-6.
40. Geerling G, MacLennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1467-74.
41. Tsubota K, Goto E, Fujita H, Ono M, Inoue H, Saito I, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999;83:390-5.
42. Calonge M. The Treatment of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45(Suppl 2):S227-39.
43. Lui L, Hartwig D, Harloff S, Heminghaus, Wedel T, Geerling G. An optimised protocol for the production of autologous serum eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243(7):706-14.
44. Creuzot-Garcher C, Lafontaine PO, Brignole F, Pisella P, d'Athis P, Bron A, et al. Treating severe dry eye syndromes with autologous serum. *J Fr Ophthalmol* 2004;27(4):346-51.
45. Geerling G, Hartwig D. Autologous serum-eye-drops for ocular surface disorders. A literature review and recommendations for their application. *Ophthalmologie* 2002;99(12):949-59.
46. Mahajan PS. Autologous serum in eye disorders. *JK Science* 2009;11(3):111-3.
47. Yoon KC, Im SK, Park YG, Jung YD, Yang SY, Choi J. Application of umbilical cord serum eyedrops for the treatment of dry eye syndrome. *Corena* 2006;25(3):268-72.
48. Yoon KC, Jeong IY, Im SK, Park YG, Kim HJ, Choi J. Therapeutic effect of umbilical cord serum eyedrops for the treatment of dry eye associated with graft-versus - host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(4):231-5.
49. Yoon KC, Heo H, Im SK, You IC, Kim YH, Park YG. Comparison of autologous serum and umbilical cord serum eye drops for dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2007;144:86-92.
50. Alio JL, Colecha JR, Pastor S, Rodriguez A, Artola A. Symptomatic dry eye treatment with autologous platelet-rich plasma. *Ophthalmic Res*. 2007;39(3):124-9.
51. Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides CA, et al. Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjögren's syndrome: a randomised 12 week controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1204-7.
52. Papas AS, Fernandez MM, Castano RA, Gallagner SC, Trivedi M, Scrotriya R. Oral pilocarpine for symptomatic relief of dry mouth and dry eyes in patients with Sjögren's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:973-8.



### Summary

#### **Introduction**

Dry eye disease or dysfunctional tear syndrome is among the most frequently established diagnoses in ophthalmology. It can be defined as a disorder of the tear film resulting in changes in the ocular surface.

#### **Mechanisms in development of dry eye disease**

There are many factors causing dry eye and they can be related to deficiency in any of the components of the tear film. It has been suggested that dry eye is an inflammatory disorder that affects the ocular surface and lacrimal gland. Inflammation is the most important mechanism of corneal and conjunctival cell damage, which is responsible for the symptoms and signs of ocular surface pathology. Hormonal imbalance (particularly an-

drogens), neural dysfunction, increased levels of pro-inflammatory cytokines and loss of immune homeostasis of the lacrimal gland and ocular surface could be possible mechanisms in the pathogenesis of dry eye disease.

#### **Discussion**

The aim of this paper was to review the advances in the pathogenesis and management of the dry eye disease. The appropriate dry eye treatment presupposes knowledge of all existing pharmacologic and non-pharmacologic therapeutic modalities. The mainstay of therapy is still artificial tears, with anti-inflammatory therapy and punctual occlusion therapy as second and third line therapies.

**Key words:** Dry Eye Syndromes; Quality of Life; Signs and Symptoms; Diagnosis; Therapeutics; Ophthalmic Solutions

Rad je primljen 16. VII 2008.

Prihvaćen za štampu 14. V 2010.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:11-12:793-800.

Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad<sup>1</sup>  
 Klinički centar Vojvodine, Novi Sad  
 Institut za neurologiju<sup>2</sup>

Pregledni članak  
 Review article  
 UDK 616.853-053.2  
 DOI: 10.2298/MPNS1012801K

## KONVULZIVNI EPILEPTIČKI STATUS KOD DECE

### CONVULSIVE STATUS EPILEPTICUS IN CHILDREN

Marija KNEŽEVIĆ POGANČEV<sup>1</sup>, Ksenija BOŽIĆ<sup>2</sup>, Tatjana REDŽEK MUDRINIĆ<sup>1</sup> i  
 Ksenija GEBAUER BUKUROV<sup>2</sup>

**Sažetak** – Konvulzivni epileptički status je najčešće urgentno stanje u dečjoj neurologiji. Konvulzivni epileptički status nije definisan sindrom sa jasno definisanom uzrasnom zavisnošću, semiotikom napada i predvidljivim ishodom, kao febrilni napad, rolandička epilepsija, Westov sindrom, Lennox Gastaut sindrom ili drugi epileptički sindromi. On je deo sindroma i može se javiti u svakom od njih, sa različitim učestalošću. Najčešći je u simptomskim i febrilnim napadima, u Lennox Gastaut sindromu, a znatno ređi kod rolandičke epilepsije i Westovog sindroma. Različiti rizici i ishod karakterišu konvulzivni epileptički status u dečjem uzrastu sa generalno visokim neurološkim morbiditetom i mortalitetom. Mada ishod konvulzivnog epileptičkog statusa zavisi od etiologije, adekvatna rana terapija (rano prekidanje napada) može da redukuje mortalitet i pridružen morbiditet, te je uvek neophodno prekinuti konvulzivni epileptički status što je ranije moguće.

**Cljučne reči:** Konvulzije; Status epilepticus; Dete; Morbiditet; Mortalitet; Faktori rizika; Antikonvulzivi

#### Definicija konvulzivnog epileptičkog statusa

Nema definitivnog konsenzusa o definiciji epileptičkog statusa (ES). Liga za borbu protiv epilepsija ga je definisala 1981. godine kao napad koji traje dovoljno dugo, ili se ponavlja bez kompletnog oporavka svesti između pojedinih napada [1,2]. Gastaut ES definiše kao stanje koje karakterišu epileptički napadi koji su prolongirani ili se ponavljaju tako često da čine fiksno epileptičko stanje [3]. Ovim definicijama nedostaje jasno određivanje vremena trajanja napada. Neurofiziološka definicija, po kojoj je ES poremećaj kod koga nedostaju fiziološki mehanizmi za prekidanje napada, mnogo je preciznija, ali nije klinički primenljiva s obzirom da mehanizmi prekidanja napada još uvek nisu potpuno poznati. S patofiziološkog i epidemiološkog aspekta, a prema ishodu, s obzirom da je rizik od nastajanja strukturalne moždane lezije visok nakon 15-minutnog konvulzivnog napada, najrealnije je konvulzivni epileptički status (KES) definisati kao generalizovani toničko-klonički napad trajanja 15 ili više minuta.

#### Epidemiologija konvulzivnog epileptičkog statusa

S obzirom na nedovoljno preciznu definiciju KES, teško je precizno definisati njegovu incidenciju [4]. Javlja se češće u mlađim populacionim grupama, pretežno kod osoba koje nisu prethodno imale ni napade, ni epilepsiju, kao prva klinička manifestacija. Incidencija KES u razvijenim zemljama iznosi 17-23:100 000 stanovnika. U opštoj populaciji se procenjuje na 41:100 000 stanovnika, a kod dece uzrasta 1 do 12 meseci na čak 147:100 000 [5].

#### Etiologija konvulzivnog epileptičkog statusa

Uzroci ES kategorisani su prema akutnosti na akutne i hronične, pre svega zbog vrlo različitog terapijskog pristupa, različitog terapijskog odgovora na tretman i različitog dugoročnog ishoda. Akutna stanja koja dovode do ES obuhvataju: metaboličke poremećaje (elektrolitne, insuficijenciju bubrega i/ili jetre, sepsu), infekcije centralnog nervnog sistema, cerebrovaskularni inzulit, traumatu glave, toksičnost lekova i hipoksiju [6,7]. Epileptički status u ovim slučajevima je najčešće vrlo teško kontrolisati i ima vrlo visok mortalitet. Mioklonički ES nakon hipoksije ima najlošiju prognozu te zahteva najagresivniju terapiju u odnosu na druge forme ES [8,9]. Hronični procesi koji izazivaju ES uključuju terapijsku zlopotrebu ili obustavu antiepileptičke terapije (AET), hronični alkoholizam, moždane tumore i cerebrovaskularni inzulit.

#### Patofiziologija

Još uvek se ne zna pouzdano zašto napadi počinju i zašto se spontano prekidaju. Najviše se govori o neskladu inhibitornih i ekscitatornih mehanizama kao okidaču abnormalnih neuralnih impulsa. Viša incidencija KES kod dece je verovatno posledica uzrasno zavisne kombinacije viših ekscitatornih i sniženih inhibitornih mehanizama. Ekscitatorne sinapse ranije sazrevaju od inhibitornih, što uz višu osetljivost ekscitatornih neurotransmitera, povećava verovatnoću postojanja poremećaja ekscitatorno-inhibitornog balansa [10,11]. Stimulacija receptora gama aminobuternog kiseline (GABA) u imaturnom mozgu rezultira depolarizacijom značajno češće nego hiperpolarizacijom, kao u adultnom mozgu [12]. Imaturni cerebralni korteks ima visok sinaptički denzitet u drugom mesecu života, što je u koincidenciji sa razvojem hipersin-

**Skraćenice**

ES	– epileptički status
KES	– konvulzivni epileptički status
GABA	– gama aminobuterna kiselina
AET	– antiepileptička terapija

hronije pojedinih grupa neurona. Nivo ekscitatornog aminoacidnog neurotransmitera glutamata raste na mestu inicijalnog fokusa kod generalizovanih konvulzivnih napada. Porast inhibitornih neurotransmitera i gama aminobuterne kiseline na mestu žarišta napada dovodi do promene odnosa ekscitatornih i inhibitornih mehanizama. Kako je dokazano na životinjskim modelima, GABA raste i u retikularnom delu supstancije nigre, koji ima značajan uticaj na kortikalnu inhibitornu aktivnost. Agonistički efekat adenozin-skih receptora, kao i drugi mehanizmi inhibitorne modulacije receptora, imaju značaj u prekidanju napada [12,13]. „Vulnerabilne regije mozga” pokazuju oštećenje moždane funkcije nakon 15-60 minuta napada. Porast glutamatom posredovanih ekscitatornih neurotransmitera i GABA-om izmenjenih inhibitornih neurotransmitera tokom KES može dovesti do porasta epileptogeneze pa i smrti neurona [14].

**Klinička slika**

Konvulzivni epileptički status, po život najopasniji ES, kod dece je urgentno stanje koje se specifičnom etiologijom i ishodom značajno razlikuje od KES kod odraslih [15,16]. KES je jasno klinički ispoljen inicijalno, a tokom vremena njegova prezentacija postaje manje klinički jasna pa i suptilna. Najčešće se ispoljava žarišnim i sekundarno generalizovanim napadima kod dece. Primarno generalizovani napadi se opisuju u do 45%. Hipertermija se opisuje kod 28-79% dece u KES, kao primarni događaj tokom KES, a ne posledica infekcije [17,18]. KES vodi u sistemsku dekompenzaciju i oštećenje neurona. Nelečen ili neadekvatno lečen, KES je često fatalan [19,20] (Tabela 1).

**Dijagnoza konvulzivnog epileptičkog statusa**

Najčešće je samo opservacija pacijenta dovoljna za potvrdu dijagnoze, mada postoje brojna klinička stanja koja mogu da imitiraju KES (postanoksički mioklonus, pacijenti koji se bude iz pentobarbitalom indukovane kome ili opšte anestezije). Analiza krvi treba da obuhvati uz standardne hematološke i biohemijske preglede i toksikološku obradu kao i proveru serumskih koncentracija antiepileptičkih lekova kod pacijenata koji su na AET. Pedijatrijski i neurološki pregled sprovode se uvek uporedo sa započinjanjem AET, uz istovremeno uzimanje anamneze od osoba u pratnji i upoznavanje sa prethodnom medicinskom dokumentacijom. Neuroslivanje i elektroencefalografija nisu značajne za dijagnostikovanje KES [21].

**Terapija konvulzivnog epileptičkog statusa**

Generalno urgentni pedijatrijski tretman podrazumeva da je terapiju KES neophodno početi najkasnije

**Tabela 1.** Sistemske i cerebralne patofiziološke promene udružene sa konvulzivnim epileptičkim statusom

**Table 1.** Systemic and cerebral pathophysiological changes associated with convulsive status epilepticus

Kompenzatorna faza (< 30 minuta) <i>Compensation (&lt; 30 minutes)</i>	Faza dekompenzacije (> 30 minuta) <i>Decompensation (&gt; 30 minutes)</i>
Povećani cerebralni protok krvi <i>Increased cerebral blood flow</i>	Insuficijencija cerebralne autoregulacije <i>Failure of cerebral autoregulation</i>
Preraspored cerebralne energije suplementacijom kiseonika i glukoze <i>Cerebral energy requirements matched by supply of oxygen and glucose</i>	Hipoglikemija <i>Hypoglycaemia</i>
Povećana koncentracija glukoze u mozgu/ <i>Increased glucose concentration in the brain</i>	Hipoksija <i>Hypoxia</i>
Povećano oslobađanje kateholamina <i>Increased catecholamine release</i>	Acidoza <i>Acidosis</i>
Povećana srčana aktivnost i munutni volumen/ <i>Increased cardiac output</i>	Hiponatremija <i>Hyponatremia</i>
	Hipo/hiperkalemija/ <i>Hypo/hyperkalaemia</i>
	Diseminovana intravaskularna koagulacija <i>Disseminated intravascular coagulation</i>
	Leukocitoza/ <i>Leucocytosis</i>
	Cirkulatorna insuficijencija <i>Circulatory insufficiency</i>
	Pada krvnog pritiska <i>Falling blood pressure</i>
	Srčana insuficijencija <i>Cardiac insufficiency</i>
	Pada srčanog izliva <i>Falling cardiac output</i>
	Rabdomioliza/ <i>Rhabdomyolysis</i>

unutar 5 minuta od početka napada, kao i da je dete životno ugroženo ukoliko napad traje preko 20 minuta.

Inicijalni tretman pacijenta u KES je improvizacija potpornih funkcija i stabilizacija opšteg stanja. Uvek je potrebno obezbediti prohodnost disajnih puteva i stabilnost kardiorespiratornih funkcija. Hipotenzija, hipoglikemija i hipoksija su najčešći poremećaji u KES, koji značajno povećavaju verovatnoću i stepen neurološkog morbiditeta. Tokom KES je neophodno kontinuirano pratiti pritisak, respiraciju, puls, elektrokoardiogram i razmenu gasova kako bi se po potrebi započela oksigenacija. Trahealnu intubaciju je potrebno izbegavati kad god je moguće, uz primenu kiseonika preko nazalnog katetera ili maske, jer je većinu pacijenata nemoguće bezbedno intubirati tokom napada (Tabela 2).

Cilj terapije je prekidanje KES tokom prvih 5 minuta napada, tj. pre razvoja i progresije neurološke patologije, čak i pre dijagnostičke evaluacije [5,22]. Medikamentozni tretman KES treba početi hitno i bez ikakvog odlaganja po postavljanju dijagnoze, zbog poznatih činjenica da prolongirani KES imaju viši morbiditet i manju reaktivnost na terapiju. Idealni AET zahteva jednostavnu primenu, brz i dugotrajan antikonvulzivni efekat, bez neželjenih efekata na kardiorespiratornu funkciju i nivo svesti. Nijedan od poznatih lekova ne ispunjava sve kriterijume.

Ukoliko KES nije kupiran primenom benzodijazepina, fenitoina i fenobarbitona, smatra se refrakternim KES i zahteva agresivni tretman kontinuiranom intravenskom primenom midazolama, propofolom

**Tabela 2.** Farmakoterapija konvulzivnog epileptičkog statusa  
*Table 2. Convulsive status epilepticus pharmacotherapy*

Lek <i>Medication</i>	Doza <i>Dose</i>	Brzina davanja <i>Application speed</i>	Maksimalna doza <i>Maximal used dose</i>
Diazepam	0,1-1mg/kg 0,5-0,7 mg/kg <i>per rectum</i>	5 mg/min	2 mg/kg/30 min ( <i>serum conc</i> 150-300 <i>ug/ml</i> )
Midazolam	0,2 mg/kg iv 0,15-0,30 mg/kg im 0,15-0,20 mg/kg bukalno ( <i>buccally</i> )	0,75-10 $\mu$ g/kg/min	5 mg jednokratno ( <i>at once</i> )
Lorazepam	0,05-0,5 mg/kg	2mg/min	
Pentobarbital	10 -15 mg/kg	0,5-3mg/kg/h	
Phenobarbital	20 mg/kg	50-75 mg/min	
Phenytoin	20 mg/kg	50 mg/min	
Fosphenytoin	20 mg/kg	150 mg/min	
Propofol	1-2 mg/kg 2-10 mg/kg/h		
Valproic acid	30 mg/kg	100 mg/kg/24 h	

la ili barbiturate u anestetičkim dozama. Midazolam i propofol imaju prednost u odnosu na barbiturate zbog brzog klirensa, a midazolam i manjeg hipotenzivnog efekta. Anestetički lekovi kratkog dejstva su najčešće primenjivani lekovi u terapiji refrakternog KES [23]. Intravenska terapija se uobičajeno primenjuje tokom 12-24 sata, uz postepenu obustavu i kontinuirano kliničko kao i elektroencefalografsko praćenje. Tretman pacijenta u refrakternom KES treba da sprovede iskusni neurolog-neuropedijatar i lekar intenzivne nege i terapije.

Fenobarbiton je u svetu drugi po učestalosti upotrebe dugodelujući antiepileptički lek za kupiranje KES, dok je u Srbiji, naročito u pedijatriji, još uvek prvi. Maksimalna serumska koncentracija fenobarbitona intravenskom primenom postiže se u roku od 60 minuta. Potencijalni toksični efekti fenobarbitona obuhvataju hipotenziju i respiratornu depresiju.

### Terapija KES u kućnim uslovima

Konvulzivni epileptički status se često javlja u uslovima bez mogućnosti primene intravenske tera-

pije, bez opreme koja je neophodna za tretman eventualne pojave neželjenih efekata primenjene terapije, te se tada savetuje rektalna, bukalna ili intramuskularna primena terapije. Bukalno primenjen midazolam (do 0,3 mg/kg) rapidno se apsorbuje sa postizanjem maksimalne serumske koncentracije za 25 minuta. Rektalnim davanjem solucije dijazepamom u dozi 0,5-0,7 mg/kg (maksimalno 20 mg/kg) postiže se efekat na kontrolu prolongiranih napada kod 80% dece u roku od 15 minuta.

### Ishod konvulzivnog epileptičkog statusa

Oko 65% pacijenata sa primarno i sekundarno generalizovanim toničko-kloničkim napadima reaguje na inicijalnu terapiju. Potencijalni razlozi neuspostavljanja kontrole napada kod ovih pacijenata su neadekvatne doze fenobarbitona i fenitoina, njihova intramuskularna ili rektalna primena, postojanje bazičnog metaboličkog poremećaja ili nedijagnostikovanog intrakranijalnog ekspanzivnog procesa.

Generalizovani KES je po život najopasniji epileptički status, sa mortalitetom 3-6%. Recidivira kod do 35% dece. Sekvele od diskretnih motornih do perzistiranja vegetativnog statusa se opserviraju kod 33-35% dece [24-26].

### Zaključak

Kontinuirana konvulzivna aktivnost dovodi do dekompenzacije praktično svih sistema organa i direktno ugrožava život deteta, ali i sama epileptička elektrokortikalna aktivnost u konvulzivnom epileptičkom statusu udružena je sa ostećenjem neurona. Terapijski cilj je promptno i kompletno prekidanje ove aktivnosti idealnom antiepileptičkom terapijom, koja je 100% efikasna, brzo data, ne kompromituje stanje svesti i nema neželjenih efekata na kardiovaskularnu, respiratornu ili druge funkcije.

### Literatura

1. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures: from the Commission on classification and terminology of the international league against Epilepsy. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
2. Scott R, Surtees R, Neville B. Status epilepticus: pathophysiology, epidemiology, and outcomes top of form. *Arch Dis Child* 1998;79:73-7.
3. Gastaut H. Classification of status epilepticus. *Adv Neurol* 1983;34:15-35.
4. Hauser WA. Status epilepticus: epidemiologic considerations. *Neurology* 1990;40(Suppl 2):9-13.
5. DeLorenzo RJ, Pellock JM, Towne AR, Boggs JG. Epidemiology of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 1995;12:316-25.
6. Janz D. Etiology of convulsive status epilepticus. *Adv Neurol.* 1983;34:47-54.
7. Božić K, Žikić M, Mišić-Pavkov G, Kelemen A, Gvozdenović S, Knežević S. Uzroci i kliničke karakteristike epileptičkog statusa kod odraslih *Med Pregl* 1998;51(5-6):254-8.
8. Wasterlain C, Shirotsuka Y. Seizures, brain damage and brain development. *Brain Dev* 1994;16:279-95.
9. Knežević-Pogančev M. Ohtahara syndrome: Early infantile epileptic encephalopathy *Med Pregl* 2008;61(11-12):581-5.
10. Schwartzkroin P. *Epilepsy: models, mechanisms and concepts.* Cambridge: Cambridge University Press, 1993.
11. Huttenlocher PR, de Courten C. The development of synapses in striate cortex of man. *Hum Neurobiol* 1987;6:1-9.
12. Ben-Ari Y, Tseeb V, Ragozzino D, Khazipov R, Gaiarsa JL. Gamma-aminobutyric acid (GABA): a fast excitatory transmitter which may regulate the development of hippocampal neurones in early postnatal life. *Prog Brain Res* 1994;102:261-73.



13. Stephenson JB. Childhood convulsive status epilepticus. *Lancet*. 2006;368:222-9.
14. Majores M, Schoch S, Lie A, Becker AJ. Molecular neuropathology of temporal lobe epilepsy: complementary approaches in animal models and human disease tissue. *Epilepsia*. 2007;48(Suppl 2):4-12.
15. Neville BG, Chin RF, Scott RC. Childhood convulsive status epilepticus: epidemiology, management and outcome. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2007;186:21-4.
16. Treiman DM. Treatment of convulsive status epilepticus. *Int Rev Neurobiol*. 2007;81:273-85.
17. Fountain NB, Lothman EW. Pathophysiology of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 1995;12:326-42.
18. Knežević Pogančev M. *Neurologija u pedijatriji*. Beograd: Zadužbina Andrejević; 2008.
19. Sugai K. Treatment of convulsive status epilepticus in infants and young children in Japan. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2007;186:62-70.
20. Pellock JM. Overview: definitions and classifications of seizure emergencies. *J Child Neurol* 2007;22(5 Suppl):9S-13S.
21. Knežević-Pogančev M. *Electroencefalografija u pedijatriji*. Beograd: Zadužbina Andrejević; 2006.
22. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A Comparison of Lorazepam, Diazepam, and Placebo for the Treatment of Out-of-Hospital Status Epilepticus. *N Engl J Med* 2001;345:631-7.
23. Maytal J. The management of status epilepticus in children. *Child Hosp Q* 1993;3:255-63.
24. Phillips SA, Shanahan RJ. Etiology and mortality of status epilepticus in children: a recent update. *Arch Neurol* 1989;46:74-6.
25. Shorvon S. *Status epilepticus: its clinical features and treatment in children and adults*. Cambridge: Cambridge University Press; 1994. p. 175-292.
26. Knežević Pogančev M. Febrile epileptic status long-term outcome. Meeting abstract. *Epilepsia* 2007;48:105.

### Summary

#### Introduction

*Convulsive status epilepticus is the most urgent neurological medical emergency in children. Generalized convulsive status epilepticus is the most common and life-threatening type of status epilepticus. It is not a syndrome in the same sense as febrile convulsions, benign rolandic epilepsy, and infantile polymorphic epilepsy. These latter disorders have a tight age frame, seizure semiology, and a reasonably predictable outcome. Episodes of convulsive status epilepticus can occur in each: occasionally in symptomatic and febrile convulsions, and Lennox Gastaut syndrome, rarely in benign rolandic epilepsy, and West syndrome.*

#### Etiology of convulsive status epilepticus

*Status epilepticus has many causes, which vary depending on the age and patient population. Convulsive status epilepticus continues to be associated with significant neurological morbi-*

*dity and mortality, with different hazards and outcome. Although the outcome is dependent on etiology, it is known that appropriate early management may reduce mortality and some of the morbidity associated with convulsive status epilepticus.*

#### Discussion

*Status epilepticus is a disorder in which the mechanisms attempting at terminating the seizure fail. Continued convulsive activity in convulsive status epilepticus results in decompensation of all organs and systems, thus being life threatening. Seizure activity in convulsive status epilepticus is associated with neuronal damage. The aim should be to halt this activity urgently, using, ideally, a 100% effective drug, administered quickly, without compromising the consciousness level or producing other negative effects on cardiovascular, respiratory function or other unexpected effects.*

**Key words:** Seizures; Status Epilepticus; Child; Morbidity; Mortality; Risk Factors; Anticonvulsants

Rad je primljen 30. IV 2009.

Prihvaćen za štampu 6. VI 2009.

BIBLID.0025-8105.(2010):LXIII:11-12:801-804.

Medicinski fakultet, Niš  
 Institut za farmakologiju i toksikologiju<sup>1</sup>  
 Institut za patološku fiziologiju<sup>2</sup>

Pregledni članak  
 Review article  
 UDK 615.015/06:634.323  
 DOI: 10.2298/MPNS1012805B

## INTERAKCIJE LEKOVA SA GREJPFROTOM

### DRUG INTERACTIONS WITH GRAPEFRUIT

Zoran Ž. BOJANIĆ<sup>1</sup>, Novica Z. BOJANIĆ<sup>1</sup> i Vladmila V. BOJANIĆ<sup>2</sup>

**Sažetak** – Na koncentraciju mnogih oralno datih lekova može da utiče konzumiranje grejpfruta ili soka od grejpfruta, što može da ima mnogobrojna štetna dejstva. Samo jedna čaša soka može da izazove interakciju sa različitim lekovima čak i tokom perioda od samo nekoliko dana. Taj efekat se može izazvati supresijom citohroma P450 izoenzima citohroma P3A4 u zidu creva. Latinski naziv grejpfruta, rajski citrus, je sasvim suprotan efektima koje može da izazove konzumiranje grejpfruta i nekih lekova u isto vreme. Neophodno je izbegavanje konzumiranja grejpfruta sa lekovima čija farmakinetika može da izmeni aktivne principe koji se nalaze u tom voću. Obojeni grejpfрут sadrži manje furanokumarina, ali nema razlike u indukciji i intenzitetu farmakokineske interakcije sa lekovima što se tiče boje. Drugo citrusno voće (pomorandža, limun) nema takvo dejstvo, ali neko drugo voće (nar, stela, banpej, hasaku, takaoka-buntan i kinkan) ima inhibotorno dejstvo na aktivnost citohroma P450 izoenzima).

**Ključne reči:** Interakcije lekova; Grejpfрут + metabolizam; Grejpfрут + neželjeni efekti; Citohrom P-450 CYP3A

#### Uvod

Grejpfрут je citrusno voće. Prvi ga je opisao Griffith Hughes 1750. godine i nazvao „zaboravljeno voće sa Barbadosa“. Grejpfрут je 1850. godine dobio svoje naučno ime *Citrus paradisi MacFayden*, da bi 1948. godine ono preimenovano u *Citrus X paradisi*. To „rajsko“ voće obično naraste 4,5–6 metara, ali se beleže i primerci viši od 13,5 metara. Glavni izvoznici grejpfruta su Sjedinjene Američke Države (uglavnom Florida), Jamajka, Trinidad, Izrael, Meksiko, Argentina, Kipar, Maroko, itd. Postoje brojni varijeteti grejpfruta (*Duncan*, *Foster*, *Marsh*, *Oroblanco*, *Redblush*, *Sweetie*, *Thompson*, itd.), a osnovna podela je prema boji na beli, ružičasti i crveni. Prema ukusu, grejpfрут može biti kiseo, gorak, slatkast i oporo ljutkast. U odnosu na druga citrusna voća grejpfрут sadrži para-1-menten-8-tiol (terpen koji ima sumpor), koji mu daje karakterističan miris i ukus. Sok od grejpfruta sadrži furanokumarine (6',7'-dihidroksibergamotin (DHB), GF-I-1, bergamotin (GF-I-2), GF-I-4, GF-I-5 (bergamotin-6',7'-epoksid) i GF-I-6), flavonoidne glikozide (didimin, hesperidin, kempferol, kvercetin, narirutin, naringin, naringinen, neohesperidin i poncirin), kao i seskiterpen (nootkaton). U soku ružičastog i crvenog grejpfruta nalazi se karotenoid likopen, koji je antioksidans.

Kora grejpfruta sadrži velike količine pektina, ali se u njoj nalazi i naringin u albedu (unutrašnjem belom delu kore). Naringin se koristi kao gorko sredstvo za izradu različitih tonika, gorke čokolade, sladoleda i kremeva. Interesantno je da se naringin u organizmu hemijskim putem pretvara u materiju koja je 1 500 puta slađa od običnog šećera. Energetska vrednost soka grejpfruta je svega 37-42 cal, pulpe 34,4-46,4 cal, a zasećerenog grejpfruta 316 cal na 100 grama očišćenog voća (**Tabela 1**). Pulpa grejpfruta se primenjuje kao efikasna pomoć u lečenju urinarnih bolesti, a esencija (koja se dobija iz cveta) koristi se za lečenje insomnije i kao stomahik. Utvrđeno je da ekstrakt grejpfruta ima antibiot-

sku aktivnost. Eksperimentalni podaci ukazuju da grejpfрут sprečava razvoj karcinoma kolona.

Grejpfрут se u poslednjih 50 godina sve više nalazi u ishrani različitih etničkih i socijalnih grupa kao relativno jeftino voće. Sedamdesetih godina prošlog veka promovisana je tzv. *grejpfрут dijeta*, kojom se za 10 dana smanjuje telesna masa i do 4,5 kg. Širom sveta grejpfрут se danas koristi kao sveže voće, sok, marmelada, ali se koristi i za pravljenje pudinga, želea, itd. Sok grejpfruta se prodaje kao svež, konzervisan, dehidratiran u obliku praška, koncentrovan ili zamrznut.

Ulje od kore grejpfruta sadrži: oko 90% limonena, 7–8% voštane frakcije (C<sub>8</sub> i C<sub>10</sub> aldehide, geraniol, kadinen i malu količinu citrata i dimetilarnilata), 2–3% isparljive frakcije (uglavnom jedinjenja kiseonika i seskviterpene), kao i 9 različitih kumarina i 0,88% 22-dihidrostermasterola.

Ulje od grejpfruta koje se dobija iz semenki je tamne boje i preterano gorko, ali se rafiniše i onda ima svetložutu boju i ukus sličan maslinovom ulju. To ulje se sve više upotrebljava jer ne sadrži nezasićene masti.

U eksperimentima na životinjama sok od grejpfruta značajno povećava aktivnost oksidaze, peroksidaze, lipidne peroksidaze, glutation peroksidaze, kao i količinu glutaciona u jetri [1].

P450 enzimski oksidazni sistem ima više od 40 enzimskih podtipova kod ljudi. Šest od tih podtipova odgovorni su za 90% oksidacije lekova kod ljudi: 1A2, 3A4, 2C9, 2C19, 2D6 i 2E1. Umereno uzimanje soka od grejpfruta (250 ml) inhibiše dva od šest glavnih P450 izoenzima: citohrom P (CYP)3A4 i u manjoj meri CYP1A2. Unošenje velikih količina soka od grejpfruta može inhibisati i druge izooblike CYP. Specifične komponente soka od grejpfruta koje inhibišu 3A4 su psoralenska (furanokumarini) i flavonoidna jedinjenja, kao i neke druge materije. Utvrđeno je da nijedna od materija koje se nalaze u soku od grejpfruta nije u stanju da sama izazove takve inhibitorne efekte, pa se zato smatra da postoji kompleksni sinergizam u delovanju različitih in-

**Skraćenice**

AUC	– površina ispod krive
CYP	– citohrom P
INR	– internacionalni normalizovani odnos
OATP	– organski anjonski polipeptidni transporter
P-gp	– P glikoprotein
$t_{1/2}$	– poluvreme eliminacije
DHB	– dihidroksibergamotin

**Tabela 1.** Nutricioni značaj grejpfruta (Morton, J. Grapefruit. In: *Fruits of warm climates. Julia F. Morton, Miami, FL, 1987: 152-8*)

**Table 1.** Nutritive importance of grapefruit

Na 100 g jestivog grejpfruta 100 g of edible grapefruit contain	Pulpa (sirova) Pulp (raw)	Sok (sirov) Juice (raw)	Kora (ušćerena) Rind(sugared)
Kalorije/Calories	34,4-46,4 cal	37-42 cal	316 cal
Voda/Water	87,5-91,3 g	89,2-90,4 g	17,4 g
Protein/Proteins	0,5-1 g	0,4-0,5 g	0,4 g
Mast/Fat	0,06-0,20 g	0,1 g	0,3 g
Karbohidrati/Carbohydrates	8,07-11,5 g	8,8-10,2 g	80,6 g
Vlakna/Fibres	0,14-0,77 g	trag	2,3 g
Pepeo/Ash	0,29-0,52 g	0,2-0,3 g	1,3 g
Kalcijum/Calcium	9,2-32 mg	9 mg	
Fosfor/Phosphorus	15-47,9 mg	15 mg	
Gvožđe/Iron	0,24-0,70 mg	0,2 mg	
Natrijum/Sodium	1,0 mg	1 mg	
Kalijum/Potassium	135 mg	162 mg	
Vitamin A/Vitamin A			
Vitamin A/(beli grejpfрут)	10 I.J.	10. I.J.	
Vitamin A/(white grapefruit)			
Vitamin A (ružičatocrveni grejpfрут)	440 I.J.	440 I.J.	
Vitamin A (red-pink grapefruit)			
Tiamin/Thiamine	0,04-0,057 mg	0,04 mg	
Riboflavin/Riboflavin	0,01-0,02 mg	0,02 mg	
Niacin/Niacin	0,157-0,29 mg	0,2 mg	
Askorbinska kiselina/Ascorbic acid	36-49,8 mg	36-40 mg	
Triptofan/Tryptophan	2 mg		
Metionin/Methionine	0-1 mg		
Lizin/Lizine	12-14 mg		

hibitornih jedinjenja. Značajnu inhibiciju CYP3A4 izoenzimske aktivnosti iskazuju: DHB, GF-I-1 i GF-I-4, a minimalnu aktivnost ima bergamotin (pretpostavljeni prekursor GF-I-1 i GF-I-4), koji se nalazi u ulju grejpfruta. Oko 30% izoenzima 3A4 nalazi se u jetri, ali se većina (oko 70%) aktivnosti tog enzima ispoljava u zidu creva, a ostatak aktivnosti se registruje u testisima, plućima, bubrezima i centralnom nervnom sistemu. Sok od grejpfruta inhibiše aktivnost CYP3A4 prisutnog u ćelijama mukoze koji se nalaze u tankom crevu, ali ne i onog prisutnog u jetri ili to uspeva u veoma malom procentu. Pored toga, ekspresija CYP3A4 enzima pokazuje izraženu interindividualnu varijabilnost i u jetri i u crevima sa preko osam puta većom razlikom nađenom u crevnim biopsijama. Poznato je da se više od 100 lekova metaboliše tim izoenzimom i zbog toga inhibicija aktivnosti CYP3A4 prouzrokuje povišenje serumske koncentracije leka koji je trebalo da bude metabolisan tim enzimom.

Interakcije lekova sa grejpfrotom dešavaju se samo pod tačno utvrđenim uslovima. Pre svega, lek koji je supstrat mora se predominantno metabolisati preko

CYP3A4 i mora imati intenzivan presistemske metabolizam.

Materije koje se nalaze u grejpfrotu mogu na tri načina smanjiti aktivnost CYP3A4:

1. reverzibilnom (kompetitivnom) inhibicijom,
2. ireverzibilnom (nekompetitivnom) inhibicijom i
3. gubitkom samog izoenzima.

Ad 1. Reverzibilna (kompetitivna) inhibicija CYP3A4 najčešći je mehanizam kojim materije koje se nalaze u grejpfrotu onemogućavaju metabolizam istovremeno primenjenog leka. Na taj način nastaje usporava se ili prestaje razgradnja leka i povećava njegova koncentracija. Efekt kompetitivne inhibicije registruje se posle prve količine unetog grejpfruta (inhibitora).

Ad 2. Ireverzibilna (nekompetitivna) inhibicija je drugi mehanizam kojim se može smanjiti aktivnost CYP3A4. Materije koje se nalaze u grejpfrotu vezuju se ireverzibilno za CYP3A4. Na taj način nastaje nishodna regulacija tog CYP izoenzima bez oštećenja mRNK i njegova stalna inaktivacija. Za razliku od kompetitivne inhibicije ova traje znatno duže, jer je neophodno da se CYP3A4 ponovo sintetise kako bi ispoljio aktivnost.

Ad 3. Treći mehanizam registrovan u enterocitima zdravih dobrovoljaca je gubitak enzima [2,3] od 47% već posle uzimanja samo jedne čaše soka od grejpfruta [3], odnosno 62% posle primene tri čaše soka dnevno tokom šest dana [2]. Za razgradnju CYP3A4 izoenzima ekskluzivno je odgovoran 6',7'-dihidroksibergamotin. U *in vitro* uslovima na ćelijskoj liniji humanog karcinoma kolona 2 (Caco2) utvrđeno je da samo on razgrađuje CYP izoenzim [3]. Zbog gubitka enzima nastaje dugotrajno smanjenje aktivnosti CYP3A4 izoenzima, jer je neophodno da se on ponovo sintetise kako bi ispoljio aktivnost.

Interakcije lekova sa sokom od grejpfruta registruju se i posle ekspozicije samo jednoj uobičajenoj dozi (250 ml) tog soka [2,4,5]. Utvrđeno je da je baš doza od 250 ml svežeg soka od grejpfruta ona količina koja proizvede najveću inhibiciju aktivnosti CYP3A4 [4]. Potrebno je samo nekoliko časova da dođe do značajne supresije aktivnosti CYP3A4, jer se ona drastično smanjuje već posle 2-4 časa od uzimanja 250 ml svežeg soka od grejpfruta [3]. U literaturi postoje kontradiktorni podaci o uticaju dugotrajnog uzimanja soka od grejpfruta na stepen inhibicije CYP3A4. Pojedini autori su utvrdili da se stepen inhibicije CYP3A4 može povećavati ponavljanjem doze soka od grejpfruta [2], a drugi smatraju da dugotrajno (tokom 14 dana) uzimanje soka od grejpfruta ne pojačava njegov inhibitorski efekat na CYP3A4 aktivnost [4]. Mehanizam delovanja kojim komponente soka od grejpfruta inhibišu CYP3A4 podrazumeva kombinaciju reverzibilne i ireverzibilne inhibicije. Zbog ireverzibilne komponente inhibicije za obnavljanje aktivnosti CYP3A4 posle ekspozicije soku od grejpfruta neophodna je regeneracija tog izoenzima. Efekat inhibicije na aktivnost CYP3A4 traje 23 časa ili duže od 24 časa posle uzimanja samo jedne čaše soka od grejpfruta. Kompletan oporavak aktivnosti CYP3A4 nastaje 48-72 časa posle poslednje ekspozicije soku od grejpfruta.

Pored toga, nizak pH soka od grejpfruta usporava gastrično pražnjenje i na taj način izaziva povećanje



plazmatske bioraspoloživosti nifedipina, ali i drugih lekova.

Varijacije u intenzitetu ispoljavanja interakcije grejpfruta sa nekim lekom zavisi od količine aktivnih materija u grejpfrutu koje utiču na farmakokinetiku tih lekova. Intenzitet ispoljavanja interakcije zavisi od: vrste grejpfruta [3], kao i od uslova u kojima je grejpfrut rastao što zavisi od zemlje u kojoj raste, kao i od toga da li je rastao u suvom ili vlažnom delu godine. Pored toga, intenzitet ispoljavanja interakcije soka od grejpfruta sa nekim lekom zavisi i od načina spravljanja soka grejpfruta (sok koji se dobija od smrznutog koncentrata poseduje izraženiji inhibicioni efekat na CYP3A4 od svežeg grejpfruta), trajanja ekspozicije soku od grejpfruta, godina života eksponirane osobe i njenih genetskih karakteristika, načina ishrane, bolesti digestivnog trakta i unošenja drugih ksenobiotika u organizam.

### **Interakcije grejpfruta sa lekovima pri čemu se povećava njihova koncentracija ili pojačava delovanje**

Uzimanje grejpfruta može predstavljati veliki problem kod bolesnika koji uzimaju različite lekove. Prilikom uzimanja lekova mogu biti ugroženi ne samo bolesnici koji imaju hronična oboljenja, već i oni koji akutno obole. Delovanjem grejpfruta može se ispoljiti interakcija sa lekom, pri čemu nastaje povišenje koncentracije ili porast AUC (*area under curve*) tog leka što je ekvivalentno uzimanju veće doze leka. Bioraspoloživost lekova koji se metabolišu preko CYP3A4 uvećana je i u mnogim studijama utvrđeno je povećanje AUC za 1,5-3 puta, a za neke lekove (lovastatin) i 15 puta prilikom istovremene ekspozicije soku od grejpfruta [6]! Zavisno od jačine interakcije i odnosa koncentracija:odgovor za konkretan lek, posledice mogu biti pojačani klinički efekti ili povećana mogućnost toksičnosti. Utvrđeno je da se interakcija sa sokom od grejpfruta ispoljava samo ako je lek dat peroralno. Parenteralno dati lekovi ne interaguju sa sokom od grejpfruta, čak i kada je CYP3A supstrat [7].

Uzimanje soka od grejpfruta ili svežeg grejpfruta povećava koncentraciju ili pojačava delovanje: albendazola – povišena je maksimalna koncentracija albendazola sulfoksida, njegovog aktivnog metabolita, za 3,2 puta i  $t_{1/2}$  za 46% [8]; alfentanila – posle peroralnog unošenja tog leka povišava se maksimalna koncentracija za 38% i AUC za 64% [9]; amiodarona – potpuno sprečava stvaranje glavnog metabolita amiodarona N-dezetilamiodarona, povišava koncentraciju za 84% i povećava AUC za 50%. Inhibicija stvaranja N-dezetilamiodarona prouzrokuje smanjenje stvaranja promena na PR i QTc intervalu izazvanih primenom amiodarona [10]; artemetera – dvostruko povećanje maksimalne serumске koncentracije i AUC tog antimalarika [11], atorvastatina – povećava AUC za 83% [12], odnosno za 2,5 puta [13], kao i  $t_{1/2}$ , ali ne i maksimalnu koncentraciju leka; buspirona – povišava maksimalnu koncentraciju za 4,3 puta i AUC tog leka za 9,2 puta [14]; budezonida – povećava sistemsku raspoloživost tog glikokortikoida približno dvostruko [15]; ciklosporina – značajno povišava mak-

simalnu koncentraciju i AUC, ali ne utiče na  $t_{1/2}$  tog imunosupresiva [7]; cilostazola – izaziva purpuru [16]; (-)cisaprida – povećava maksimalnu koncentraciju leka za 80%, a AUC za 2,6 puta. Slični rezultati su dobijeni i za (+)cisaprid [17]; dekstrometorfana – značajno povećava bioraspoloživost tog antitusika, pri čemu se ona vraća na polovinu vrednosti tek posle tri dana [18]; diazepam – povišava maksimalnu koncentraciju leka za 1,5 puta i AUC za 3,2 puta [19]; diltiazema – značajno povećava AUC, ali ne i maksimalnu koncentraciju tog blokatora sporih kalcijumskih kanala [20]; eritromicina – povišava maksimalnu koncentraciju leka za 52% i povećava AUC tog antibiotika za 49% [21]; felodipina – povišava maksimalnu koncentraciju tog leka za 173% i AUC za 72%. Istovremeno uzimanje soka od grejpfruta sa felodipinom povećava maksimalnu koncentraciju i njegovog primarnog metabolita dehidrofelodipina za 46% [22]; halofantrina – povišava maksimalnu koncentraciju tog antimalarika za 3,2 puta i AUC za 2,8 puta. Utvrđeno je da povećanje koncentracije ima jasan klinički značaj: veoma signifikantno produžava se QTc interval sa 17±6 ms na 31±12 ms [23]; itrakonazola – izaziva značajno povećanje AUC, ali ne utiče signifikantno na maksimalnu koncentraciju tog antimikotika [24]; karbamazepina – signifikantno je povišena maksimalna koncentracija i povećan AUC tog antiepileptika [25]; kvazepam [26], losartana – signifikantno je povišena maksimalna koncentracija tog angiotenzin II antagonistice i njegovog glavnog metabolita E3174 [27]; lovastatina – uzimanje čaše grejpfruta dnevno povećava AUC za 2 puta, a koncentraciju tog statina za 1,6 puta [28]. U drugoj studiji uočeno je još snažnije povećanje AUC (za 15 puta) i povišenje koncentracije lovastatina (za 12 puta), kao i da je AUC lovastatinske kiseline uvećana za 5 puta, a njena koncentracija povišena za 4 puta; manidipina – pri čemu snažnije blokira metabolizam (R)- nego (S)-enantiomera [29], metadona – povišava maksimalnu koncentraciju tog leka za 38% i AUC za 19% [30], midazolama – povišava maksimalnu koncentraciju za 56% i bioraspoloživost tog leka za 35% [31]; nifedipina – povišava značajno maksimalnu koncentraciju i AUC tog blokatora sporih kalcijumskih kanala [32], ali ne utiče na farmakokinetiku intravenski aplikovanog nifedipina; nilotiniba – povećava maksimalnu koncentraciju za 60% i AUC za 40%, ali ne utiče na poluvreme eliminacije tog leka [33]; nimodipina – povišava maksimalnu koncentraciju za 124% i AUC za 151% tog blokatora sporih kalcijumskih kanala [34]; nisoldipina – povećava značajno maksimalnu koncentraciju i AUC tog blokatora sporih kalcijumskih kanala [32]; prazikvantela – povišava značajno maksimalnu koncentraciju i AUC tog leka [35]; sakvinavira – povećava značajno AUC tog inhibitora HIV proteaze [36]; sertralina – povišava značajno serumsku koncentraciju tog leka [37]; sildenafil – povećava značajno AUC i sildenafil i dezmetilsildenafil, ali ne povišava i njihove maksimalne koncentracije [38]; skopolamina – povišava AUC tog leka za oko 142% [39]; takrolimusa – povećava koncentraciju tog imunosupresiva za 10 puta (!) posle nedeľju dana od uzimanja grejpfruta [40]; triazolama – povišava maksimalnu koncentraciju tog benzodiazepina za



1,3 puta [41], odnosno 53% i povećava AUC za 1,5 puta [41], odnosno 40%, a produžava  $t_{1/2}$  tog leka za 54%; simvastatina – povećava AUC tog statina za 12 puta, odnosno njegovog aktivnog metabolita (simvastatinske kiseline) za 13,5 puta. Utvrđeno je da i posle 24 časa od uzimanja soka od grejpfruta efekt na farmakokinetiku postoji, jer je AUC simvastatina i simvastatinske kiseline 2,4 i 2,1 put veći. Tri dana od uzimanja soka od grejpfruta efekt jos postoji: AUC simvastatina i simvastatinske kiseline je veći 1,5 i 1,4 puta. Efekt soka od grejpfruta na farmakokinetiku simvastatina i simvastatinske kiseline gubi se tek posle 3 do 7 dana [42]! Istovremeno uzimanje simvastatina i soka od grejpfruta izazvalo je pojavu rabdomiolize [43]. Sok od grejpfruta menja i farmakokinetiku terfenadina – povišava značajno maksimalnu koncentraciju i AUC tog antihistaminika [44], pri čemu nastaje produženje QT intervala [45]. Sok od grejpfruta pojačava toksičnost verapamila [46].

### Interakcije grejpfruta sa lekovima pri čemu se smanjuje njihova koncentracija ili slabi delovanje

Važnu ulogu u resorpciji mnogih lekova preko digestivnog trakta imaju P-glikoprotein i organski anjonski transportni polipeptidi (OATP). Grejpfrut je inhibitor P-glikoproteina (P-gp) – efluks pumpe u intestinalnom ćelijskom zidu enterocita koja aktivno sekretuje resorbovani lek u lumen creva. OATP su drugi transportni sistem na koji deluje grejpfrut. Nalaze se u različitim organima i imaju važnu ulogu u transportu endobiotika (žučnih kiselina, peptida, konjugovanih metabolita i tiroidnih hormona) i ksenobiotika (lekova - npr. benzilpenicilina, digoksina, pravastatina, rifampicina). Na taj način smanjuje se resorpcija lekova koji se resorbuju pomoću ta dva transportna sistema.

Sok od grejpfruta snažnije inhibiše OATP aktivnost u odnosu na aktivnost P-gp. Utvrđeno je da sok od grejpfruta posebno snažno inhibiše OATP2B1, kao i da je naringin specifični i veoma osetljivi inhibitor OATP1A2.

Uzimanje soka od grejpfruta ili svežeg grejpfruta može smanjiti plazmatsku koncentraciju lekova inhibišući resorpciju leka ili smanjiti delovanje: acebutolola – snižava maksimalnu koncentraciju tog leka za 19% i AUC za 7% [47], celiprolola – snižava maksimalnu koncentraciju za 89% i AUC za 83% [48]; cimetidina – značajno je snižena maksimalna koncentracija tog  $H_2$  antihistaminika [8]; etopozida – značajno snižava maksimalnu koncentraciju i smanjuje AUC tog leka, kao i bioraspoloživost za 28% [49]; feksofenadina – smanjuje resorpciju tog  $H_1$  antihistaminika za 30% [50]; hinidina – usporava resorpciju hinidina i sprečava stvaranje 3-hidroksihinidina [51] i talinolola – snižava maksimalnu koncentraciju za 57% i AUC za 56% tog beta blokatora [52].

### Interakcije grejpfruta sa lekovima pri čemu se ne menja njihova koncentracija ili delovanje

Uzimanje soka od grejpfruta ili svežeg grejpfruta ne utiče na koncentraciju ili delovanje: acenokumarola;

alprazolama – ne menja farmakokinetiku tog anksiolitika i klinički status pacijenata; amlodipina – ne utiče na farmakokinetiku tog blokatora sporih kalcijumskih kanala; amprenavira; desloratadina; digoksina – ne utiče značajno na maksimalnu koncentraciju i AUC tog kardiotonika; glibenklamida, hinina; haloperidola, kofeina – ne menja AUC tog leka; klaritromicina – značajno usporava vreme za koje se dostigne maksimalna koncentracija tog antibiotika; klozapina – ne utiče značajno na plazmatsku koncentraciju klozapina i njegovih metabolita, kao i na kliničke efekte tog leka; levotiroksina – nema značajnijeg uticaja na maksimalnu koncentraciju i AUC; nikotina – inhibiše metabolizam nikotina i njegovog glavnog metabolita kotinina (preko CYP2A6), ali i povećava njihov renalni klirens; omeprazola – ne utiče značajno na maksimalnu koncentraciju i AUC tog inhibitora protonske pumpe; pitavastatina – nema uticaja na farmakokinetiku tog leka [12]; pravastatina – nema uticaja na farmakokinetiku tog statina [13]; prednizolona – nema uticaja na farmakokinetiku tog leka, retinolne kiseline – ne utiče na njenu koncentraciju; teofilina – ne utiče na farmakokinetiku tog leka i varfarina – ne utiče na protrombinsko vreme i na INR.

### Diskusija

Zahvaljujući podacima iz *in vitro*, *in vivo* i kliničkih studija utvrđeno je da određeni lekovi interaguju sa grejpfrutom, odnosno sokom od grejpfruta. Interakcije lekova sa sokom od grejpfruta nastaju samo pod tačno definisanim okolnostima: lek koji je supstrat mora predominantno da se metaboliše pomoću CYP3A4 i taj lek mora da ima ekstenzivan prvi prolazak leka kroz jetru (*first-pass metabolism*), odnosno lek mora da ima malu peroralnu bioraspoloživost.

Obojeni grejpfrut sadrži manje količine furanokumarina. Ipak, ne postoje razlike u nastanku farmakokinetičke interakcije sa lekovima u odnosu na boju grejpfruta, jer i beli i crveni grejpfrut u istom stepenu izazivaju interakciju sa lekovima [53].

Utvrđeno je da druge vrste citrusnog voća (naranđi, limun) ne ispoljavaju efekte na supresiju aktivnosti citohrom P450 izoenzima CYP3A4 izuzev seviljske naranđe (bigarade), koja raste u području Mediterana i izuzetno je kisela. Ona se koristi za pravljenje marmelade, kompota i likera koji imaju ukus naranđe. Gorki orandž đus napravljen od seviljske naranđe smanjuje koncentraciju CYP3A4 za 40% u enterocitima.

Međutim, neke druge vrste voća (nar) mogu takođe da izazovu značajnu inhibiciju CYP sistema i samim tim i interakcije sa lekovima opasne po život. U tom smislu važno je pomenuti i da egzotično zvezda voće (eng. *star fruit*; karambola) u eksperimentalnim uslovima prouzrokuje skoro potpunu inhibiciju CYP sistema – rezidualna aktivnost je samo 0,1%. U *in vitro* uslovima i sok od nekoliko vrsta japanskog voća (banpeiju, hasaku, takaoka-buntan i kinkan) izazivaju značajnu inhibiciju CYP sistema, a banpeiju prouzrokuje inhibiciju nešto slabiju od one koju izaziva grejpfrut.

## Zaključak

Grejpfrut ili grejpfrutov sok značajno utiče na koncentraciju mnogih lekova datih *per os*, pri čemu mogu da nastanu brojni štetni efekti. Interakcije sa različitim lekovima nastaju posle uzimanja i samo jedne čaše soka, a efekt traje i nekoliko dana. Efekt nastaje kao supresija aktivnosti citohrom P450 izoenzima citohrom P3A4 u zidu tankog creva. Latinski naziv grejpfruta *Citrus paradisi* u potpunosti je suprotnosti sa efektima koje može da izazove istovremena primena grejpfruta i ra-

znih lekova. Neophodno je izbegavati istovremeno uzimanje grejpfruta i onih lekova čiju farmakokinetiku menjaju aktivni principi koji se nalaze u tom voću. Obojeni grejpfrut sadrži manje količine furanokumarina, ali ne postoje razlike u nastanku i intenzitetu farmakokinetičke interakcije sa lekovima u odnosu na boju grejpfruta. Drugi predstavnici citrusa (narandža, limun) nemaju takve efekte, ali neke druge vrste voća (nar, zvezda voće, banpeiju) ispoljavaju inhibicioni efekt na aktivnost citohrom P450 izoenzima.

## Literatura

1. Djakovic Svajcer K, Samojlik I, Raskovic A, Popovic M, Jankovljevic V. The activity of liver oxidative enzymes after single and multiple grapefruit juice ingestion. *Exp Toxicol Pathol* 1999;51:304-8.
2. Lown KS, Bailey DG, Fontana RJ, Janardan SK, Adair CH, Fortlage LA, et al. Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. *J Clin Invest* 1997;99:2545-53.
3. Schmiedlin-Ren P, Edwards DJ, Fitzsimmons ME, He K, Lown KS, Woster PM, et al. Mechanisms of enhanced oral availability of CYP3A4 substrates by grapefruit constituents. Decreased enterocyte CYP3A4 concentration and mechanism-based inactivation by furanocoumarins. *Drug Metab Dispos* 1997;25:1228-33.
4. Lundahl JU, Regardh CG, Edgar B, Johnsson G. The interaction effect of grapefruit juice is maximal after the first glass. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:75-81.
5. Kane GC, Lipsky JJ. Drug-grapefruit juice interactions. *Mayo Clin Proc* 2000;75:933-42.
6. Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice greatly increases serum concentrations of lovastatin and lovastatin acid. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:397-402.
7. Ducharme MP, Warbasse LH, Edwards DJ. Disposition of intravenous and oral cyclosporine after administration with grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57:485-91.
8. Nagy J, Schipper HG, Koopmans RP, Butter JJ, Van Boxtel CJ, Kager PA. Effect of grapefruit juice or cimetidine coadministration on albendazole bioavailability. *Am J Trop Med Hyg* 2002;66:260-3.
9. Kharasch ED, Walker A, Hoffer C, Sheffels P. Intravenous and oral alfentanil as in vivo probes for hepatic and first-pass cytochrome P450 3A activity: non-invasive assessment by use of pupillary miosis. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:452-66.
10. Libersa CC, Brique SA, Motte KB, Caron JF, Guédon-Moreau LM, Humbert L. Dramatic inhibition of amiodarone metabolism induced by grapefruit juice. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:373-8.
11. Van Agtmael MA, Gupta V, van der Wosten TH, Rutten JP, van Boxtel CJ. Grapefruit juice increases the bioavailability of artemether. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:405-10.
12. Ando H, Tsuruoka S, Yanagihara K, Sugimoto K, Miyata M, Yamazoe Y, et al. Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of pitavastatin and atorvastatin. *Br J Clin Pharm* 2005;60:494-7.
13. Lilja JJ, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice increases serum concentrations of atorvastatin and has no effect on pravastatin. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:118-27.
14. Lilja JJ, Kivisto KT, Backman JT, Lamberg TS, Neuvonen PJ. Grapefruit juice substantially increases plasma concentrations of buspirone. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:655-60.
15. Seidegård J, Randvall G, Nyberg L, Borgå O. Grapefruit juice interaction with oral budesonide: equal effect on immediate-release and delayed-release formulations. *Pharmazie* 2009;64:461-5.
16. Taniguchi K, Ohtani H, Ikemoto T, Miki A, Hori S, Sawada Y. Possible case of potentiation of the antiplatelet effect of cilostazol by grapefruit juice. *J Clin Pharm Ther* 2007;32:457-9.
17. Desta Z, Kivisto KT, Lilja JJ, Backman JT, Soukhova N, Neuvonen PJ, et al. Stereoselective pharmacokinetics of cisapride in healthy volunteers and the effect of repeated administration of grapefruit juice. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:399-407.
18. Di Marco MP, Edwards DJ, Wainer IW, Ducharme MP. The effect of grapefruit juice and seville orange juice on the pharmacokinetics of dextromethorphan: the role of gut CYP3A and P-glycoprotein. *Life Sci* 2002;71:1149-60.
19. Ozdemir M, Aktan Y, Boydag BS, Cingi MI, Musmul A. Interaction between grapefruit juice and diazepam in humans. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1998;23:55-9.
20. Christensen H, Asberg A, Holmboe AB, Berg KJ. Coadministration of grapefruit juice increases systemic exposure of diltiazem in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:515-20.
21. Kanazawa S, Ohkubo T, Sugawara K. The effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of erythromycin. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;56:799-803.
22. Lundahl J, Regardh CG, Edgar B, Johnsson G. Effects of grapefruit juice ingestion-pharmacokinetics and haemodynamics of intravenously and orally administered felodipine in healthy men. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52:139-45.
23. Charbit B, Becquemont L, Lepere B, Peytavin G, Funck-Brentano C. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between grapefruit juice and halofantrine. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:514-23.
24. Gubbins PO, McConnell SA, Gurley BJ, Fincher TK, Franks AM, Williams DK, et al. Influence of grapefruit juice on the systemic availability of itraconazole oral solution in healthy adult volunteers. *Pharmacotherapy* 2004;24:460-7.
25. Garg SK, Kumar N, Bhargava VK, Prabhakar SK. Effect of grapefruit juice on carbamazepine bioavailability in patients with epilepsy. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:286-8.
26. Sugimoto K, Araki N, Ohmori M, Harada K, Cui Y, Tsuruoka S, et al. Interaction between grapefruit juice and hypnotic drugs: comparison of triazolam and quazepam. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:209-15.
27. Zaidenstein R, Soback S, Gips M, Avni B, Dishy V, Weissgarten Y, et al. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E3174 in healthy volunteers. *Ther Drug Monit* 2001;23:369-73.

28. Rogers JD, Zhao J, Liu L, Amin RD, Gagliano KD, Porras AG, et al. Grapefruit juice has minimal effects on plasma concentrations of lovastatin-derived 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:358-66.

29. Uno T, Ohkubo T, Motomura S, Sugawara K. Effect of grapefruit juice on the disposition of manidipine enantiomers in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:533-7.

30. Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D, Sheffels P. Role of hepatic and intestinal cytochrome P450 3A and 2B6 in the metabolism, disposition, and mitotic effects of methadone. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:250-69.

31. Goho C. Oral midazolam-grapefruit juice drug interaction. *Pediatr Dent* 2001;23:365-6.

32. Ohtani M, Kawabata S, Kariya S, Uchino K, Itou K, Kotaki H, et al. Effect of grapefruit pulp on the pharmacokinetics of the dihydropyridine calcium antagonists nifedipine and nisoldipine. *Yakugaku Zasshi* 2002;122:323-9.

33. Yin OQ, Gallagher N, Li A, Zhou W, Harrell R, Schran H. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of nilotinib in healthy participants. *J Clin Pharmacol* 2010;50:188-94.

34. Fuhr U, Maier-Bruggemann A, Blume H, Mück W, Unger S, Kuhlmann J, et al. Grapefruit juice increases oral nimodipine bioavailability. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998;36:126-32.

35. Castro N, Jung H, Medina R, González-Esquivel D, Lopez M, Sotelo J. Interaction between grapefruit juice and praziquantel in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1614-6.

36. Kupferschmidt HH, Fattinger KE, Ha HR, Follath F, Krähenbühl S. Grapefruit juice enhances the bioavailability of the HIV protease inhibitor saquinavir in man. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:355-9.

37. Lee AJ, Chan WK, Harralson AF, Buffum J, Bui BC. The effects of grapefruit juice on sertraline metabolism: an in vitro and in vivo study. *Clin Ther* 1999;21:1890-9.

38. Jetter A, Kinzig-Schippers M, Walchner-Bonjean M, Hering U, Bulitta J, Schreiner P, et al. Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of sildenafil. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:21-9.

39. Renner UD, Oertel R, Kirch W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical use of scopolamine. *Ther Drug Monit* 2005;27:655-65.

40. Fukatsu S, Fukudo M, Masuda S, Yano I, Katsura T, Ogura Y, et al. Delayed effect of grapefruit juice on pharmacokinetics and

pharmacodynamics of tacrolimus in a living-donor liver transplant recipient. *Drug Metab Pharmacokinet* 2006;21:122-5.

41. Hukkinen SK, Varhe A, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Plasma concentrations of triazolam are increased by concomitant ingestion of grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58:127-31.

42. Lilja JJ, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Duration of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the CYP3A4 substrate simvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:384-90.

43. Dreier JP, Endres M. Statin-associated rhabdomyolysis triggered by grapefruit consumption. *Neurology* 2004;62:670.

44. Clifford CP, Adams DA, Murray S, Taylor GW, Wilkins MR, Boobis AR, et al. The cardiac effects of terfenadine after inhibition of its metabolism by grapefruit juice. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52:311-5.

45. Honig PK, Wortham DC, Lazarev A, Cantilena LR. Grapefruit juice alters the systemic bioavailability and cardiac repolarization of terfenadine in poor metabolizers of terfenadine. *J Clin Pharmacol* 1996;36:345-51.

46. Pillai U, Muzaffar J, Sen S, Yancey A. Grapefruit juice and verapamil: a toxic cocktail. *South Med J* 2009;102:308-9.

47. Lilja JJ, Raaska K, Neuvonen PJ. Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of acebutolol. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:659-63.

48. Lilja JJ, Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ. Orange juice substantially reduces the bioavailability of the beta-adrenergic-blocking agent celiprolol. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:184-90.

49. Reif S, Nicolson MC, Bisset D, Reid M, Kloft C, Jaehde U, et al. Effect of grapefruit juice intake on etoposide bioavailability. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:491-4.

50. Banfield C, Gupta S, Marino M, Lim J, Affrime M. Grapefruit juice reduces the oral bioavailability of fexofenadine but not desloratadine. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:311-8.

51. Min DI, Ku YM, Geraets DR, Lee H. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of quinidine in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1996;36:469-76.

52. Schwarz UI, Seemann D, Oertel R, Miehle S, Kuhlich E, Fromm MF, et al. Grapefruit juice ingestion significantly reduces talinolol bioavailability. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77:291-301.

53. Uesawa Y, Abe M, Mohri K. White and colored grapefruit juice produce similar pharmacokinetic interactions. *Pharmazie* 2008;63:598-600.

### Summary

#### Introduction

The concentration of many orally given medications may be affected by grapefruit or grapefruit juice consumption. It may result in numerous harmful effects.

#### Interaction of grapefruit with drugs

Taking only one cup of juice may induce interactions with different drugs even during the period of a few days. The effect is induced by suppression of cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4 in the intestinal wall. The Latin name of grapefruit, *Citrus paradisi*, is quite opposite to the effects which could be induced by taking grapefruit and some

medications at the same time. It is necessary to avoid taking grapefruit with the drugs whose pharmacokinetics could be altered by the active principles found in that fruit.

#### Discussion

The coloured grapefruit contains less furanocoumarins, but there is no difference in induction and intensity of pharmacokinetic interaction with drugs related to its colour. Other citrus fruits (orange, lemon) do not have such effects, but some other fruits (pomegranate, stella fruit, banpeiyu, hassaku, takaoka-buntan and kinkan) exert inhibitory effects on the activity of cytochrome P450 isoenzyme.

**Key words:** Drug Interactions; *Citrus Paradisi* + metabolism; *Citrus Paradisi* + adverse effects; Cytochrome P-450 CYP3A

Rad je primljen 1. IV 2009.

Prihvaćen za štampu 4. IX 2010.

BIBLID.0025-8105:(2010)LXIII:11-12:805-810.



Clinical Centre Niš  
Clinic for Lung Diseases and Tuberculosis

Pregledni članak  
Review article  
UDK 616-002.5-085:615.015.8  
DOI: 10.2298/MPNS1012811R

## TUBERCULOSIS IN THE 21<sup>ST</sup> CENTURY – CHALLENGES, ENDEAVOURS AND RECOMMENDATIONS TO DOCTORS

*TUBERKULOZA U XXI VEKU – IZAZOVI, STREMLJENJA I PREPORUKE LEKARIMA*

Lidija RISTIĆ, Milan RANČIĆ and Milan RADOVIĆ

**Summary** – The magnitude of problem with tuberculosis lies in the fact that one third of the world population is infected by *Mycobacterium tuberculosis*. Even in the 21<sup>st</sup> century, tuberculosis kills more people than any other infective agent. Definition of case of resistance - the case of resistant tuberculosis is precisely defined by the recommendations of the World Health Organization as primary, initial, acquired multidrug resistant and extensively drug resistant tuberculosis. The development of resistance tuberculosis may result from the administration of mono-therapy or inadequate combinations of anti-tuberculosis drugs. A possible role of doctors in the development of multi drug-resistant tuberculosis is very important. Actually, multi drug-resistant tuberculosis is a direct consequence of mistakes in prescribing chemotherapy, provision of anti-tuberculosis drugs, surveillance of the patient and decision-making regarding further treatment as well as in a wrong way of administration of anti-tuberculosis drugs. The problem of extensively drug-resistant tuberculosis in the world has become very alarming. In South Africa, extensively drug resistant tuberculosis accounts for 24% of all tuberculosis case. It can be concluded that only adequate treatment according to directly supervised short regimen for correctly categorized cases of tuberculosis can stop the escalation of multidrug or extensively drug resistant tuberculosis, which is actually an incurable illness in the 21<sup>st</sup> century.

**Key words:** Tuberculosis; History, 21<sup>st</sup> Century; Tuberculosis Multidrug-Resistant; Extensively Drug-Resistant Tuberculosis; Antibiotics, Antitubercular; Antitubercular Agents; Medical Errors

### The magnitude of tuberculosis problem worldwide

The essence of the tuberculosis control problem in the 21<sup>st</sup> century is the fact that one third of the total number of people in the world (close to two billion) is infected by *Mycobacterium tuberculosis*. In the 21<sup>st</sup> century, *M. tuberculosis* still kills more people than any other infective agent. The vast majority of tuberculosis cases, up to 95% of all the diseased and 98% of all who died of tuberculosis, come from developing countries. The special socio-economic significance lies in the fact that 75% of people with this disease are individuals from economically productive age group (15-50 years of age) [1-4].

Due to demographic factors, socio-economic changes, inadequate control of tuberculosis movements in many countries, outbreak of Human immunodeficiency virus (HIV) epidemic, we are facing a huge number of cases of directly positive pulmonary tuberculosis, which is frequently neither diagnosed nor treated. Unfortunately, even in a certain number of treated patients, inadequate administration of drugs and inappropriate supervision of the treatment outcome result in the increasing number of those patients who cough out tuberculosis bacilli resistant to anti-tuberculosis drugs.

A successful tuberculosis control requires proper and timely diagnosis as well as efficacious, cheap and simple therapy in standardized regimes applicable to a greater number of the diseased in every country.

Therefore, in 1991, the World Health Organization (WHO) adopted the *WHO Resolution 44.8* emphasizing successful treatment as the key intervention in con-

trolling tuberculosis epidemic. This resolution recommends strengthening of the national programs in fighting tuberculosis by introducing short-term chemotherapy regimes. Since 1992, the WHO has developed the General anti-tuberculosis program, a new DOTS strategy with the aim to prevent global tuberculosis. *DOTS* is the brand name recommended by the WHO, which means directly observed short-term tuberculosis treatment regime, which is considered the most useful in preventing tuberculosis epidemic [2].

Successful tuberculosis therapy includes four basic aims:

- healing of a patient,
- prevention of further spreading of tuberculosis infection,
- prevention of tuberculosis recurrence as well as the fatal outcome
- prevention of the development of the resistance to the applied standard anti-tuberculosis therapy [3-6].

In the countries where the DOTS strategy has been applied for more than 5 years, it is possible to achieve sputum conversion up to 90% of newly affected by tuberculosis, where the recurrences, even those unsuccessfully treated, are found in less than 10%, acquired resistance in approximately 2%, and multi-resistant tuberculosis in 0.5-1% of tuberculosis (TB) patients. Unfortunately, the DOTS strategy implementation is not even in the world. In many countries, where tuberculosis is a serious epidemiological problem, the absence of standardized regimes and control of treatment outcome represents the, so-called, "hot zones". The consequence is the increased number of those affected by tuberculo-



**Abbreviations**

HIV	– Human immunodeficiency virus
MDR TB	– multi drug-resistant tuberculosis
XDR TB	– extensively drug-resistant tuberculosis
WHO	– World Health Organization
TB	– tuberculosis

sis multi-resistant to the first line anti-tuberculosis drugs [5,6,8].

According to the WHO reports from 2001, there were over 50 million individuals infected by multi drug-resistant tuberculosis bacilli (MDR TB), and 273,000 of the diseased were treated [8].

Regardless of the extent to which the tuberculosis control national program implementation has come, the development of bacterial resistance in the newly diseased patients, who have never before been treated, i.e. primary resistance, is the consequence of the level of acquired resistance in the community.

The greater the number of patients coughing out resistant bacilli during or after the treatment the greater is the risk of transmitting the resistant bacilli to healthy individuals and appearing of new primary resistance cases. Primary and acquired resistances differ in prevalence and severity [8].

A special problem in the 21st century is the outbreak of extremely drug-resistant tuberculosis (XDR TB), recorded in 23 countries; however, it is believed to be present to a much greater extent [9–13].

**Defining the antituberculous resistant cases**

*Tuberculosis resistant to drugs* – these are patients with pulmonary tuberculosis, who throw out the bacilli resistant to one or more first line anti-tubercular drug.

Patients with resistant tuberculosis can be found in the category I of the newly diseased, that is, in patients who have never before been treated for tuberculosis, or were treated for less than a month. This is *primary resistance*. This case includes category I patients infected by *M. tuberculosis* of patients with acquired resistance.

If the clinical assessment does not provide reliable data regarding the patients on previous anti-tuberculosis therapy, the detected resistance is called *initial resistance*. The initial resistance is the mixture of primary and non-detected acquired resistance.

In the patients with previous treatment, bacterial resistance is called *acquired resistance*. Epidemiologically, the true reservoir of acquired first line anti-tuberculosis resistance are the patients from the category II of tuberculosis patients, i.e. those with tuberculosis relapse, unsuccessfully treated patients, patients treated after the cessation and patients with chronic tuberculosis.

*The possibility of development of primary resistance in the newly found patients with tuberculosis is successfully overcome by standard first line drugs for the category I tuberculosis patients, in directly supervised short-term treatment regime according to the DOTS strategy, during 6–8 months, as recommended by the WHO.*

*In the greatest number of patients previously treated for more than a month (the category II patients), the risk*

*of development of acquired resistance decreases with the application of the standard regime according to the DOTS strategy, during 8 months, as recommended by the WHO.*

*MDR bacilli and MDR tuberculosis* - MDR bacilli are resistant to isoniazid-H and rifampicin-R, which are the main bactericidal first line anti-tubercular drugs. MDR represents the most severe form of bacterial resistance. MDR tuberculosis is, therefore, a significant problem for tuberculosis control in many countries [2,8,10,11,15].

*XDR tuberculosis* is defined as pulmonary tuberculosis case resistant to bactericidal first line anti-tubercular drugs – isoniazid and rifampicin, resistant to quinolones and one or more than three parenteral second line anti-tuberculosis drugs – capreomycin, amikacin or kanamycin [12–14].

The WHO has clearly defined not only the categories of resistant tuberculosis but also the categories of TB patients, regimes and outcomes of their treatment, which should always be respected within the successful national program of tuberculosis control [8–10].

*Repeated treatment failure* is defined as a case of the patient with tuberculosis whose sputum is directly positive after 5-month treatment, or after the discontinuation of the 8-month treatment, during which the drugs are taken under the direct surveillance of medical personnel.

*Repeated treatment regime* includes three-month initial phase of clinical treatment under the direct surveillance, which consists of two-month administration of 5 drugs (streptomycin-S, isoniazid-H, rifampicin-R, pyrazinamide-Z, and etambutol-E/2 SHRZE), and one-month administration of 4 drugs (isoniazid-H, rifampicin-R, pyrazinamide-Z, and etambutol-E/1 HRZE). Then, there is the extension treatment phase and another five-month administration of 3 drugs (rifampicin-R, pyrazinamide-Z, and etambutol-E/5 RZE). The common international abbreviation for this regime is 2SHRZE/1HRZE/5RZE. If the patient takes the drugs appropriately, i.e. under the direct surveillance, any bacilli present in the sputum after 5-month chemotherapy usually become resistant to at least one or two basic bactericidal drugs (isoniazid and/or rifampicin).

*Chronic tuberculosis cases* belong to the category IV of tuberculosis patients. They are defined as a failure of repeated therapy according to the DOTS strategy, only when it was administered under the direct control of a medical worker. Most frequently, chronic tuberculosis patients undergo two series of first line anti-tuberculosis chemotherapy, and sometimes even more than two complete or incomplete cycles. In these patients, the percent of acquired resistance is very high and it is usually MDR.

Regardless of the extent to which the implementation of tuberculosis control national program has come, the development of bacterial resistance in newly diseased patients who have never before been treated, i.e. the development of primary resistance, is always the consequence of the level of acquired resistance in the community. The greater the number of patients

who throw out the resistant bacilli during or after the treatment the higher is the risk of transmitting those bacilli to healthy individuals and of appearing of new cases of primary resistance. Primary and acquired resistance differ in terms of prevalence and severity [8,9].

During the initial phase of tuberculosis control national program implementation, the old cases (previously inadequately treated or treated by non-standardized chemotherapy regimes) can represent up to a half of the recorded cases. Thus, acquired resistance emerges as the priority problem, and its degree is 50% to 80% in previously treated patients [2,4,7,10,12,15].

The priority task is the application of standardized therapeutic regimes according to the DOTS strategy, with clearly defined patient categories, and with the aim to prevent the development of new resistance cases. Even when the number of patients with MDR tuberculosis is high, the main priority of the tuberculosis control national program is not the treatment of MDR tuberculosis but its prevention [8,9,13,17].

### How does MDR tuberculosis originate

The phenomenon of MDR tuberculosis is conditioned solely by the human factor, and so is resistance to any antibiotic. Therefore, according to the WHO recommendations, a doctor who is treating tuberculosis, besides being systematic, should follow the DOTS program and assess the treatment results in a clinically and microbiologically adequate way, s/he should be authoritative and reliable both for the patient and their family, especially in the prolonged treatment phase. It is understood that behind each of the above items stands medical knowledge of the doctor in charge.

It should be known that *Mycobacterium tuberculosis* has that special genetic tendency towards not only creating resistance, but also surviving with both high metabolic activity and significantly decreased, even up to the so-called "bacilli hibernation" stage. *M. tuberculosis* survives in both acidic and alkaline environments, both inside and outside the cells [17]. Therefore, the successful therapy always means the administration of several drugs, mono-therapy is never used, the drugs are always used in full therapeutic dose and long enough in order to affect all the metabolically more or less active bacilli, inside or outside the cells. Administration of one drug or of inadequate drug combination results in the development of resistance in two or three weeks [2,8-10,14,17].

### Possible role of doctors in development of MDR tuberculosis

Tuberculosis develops resistance to drugs usually as a consequence of a human mistake in the following: prescribing chemotherapy, provision of drugs, surveillance of the patients and making important decisions about further treatment and drug administration.

In order not to make a mistake in prescribing therapy, a doctor should carefully assess the localization and severity of tuberculosis, paying attention to the extensi-

ty of pulmonary changes. It is especially important that the patient category is properly determined by collecting data about possible previous tuberculosis treatments.

The most frequent mistakes happen when a category II patient is treated as a category I patient, when inappropriate chemotherapy is prescribed in cases of multi-resistant pulmonary tuberculosis (administration of only two or three drugs in the initial treatment phase in newly found, directly positive patients whose bacilli are initially resistant to isoniazid) [8-10]. Another frequent mistake is including only one additional drug if the previous therapy has failed, or repeatedly including one more drug in recurrent TB.

Mistakes in provision of drugs arise in poor patients who cannot afford drugs in the prolonged phase due to the lack of financial means or health insurance. A possible reason may be a short-term or long-term shortage of anti-tubercular drugs, which is frequently conditioned by poor organization and/or financial restrictions in health service. Some cases of administration of a drug or a combination of drugs with the unknown expiration date and bioavailability leading to MDR TB have been reported.

The possibility of making a mistake in surveillance of the patient and opting for further treatment is a special clinical challenge for all doctors working on tuberculosis treatment. The moment of particular significance in tuberculosis treatment is when the doctor should become suspicious that a patient suffering from MDR tuberculosis is in front of him. The suspicion can be based on two reasons:

- when the laboratory gives a report that strains resistant to rifampicin and isoniazid have been isolated,
- when a direct microscopy M+ positive patient fails to respond to the standard repeated DOTS strategy regime as for the category II.

Under the circumstances described in the latter situation, the doctor should find out the cause of failing to achieve the improvement. The practice has shown that the doctor is more likely dealing with a patient who has not been on medication than with one suffering from MDR tuberculosis. Then, the doctor should explain the significance of the previous treatment to the patient, and find out how long the patient has actually been using drugs. If the patient gives vague answers, the doctor should find a way to check the circumstances with the patient's family. The doctor should always be aware of the simple fact that the official launching of tuberculosis control national program does not mean that this particular patient has been on the adequate anti-tuberculosis therapy.

While waiting for the laboratory to verify the resistance, the doctor should find out the answers to the following questions:

- has the patient been resistant from the beginning of the treatment?
- in case of not taking drugs, has the patient failed to respond to the therapy even in the absence of acquired resistance?

- by not taking drugs, has the patient developed resistance and to which drugs?

Even when the laboratory finding is positive regarding drug resistance, the doctor should be doubtful about the laboratory reliability and possibility of making a human mistake in marking the sputum sample, so he should critically assess the patient's clinical condition and his radiological finding. Every clinical and radiological finding which is not in accordance with the laboratory resistance test should be checked in the national laboratory, and the decision about further treatment should not be made before this report arrives.

Criteria for assessing the repeated treatment failure should be thoroughly considered. The main criterion for assessing the treatment failure is mostly when the finding obtained by direct sputum microscopy is positive, but even in case of the positive finding after 2-3 months, it still does not mean that the treatment has failed. Then, it should be checked whether and how the patient has been taking the drugs. Sometimes, in spite of the adequate treatment, in cases of extensive changes with many excavations full of bacilli, it takes much longer to make the sputum negative [10].

The signs indicating the absence of favourable therapeutic response and/or aggravation can be assessed by x-rays, so it is recommended to exclude pneumonia, pulmonary thromboembolism and especially bronchial carcinoma by performing additional examinations. The least reliable sign of the treatment failure is the clinical assessment of the patient. In cases when the patient's condition seems deteriorated, but there are no laboratory or radiological findings to corroborate the suspected aggravation of tuberculosis, it is most probable that this condition is not associated with tuberculosis.

When a tuberculosis patient is still persistently positive after 5-6 months, the treatment has probably failed; and the most frequent reason for the failure in such circumstances is not taking drugs. However, if the patient does take drugs regularly, the most likely reason of so long bacillary positivism is MDR tuberculosis. We should have in mind that the presence of big caverns is associated with occasional M<sup>+</sup>, and that those samples give negative cultures, since the patient coughs out dead bacilli.

In case when the culture is positive, and direct microscopy shows negative findings, it is grounded to expect good treatment outcome, and it is likely to happen soon.

However, if the findings are still positive in the 5<sup>th</sup> or 6<sup>th</sup> month of the treatment, the patient must undergo anti-tuberculosis sensitivity test in order to choose further treatment as fast as possible.

The well-known "rising and falling" phenomenon causes a situation in which a patient becomes M<sup>-</sup>, and later he becomes and stays M<sup>+</sup>. That is the certain sign of treatment failure, caused by not taking drugs or by acquiring drug resistance in most of the cases.

There are several important pieces of advice for the doctors treating tuberculosis: the reports on resistance should not be taken for granted, because mistakes are

always possible; positive findings should always be well-analyzed and if the results do not match, they should be discussed with a microbiologist; the sensitivity tests should be repeated in other reference laboratories as well as in the national laboratory, and the change of therapy should not be rushed.

Mistakes in drug administration arise from not implementing direct medical surveillance of drug intake during the initial phase or from the patient's ignorance about the importance of treatment resulting from insufficient information or inadequate explanation given by the doctor before the treatment [14,15].

### Global XDR tuberculosis problem

In 2006, the WHO informed the public about the global existence of extremely drug-resistant tuberculosis, they defined its meaning, and recommended the ways of its prevention and control [11,12,16,17]. XDR TB is practically incurable tuberculosis with currently available first and second line anti-tuberculosis drugs, with mortality rate higher than in MDR TB [7,15]. As it has been mentioned earlier, it is defined as a case of the patient with tuberculosis resistant to at least two first line drugs – isoniazid H and rifampicin R, resistant to chinolones and at least one injection of second line anti-tuberculosis drug (kanamycin, capreomycin or amikacin). Epidemiological data about genetic research of XDR strains *M. Tuberculosis* show that it is not only one strain of *Mycobacterium tuberculosis* [7,16–21], that it appears world wide, in South Africa as well as in the developed West Europe and the USA [20–23]. In East Europe, West Asia and South Korea 2%, in the USA 4%, in Latvia 19% of the isolated MDR *M. Tuberculosis* are, according to the definition, actually XDR. In developed western countries, XDR TB can be found in the previously treated tuberculosis patients, while in South Africa those are mostly never before treated HIV positive patients. In that "hot region", 41% of the diseased are with MDR TB, out of who 24% have XDR TB. Genetic researches in Norway, Italy and Germany have not proved that the XDR TB diagnosed in these countries was transmitted by immigrants [7,16,19,20,22, 23]. These data are alarming, and they appeal for correct treatment with the surveillance of all new tuberculosis patients. That is the only and most certain way to fight against escalation of multi drug-resistant and extremely drug-resistant tuberculosis, which represents a big global health problem of the 21<sup>st</sup> century.

### Conclusion

The basic postulate of tuberculosis control in the world, including our country, is the treatment of new category I patients, because by their proper treatment and surveillance we will prevent the development of resistance to first line anti-tuberculosis drug, in the form of multi drug-resistant tuberculosis as well as extensively drug-resistant tuberculosis, which is practically an incurable illness in 21<sup>st</sup> century.



## Literatura

1. Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL, Lees J, Ruutu P, Loddenkemper R, et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence: Recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV) Working Group. *Eur Respir J* 2002;19:765-75.
2. Loddenkemper R, Sagebiel D, Brendel A. Strategies against multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2002;20:66S-77S.
3. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Controlling tuberculosis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1169-227.
4. Radović M, Đorđević I, Golubović S, Pejić G. Tuberkuloza u adolescenata: identifikacija visoko rizičnih grupa i pojedinaca. *Facta Univ* 2004;11;2:74-9.
5. Moore M, Onorato IM, McGray E, Castro K. Trends in drug resistant tuberculosis in the United States, 1993-1995. *JAMA* 1997; 278:833-7.
6. Robert M. Multidrug-resistant tuberculosis: eight years of surveillance in France. *Eur Respir J* 2003;22:833-7.
7. Ferrara G, Richeldi L, Bugiani M, Cirillo D, Besozzi G, Nutini S, et al. Management of multidrug-resistant tuberculosis in Italy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:507-13.
8. Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. *Eur Respir J* 2005;25:928-36.
9. Škodrić Trifunović V. Novija saznanja o transmisiji tuberkuloze. *Med Pregl* 2004;57(11-12):561-5.
10. Videnović Ivanović J, Vučinić Mihajlović V, Mandarić D. Uticaj rezistentnih sojeva bacila na nastanak recidiva tuberkuloze. *Med Pregl* 2006;59(11-12):522-5.
11. WHO Global Task Force 2006. Report no. 3. Antituberculosis drug resistance in the world. Geneva: WHO; 2006.
12. Report of the meeting of the WHO Global Task Force on XDR-TB. Report of the meeting; 9-10 oct, 2006. Geneva: WHO; 2006.
13. Mukherjee JS, Rich ML, Socci AR, Joseph JK, Viru FA, Shin SS, et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet* 2004;363:474-81.
14. Radović M, Ristić L, Rančić M, Stanković I. Individualizovani modeli lečenja i nege u cilju prevazilaženja stigmatizacije obolelih od tuberkuloze – pristup baziran na potrebama obolelog. *Acta Fac Med Naiss* 2008;25(2):81-5.
15. Li JJ, Burzynski JN, Lee YA, Berg D, Driver CR, Ridzon R, et al. Use of therapeutic drug monitoring for multidrug-resistant tuberculosis patients. *Chest* 2004;126:1770-6.
16. World Health Organization. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control. *Wkly Epidemiol Rec* 2006;81:430-2.
17. Migliori GB, Loddenkemper R, Blasi F, Raviglione MC. 125 years after Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus: the new XDR-TB threat. Is "science" enough to tackle the epidemic? *Eur Respir J* 2007;29:423-7.
18. Laszlo A, Rahman M, Espinal M, Raviglione M. Quality assurance programme for drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis in the WHO/IUATLD Supranational Laboratory Network: five rounds of proficiency testing 1994-1998. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:748-56.
19. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006;368:1575-80.
20. Dahle UR. Extensively drug resistant tuberculosis: beware patients lost to follow-up. *BMJ* 2006;333:705.
21. Masjedi MR, Farnia P, Sorooch S, Pooramiri MV, Mansori SD, Zarifi AZ, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis: 2 years of surveillance in Iran. *Clin Infect Dis* 2006;43:841-7.
22. Brudey K, Gordon M, Mstrom P, Svensson L, Jonsson B, et al. Molecular Epidemiology of Mycobacterium tuberculosis in Western Sweden. *J Clin Microbiol* 2004;42:3046-51.
23. Shah NS, Wright A, Bai GH, Barrera L, Boulahbal F, Martín-Casabona N, et al. Worldwide emergence of extensively drug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 2007;13:380-7.

## Sažetak

*Veličina problema tuberkuloze ogleda se u činjenici da je jedna trećina svetske populacije inficirana tuberkulozom. I u XXI veku M. tuberculosis ubija više ljudi nego bilo koji drugi infektivni agens. Definisane slučajeve rezistencije – Slučajevi rezistentne tuberkuloze precizno su definisani po preporukama Svetske zdravstvene organizacije na primarnu, inicijalnu i stečenu multirezistenciju i ekstremno izraženu rezistenciju. Nastanak rezistencije objašnjava se primenom jednog leka ili neadekvatne kombinacije lekova kod obolelog od tuberkuloze. Moguća uloga lekara u nastanku multirezistentne tuberkuloze je velika i rezistencija zapravo najčešće i nastaje zbog grešaka u*

*propisivanju hemoterapije, nabavci lekova, praćenju obolelog i donošenju važnih odluka o daljem tretmanu, kao i zbog grešaka u načinu davanja lekova obolelom.*

*Problem ekstremno rezistentne tuberkuloze u svetu postaje alarmantan. U Južnoj Africi sreće se čak 24% novoobolelih sa ovom formom tuberkuloze. Samo adekvantim lečenjem po strategiji direktno nadziranog kratkotrajnog režima za pravilno kategorisane slučajeve tuberkuloze može se sprečiti eskalacija ekstremno rezistentne tuberkuloze, koja je praktično neizlečiva bolest u XXI veku.*

**Ključne reči:** Tuberkuloza; Multi rezistentna tuberkuloza; Ekstremno rezistentna tuberkuloza; Antituberkulotici

Rad je primljen 11. III 2008.

Prihvaćen za štampu 14. IV 2010.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:11-12:811-815.



Medicinski fakultet, Novi Sad<sup>1</sup>  
 Institut za javno zdravlje Vojvodine, Novi Sad<sup>2</sup>

Pregledni članak  
 Review article  
 UDK 615.874  
 DOI: 10.2298/MPNS1012816N

## PLANIRANJE MEDICINSKE NUTRITIVNE TERAPIJE

### MEDICAL NUTRITION THERAPY PLANNING

**Budimka NOVAKOVIĆ<sup>1</sup>, Jelena JOVIČIĆ<sup>1</sup>, Ljiljana TRAJKOVIĆ PAVLOVIĆ<sup>2</sup>,  
 Maja GRUJIČIĆ<sup>1</sup>, Ljilja TOROVIĆ<sup>2</sup> i Dragana BALAČ<sup>2</sup>**

**Sažetak** – Ishrana ima životno uslovnu, preventivnu i terapijsku ulogu. Medicinska nutritivna terapija je deo standardizovane nutritivne zaštite (*Standardized Nutrition Care Process*) integrisane u sistem zdravstvene zaštite. Poštovanje individualnosti je zahtev za svaku medicinsku nutritivnu terapiju. Prilikom planiranja medicinske nutritivne terapije koriste se vodiči za nutritivnu praksu zasnovani na dokazima. Nutritivni vodiči olakšavaju razumevanje i primenu medicinske nutritivne terapije.

**Ključne reči:** Nutritivna terapija; Procena uhranjenosti; Medicina zasnovana na dokazima; Vodiči planiranja zdravlja; Individualizovana medicina

#### Uvod

Ishrana je, zajedno sa vazduhom i vodom, uslov opstanka svih živih bića. Pravilna ishrana ima za cilj da obezbedi rast, razvoj i reprodukciju [1-3]. Tokom civilizacijskog razvoja, čovek je vekovima bio suočen sa nedostatkom hrane. U drugoj polovini 20. veka i u 21. veku, čovek se susreće sa ogromnom ponudom hrane. Stanovništvo razvijenih zemalja imalo je i ima mogućnosti da sebi pribavi željene količine hrane i aktuelni zdravstveni problemi stanovništva razvijenih zemalja su bolesti usled nepravilne i preobilne ishrane koje se nazivaju masovne nezarazne bolesti (MNB) [4,5].

Stanovništvo zemalja u razvoju još uvek ima probleme sa nedovoljnom količinom hrane i bolestima nedovoljne ishrane, ali se usled nutritivnih tranzicija susreće i sa bolestima preobilne ishrane [6,7]. Program *Milenijumski razvojni ciljevi* postavlja ishranu za kamen temeljac razvoja ljudske civilizacije i prvenstveno je okrenut stanovništvu zemalja u razvoju [8].

Navedene bolesti usled nedovoljne ishrane i bolesti usled preobilne ishrane su, osim uslovno životne uloge, ishrani dodelili preventivnu i terapijsku ulogu.

Prepoznavajući uslovnu, preventivnu i terapijsku ulogu ishrane, u medicinskoj praksi se počelo govoriti o higijensko-dijetetskom režimu ili dijeti. Navedeni izrazi su, u našoj medicinskoj praksi, uvek prvi napisani u terapijskom sledu i uvek su deklarativni. Poslednjih desetak godina lekari koji se bave ishranom zdravih i bolesnih ljudi govore o medicinskoj nutritivnoj terapiji (MNT), a u medicini razvijenog dela sveta radi se u sveobuhvatnom procesu nutritivne zaštite (*Nutrition Care Process*; NCP) kao sastavnom delu zdravstvene zaštite. MNT je sastavni deo *Nutrition Care Process-a* [9].

Američka dijetetska organizacija (*American Dietetic Association*; ADA) tokom 91 godine postojanja puno je uradila na razvijanju nutritivne nauke i prakse i danas predstavlja najveću svetsku organizaciju za profesionalce u oblasti hrane i ishrane [9].

*The European Federation of the Association of Dietitians* (EFAD) [10] osnovana je 1987. u Kopenhagu i ima 29 zemalja članica. *British Dietetic Association* (BDA) osnovana je pre 72 godine i najstarija je organizacija za hranu i ishranu u Evropi [11].

U Republici Srbiji ima još puno nedorečenosti i neujednačenosti po pitanju procesa nutritivne zaštite.

Američka dijetetska organizacija je 2002. godine podnela zahtev američkom Komitetu za kvalitet u oblasti zdravstvene zaštite za odobravanje Standardizacije procesa nutritivne zaštite, a zahtev je pozitivno ocenjen i odobren 2003. godine.

Cilj rada jeste prikaz modela standardizovanog procesa nutritivne zaštite (*Standardized Nutrition Care Process*; NCP) i planiranja medicinske nutritivne terapije bolesti preobilne ishrane za odrasle osobe prema vodičima za praksu zasnovanim na dokazima.

#### Materijal i metode

Prikaz modela NCP i planiranja MNT bolesti preobilne ishrane za odrasle osobe prema vodičima za nutritivnu praksu zasnovanim na dokazima, urađen je postupkom meta analize stručno visoko cenjene literature, izveštaja, dokumenta i programa priznatih međunarodnih organizacija u oblasti zdravlja, ishrane i fizičke aktivnosti.

#### Rezultati i diskusija

Standardizovani proces nutritivne zaštite podrazumeva od države ovlašćenog nutricionistu (*registred dietitian*), a sadrži standardizovan nutritivni rečnik (*International Dietetics and Nutrition Terminology*) i kategorizaciju nutritivnih dijagnoza. Lekar supspecijalista za ishranu zdravih i bolesnih ljudi u Republici Srbiji najviše bi odgovarao definiciji ovlašćenog nutricioniste.

ADA, EFAD i BDA imaju skoro jednaku definiciju za ovlašćenog nutricionistu [9-11].

Standardizovani proces nutritivne zaštite odvija se u četiri koraka [9]:

**Skraćenice**

- ADA – American Dietetic Association
- BDA – British Dietetic Association
- DEP – dnevne energetske potrebe
- EFAD – The European Federation of the Association of Dietitians
- FAO UN – Food and Agricultural Organization of United Nations
- ITM – indeks telesne mase
- MNB – masovne nezarazne bolesti
- MNT – medicinska nutritivna terapija
- NCP – Nutrition Care Process
- SAD – Sjedinjene Američke Države
- UNU – University of United Nations
- WHO – World Health Organization

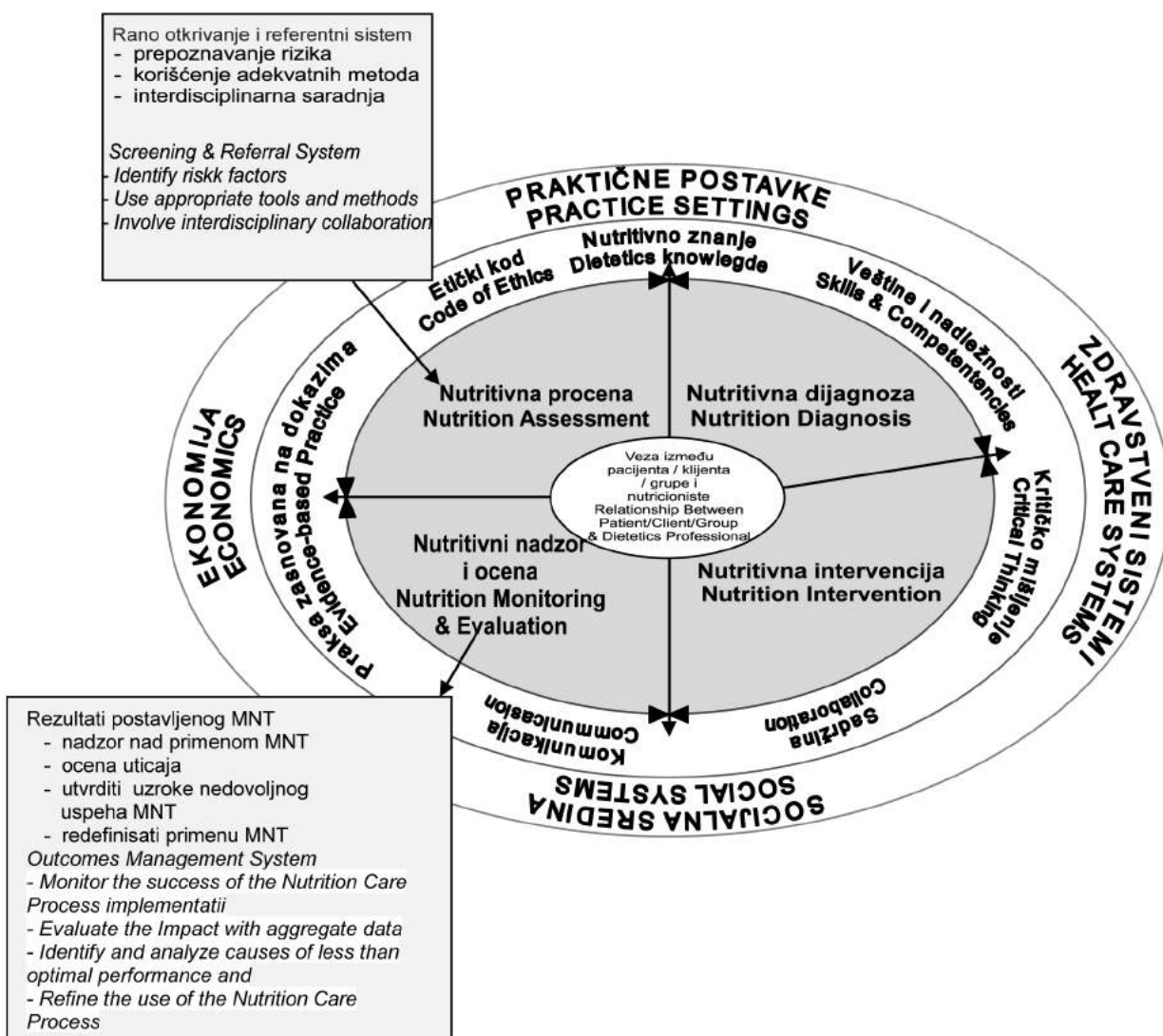
Nutritivna procena ima za cilj prikupljanje sveobuhvatnih informacija da bi se utvrdio nutritivni problem:

- nutritivno usmerena anamneza:

- anketa ishrane,
- nutritivna i zdravstvena znanja i ubeđenja,
- fizička aktivnost,
- dostupnost hrane,
- biohemijski podaci,
- antropometrijska merenja,
- nutritivno usmeren fizikalni pregled.

Nutritivna dijagnoza jeste sistematično rešavanje problema u kojem profesionalni nutricionista kritički razmišlja i donosi odluke za nutritivno uslovljen problem i sprovodi zdravstveno bezbednu, delotvornu i visoko kvalitetnu nutritivnu terapiju (problem – etiologija – simptom);

Nutritivna intervencija zasnovana je na nutritivnoj dijagnozi, vodičima zasnovanim na dokazima, očekivanim nutritivnim i zdravstvenim efektima;



Slika 1. Model nutritivnog zaštitnog procesa (preuzeto i prilagođeno od Američke dijetetske asocijacije: American Dietetic Association. Nutrition Diagnosis: a Critical Step in the Nutrition Process. USA: ADA; 2006).

Fig. 1. Nutrition Care Process model (according to American Dietetic Association Nutrition Diagnosis: a Critical Step in the Nutrition Process. USA: ADA; 2006.)

*Nutritivni nadzor i nutritivna ocena.* Nadzor (monitoring) odnosi se na praćenje prihvatanja i primene nutritivne intervencije. Ocena (evaluacija) predstavlja sistematsko poređenje sadašnjih nalaza sa prethodnim statusom, postavljenim ciljevima nutritivne intervencije ili referentnim standardom [9].

Model standardizovanog nutritivnog zaštitnog procesa Američke dijetetske organizacije prikazan je na Slici 1.

Američka dijetetska organizacija izborila se 2002. godine da zdravstveni fond Sjedinjenih Američkih Država (SAD) prizna troškove za NCP za dijabetes melitus i bubrežne bolesti, a jula 2008. godine započela je aktivnosti u Kongresu SAD za priznavanje troškova NCP gojaznosti, predijabetesa, hiperlipoproteinemija i visokog krvnog pritiska [12].

U Republici Srbiji ne postoji jedinstveni pristup u obrazovanju nutricionista, praktičnom delovanju i priznavanju pravnog okvira. Pravno se mora odrediti ko, pod kojim uslovima i na koji način može da sprovodi MNT.

Šta se može uraditi u planiranju MNT, a da nutricionistička delatnost u Republici Srbiji ide u korak sa razvijenim nutricionističkom praksom?

Prilikom planiranja MNT potrebno je koristiti vodiče za praksu zasnovane na dokazima (*evidence based guides for practice*) [1,2,4,9], a svako planiranje MNT zahteva individualni pristup.

Prvi korak u planiranju MNT jeste određivanje dnevnih energetske potreba (DEP) koje treba usaglasiti sa utvrđenim indeksom telesne mase (ITM; *Body Mass Index*; BMI), dnevnim nivoom fizičke aktivnosti i prisutnim zdravstvenim problemom. Precizno određene DEP treba da dostignu i održavaju ITM od 18,5 do 25 kg/m<sup>2</sup>. Vodič za praktično određivanje DEP su preporuke za energetske unos *Food and Agricultural Organization of United Nations* (FAO UN), *World Health Organization* (WHO) i *University of United Nations* (UNU) iz 2004. godine [13].

U pravilno određenim DEP potrebno je pažljivo rasporediti hranljive i zaštitne materije [1,2,14]. Planiranje dnevnog unosa proteina treba da sledi preporuke FAO/WHO/UNU za unos proteina iz 2007. godine [14]. Uzrast, fiziološko stanje i zdravstveno stanje uslovljavaju proteinski unos [1,2,14,15]. Preporuka *Joslin* centra iz 2007. godine kaže da unos proteina za gojazne, obobile od dijabetesa melitusa i druge MNB treba da bude 20 do 30% DEP [16].

Unos ukupnih masti i masnokiselinski sastav treba da su saglasni sa dobrim zdravljem. Preporuka za unos masti je 15-30% DEP. Prilikom planiranja MNT, poželjno je birati namirnice koje su dobri izvori mononezasićenih masnih kiselina, omega-6 i omega-3 polinezasićenih masnih kiselina. Zasićene masne kiseline i trans oblici monozasićenih i polinezasićenih masnih kiselina treba da čine do 3-7% od DEP. Ukupni dnevni unos holesterola ne treba da prelazi 200 mg dnevno [1,2,4,14,15,17-19].

Ugljeni hidrati čine ostatak od dnevne energije, nakon energije date za proteine i masti, a poželjno je da su poreklom iz svežeg povrća, leguminoza, voća

i namirnica od celog zrna [1,2,4,14,15,17,19]. Dodati monosaharidi i disaharidi nisu preporuka zbog mogućeg povećanja telesne mase, povećanja vrednosti glikemije i triglicerida u serumu. Prosti šećeri prirodno sadržani u namirnicama mogu da čine do 5% DEP. Nekalorijski i niskokalorijski zaslađivači koji nose oznaku „opšte prepoznati kao zdravstveno bezbedni“ mogu se koristiti [1-3,15].

Preporuke *Joslin* centra za smanjenje unosa ukupnih ugljenih hidrata u DEP mogu da smanje nivo glikemije i poboljšaju lipoproteinski profil [16].

Optimalan unos prehrambenih ili dijetnih vlakana prirodno sadržanih u namirnicama [1-4,15,17,19,20] više je od 40 grama dnevno. Upotreba suplemenata prehrambenih vlakana nisu preporuka.

Unos vitamina i minerala treba da odgovara uzrastu, fiziološkom stanju i prisutnom zdravstvenom problemu. Najveći deo sveta koristi preporuke za unos vitamina i minerala *Food and Nutrition Board Institute of Medicine of the National Academies* [21-23]. Navedene preporuke nastale su u periodu 1997-2005. godine, a sadrže preporuke za optimalan unos vitamina i minerala i informaciju o sigurnom najvišem unosu vitamina i minerala. Sveže voće i povrće svih duginih boja najbolji je izvor vitamina i minerala. O postojanju potrebe nadoknade vitamina i minerala farmaceutskim oblicima odlučiće lekar za ishranu zdravih i bolesnih ljudi nakon nutritivne procene i nutritivne dijagnoze.

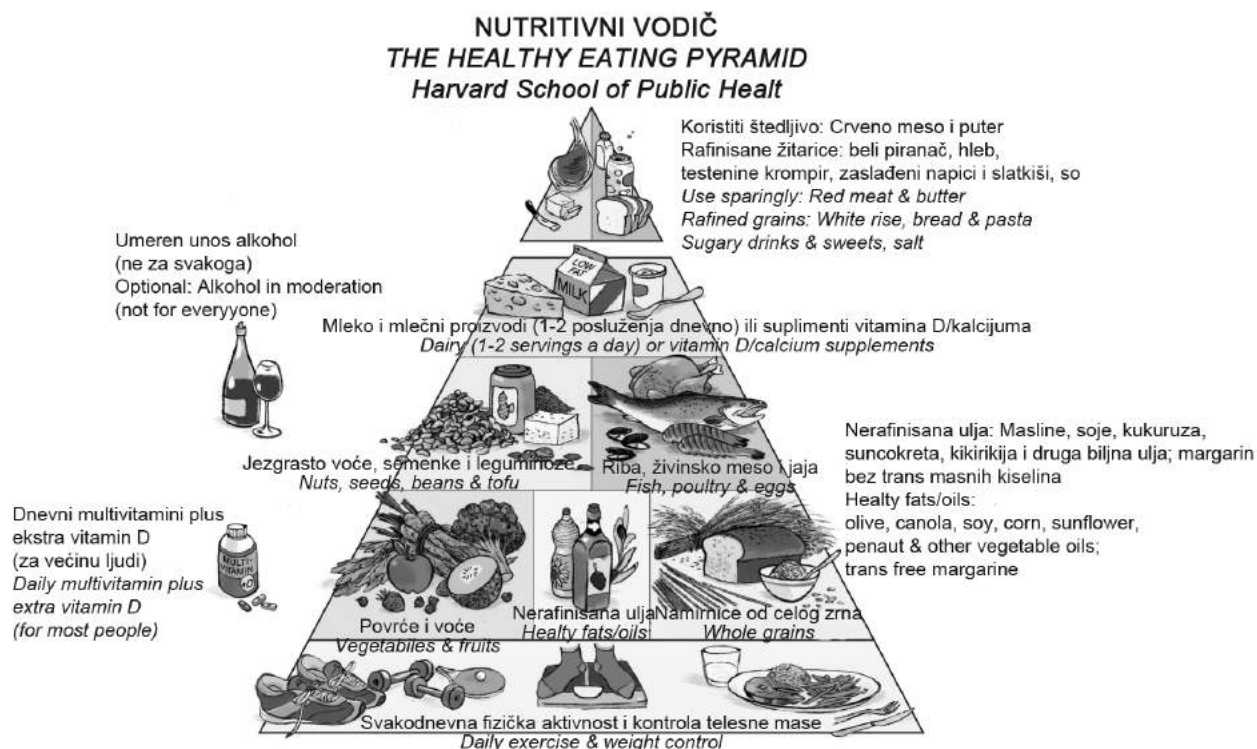
S obzirom na renesansu upotrebe fitohemikalija nutritivna preporuka je, da se unose konzumiranjem raznovrsnog svežeg voća i povrća [24]. Funkcionala hrana ima značajno mesto u MNT [1,2].

Kakao, povoljan masnokiselinski sastav i bogatstvo polifenolima učinili su da čokolada sa više od 70% kakao bude nutritivni savet, svakako u preporučenoj količini u odnosu na stanje uhranjenosti i zdravstveno stanje [25].

Dnevni unos tečnosti treba da odgovara uzrastu, fiziološkom stanju, zdravstvenom stanju, dnevnom nivou fizičke aktivnosti i spoljašnjoj temperaturi [26]. Nutritivni savet je zdravstveno bezbedna voda i mineralna voda. Pitanje zdravstvene koristi od umerenog unosa alkohola godinama je aktuelno [27]. Umeren unos alkohola kod odraslih osoba povoljno deluje na zdravlje kardiovaskularnog sistema kroz smanjenje vrednosti serumskog LDL-holesterola, povećanje vrednosti serumskog HDL-holesterola, smanjenje nivoa fibrinogena, usporavanje agregacije trombocita, smanjeno stvaranje homocisteina i smanjenu agregaciju ćelija. Korisni učinci umerenog unosa alkohola jesu i povećanje insulinske osetljivosti, te delovanje na smanjenje broja inflamatornih molekula. Umerenim unosom alkohola smatra se dnevni unos 10 grama alkohola za žene i 20 grama za muškarce. Crvena i crna vina navedene utičaje čine izražajnijim zbog sadejstva alkohola i sadržanih fitohemikalija (resveratrol) [27].

Pogodan *nutritivni vodič* omogućiće lakše razumevanje i prihvatanje postupaka medicinske nutritivne terapije, kako na populacionom, tako i na indi-





**Slika 2.** Nutritivni vodič (preuzeto i prilagodeno od *Harvard School of Public Health. Eat, Drink and Be Healthy* by Walter C. Willett, M.D. and Patrick J. Skerrett. 2005.).

**Fig. 2.** *The Healthy Eating Pyramid* (according to *Harvard School of Public Health. Eat, Drink and Be Healthy* by Walter C. Willett, M.D. and Patrick J. Skerrett. 2005.).

vidualnom nivou. Lista zamena stvorena je 1950. godine kao pogodan nutritivni vodič za osobe oboljele od dijabetesa melitusa i gojazne osobe, da bi kasnije bila prihvaćena kao pogodan nutritivni instrument za sve ljude koji žele pravilno da se hrane.

*Zdravstvena piramida ishrane* jeste pogodan i prihvatljiv nutritivni vodič za sve uzraste i sve obrazovne grupe u populaciji. Odeljenje za ishranu ljudi američkog Ministarstva poljoprivrede je 1993. predstavilo nutritivni vodič, zdravstvenu piramidu ishrane, a 2005. godine zdravstvena piramida je redizajnirana [28].

*Department of Nutrition, Harvard School of Public Health* je 2005. godine predstavio nutritivni vodič piramidu pravilne ishrane (*Harvard Healthy Eating Pyramid*) kao odgovor na zdravstvenu piramidu ishrane Ministarstva poljoprivrede SAD [28]. Maja 2008. godine, *Department of Nutrition, Harvard School of Public Health* predstavlja stručno poboljšanu piramidu pravilne ishrane [29] (Slika 2).

Redovna fizička aktivnost je deo MNT i preporuka svakog nutritivnog vodiča. O vrsti, trajanju, intenzitetu i učestalosti fizičke aktivnosti treba da odluči lekar koji vodi brigu o zdravlju pacijenta. Postojanje koronarne bolesti, visokog krvnog pritiska, krvarenja u očnom dnu, dijabetesne polineuropatije, dijabetesne nefropatije, degenerativnih bolesti koštano-zglobnog sistema značajno mogu da ograniče izbor, trajanje, intenzitet i učestalost fizičke aktivnosti. Zdravstvene koristi od fizičke aktivnosti su mnogobrojne [1,2,4,7,15,28–32]:

- smanjenje telesne mase i održavanje poželjne telesne mase,
- snižavanje insulinske rezistencije i poboljšanje insulinske osetljivosti,
- poboljšanje glikemije,
- poboljšanje vrednosti HDL-holesterola u serumu,
- poboljšanje vrednosti ostalih činilaca lipidnog profila,
- sniženje krvnog pritiska,
- povećanje volumena plazme, smanjenje hematokrita i viskoznosti seruma,
- povećanje fibrinoličke aktivnosti,
- pomoć pri odvikavanju od pušenja,
- povećano stvaranje endorfina (ublažavanje stresa i postizanje „dobrog osećanja“).

### Zaključak

Za uspeh ili neuspeh medicinske nutritivne terapije, odgovornost jednako dele lekar supspecijalista za ishranu zdravih i bolesnih ljudi i osoba kojoj je medicinska nutritivna terapija ordinirana. Lekar nutricionista treba da, jednostavno i razumljivo, prenese savremena nutritivna znanja i da prati primenu nutritivnih saveta. Osoba za koju je individualno kreirana medicinska nutritivna terapija ima odgovornost da stalno primenjuje dobijene savete o ishrani i fizičkoj aktivnosti.



## Literatura

1. Smolin M, Grosvenor LA. Nutrition: science and applications. 1st ed. New Jersey: John Wiley&Sons; 2007.
2. Bowman BA, Russell RM. Present knowledge in nutrition. 9th ed. Washington: International Life Sciences Institute; 2006.
3. Novaković B, Mirosavljev M. Higijena ishrane. 2. izd. Novi Sad: Medicinski fakultet u Novom Sadu; 2005.
4. WHO. Global strategy on diet, physical activity and health. Geneva: WHO; 2005.
5. WHO Regional Committee for Europe. EUR/RC57/10+EUR/RC57/CONF. Doc./4 Proposed second WHO European action plan for food and nutrition policy 2007-2012. Belgrade, Serbia: Regional Committee for Europe; 2007.
6. Popkin B. The nutrition transition in low-income countries: an emerging crisis. *Nutr Rev* 1995;52:285-98.
7. WHO. Globalization, diets and noncommunicable diseases. Geneva: World Health Organization; 2002.
8. SCN UN and WHO. 5th Report on the world nutrition situation. nutrition for improved development outcomes. Geneva: World Health Organization; 2004.
9. American Dietetic Association. Nutrition diagnosis: a critical step in the nutrition process. Chicago: ADA; 2006.
10. European Federation of the Associations of Dietitians. Definition of a dietitian. [Online]. 2008 Mar 19 [cited 2009 Mar 03]. Available from: URL:<http://www.efad.topshare.com>
11. The British Dietetic Association. Dietitians warning about "Nuts". Media release [Online]. 2008 July 21 [cited 2009 Mar 03]. Available from: URL:<http://www.bda.uk.com>
12. American Dietetic Association. American Dietetic Association supports new medicare bill that opens door to medical nutrition therapy expansion. [Online] 2008 July 9 [cited 2009 Mar 05]. Available from: URL:<http://www.eatright.org>
13. FAO. Food and nutrition technical report. Human energy requirements: report of joint. Rome: FAO/WHO/UNU; 2004.
14. WHO. Protein and amino acid requirements in human nutrition. report of joint. Geneva: FAO/WHO/UNU; 2007.
15. Novaković B, Cvejic-Martinov M, Grujičić M. Gojaznost, metabolički sindrom, smanjenje telesne mase i ishrana. U: Đurić D, Jakovljević V. Nutricija, tretmani i kardiovaskularni faktori rizika: sa međunarodno prihvaćenim preporukama za prevenciju ateroskleroze. Beograd: Društvo fiziologa Srbije; 2007.
16. Joslin Diabetes Center & Joslin Clinic. Clinical nutrition guideline for overweight and obese adults with type 2 diabetes, prediabetes or those at high risk for developing type 2 diabetes. Boston: Joslin Diabetes Center & Joslin Clinic; 2007.
17. WHO. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO Tech Rep Ser 2003;(916).
18. Grundy MS, et al. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III: guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
19. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for energy, carbohydrates, fiber, fat, protein, and amino acids. Washington DC: National Academies Press; 2002.
20. ILSI Europe Concise Monograph Series. Dietary fiber. Brussels: ILSI Europe; 2006.
21. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin b6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline. Washington DC: National Academies Press; 1998.
22. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. Washington DC: National Academies Press; 2000.
23. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. Washington DC: National Academies Press; 2001.
24. Mattson MP, Gen Son T, Camandola S. Viewpoint: mechanisms of action and therapeutic potential of neurohormetic phytochemicals. *Dose-Response*, 2007;5:174-86.
25. Baba S, et al. Plasma LDL and HDL cholesterol and oxidized LDL concentrations are altered in normo- and hypercholesterolemic humans after intake of different levels of cocoa powder. *J Nutr* 2007;137:1436-41.
26. ILSI North America Monograph Series. Hydration: fluids for life. Washington DC: ILSI North Am; 2004.
27. Koppes LJ, Dekker MJ, Hendriks FJH, Bouter ML, Heine RJ. Meta-analysis of the relationship between alcohol consumption and coronary heart disease and mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2006;49:648-52.
28. USDA. [Online]. 2008 [cited 2009 Mar 10]. Available from: URL: <http://MyPyramid.gov>
29. Harvard School of Public Health. The nutrition source. What should you eat? [Online]. 2009 [cited 2009 Mar 10]. Available from: URL: <http://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/what-should-you-eat/index.html>
30. American Dietetic Association/Commission on dietetic registration code of ethics for the profession of dietetics and process for consideration of ethic issues. *J Am Diet Assoc* 2009;109(8):1461-7.
31. Novaković B, Grujičić M, Trajković-Pavlović Lj. Medical nutrition prevention and medical nutrition therapy of lipid metabolism disorder. *Med Pregl* 2009;62(Suppl 3):95-100.
32. Novaković B, Jovičić J, Jusupović F, Grujičić M, Trajković-Pavlović Lj, Bijelović S. Medical nutrition prevention and medical nutrition therapy of lipid metabolism disorder. *Health Med* 2009;3(3):235-43.

### Summary

#### **Introduction**

Diet has vital, preventive and therapeutic functions. Medical nutrition therapy is a part of the Standardized Nutrition Care Process integrated in health care systems.

#### **Material and methods**

An overview of the Nutrition Care Process model and the application of nutrition guidelines based on literature, reports, documents and programmes of international health, food and physical activity authorities was done.

#### **Results**

The Nutrition Care Process model requires registered dietitians, standardized terminology as well as nutrition diagnosis

**Key words:** Nutrition therapy; Nutrition Assessment; Evidence-Based Medicine; Health Planning; Guidelines; Individualized Medicine

categorization. It consists of four distinct, but interrelated and connected steps: (a) nutrition assessment, (b) nutrition diagnosis, (c) nutrition intervention, and (d) nutrition monitoring and evaluation. An individual approach is essential for successful medical nutrition therapy. Nutrition guidelines facilitate the process of understanding and application of medical nutrition therapy.

#### **Conclusion**

The Nutrition Care process provides dietetic professionals information on high-quality client nutrition care. The success of medical nutrition therapy rests not only upon the advice of the dietician, but also upon the client's compliance.

Rad je primljen 26. III 2009.

Prihvaćen za štampu 3. VI 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:11-12:816-821.

Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica

Pregledni članak

Review article

UDK 616.12-089.84:615.817

DOI: 10.2298/MPNS1012822K

## SAVREMENA PEJSMEKER TERAPIJA

### MODERN PACEMAKER THERAPY

Dragan V. KOVAČEVIĆ, Vasilije TOPALOV i **Milan MIJATOV**

**Sažetak** – Pejsmekeri su aparati bez kojih se danas ne može zamisliti savremena medicina i kardiologija. Tehnika implantacije se svođi na hiruršku proceduru u kojoj se moraju poštovati svi principi asepsa i antisepsa. Komplikacije se dešavaju, ali su relativno retke. Nakon ugradnje aparata, bolesnik nije hendikepiran, (ukoliko srce nije dodatno oštećeno) naprotiv, najčešće se vraća dotadašnjem poslu i normalno funkcioniše u porodici. Prva kontrola je nakon mesec a zatim nakon tri i šest meseci od implantacije. Danas postoje i „novi tipovi elektrostimulacije” – kardioverter defibrilator i *multi site* elektrostimulator. Prvi se ugrađuje kod bolesnika sa visokim rizikom za iznenadnu smrt, a drugi kod bolesnika koji imaju srčanu insuficijenciju i blok leve grane. Zahvaljujući ovim aparatima uspešno se prevenira iznenadna srčana smrti i podiže kvalitet života.

**Cljučne reči:** Veštački pejsmeker; Elektrofiziološke kardiološke tehnike; Operativne hirurške procedure; Implantabilni defibrilatori; Kvalitet života; Arterficialna stimulacija srčanog ritma; Električna stimulacija

#### Uvod

Pejsmeker, elektrostimulator, ili veštački vodič srčanog ritma prvi put je implantiran u svetu daleke 1958. godine. Od tada pa do danas ovaj aparat je umnogome promenio svoj izgled zahvaljujući razvoju elektronike a intervencija se smatra rutinskom procedurom.

Poput izgleda, intervencije i indikacije za trajnu elektrostimulaciju su se menjale sa razvojem sistema.

Cilj stimulacije srčanog mišića je uspostavljanje pravilnog ritma, pa se zbog toga stimulator naziva *pacemaker*. Ukoliko je srčani mišić očuvan, ali je iz nekog razloga poremećen mehanizam aktivacije, može se arteficialno pobuditi ili inhibirati mišić i na taj način omogućiti potpuno normalan život. Za njegovo funkcionisanje potrebna je vrlo mala stimulaciona struja [1].

Danas se u praksi koristi princip klase koje određuju odluku o terapiji odnosno potrebi za implantacijom elektrostimulatora.

Klasa I je stanje za koje postoji opšta saglasnost sa odgovarajućom procedurom. Smatra se da tretman ima pozitivne efekte i da će biti koristan za bolesnika.

Klasa II je stanje za koje postoje razilaženja u mišljenjima o potrebi i efikasnosti predviđene procedure i tretmana. Zbog boljeg razumevanja deli se na IIa i IIb.

Klasa IIa podrazumeva nalaze i mišljenja koja doprinose korisnosti procedure, dok klasa IIb uključuje one stavove koji su podložni sumnji da će procedura biti korisna i definiše se kao klasa u kojoj na osnovu nalaza i mišljenja ne postoji apsolutni kriterijum korisnosti i efikasnosti.

Klasa III u koju spadaju ona stanja za koja postoji konsenzus da predviđena procedura neće biti od koristi a postoji bojazan da može i naškoditi.

Uporedo sa klasama, uvedena su tri nivoa pouzdanosti. Nivo A – podaci su dobijeni iz većeg broja randomizovanih studija koje uključuju veliki broj ispitanika. Nivo pouzdanosti B – podaci su dobijeni iz manjeg broja istraživanja koja uključuju relativno mali broj ispita-

nika ali uz dobro dizajniranu analizu podataka nerandomiziranih studija ili praćenih registara podataka. Nivo pouzdanosti C – postoji konsenzus mišljenja eksperata o predviđenoj proceduri [2].

#### Indikacije za implantaciju elektrostimulatora

##### Klasa I

1. Kompletan atrioventrikularni blok povremen ili trajan, povezan sa:

- simptomatskom bradikardijom,
- aritmijama ili drugim medicinskim stanjima koja zahtevaju primenu lekova koji suprimiraju automatizam i dovode do simptomatske bradikardije,
- dokumentovani period asistolije duži od 3 sekunde ili *escape* ritam manji od 40/min,
- posle ablacije atrioventrikularnog (AV) nodusa, ukoliko se procedurom modifikuje AV nodus,
- postoperativni AV blok za koji se proceni da je trajna promena,
- neuromuskularna oboljenja sa AV blokom,
- AV blok drugog stepena hronični ili intermitentni sa simptomatskom bradikardijom,
- simptomatska bradikardija sa RR intervalom preko 3 sekunde [3] (slike 1 i 2).

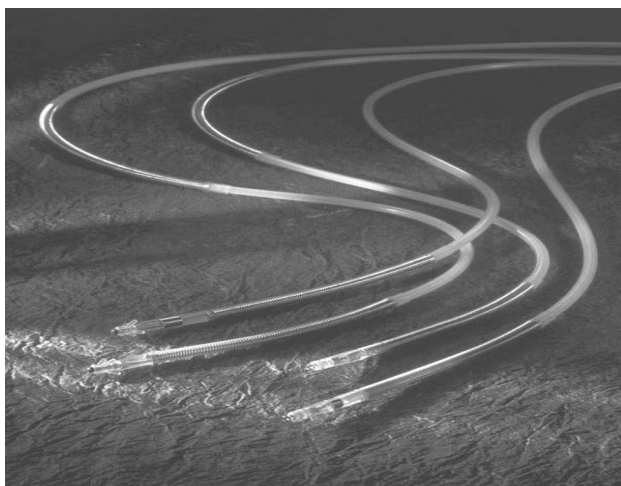
#### Pejsing kod atrioventrikularnog bloka udruženog sa akutnim infarktom miokarda

Odluka o implantaciji elektrostimulatora kod ovih bolesnika zavisi od tipa poremećaja provođenja, lokacije infarkta i vremena koje je proteklo od njegovog nastanka. Kod bolesnika sa infarktom koji se komplikuje konduktivnim smetnjama postoji lošija kratkoročna i dugoročna prognoza kao i veća incidencija naprasne smrti u odnosu na bolesnike kod kojih infarkt prolazi bez ovih komplikacija.

Naše iskustvo je pokazalo da ne treba žuriti sa implantacijom trajnog elektrostimulatora nakon kardio-

**Skraćenice**

AV	– atrioventrikularni
ICD	– implantabilni kardioverter defibrilator
CRT	– kardio resinhronizaciona terapija
NYHA	– <i>New York Heart Association</i>



Slika 1. Današnje elektrode

Fig. 1. Modern electrodes



Slika 2. Dvokomorski elektrostimulator

Fig. 2. Two-chamber electrostimulator

hirurških procedura i da uvek treba čekati bar dve nedelje sa implantacijom (izuzetak su slučajevi gde je preoperativno postojala indikacija za ugradnju).

**Pejsing nakon kardiohirurških operacija**

Odluka o ugradnji trajnog elektrostimulatora nakon kardiohirurških operacija kod bolesnika koji imaju konduktivne smetnje je individualna i zavisi od stava zdravstvene ustanove. Ipak, smatra se da ukoliko preoperativno nije bilo konduktivnih smetnji mora se čekati najmanje dve do četiri nedelje sa implantacijom.

**Tehnika implantacije elektrostimulatora**

Implantacija elektrostimulatora je hirurška procedura tokom koje se moraju poštovati svi hirurški principi. Izvodi se u hirurškoj sali koja mora da ima aparat za fluoroskopiju ili u sali za kateterizaciju. Pored hirurških instrumenata, neophodan je kontinuirani monitoring pacijenta, defibrilator i odgovarajući programer kojim će se ispitati tzv. prag stimulacije nakon pozicioniranja elektrode. Klasični elektrostimulator se implantira sa desne strane, ukoliko pacijent iz nekih razloga ne zahteva drugačije (lovci, ribolovci i sl). Bolesnicima se obično ne daje premedikacija i bolesnik ne uzima obrok pre intervencije. Rez se pravi desno ili levo u slukusu prepektoralisu, a elektroda se plasira preko vene cefalike ili preko vene supklavije. Kod dvokomorskih i *multi site* pejsmekara koristimo obe vene jer je potrebno implantirati dve ili tri elektrode. Nakon intervencije, pacijent (ukoliko se ne koristi elektroda koja se zašrafljuje tzv. *scriung*) obično tog dana leži u postelji, a već sutra je sposoban da ustane. Najčešće intervencija prolazi bez komplikacija ali one ipak postoje i dešavaju se.

**Komplikacije**

Najčešće komplikacije su pneumotoraks (koji se napravi prilikom punkcije vene supklavije ili hematotoraks koji nastaje ukoliko se lacerira krvni sud), perforacija miokarda elektrodom, dislokacija elektrode (pomeranje elektrode sa mesta na koje je bila plasirana praćena je gubitkom pejsinga ili povećanjem praga stimulacije) *exit* bloka, (povećanje praga stimulacije elektrode iako se nije pomerila zbog fibroze mesta na kom se nalazi) aritmije tokom manipulacije elektrodom, ekstrakardijalna stimulacija, dekubitus lože pejsmekera (zbog pritiska baterije), infekcija na mestu implantacije.

**Vrste elektrostimulatora i elektroda**

Postoje dve vrste elektroda koje se danas koriste – unipolarni i bipolarni *pacemaker*.

1. Unipolarni: jedna elektroda u kontaktu sa srcem; negativni impulsi se dovode na elektrodu;

2. Bipolarni: dve elektrode u kontaktu sa srcem; stimulaciona struja protiče kroz srce između te dve elektrode.

Stimulacioni parametri (napon/struja, trajanje) su značajni za oba tipa.

Značajna karakteristika elektrode je mehanička izdržljivost.

Materijal se ne sme:

- rastvarati u tkivu,
- iritirati tkivo,
- učestvovati u elektrolitičkim reakcijama usled stimulacije,
- biološki reagovati.

Upotrebljavani materijali: platina, legure platine i zlata i ostale specijalizovane legure.

**NASPE/BPEG kodiranje elektrostimulatora**

Pejsmekerkod je uveden po dogovoru Severnoameričkog udruženja za elektrostimulaciju i elektro-



fiziologiju (*North American Society of Pacing and electrophysiology* – NASPE) i Britanskog udruženja za elektrostimulaciju i elektrofiziologiju (*British Pacing and Electrophysiology Group* – BPEG) da bi se jasno obeležile funkcije elektrostimulatora.

Obeležavanje pripadnosti pojedinoj klasi je na osnovu tri slova koja ukazuju na karakteristike stimulatora.

Prvo slovo (*pacing*) odnosi se na davanje ritma, drugo (*sensing*) na način dobijanja povratne informacije, i treće (*activity*) na aktivnost koju realizuje stimulator. *Pacing* i *sensing* mogu da budu u području atrijuma (A), ventrikula (V) i u atrijumu i ventrikulusa, tj. dualni (D), a *sensing* može da bude i izostavljen (0). Aktivnost može da bude 0 – nema aktivnosti, T – okidajuća, I – kočeca, i dualna (D-T ili/i D-I). Koristi se i četvrto slovo R – *rate response* (Tabela 1).

**Tabela 1.** Kodiranje elektrostimulatora

**Table 1.** *Electrostimulator coding*

Pejsmeker kod/ <i>Pacemaker code</i>		
Položaj elektroda <i>Position of electrodes</i>	Senzorna povratna sprega/ <i>Sensory feedback</i>	Preduzeta aktivnost <i>Activity taken</i>
A – atrijum <i>atrium</i>	0 – ne postoji/ <i>absent</i> A – atrijalna/ <i>atrial</i>	0 – ne postoji/ <i>absent</i> T – pobuđivanje/ <i>stimulation</i>
V – ventrikulus <i>ventricle</i>	V – ventrikularna <i>ventricular</i>	I – inhibicija <i>inhibition</i>
D – dualan/ <i>dual</i>	D – dualna/ <i>dual</i>	D – dualna/ <i>dual</i>

Mod VVI se koristi kod simptomatskih bradiaritmija (fibrilacija i flateratrija).

Mod AAI koristi se kod simptomatskih bolesti sinusnog čvora uz očuvanu funkciju AV nodusa.

Mod DDD indikovani je kod poremećene funkcije AV čvora, bolesti sinusnog čvora, neurokardiogene sinkope, hipersenzitivnog karotidnog sinusa kao i kod bolesnika sa pejsmeker sindromom [4].

### Praćenje bolesnika sa implantiranim pejsmekerom

Nakon implantacije elektrostimulatora, bolesnik dobija identifikacionu karticu u koju se unose lični podaci pacijenta, bolnice u kojoj je ugrađen, ime lekara koji je implantirao aparat i ono najvažnije za dalje kontrole – tip elektrostimulatora i elektrode i ime proizvođača. Prilikom svake kontrole prati se stanje baterije elektrostimulatora i otpor elektrode. Baterija se menja onda kada generator počne da pokazuje znake slabljenja. Taj proces je postepen i nikad se ne dešava naglo. Moderne baterije traju desetak godina. Prva kontrola je obično mesec dana nakon ugradnje, potom za tri meseca i dalje na svakih 6 meseci. Za svaki tip pejsmekera postoji odgovarajući programer.

### Uputstvo bolesnicima sa implantiranim elektrostimulatorom

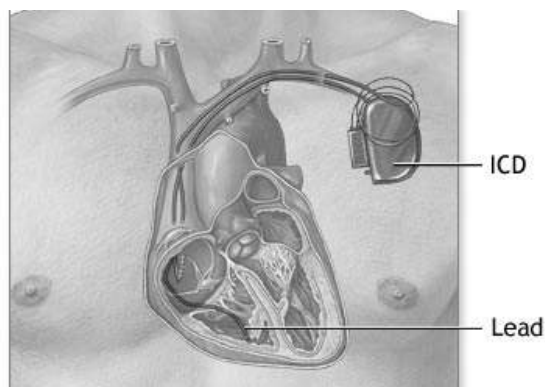
Pacijent sa ugrađenim pejsmekerom je radno sposoban i može dalje da se bavi dotadašnjim zanimanjem, sem u slučajevima kad radna aktivnost ugrožava rad elektrostimulatora (određeni stalni pokreti rukom ili prisustvo elektromagnetnih polja). Predlaže

se izbegavanje opterećenja ruke i ekstremni pokreti rotacije na onu stranu gde je urađena operacija. Dovoljeno je putovanje svim prevoznim sredstvima, kao i korišćene električnih aparata i mobilnog telefona. Bezbedno je snimanje ultrazvukom, RTG, mamografija, CT skener. Zabranjeno je snimanje magnetnom rezonancijom (u toku je proizvodnja novih tipova elektrostimulatora sa kojima će pacijenti moći bezbedno da obavljaju i ovaj pregled). Radijaciona terapija tumora može da ošteti pejsmeker i u slučaju neophodnosti njene primene potrebno je zaštititi bateriju a nakon terapije proveriti funkciju pejsmekera.

### Implantabilni kardioverter defibrilatori

Implantabilni kardioverter defibrilatori (ICD) su savremeni aparati koji su u stanju da dijagnostikuju i reše tahikardne poremećaje ritma, (ventrikularnu tahikardiju, ventrikularnu fibrilaciju), a istovremeno mogu da funkcionišu i kao „obični” pejsmekeri odnosno da pružaju antibradikardnu zaštitu. Od sredine devedesetih godina, zahvaljujući napretku elektronike, to su mali aparati manji od 80 gr. Najveći napredak u elektronskom smislu predstavlja uvođenje postepene terapije koja podrazumeva da se u slučaju hemodinamički stabilne ventrikularne tahikardije, ona prvo tretira antitahikardnom stimulacijom koja je sve agresivnija (terapija bez bola), a ukoliko ona nije delotvorna, primenjuje se sinhrona kardioverzija, sa malom jačinom struje 1-5 J, i tek na kraju sa maksimalnom jačinom struje 29-36 J. U slučaju postojanja ventrikularne fibrilacije, primenjuje se odmah defibrilacioni šok sa maksimalnom jačinom struje.

Indikacije za implantaciju ICD-a se dele na primarne (kod bolesnika koji imaju organsko oboljenje srca i oštećenu levu komoru sa sniženom ejakcionom frakcijom  $\leq 35\%$ , i sekundarna (kod bolesnika koji su imali sreće da prežive srčani zastoj). Brojne studije koje su poredile efikasnost antiaritmijske terapije i ICD-a dokazale su prednost aparata u odnosu na lekove (Madit I, Madit II, SCD HEFT) u prevenciji iznenadne srčane smrti [5] (Slika 3).



**Slika 3.** Položaj defibrilatora i elektroda

**Fig. 3.** *Position of the defibrillator and electrodes*

### Elektrostimulacija srca na više mesta (*multi site pacing*)

Ovakav pejsmeker CRT elektrostimulator (kardio resinhronizaciona terapija) se zove još i pejsmeker za srčanu slabost jer se koristi kod pacijenata koji imaju srčanu insuficijenciju, oslabljenu funkciju leve komore i blok leve grane. Smatra se da kod ovakvih pacijenata postoji asinhronizam ili neuniformnost u radu koja se ispoljava na atrioventrikularnom nivou, interventrikularnom, intraventrikularnom i intramuralnom nivou.

Kriterijumi koji treba da budu ispunjeni za implantaciju CRT elektrostimulatora su:

1. trajanje QRS kompleksa  $\geq 120$  msec,
2. ejeckiona frakcija leve komore  $\leq 35\%$ ,
3. dilatacija leve komore,
4. NYHA (*New York Heart Association*) klasifikacija III ili IV [4,5].

Dokazano je da CRT može da koriguje asinhronost srčane kontrakcije na sva četiri nivoa. Najznačajnije studije koje su pokazale efikasnost biventrikularnog pejsinga su *PATH-CH*, *InSync*, *Mustic*, *Miracle* studija. Rezultati su pokazali da biventrikularna elektrostimulacija smanjuje NYHA kliničku klasu, povećava pređenu distancu pri šetanju, povećava kvalitet života, i smanjuje mortalitet. I pored pažljivog odabira bolesnika za implantaciju CRT elektrostimulatora oko 20% nema poboljšanja i/ili se ovaj aparat ne može implantirati zbog nemogućnosti kanulacije koronarnog sinusa ili nepostajanja odgovarajuće vene [6]. Bolesnici koji ne reaguju na ovakvu vrstu terapije su:

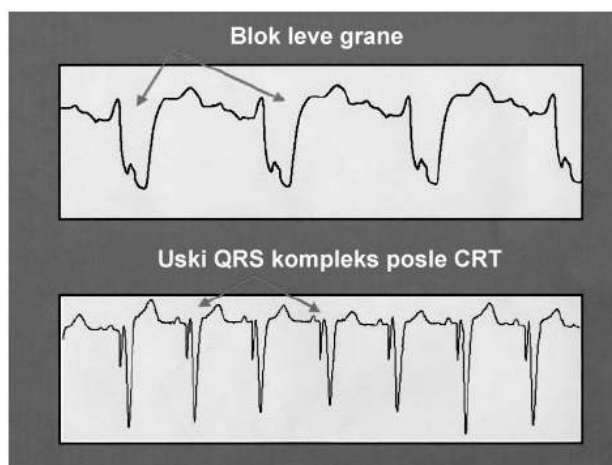
1. bolesnici koji imaju kardiomiopatiju nakon infarkta miokarda,
2. bolesnici sa minimalnom mitralnom regurgitacijom [7,8],
3. bolesnici kod kojih CRT ne dovodi do promena u trajanju QRS kompleksa.

Pouzđano se zna da je ključni efekat korekcija intraventrikularne i atrioventrikularne asinhronije. Od sekundarnog značaja je korekcija interventrikularne asinhronije.

Implantacija je slična implantaciji klasičnog pejsmekera s tim što se plasira i treća elektroda za levu komoru preko koronarnog sinusa (**Slika 4**).

### Kontraindikacije za implantaciju CRT elektrostimulatora

Generalno gledano ne postoje kontraindikacije za resinhronizacionu terapiju izuzev kod bolesnika koji



**Slika 4.** Široki i uski QRS kompleks nakon implantacije CRT-a  
*Fig. 4. Broad and narrow QRS complex after CRT implantation*

su u terminalnoj fazi srčane insuficijencije ili imaju težak oblik plućne hipertenzije. Da li je ovakva vrsta elektrostimulacije slamka spaša pacijentima koji su u terminalnoj srčanoj insuficijenciji—pokažeće vreme. Sigurno je da predstavlja dobru potporu za pacijente koji su na listi čekanja za transplantaciju srca [9]. Naši sopstveni rezultati ulivaju nam nadu i daju podstrek da nastavimo sa daljom implantacijom ovih aparata (**Slika 5**).



**Slika 5.** Izgled CRT elektrostimulatora i elektroda  
*Fig. 5. CRT electrostimulator and electrodes*

### Literatura

1. Topalov V, Živkov Šaponja D, Kovačević VD. Sinkope. Novi Sad: Agora; 2007.
2. Abraham WT, Hayes DL. Cardiac resynchronisation therapy for heart failure. *Circulation* 2003;108:2596-603.
3. ACC/AHA/NASPE, 2002. Guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article. *Circulation* 2002;106(16):2145-61.
4. Huikuri H, et al. Prediction sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta blocking era. *J Am Cardiol* 2003; 652-8.
5. Jerroen JB, Gerardo A, et al. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1-9.
6. Bristow MR, Feldman AM, Saxson LA. Cardiac resynchronisation therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50.

7. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. ACC AHA NASPE, 2002. Guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmic devices. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1703-9.

8. St. John Sutton Plapper T, Abraham WT, et al. Effect of cardiac resynchronisation therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003;107:1985-90.

9. Newby DE, Grub NR. *Cardiology: an illustrated colour text*. Oxford: Churchill's Pocketbook; 2006.

### **Introduction**

*Pacemakers are devices that modern medicine and cardiology cannot be imagined without. The technique of implantation comes to surgical procedure where all principles of asepsis and antisepsis have to be respected. Although some complications do happen, they are rather rare.*

### **Results**

*After the implantation of the device, the patient is not handicapped (unless the heart was additionally damaged). On the contrary, the patient returns to his work and functions normally*

**Key words:** Pacemaker, Artificial; Electrophysiologic Techniques, Cardiac; Surgical Procedures, Operative; Defibrillators, Implantable; Quality of Life; Cardiac Pacing, Artificial; Electric Stimulation

Rad je primljen 5. X 2009.

Prihvaćen za štampu 14. V 2010.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:11-12:822-826.

### **Summary**

*within his family in most of the cases. The first medical appointment is scheduled a month after the implantation and the following are three and six months after.*

### **Types of devices**

*Today there are „new types of electrostimulation“– implantable cardioverter defibrillators and multisite electrostimulators. The former is implanted in patients at high risk of sudden cardiac death and the latter in patients with heart failure and left bundle branch block. Owing to these devices, the sudden cardiac death can be prevented successfully and the quality of a patient's life is improved.*

Medicinski fakultet, Beograd  
 Institut za patološku fiziologiju<sup>1</sup>  
 Klinički centar Srbije, Beograd  
 Institut za bolesti digestivnog sistema<sup>2</sup>

Pregledni članak  
 Review article  
 UDK 616.36-002-092:615.212  
 DOI: 10.2298/MPNS1012827R

## ULOGA OKSIDACIJSKOG/NITROZATIVNOG STRESA U PATOGENEZI TOKSIČNOG HEPATITISA IZAZVANOG PARACETAMOLOM

THE ROLE OF OXIDATIVE/NITROSATIVE STRESS IN PATHOGENESIS OF PARACETAMOL-INDUCED TOXIC HEPATITIS

Tatjana RADOSAVLJEVIĆ<sup>1</sup>, Dušan MLADENOVIĆ<sup>1</sup>, Danijela VUČEVIĆ<sup>1</sup> i Rada JEŠIĆ VUKIČEVIĆ<sup>2</sup>

**Sažetak** – U ovom preglednom članku opisani su svi do sada poznati mehanizmi toksičnog dejstva paracetamola na jetru. U terapijskim dozama paracetamol je vrlo efikasan antipiretik i analgetik. Međutim, toksične doze ovog leka mogu dovesti do teškog oštećenja jetre, pa čak i smrti. I pored brojnih i dugogodišnjih istraživanja, mehanizmi toksičnog oštećenja jetre paracetamolom još uvek nisu dovoljno rasvetljeni. Paracetamol se metabolički aktivira u jetri citohromom P450 do reaktivnog metabolita N-acetil-p-benzokvinonimin koji se vezuje za glutation. Pri toksičnim dozama paracetamola nastaje smanjenje glutationa i vezivanje za druge ćelijske proteine, naročito za proteine mitohondrija. Nastaje disfunkcija mitohondrija sa formiranjem reaktivnih radikala kiseonika i nitrata, smanjenje adenozin trifosfata, povećana propustljivost mitohondrija, fragmentacija dezoksiribonukleinske kiseline i nekroza ćelije.

**Ključne reči:** Oksidativne stres; Toksični hepatitis; Paracetamol; Toksičnost lekova; Citohrom P-450 enzimski sistem; Peroksinitriti; Mitohondrije + metabolizam; Glutation

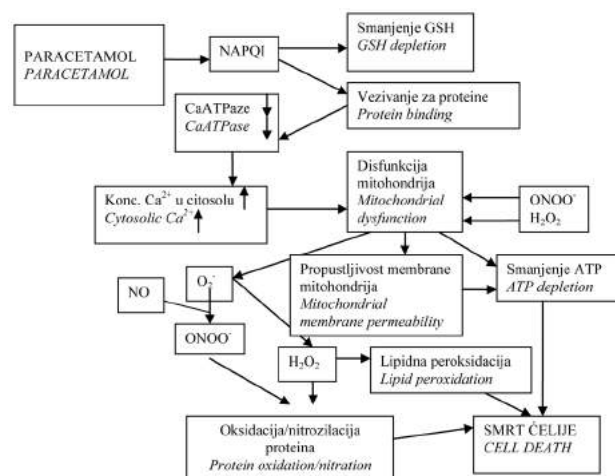
### Uvod

Paracetamol (acetaminofen) poznato je antipiretičko i analgetičko sredstvo u terapijskim dozama. Međutim, toksične doze paracetamola dovode do oštećenja jetre, pa čak i do smrti. Mehanizam dejstva paracetamola proizilazi iz njegovog metabolizma u jetri. Naime, paracetamol se metaboliše u jetri putem citohroma P450 (citohromi 2E1, 1A2, 3A4 i 2A6) pri čemu nastaje reaktivni metabolit, N-acetil-p-benzokvinonimin (NAPQI) koji se kovalentno vezuje za proteine. NAPQI se detoksikuje glutationom (GSH) do acetaminofen-GSH konjugata. Pri toksičnim dozama paracetamola sadržaj GSH u jetri se značajno smanjuje i do 90%, pa se paracetamol kovalentno vezuje za cisteinske grupe proteina formirajući paracetamol-proteinske produkte. Alkilacija proteina, naročito proteina mitohondrija predstavlja inicijalni događaj poremećene funkcije mitohondrija sa formiranjem reaktivnog kiseonika i peroksinitrita unutar mitohondrija, smanjenja adenozin trifosfata (ATP) i povećane propustljivosti membrane mitohondrija. Nastaje oštećenje membrane, otok i nekroza ćelije (**sheme 1 i 2**) [1-4].

### Uloga oksidativnog stresa u hepatotoksičnosti paracetamola

Značaj oksidativnog stresa u oštećenju jetre paracetamolom je kontradiktoran. Oksidativni stres koji nastaje zbog toksičnog dejstva paracetamola deluje na antioksidantni sistem hepatocita [3,5,6]. Lipidna peroksidacija, smanjenje GSH i oksidativni stres mogu da uzrokuju ireverzibilno oštećenje membrane hepatocita i nekrozu [7].

U prvoj metaboličkoj fazi dolazi do smanjenja sadržaja GSH u jetri zbog toga što se paracetamol metaboli-



**Shema 1.** Mehanizam oštećenja hepatocita paracetamolom (Jasesc et al. 2003)

**Scheme 1.** Mechanism of paracetamol-induced hepatocytes injury

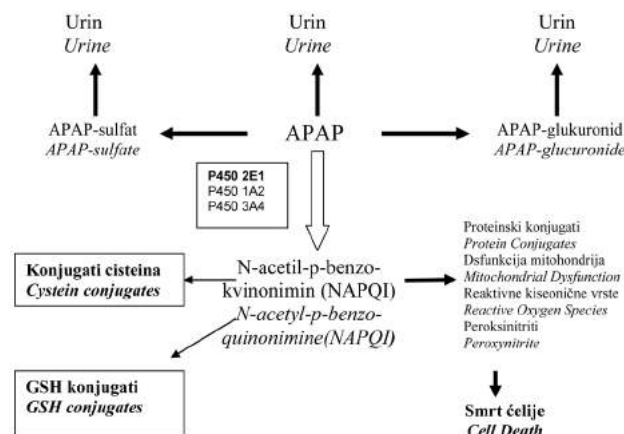
Legenda: O<sub>2</sub><sup>-</sup> - superoksid-anjon, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - vodonik-peroksid, ONOO<sup>-</sup> - peroksinitriti

še citohrom P450E1 enzimima pri čemu nastaje reaktivni metabolit NAPQI koji se vezuje za GSH. Smanjuje se aktivnost glavnog detoksicirajućeg enzima, GSH peroksidaze. U drugoj, oksidacijskoj fazi dolazi do povećanog stvaranja superoksid-anjona oksidacijom NAPQI citohromom P450, povećanja vodonik-peroksida i indukcije oksidativnog stresa Fentonovom reakcijom [3]. Reakcijom fero jona sa peroksidima nastaju hidroksilradikali, vrlo snažni oksidansi koji dovode do oksidacije proteina i nukleinskih kiselina i lipidne peroksidacije. Toksične doze paracetamola dovode do povećanja oksidovanog glutationa (GSSG) u mitohondrijama koji pred-



**Skraćenice**

NAPQI	– N-acetil-p-benzokvinon-imin
ATP	– adenzin trifosfat
NO	– azot monoksid
NADPH oksidaza	– nikotinamid-adenin dinukleotid-fosfat oksidaza
GSH	– glutation
DNK	– dezoksiribonukleinska kiselina
TNF $\alpha$	– $\alpha$ faktor tumorske nekroze
IL	– interleukin
iNOS	– inducibilna azot monoksid sintetaza
ONOO	– peroksinitriti
GSSG	– oksidovani glutation



Shema 2. Metabolizam i toksičnost paracetamola (acetaminofena)

*Scheme 2. Metabolism and toxicity of acetaminophen*

stavlja indikator stvaranja reaktivnih radikala kiseonika u mitohondrijama [6]. Za razliku od ovih istraživanja koja ukazuju na značaj oksidativnog stresa, druge studije negiraju ulogu oksidativnog oštećenja hepatocita izazvano paracetamolom [8].

Potencijalni izvor oksidativnog stresa u ćeliji je enzim ksantin-oksidadza. Dokazano je da toksične doze paracetamola povećavaju konverziju ksantin-dehidrogenaze u ksantin-oksidadzu, enzim koji je uključen u produkciju superoksida [3,9]. Inhibicijom ksantin-oksidadze alopurinolom ne smanjuje se hepatotoksično dejstvo paracetamola, što ukazuje da ovaj enzim nije adekvatan izvor superoksida. Naime, pokazano je da visoke doze alopurinola inhibiraju povećano stvaranje GSSG u mitohondrijama i nitro-tirozina u hepatocitima, što ukazuje da su mitohondrije glavni izvor oksidativnog stresa [9].

### Uloga Kupferovih ćelija u hepatotoksičnosti paracetamolom

Poznato je da su Kupferove ćelije makrofagi jetre koji imaju zaštitnu ulogu fagocitujući brojne štetne produkte i antigene. Aktivirane Kupferove ćelije proizvode slobodne radikale, koji aktiviraju nuklearni faktor kapa B (NF- $\kappa$ B). Ovaj nuklearni faktor, zatim, uzrokuje povećanu sintezu brojnih citokina, hemokina, faktora rasta, eikosanoida, reaktivne kiseonične vrste (RKV) i azot-monoksida (NO). Najznačajniji inflamacijski citokin poreklom iz ovih ćelija je  $\alpha$  faktor tumorske nekroze (TNF- $\alpha$ ), koji ima

značajnu ulogu u oštećenju jetre, naročito u alkoholnoj bolesti jetre [10,11].

Paracetamol aktivira Kupferove ćelije koje onda luče superoksid anjon, NO i inflamatorne citokine (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), kao i hidrolitičke enzime, eikosanoidne i superoksid koji uzrokuju oštećenje hepatocita. Takođe je dokazano da inaktivacija Kupferovih ćelija smanjuje nitrozilaciju tirozina pri toksičnim dozama paracetamola. Toksičnost paracetamola i nitrozilacija tirozina se smanjuje ne samo inaktivacijom Kupferovih ćelija već i kod *knockout* miševa kojima je uklonjen gen za inducibilni azot monoksid sintetaza (iNOS), što potvrđuje značajnu ulogu ovih ćelija u produkciji peroksinitrita [1,12]. Ispitivan je i značaj superoksida koji nastaje zahvaljujući NADPH oksidazi u hepatotoksičnosti paracetamolom. Naime, nikotinamid-adenin dinukleotid-fosfat (NADPH) oksidaza je glavni izvor produkcije superoksida od aktiviranih makrofaga, monocita ili neutrofila, a takođe i nefagocitne ćelije (endotelne i druge) [13,14]. Poznato je da je NADPH multikomponentni transportni sistem elektrona koji redukuje kiseonik do superoksida sa NADPH kao kofaktorom i mutacije na bilo kojoj komponenti ovog sistema dovodi do disfunkcije NADPH oksidaze [15]. Međutim, razvoj podjednake toksičnosti kod *knockout* miševa sa genskim defektom nikotinamid-adenin dinukleotid-fosfat (NADPH) oksidaze i divljih sojeva ukazuje da produkcija superoksid anjona iz Kupferovih ćelija nema ključnu ulogu u hepatotoksičnosti paracetamolom. Brojne studije pokazuju da izvor superoksida anjona su i neaktivni makrofagi, neutrofilni kao i ksantin-oksidadza. Makrofagi i neutrofilni se nakupljaju u toku toksičnog dejstva paracetamola na jetru i njihova akumulacija je praćena povećanjem aktivnosti transaminaza što ide u prilog činjenici da ove ćelije nisu primarno uključene u mehanizam oštećenja [16,17]. James i saradnici su svojim istraživanjima pokazali da su mitohondrije glavni izvor povećanog stvaranja superoksid anjona koji su neophodni za produkciju peroksinitrita pri čemu se razvija hepatotoksičnost [18].

Najaktivnije Kupferove ćelije smeštene su u periportalnoj zoni. Mada, uprkos njihovoj aktivaciji, mala je produkcija slobodnih radikala u trovanju paracetamolom. S druge strane, Kupferove ćelije proizvode antiinflamatorne citokine kao što je interleukin-10 (IL-10) [19] i interleukin 18 (IL-18) [20].

Citokini imaju kompleksnu ulogu u citotoksičnosti paracetamolom i poremećaj u balansu između proinflamatornih i antiinflamatornih medijatora doprinosi toksičnosti. Faktor inhibicije migracije, koji ima karakteristike citokina, enzima i hormona, a luče ga makrofagi, reguliše ekspresiju drugih proinflamatornih citokina, adhezionih molekula, kao i matriks metaloproteinaza [21].

### Uloga neutrofila u oštećenju jetre paracetamolom

Poznato je da neutrofilni imaju vrlo važnu ulogu u nespecifičnoj odbrani organizma. Hepatična infiltracija neutrofilima javlja se kao rani odgovor na ošteće-

nje tkiva ili ćelijski stres [22]. Disfunkcija jetre i oštećenje hepatocita neutrofilima ispitivana je i potvrđena u brojnim eksperimentalnim modelima, kao što je alkoholni hepatitis [23], dejstvo endotoksina [24] ishemijsko-reperfuzionom oštećenju [25], kao i hepatotoksičnom oštećenju jetre lekovima i toksinima [26].

Mehanizam oštećenja hepatocita neutrofilima započinje njihovim nakupljanjem u sinusoidima jetre zahvaljujući inflamatornim medijatorima kao što su citokini, hemokini i drugi. Sledeći korak je migracija neutrofila koja zavisi od integrina na neutrofilima i ćelijskih adhezivnih molekula (ICAM, VCAM) na endotelnim ćelijama. Nakon toga, adhezijom za hepatocite pomoću CD11b/CD18, neutrofilni se aktiviraju i uzrokuju oštećenje ćelija [23,27]. Neutrofilni oslobađaju brojne proteolitičke enzime, a takođe stvaraju i superoksid-anjon putem NADPH oksidaze. Od superoksid-anjona nastaje vodonik-peroksid koji pod dejstvom mijeoperoksidaze stvara hipohlornu kiselinu (HOCL) koja je snažan oksidans i uzrokuje oksidaciju lipida [28]. Razvija se lipidna peroksidacija sa povećanjem malondialdehida i 4-hidroksinonenala [29]. U akutnoj inflamatornoj fazi hepatocite oštećuju oksidacijski produkti neutrofila kao što su vodonik-peroksid i hipohloriti. Uloga neutrofila u hepatotoksičnosti paracetamolom je kontradiktorna. Neutrofilni mogu imati važnu ulogu u toksičnosti paracetamolom, jer predstavljaju snažan izvor reaktivnih radikala kiseonika [30]. Takođe, tretiranje pacova anti-neutrofilnim antiserumom štiti oštećenje jetre izazavano paracetamolom [31]. Liu i saradnici svojim istraživanjima [32] pokazuju da smanjenje prirodnih ćelija ubica (*natural killer cells*) i prirodnih ćelija sa T-ćelijskim receptorom (*natural killer cells with T-cell receptor*), redukuje akumulaciju neutrofila u jetri i štiti od toksičnog efekta paracetamola. S druge strane, funkcionalna inaktivacija neutrofila anti-CD18 antitelima koji blokiraju  $\beta 2$  integrine nije sprečila hepatotoksičnost paracetamola [33]. Paracetamol ne indukuje ekspresiju hepatičnog intercelularnog adhezivnog molekula-1 (ICAM-1), koji je neophodan za oštećenje hepatocita neutrofilima [27].

### Disfunkcija mitohondrija u hepatotoksičnosti paracetamolom

Poznato je da su glavni intracelularni mehanizmi oštećenja hepatocita paracetamolom formiranje reaktivnih metabolita, smanjenje glutationa i alkilacija proteina i to motohondrijalnih proteina [2,18]. Sve ovo dovodi do poremećaja funkcije mitohondrija. Paracetamol preko NAPQI dovodi do oksidacije tiolskih grupa u mitohondrijama i na taj način nastaje povećana permeabilnost membrane mitohondrija i povećano stvaranje superoksid-anjona koji dovodi do nastanka peroksinitrita i nitrozilacije tirozina [34].

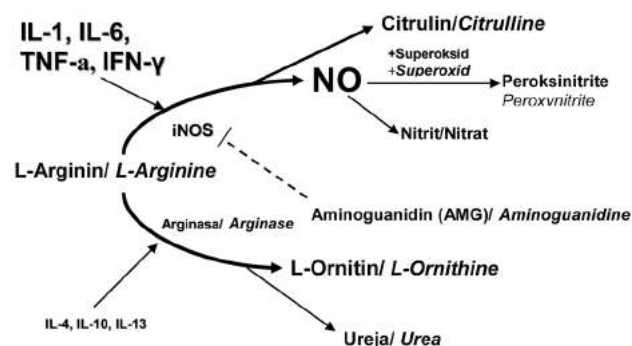
Oksidativni stres izazvan radikalima kiseonika i azota, kao i povećanje intracelularne koncentracije  $Ca^{2+}$  glavni su uzroci povećane permeabilnosti membrane mitohondrija u raznim tipovima ćelija uključujući i hepatocite [35]. Smanjenje funkcije mitohondrija se ogleda u smanjenoj sintezi ATP i oslobađanju

intermembranskih proteina mitohondrija, kao što je endonukleaza G [36], i faktor koji indukuje apoptozu (*apoptosis-inducing factor-AIF*) [37]. Endonukleaza G, zajedno sa aktiviranim nuklearnim  $Ca^{2+}$  i  $Mg^{2+}$ -zavisnim endonukleazama uzrokuju fragmentaciju mitohondrijalne i nuklearne dezoksiribonukleinske kiseline (DNK). Oslobađanje  $Ca^{2+}$  iz mitohondrija zajedno sa inhibicijom  $Ca^{2+}$  i  $Mg^{2+}$ -ATP-aze u plazma membrani [38], dovodi do povećanja intraćelijske koncentracije  $Ca^{2+}$  koji aktivira  $Ca^{2+}$ -zavisne proteaze kao što su kalpaini i zahvaljujući njihovom proteolitičkom dejstvu na strukturne proteine uzrokuju nekrozu ćelije [34].

### Uloga peroksinitrita u hepatotoksičnosti paracetamolom

Brojne studije su ispitivale povezanost oksidativnog stresa i sinteze NO u trovanju paracetamolom [39]. Naime, eksperimentalno je pokazano da je kod dve različite vrste miševa toksična doza paracetamola povećala sintezu NO i nitrozilaciju tirozina, a da nije došlo do oksidativnog stresa (sadržaj malonildialdehida u jetri nije povećan). Međutim, inhibicijom iNOS sa aminogvanidinom koji je administriran zajedno sa paracetamolom smanjuje se sinteza NO i nitrotirozina, a tri puta se povećava sadržaj malonilaldehida u jetri [40]. Uticaj oksidativnog stresa na oštećenje jetre izazavano paracetamolom zavisi od raspoloživosti NO. Visok nivo superoksid jona koji nastaje pri trovanju paracetamolom u odsustvu NO stvara vodonik-peroksid ( $H_2O_2$ ) koji dovodi do lipidne peroksidacije. Glavni izvor superoksid anjona je enzim P4502E1 koji je uključen u metabolizam paracetamola [41]. Takođe, važnu ulogu u stvaranju superoksid radikala ima i NADPH oksidaza, enzim koji se nalazi u Kupfferovim ćelijama i neutrofilima [3].

Toksične doze paracetamola uzrokuju povećano stvaranje superoksid-anjona koji zajedno sa azot-monoksidom dovodi do nastanka prooksidansa, peroksinitrita i nitrozilacije proteina [42]. Gardner i saradnici [43] su pokazali da je iNOS glavni izvor NO za formiranje peroksinitrita pri trovanju paracetamolom. Nitrotirozin se formira reakcijom peroksinitrita sa tirozinom i pokazano je da nitrozilacija tirozina najbolji marker formiranja peroksinitrita (**Shema 3**) [44]. Mehanizam



Shema 3. Metabolizam azot-monoksida

Scheme 3. Metabolism of nitrogen monoxide

kojim paracetamol indukuje aktivnost iNOS u hepatocitima nije dovoljno razjašnjen, ali se smatra da važnu ulogu igraju citokini (IL-1 $\beta$ ) [40] i oksidativni stres [45]. Međutim, Cover i saradnici [46] u svojim istraživanjima dobili su postojanje nitroziliranih proteina nakon paracetamola i u odsustvu iNOS što ukazuje da iNOS nije jedini izvor NO. Značajnu ulogu u stvaranju peroksinitrita imaju Kupferove ćelije. Aktivirane Kupferove ćelije delovanjem paracetamola proizvode brojne citokine i signalne molekule kao što su NO i superoksid koji dovode do stvaranja peroksinitrita i nitrozilacije tirozina [47]. Značaj peroksinitrita u toksičnosti paracetamolom je potvrđena brojnim istraživanjima. Pored nitrozilacije tirozina, peroksinitrit kao snažan oksidans dovodi do oksidacije lipida [48], proteina i DNK [49] i smanjenja antioksidantskog kapaciteta ćelije [50]. Naime, poznato je da GSH kao snažan antioksidans za peroksinitrite, reaguje sa njima i sprečava nitrozilaciju proteina, tako da se sadržaj GSH u jetri smanjuje u intoksikaciji paracetamolom [51]. GSH-peroksidaza je ključni enzim u odbrani od toksičnog dejstva paracetamola [52]. Pokazano je da se davanjem GSH hepatociti štite od peroksinitrita i ubrzava se regenera-

cija jetre [53]. Međutim, GSH ne sprečava poremećaj funkcije mitohondrija i nastanak oksidativnog stresa u mitohondrijama, tako da se može zaključiti da su peroksinitriti jako bitni medijatori u hepatotoksičnosti paracetamolom [53] i etanolom [54].

Pored peroksinitrita postoje i drugi mehanizmi nitrozilacije tirozina, kao što je mijeloperoksidaza iz neutrofila koja oksidiše nitrite u NO<sub>2</sub> radikal [55], zatim oksidativno dejstvo hema ili slobodnih metala [56].

### Zaključak

Brojna eksperimentalna i klinička istraživanja ukazuju na stepen hepatotoksičnosti paracetamola i moguće mehanizme koji su odgovorni za nekrozu i smrt hepatocita. Toksičnost paracetamola se odvija u dve faze. U prvoj, metaboličkoj fazi nastaje reaktivni metabolit N-acetil-p-benzokvinon-imin. On se detoksikuje vezujući se za glutation pri čemu nastaje smanjenje glutationa i razvija se toksičnost. Druga faza je oksidativna sa stvaranjem radikala kiseonika/nitrata koji uzrokuju povećanu propustljivost membrane mitohondrija i nekrozu ćelije.

### Literatura

1. Jaeschke H, Gores GJ, Cederbaum AI, Hinson JA, Pesayre D, Lemasters JJ. Mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicol Sci* 2002;65:166-76.
2. Mladenović D, Radosavljević T, Ninković M, Vučević D, Jesić-Vukićević R, Todorović V. Liver antioxidant capacity in the early phase of acute paracetamol-induced liver injury in mice. *Food Chem Toxicol* 2009;47:866-70.
3. Hinson JA, Angela B, Reid AB, McCullough SS, James LP. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: role of metabolic activation, reactive oxygen/nitrogen species, and mitochondrial permeability transition. *Drug Metab Rev* 2004;36:805-22.
4. Larson AM. Acetaminophen hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2007;11:525-48.
5. Bessems JG, Vermeulen NP. Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. *Crit Rev Toxicol* 2001;31:55-138.
6. Jaeschke H, Knight TR, Bajt MJ. The role of oxidant stress and reactive nitrogen species in acetaminophen hepatotoxicity. *Toxicol Lett* 2003;144:279-88.
7. Michael SL, Mayeux PR, Bucci TJ, Warbritton AR, Irwin LK, Pumford NR, et al. Acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice lacking inducible nitric oxide synthase activity. *Nitric Oxide* 2001;5:432-41.
8. Knight TR, Fariss MW, Farhood A, Jaeschke H. Role of lipid peroxidation as mechanism of liver injury after acetaminophen overdose in mice. *Toxicol Sci* 2003;76:229-36.
9. Jaeschke H. Glutathione disulfide formation and oxidant stress during acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice in vivo: the protective effect of allopurinol. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;255:935-41.
10. Bilzer M, Roggel F, Gerbes AL. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. *Liver Int* 2006;26:1175-86.
11. Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:7413-20.
12. Michael SL, Pumford NR, Mayeux PR, Niesman MR, Hinson JA. Pretreatment of mice with macrophage inactivators decreases acetaminophen hepatotoxicity and the formation of reactive oxygen and nitrogen species. *Hepatology* 1999;30:186-95.
13. Gorlach A, Brandes RP, Nguyen K, Amidi M, Dehghani F, Busse R. A gp91phox containing NADPH oxidase selectively expressed in endothelial cells is a major source of oxygen radical generation in the arterial wall. *Circ Res* 2000;87:26-32.
14. Hsich E, Segal BH, Pagano PJ, Rey FE, Paigen B, Deleonardis J, et al. Vascular effects following homozygous disruption of p47(phox): an essential component of NADPH oxidase. *Circulation* 2000;101:1234-6.
15. Matute JD, Arias AA, Wright NA, Wrobel I, Waterhouse CC, Li XJ, et al. A new genetic subgroup of chronic granulomatous disease with autosomal recessive mutations in p40 phox and selective defects in neutrophil NADPH oxidase activity. *Blood* 2009;114(15):3309-15.
16. Roberts DW, Bucci TJ, Benson RW, Warbritton AR, McRae TA, Pumford NR, et al. Immunohistochemical localization and quantification of the 3-(cystein-Syl)-acetaminophen protein adduct in acetaminophen hepatotoxicity. *Am J Pathol* 1991;138:359-71.
17. Lawson JA, Farhood A, Hopper RD, Bajt ML, Jaeschke H. The hepatic inflammatory response after acetaminophen overdose: role of neutrophils. *Toxicol Sci* 2000;54:509-16.
18. James LP, McCullough SS, Knight TR, Jaeschke H, Hinson JA. Acetaminophen toxicity in mice lacking NADPH oxidase activity: role of peroxynitrite formation and mitochondrial oxidant stress. *Free Radic Res* 2003;37:1289-97.
19. Bourdi M, Masubuchi Y, Reilly TP, Amouzadeh HR, Martin JL, George JW, et al. Protection against acetaminophen induced liver injury and lethality by interleukin 10: role of inducible nitric oxide synthase. *Hepatology* 2002a;35:289-98.
20. Ju C, Reilly TP, Bourdi M, Radonovich MF, Brady JN, George JW, et al. Protective role of Kupffer cells in acetaminophen-induced hepatic injury in mice. *Chem Res Toxicol* 2002;15:1504-13.



21. Bourdi M, Reilly TP, Elkahlon AG, George JW, Pohl LR. Macrophage migration inhibitory factor in drug-induced liver injury: a role in susceptibility and stress responsiveness. *Biochem Biophys Res Commun* 2002b;294:225-30.
22. Jaeschke H, Tadashi H. Role of neutrophils in acute inflammatory liver injury. *Liver Int* 2006;26:912-9.
23. Bautista A P. Chronic alcohol intoxication induces hepatic injury through enhanced macrophage inflammatory protein-2 production and intercellular adhesion molecule-1 expression in the liver. *Hepatology* 1997;25:335-42.
24. Williams CD, Bajt ML, Farhood A, Jaeschke H. Acetaminophen-induced hepatic neutrophil accumulation and inflammatory liver injury in CD18-deficient mice. *Liver Int*. 2010;30(9):1280-92.
25. Jaeschke H, Farhood A, Smith CW. Neutrophils contribute to ischemia/reperfusion injury in rat liver in vivo. *FASEB J* 1990;4:3355-9.
26. Bonder CS, Ajuebor MN, Zbytniuk LD, et al. Essential role for neutrophil recruitment to the liver in concanavalin A-induced hepatitis. *J Immunol* 2004;172:45-53.
27. Cover C, Liu J, Farhood A, Malle E, Waalkes MP, Jaeschke H. Pathophysiological role of the acute inflammatory response during acetaminophen hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006;216:98-107.
28. Malle E, Marsche G, Panzenboeck U, Sattler W. Myeloperoxidase mediated oxidation of high-density lipoproteins: fingerprints of newly recognized potential proatherogenic lipoproteins. *Arch Biochem Biophys* 2006;445:245-55.
29. Hasegawa T, Malle E, Farhood A, Jaeschke H. Generation of hypochlorite-modified proteins by neutrophils during ischemia-reperfusion injury in rat liver: attenuation by ischemic preconditioning. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;289:G760-7.
30. Jaeschke H, Farhood A, Bautista AP, Spolarics Z, Spitzer JJ, Smith CW. Functional inactivation of neutrophils with a Mac-1 (CD11b/CD18) monoclonal antibody protects against ischemia-reperfusion injury in rat liver. *Hepatology* 1993;17:915-23.
31. Smith GS, Nadig DE, Kokoska ER, Solomon H, Tiniakos DG, Miller TA. Role of neutrophils in hepatotoxicity induced by oral acetaminophen administration in rats. *J Surg Res* 1998;80:252-8.
32. Liu ZX, Govindarajan S, Kaplowitz N. Innate immune system plays a critical role in determining the progression and severity of acetaminophen hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004;27:1760-74.
33. Jaeschke H, Bajt ML. Intracellular signaling mechanisms of acetaminophen-induced liver cell death. *Toxicol Sci* 2006;89:31-41.
34. Knight TR, Kurtz A, Bajt ML, Hinson JA, Jaeschke H. Vascular and hepatocellular peroxynitrite formation during acetaminophen toxicity: role of mitochondrial oxidant stress. *Toxicol Sci* 2001;62:212-20.
35. Kim JS, He L, Lemasters JJ. Mitochondrial permeability transition: a common pathway to necrosis and apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;304:463-70.
36. van Loo G, Schotte P, van Gorp M, Demol H, Hoorelbeke B, Gevaert K, et al. Endonuclease G: a mitochondrial protein released in apoptosis and involved in caspase-independent DNA degradation. *Cell Death Differ* 2001;8:1136-42.
37. Susin SA, Daugas E, Ravagnan L, Samejima K, Zamzami N, Loeffler M, et al. Two distinct pathways leading to nuclear apoptosis. *J Exp Med* 2000;192:571-80.
38. Liu X, Van Vleet T, Schnellmann RG. The role of calpain in oncotic cell death. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004;44:349-70.
39. James LP, McCullough SS, Lamps LW, Hinson JA. Effect of N-acetylcysteine on acetaminophen toxicity in mice: relationship to reactive nitrogen and cytokine formation. *Toxicol Sci* 2003;75:458-67.
40. Hinson JA, Bucci TJ, Irwin LK, Michael SL, Mayeux P. Effect of inhibitors of nitric oxide synthase on acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Nitric Oxide* 2002;6:160-7.
41. Dai Y, Cederbaum AI. Cytotoxicity of acetaminophen in human cytochrome P4502E1-transfected HepG2 cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;273:1497-505.
42. Denicola A, Radi R. Peroxynitrite and drug-dependent toxicity. *Toxicology* 2005;208:273-88.
43. Gardner CR, Laskin JD, Dambach DM, Sacco M, Durham SK, Bruno MK, et al. Reduced hepatotoxicity of acetaminophen in mice lacking inducible nitric oxide synthase: Potential role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002;184:27-36.
44. Kaur H, Halliwell B. Evidence for nitric oxide-mediated oxidative damage in chronic inflammation. Nitrotyrosine in serum and synovial fluid from rheumatoid patients. *FEBS Lett* 1994;350:9-12.
45. Kuo PC, Abe K, Schroeder RA. Superoxide enhances interleukin 1 beta mediated transcription of the hepatocyte-inducible nitric oxide synthase gene. *Gastroenterology* 2000;118:608-18.
46. Cover C, Mansouri A, Knight TR, Bajt ML, Lemasters JJ, Pessayre D, et al. Peroxynitrite-induced mitochondrial and endonuclease-mediated nuclear DNA damage in acetaminophen hepatotoxicity. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;315:879-87.
47. Hinson JA, Michael SL, Ault SG, Pumford NR. Western blot analysis for nitrotyrosine protein adducts in livers of saline-treated and acetaminophen treated mice [in process citation]. *Toxicol Sci* 2000;53:467-73.
48. Rubbo H. Nitric oxide and peroxynitrite in lipid peroxidation. *Medicina* 1998;58:361-6.
49. Pryor WA, Squadrito GL. The chemistry of peroxynitrite: a product from the reaction of nitric oxide with superoxide. *Am J Physiol* 1995;268:L699-722.
50. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad and ugly. *Am J Physiol* 1996;271:C1424-37.
51. Kirsch M, Lehnig M, Korth HG, Sustmann R, de Groot H. Inhibition of peroxynitrite-induced nitration of tyrosine by glutathione in the presence of carbon dioxide through both radical repair and peroxynitrate formation. *Chemistry* 2001;7:3313-20.
52. Sies H, Sharov VS, Klotz LO, Briviba K. Glutathione peroxidase protects against peroxynitrite-mediated oxidations. A new function for selenoproteins as peroxynitrite reductase. *J Biol Chem* 1997;272:27812-7.
53. Knight TR, Ho YS, Farhood A, Jaeschke H. Peroxynitrite is a critical mediator of acetaminophen hepatotoxicity in murine livers: Protection by glutathione. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:468-75.
54. Radosavljević T, Mladenović D, Vučević D. The role of oxidative stress in alcoholic liver injury. *Med Pregl* 2009;62(11-12):547-53.
55. Davis KL, Martin E, Turko IV, Murad F. Novel effects of nitric oxide. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:203-36.
56. Thomas DD, Espey MG, Vitek MP, Miranda KM, Wink DA. Protein nitration is mediated by heme and free metals through Fenton-type chemistry: an alternative to the NO/O<sub>2</sub>- reaction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:12691-6.



### Summary

#### Introduction

Paracetamol is an effective analgesic/antipyretic drug when used at therapeutic doses. However, the overdose of paracetamol can cause severe liver injury and liver necrosis. The mechanism of paracetamol-induced liver injury is still not completely understood. Reactive metabolite formation, depletion of glutathione and alkylation of proteins are the triggers of inhibition of mitochondrial respiration, adenosine triphosphate depletion and mitochondrial oxidant stress leading to hepatocellular necrosis.

#### Role of oxidative stress in paracetamol-induced liver injury

The importance of oxidative stress in paracetamol hepatotoxicity is controversial. Paracetamol-induced liver injury cause the formation of reactive oxygen species. The potent sources of reactive oxygen are mitochondria, neutrophils, Kupffer cells and the enzyme xanthine oxidase. Free radicals lead to lipid peroxidation, enzymatic inactivation and protein oxidation.

#### Role of mitochondria in paracetamol-induced oxidative stress

The production of mitochondrial reactive oxygen species is increased, and the glutathione content is decreased in paracetamol overdose. Oxidative stress in mitochondria leads to mitochondrial dysfunction with adenosine triphosphate depletion, increase mitochondrial permeability transition, deoxyribonucleic acid fragmentation which contribute to the development of hepatocellular necrosis in the liver after paracetamol overdose.

**Key words:** Oxidative Stress; Drug-Induced Liver Injury; Acetaminophen; Drug Toxicity; Cytochrome P-450 Enzyme System; Peroxynitrous Acid; Mitochondria + metabolism; Glutathione

Rad je primljen 23. IV 2008.

Prihvaćen za štampu 4. IX 2010.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:11-12:827-832.

#### Role of Kupffer cells in paracetamol-induced liver injury

Paracetamol activates Kupffer cells, which then release numerous cytokines and signalling molecules, including nitric oxide and superoxide. Kupffer cells are important in peroxynitrite formation. On the other hand, the activated Kupffer cells release anti-inflammatory cytokines.

#### Role of neutrophils in paracetamol-induced liver injury

Paracetamol-induced liver injury leads to the accumulation of neutrophils, which release lysosomal enzymes and generate superoxide anion radicals through the enzyme nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase. Hydrogen peroxide, which is influenced by the neutrophil-derived enzyme myeloperoxidase, generates hypochlorous acid as a potent oxidant.

#### Role of peroxynitrite in paracetamol-induced oxidative stress

Superoxide can react with nitric oxide to form peroxynitrite, as a potent oxidant. Nitrotyrosine is formed by the reaction of tyrosine with peroxynitrite in paracetamol hepatotoxicity.

#### Conclusion

Overdose of paracetamol may produce severe liver injury with hepatocellular necrosis. The most important mechanisms of cell injury are metabolic activation of paracetamol, glutathione depletion, alkylation of proteins, especially mitochondrial proteins, and formation of reactive oxygen/nitrogen species

Medicinski fakultet, Beograd  
Institut za higijenu i medicinsku ekologiju

Pregledni članak  
Review article  
UDK 616.89-084:613.86  
DOI: 10.2298/MPNS1012833B

## MENTALNO ZDRAVLJE I MENTALNA HIGIJENA IZMEĐU DVA MILENIJUMA

### MENTAL HEALTH AND MENTAL HYGIENE BETWEEN TWO MILLENNIUMS

Dušan BACKOVIĆ

**Sažetak** – Navršilo se sto godina od objavljivanja dela Kliforda Birsa *Razum koji se vraća* (*A mind that found Itself*), koje je inspirisalo pokret mentalne higijene i usmerilo aktivnosti unapređenja mentalnog zdravlja i prevencije mentalnih poremećaja. Na početku novog milenijuma, sa mnogo većim naučnim saznanjima, iskustvom i mogućnostima, ali suočeni sa novim civilizacijskim izazovima, sagledavamo okolnosti koje su uticale na razvoj zaštite mentalnog zdravlja. Mentalno zdravlje je presudno za blagostanje pojedinaca i društava, jer duševni poremećaj ne uzrokuje samo emocionalnu patnju, smanjenje kvaliteta života, otuđenost i diskriminaciju obolelog, već i celoj zajednici predstavlja ogroman ekonomski i socijalni teret zbog dugotrajnog lečenja i umanjene produktivnosti. Da bi se smanjio teret društvu uslovljen mentalnim poremećajima, neophodno je stimulisati sveukupnu promociju mentalnog zdravlja u okviru nacionalne politike, zakonodavstva, donošenja odluka i angažovanja sredstava.

**Ključne reči:** Mentalno zdravlje; Kvalitet života; Mentalni poremećaji; Zdravstvena politika; Promocija zdravlja; Javno zdravlje

#### Mentalno zdravlje kroz istoriju

Mentalno zdravlje podrazumeva sposobnost uspostavljanja harmoničnih odnosa sa drugim ljudima i sposobnost realizacije sopstvenih intelektualnih i emocionalnih potencijala u konstruktivnom nemanju socijalne i fizičke sredine, subjektivni osećaj blagostanja, samoefikasnosti, nezavisnosti i kompetencije. Koncept mentalnog zdravlja takođe se definiše kao mogućnost da osoba izrazi svoju individualnost, ostvaruje ciljeve koje je sama odredila, adekvatno se suočava sa stresom, radi, uživa u plodovima svoga rada i doprinosi zajednici [1].

U svim kulturama i istoriji civilizacije postojale su aktivnosti za očuvanje mentalnog zdravlja zajednice i sprečavanja mentalnih bolesti, zastupljene u običajima i tekovinama koje su se ogledale kroz važeće uređenje društva i religiju. Prvi pisani istorijski izvori iz Mesopotamije govore o ulozi sveštenika u nezi duševno obolelih, dok su lekari u ovoj ulozi opisani u Ajurvedskim spisima stare Indije. Odnos društva mentalnim poremećajima bio je pod uticajem stepena razvoja naučnih saznanja, ali i liberalnih tekovina nasuprot dogmi, religiji i praznoverju, i razvijan od magijskog i empirijskog koncepta, okrutnog i necivilizacijskog, preko antičkog Hipokratovog holističkog sagledavanja tela i duše, Galenove medicine koja prihvata humanu stoičku etiku, do koncepta psihosomatike Franca Aleksandera (*Franz Alexander* 1891-1964) [2]. Razvoj naučnih saznanja o prirodi mentalnih poremećaja kao i razvoj opšte kulture društva i slobodne filozofske misli u eri renesanse dovode do organizovanja prihvatilišta za duševno obolele u Braunšvajgu, Kelnu, Upsali i Firenci, a zatim i do organizovane akcije zaštite mentalnog zdravlja pre dva veka, kad Pinel (*Philippe Pinel*, 1745-1826), tumačenjem Deklaracije o pravu čoveka i građana, kao tekovine Francuske revolucije, skida okove sa duševnih bolesnika u azilu Bisetr i Salpetrije (*Bicetre, Salpatrier*) 1793. godine, a njegov učenik Es-

kirol (*Jean Dominiqe Esquirol* 1782-1840) pomaže stvaranje prvog Zakona o zaštiti duševnih bolesnika. U veku iza nas, dela Frojda (*Sigmund Freud*, 1856-1939) i Mejera (*Adolf Meyer*, 1866-1950), rodonačelnika pravaca razvoja psihijatrije, pokreću stvaranje otvorenijeg stava prema mentalnim bolestima u društvu, ali nasuprot tome, Zakon o eutanaziji u Hitlerovoj Nemačkoj tokom Drugog svetskog rata vodi u smrt preko četvrtine miliona duševno obolelih širom Evrope [2]. Polovinom prošloga veka, najpre u Francuskoj a zatim i kod nas, otpočinje upotreba psihofarmaka iz grupe neuroleptika, koji u potpunosti menjaju tok teških duševnih oboljenja koja su do tada lečena sa skromnim uspehom [3]. Ovim velikim naučnim doprinosom farmakologije i kliničke psihijatrije otvara se novo polje za delatnost mentalne higijene, koja osim primarne prevencije dobija zadatak da doprinese uspešnjoj socijalnoj rehabilitaciji i poboljšanju kvaliteta života lečenih psihijatrijskih bolesnika.

Nijedna socijalna grupa ili pojedinac nisu imuni na mentalne poremećaje, ali je rizik od narušavanja mentalnog zdravlja veći među siromašnim, nezaposlenim i osobama niskog obrazovnog statusa, kao i među žrtvama nasilja, migrantima i izbeglicama, decom i adolescentima, zlostavljanim ženama i starijim osobama. Danas problemi mentalnog zdravlja prožimaju društvo u celini, a unapređenje mentalnog zdravlja predstavlja izazov globalnog razvoja [4,5].

#### Nastanak pokreta mentalne higijene

Mentalna higijena je grana preventivne medicine koja se bavi sprečavanjem duševnih poremećaja kao i očuvanjem i unapređenjem mentalnog zdravlja. Ona u današnje vreme koristi iskustva mnogih naučnih disciplina: antropologije, sociologije, psihologije, zdravstvene ekologije i psihijatrije, što sprovodi kroz mere, metode i tehnike zaštite i unapređenja mentalnog zdravlja. Svetska zdravstvena organizaci-

**Skraćenice**

SZO – Svetska zdravstvena organizacija

ja 1950. godine razrešava nedoumice oko matičnosti ove multidisciplinarnе zdravstvene aktivnosti prisvajane i od društvenih nauka, sa isticanjem preventivno-medicinskog aspekta: „pod mentalnom higijenom podrazumevaju se sve one aktivnosti koje sprovodi higijena, nastojanja, tehnike i delatnosti u cilju sprečavanja bolesti i očuvanja zdravlja” [6]. Kempbel (Cambell) mentalnu higijenu definiše kao nauku i praksu u održavanju mentalnog zdravlja i efikasnosti, sadržanu u dva cilja. Prvi cilj je da razvija optimalne načine ličnog i socijalnog ponašanja sa namerom da se urođene obdarenosti i kapaciteti iskoriste na najbolji način. Drugi cilj je da se preveniraju mentalne bolesti. Blisko područje ispituje i ortopsihijatrija, koja se posmatra kao podgrana psihijatrije, koja se bavi ispitivanjem i tretmanom mentalnih devijacija u graničnim područjima psihijatrije; takođe obuhvata i ispitivanja metoda prevencije mentalnih poremećaja [7]. Specifična područja aktivnosti mentalne higijene su proučavanje mogućnosti modifikacije faktora sredine koji mogu biti morbojeni faktori, na prvom mestu interpersonalnih odnosa, bez potcenjivanja značaja faktora ishrane, stanovanja, saobraćaja, nestabilnih ekonomskih, političkih okolnosti, ratova i prirodnih katastrofa [6]. Mentalnu higijenu kao pojam prvi put je upotrebio Vilijam Svitser (William Sweetser) 1843. godine, a kasnije na svojim predavanjima u Kembridžu promovisao psiholog Vilijam Džejms (*William James*, 1842-1910). Termin u savremenu literaturu na velika vrata uvodi psihijatar Adolf Mejer stavom o individualnim psihološkim linijama razvoja ličnosti i aktivnom učešću mentalno obolelih u lečenju [8].

Rodonačelnikom mentalne higijene kao ideje i pokreta smatra se Kliford Birs (Clifford Whittingham Beers, 1876-1943) američki publicista, koji je u jednoj fazi života lečen od afektivne psihoze u psihijatrijskim ustanovama. Na osnovu ličnih iskustava psihijatrijske hospitalizacije, posle pokušaja samoubistva, objavljuje 1908. godine autobiografsko delo *Razum koji se vraća (A mind that found Itself)*. Birs svojim stavom „bolesnik kada oboli duševno nije svestan sredine ni okoline, ali oseća brutalnost...” promovise dalje reforme zaštite duševnih bolesnika zastupajući poštovanje ličnosti obolelih i promovišući dobrovoljni rad u psihijatrijskim bolnicama [9]. Pokret koji kao reakcija na ovo delo nastaje u intelektualnim krugovima javio se na plodnom tlu liberalnog kapitalizma u Sjedinjenim Američkim Državama početkom 20. veka, a potom i širom sveta. Birs, ohrabren uspehom ideje osniva Društvo za mentalnu higijenu u Nju Hevenu, a zatim ovo društvo prerasta u Nacionalni komitet za mentalno zdravlje, koji deset godina kasnije počinje da objavljuje časopis *Mental Hygiene*. Internacionalni komitet za mentalnu higijenu osnovan je 1919. godine, a Međunarodni odbor za mentalnu higijenu osnovan je 1920. godine učešćem predstavnika više nacionalnih organizacija. U Njujorku se već 1930. godine

održava Prvi internacionalni kongres sa temama iz oblasti mentalne higijene i učešćem 53 zemlje sveta [6,10].

**Razvoj zaštite mentalnog zdravlja na našem postoru**

Medicina doba Vizantije i srednjeg veka na teritoriji gde se javljaju počeci naše državnosti nalazila se pod uticajem verskog kanonskog i apokrifnog istočnog hrišćanskog uticaja kao bogatog domaćeg iskustva i svetovnog evropskog uticaja Grčke i Italije. Lečenjem duševnih bolesnika bavili su se narodni vidari, ali i crkva kao institucija države. U manastiru Dečani kod Peći mogle su se naći freske na kojima je prikazano isceljenje molitvom paralizovanih i agitiranih psihičkih bolesnika. Sveti Kuzman i Damjan (Sveti vraći) osim duhovne dimenzije bavili su se i besplatnim lečenjem svih bolesnika. Prve organizovane bolničke ustanove, u čijem se radu jasno prepoznaje briga za duševno zdravlje, nastaju u manastirima Hilandar, gde 1198. godine Stefan Nemanja osniva i azil za uboge i nemoćne i Studenica, gde Sveti Sava 1208. osniva prvo prihvatilište za mentalno obolele, gde se kasnije na srpski jezik prevode originalni medicinski spisi iz Salerna i Monpeljea. Kralj Milutin u Carigradu pri manastiru Svetog Jovana Krstitelja osniva srpsku bolnicu i prihvatilište, a 1308. godine i medicinsku školu. Protiv paganskih običaja magije i vraćanja u lečenju borili su se zakonskim merama vladari car Dušan i kasnije knez Danilo u Crnoj Gori [2].

Zbrinjavanje duševnih bolesnika u Srbiji izlazi iz okvira crkve 1861. kada zgrada Doktorova kula na Guberevcu u Beogradu, ukazom Mihaila Obrenovića postaje Dom za s uma sišavše (istovremeno se formira prvi državni fond sa namenom zbrinjavanja mentalno obolelih), a 20 godina kasnije na inicijativu dr Vladana Đorđevića ova ustanova prerasta u Bolnicu za duševne bolesti. Kraj 19. veka plodnom aktivnošću na polju celokupnog lekarstva u Srbiji, koja je nažalost prerano okončana, obeležava Laza K. Lazarević (1851-1891), koji je mentalnu higijenu promovisao ličnim etičkim primerom prakse i izučavanjem neuropsihijatrijske kazuistike kao lekar na Guberevcu, ali i svojim dragocenim književnim delom [11].

U Beogradu od početka 20. veka postepeno kreću organizovane aktivnosti mentalne higijene. Javnost beleži promotivne tribine dr Jovana Danića, prvog srpskog psihijatra specijaliste, kasnije dugogodišnjeg upravnika bolnice Guberevac i predsednika Srpskog lekarskog društva, koji osniva Društvo za suzbijanje alkoholizma. Razvoj psihijatrije u to doba u Srbiji povezan je sa osnivanjem duševnih bolnica. Godine 1923. osniva se Psihijatrijska klinika čije je sedište bilo u prostorijama Duševne bolnice u Beogradu. Ona postaje nastavna baza i predstavlja temelj budućoj Neuropsihijatrijskoj klinici u Beogradu, koja tokom vremena postaje rasadnik kadrova za rad u psihijatriji čitave Srbije. Bolnica za duševne bolesti u Kovinu je osnovana 1924. godine, a u Gor-



njoj Toponici kod Niša, tri godine kasnije [12]. Stvaranje nove države Kraljevine Srba, Hrvata i Slovenaca, uslovljava nove integracije medicinskih stručnjaka, tako da 1930. godine u Splitu je održan Sveslavenski liječnički kongres, gde je referisan izveštaj o zaključcima Prvog svetskog kongresa za mentalnu higijenu održanog iste godine. Tom prilikom vođene su rasprave o budućim pravcima razvoja i aktivnosti mentalne higijene u Jugoslaviji. Ubrzo nakon toga, 1932. godine u Beogradu se osniva jugoslovensko Društvo za duševnu higijenu. Grga Bogić je autor naslova: *Izučavanje zdravlja*, jedne od prvih publikacija posvećene mentalnoj higijeni, izdate u okviru zadužbine pri Srpskoj akademiji nauka 1936. godine [6,10]. Pred početak Drugog svetskog rata javlja se sukob progresivnih socijalnih ideja iz oblasti mentalne higijene sa nacional-socijalističkim desničarskim i ekstremnim levim komunističkim pokretom.

Posleratni period u Jugoslaviji donosi nove probleme zbrinjavanja velikog broja dece bez roditelja koja su ispoljavala smetnje u razvoju i pojavu specifične posttraumatske konverzivne reakcije bivših boraca. Kao vodeća ustanova za prevenciju i sve vidove lečenja 1963. godine osniva se Zavod za mentalno zdravlje, a paralelno i Dispanzeri za mentalno zdravlje sa specijalizovanim službama i savetovalištim u Zagrebu, Splitu, Mariboru, Ljubljani, Sarajevu, Skoplju i Nišu. Kongres neuropsihijataru Jugoslavije održan 1964. godine u Ohridu, pokreće inicijativu stvaranja posebnih sekcija Srpskog lekarskog društva posvećenog psihoterapiji, a kasnije i Saveza psihoterapijskih društava Jugoslavije, koji nastavljaju plodnu saradnju preko Jugoslovenskih seminara koji se održavaju u Mokricama a potom i na Plitvicama. To vreme, praćeno plodnom saradnjom naših stručnjaka sa svetom koja nam donosi sve naučne novine, predstavlja procvat mentalne higijene. Prof. dr Jovan Veljković na specijalističkom usavršavanju u Francuskoj i Švajcarskoj prihvata aktuelan koncept mentalne higijene i 1962. izdaje prvu domaću knjigu iz te oblasti *Uvod u mentalnu higijenu i socijalnu psihijatriju*. Kasnije osniva i potom dugo godina predaje ovu oblast studentima medicine, defektologije i na Višoj medicinskoj školi u Beogradu.

### Razvoj mentalne higijene pod pokroviteljstvom Svetske zdravstvene organizacije

Na predlog dr Andrije Štampara, delegata Jugoslavije i prvog predsednika Zdravstvene skupštine, u Ustavu Svetske zdravstvene organizacije (SZO) zdravlje se definiše kao: stanje potpunog fizičkog, psihičkog i socijalnog blagostanja, a ne samo odsustvo bolesti i oronulosti. Ova formulacija predstavlja konkretan primer naprednog stava lekara sa naših prostora, koji je tada bio vodeći u svetu. Na Međunarodnoj zdravstvenoj konferenciji, održanoj 1946. godine, problemi duševnog zdravlja svrstani su među pet glavnih problema zdravlja ljudi na Zemlji. Avgusta meseca 1948. godine u Londonu je održan Međunarodni kongres o mentalnoj higijeni sa 2000



Slika 1. Naslovna strana Biltena mentalne higijene pre Prvog svetskog kongresa mentalne higijene, april 1930.

Fig. 2. Front page of *Mental Hygiene Bulletin*, prior to the First World Congress, April 1930.

učesnika, predstavnika iz 50 zemalja. Na Kongresu je osnovana Svetska federacija za duševno zdravlje sa predlogom da se osim stručnjaka zdravstvene struke proširi pedagogima, psiholozima i antropolozima. Svetska zdravstvena organizacija 1949. godine osniva i Odeljenje za mentalnu higijenu. Internacionalni kongresi posvećeni mentalnoj higijeni održani su 1950. godine u Parizu i 1951. godine u Memfisju [10]. Tada se donosi i preporuka da se i zdravstvenim radnicima koji se bave preventivom, posebno specijalistima higijene, omogući obrazovanje iz domena mentalne higijene, kao i da se pospeše istraživanja o biološkim, psihološkim i kulturnim determinantama nastanka mentalnih poremećaja. Još u to vreme se definišu stavovi o primordijalnoj prevenciji, posvećenoj zdravlju majki u toku trudnoće i na porođaju koji imaju strateški značaj u očuvanju mentalnog zdravlja [13]. Takođe se puna pažnja poklanja najranijem dečjem uzrastu, gde je jedna od prvih ekspertskih publikacija Svetske zdravstvene organizacije, ubrzo prevedena i na naš jezik, delo Džona Bolbija (*John Bowlby* 1907-1990), tvorca bioevolucionarne teorije privrženosti (engl. *attachment*), koja definiše uticaje sredine u formiranju unutrašnjeg radnog modela socijalnog ponašanja i razvijanju socijalne kompetencije [14]. Svetska zdravstvena organizacija već 1960. godinu proglašava za godinu mentalnog zdravlja i postavlja zadatak da mentalna higijena nadalje



izvede teorijske i praktične preporuke za bolju adaptaciju zahtevima sredine, među kojima prepoznaje ne samo socijalnu sferu već i komunalne probleme i stanovanje, kao i probleme ishrane. U to vreme u svetu i kod nas javlja se potreba za reformom postojećeg sistema zaštite mentalnog zdravlja. Prihvaćena je deinstitucionalizacija a razvijan sektorski model organizacije psihijatrijskih dispanzera prema teritorijalnom principu administrativnih jedinica, i model sveobuhvatne psihijatrijske zaštite mentalnog zdravlja u zajednici, sa povezanošću ustanova socijalno- medicinskog tipa za prihvatanje, zbrinjavanje i rehabilitaciju. Podržano je vaninstitucionalno delovanje i aktivno uključivanje zajednice bez izdvajanja bolesnika iz njegove sredine i kontinuitet tretmana prevencije, lečenja i rehabilitacije osoba sa mentalnim problemima. Pokreće se i inicijativa osnivanja Odeljenja za duševno zdravlje pri ministarstvu zdravlja zemalja članica sa ulogom planiranja preventivnih programa otklanjanja faktora sredine koji negativno utiču na mentalno zdravlje. Kod nas se u to vreme zapaža potreba za osnivanjem odeljenja za mentalnu higijenu pri higijenskim zavodima kao i formiranje Zavoda za mentalnu higijenu na nivou države.

### Novi zadaci mentalne higijene

Prema podacima SZO na početku novog milenijuma u svetu 450 miliona ljudi pati od neke psihičke bolesti ili poremećaja ponašanja. Prema podacima iz istog izvora iz 2001. godine, 33% godina života provedenih sa onesposobljenošću (YLD – *years lived with disability*) posledica su neuropsihijatrijskih poremećaja. Samo depresija nosi više od 10% YLD, što je svrstava na treće mesto globalne težine bolesti (GBD – *global burden of diseases*). Neuropsihijatrijska oboljenja su odgovorna za 13% izgubljenih godina života (DALY – *disability adjusted life years*) [15]. Međunarodna organizacija rada (ILO – *International Labour Organization*) procenjuje da troškovi lečenja mentalnih poremećaja u zemljama članicama Evropske unije, iznose 3-4% bruto nacionalnog dohotka [16]. Pošto mentalni poremećaji generišu troškove za dugotrajno lečenje i povezane su sa smanjenjem produktivnosti, oni doprinose razvoju siromaštva društva. U isto vreme, nesigurnost, nizak obrazovni nivo, neadekvatno stanovanje i ishrana su prepoznati kao činioci koji doprinose razvoju mentalnih bolesti. Postoje naučni dokazi da se depresija javlja 1,5 do 2 puta češće u grupama društva sa niskim primanjima. Mentalni poremećaji i siromaštvo čine *circulus vitiosus*, te pogađaju više dimenzija individualnog i društvenog razvoja [5,16].

Intenzivan akutni i hronični stres i akumulirana trauma, kojoj je izloženo celo naše društvo u protekle dve decenije, od ratnih dešavanja do tranzicije, prouzrokovali su značajne posledice po mentalno zdravlje. Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, broj dijagnostikovanih slučajeva mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja (F00-F99) u stalnom je porastu 1999-2002. godine i kreće se od 271 944 do 309 281. Tako

se ovi poremećaji sada nalaze na drugom mestu najvećih zdravstvenih problema stanovništva u Srbiji, odmah iza kardiovaskularnih bolesti [17]. Posttraumatski stres manifestuje 30% izbeglica, ali i 11% studenata bez negativnog iskustva, takođe i značajan broj srednjoškolaca ispoljava stresom uslovljen poremećaj prilagođavanja [17,18]. Zabrinjavajući je stalan porast broja zavisnika od supstancija, kao i porast agresivnosti i nasilja, u proteklih deset godina, naročito među mladima [17,19]. Često se srećemo sa *burnout* sindromom (emocionalno izgaranje), naročito kod lekara koji uz lične probleme često dele i sudbinu svojih pacijenata [20,21]. Zbog svega navedenog, mentalni poremećaji predstavljaju dominantne probleme zdravlja radno aktivnog stanovništva industrijski razvijenog društva [22].

U postmodernom zapadnom, kao i u domaćem tranzicionom društvu još uvek su aktuelne dileme: Šta određuje duševno zdravlje i normalno ponašanje? Da li poznajemo sve važne etiološke faktore mentalnih poremećaja? Kako odrediti smisao i pravac unapređenja mentalnog zdravlja? Psihički zdravim ne smatra se onaj ko nije bolestan ili nesposoban, već osoba koja je sposobna da uspostavlja harmonične odnose sa drugim ljudima i da konstruktivno menja socijalnu i fizičku okolinu, a ideal duševnog zdravlja je zrela ličnost, koja je spremna da uloži svoju maksimalnu sposobnost u rad, koja prosuđuje objektivno u postavljanju ciljeva prema svojim mogućnostima i gradi skladne odnose sa sredinom u kojoj živi, ne prilagođavajući se bezuslovno svim okolnostima [6]. Etiološki faktori slede bio-psiho-socijalni princip gde bazična i genetska istraživanja daju sve više odgovora na davno postavljena pitanja o etiologiji, ali još uvek je dominantan stav da uslovi prisutni tokom razvojnog perioda i socijalna sredina opredeljuju konačan ishod formiranja i funkcionisanja zdrave ličnosti kao i pojave mentalnih oboljenja [23-25].

### Tendencije razvoja promocije mentalnog zdravlja

Promocija mentalnog zdravlja je proces koji omogućava ljudima da steknu što veću kontrolu nad svojim zdravljem, te je povezana sa povećanjem kvaliteta života i potencijala za dobro zdravlje [5]. Raste broj dokaza koji ukazuju da različiti psihološki, socijalni i bihejvioralni faktori mogu da podrže razvoj mentalnog zdravlja i da povećavaju otpornost prema bolestima, uz smanjenje i odgađanje onesposobljenosti i stimulaciju oporavka. Dojenje i *baby friendly* bolničke sredine koje promoviše SZO i UNICEF podstiču vezu i bliskost između majki i njihove novorođenčadi, adekvatna ishranu i fizičku aktivnost uz nekonzumiranje duvana i psihoaktivnih supstancija omogućuje optimalni razvoj kapaciteta centralnog nervnog sistema [16,26]. Promotivne intervencije u školama utiču pozitivno na razvoj samopouzdanja, životnih veština, odgovarajućih ponašanja, na uspeh u školi i ukupno zdravlje i zadovoljstvo budućih generacija.

Dalje tendencije unapređenja mentalnog zdravlja u svetu i kod nas idu u pravcu promocije zdravih stilova života, podržavanje autentične ekspresije ličnosti sa ciljem pojačanja rezilijentnosti na sve brojnije psihosocijalne stresore, ali takođe i reforme i reorganizacije službe podrške i lečenje obolelih. Strategija razvoja mentalnog zdravlja u Evropskoj uniji, stvorena na osnovu činjenice da 27% stanovništva ima godišnje neku smetnju mentalnog zdravlja, jeste razvoj budućih aktivnosti koje afirmišu prevenciju i programe sprečavanja socijalne izolacije i pomoći nezaposlenima i smanjenju nasilja u društvu [27]. Strategije za unapređenje mentalnog zdravlja fokusiranjem na zdravlje a ne na bolest, pojačavaju pozitivno mentalno zdravlje i imaju za cilj da omoguću osobama da povećaju kontrolu nad sopstvenim životom i da poboljšaju svoje mentalno zdravlje razvojem ličnih veština i stvaranjem podrške okoline osnaživanju ljudi i zajednice.

Socijalno-ekonomski razvoj i mentalno zdravlje društva su suštinski povezani, jer socioekonomski i psi-

hosocijalni faktori (siromaštvo, nezaposlenost, nesigurni uslovi života i marginalizacija) u najvećoj meri definišu zdravlje stanovništva. Broj osoba koje trpe zbog pogoršavanja socijalnog statusa i civilnih nemira raste u svetu iz dana u dan, a takođe je prisutan trend starenja stanovništva [28]. Održivi razvoj predstavlja generalno usmerenje da se stvori bolji svet, harmonizujući socijalne, ekonomske i faktore zaštite životne sredine i uvodeći skladan odnos ekologije i društva koje se razvija, kako bi se prirodno bogatstvo planete i zdravlje sačuvalo i za budućnost [29]. Globalni akcioni plan zaštite mentalnog zdravlja SZO baziran je na četiri strategije koje bi trebalo da pomognu u: prikupljanju informacija o dimenzijama problema mentalnog zdravlja i dostupnim resursima, pružanju odgovarajuće tehnologije i znanja, podizanju svesti kroz obrazovanje o ljudskim pravima i destigmatizaciji i kreiranju politike izgradnje lokalnih kapaciteta za istraživanje u oblasti mentalnog zdravlja [30].

## Literatura

1. Vljaković J. Teorija i praksa mentalne higijene I. 2. izd. Beograd: Savez društava psihologa Srbije; 1990.
2. Milovanović D. Etika u medicini kroz vekove. U: Milovanović D, ur. Istorijski razvoj medicinske etike. Beograd: CIBIF; 2000. str. 25-48.
3. Milovanović S, Jašović-Gašić M, Pantović M, et al. The historical development of psychiatry in Serbia. *Psychiatr Danub* 2009;21(2):156-65.
4. World Health Organization. Strengthening mental health: resolution of the Executive Board of the WHO. Geneva: WHO; 2002. EB109.R8.
5. Jevtić M, Popović M, Bibić Ž. Ulaganje u mentalno zdravlje. *Eskulap* 2008;3(1-2):114-21.
6. Savićević M. Mentalna higijena. U: Savićević M, ur. Higijena i socijalna medicina. Beograd: Medicinska knjiga; 1969:595-605.
7. Campbell RJ. *Psychiatric dictionary*. 7th ed. Oxford: Oxford University Press; 1996. p. 467.
8. Sherman M. *Mental hygiene and education*. London: Routledge; 1939.
9. Beers C. *A mind that found itself*. Pittsburgh: University of Pittsburgh Press; 1981.
10. Lemkau P, Pavković A. Problemi i zadaci mentalne higijene. Zagreb: Zaštita zdravlja; 1952.
11. Milovanović S. Prvi srpski psihijatri. *Srp Arh Celok Lek* 2006;134(9-10):457-65.
12. Milovanović S, Milovanović D. Razvoj srpske psihijatrije u periodu od srednjeg veka do početka Drugog svetskog rata. *JAMA – Srbija i Crna Gora* 2005;1(3):301-4.
13. Tylden E. Psychology and the maternity unit. *Lancet* 1952; 1:231.
14. Bowlby J. *Materinska briga za dijete i duševno zdravlje*. Zagreb: Zaštita zdravlja; 1953.
15. WHO. *World Health Report 2001. Mental health: new understanding, new hope*. Geneva: WHO; 2001.
16. WHO. *Investing in mental health*. Geneva: WHO; 2003.
17. Lečić-Toševski D, Ćurčić V, Grbeša G, i dr. Zaštita mentalnog zdravlja u Srbiji: izazovi i rešenja. *Psihijatr Danas* 2005;37(1):9-25.
18. Maksimović M, Kocijančić R, Backović D, Ille T, Paunović K. Prilagodavanje i mentalno-higijenska obeležja interno raseljenih adolescenata. *Srp Arh Celok Lek* 2005;133(5-6):266-71.
19. Backović D, Marinković J, Grujučić-Šipetić S, et al. Differences in substance use patterns among youth living in foster care institutions and in birth families. *Drugs Educ Prev Policy* 2006;13(4):341-51.
20. Lečić Toševski D, Dimić S, Pejušković B, et al. Burnout syndrome among primary care physicians: a need for prevention. [abstract] *World Psychiatry Suppl* 2004;3(1):83.
21. Backović D. Izgaranje i premor u profesionalnoj aktivnosti lekara. *Apollineum Medicum et Aesculapium* 2002;1(2-3):53-7.
22. Backović D, Milovanović S, Maksimović M, Latas M. Stres i mentalni zamor u radnom procesu kao problem industrijski razvijenih zemalja. *Engrami* 2000;22(1):39-64.
23. Backović D, Jorga JB, Milovanović S, Paunović K. Esencijalna uloga seleno i centralni nervni sistem. *Engrami* 2002;24(1):39-48.
24. Marinković JM, Backović D, Kocijančić R. Zdravstveno stanje adolescenata bez roditeljskog staranja. *Med Pregl* 2003;56(1-2):22-5.
25. Hovan-Somborac J, Hačko B. Raširenost poremećaja mentalnog zdravlja na području Severnobačkog okruga. *Med Pregl* 2004; 57(11-12):588-91.
26. Naylor AJ. Baby-Friendly Hospital Initiative. Protecting, promoting and supporting breast-feeding in the twenty-first century. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:475-83.
27. Priebe S. Psychiatry in the future. Where is mental health care going? A European perspective. *Psychiatr Bull* 2004;28:315-6.
28. WHO. *Mental health: Policy plans and programs*. Geneva: WHO; 2004.
29. WEHAB Working Group. *A framework for action on health and the environment*. Johannesburg: World Summit on sustainable development; 2002.
30. WHO. *Mental health: global action programme*. Geneva: WHO; 2002.

### Summary

*A century has passed since Klifford Beers published his work »A mind that found itself«. This paper has inspired the shift of mental hygiene towards the prevention of mental disorders and health improvements. At the beginning of this millenium, with much improved scientific knowledge, experience and possibilities, but confronted with new challenges we are observing the tempestuous historical features which have influenced the development of mental health care.*

*Mental health is crucial for the welfare of a society and its individuals, since such disorders are not only the cause of emotional suffe-*

*ring, but they also deteriorate the quality of life, cause alienation and discrimination of an individual. At the same time, they are a great economic burden to the society as they require long-term therapy and often result in poor productivity.*

*In order to decrease the burden of mental disorders it is required to stimulate prevention and improvement of mental health of the population within the framework of national policies, legislation and financing.*

**Key words:** *Mental Health; Quality of Life; Mental Disorders; Health Policy; Health Promotion; Public Health Practice*

Rad je primljen 23. VI 2009.

Prihvaćen za štampu 20. VIII 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:11-12:833-838.

Klinički centar Kragujevac, Kragujevac  
 Klinika za infektivne bolesti<sup>1</sup>  
 Centar za plućne bolesti, Kragujevac<sup>2</sup>

Pregledni članak  
 Review article  
 UDK 616.981.71-07  
 DOI: 10.2298/MPNS1012839G

## LAJMSKA BOLEST – DIJAGNOSTIČKE TEŠKOĆE U INTERPRETACIJI SEROLOŠKIH REZULTATA

LYME BORRELIOSIS – DIAGNOSTIC DIFFICULTIES IN INTERPRETING SEROLOGICAL RESULTS

Olgica GAJOVIĆ<sup>1</sup>, Zoran TODORVIĆ<sup>1</sup>, Ljiljana NEŠIĆ<sup>1</sup> i Zorica LAZIĆ<sup>2</sup>

**Sažetak** – Lajmska bolest je izazvana spirohetom *Borelia burgdorferi sensu lato*. Nastanak specifičnih antitela zavisi od fenotipskih karakteristika borelija, njihove različite antigenske strukture, različite geografske rasprostranjenosti i sposobnosti bolesnika da adekvatno reaguje na infekciju. Imunološki odgovor na *Boreliu burgdorferi sensu lato* javlja se relativno kasno, a kod nekih pacijenata nikada se ne razvije. U ranoj fazi imunološki odgovor bolesnika veoma je sličan imunološkom odgovoru zdrave populacije. Za postavljanje dijagnoze u toj fazi najvažnija je klinička slika, detaljna anamneza i epidemiološki podaci. U kasnijoj fazi većina bolesnika pokazuje reaktivni odgovor imunoglobulinima u G klasi, koji može sve vreme pratiti odgovor imunoglobulinima u M klasi. Specifičnost borelijskih antigena može se dokazati testom *Western blot*. Kod neuroborelioze antitela se mogu stvarati samo intratekalno. Imunoglobulini u G i M klasi mogu perzistirati mnogo godina nakon terapije. Nijedan pozitivan serološki test nije sam za sebe pokazatelj aktivnosti bolesti, bez obzira na titar antitela. Ako nema jasnih kliničkih znakova, prisutnost imunološkog odgovora nije dovoljan za postavljanje dijagnoze. Dijagnoza se mora temeljiti na kliničkim karakteristikama, serološke testove treba koristiti kao potvrdu, a ne za postavljanje dijagnoze.

**Ključne reči:** Lajmska bolest; Borelija burgdorferi; Serologija; Epidemiologija; Imunoglobulini; Dijagnoza; Serološki testovi

### Uvod

Lajmska bolest je multisistemska upalna bolest koju izaziva *Borelia burgdorferi sensu lato* [1]. Glavni prenosioci ove spirohete su krpelji *Ixodes spp. Borelia burgdorferi sensu lato* (u širem smislu) obuhvata tri vrste koje izazivaju bolest kod čoveka: *Borelia burgdorferi sensu stricto* (u užem smislu), *Borelia afzelii* i *Borelia garinii*. U Evropi se nalaze sve navedene vrste koje uzrokuju lajmsku bolest, za razliku od Severne Amerike u kojoj lajmsku bolest izaziva samo *Borelia burgdorferi sensu stricto*. Borelijama lajmske bolesti filogenetski su bliske borelijske vrste: *Borelia valaisiana*, *Borelia lusitaniae*, *Borelia japonica*, *Borelia bissettii* i *Borelia andersonii*, za koje nije dokazano da li su patogene za čoveka [2].

Lajmska bolest se manifestuje širokim spektrom kliničkih manifestacija. Neki klinički oblici, na primer eritema migrans, tako su karakteristični da su sami za sebe dovoljni za postavljanje dijagnoze. Ipak, većina kliničkih oblika nije patognomonična za infekciju borelijama pa su neophodni različiti dijagnostički testovi za potvrdu kliničke dijagnoze [3-5]. Kao i ostala oboljenja izazvana spirohetama, lajmska bolest ima tri stadijuma: rani, intermedijarni i kasni. Pored primene intenzivne antibiotske terapije, više od 80% obolelih progredira iz ranog u kasni stadijum bolesti [1].

### Dijagnostika borelija

Mikrobiološke metode kojima se može dokazati lajmska bolest dele se na direktne i indirektne [6-8]. Direktne dijagnostičke metode obuhvataju kultivisanje uzročnika u odgovarajućim podlogama [6,8], dokazivanje genetskog materijala [9,10] i dokazivanje

borelija u tkivima imunohistohemijskim metodama [11]. Indirektnim metodama ovu infekciju možemo dokazati oređivanjem specifičnih antitela [12] ili dokazivanjem aktiviranih limfocita T [13].

Kultivisanje borelija na hranljivim podlogama je najbolji i jedini siguran dokaz borelijske infekcije, posebno kod atipičnih kliničkih oblika i bolesnika koji ne razvijaju adekvatan, specifičan, imunološki odgovor. Međutim, kultivisanje *B. burgdorferi sensu lato* je veoma složena i dugotrajna metoda (traje 9 nedelja i duže) i može se raditi samo u dobro opremljenim laboratorijama [6,7]. Infekcija borelijama može se dokazati i metodama molekularne biologije određivanjem borelijske dezoksiribonukelinske kiseline (DNK) na hromozomu ili plazmidu najčešće amplifikacijom DNK molekula iz uzoraka kože, odnosno telesnih tečnosti (likvor, serum, urin) [11,14]. Iako je metoda lančana reakcija polimeraze (PCR) mnogo brža od kultivacije, njen nedostatak je što nije standardizovana. Standardizaciju dodatno otežava heterogenost borelija u prirodi. Iako se od ove metode mnogo očekuje, mogući su lažno pozitivni, ali i lažno negativni rezultati. Rezultati PCR moraju se takođe interpretirati u skladu sa kliničkom slikom.

Infekcija borelijama izaziva kod bolesnika specifičan imunološki odgovor stvaranjem specifičnih antitela u klasi imunoglobulina (Ig)M i IgG na različite antigene, tj. na različito prezentovane proteine koji se u toku infekcije mogu menjati. Stvaranje specifičnih antitela zavisi od fenotipskih karakteristika borelija, njihove različite antigenske strukture, različite geografske rasprostranjenosti i sposobnosti bolesnika da reaguje na infekciju [12,15].

U ranoj fazi klinička slika ne mora biti specifična za ovo oboljenje. S obzirom da do imunološkog od-



**Skraćenice**

DNK	– deoksiribonukleinska kiselina
ELISA	– enzimski imuno test
Ig	– imunoglobulin
IFT	– indirektna imunofluorescencija
PCR	– polimeraza lančana reakcija
WB	– <i>Western blot</i> (imunoblot) test

govora dolazi relativno kasno, u ovoj fazi bolesti imunološki odgovor bolesnika može biti sličan imunološkom odgovoru zdrave populacije na tom geografskom području. Rezultati testova za određivanje antitela mogu biti negativni. Obavezno je zato testiranje drugog, parnog uzorka koji treba uzeti u razmaku 4-6 nedelja nakon prvog.

U ranoj fazi oboljenja dijagnoza se mora zasnivati na kliničkoj slici, detaljno uzetoj anamnezi i epidemiološkim podacima [6].

Specifičan imunološki odgovor u kasnoj fazi bolesti retko izostaje i značajan je u dijagnostici oboljenja. S dužinom trajanja infekcije udeo serološki pozitivnih nalaza raste. Većina bolesnika sa aktivnom boreliozom pokazuje značajan titar antitela IgG klase, koje sve vreme može pratiti i odgovor antitela IgM klase. Specifičnost imunološkog odgovora potvrđuje se *Western blot* (WB) testom. Dokaz antitela IgG klase u roku do nekoliko nedelja od moguće ekspanzije upućuje na raniju infekciju.

Kod nekih bolesnika može se sresti postojanje antitela samo u IgM klasi u dužem periodu. Potrebno ih je klinički pratiti. Za potvrdu dijagnoze trebalo bi dokazati prisustvo antitela u IgG klasi. Odgovor samo antitela IgM klase nije siguran pokazatelj nedavne infekcije.

Kod manjeg broja pacijenata i u kasnoj fazi borelioze humani imunološki odgovor može izostati, a može biti i prekinut ranim uvođenjem antibioterapije [9]. Postoje bolesnici koji su slabi reaktori i kod kojih se antitela ne mogu detektovati. Kod nekih pacijenata koji imaju neuroboreliozu antitela se mogu stvarati samo intratekhalno. Kod tih bolesnika uvek treba istovremeno uzimati serum i likvor i odrediti indeks antitela koji se izračunava prema nivou ukupnih proteina ili imunoglobulina iz istih uzoraka seruma i likvora. Formula za izračunavanje indeksa je:

$$\text{IgG indeks} = \frac{\text{Bb IgG (likvor)} : \text{Bb IgG (serum)}}{\text{IgG (likvor)} : \text{IgG (serum)}}$$

(Bb IgG = antitela IgG za *B. burgdorferi*)

Za potvrdu intratekhalnih antitela IgG indeks mora biti veći od 1. Prema istom postupku može se izračunati indeks antitela IgM klase.

Prema nekim autorima nakon antibiotske terapije titar antitela pada postepeno i sporo [1,14,16]. Dokazano je da titar antitela IgM i IgG klase može perzistirati i mnogo godina nakon terapije [17]. Ako dođe da značajnog porasta titra antitela uz pojavu novih simptoma, može se razmišljati o ponovnom uvođenju terapije radi moguće reinfekcije, ali i reaktivacije [14].

Reaktivni odgovor antitela na antigene Borelije burgdorferi moguć je i kod pacijenata s autoimunim oboljenjima (juvenilni reumatoidni artritis, reumatoidni artritis, sistemski eritemski lupus). Određeni nivo antitela može se takođe javiti zbog nespecifične poliklonal-

ne aktivacije limfocita B, npr. u infekciji *Epstein-Barr* virusom, *Citomegalo* virusom. Moguće su ukrštene reakcije antitela koja nastaju kod infekcija *Treponemom pallidum*, oralnim treponemama, drugim vrstama borelija, rede leptospirom, čak i ešerihijom i hemofilusom, koje nastaju zbog zajedničkih antigena između različitih vrsta bakterija.

Specifična antitela klase IgM i IgG koja nastaju nakon infekcija *Boreliom burgdorferi sensu lato* mogu se određivati testovima indirektno imunofluorescencije (IFT), enzimskim imunotestovima (ELISA), imunoblot testom (*Western blot*), ili testovima hemaglutinacije [9,18]. Serološki testovi nisu standardizovani. Njihova specifičnost i osetljivost je različita. Testovi se razlikuju prema vrsti borelije, odnosno soju unutar vrste od koga se sprema antigen, načinu pripremanja antigena i metode testiranja (ELISA, IFT, WB) [11,12]. Ukoliko postoje mogućnosti trebalo bi kombinovati dva različita serološka testa a potom uraditi WB, pošto različiti testovi imaju različitu osetljivost za pojedine faze imunološkog odgovora u toku ovog oboljenja.

ELISA testovima se mnogi nedostaci prevazilaze i oni se sve češće primenjuju. Ovim testovima koji kao antigen sadrže rekombinantne antigene specifične za Boreliju burgdorferi moguće je postići 100% specifičnost uz visoku osetljivost i izbeći lažno pozitivne i unakrsne reakcije. Osetljivost detekcije IgM antitela kreće se od 35% do 81%, a za IgG antitela od 46% do 92% [5, 6,19]. Specifična antitela IgM klase mogu se dokazati kod oko 50% pacijenata posle 2 do 4 nedelje nakon primarne infekcije, ali rana primena antibiotika može da odloži ili inhibira ovaj odgovor [16]. U toku eritema migrans obično izostaje imunološki odgovor. Antitela IgG često se mogu detektovati doživotno.

**Interpretacija seroloških rezultata**

Rezultati seroloških testiranja se interpretiraju kao reaktivni (pozitivni) ako je njihova vrednost iznad „normalne granice”, tj. granične vrednosti testa (tzv. *cut-off* vrednosti). Granična vrednost testa se obično temelji na rezultatima dobijenim ispitivanjem 95% zdrave populacije. Prema tom kriterijumu dozvoljeno je da oko 5% zdravih pojedinaca ima pozitivan serološki rezultat bez obzira na postojanje infekcije. To podrazumeva da ako se testiranje izvede dovoljno često i osobe koje nemaju lajm boreliozu imaće bar jedan pozitivan ili granični rezultat. Smanjenje granične vrednosti testa dovelo bi do veće osetljivosti testa i do proglašavanja mnogih nespecifičnih imunoloških reakcija lažno pozitivnim [11]. Specifičnost testa odnosi se na broj osoba koje nisu bolesne i koje imaju negativan rezultat testa. Pozitivan test kod ovih osoba interpretira se kao lažno pozitivan. Pri interpretaciji rezultata seroloških testova s visokom osetljivošću i specifičnošću, koji se koriste u dijagnostici lajmske bolesti, obavezno treba uzeti u obzir seroprevalenciju na određenom području. U populacijama s niskom prevalencijom bolesti, testovi će imati nisku pozitivnu predikativnu vrednost, tj. verovatnoću da rezultat testa pokazuje stvarnu bolest. Tako će u područjima prevalencije od 10% pozitivna predikativna vrednost

biti oko 51,4%, a negativna predikativna vrednost 99,4%. To znači da negativan rezultat seroloških testova s velikom sigurnošću isključuje lajmsku bolest, dok je verovatnost ove infekcije kod pozitivnog serološkog odgovora znatno niža [11,17]. U ranoj fazi akutne bolesti, kada se imunološki odgovor još nije razvio, negativan serološki rezultat treba oprezno interpretirati.

Prema preporukama *Centers for Disease Control* (CDC) u Severnoj Americi sve granične i pozitivne rezultate EA ili IFA treba potvrditi WB testom [12,15]. WB je metoda koja pokazuje specifičnu reakciju vezivanja antitela za određene proteine borelija. Prema kriterijumima Centra za kontrolu zaraznih bolesti za interpretaciju pozitivnog nalaza antitela u IgM klasi potreno je dokazati prisustvo reakcije na barem dva od predložena tri proteina. Za potvrdu pozitivnog nalaza antitela IgG klase potrebno je dokazati reakciju na najmanje 5 od predloženih 10 proteina. Reaktivnost samo jednog specifičnog proteina u testu WB nije pozitivan nalaz.

Kako su sojevi *Borelie burgdorferi sensu lato* iz Evrope patogeni za čoveka mnogo heterogeniji od patogenih sojeva iz SAD, predloženi su drugi kriterijumi interpretacije nalaza WB testa za Evropu:

- dokaz za antitela IgG klase je reakcija na najmanje 2 proteina od ponuđenih 10.
- dokaz za antitela IgM klase je reakcija na najmanje 1 protein od ponuđenih 3.

### Dijagnostički problemi

Osnovni problem dijagnostike lajmske bolesti je potcenjivanje i precenjivanje dijagnoze.

Smatra se da je problem potcenjivanja dijagnoze manji od precenjivanja. Mnogi su primeri neprepoznavanja ovog oboljenja i pripisivanja karakteristične simptomatologije drugim entitetima. Precenjivanje dijagnoze često povlači za sobom nepotrebnu antibiotsku terapiju.

Pri interpretaciji seroloških rezultata potrebno je pridržavati se određenih karakteristika lajmske bolesti. Siga [11] je probleme dijagnostike sažeo u sledećem:

Antitela za *B. burgdorferi* mogu se detektovati dugo nakon što je lajm borelioza izlečena. Dugotrajno praćenje koje se zasniva samo na serološkim testovima može često krivo usmeriti dijagnozu.

Rezultate određivanja antitela IgM klase treba pravilno koristiti samo za ranu dijagnostiku. Prisustvo ovih antitela je znak skorije izloženosti, a ne znak aktivne infekcije. Ova antitela mogu perzistirati dugo nakon završetka terapije odgovarajućim antibioticima.

Kod pacijenata sa kasnim manifestacijama lajmske bolesti, pozitivan serološki odgovor se dokazuje gotovo uvek. Mada postoje osobe koje ne razvijaju imunološki odgovor na Boreliju burgdorferi, seronegativnost pacijenata s navodnom kasnom fazom ove bolesti povećava sumnju u pravilno postavljenu dijagnozu.

Pozitivan serološki odgovor na *B. burgdorferi* ne dokazuje prisustvo bolesti. Pacijenti sa ranijom lajmskom bolesti mogu imati dugotrajno pozitivan imunološki odgovor ili se može raditi o lažno pozitivnim rezultatima, a sadašnji problemi ne moraju biti povezani s infekcijom borelijom.

Najčešće korišćenim testom ELISA mogu se detektovati antitela koja se stvaraju na proteine drugih mikro-

organizama. Lažno pozitivan rezultat ELISA testa je relativno čest. Sve granične rezultate treba potvrditi WB testom.

Parni uzorci seruma treba da se testiraju uvek zajedno u istim uslovima i istim laboratorijama.

Određivanje specifičnih antitela u likvoru pruža dokaz o lokalnoj upali moždanih opni i treba ga interpretirati u poređenju sa rezultatima istovremeno uzetog seruma testiranog u istim uslovima, te izračunavanjem indeksa antitela.

Rezultate serološkog testa treba interpretirati poznavajući kriterijume za „pozitivan” ili „reaktivan” rezultat.

Nijedan do sada dostupan serološki test ne može razlikovati reaktivnost antitela koja je nastala u akutnoj infekciji od perzistiranja antitela kod osoba bez aktivne infekcije.

Neke od dilema u vezi sa ovim problemom još su prisutne:

- Atipične manifestacije lajmske bolesti su mnogo češće nego što smatraju stručnjaci;
  - Hronična lajmska bolest može izazvati širok i do sada nepotpuno opisan (možda neograničen) spektar kliničkih manifestacija;
  - Mnogi pacijenti imaju ozbiljne simptome, ali izostaju objektivni klinički znaci bolesti;
  - Mnogi simptomi i znaci ove infekcije su karakteristični i dovoljni za postavljanje dijagnoze;
  - Negativan rezultat serološkog testa nema bitnog značaja u dijagnostici;
  - Pozitivan serološki rezultat sigurno potvrđuje dijagnozu ako je u korelaciji sa kliničkim manifestacijama;
  - *Screening* ELISA je dovoljan test za otkrivanje atipičnih slučajeva;
  - Standardna antibiotska terapija ima samo prolazan značaj;
  - Značajan broj svih kliničkih slučajeva borelioze ostaje neizlečen. Antibioticima se mikroorganizmi nikada ne eradiciraju već samo dolazi do remisije bolesti;
  - Izostanak odgovora na antibiotsku terapiju dosta je čest kod pacijenata sa hroničnom infekcijom.
- Za pravilno postavljanje dijagnoze neophodno je pridržavati se sledećih važnih činjenica:
- Klinička slika bolesti relativno je dobro definisana. Iako postoje neke ređe kliničke manifestacije smatra se da se u malom broju slučajeva mogu dokazati kao borelioza i mogu biti samo slučajno podudarne;
  - Prava borelioza je povezana s objektivnim kliničkim znacima i laboratorijskim nalazima;
  - Serološki testovi su korisni za dijagnostiku samo ako su u korelaciji sa kliničkim nalazom;
  - Standardna antibiotska terapija obično je važna u lečenju bolesti i prevenciji progresije;
  - Letalitet od ovog oboljenja je redak i obično slabo dokumentovan i često je komplikacija uzrokovana drugim pratećim oboljenjima;
  - Prirodan tok lajmske bolesti, čak i rane faze, može trajati dugo, sa nespecifičnim simptomima. Do nastanka kasnih manifestacija mogu proći godi-

ne. Kod nekih pacijenata mogu ostati rezidualna oštećenja;

– Većina kliničkih znakova i simptoma lajmske bolesti, osim eritema migrans nije patognomonična za borelije, što nameće potrebu kompletnog sagledavanja problema diferencijalne dijagnoze ovog kliničkog entiteta.

### Zaključak

Nijedan pozitivan serološki test nije sam za sebe pokazatelj aktivnosti bolesti, bez obzira na visinu titra antitela. Ako nema jasnih kliničkih znakova, prisutnost reaktivnog odgovora antitela nije dovoljan za postavljanje

dijagnoze lajmske bolesti. Reaktivni specifični imunološki odgovor može biti samo znak ranije izloženosti *B. burgdorferi sensu lato*, a ne znak aktivne bolesti. Kod takvih osoba moguće su reinfekcije, kao i reaktivacije kod bolesnika s preležanom lajmskom bolešću.

Sve dok se ne standardizuju laboratorijski testovi, serološki rezultati moraju se oprezno interpretirati. Dijagnoza lajmske bolesti mora se temeljiti na osobenostima kliničke slike i geografskoj raširenosti, sagledavanju problema diferencijalno- dijagnostički i pravilnom interpretacijom laboratorijskih nalaza. Serološke testove treba koristiti kao potvrdu, a ne za donošenje konačne dijagnoze („serološka dijagnoza”).

### Literatura

1. Steer AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 2003;345:115-25.
2. Burgdorfer W. Arthropod-borne spirochetoses: a historical perspective *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;20:1-5.
3. Evans J. Lyme disease. *Curr Opin Rheumatol* 2001;11:281-8.
4. Nadelman RB, Wormser GP. Lyme borreliosis. *Lancet* 1998;352:557-65.
5. Berger BW. Current aspects of Lyme disease and other *Borrelia burgdorferi* infections. *Dermatol Clin* 2005;15:247-55.
6. Strle F, Nelson JA, Ružić A, Picken RN. European Lyme borreliosis: 231 culture-confirmed cases involving patient with erythema migrans. *Clin Infect Dis* 2002;23:61-5.
7. Huppertz HI, Standeart SM, Plotkin SA. Incidence of Lyme borreliosis in the Würzburg Region of Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:697-703.
8. Preac-Mursic V, Wilske B. European *Borrelia burgdorferi* isolated from humans and ticks. Culture conditions and antibiotic susceptibility. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A* 1999;263:112-8.
9. Tilton RC, Rayan RW. The laboratory diagnosis of Lyme disease. *J Clin Immunoassay* 2003;16:208-14.
10. Lebech AM, Hansen K. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in urine samples and cerebrospinal fluid samples from patients with early and late neuroborreliosis by polymerase chain reaction. *JCI Microbiol* 2002;30:1646-75.
11. Hamer B. Visualization of *Borrelia burgdorferi sensu lato* by fluorescence in situ hybridization on whole-body sections of *Ixodes ricinus* ticks and gerbil skin biopsies. *Microbiology* 2006;147:1425-36.
12. Goossens HAT, Nohlmans MKA. Evaluation of fifteen commercially available serological test for diagnosis of Lyme borreliosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:551-60.
13. Dressler F. The cell proliferation assay in the diagnosis of Lyme disease. *Ann Intern Med* 2001;115:533-46.
14. Schmidt BL. PCR in laboratory diagnosis of human *Borrelia burgdorferi* infections. *CI Microbiol Rev* 1999;10:185-201.
15. Hofman H. Lyme borreliosis: problems of serological diagnosis. *Infection* 2006;24:470-2.
16. Weber K. Aspects of Lyme borreliosis in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;20:6-13.
17. Magneralli LA. Current status of laboratory diagnosis for Lyme disease. *Am J Med* 1999;98:10-4.
18. Tugwell P, Dennis DT, Weinstein A. Laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease. *Ann Intern Med* 2001;127:1109-23.
19. Cimmino MA. Relative frequency of Lyme borreliosis and of its clinical manifestation in Europe. *Infection* 1999;26:298-300.

### Summary

#### Introduction

*Lyme borreliosis is a multi-systemic disease caused by spirochete Borrelia burgdorferi sensu lato. The specific response is influenced by phenotypic characteristics of Borrelia, different antigen structure, their different geographic distribution, and the patient's capability to react to the infection. The immune response to Borrelia burgdorferi sensu lato develops relatively late, whereas in some patients it never develops. The immune response in the early phase of Lyme borreliosis is very similar to the one of healthy population.*

#### Diagnosis of borrelia

*Clinical manifestation, detailed anamnesis and epidemiological data are crucial for making the diagnosis. The majority of patients in the late phase of Lyme borreliosis have IgG antibody response, which could be followed by IgM also throughout this period of time. The number of serologically positive findings increases with the duration of the infection. Specific borrelial antigens can be detected by a Western blot test. In patients with neuroborreliosis, antibodies could be synthesized only intrathecally. IgG and IgM antibody response can persist for many years after the treatment. There is no positive*

*serological test, which could be the indicator of the disease activity on its own; even if it demonstrates high antibody titre. If there are no clinical signs of Lyme borreliosis, the diagnosis of Lyme borreliosis should be primarily based on clinical findings, and serological results should be used only to confirm but not to make the diagnosis of Lyme borreliosis. Specific antibodies from the IgM class can be proved in about 50% of patients, 2 to 4 weeks after the onset of primary infection, but an early administration of the antibiotics can postpone or inhibit that response.*

#### Interpretation of serological results

*When interpreting the serological test results with high level of sensitivity and specificity used for making diagnosis of lyme borreliosis, it is necessary to take into consideration the seroprevalence in a certain region. In the population with a low prevalence of the disease, the tests will have a low positive predicative value, i.e. the probability of indicating the real disease will be lower. According to the recommendations given by the Centre for Disease Control in North America, all extreme and positive results of EA and IFA are to be confirmed by a Western blot test.*

**Diagnostic problems**

*The main problem in making diagnosis of lyme borreliosis is underestimation and overrating of the diagnosis. Not a single positive se-*

*rologic test is the indicator of the disease activity on its own, regardless of the antibodies titre level, when clear clinical signs are scarce.*

**Key words:** *Lyme Disease; Borrelia burgdorferi; Serology; Epidemiology; Immunoglobulins; Diagnosis; Serologic Tests*

Rad je primljen 17. VI 2009.

Prihvaćen za štampu 14. V 2010.

BIBLID.0025-8105:(2010);LXIII:11-12:839-843.





## STRUČNI ČLANCI PROFESSIONAL ARTICLES

Opšta bolnica Subotica  
Odeljenje ortopedске hirurģije i traumatologije<sup>1</sup>  
Klinički centar Vojvodine, Novi Sad  
Klinika za ortopedsku hirurģiju i traumatologiju<sup>2</sup>

Stručni članak  
Professional article  
UDK 616.75-089.843-036.8  
DOI: 10.2298/MPNS1012845R

### REKONSTRUKCIJA PREDNJEG UKRŠTENOG LIGAMENTA POMOĆU DVE RAZLIČITE TEHNIKE

#### RECONSTRUCTION OF ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT BY USING TWO DIFFERENT TECHNIQUES

Vladimir RISTIĆ<sup>1</sup>, Srđan NINKOVIĆ<sup>2</sup>, Vladimir HARHAJI<sup>2</sup>, Milan STANKOVIĆ<sup>2</sup>,  
Dragan SAVIĆ<sup>2</sup> i Miroslav MILANKOV<sup>2</sup>

**Sažetak** – Kada se govori o rekonstrukcijama prednjeg ukrštenog ligamenta, savremena stručna literatura je najviše fokusirana na: izbor kalema – tetive pregibača potkolenice (hemstring) ili kost–ligament čašice–kost, njegov položaj, tenziju i fiksaciju. Kost–hemstring–kost predstavlja usavršeni kalem koji, zbog čvršće fiksacije, sadrži komprimovanu spongioznu kost na svojim krajevima. Cilj studije je poređenje rezultata operativno lečenih pacijenata navedenim kalemima, dve godine nakon rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta. Uzorak je činilo 55 pacijenata, podeljenih u dve grupe prema izboru kalema (kost–ligament čašice–kost i kost–hemstring–kost). Prosečni postoperativni rezultati prema Lysholmovoј bodovnoj skali nisu ukazali na statističku značajnost razlike između grupa (94:93), kao ni artrometrijska merenja Lachman testa (2,0:2,1). U grupi kost–hemstring–kost registrovano je više odličnih rezultata, ali i tri nezadovoljavajuća, te je grupa sa kost–ligament čašice–kost kalemom imala ujednačenije rezultate i više odličnih i dobrih rezultata prema standardizovanoј skali međunarodnog obrasca za ligamente kolena (100% u odnosu na 91%). Registrovan je i statistički bolji rezultat *Tegner* skora kod kost–ligament čašice–kost kalema (8,6 naspram 7,1), pretežno zbog činjenice da je u toј grupi bilo više aktivnih sportista. Izbor kalema je manje važan parametar u odnosu na njegov položaj, fiksaciju i tenziju.

**Ključne reči:** Prednji ukršteni ligament; Ortopedske procedure; Rekonstruktivne hirurģske procedure; Kost–ligament čašica–kost kalem; Tetive + transplantacija

#### Uvod

Povrede prednjeg ukrštenog ligamenta (LCA) predstavljaju značajan epidemiološki problem u svetu, posebno zbog činjenice da se najčešće povređuje mlada, sportski i radno aktivna populacija [1]. U poslednjih pet godina se udvostručio broj godišnje registrovanih slučajeva i broj izvršenih rekonstrukcija LCA [1]. Zbog činjenice da se neoperativnim lečenjem ovih povreda ne postižu adekvatni rezultati [1], adekvatan izbor lečenja je hirurģski, naročito kod mladih ljudi, aktivnih sportista i rekreativaca.

Za rekonstrukciju prednjeg ukrštenog ligamenta kolena, u današnje vreme, najviše se koriste: čašična veza sa svojim koštanim pripojima (KTK) [1,3] i tetive poluzilastog i vitkog mišića (*m. semitendinosus* i *m. gracilis*) [1-3]. KTK kalem predstavlja zlatni standard poslednjih dvadesetak godina, ali zbog njegovih potencijalnih komplikacija u smislu oštećenja ekstenzornog aparata [4], preloma čašice [5], pucanja čašičnog ligamenta [6] i bola u kolenu na mestu uzimanja kalema [3], sve više se koriste tetive poluzilastog i vitkog mišića. Međutim, nedostaci ovog kalema su: proširenje koštanih tunela [2], slabija fiksacija kalema [3] i ograničenje fleksije potkolenice [2].

Svaka od ovih operativnih tehnika rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta ima svoje prednosti i nedostatke, te je cilj ovog rada da na našem uzorku

pacijenata analiziramo i uporedimo rezultate rekonstrukcija prednjeg ukrštenog ligamenta kolena, primenom kalema od čašične veze i poluzilastog i vitkog mišića.

#### Materijali i metode

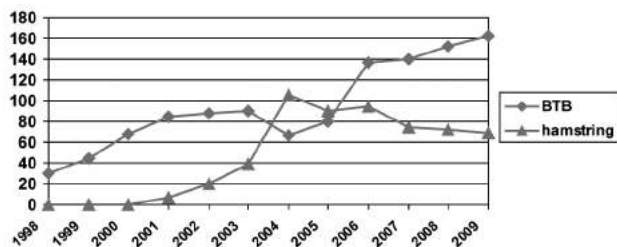
U periodu 1994–2010. godine, u Kliničkom centru Vojvodine, izvršeno je skoro 2 000 rekonstrukcija LCA, korišćenjem KTK kalema kod dve trećine, a tetivama poluzilastog i vitkog mišića kod trećine pacijenata (**Grafikon 1**). Ovom studijom je obuhvaćeno 55 pacijenata, koji su podeljeni u dve grupe:

- A grupa obuhvatila je 20 pacijenata, sa KTK kalemom (kost–tetiva čašice–kost) i
- B grupa sa 35 pacijenata, kod kojih je kalem sadržao tetive poluzilastog i vitkog mišića sa komprimovanom spongioznom kosti na krajevima, tj. kost–hemstring–kost (KHK) kalem [7].

Među grupama preoperativno nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na: životno doba pacijenata, lateralnost kolena i udruženih lezija meniskusa i hrskavice (**Tabela 1**). Postojala je statistički značajna razlika u polnoj strukturi i nivou sportskih aktivnosti pacijenata, jer je u grupi A bilo više muškaraca i aktivnih sportista (čak 80% registrovanih takmičara u sportskim klubovima) (**Tabela 1**).

## Skraćenice

- LCA – *Ligamentum Cruciatum Anterior*  
 KTK – kost–tetiva–kost  
 KHK – kost–hemstring–kost  
 IKDC – *International Knee Documentation Committee*



**Grafikon 1.** Artroskopski asistirane rekonstrukcije LCA različitim kalemima u Kliničkom centru Vojvodine

**Graph 1.** Reconstructions of ACL performed with different grafts at the Clinical Centre of Vojvodina

**Tabela 1.** Polna, starosna, sportska struktura pacijenata i prisustvo udruženih lezija meniskusa i hrskavice kolena među grupama

**Table 1.** Patients' structure by sex, age, sports activity and the presence of associated lesions of meniscus and cartilage

Grupa	Br. pac.	Starost	Pol	Lateralnost	Sportisti	Lezija	Hondro-			
Group	No.	(god.)	Sex	Side	aktivni/	menisku-	malacija			
	patients	prosek	M Ž(F)	D	L	sa	3,4.			
		Age/	Right	Left	Active	Lesions	stepena			
		average			athletes/	of menis-	Chondro-			
					recreatio-	cus	malacia			
					nists		Grade III/			
							IV			
KTK	20	20-33	20	0	9	11	16	4	9	4
BTB		26,1								
KHK	35	19-44	23	12	18	17	10	25	17	7
BHB		28,6								

BTB – bone-tendon-bone/BHB – bone-hamstring-bone

Pre operacije nije postojala značajna razlika među grupama prema: prosečnom *Lysholm-Gillquist* skoru [8] (60,6:56,0), kao ni prosečnoj, artrometrijski izmerenoj, razlici prednjeg pomeranja golenjače povređenog u odnosu na nepovređeno koleno [9] (u obe grupe 7,8 mm). Značajna razlika među grupama registrovana je u odnosu na Tegnerovu skalu aktivnosti [10] (3,1 u KTK grupi naspram 1,7 u grupi KHK).

Studijom nisu obuhvaćeni pacijenti koji su imali: udružene povrede drugih ligamenata kolena, otvorene hrskavice rasta, sveže oštećen prednji ukršteni ligament (kada je od povrede do operacije prošlo manje od 30 dana), povrede drugog kolena, prethodne operacije ligamenata kolena, kao i retki koji nisu u potpunosti sproveli preporučeni rehabilitacioni protokol.

Operacije su izvršene u opštoj ili regionalnoj anesteziji, u beskrvnom operativnom polju. U grupi A, posle kožne incizije dužine oko 10 cm, na prednjoj strani kolena, uziman je KTK kalem koji se sastojao iz srednje trećine čašičnog ligamenta, sa koštanim pripojima. U grupi B KHK kalem posle incizije kože dužine oko 4 cm u predelu pripoja u obliku gušćije noge (*pes anserinus*) tenotomom su uzimane tetive polužilastog i vitkog mišića, sa pokosnicom. Asistent je pristupao obradi kalema, do promera najčešće 8–9

mm, uz upotrebu tri šavnja materijala. Kalem je presa-vijan tri puta i sadržao je na krajevima prošivenu spongiozu sa golenjače (kost–hemstring–kost). KTK kalem, promera 10 mm, obrađivan je šavnim materijalom i žicom na krajevima.

Za to vreme operater je vršio artroskopiju kolena, inspekciju ostataka ligamenata, i eventualnih udruženih meniskalnih i hondralnih lezija. Ukoliko su postojale povrede meniskusa, načinjeno je delimično odstranjenje, a ostaci prednjeg ukrštenog ligamenta su potpuno uklonjeni. Potom je načinjen tunel u golenjači, uz pomoć vodiča. Igla vodilja je uvođena pod uglom od 55 stepeni u odnosu na zglobnu površinu. Anatomski orijentir za izlaz igle bilo je mesto između prednje ivice spoljašnjeg meniskusa i zadnjeg ukrštenog ligamenta. Ispravna pozicija igle vodilje je proveravana opružanjem kolena. Tunel u butnoj kosti, prečnika 8–10 mm, pravljen je kroz anteromedijalni portal, pri fleksiji kolena pod uglom od 120 stepeni sa tačkom ulaska na oko 10–11 h za desno koleno i 1–2 h za levo. Posle pozicioniranja, kalem je u koštanom kanalu butne kosti fiksiran kanuliranim metalnim zavrtnjem (Grujić & Grujić, Novi Sad, Srbija). Potom je provereno da li postoji kontakt sa koštanim delovima međukondilarnog useka (*impigement*) i izvršena fiksacija donjeg dela kalema istim kanuliranim metalnim zavrtnjem, sa kolonom savijenim 15–20 stepeni, pri tenziji od oko 80 N. Postavljani su drenovi, a operativna rana je zatvarana po slojevima.

Pacijenti su preventivno dobijali antibiotike (amp. Longacef 2 g i amp. Gentamicin 120 mg, oba na 12 h), preoperativno i 3 dana postoperativno. Antikoagulantna terapija nije rutinski sprovedena. U procesu rehabilitacije korišćen je modifikovani Shelbournov protokol [12].

Isti hirurrg je izvršio sve rekonstrukcije LCA, a evaluaciju rezultata vršio je autor koji nije iz iste ustanove. Procena rezultata izvršena je prosečno 2 godine nakon operacije (18–30 meseci), primenom bodovnih skala Tegner [10] i *Lysholm-Gillquist* skor [8], standardizovanom skalom međunarodnog obrasca za ligamente kolena (IKDC) [11], funkcionalnim testovima (*Lachman* i *pivot shift*) i merenjem prednjeg pomeranja golenjače artrometrom [9].

Rezultati su statistički obrađeni, te grafički i tabelarno prikazani u daljem tekstu.

## Rezultati

Na osnovu *Lysholm*ove bodovne skale [8], u obe grupe pacijenata postoperativno su značajno redukovane subjektivne tegobe u odnosu na preoperativni nalaz, a prosečni postoperativni rezultati među grupama nisu ukazali na statistički značajnu razliku (93,9:92,7 u korist KTK) (Tabela 2).

Artrometrijski objektivnim merenjem razlike prednjeg pomeranja golenjače (*Lachman* test), između povređenog i nepovređenog kolena, postoperativni rezultati ukazuju na značajno smanjenje u odnosu na preoperativne vrednosti u obe grupe ( $p < 0,05$ ). Među grupama nije registrovana statistički značajna

**Tabela 2.** Prosečni postoperativni rezultati u grupama i statistička značajnost

**Table 2.** Average postoperative results in groups and statistically significant difference

	KTK	KHK	t-test
	BTB (hemstring) Postoperativna razlika/Postoperative significant difference		
Tegner score	8,6	7,1	p < 0,05
Lysholm score	93,9	92,7	p > 0,05
Artrometar/Arthrometer (mm)	2	2,1	p > 0,05
IKDC rezultati/IKDC results (%)			
odlični/excellent	65%	77%	
dobri/good	35%	14%	p < 0,05
nezadovoljavajući/unsatisfactory	0%	9%	

IKDC – International Knee Documentation Committee

razlika (2 mm u grupi KTK, naspram 2,1 mm u grupi KHK) (Tabela 2). Prednje pomeranje golenjače preko 3 mm registrovano je kod dva (10%) pacijenta u grupi KTK i šest (17%) u grupi KHK. Registrovan je samo jedan slučaj (2% pacijenata) pozitivnog postoperativnog pivot shift testa i to u grupi KHK.

Analizom rezultata IKDC standarda [11] (Tabela 2), na celokupnom uzorku pacijenata, zabeleženo je ukupno: 40 odličnih rezultata (13 u grupi KTK, 27 u KHK grupi), 12 dobrih (7 KTK, 5 KHK) i 3 loša. Svi loši su registrovani u grupi KHK, te je KTK grupa imala statistički značajno više zadovoljavajućih rezultata (100% naspram 91%). Ukupno 95% pacijenata našeg uzorka spada u grupu odličnih i dobrih rezultata.

Ukupni preoperativni rezultati Tegnerove bodovne skale aktivnosti [10] na našem uzorku od 55 pacijenata kretao se 0-7, uz srednju vrednost 2,25. Postoperativni rezultati kretali su se 3-10, sa srednjom vrednošću 7,62. Statistički su značajno bolji rezultati (p<0,05) zabeleženi u grupi pacijenata sa KTK kalemom (8,6 naspram 7,1).

Od 55 pacijenata, 45 (81,8%) se u istoj ili značajnijoj meri vratilo aktivnostima u odnosu na stanje pre povrede. Aktivnost je smanjilo sedam pacijenata (12,7%). Dve godine nakon operacije, tri pacijenta prekinuli su sportske aktivnosti (5,4%): dva u grupi KHK i jedan u grupi KTK. Prvi trening, na našem uzorku sportista kretao se u intervalu 2,5-8 meseci posle operacije, sa prosečnom vrednošću od 4,5 meseci. Povratak sportskim aktivnostima u punom obimu (na takmičenjima) dogodio se u intervalu 4-10 meseci nakon operacije, prosečno nakon 6,5 meseci.

## Diskusija

Zlatni standard rekonstrukcije LCA dugo vremena bio je KTK kalem, čije su prednosti: prosečno izmerena sila kidanja oko 2 300 N, a čvrstina 620 N/mm [13], kao i mogućnost rigidne fiksacije njegovih koštanih krajeva [14]. Pored čašične veze, za rekonstrukciju LCA koriste se i mnogobrojne druge strukture, ali u poslednje vreme zbog: odličnih rezultata, lakoe uzimanja kalema i smanjenog bola na mestu uzimanja kalema, upotrebljavaju se tetive polužilastog i vitkog mišića [2,14,15]. Uzimanje samo jedne

od navedenih tetiva je retka pojava, jer deblja tetiva polužilastog mišića ima samo 75% snage LCA, a vitkog jedva 49% [14], te se pri obradi kalema koriste više puta presavijene obe tetive. Prosečno izmerena sila kidanja ovako obrađenog kalema je veoma visoka, čak 4 108 N [15]. Nedostatak kalema od tetiva polužilastog i vitkog mišića, u usporenom urastanju u načinjenom koštanom tunelu golenjače i butne kosti, kompenzovali smo postavljanjem delova spongioze, uzete sa golenjače, na krajevima KHK kalema, da bi fiksacija bila čvršća [14,15].

Među posmatranim grupama pacijenata nije postojala značajnija razlika u prosečnom životnom dobu, ali jeste u nivou sportskih aktivnosti. Naš stav je bio da ženama i rekreativcima oba pola rekonstrukcija LCA bude vršena kalemom tetiva polužilastog i vitkog mišića, a kod aktivnih sportista izbor kalema je predstavljao KTK. Nije registrovana ni značajnija razlika u lateralnosti kolena. U uzorku su dominirali sportisti muškog pola.

Položaj kalema značajno utiče na rezultat operacije, te treba težiti smeštanju kalema u anatomske položaj prednjeg ukrštenog ligamenta [16]. Tunnel u butnoj kosti se postavlja između 10-11 h, čime je uočena i bolja rotatorna stabilnost [14]. Idealno bušenje kanala u golenjači vrši se uz pomoć ciljača na oko 55 stepeni od osovine, pri čemu kalem ne sme da dodiruje interkondilarni usek [16].

Odgovarajuća tenzija kalema još uvek nije definisana, jer previše ili premalo zategnuti kalemi nedovoljno stabilizuju koleno [14,18,19]. Tenzija zavisi od dužine i vrste kalema. Prezategnuti kalem može za posledicu da ima otežanu postoperativnu pokretljivost kolena, što vodi ka oštećenju hrskavice, ukočenosti zgloba i oštećenju kalema (rerupturi) [14]. Za KTK kalem je potrebna manja tenzija nego kod KHK, jer je dužina čašične veze manja (zbog sadržaja koštanih pripoja), a i ovaj ligament je snažniji od tetiva polužilastog i vitkog mišića [14]. Savremeni pristup ilustruje da je tenzija od 80 N najpogodnija [18,19], što je bio slučaj i na našem uzorku.

Za fiksaciju smo koristili tupe zavrtnje (RCI, *round interference srew*). Prilikom fiksacije nije bilo oštećenja kalema, niti smo registrovali kasnija pomeranja zavrtnja izvan kanala. Fu i saradnici [20] smatraju da čvrsta fiksacija kalema LCA predstavlja jedan od najvažnijih faktora koji utiče na dugoročni uspeh rekonstrukcije LCA, posebno kada se koriste tetive polužilastog i vitkog mišića. Fiksacija kalema, a ne snaga samog kalema, predstavlja glavni problem. Fiksacija u golenjači se smatra problematičnijom od iste u butnoj kosti, te predstavlja slabu tačku ove metode. Razloge za to Brand i saradnici [21], kao i Stadelmeier i saradnici [22] nalaze u silama koje deluju na kalem u paralelnom pravcu sa tunnelom i slabijem kvalitetu kosti metafize golenjače, u odnosu na butnu kost. Studije koje su upoređivale različite metode fiksacije kalema hemstringa, imale su kontroverzne rezultate. Dok su Magen i saradnici [23] zaključili da je metoda WasherLoc (Arthrotek) obezbeđivala značajno manje proklizavanje kalema u tunelu golenjače, u poređenju



sa titanijumskim interferentnim zavrtanjima, Giurea i saradnici [24] su došli do suprotnih zaključaka. Što se tiče interferentnih zavrtanja, drugi autori [24-26] smatraju da snaga fiksacije kalema hemstringa zavisi od: gustine kosti, mesta insercije, geometrije i kvaliteta zavrtanja. U toku prvih 6 nedelja nakon ugradnje, tetivno tkivo kalema urasta u tunel golenjače slabije nego koštano tkivo KTK kalema. Zbog toga fiksacija KHK kalema mora biti jača od KTK [20], te je pojačano interesovanje za razvoj novih operativnih tehnika koje bi popravile ovu slabost i omogućile agresivniju rehabilitaciju pacijenata [27]. Jedan od načina postizanja maksimalnog kontakta tetiva i koštanog tunela je postavljanje koštanog tkiva u sam kalem [7,25]. Sadržajem komprimovane spongioze u kalem, tj. kost-hemstring-kost metodom, postiže se veći kontakt kalema u tunelu golenjače, a inicijalna fiksacija interferentnim zavrtanjima je jača, što smo koristili u grupi KHK naših pacijenata. Ovom procedurom su se smanjile mane, a zadržale prednosti u odnosu na KTK kalem [20,28].

Najčešće korišćena bodovna skala za procenu rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta kolena je Lys-holm skor, po kome se rezultati smatraju odličnim ukoliko su vrednosti preko 90 poena [1]. Na našem ukupnom uzorku, prosečna vrednost Lysholm skora preoperativno je iznosila 57,8, a postoperativno 93,2, što predstavlja signifikantnu razliku u smislu poboljšanja simptoma, jer su se znatno smanjili: nestabilnost kolena, bol, otok, blokiranje pokreta, problemi sa čučnjem, osloncem, penjanjem na stepeništu i šantanjem. Među grupama nismo postoperativno registrovali statistički značajnu razliku prema navedenoj bodovnoj skali, u grupi KTK (93,9), naspram grupe KHK (92,7). Rezultati u grupi sa KTK kalemom, ujednačeniji su, a u grupi hemstringa ima više maksimalnih rezultata sa 100 poena (tj. 47%, naspram 35% u grupi KTK), ali i više slabijih rezultata (ispod 90 poena). U dostupnim podacima iz literature, prosečne postoperativne vrednosti Lysholm skora kreću se 78-97 poena [16,17,29-31].

U proceni preoperativnog i postoperativnog nivoa aktivnosti pacijenata, koristili smo Tegnerovu bodovnu skalu, kojom smo registrovali statistički značajnu razliku među grupama ( $p < 0,05$ ). Bolji rezultati nakon operacije, zabeleženi su u grupi KTK (8,6) naspram KHK (7,1), najviše zbog činjenice da je i pre operacije postojala značajna razlika među grupama (3,1:1,7).

Beard i saradnici [32] su registrovali slabije prosečne postoperativne vrednosti Tegner skora od 5,7 u KTK grupi, a 4,3 u KHK, 12 meseci postoperativno. Eriksson i sar. [34] su zabeležili vrednosti Tegner skora od 6,0 u obe grupe, dok su vrednosti Janssona i saradnika [35] iznosile 6,1 u KTK grupi, a 6,0 u KHK grupi, dve godine postoperativno. Naši rezultati su bolji od navedenih zbog činjenice da se 44% naših operisanih aktivnih sportista takmiče u republičkom rangu, te većina postiže postoperativne rezultate ove skale aktivnosti u vrednosti 9 ili 10. Takođe preoperativno oni sprovode fizikalnu terapiju, te je Tegner skor relativno i preoperativno visok među aktivnim sportistima (oko tri), jer mogu pravolinijski da trče i obavljaju svakodnevne aktivnosti. Postoperativni rezultati Tegner skora preko 7,1 smatraju

se dobrim [36-38], ali su zavisni od nivoa aktivnosti. Grupe pacijenata u kojima dominiraju rekreativci (poput naše KHK grupe) teško mogu imati bolji rezultat od KTK grupe.

U proceni *postoperativne stabilnosti* kolena najčešće se koriste artrometrijska merenja prednjeg pomeranja golenjače u odnosu na butnu kost. Dok su u pojedinim istraživanjima [37,38], artrometrom KT-1000 registrovani značajno bolji rezultati u KTK grupama u odnosu na KHK (2,1 mm naspram 3,1 mm i 1,5 mm naspram 2,5 mm), u većini drugih [32,36,39] nije zabeležena značajna razlika između grupa, ali su i u tim studijama registrovani nešto bolji rezultati u korist KTK grupa (1,6 mm naspram 1,9 mm). Na našem uzorku, KTK grupa pacijenata je takođe imala neznatno bolji artrometrijski rezultat u odnosu na KHK grupu (2 mm naspram 2,1 mm). Odličnim i dobrim se smatraju rezultati koji rekonstruišu stabilnost kolena 90-95%, sa artrometrijski izmerenim prednjim pomeranjem golenjače do 3 mm razlike između oba kolena [1]. Takvih je bilo 47 (86%) pacijenata na našem uzorku.

U većini studija [32,36-39] retkost je predstavljao pozitivan test subluksacije golenjače u odnosu na butnu kost (*pivot shift*) dve godine nakon rekonstrukcije LCA, što je bio slučaj i na našem uzorku, gde je samo 1 pacijent (2%) imao pozitivan *pivot shift* test.

Prema IKDC standardu, 53-61% pacijenata KTK i KHK grupa ima apsolutno normalna kolena, dve godine nakon operacije [33-35,37,40]. Različiti procenti odličnih rezultata zabeleženi su kod: Erikssona [34] (60% u grupi KTK, naspram 55% u KHK); Webstera [40] (po 61% odličnih u obe grupe) i Ejerheda [33] (53% u grupi KTK, naspram 59% KHK). Još bolje rezultate objavili su Anderson i saradnici [37], te prezentovali odlične i dobre rezultate kod 97% pacijenata u grupi KTK, naspram 79% u grupi KHK. Nasuprot njemu, Jansson i saradnici [35] registrovali su bolje rezultate u grupi KHK, i to: 84% odličnih i dobrih, naspram 79% takvih kod KTK grupe.

Hefti i saradnici [11] smatraju da se, prema IKDC standardu, oni rezultati rekonstrukcija LCA smatraju dobrim, koji imaju između 78% i 92% odličnih i dobrih ocena (A i B) a od 8% do 22% nezadovoljavajućih ocena (C i D). Rezultati našeg uzorka se mogu smatrati odličnim, jer je procenat odličnih i dobrih rezultata bolji od rezultata navedenih studija, a među grupama, bolji su u grupi KTK (100%), naspram grupe KHK (91%). Rezultati u grupi sa KTK kalemom su i ujednačeniji, jer nema nezadovoljavajućih, a u grupi KHK ima više odličnih (77%:65%), ali i nezadovoljavajućih rezultata (0%:9%).

Marder i saradnici [36] na sličnom uzorku pacijenata poput našeg, registrovali su da se 64% pacijenata vratilo nivou aktivnosti kao pre povrede, a Anderson i saradnici [37] čak 83% takvih slučajeva. Rezultati na našem uzorku sličniji su Andersonovim, jer se 82% (45 pacijenata) u istoj meri vratilo aktivnostima kao pre povrede, a smanjilo je ili vratilo prekinulo, uglavnom sportske aktivnosti, 10 pacijenata (18%). Prvi trening nakon operacije, naši ispitanici su imali prosečno nakon 4,5 meseca, a prvu utakmicu (takmičenje) nakon 6,5 meseci.

Shelbourne [12] takođe navodi da se puna takmičarska forma nakon artroskopske rekonstrukcije LCA postiže, uz adekvatan postoperativni tretman, u periodu između 6 i 9 meseci.

Ograničenja ovog rada pretežno su u vezi sa nedostatkom stručne terminologije na srpskom jeziku, nepostojanjem saglasnosti autora o idealnoj tenziji kalema i nemogućnosti objektiviziranja rotatorne nestabilnosti zgloba kolena. Ponovljivost istraživanja i mogućnost poređenja, posebno sa malobrojnim studijama koje su pratile postoperativne rezultate KHK metode, stvaraju uslove za razvitak novih tehnika rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta.

### Zaključak

Na našem uzorku, rekonstrukcija prednjeg ukrštenog ligamenta kalemom kost-čashična veza-kost dala je

ujednačenije i bolje rezultate u odnosu na tetive polužilastog i vitkog mišića sa dodatkom spongioze, samo u okviru vrednosti dobijenih *International Knee Documentation Committee* standardom i *Tegner* skorom. U okviru ostalih posmatranih parametara između dve posmatrane grupe (artrometrijski rezultati, funkcionalni testovi, povratak sportskim aktivnostima i *Lysholm* skor) nije postojala statistički značajna razlika. Imajući u vidu da *Tegner* skor prevashodno procenjuje funkcionalnu komponentu, kost-čashična veza-kost kalem je povoljniji kod pacijenata (posebno sportista) kod kojih se postoperativno očekuje značajno funkcionalno opterećenje zgloba kolena.

Za uspešnu rekonstrukciju prednjeg ukrštenog ligamenta najvažnija je precizna hiruška tehnika, čvrstina fiksacije kalema i adekvatna postoperativna rehabilitacija. Odluka o vrsti kalema treba da bude individualna, shodno aktivnosti pacijenta.

### Literatura

- Herrington L, Wrapson C, Matthews M, Matthews H. Anterior cruciate ligament reconstruction, hamstring versus bone-patella tendon-bone grafts. *Knee* 2005;12:41-50.
- Keays S, Bullock J, Keays A, Newcombe P. Muscle strength and function before and after anterior cruciate ligament reconstruction using semitendinosus and gracilis. *Knee* 2001;8:229-34.
- Beard D, Anderson J, Davies S, Price A, Dodd C. Hamstring vs. patella tendon for ACL reconstruction: a randomised controlled trial. *Knee* 2001;8:45-50.
- Rosemberg TD, Franklin JL, Baldwin GN, Nelson KA. Extensor mechanism function after patellar tendon graft harvest for anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med* 1992;20:519-25.
- Milankov M, Kecojević V, Ninković S, Gajdobranski Đ. Prelom patele posle rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta kolena: prikaz slučaja. *Med Pregl* 2003;56(11-12):574-6.
- Milankov M, Semnic R, Miljković N, Harhaji V. Reconstruction of patellar tendon rupture after anterior cruciate ligament reconstruction: a case report. *Knee* 2008;15:419-22.
- Milankov M, Miljković N, Savić D. Anterior cruciate ligament reconstruction using compressed bone-hamstring-bone graft. *Arthroscopy* 2007;23:442.
- Lysholm J, Gillquist J. Evaluation of the ligament surgery results with special emphasis on use of scoring scale. *Am J Sports Med* 1982;10:150-4.
- Milankov M, Kecojević V, Stanković M, Pejić D, Miljković N. Measurement of knee instability: a new version of rolimeter. *Acta Orthop Traumatol Hellenica* 2002;53:88-92.
- Tegner Y, Lysholm J. Rating systems in the evaluation of knee ligament injuries. In: Tegner Y, ed. *Cruciate ligament injuries in the knee*. Linköping: Linköping University Medical Dissertations; 1985. p. 302.
- Hefti F, Muller W, Jakob RP, Staubli HU. Evaluation of knee ligament injuries with the IKDC form. *Knee Surg Sports Traumatol Arthroscopy* 1993;9:226-34.
- Shelbourne KD, Nitz P. Accelerated rehabilitation after ACL reconstruction. *Am J Sports Med* 1990;18:292-9.
- Cooper DE, Deng XH, Burstein AL, et al. The strength of the central third patellar tendon graft: a biomechanical study. *Am J Sports Med* 1993;21:818.
- Spindler KP, Kuhn JE, Freedman KB, Matthews CE, Dittus RS, Harrell FE. ACL reconstruction autograft choice: bone-tendon-bone versus hamstring: does it really matter? *Am J Sports Med* 2004;32:1986-95.
- Hamner DL, Brown CH, Steinder ME, et al. Hamstring tendon grafts for reconstruction of the ACL: biomechanical evaluation of the use of multiple strands and tensioning techniques. *J Bone Joint Surg* 1999;81:549.
- Milankov M, Miličić A, Savić D, Stanković M, Ninković S, Matijević R. Ponovna rekonstrukcija prednjeg ukrštenog ligamenta zbog nestabilnosti kolena. *Med Pregl* 2007;60:587-92.
- Ninković S, Miličić A, Savić D, Stanković M, Radić S, Milankov M. Upoređivanje kliničkih i radiografskih rezultata rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta kolena. *Med Pregl* 2006;59:421-5.
- Nicholas SJ, D'Amato MJ, Mullaney MJ, Tyler TF, Kolstad K, McHugh MP. Study on the effect of initial graft tension on knee stability after ACL reconstruction. *Am J Sports Med* 2004;32:1881-6.
- Arneja S, McConkey M, Mulpuri K, Chin P, Gilbert M, Regan W, et al. Graft tensioning in anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review of randomized controlled trials. *Arthroscopy* 2008;24:229-34.
- Fu FH, Bennett CH, Ma CB. Current trends in ACL reconstruction. *Am J Sports Med* 2000;28:124-30.
- Brand J, Weiler A, Caborn D. Graft fixation in ACL reconstruction. *Am J Sports Med* 2000;28:761-4.
- Stadelmaier DM, Lowe WR, Ilahi OA. Cyclic pull-out strength of hamstring tendon graft fixation with soft tissue interference screws. Influence of screw length. *Am J Sports Med* 1999;27:778-83.
- Magen HE, Howell SM, Hull ML. Structural properties of six tibial fixation methods for ACL soft tissue grafts. *Am J Sports Med* 1999;27:35-43.
- Giurea M, Zorilla P, Amis AA. Comparative pull-out and cyclicloading strength tests of anchorage of hamstring tendon grafts in ACL reconstruction. *Am J Sports Med* 1999;27:621-5.
- Brand JC, Pienkowski D, Steenlage E. Interference screw fixation strength of a quadrupled hamstring tendon graft is directly related to bone mineral density and insertion torque. *Am J Sports Med* 2000;28:705-10.

26. Weiler A. Hamstring tendon fixation using interference screws: A biomechanical study in calf tibial bone. *Arthroscopy* 1998;14:29-37.
27. Howell SM, Hull ML. Aggressive rehabilitation using hamstring tendons: graft construct, tibial tunnel placement, fixation properties, and clinical outcome. *Am J Knee Surg* 1998;11:120-7.
28. Yoo JC, Ahn JH, Kim JH, Kim BK, Choi KW, Bae TS, et al. Biomechanical testing of hybrid hamstring graft tibial fixation in anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee* 2006;13:455-9.
29. Heier KA, Mack DR, Moseley JB, Paine R, Bocell JR. An analysis of ACL reconstruction in middle-aged patients. *Am J Sports Med* 1997;25:527-32.
30. Aglietti P, Zaccherotti G, Menchetti PP, De Biase P. A comparison of clinical and radiological parameters with two arthroscopic techniques for ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1995;3:2-8.
31. Chadwick C, Prodromos MD, Yung S, Brett L. Stability results of hamstring ACL reconstruction at 2 to 8 year follow-up. *Arthroscopy* 2005;3:138-46.
32. Beard D, Anderson J, Davies S, Price A, Dodd C. Hamstring vs. patella tendon for ACL reconstruction: a randomised controlled trial. *Knee* 2001;8:45-50.
33. Ejerhed L, Kartus J, Sernert N, Kohler K, Karlsson J. Patellar tendon or semitendinosus tendon autografts for anterior cruciate ligament reconstruction? *Am J Sports Med* 2003;31:19-25.
34. Eriksson K, Anderberg P, Hamberg P, Olerud P, Wredmark T. There are differences in early morbidity after ACL reconstruction when comparing patellar tendon and semitendinosus tendon graft. *Scand J Med Sci Sports* 2001;11:170-7.
35. Jansson K, Linko E, Sandelin J, Harilainen A. Prospective randomized study of patellar versus hamstring tendon autografts for anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med* 2003;31:12-8.
36. Marder R, Raskind J, Carroll M. Prospective evaluation of arthroscopically assisted anterior cruciate ligament reconstruction: patellar tendon versus semitendinosus and gracilis tendons. *Am J Sports Med* 1991;19:478-85.
37. Anderson A, Snyder R, Lipscomb A. ACL reconstruction. *Am J Sports Med* 2001;29:272-9.
38. Shaieb M, Kan D, Chang S, Marumoto J, Richardson A. Prospective randomised comparison of patellar tendon versus semitendinosus and gracilis tendon autografts for ACL reconstruction. *Am J Sports Med* 2002;30:214-20.
39. Aune A, Holm I, Risberg M, Jensen H, Steen H. Four-strand hamstring tendon autograft compared with patellar tendon – bone autograft for anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med* 2001;29:722-8.
40. Webster K, Feller J, Hameister K. Bone tunnel enlargement following ACL reconstruction: comparison of hamstring and patellar tendon grafts with 2-year follow-up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2001;9:86-91.

### Summary

#### Introduction

Modern literature concerning reconstructions of Anterior Cruciate Ligament is mostly focused on the choice of graft (hamstring or bone-tendon-bone), its placing, tensioning and fixation. The bone-hamstring-bone graft consists of compressed cancellous bone on its ends and it has been developed to achieve a more rigid fixation of the graft. The aim of this study was to compare the postoperative results in surgically treated patients two years after the reconstruction of anterior cruciate ligament.

#### Material and methods

The study included 55 patients divided into two groups according to the implanted graft: bone-tendon-bone and bone-hamstring-bone graft. The results were assessed by Tegner and Lysholm scoring systems, arthrometric measurements, functional tests and International Knee Documentation Committee standard.

#### Results

The average postoperative results did not show a statistically significant difference ( $p < 0.05$ ) between the two groups (94 in the

bone-tendon-bone group versus 93 in the bone-hamstring-bone group) according to Lysholm scoring system, nor in the arthrometric measurements obtained by Lachman test (2.0:2.1). According to the International Knee Documentation Committee standard, the bone-hamstring-bone group had more excellent results, but also three unsatisfactory ones; so, the bone-tendon-bone group was found to have uniform and better results (100% of excellent and good results vs. 91% in the bone-hamstring-bone group). Better results were also recorded by Tegner scoring system in the bone-tendon-bone group (8.6 vs. 7.1) due to the fact that there were more active athletes and greater preoperative level of activities in this group (3.1 vs. 7.1 in the bone-hamstring group).

#### Conclusions

The choice of graft is a less important factor in the reconstruction of anterior cruciate ligament than its placing, tensioning and fixation, because a significant difference between groups was recorded only by the International Knee Documentation Committee standard.

**Key words:** Anterior Cruciate Ligament; Orthopedic Procedures; Reconstructive Surgical Procedures; Bone-Patellar Tendon-Bone Graft; Tendons + transplantation

Rad je primljen 4. IX 2009.

Prihvaćen za štampu 14. V 2010.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:11-12:845-850.

Medicinski fakultet, Beograd  
 Institut za epidemiologiju<sup>1</sup>  
 Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica<sup>2</sup>

Stručni članak  
 Professional article  
 UDK 616-022.1:[614.2:616.1-089  
 DOI: 10.2298/MPNS1012851M

## BOLNIČKE INFEKCIJE NA KARDIOHIRURGIJI

### HOSPITAL INFECTIONS AT THE DEPARTMENT OF CARDIOVASCULAR SURGERY

Ljiljana MARKOVIĆ DENIĆ<sup>1</sup>, Nada ČEMERLIĆ AĐIĆ<sup>2</sup>, Bogoljub MIHAJLOVIĆ<sup>2</sup>,  
 Katica PAVLOVIĆ<sup>2</sup>, Svetozar NIĆIN<sup>2</sup> i Mikloš FABRI<sup>2</sup>

**Sažetak** – Uprkos modernim hirurškim tehnikama, preoperativnoj antibioprofilaksi i brižljivom tretmanu operativnog mesta, bolesnici podvrgnuti kardiohirurškim intervencijama i dalje su pod rizikom od nastanka bolničkih infekcija. Cilj ovog rada bio je da se sagleda učestalost bolničkih infekcija na kardiohirurgiji, odredi njihova zastupljenost prema lokalizaciji, kao i da se identifikuju najčešći prouzrokovani. Tokom godinu dana prospektivno su praćeni svi hirurški lećeni bolesnici na Klinici za kardiohirurgiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine. Tokom perioda posmatranja, kod 1 302 pacijeneta urađeno je 1 396 operacija. U istom periodu, kod 33 pacijenata registrovano je 36 bolničkih infekcija, tako da je prosečna stopa incidencije pacijenata sa bolničkim infekcijama iznosila 2,53%, a stopa bolničkih infekcija 2,58% (od 0% do 5,13%). Odnos polova muškarci – žene iznosio je 3,1:1. Najčešće su bile infekcije operativnog mesta (stopa incidencije 0,86%), zatim gastroenteritisi (stopa incidencije 0,77%) i infekcije krvi – sepsa (stopa incidencije 0,46%). Najčešći prouzrokovani bolničkih infekcija bili su: *Staphylococcus aureus* (14,8%), *Acinetobacter spp.* (22,2%) i koagulaza negativan stafiloкок (11,1%). Iako su stope bolničkih infekcija relativno niske, samo kontinuirani epidemiološki nadzor i pravovremeno preduzimanje mera prevencije i suzbijanja može doprineti da se takav trend nastavi i u narednom periodu.

**Ključne reči:** Bolničke infekcije; Kardiovaskularne hirurške procedure; Incidencija; Infekcija hirurške rane; Gastroenteritis; Sepsa; Muško; Žensko

#### Uvod

Uprkos modernim hirurškim tehnikama, preoperativnoj antibioprofilaksi i brižljivom tretmanu operativnog mesta, bolesnici podvrgnuti kardiohirurškim intervencijama i dalje su pod rizikom od nastanka bolničkih infekcija (BI) [1], jer se mnoge kompleksne hirurške procedure izvode na pacijentima sa većim brojem faktora rizika. Infekcije operativnog mesta (IOM) jedna su od najznačajnijih komplikacija u kardiohirurgiji. Centri za kontrolu bolesti (*Centers for disease control and prevention* – CDC) u Atlanti izmenili su ranije definicije infekcija rana, te se one sada nazivaju infekcije operativnog mesta i dele se na površinske, duboke i infekcije organa – prostora [1]. Ove definicije, pripremljene za potrebe epidemiološkog nadzora, koriste se i u našoj zemlji [2].

Infekcije operativnog mesta dovode do produženja hospitalizacije, nekad do potrebe za ponovnom operacijom, što je sve praćeno većim troškovima lećenja i stopama mortaliteta operisanih od 10% do 29% [3,4]. Kolonizacija operativnog mesta je neophodni prekurzor IOM. Izvor tih potencijalno patogenih mikroorganizama je često bakterijska flora samog pacijenta [5], a mikroorganizmi se mogu hematogeno preneti sa udaljenih mesta [1]. Nosno kliconoštvo bakterije *Staphylococcus aureus* takođe predstavlja jedan od endogenih izvora mikroorganizama [6]. Mogući put je i egzogena kontaminacija.

Pored IOM, na kardiohirurškim odeljenjima mogu nastati pneumonije, posebno udružene sa mehaničkom ventilacijom, infekcije mokraćnog sistema (IMS), kao i sepsa [7,8]. Poslednjih nekoliko godina značajan pro-

blem u oporavku operisanih bolesnika predstavljaju i dijareje uzrokovane bakterijom *Clostridium difficile* [9].

Cilj ovog rada bio je da se sagleda učestalost bolničkih infekcija na kardiohirurgiji, odredi njihova zastupljenost prema lokalizaciji, kao i da se identifikuju najčešći prouzrokovani.

#### Materijal i metode

Tokom godinu dana (od 1.1. do 31.12. 2008. godine) prospektivno su praćeni svi hirurški lećeni bolesnici na Klinici za kardiovaskularnu hirurgiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine (IKVBV). Vršen je svakodnevni epidemiološki nadzor nad bolesnicima, praćena je medicinska dokumentacija (temperaturne liste, istorije bolesti, laboratorijski nalazi, mikrobiološki nalazi i dr.) uz stalnu konsultaciju epidemiologa i kliničara. Dijagnoza BI postavljena je na osnovu kriterijuma za ove infekcije [2].

U radu je korišćen deskriptivno-epidemiološki metod. Izračunate su proporcije i stope i to stope incidencije pacijenata sa BI, stope incidencije BI, kao i stopa incidencije u odnosu na dužinu hospitalizacije svakog bolesnika (gustina incidencije).

#### Rezultati

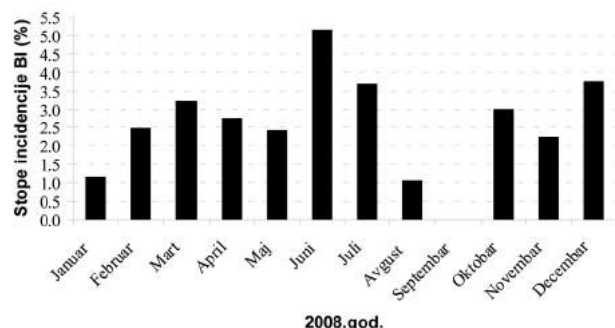
Tokom 2008. godine, kod 1 302 pacijenata na IKVBV urađeno je 1 396 operacija. U istom periodu, kod 33 pacijenata registrovano je 36 BI, tako da je prosečna stopa incidencije pacijenata sa BI iznosila 2,53%, a stopa BI 2,58% (variranje od 0% do 5,13%). Kada se posmatra stopa incidencije BI u od-



**Skraćenice**

- BI – bolničke infekcije  
 IOM – infekcije operativnog mesta  
 IMS – infekcije mokraćnog sistema  
 IKVBV – Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine  
 MSA – metcilin rezistentni *Staphylococcus aureus*

nosu na dužinu hospitalizacije pacijenata, stopa (gustina incidencije) iznosila je 0,16 na 100 pacijenata – dana hospitalizacije.



**Grafikon 1.** Stope incidencije bolničkih infekcija na Klinici za kardiohirurgiju u 2008. godini po mesecima

**Graph 1.** The incidence rate of hospital infections at the Department of Cardiovascular Surgery, in 2008.

Bilo je 25 (75,8%) muškaraca i 8 (24,2%) žena sa BI. Odnos polova muškarci – žene iznosio je 3,1:1. Razlika nije bila statistički značajna ( $p > 0,05$ ).

Na **Grafikonu 1** hronološki su prikazane stope incidencije BI tokom 2008. godine. Zapaža se da je najveća učestalost bila u junu mesecu. Anatomski lokalizacija BI prikazana je na **Tabeli 1**. Najčešće su bile IOM (stopa incidencije 0,86%), zatim gastroenteritisi (stopa incidencije 0,77%) i infekcije krvi (stopa incidencije 0,46%).

Kod 32 BI (88,9%) vršena je mikrobiološka potvrda. Ukupno je izolovano 27 mikroorganizama. Od 10 pacijenata sa gastroenteritisom, kod 6 je vršen pregled stolica na toksine bakterije *Clostridium difficile*, a samo jedan nalaz je bio pozitivan. Najčešći prouzročivač BI je bio *Staphylococcus aureus*, 14,8% (od 4 izolata, dva su bila rezistentna na meticilin – MRSA) i svi su izolovani iz brisa sternuma. Prema učestalosti, zastupljenost drugih prouzročivača bila je sledeća: *Acinetobacter spp.* (22,2%; od 6 izolata, 2 su bila iz brisa sternuma), *Enterobacter spp.* (11,1%; svi iz brisa operativnog mesta) i koagulaza negativan stafilokok (11,1%; dva od tri iz brisa operativnog mesta). U jednoj hemokulturi nađena je *Serratia spp.*

**Diskusija**

Nadzor sa povratnom informacijom zdravstvenom osoblju predstavlja najznačajniju komponentu za smanjenje BI na svim odeljenjima, te i na odeljenju kardiohirurgije [10]. Aktivni monitoring dovodi do promena u ponašanju, što omogućava adekvatnu primenu

**Tabela 1.** Lokalizacija bolničkih infekcija na kardiohirurgiji  
**Table 1.** Site of hospital infections at cardiosurgery

Lokalizacija BI/Hospital Infection Site	Broj/No	%
Infekcije operativnog mesta/Surgical Site Infections	12	33,3
Infekcije mokraćnog sistema/Urinary system infections	3	8,3
Pneumonije/Pneumonia	2	5,6
Infekcije krvi/Bloodstream infections	6	16,7
Gastroenteritisi/Gastroenteritis	10	27,8
Infekcije kože i mekih tkiva/Skin and soft-tissue infections	3	8,3
Ukupno/Total	36	100

mera prevencije i kontrole BI [11]. U mnogim razvijenim zemljama u kojima je nadzor nad BI uspostavljen pre mnogo godina, u svakoj bolnici postoji tim za nadzor: sestra zadužena za nadzor nad BI i epidemiolog. Uspostavljanje aktivnog nadzora predstavlja prvi korak ka prevenciji i smanjenju broja infekcija, posebno u sprečavanju nastanka epidemija BI [12].

Stopa BI u našoj studiji slična je stopama koje se beleže u mnogim zemljama koje su upostavile nadzor nad BI. Njeno variranje tokom godine, verovatno je odraz manjeg broja osoblja tokom letnjih meseci, za vreme godišnjih odmora.

Najčešće infekcije na svim granama hirurgije svakako su IOM. U mnogim ranijim studijama dokazano je da organizovan i redovno sproveden nadzor može da dovede do smanjenja IOM za 20-50% [13]. U jednoj univerzitetskoj bolnici u SAD, na odeljenju kardiohirurgije, tokom četvorogodišnje primene aktivnog nadzora i primena preporučenih mera prevencije, došlo je do smanjenja IOM za 60% [14]. Stope incidencije IOM na kardiohirurgiji kreću se od 0,9 [15], do 6% [16]. Rezultati našeg istraživanja pokazuju sa su stope incidencije IOM vrlo niske. To nije odraz neadekvatnog nadzora, jer sestra zadužena za nadzor nad BI svakodnevno obilazi sve operisane pacijente i u posebno konstruisan upitnik unosi podatke. O detaljnom nadzoru govori i činjenica da veliki procenat BI ima laboratorijsku potvrdu. Samo kod četiri pacijenta sa dijarejom stolica nije pregledana sa ciljem dokazivanja toksina bakterije *Clostridium difficile*. Međutim, ustanovljen je princip da ukoliko pacijent prima antibiotiku terapiju i ima dijareju, prema njemu se postupa kao da je ovaj uzročnik potvrđen, odnosno, primenjuju se mere kontaktne izolacije. Ovakav stav je u saglasnosti sa rezultatima istraživanja sprovedenog i u našoj zemlji, u kome su svi pacijenti kod kojih je potvrđen nalaz bakterije *Clostridium difficile* u stolici primali antibiotike pre pojave oboljenja [17].

*Staphylococcus aureus* je jedan od najčešćih prouzročivača IOM i čak u 57% uzročnik medijastinitisa. Ovaj mikroorganizam je četiri puta češći uzročnik bakterijemija nego što su to Gram-negativne bakterije i 9 puta češći nego koagulaza negativan stafilokok. Ovakav odnos se sreće i za senzitivne i za sojeve rezistentne na meticilin. U mnogim razvijenim zemljama MRSA čini preko 50% svih izolata *S. aureus*-a [18], što predstavlja problem u terapiji i dovodi do potrebe za vankomicinom kao lekom izbora, ali i posledičnog nastanka mikroorganizama rezistentnih na vankomicin. Prenošenje MRSA sojeva u bolnicama sa inficiranih ili

kolonizovanih pacijenata na druge pacijente je najčešće preko ruku ili odeće zaposlenih, ili putem medicinske opreme [19]. Zbog toga se preporučuju stroge mere kontaktne izolacije ovih pacijenata [19,20]. U IKVBV, svi pacijenti kod kojih se izoluju rezistentne bakterije, pa i MRSA, izoluju se u zasebnoj sobi, a osoblje koje neguje pacijente nosi zaštitne kecelje, rukavice i strogo se pridržava pravilne higijene ruku.

Infekcije krvi predstavljaju često fatalnu komplikaciju nakon kardiohirurške intervencije. One su više zastupljene kod pacijenata u jedinicama intenzivne nege s obzirom na činjenicu da su tu prisutniji faktori rizika, pre svega intravaskularni kateteri [21]. *Serratia spp.* se obično smatra tipično bolničkim mikroorganizmom. Kako je izolovana iz krvi samo jednog pacijenta, smatramo da su mere kontrole bile na vreme i adekvatno primenjene.

Stope incidencije pneumonija kod pacijenata na veštačkoj ventilaciji nakon kardiohirurške operacije relativno su visoke i kreću se od 3,2% do 8,3% [22]. Samo u malom broju radova, stope su izražene u odnosu na dužinu mehaničke ventilacije (tzv. stopom

gustine incidencije), koja predstavlja pravi pokazatelj rizika od nastanka penumonije. Prema podacima Nacionalnog sistema nadzora u SAD (*National Nosocomial Infections Surveillance*), u 2004. godini, medijana gustine incidencije iznosila je na kardiohirurgiji 6,3 na 1 000 pacijenata – dana veštačke ventilacije, a 3,7 u intenzivnoj nezi interne medicine [23]. Kratka mehanička ventilacija, korišćenje creva za respirator za jednokratnu upotrebu, pravilno reprocesovanje ostale opreme (npr. ovlaživača), kao i značajne mere higijene koje se regularno primenjuju, a preporučene su i u najnovijim vodičima [23], svakako su doprinele da broj pneumonija na našoj klinici bude vrlo mali.

### Zaključak

Iako su stope bolničkih infekcija relativno niske, samo kontinuirani epidemiološki nadzor i pravovremeno preduzimanje mera prevencije i suzbijanja može doпрineti da se takva tendencija nastavi i u narednom periodu.

### Literatura

- Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. Guideline for prevention of surgical site infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:247-78.
- Drndarević D, Janković S. Hospital infections: definitions. Textbook 1. 1st ed. Beograd: Srboštampa; 1998.
- Jarvis WR. Selected aspects of the socio-economic impact of nosocomial infections: morbidity, mortality, cost and prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:552-7.
- Astagneau P, Rioux C, Golliot F, et al. Morbidity and mortality associated with surgical site infections: results from the 1997–1999 INCISO surveillance. *J Hosp Infect* 2001;48:267-74.
- Jakob HG, Borneff-Lipp M, Bach A, et al. The endogenous pathway is major route for deep sternal wound infection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:154-60.
- van den Brink A. Pre-operative treatment of carriage of *Staphylococcus aureus* with chlorhexidine in relation to wound infections after cardiac surgery. *Dutch J Med* 1998;142:2602-3.
- Beloborodova NV, Nonikov VE, Bachinskaia EN. Diagnostic and therapeutic aspects of pneumonias after cardiothoracic operations associated with artificial ventilation. *Anesteziol Reanimatol* 2006;(3):83-7. (Russian)
- Fukui T, Manabe S, Shimokawa T, Takanashi S. Incidence and outcomes of pneumonia after isolated off-pump coronary artery bypass grafting. *Heart Surg Forum* 2009;12(4):E194-8.
- Crabtree T, Aitchison D, Meyers B, Tymkew H, Smith J, Guthrie T, et al. *Clostridium difficile* in cardiac surgery: risk factors and impact on postoperative outcome. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1396-402.
- Segersa P, de Jonga AP, Kloeka J, Spanjaard L, de Mol B. Risk control of surgical site infection after cardiothoracic surgery. *J Hosp Infect* 2006;62(4):437-9.
- Borer A, Gilad J, Meydan N, et al. Impact of active monitoring of infection control practices on deep sternal infection after open-heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2001;72:515-52.
- Ćosić G, Stefanović S. Epidemije bolničkih infekcija u Vojvodini. *Med Pregl* 2008;61(1-2):5-10.
- Olson MM, Lee JT. Continuous, 10-year wound infection surveillance. *Arch Surg* 1990;125:794-803.
- McConkey S, L'Ecuyer P, Murphy M, Leet T, Sundt T, Fraser V. Results of a comprehensive infection control program for reducing surgical-site infections in coronary artery bypass surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:533-8.
- Ulicny Jr. KS, Hiratzka LF. The risk factors of median sternotomy infection: a current review. *J Card Surg* 1991;6:338-51.
- Fernandez-Ayala M, Nan DN, Farinas-Alvarez C, Revuelta JM, Gonzalez-Macias J, Farinas MC. Surgical site infection during hospitalization and after discharge in patients who have undergone cardiac surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27(1):85-8.
- Kocić B, Stojanović P. Klinički značaj nalaza *Clostridium difficile* kod hospitalizovanih bolesnika. *Med Pregl* 2008;61:632-7.
- Fakih M, Sharma M, Khatib R, Berriel-Cass D, Meisner S, Harrington S, et al. Increase in the rate of sternal surgical site infection after coronary artery bypass graft: a marker of higher severity of illness. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:655-60.
- Geffers C, Farr B. Risk of transmission of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from patients colonized with MRSA. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26(2):114-5.
- Garner JS. Guideline for isolation precautions in hospitals: the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:53-80.
- Calfee D, Salgado C, Classen D, Arias K, Podgorny K, Anderson D, et al. Strategies to prevent transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:S62-S80.
- Beloborodova N. Prediction of post-cardiothoracic surgery infectious complications by means of procalcitonin monitoring. 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious disease (ECCMID); 2004 May 1-4. Prague: ESCMID; 2004. p. 889.
- Bouza E, Perez A, Munoz P, et al. Ventilator-associated pneumonia after heart surgery: a prospective analysis and the value of surveillance. *Crit Care Med* 2003;31:1964-70.

### Summary

#### Introduction

Despite modern surgical techniques, preoperative preventive use of antibiotics and optimal treatment of operative site, patients who underwent surgical procedures are still at a risk of developing hospital infections. The aim of this paper was to estimate the frequency of hospital infections at the Department of Cardiovascular Surgery and their presence according to the anatomic localization as well as to identify the most frequent causes of hospital infections.

#### Material and methods

During one-year period, all surgically treated patients were prospectively followed at the Department of Cardiovascular Surgery of the Institute of Cardiovascular Diseases, Vojvodina. There were 1302 patients who underwent 1396 surgical procedures during the period observed. The descriptive epidemiological method was applied in the study. The following odds ratio and rates were calculated: the incidence rate of patients with hospital infections, the inci-

dence rate of hospital infections and the incidence rate in relation to hospital stay of each patient (incidence density).

#### Results

During that period, 36 hospital infections were recorded in 33 patients. The average incidence rate of patients with hospital infection was 2.53% and hospital infection rate was 2.58% (from 0% to 5.13%). The male-female ratio was 3.1:1. The most frequent hospital infections were surgical site infections (incidence rate 0.86%), then gastroenteritis (incidence rate 0.77%) and bloodstream infections (incidence rate 0.46%). The most common causes of hospital infections were: *Staphylococcus aureus* (14.8%), *Acinetobacter spp* (22.2%) and coagulase negative staphylococcus (11.1%).

#### Conclusion

The fact is that the incidence rate of hospital infections is relatively low, and such a trend can continue only if the continuous epidemiological control and preventive measures are implemented in the future.

**Key words:** Cross Infection; Cardiovascular Surgical Procedures; Incidence; Surgical Wound Infection; Gastroenteritis; Sepsis; Male; Female

Rad je primljen 30. XI 2009.

Prihvaćen za štampu 4. IX 2010.

BIBLID.0025-8105;(2010):LXIII:11-12:851-854.

Visoka medicinska škola, Bitolj, R. Makedonija<sup>1</sup>  
 Medicinski fakultet, Niš  
 Klinika za rehabilitaciju<sup>2</sup>

Stručni članak  
*Professional article*  
 UDK 616.711-007.5-053.6  
 DOI: 10.2298/MPNS1012855P

## PREVENCIJA DEFORMITETA KIČME KOD ADOLESCENATA ZBOG DUGIH PRINUDNIH STAVOVA

### PREVENTION OF SPINE DEFORMITIES IN ADOLESCENTS DUE TO INADUQUATE POSTURE

Elizabeta POPOVA RAMOVA<sup>1</sup> i Milica LAZOVIĆ<sup>2</sup>

**Sažetak** – Deformiteti kičme su u porastu, a kod 90%, dece dovode do promene kvaliteta života. Cilj našeg istraživanja bio je da utvrdimo procentualnu zastupljenost deformiteta kod adolescenata i opterećenost njihove kičme u procesu školovanja i van njega dugim prinudnim stanjima kao faktorom koji doprinosi porastu deformiteta. Za ostvarivanje postavljenih ciljeva urađeno je istraživanje na populaciji 124 učenika srednje muzičke škole, sa upitnikom i 4 standardna testa za utvrđivanje deformiteta kičme. Rezultati testa 3 pokazali su da loše držanje tela ima 50% ispitanika u Bitolju i 69% u Skoplju (srednja vrednost 59,5%). Iz anketnih upitnika se vidi da 50% ispitanika nije imalo nikakvu fizičku aktivnost van škole, dnevna angažovanost na muzičkom instrumentu bila je najveća i iznosila je četiri sata kod 48% ispitanika, dok angažovanost na videoterminalu (televizor, kompjuter) bila je najveća – 2 sata kod 40%, a 18% ispitanika nije koristilo videoterminale. Zastupljenost lošeg držanja kod ispitivane populacije je u porastu, a faktor koji utiče na to trebalo bi potvrditi studijama. Cilj studija je da utvrde efekat fizičke aktivnosti na redukciju deformiteta, jer zbog specifičnosti obrazovanja postoji rizik od pojave bola i ranih degenerativnih promena na kičmi jer su one dominantne kod profesionalaca.

**Ključne reči:** Postura; Muzičari; Kičma; Adolescent; Bol u leđima; Kvalitet života; Upitnici; Vežbanje; Krivine kičme

#### Uvod

Deformiteti kičmenog stuba kod adolescenata i školske dece su u porastu pre svega zbog spoljašnjih faktora kao što su: duga prinudna stanja, neadekvatan nameštaj, smanjena fizička aktivnost i preteške školske torbe koje utiču na loše držanje tela. Kod školske dece naročito adolescenata, poslednjih 15 godina povećan je procenat deformiteta i to kod ispitanica od 0,93% na 1,37%, a kod ispitanika od 0,25% na 2,25% kod idiopatske skolioze [1], s tim što nema razlike u zastupljenosti kod ispitanika ruralnih i industrijskih sredina. Deformiteti kičme se zapažaju u funkcionalnim i strukturnim poremećajima kardiorespiratornog i lokomotornog sistema zbog suženog i asimetričnog grudnog koša. Ove promene dovode do smanjene fizičke aktivnosti, depresije, bola u leđima, zamora i smanjene radne sposobnosti [2]. Prvi simptomi se manifestuju još kod školske dece, potenciraju se kod adolescenata, a smanjuju radnu sposobnost odraslih. Povezani su nepoznatim faktorima kao kod idiopatske skolioze i sa utvrđenim spoljašnjim faktorima: smanjenom fizičkom aktivnošću, povećanim prinudnim stanjima i opterećenjem kičme. Ona su povećana kod muzičara, glumaca, i administrativnih radnika koji koriste kompjuter i koji su više sati dnevno u nefiziološkim položajima tela i kičme [3–6].

Strukturni deformiteti tretiraju se po propisima Svetske asocijacije za skoliozu, dok za prevenciju lošeg držanja tela ne postoje modeli prevencije kako u vezi sa upotrebom upitnika tako i u vezi sa pregledom i tretmanom u našem društvu i šire [1,2,7,8].

Cilj ovog istraživanja bio je da se utvrdi zastupljenost posturalnih nepravilnih stanja kičme kod adolescenata koji imaju povećan spoljašnji faktor za pojavu

deformiteta, u procesu specifičnog obrazovanja. Zastupljenost deformiteta kičme trebalo bi da je veća kod adolescenata specifičnog obrazovanja, npr. Muzičara, jer su kod njih ovi prinudni položaji u obrazovnom sistemu zastupljeniji.

#### Materijal i metode

Za realizaciju postavljenih ciljeva, primenili smo dva prospektivna istraživanja kod populacije adolescenata u dve srednje muzičke škole, u dva grada – u Bitolju i u Skoplju u Makedoniji na populaciji od 124 učenika, 57 muškog i 67 ženskog pola, uzrasta 15-19 godina. Istraživanje je izvršeno uz dozvolu roditelja za pregled deteta. Za unošenje podataka intervjuom upotrebljen je upitnik sa podacima: uzrast, pol, dnevna aktivnost u satima posle vežbanja na instrumentima: klavir, pijano, saksofon, truba, viola, flauta, violina, harmonika, klarinet, violončelo, mandolina, kao i solo pevanje. Upitnik se sastajao i od sledećih elemenata: dnevna aktivnost ispred videoterminala (kompjuter i televizor) vanškolske aktivnosti u satima, aktivnost sportom nedeljno van škole izražena u satima, kao i subjektivni osećaj bola u vratu i leđima. Adolescenti su za vreme aktivnosti izražene u satima mogli da izaberu 2, 4, 6 i više sati, a za intenzitet bola vizuelnu analognu skalu (VAS) 0-5 poena.

Klinički pregled deformiteta kičme sadržao je 4 standardna testa za kičmu upotrebljivih u medicinskoj praksi:

Test 1 – Visina postavljenog ramena i lakta, u fleksiji podlakta od 90 stepeni;

Test 2 – Adamsov test ili test ledne asimetrije. Ovaj test uzet je kao pozitivan od inicijalne do značajne asimetrije;



**Skraćenice**

VAS – vizuelna analogna skala bola

Test 3 – po Matijasu za odstupanja kičme u sagitalnoj ravni, kao značajan test za posturalna nepravilna držanja;

Test 4 – čučanjem za skraćenu pelvifemoralnu muskulaturu.

Sva 4 testa izvodila su se ispred specijalno urađenog panoa, sa mrežom, po metodu *Schrot*, sa stopalima postavljenim paralelno medijalnim svodovima u razmaku od 5 centimetara.

**Rezultati**

Analizom podataka iz intervjuja dobili smo sledeće podatke:

– Ukupno je pregledano 124 adolescenta, 40 iz Bitolja, 28 muškog i 12 ženskog pola, 84 iz Skoplja, 29 muškog pola, 55 ženskog pola, uzrasta 15-19 godina.

– Za odsustvo bilo kakve fizičke aktivnosti van obrazovnog sistema izjasnilo se 50% ispitanika, dok se za 2 sata aktivnosti izjasnilo 25% ispitanika.

– Korektivna gimnastika za kičmu ne sprovodi se na času fizičkog obrazovanja čiji je nedeljni fond 2 školska časa.

– Dnevna aktivnost ispred videoterminala (televizor, kompjuter) bila je najveća – 2 sata dnevno 40% ispitanika, 4 sata dnevno 14% ispitanika, 28% je koristilo manje od 2 sata, dok 18% ispitanika uopšte nije koristilo videoterminal.

– Kod ispitivane populacije najveća zastupljenost je 4 sata dnevne aktivnosti na instrumentu i to 48%, a od instrumenata najviše dnevno vežbaju ispitanici koji muziciraju na klaviru i pijanu i to 57% njih.

Rezultati kliničkog pregleda pozitivnih testova u procentima po školama prikazani su u **Tabeli 1**. Iz prikazanih rezultata može se uočiti da je zastupljenost testa 1 i 3 kod ispitivane populacije u Bitolju 50%, a u Skoplju test 1 je zastupljen 61,9%, a test 3 69%. Test 2 bio je pozitivan u Bitolju kod 42% ispitanika a u Skoplju kod 39,3% ispitanika i odnosi se na inicijalnu do evidentnu leđnu asimetriju. Ranije utvrđen deformitet – skoliozu imalo je 3% ispitanika (podatak je dobijen iz intervjuja).

**Tabela 1.** Distribucija pacijenata sa pozitivnim testovima za deformitete

**Table 1.** Distribution of patients with positive spine deformity tests

Test/Test	Bitolj/Bitola	Skoplje/Skoplje
Test 1	20 (50%)	52 (61,9%)
Test 2	17 (42%)	42 (39,3%)
Test 3	20 (50%)	58 (69%)
Test 4	16 (40%)	33 (39,3%)

Analiza zastupljenosti adolescenata sa pozitivnim testom u dva grada, urađena je  $hi^2$  testom pri tome je dobijena vrednost  $p=0,0001394$ ,  $p<0,0005$  što je značajno za prisustvo deformiteta u analiziranoj populaciji adolescenata uzrasta 15-19 godina.

**Tabela 2.** Zastupljenost adolescenata kod upotrebe muzičkih instrumenata dnevno i pozitivnog testa 3

**Table 2.** Frequency of adolescents by daily use of musical instruments and positive test 3

Instrument Instrument	Zastupljenost Frequency	Dnevni sati rada Daily use of instrument				Pozitivni test 3 Positive Test 3
		2	4	6	>6	
Klavir/ <i>Clavier</i>	34	17	17			24
Piano/ <i>Piano</i>	37	15	10	12		32
Saksofon <i>Saxophone</i>	1			1		1
Truba/ <i>Trumpet</i>	2	1		1		2
Viola/ <i>Viola</i>	2	2				0
Violina/ <i>Violin</i>	10		10			5
Violončelo <i>Violoncello</i>	6		4	2		4
Harmonika <i>Accordion</i>	5	1	4			2
Klarinet/ <i>Clarinet</i>	10	2	8			4
Mandolina <i>Mandoline</i>	9		4	5		4
Solo pevanje <i>Solo singing</i>	7	4	3			1
Ukupno/ <i>Total</i>	124	42	60	22		78
Procentualno <i>Percents</i>	100%	34%	48%	18%		59,5%

Zastupljenost ispitanika koji koriste muzičke instrumente, dnevna aktivnost na muzičkim instrumentima u satima i pozitivan test 3 prikazani su u **Tabeli 2**.

Analizom Tabele 2 utvrđujemo da su muzički instrumenti pijano i klavir najviše zastupljeni – 57%, najveća dnevna aktivnost na instrumentu je 4 sata kod 48% ispitanika, a test 3 je pozitivan kod 59,5% ispitanika.

Zastupljenost pozitivnog testa 3 za pijano i klavir u odnosu na druge muzičke instrumente je 69%.

**Diskusija**

Za izradu upitnika proučili smo podatke više epidemioloških studija, kako bi odabrali najaktuelnije i najznačajnije faktore koji utiču na skoliozu i na posturalne nepravilne stavove [9,10], kao i studije koje se bave analizom deformiteta kičme kod adolescenata praćenih bolom u leđima [1,8,11,]. Bol i njegova lokalizacija u epidemiološkim studijama variraju od 4,7 do 74,4% kod adolescenata. U našoj studiji bol je prisutan kod 2% ispitanika. Podaci o zastupljenosti skolioze postoje samo za pacijente koji su hiruški tretirani jer se oni pod šifrom oboljenja vode u bolničkoj dokumentaciji. U svetu i kod nas se ne zna tačna zastupljenost skolize tretirane konzervativno niti zastupljenost posturalnih nepravilnih stavova. Potrebno je utvrditi normative po kojima bi se oni evidencirali u svetu [12]. U Makedoniji ne postoje normative po kojima bi se oni evidencirali. Za naše istraživanje uzeli smo kao pozitivnu detekciju posturalnog deformiteta pozitivan test 3.

Iz literature o profesionalnim muzičarima našli smo više podataka o profesionalnom uticaju na poja-

vu tegoba mišićno-skeletnog sistema [3,4]. Pronađene su promene u strukturi mišića na dlanu pijaniste sa promenljivom elektromiografskom (EMG) reakcijom na nadražaj [6]. Zabeležene su promene orofacijalnih i facijalnih mišića kod muzičara na duvačkim instrumentima [8], kao fokalne periferne neuropatije (20%) pre svega neuropatije nervusa medijanusa kod 17% gitarista [5,8]. Naša ispitivana populacija pripada adolescentnom dobu, dok su ispitanici iz prethodno citiranih radova profesionalni muzičari uzrasta iznad 18 godina.

U ranije pomenutim studijama tražila se povezanost korišćenja muzičkog instrumenta sa pojavom tegoba. Lederman je analizirao sve studije koje su publikovane u vezi sa muzičarima i njihovim profesionalnim bolestima i pri tome je pronašao sledeće: prevalencija tegoba varira 26-93%, pri tome nema konsenzusa o faktorima rizika [2]. Mi smo pratili kao faktore rizika dnevnu aktivnost na muzičkom instrumentu, dnevnu fizičku neaktivnost i dnevnu upotrebu videoterminala kao faktora povećanja posturalnog deformiteta.

Analizirali smo podatke: uzrast, muzičar i zdravstvene tegobe u konsultovanim studijama i pronašli smo da je najniži uzrast analizirane populacije 18-25 godina i to kod studenata gitare, a srednja profesionalna opterećenost na muzičkim instrumentima je više od 10 godina rada na instrumentu [13]. Naša uzrasna grupa 15-19 godina nije se mogla uporediti po uzrastu, tegobama i prisustvu deformiteta.

Zbog mišićno-skeletnih tegoba 50% profesionalnih muzičara zahteva lekarski ortopedski pregled, dok je kod 18% njih neophodna operativna intervencija. U odnosu na pojavu tegoba kod muzičara, zastupljenost je sledeća: 41% su pijanisti, 19% su violončelisti i 15% gitaristi [7,14]. Kod naše populacije pijanisti i klaviristi zajedno sa pozitivnim testom 3 čine 69% od ukupnog broja učenika sa pozitivnim testom 3. Ortopedski raniji pregled imalo je 3% ispitanika pri kome je utvrđena skolioza 10-20 stepeni krivine. Bol je prisutan kao zdravstveni problem kod 2% ispitanika i to najmanjeg intenziteta po VAS skali.

Kao terapijske mere predlažu se promene položaja i fizikalni tretman kod 50% profesionalnih muzičara prosečnog uzrasta od 35 godina i muzičke aktivnosti u trajanju od 27 godina [2]. Ovi podaci se ne

moгу uporediti sa našim podacima. Početak karijere je približno isti – uzrasta 8 godina, tako je moguće da se pojave tegobe i kod njih u kasnijem periodu [7,14].

Loše držanje tela je predmet analize u više studija o adolescentima i tinejdžerima i njihovim tegobama, promenama kontura tela, kao i spoljašnjih faktora [7,11,14], ali nismo mogli naći studije o adolescentima muzičarima.

Dnevna aktivnost na muzičkom instrumentu iznosi 3-4 sata kod profesionalnih muzičara, kod naše populacije 2 sata (34%) i 4 sata (48%) [2,4,6].

Fizička neaktivnost kod naše populacije je 50%, a korektivna gimnastika i sport u više studija se navode kao preventivna mera deformiteta kičme [4].

Korišćenje videoterminala je u porastu, studije koje analiziraju tegobe administrativnih radnika na kompjuteru potvrđuju njihov negativni uticaj na lokomotorni sistem [1]. Naši ispitanici koriste kompjuter najviše 2 sata dnevno i to 40%, tako da se ne bi mogao potvrditi uticaj videoterminala na loše držanje.

### Zaključak

Iz prethodno iznete analize rezultata i snimanjem opšteg stanja populacije adolescenata koji tokom procesa učenja opterećuju kičmeni stub, možemo doneti sledeće zaključke:

- Posturalni nepravilni stavovi utvrđeni testom 3, su 59,9% zastupljeni kod naših ispitanika, ali ne postoje studije kojima bi se mogli uporediti sa kategorijom muzičari adolescenti.
- Fizička aktivnost van škole se ne upražnjava, a korektivna gimnastika se ne primenjuje u okviru fizičkog obrazovanja, tako da i to utiče na povećanje deformiteta.
- Rad na muzičkim instrumentima i videoterminalima ne prelazi 6 sati dnevno kod većine ispitanika, ali zajedno sa ostalim faktorima (radni sto, školske torbe, odeća, fizička neaktivnost) mogao bi biti faktor povećanog rizika od deformiteta.
- Za detaljnije utvrđivanje faktora rizika i njihov uticaj na pojavu deformiteta, potrebno je izraditi konsenzus na svetskom nivou o upitniku i kliničkom pregledu kod posturalnih nepravilnih stavova.

### Literatura

1. Watanabe S, Eguchi A, Kabara K, et al. Influence of trunk muscles contraction on spinal curvature during sitting for desk work. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 2007;47(6):273-8.
2. Lederman RJ. Focal peripheral neuropathies in instrumental musicians. *Phys Med Rehabil Clin North Am* 2006;17(40):761-79.
3. Ackermann BJ, Adams RD. Perceptions of causes of performance-related injuries by music health experts and injured violinists. *Percept Mod Skills.* 2004;99(20):669-78.
4. Bradge P, Bialocerkowski A, McMeeken J. A systematic review of prevalence and risk factors associated with playing-related musculoskeletal disorders in pianists. *Occup Med (Lond).* 2006;56(1):28-38.
5. Kennedy RH, Hutcherson KJ, Kain JB, et al. Median and ulnar neuropathies in university guitarists. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2006;36(20):101-11.
6. Nourissat G, Chamagne P, Dumontier C. Reasons why musicians consult hand surgeons. *Rev Chir Orthop* 2003;89(6):524-31.
7. Sayegh Ghousseub M, Ghousseub K, Chaaya A, et al. Orofacial and hearing specific problems among 340 wind instrumentalists in Lebanon. *J Med Liban.* 2008;56(3):159-67.
8. Jeffries LJ, Physiohons B, Steve F, et al. Epidemiology of adolescent spinal pain: a systematic overview of the research literature. *Spine* 2007;32(23):2630-7.
9. Douglas D. Routine scoliosis screening of dubious value. *Pediatrics* 2008;121:9-11.

10. Lai CJ, Chan RC, Yang TF, et al. EMG changes during graded isometric exercise in pianists: comparison with nonmusicians. *J Chin Med Assoc.* 2008;71(11):571-5.

11. Negrini S, Aulasio L, Ferraro C, et al. Italian guidelines on rehabilitation treatment of adolescents with scoliosis or other spinal deformities. *Eur Medicophys* 2005;41:183-201.

12. Negrini S, Grivas TB, Kotwicki T, et al. Why do we treated adolescent idiopathic scoliosis? SOSORT 2005 Consensus paper. *Scoliosis.* 2006;1:4.

13. Whittlilld J, Legg SJ, Hedderley DI, et al. Schoolbag weight and musculoskeletal symptoms in New Zealand secondary schools. *Appl Ergon* 2005;36:193-8.

14. Wong HK, Hui JH, Rajan U, et al. Idiopathic scoliosis in Singapore schoolchildren: a prevalence study 15 years into the screening program. *Spine.* 2005;30(10):1188-96.

### Summary

#### Introduction

The spine deformities tend to increase, and in 90% of children they change the quality of life. The aim of this study was to determine the percents of spinal deformity in our population of adolescents, and long bad posture in and out of school as a factor for its increase.

#### Material and methods

The study included 124 adolescents attending High Musical School in Bitola and Skopje, who underwent four standard spine tests and an interview.

#### Results

According to the test 3, 50% of the examined adolescents in Bitola and 69% in Skopje had the postural spine deformity, the average be-

ing 59.5%. The results obtained by the questionnaire showed that 50% of adolescents did not have any physical activity out of school, the longest daily activity, lasting four hours, in 48% of the examinees was practising their musical instruments; 40% of the examinees spent two hours watching TV or using the computer, whereas 18% did not use any of them at all.

#### Conclusion

The bad spine posture tends to deteriorate in adolescents and the factor influencing this result should be established by studies aimed at determining the effects of physical activity on reducing such deformities, since the specific type of their education induces the risk of developing pain and early degenerative changes of the spine, which are predominant in the professionals.

**Key words:** Posture; Music; Spine; Adolescent; Back Pain; Quality of Life; Questionnaires; Exercise; Spinal Curvatures

Rad je primljen 25. IX 2008.

Prihvaćen za štampu 4. IX 2010.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:11-12:855-858.

Institut za javno zdravlje Kragujevac<sup>1</sup>  
 Medicinski fakultet Kragujevac<sup>2</sup>  
 Klinički centar Kragujevac<sup>3</sup>

Stručni članak  
*Professional article*  
 UDK 613.88-057.875:613.96  
 DOI: 10.2298/MPNS1012859R

## STAVOVI I PONAŠANJE STUDENATA U VEZI SA REPRODUKTIVNIM ZDRAVLJEM

### ATTITUDES AND BEHAVIOUR OF STUDENTS RELATED TO REPRODUCTIVE HEALTH

Snežana RADOVANOVIĆ<sup>1,2</sup>, Sanja KOCIĆ<sup>1,2</sup>, Marija ŠORAK<sup>2,3</sup> i Časlav MILIĆ<sup>1,2</sup>

**Sažetak** – Jedno od obeležja savremenih društava je porast seksualne aktivnosti među mladima. Seksualna aktivnost otvara nove zdravstvene probleme, odnosno može da rezultira neplaniranom trudnoćom i nastankom bolesti koja se prenosi seksualnim kontaktom. Seksualno ponašanje studenata analizirano je anketiranjem 222 studenta Medicinskog fakulteta i 393 studenta Ekonomskog fakulteta oba pola. Istraživanje je sprovedeno u oktobru 2008. godine. Rezultati su pokazali da 41,6% anketiranih ispitanika ima seksualne odnose. Ljubav prema partneru je razlog stupanja u prvi seksualni odnos kod 50,4% ispitanika. Kondom pri prvom seksualnom kontaktu koristi 80% studenata. Studenti koji imaju seksualne odnose u najvećem procentu održavaju seksualne odnose samo sa jednim partnerom (71,9%). Više od polovine (51,6%) ispitanika koji imaju seksualne odnose ne koristi kontraceptivna sredstva. Češće kontraceptivna sredstva koriste seksualno aktivni studenti Medicinskog fakulteta (54,3%). Informisanje i edukacija mladih o reproduktivnom zdravlju je neophodna kako bi se sprečile brojne neželjene posledice neznanja i rizičnog ponašanja.

**Ključne reči:** Ponašanje; Studenti; Upitnici; Stavovi; Reproductivna medicina; Mladi

#### Uvod

Jedno od obeležja savremenih društava je porast seksualne aktivnosti među mladima. To se manifestuje rastućim udelom adolescenata koji su seksualno aktivni, sve većim brojem onih koji prvo polno iskustvo doživljavaju u ranoj adolescenciji i snižavanjem prosečnog uzrasta kada se prvi polni odnos ostvaruje [1].

Na postepen, ali stalni porast seksualne aktivnosti mladih i snižavanje uzrasta njenog započinjanja, ukazuju podaci svih istraživanja u svetu. Tako je, u odnosu na pedesete godine, procenat američkih adolescenata koji do uzrasta od osamnaest godina dožive seksualno iskustvo udvostručen, a do devetnaeste godine 85% mladića i 77% devojaka započne sa seksualnom aktivnošću [2].

Najnovije istraživanje zdravlja stanovnika Srbije, sprovedeno 2006. godine na reprezentativnom uzorku, pokazalo je da seksualno iskustvo ima 29% mladih uzrasta 15-19 godina, i to više mladića – 36,3%, nego devojaka – 21,8% [3].

Seksualna aktivnost otvara nove zdravstvene probleme. Može da rezultira neplaniranom trudnoćom i nastankom bolesti koja se prenosi seksualnim kontaktom. Veličina rizika za nastanak oštećenja reproduktivnog zdravlja zavisi od usvojenog modela polnog ponašanja, kao i od brojnih drugih determinanti fizioloških obeležja i zdravstvenih navika individue, brojnih činilaca sociokulturnog okruženja. Posebno je ugroženo reproduktivno zdravlje mladih ljudi adolescentnog uzrasta, što se objašnjava nezavršenim procesima njihovog telesnog i psihosocijalnog sazrevanja. Mladi ljudi su, podložni različitim uticajima užeg i šireg socijalnog okruženja, koji u manjoj ili većoj meri utiču na njihovo znanje, stavove i ponašanje u oblasti seksualnosti i reprodukcije [1].

Nesklad između biološke i psihosocijalne zrelosti stvara mogućnost za visoko rizična ponašanja koja mogu da naruše psihofizičko i reproduktivno zdravlje mlade osobe. Rani uzrast stupanja u seksualne odnose, veći broj seksualnih partnera, udruženi sa praktikovanjem nezaštićenih polnih odnosa, predstavljaju značajne faktore rizika, što ukazuje na potrebu bolje edukacije i informisanja sa ciljem odgovornog polnog ponašanja i zaštite reproduktivnog zdravlja mlade populacije [4].

Kasnije stupanje u seksualne odnose, smanjenje broja seksualnih partnera i povećana upotreba kondoma predstavljaju načine da se smanji učestalost seksualno prenosivih infekcija i neželjene trudnoće kod tinejdžerki [5].

Cilj istraživanja je da se proceni stepen ugroženosti reproduktivnog zdravlja studenata analizom njihovog seksualnog ponašanja.

#### Materijal i metode

Istraživanje je sprovedeno u oktobru 2008. godine na Medicinskom i Ekonomskom fakultetu u Kragujevcu. Istraživanje je sprovedeno primenom anketnog upitnika. Anketom je obuhvaćeno ukupno 615 ispitanika, oba pola: 222 studenta Medicinskog fakulteta i 393 studenta Ekonomskog fakulteta. Korišćen je upitnik iz projekta „Zdravstveno stanje, zdravstvene potrebe i korišćenje zdravstvene zaštite stanovništva Srbije”, koji je sproveo Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut” 2000. godine. Anketa sadrži 15 pitanja, otvoreno-zatvornog tipa, sa ponuđenim modalitetima odgovora. Baza podataka je kreirana u statističkom paketu SPSS 12.0. Rezultati anketnih upitnika obrađeni su primenom  $\chi^2$  testa. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

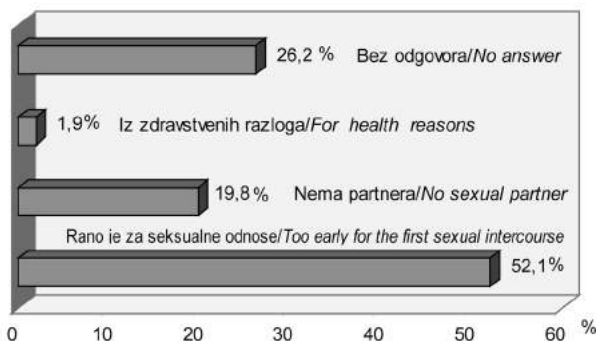


## Rezultati

Od ukupnog broja anketiranih ispitanika 41,6% ima seksualne odnose. Posmatrano po polu, statistički značajno više devojaka ima seksualne odnose ( $\chi^2=6,896$ ,  $df=1$ ,  $p=0,009$ ). Seksualno iskustvo doživelo je 69,1% devojaka i 30,9% mladića. Takođe, postoji visoko statistički značajna razlika između studenata Ekonomskog i Medicinskog fakulteta, ( $\chi^2=53,969$ ,  $df=1$ ,  $p=0,000$ ). Seksualne odnose ima jedna trećina anketiranih studenata Ekonomskog fakulteta i dve trećine studenata Medicinskog fakulteta.

Prosečan uzrast početka seksualne aktivnosti kod anketiranih studenata je 16,5 godina. Mladići su prvi polni odnos doživeli u uzrastu od 16, a devojke u uzrastu od 17 godina.

Što se tiče razloga nestupanja u seksualne odnose, anketirani studenti su u 52,1% odgovorili da je za to još uvek rano (**Grafikon 1**).

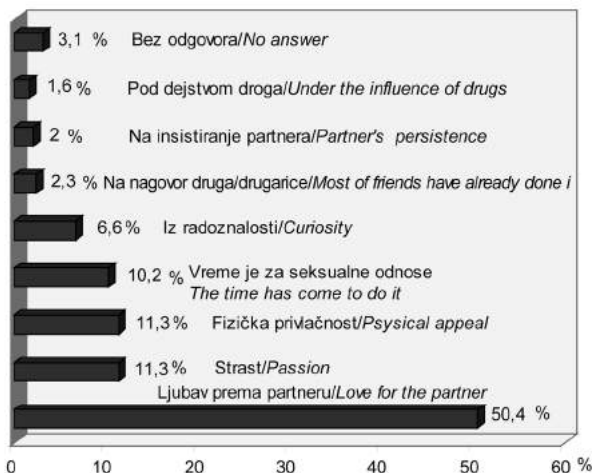


**Grafikon 1.** Razlozi ne stupanja u seksualne odnose  
**Graph 1.** Reasons for not having had the first sexual intercourse

Između ispitanika koji imaju seksualne odnose postoji vrlo visoko statistički značajna razlika u odnosu na glavni razlog stupanja u prvi seksualni odnos ( $\chi^2=339,167$ ,  $df=9$ ,  $p=0,000$ ). Ljubav prema partneru je razlog stupanja u prvi seksualni odnos kod većine ispitanika (50,4%), dok je podjednak broj ispitanika (po 11,3%) kao razlog navelo strast i fizičku privlačnost. Interesantan je podatak da je pod dejstvom droga stupilo u seksualni kontakt 1,6% ispitanika (**Grafikon 2**).

Kod osoba koje imaju seksualne odnose nađena je visoko statistički značajna razlika učestalosti stupanja u seksualni odnos pri prvom susretu sa partnerom ( $\chi^2=93,572$ ,  $df=3$ ,  $p=0,000$ ). Najveći broj ispitanika (80%) ne stupa u seksualne odnose pri prvom susretu sa partnerom, dok to čini 7,4% ispitanika. Ponekad to učini 12,6% anketiranih. Posmatrano po polu, nema statistički značajne razlike između mladića i devojaka ( $\chi^2=0,982$ ,  $df=3$ ,  $p=0,806$ ).

Postoji visoko statistički značajna razlika između ispitanika koji imaju seksualne odnose i upotrebe kondoma pri prvom seksualnom kontaktu ( $\chi^2=172,652$ ,  $df=3$ ,  $p=0,000$ ). Gotovo 80% ispitanika koristi kondom pri prvom seksualnom kontaktu. Ponekad to čini 11% ispitanika. Ne koristi kondom 9% ispitanika. Gotovo jednak procenat studenata Ekonomskog i Medicinskog fakulteta koristi kondom pri prvom seksu-



**Grafikon 2.** Motivi za stupanje u prvi seksualni odnos  
**Graph 2.** Motives for the first sexual intercourse

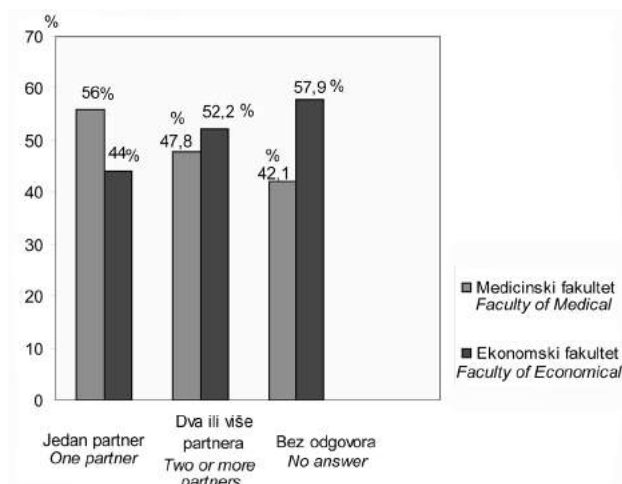
alnom kontaktu ( $\chi^2=2,190$ ,  $df=3$ ,  $p=0,534$ ). Što se tiče distribucije po polu nema statistički značajne razlike u učestalosti korišćenja kondoma pri prvom seksualnom kontaktu ( $\chi^2=2,485$ ,  $df=3$ ,  $p=0,478$ ).

Kod osoba koje imaju redovno seksualne odnose nađena je visoko statistički značajna razlika u učestalosti korišćenja kondoma ( $\chi^2=331,716$ ,  $df=3$ ,  $p=0,000$ ). Najveći procenat ispitanika (45,3%) koristi kondom uvek pri seksualnom kontaktu. Ponekad koristi 44,9%, a nikada 8,2%. Odgovor nije dalo 1,6% ispitanika.

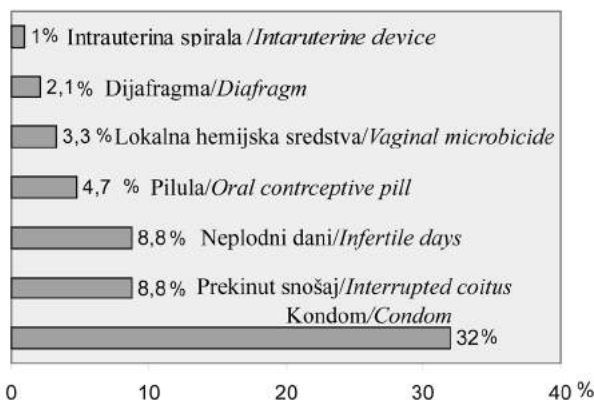
Rezultati pokazuju da ispitanici koji imaju seksualne odnose u najvećem procentu održavaju seksualne odnose samo sa jednim partnerom (71,9%), sa dva ili više partnera 9% ispitanika, dok odgovor na postavljeno pitanje nije dalo 19,1% anketiranih. Interesantna je činjenica da studenti Ekonomskog fakulteta češće održavaju kontakte sa dva ili više partnera (52,2%) u odnosu na studente Medicinskog fakulteta (47,8%). Postoji statistički značajna razlika ( $\chi^2=8,022$ ,  $df=1$ ,  $p=0,005$ ) (**Grafikon 3**).

Posmatrajući učestalost korišćenja raznih vrsta kontraceptivnih sredstava i metoda, kod osoba koje imaju seksualne odnose nađena je visoko statistički značajna razlika ( $\chi^2=272,324$ ,  $df=3$ ,  $p=0,000$ ). Više od polovine (51,6%) ispitanika koji imaju seksualne odnose ne koristi kontracepciju, dok 27,3% koristi. Da za to nema potrebe, smatra 11,7% ispitanika, dok 9,4% nije odgovorilo na postavljeno pitanje. Upoređujući odgovore studenata Ekonomskog i Medicinskog fakulteta koji imaju seksualne odnose, nađena je visoko statistički značajna razlika ( $\chi^2=26,452$ ,  $df=3$ ,  $p=0,000$ ) u odnosu na učestalost korišćenja kontraceptivnih sredstava i metoda. Češće kontracepciju koriste studenti Medicinskog fakulteta koji to čine u 45,7%. Nema statistički značajne razlike u učestalosti korišćenja kontracepcije između mladića i devojaka ( $\chi^2=0,463$ ,  $df=3$ ,  $p=0,927$ ).

Pored kondoma (32%), najčešće primenljivana kontracepcija je prekinut snošaj i neplodni dani sa po 8,8% (**Grafikon 4**).



**Grafikon 3.** Broj partnera sa kojima ima seksualne odnose  
**Graph 3.** The number of sexual partners



**Grafikon 4.** Učestalost korišćenja pojedinih metoda kontracepcije  
**Graph 4.** Frequency of using some methods of birth control

### Diskusija

Internacionalno istraživanje „Zdravstveno ponašanje školske dece”, sprovedeno u devet zemalja (SAD, Škotska, Finska, Izrael, Poljska, Mađarska, Francuska, Severna Irska, Letonija) pokazalo je da seksualna aktivnost petnaestogodišnjaka nije neuobičajena, iako prisutna u različitim razmerama. Kreće se u rasponu od 11% do 38% među devojkama i 23% do 42% među mladićima. U Škotskoj i Finskoj prednjače devojke, u ostalim zemljama mladići, sa izuzetkom SAD, gde je procenat podjednak. Najviše seksualno aktivnih među petnaestogodišnjim mladićima zabeleženo je u Mađarskoj (47%), a najmanje u Finskoj (23%), dok ih je među petnaestogodišnjim devojkama najviše u SAD (38%), a najmanje u Poljskoj (13%) i Izraelu (11%) [6].

U istraživanju kojim je obuhvaćeno 5 385 studenata prve i treće godine studija iz pet univerzitetskih centara u Srbiji ustanovljeno je da je seksualno iskustvo doživelo 67,75% mladića i 43,2% devojaka [7]. Rezultati našeg istraživanja ukazuju da seksualne odnose ima jedna trećina mladića i dve trećine de-

vojaka. Prosečan uzrast početka seksualne aktivnosti kod anketiranih studenata je 16,5 godina.

Motivi prvog polnog odnosa bili su ljubav prema partneru (50,4%), strast i fizička privlačnost (po 11,3%), radoznalost (6,6%). Slične rezultate nalazimo u istraživanju o „Regulaciji fertiliteta u adolescentnom uzrastu”, kada je ustanovljeno da osim ljubavi (32,8%), najčešći motivi prvog polnog odnosa su radoznalost (30,9%) i strast (9,5%) [8].

Da u zemljama u tranziciji mladi ispoljavaju manji stepen odgovornosti u polnom ponašanju pokazuju nalazi studije iz Češke Republike kojom je utvrđeno da je samo 27% adolescentkinja koristilo kondom pri prvom polnom odnosu, kao i rezultati ispitivanja reproduktivnog ponašanja stanovništva Rumunije prema kojima je samo 15% neudatih žena starosti 15-24 godine imalo kontracepcijom zaštićen prvi polni odnos [9].

Prema rezultatima Internacionalne studije o fertilitetu i porodici, kontracepciju tokom prvog polnog odnosa koristilo je 55% mladih uzrasta 20-24 godine u Poljskoj, Mađarskoj i Letoniji. U razvijenim zemljama kao što su Francuska, Španija i Belgija tri četvrtine mladih uzrasta 20-24 godine koristilo je kontracepciju tokom prvog polnog odnosa [10]. U našem istraživanju gotovo 80% ispitanika koristi kondom pri prvom seksualnom kontaktu.

Može se reći da u Srbiji, za razliku od zemalja Zapadne Evrope i SAD, mladi u izvesnoj meri zadržavaju tradicionalni obrazac ponašanja, na šta ukazuju rezultati ispitivanja seksualnog ponašanja adolescenata u SAD. Prema rezultatima nekoliko istraživanja, sprovedenih u SAD, posvećenost samo jednom partneru tokom određenog vremena, bila je zastupljena u preko polovine devojaka i kod oko 25% mladića. Veliki broj mladih, 41% mladića i 13% devojaka se ponaša promiskuitetno, stupajući istovremeno u vezu sa više partnera ili menjajući partnere, tokom kratkog vremenskog perioda [11]. Naše istraživanje pokazuje da ispitanici u najvećem procentu održavaju seksualne odnose samo sa jednim partnerom (71,9%). Seksualno iskustvo sa većim brojem partnera, za šta se izjasnilo 9% naših ispitanika, povećava rizik za nastanak bolesti koje se prenose seksualnim kontaktom i tako ugrožavaju reproduktivno zdravlje. Reproductivno zdravlje dodatno ugrožava i činjenica da mali broj ispitanika koristi pouzdanu kontracepciju. Kao najčešće primenjivana kontracepcija kod naših ispitanika je kondom 32%. Sledi prekinut snošaj i neplodni dani sa po 8,8%, zatim pilula 4,7%, lokalna hemijska sredstva 3,3%, dijafragma 2,1%, intrauterina spirala 1%.

### Zaključak

Na osnovu rezultata istraživanja može se zaključiti da je reproduktivno zdravlje studenata ugroženo u značajnom stepenu. Nedovoljan stepen odgovornosti u seksualnom ponašanju, uočen kod anketiranih ispitanika, prvenstveno je odraz nedovoljnog znanja o seksualnosti i kontracepciji.

Znanje o seksualnosti, fiziologiji reprodukcije, kontracepciji, namernom prekidu trudnoće i bolesti-

ma koje se prenose seksualnim kontaktom osnovni je preduslov za formiranje pravilnih stavova iz domena planiranja porodice i preuzimanje odgovornosti u polnom ponašanju. Informisanje i edukacija mladih o reproduktivnom zdravlju su neophodni kako bi se sprečile brojne neželjene posledice neznanja i rizičnog ponašanja. Važan je i izbor pravog načina da se bitne informacije prenesu mladima, a naročito da informacije dođu i do marginalizovanih i socijalno ugroženih

mladih ljudi. Da bi se obezbedila održivost i dugotrajni efekti, neophodno je uspostaviti trajne, lokalne resurse za informisanje, edukaciju i promociju reproduktivnog zdravlja mladih i prevenciju polno prenosivih infekcija, uključujući HIV/AIDS. Da bi se unapredilo reproduktivno zdravlje, potrebna je saradnja i vladinih i nevladinih organizacija i višestruki naponi na nivou zajednice i društva u celini.

### Literatura

1. Sedlecki K. Ponašanje i stavovi adolescenata relevantni za reproduktivno zdravlje, Stanovništvo 2001;39:91-117.
2. UNICEF Innocenti Research Centre. Teenage births in rich nations. Florence: Innocenti Report Card 2001;(3).
3. Istraživanje zdravlja stanovnika Republike Srbije. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2007.
4. Mijatović-Jovanović V, Ukropina S, Kvirgić S, Šurković-Ničiforović O. Seksualno ponašanje adolescenata. Med Pregl 2004;57(3-4):116-9.
5. Bjekić M, Vlajinac H, Šipetić S, Marinković J. Karakteristike seksualnog ponašanja tinejdžera u Beogradu. Med Pregl 2004;57(11-12):592-6.
6. WHO. Health and health behaviour among young people: reports. Geneva: WHO; 2000.
7. Cucić V. Zdravstveno ponašanje studentske i srednjoškolske omladine. Beograd: Zavod za zdravstvenu zaštitu studenata Beograd; 2000.
8. Mijanović D. Regulacija fertiliteta u adolescentnom uzrastu (doktorska disertacija). Novi Sad: Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu; 1995.
9. UN development programme UNDP. Human Development Report Czech Republic 1999. Available from: <http://www.hdr.undp.org>
10. UNICEF Innocenti Research Centre. Young people in changing societies. Florence: Regional Monitoring Reports 2000;(7).
11. Bell TA, Hein K. Adolescents and sexually transmitted diseases. In: K. Holmes, et al, eds. Sexually transmitted diseases. New York: Mc Graw Hill; 1990. p. 73-84.

### Summary

#### Introduction

*One of the features of modern societies is the increase of sexual activity among young people. Sexual activity creates new health problems, or to be more exact, it can result in an unplanned pregnancy and disease induced by sexual contact.*

#### Material and methods

*The data for the study were obtained from the questionnaires filled in by students of the Faculty of Medicine and Faculty of Economics in Kragujevac in 2008. Out of 615 students of both sexes included in this questionnaire, 222 students were from the Faculty of Medicine and 393 students from the Faculty of Economics. The questionnaire was designed at the Institute for Public Health "Dr Milan Jovanovic Batut" in 2000 for the project "Health condition, health needs and using of health protection by population in Serbia".*

#### Results

*The research showed that 41.6% of the students included in the questionnaire had sexual relations; 69.1% of female and 30.9% of*

*male students had sexual experience, i.e. one third and two thirds of the interviewed students attending the Faculty of Economics and of Medicine, respectively. The reason for having the first sexual intercourse was love in 50.4%. Almost 80% of the interviewees used a condom during the first sexual contact. According to the answers, 71.9% of the study sample had one sexual partner. More than half (51.6%) of the students having sexual relations did not use contraceptives. Contraceptives were used more frequently by the students of Medical Faculty (54.3%) than those from the Faculty of Economics (45.7%).*

#### Conclusion

*In order to prevent multiple consequences of ignorance and risky behaviour, it is necessary to inform and educate young people about the reproductive health.*

**Key words:** Behavior; Students; Questionnaires; Attitude; Reproductive Medicine; Young Adult

Rad je primljen 1. IV 2009.

Prihvaćen za štampu 11. V 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:11-12:859-862.



Medicinski fakultet, Beograd<sup>1</sup>  
 Kliničkog centra Srbije, Beograd  
 Institut za psihijatriju<sup>2</sup>

Stručni članak  
*Professional article*  
 UDK 616.89:[378:371.279.1  
 DOI: 10.2298/MPNS1012863L

## ANALIZA PREDISBITNE ANKSIOZNOSTI STUDENATA MEDICINE

### ANALYSIS OF TEST ANXIETY IN MEDICAL STUDENTS

Milan LATAS<sup>1,2</sup>, Marina PANTIĆ<sup>1</sup> i Danilo OBRADOVIĆ<sup>1</sup>

**Sažetak** – Cilj rada bio je da se utvrdi postojanje predisbitne anksioznosti studenata medicine i da se analizira zavisnost intenziteta predisbitne anksioznosti u odnosu na pol, godinu studiranja i moguće ponavljanje godine studija. Uzorak ispitivanja obuhvatio je 198 studenata Medicinskog fakulteta u Beogradu pravilno raspoređenih na svim godinama studija. Ispitivanje studenata o predisbitnoj anksioznosti rađeno je uz upotrebu Upitnika za predisbitnu anksioznost (*Test Anxiety Inventory*). Rezultati su pokazali da studenti Medicinskog fakulteta u Beogradu globalno pokazuju umeren stepen predisbitne anksioznosti; simptomi predisbitne anksioznosti su statistički značajno izraženiji kod studentkinja; simptomi predisbitne anksioznosti su statistički značajno najizraženiji kod studenata III godine studija, a najmanje izraženi među studentima šeste godine studija; između studenata koji su obnovili neku od godina studija i redovnih studenata ne postoji statistički značajna razlika u intenzitetu simptoma predisbitne anksioznosti. Može se zaključiti da postoji nemala populacija studenata medicine sa problemom predisbitne anksioznosti kojima je potrebna pomoć i podrška u prevazilaženju tog problema.

**Ključne reči:** Anksioznost; Studenti medicine; Upitnici; Pol; Uzrast; Ispiti

#### Uvod

Strah (strepnja) emocija je koja se javlja u situacijama kada postoji realna opasnost po osobu i najčešće je praćena telesnim simptomima kao što su tahikardija, ubrzana respiracija i mišićna tenzija [1]. S druge strane, anksioznost predstavlja formu patološkog straha, koju karakteriše osećaj unutrašnje uznemirenosti, uplašeniosti i zabrinutosti da će se nešto loše dogoditi. Ona se javlja kada objektivna opasnost ne postoji ili kada emocionalni odgovor nije u srazmeri sa doživljajem opasnosti [1].

Većina ljudi doživi osećanje strepnje pre značajnih događaja kao što su važan ispit, poslovna prezentacija, sastanak itd. Osećanje strepnje u ovakvim situacijama je adekvatno, jer ljudi prirodno osećaju strah kada su suočeni sa situacijama sa neizvesnim ishodom u kojima treba da opravdaju očekivanja. Međutim, kada se osećanje strepnje javlja često ili je po svom intenzitetu preterano, ometa život i psiho-fizički status, ono u isto vreme sputava osobu da odgovori zadatku na najbolji i najefikasniji način. Upravo zbog toga je u literaturi, kao posebna forma anksioznosti, poznat termin test-anksioznost, odnosno predisbitna anksioznost.

Predisbitna anksioznost podrazumeva intenzivan, patološki strah u situacijama pripreme i polaganja ispita/testova i predstavlja značajan problem mnogih studenata na univerzitetu. U literaturi se navodi da 15-20% studenata oseća predisbitnu strepnju, koju opisuju u rasponu od umerene do teške [2,3]. Posledice lošeg savladavanja predisbitne anksioznosti mogu da budu nemogućnost polaganja ispita, smanjena uspešnost studiranja, napuštanje fakulteta, pad samopoštovanja, neiskorišćen intelektualni potencijal [4]. S druge strane, mali broj studenata je upoznat sa načinom na koji da se izbori sa predisbitnom anksioznošću [4].

Cilj našeg istraživanja bio je da utvrdimo postojanje predisbitne anksioznosti i analiziramo neke speci-

fičnosti predisbitne anksioznosti kod studenata medicine u zavisnosti od pola, godine studiranja i mogućeg ponavljanja godine studija. Tako bi mogla da se uoči populacija studenata koja ima problem predisbitne anksioznosti i da im se pruži odgovarajuća pomoć u njenom prevazilaženju.

#### Materijal i metode

Istraživanje je sprovedeno na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, tokom januarskog ispitnog roka školske 2008/2009. godine. U istraživanje je uključeno 198 studenata raspoređenih po svim godinama, izabranih po principu slučajnog izbora. Od ukupnog broja studenata, uzorak je činio 41 (20,7%) student II godine studija, 34 (17,2%) studenta III godine, 40 (20,2%) studenata IV godine, 39 (19,5%) studenata V godine i 44 (22,2%) studenta VI godine studije. Prva godina studija je izuzeta iz našeg istraživanja obzirom da do trenutka sprovođenja istraživanja nisu polagali ispite. Među ispitanicima bilo je 119 (60,1%) studenata ženskog pola i 79 (39,9%) studenata muškog pola. Prosečna starost ispitanika je bila 22,8 (SD = 2,15) godina, u rasponu od 19 do 32 godine. Od ukupnog broja anketiranih studenata, njih 75 (37,9%) je obnovili neku godinu studija. Učesnici istraživanja su anonimno i dobrovoljno popunili upitnike u amfiteatru Medicinskog fakulteta tokom redovne nastave u trajanju od oko 45 minuta. Svi učesnici odgovarali su na isti način i na ista pitanja. Ispitivanim studentima je zagarantovana diskrecija kroz njihovo dobrovoljno i anonimno učešće.

Ispitivanje studenata o predisbitnoj anksioznosti rađeno je uz upotrebu *The Test Anxiety Inventory* – TAI (Upitnik za ispitivanje predisbitne anksioznosti) [5]. Upitnik se upotrebljava za određivanje individualnih razlika u vezi sa predisbitnom anksioznosti a najčešća primena je u istraživanjima na studentskoj populaciji. TAI upitnik se sastoji od 20 pitanja. Od ispitanika se



**Skraćenice**TAI – *The Test Anxiety Inventory*

zahteva da se izjasne koliko često su osetili specifične simptome anksioznosti pre, za vreme i nakon testova i/ili usmenog ispita. Odgovor na svako pitanje je prezentovan u vidu četvorostepene skale Likertovog tipa: „Nikad”, „Ponekad”, „Često”, „Uvek”. Odgovor na svako pitanje se boduje na skali od 1 (nikad) do 4 (uvek). Minimalni skor upitnika je 20 a maksimalni 80. TAI upitnik obuhvata dve supskale: „Zabrinutost” i „Emocionalnost”. Svaka supskala se sastoji od 8 pitanja. Pitanja supskale „Zabrinutost” odnose se na kognitivne aspekte anksioznosti, odnosno na doživljaj anksioznosti prilikom razmišljanja o ishodu ispita u smislu neuspeha, loše ocene i sl. Pitanja sa supskale „Emocionalnost” odnose se na vegetativne simptome (kao što su tahikardija, mišićna tenzija, panika) koji su se javili pre, za vreme i nakon testa/ispita kao somatski odgovor na pojavu anksioznosti.

Za analizu podataka dobijenih anketom, korišćene su metode deskriptivne i analitičke statistike. Podaci su predstavljeni aritmetičkim sredinama, standardnim devijacijama i relativnim frekvencijama. Za statističku obradu podataka korišćen je Studentov t-test i Anova test kod određivanja značajnosti razlika numeričkih podataka. Statistička obrada demografskih podataka, kao kategorijalnih varijabli, obavljena je uz pomoć hi-kvadrat testa. Statistička značajnost je određena na nivou  $p < 0,05$ .

**Rezultati**

U ispitivanju je učestvovalo ukupno 207 studenata navedenih pet godina studija. Od ukupnog broja anketiranih studenata, dobijeno je 198 (95,7%) validno popunjenih upitnika.

Rezultati ukazuju da je srednja vrednost predispitne anksioznosti kod studenata Medicinskog fakultata u Beogradu, merena TAI upitnikom, iznosila 41,14 (SD = 9,91), u rasponu od 20 do 64. Srednje vrednosti po supskalama su iznosile: Emocionalnost = 18,01 (SD=4,95), u rasponu od 8 do 32 i Zabrinutost = 14,44 (SD=4,16), u rasponu od 8 do 28.

Prisutvo predispitne anksioznosti poređenjem studenata po polu prikazano je u **Tabeli 1**. Rezultati dobijeni obradom TAI upitnika ukazuju da postoji statistički značajna razlika kada je u pitanju intenzitet predispitne anksioznosti kod studenata ženskog i muškog pola. Kod studenata ženskog pola izraženiji su ispitivani parametri predispitne anksioznosti, kako poređenjem dobijenih vrednosti ukupnog skora upitnika ( $t=4,63$ ,  $p < 0,001$ ) tako i poređenjem po pomenutim supskalama „Emocionalnost” ( $t=5,06$ ;  $p < 0,001$ ) i „Zabrinutost” ( $t=3,25$ ;  $p < 0,001$ ).

Skorovi intenziteta predispitne anksioznosti u odnosu na godinu studija ispitanika prikazani su **Tabeli 2**. Poređenje skorova Upitnika uz pomoć Anova testa ukazuje da postoji statistički značajna razlika u intenzitetu predispitne anksioznosti među studentima različitih godina studija i to u odnosu na ukupan skor sa Upitnika ( $F=2,75$ ,  $p < 0,05$ ) i u odnosu na supskalu „Zabrinutost” ( $F=3,55$ ;  $p < 0,01$ ). Kada je u pitanju supskala „Emocio-

**Tabela 1.** Intenzitet predispitne anksioznosti studenata u vezi sa polom

**Table 1.** Differences of symptoms of test anxiety by gender

Supskala Subscale	Pol Gender	Prosečna vrednost supskale Mean	SD	t	p
Ukupan skor upitnika/ Total score	Ženski/Female	43,66	9,18	4,63	<0,001
	Muški/Male	37,33	9,79		
Emocionalnost Emotionality	Ženski/Female	19,38	4,48	5,06	<0,001
	Muški/Male	15,95	4,94		
Zabrinutost Anxiety	Ženski/Female	15,21	4,12	3,25	0,001
	Muški/Male	13,29	3,98		

nalnost” nije utvrđena statistički značajna razlika kod studenata na različitim godinama studija ( $F=1,77$ ;  $p > 0,05$ ).

**Tabela 2.** Intenzitet predispitne anksioznosti u odnosu na godinu studija

**Table 2.** Intensity of symptoms of test anxiety by the year of studying

Supskala Subscale	Godina studija Year of study	Prosečna vrednost supskale Mean	SD
Ukupan skor upitnika Total score	II	41,41	9,98
	III	44,68	9,53
	IV	42,30	10,65
	V	40,54	8,28
	VI	37,61	9,97
	Ukupno/Total		41,14
Emocionalnost Emotionality	II	17,46	4,63
	III	19,38	5,47
	IV	18,80	4,90
	V	18	4,22
	VI	16,75	5,30
	Ukupno/Total		18,01
Zabrinutost Anxiety	II	14,88	4,07
	III	15,94	4,38
	IV	14,95	4,86
	V	14,15	3,40
	VI	12,68	3,48
	Ukupno/Total		14,44

Kako bismo preciznije utvrdili postojanje razlika u intenzitetu predispitne anksioznosti kod studenata različitih godina studija uporedili smo ih međusobno a koristili smo multipli Anova test sa Tukey komparacijom. Rezultati su ukazali da postoji statistički značajna razlika između studenata III i VI godine studija. Statistički značajna razlika se uočava prilikom poređenja celokupne vrednosti upitnika (srednja razlika = 7,06; SD=2,22;  $p < 0,05$ ) i supskale „Zabrinutost” (srednja razlika = 3,26, SD=0,92;  $p < 0,01$ ) među studentima III i VI godine studija. Analizom i poređenjem ostalih godina studija, kako u odnosu na ukupan skor, tako i prema supskalama, nije utvrđena statistički značajna razlika ( $p > 0,05$ ).

Poređenjem vrednosti parametara TAI upitnika među studentima koji su obnovili neku od godina studija i redovnih studenata ne postoji statistički značajna razlika u intenzitetu predispitne anksioznosti. Statistički značajna razlika nije utvrđena kako poređenjem dobijenih rezultata celokupnog upitnika ( $t=-0,87$ ;  $p > 0,05$ ), tako ni poređenjem vrednosti po supskalama „Emocionalnost” ( $t = 0,60$ ;  $p > 0,05$ ) i „Zabrinutost” ( $t = 1,33$ ;  $p > 0,05$ ). Rezultati su prikazani u **Tabeli 3**.

**Tabela 3.** Intenzitet predispitne anksioznosti među studentima koji su obnovili neku od godina studija i redovnih studenata.

**Table 3.** Intensity of symptoms of test anxiety among students who have failed a school year and those who have not failed any school year

Supskala Subscale	Studenti Students	Prosečna vred- nost supskale Mean	SD	t	p
Ukupan skor upitnika Total score	Redovni/Who have not failed a school year	40,66	9,36	-0,87	p = 0,38
	Koji su obnovili godinu Who have failed a school year	41,92	10,76		
Emocionalnost Emotionality	Redovni/Who have not failed a school year	17,85	4,80	-0,60	p = 0,55
	Koji su obnovili godinu Who have failed a school year	18,28	5,21		
Zabrinutost Anxiety	Redovni/Who have not failed a school year	14,14	3,85	-1,33	p = 0,18
	Koji su obnovili godinu Who have failed a school year	14,95	4,61		

## Diskusija

Medicinski fakultet spada u najprestižnije fakultete u celom svetu, pa i kod nas. Izazovi savremene medicinske edukacije nameću pred studente brojne obaveze i zahtevne ispite koji utiču na njihov mentalni i emocionalni status. Intenzivna višegodišnja edukacija, kao i visoki standardi medicinskih nauka uopšte, studente Medicinskog fakulteta svrstavaju u populaciju u kojoj su fenomeni predispitne anksioznosti posebno zastupljeni [6,7]. Kao posledica nameće se potreba kontinuirane evaluacije efekata predispitne anksioznosti studentske populacije. U svetu postoje mnogobrojna istraživanja na temu predispitne anksioznosti kod studenata. Razne studije su, međutim, koristile različitu metodologiju anketiranja i analize podataka, što otežava prođenje rezultata sprovedenih studija.

Ovom studijom smo ispitili intenzitet predispitne anksioznosti kod studenata Medicinskog fakulteta uz upotrebu Upitnika za ispitivanje predispitne anksioznosti (TAI), i proverili pretpostavku da se ona menja kod studenata u zavisnosti od pola, godine studija i mogućeg ponavljanja godine studija.

Rezultati studije ukazuju da ispitivani uzorak studenata pokazuje umereni stepen predispitne anksioznosti, koji je nešto viši nego kod referentne grupe studena medicine u SAD (38,3; SD=13,8) u neispitnim situacijama [8], odnosno nešto niži u odnosu na studente medicine u ispitnim situacijama (46,32; SD=12,77) [9]. Ipak, rezultati su vrlo bliski normativnim podacima za studentsku populaciju do kojih je došao autor samog upitnika (studenti = 38,48, SD=12,43; studentkinje = 42,79, SD=13,70) [5]. Razlika rezultata u odnosu na studentsku populaciju medicinara iz SAD verovatno potiče iz načina na koji je formiran naš uzorak. Njega su, naime, činili i studenti koji su bili u ispitnoj situaciji (pred ispit ili neposredno nakon ispita) ali i studenti koji nisu bili u neposrednoj ispitnoj situaciji.

Rezultati istraživanja pokazuju da, kada je u pitanju zastupljenost predispitne anksioznosti prema polu, studenti ženskog pola pokazuju veću nelagodnost i za-

brinutost pre i za vreme testa/ispita. Studentkinje se, tako, izjašnjavaju da imaju lošiju koncentraciju na testu, da ih sama pomisao na ispit parališe, više nego studente. Takođe, kod studenata ženskog pola izraženiji su telesni simptomi za vreme testa u smislu tahikardije, nelagodnosti u želucu, preznogavanja, crvenila u licu. Slični rezultati su dobijeni i u drugim studijama koje su primenjivale istu metodologiju. Tako, Reteguiz u svom istraživanju ukazuje da kod studentkinja medicine postoji statistički značajno viši skor na TAI upitniku ali i na obe njegove supskale [11]. Kada se prilagode rezultati drugih studija našoj metodologiji, pronalazi se da je i u drugim istraživanjima ženski pol osetljiviji kada je u pitanju predispitna anksioznost [9,10]. Neki autori ovu razliku objašnjavaju time da je ženski pol spremniji da prizna svoju anksioznost za razliku od muškaraca [8] a moguće je i da kod devojaka postoji generalno izraženija anksioznost nego kod momaka. Zato se postavilo pitanje da li su zbog toga devojke u većem hendikepu od muškaraca u odnosu na ishod ispita. Ipak, rezultati studija ukazuju da nema rodne razlike u uspešnosti polaganja ispita u odnosu na postojanje simptoma predispitne anksioznosti [9,11].

Zastupljenost simptoma predispitne anksioznosti među studentima Medicinskog fakulteta se razlikuje u odnosu na godinu studija. Tendencije predispitne anksioznosti najizraženije su kod studenata III godine fakulteta, dok su najniže kod studenata VI godine studija. Razlike postoje u smislu nedovoljne pouzdanosti u svoje znanje studenata III godine studija, osećanja usplahirenosti tokom celog ispita, naročito za vreme dobijanja testa, kao i misli o tome da nikada neće završiti fakultet. Međutim, kada su u pitanju telesni simptomi koji prate predispitnu strepnju, među studentima različitih godina studija nema značajne razlike. Autori drugih studija navode da se hiljade studenata oseća anksiozno pred ispit [10,12-14]. Njihov (ne)uspeh na ispitu nije uvek odraz naučenog za vreme predavanja i vežbi. Vrlo često, njihovi bodovi na testu su posledica savladavanja strepnje tokom ispita. Nasuprot našem, njihova istraživanja ukazuju da je predispitna anksioznost tokom daljeg školovanja u porastu. Jedan od mogućih razloga izraženije predispitne anksioznosti kod naših studenata III godine studija a u odnosu na VI godinu studija jeste prvi susret sa obimnim kliničkim predmetima, što predstavlja prekretnicu u njihovom školovanju na Medicinskom fakultetu.

Poređenjem simptoma predispitne anksioznosti među redovnim studentima i studentima koji su obnovili neku godinu studija, ne nalazimo razliku u zastupljenosti predispitne anksioznosti. U dostupnoj literaturi nisu pronađeni rezultati sličnog istraživanja.

Ipak, treba naglasiti da pri tumačenju rezultata treba imati u vidu metodološku ograničenost studije. Ona se odnosila na to da su studenti sami odgovarali na pitanja o parametrima predispitne strepnje što se moglo odraziti na validnost dobijenih podataka, s obzirom da je postojala mogućnost neiskrenih odgovora. Takođe, postojanje simptoma anksioznosti kod studenata dijagnostikovano je isključivo putem ankete, a ne putem kompletnog psihijatrijskog ispitivanja.

## Zaključak

Na osnovu dobijenih rezultata zaključujemo da studenti Medicinskog fakulteta generalno pokazuju umeren stepen predispitne anksioznosti, ali i da se intenzitet predispitne anksioznosti razlikuje u odnosu na pol (devojke pokazuju intenzivnije simptome od mladića) i u odnosu na godinu studija (najveća učestalost simptoma predispitne anksioznosti je na III godini studija, a najniža na VI godini studija) ali ne i u odnosu na mogućnost obnavljanja godine studija.

Veliki obim znanja koji studenti moraju da usvoje kako bi položili ispit, kao i visoko zahtevna evaluacija akademskog obrazovanja u velikoj meri objašnjavaju

dobijene rezultate. Zbog toga bi bilo potrebno uraditi obimnija istraživanja koja bi obuhvatila veći broj studenata Medicinskog fakulteta, kako u Beogradu, tako i ustalim gradovima u Srbiji, kao i korišćenje kombinacije upitnika i kliničkog intervju-a radi preciznije procene parametara predispitne anksioznosti, mogla bi da daju preciznije odgovore na pitanja u vezi sa zastupljenosti predispitne anksioznosti u populaciji studenata Medicinskog fakulteta. Ukoliko bi se otkrilo postojanje predispitne anksioznosti kod većeg broja studenata, bilo bi neophodno organizovati specijalizovane službe pri fakultetu za psihološku pomoć studentima koji pate od preterano izražene predispitne anksioznosti.

## Literatura

1. Latas M, Lečić Toševski D. Anksiozni poremećaji. U: Jašović Gašić M, Lečić Toševski D, ured. Udžbenik psihijatrije za studente medicine. Beograd: Medicinski fakultet; 2007. str. 156-69.
2. Hashmat S, Hashmat M, Amanullah F, Aziz S. Factors causing exam anxiety in medical students. *J Pakistan Med Assoc* 2008; 58(4):167-70.
3. Taylor J, Deane PF. Development of a short form of the Test Anxiety Inventory. *J Gen Psychol* 2002;129(2):127-36.
4. Neuderth S, Jabs B, Schimdtke A. Strategies for reducing test anxiety and optimizing exam preparation in German university students: a prevention-oriented pilot project of the University of Würzburg. *J Neural Transm* 2009;116(6):785-90.
5. Spielberger CD, Gonzalez HP, Taylor CJ, Anton ED, Algaze B, Ross GR, et al. Manual for the Test Anxiety Inventory ("Test Attitude Inventory"). Redwood City, CA: Consulting Psychologists Press; 1980.
6. Atkinson JW, Litwin GH. Achievement motive and test anxiety conceived as motive to approach success and motive to avoid failure. *J Abnorm Soc Psychol*. 1960;60(1):52-63.
7. Rosario P, Nunez JC, Salgado A, Gonzalez-Pienda JA, Valle A, Joly C. Test anxiety: associations with personal and family variables. *Psicothema*. 2008;20(4):563-70.
8. Rohe DE, Barrier PA, Clark MM, Cook DA, Vickers KS, Decker PA. The benefits of pass-fail grading on stress, mood, and group cohesion in medical students. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(11):1443-8.
9. Retegui JA. Relationship between anxiety and standardized patient test performance in the medicine clerkship. *J Gen Intern Med*. 2006;21(5):415-8.
10. Masson AM, Hoyois P, Cadot M, Nahama V, Petit F, Anseau M. Girls are more successful than boys at the university. Gender group differences in models integrating motivational and aggressive components correlated with Test-Anxiety. *Encephale*. 2004;30(1):1-15.
11. Chapell MS, Blanding B, Silverstein ME, et al. Test anxiety and academic performance in undergraduate and graduate students. *J Educ Psychol*. 2005;97:268-74.
12. Ishikawa S, Sato H, Sasagawa S. Anxiety disorder symptoms in Japanese children and adolescents. *J Anxiety Disord*. 2009;23(1):104-11.
13. Tosevski DL, Milovancevic MP, Gajic SD. Personality and psychopathology of university students. *Curr Opin Psychiatry*. 2010; 23(1):48-52.
14. Putwain DW, Woods KA, Symes W. Personal and situational predictors of test anxiety of students in post-compulsory education. *Br J Educ Psychol*. 2010;80(Pt 1):137-60.

## Summary

### Introduction

Most students experience some level of anxiety during the exam. However, when anxiety affects the exam performance, it represents a problem. Test anxiety is a special form of anxiety, which is characterised with somatic, cognitive and behavioural symptoms of anxiety in situations of preparing and performing tests and exams. Test anxiety turns into a problem when it becomes so high that it interferes with test preparation and performance. The objective of this study was to ascertain the presence of test anxiety in medical students and to analyze some aspects of test anxiety in medical students of different gender, at different years of studying and possibility of failing a year.

### Material and methods

The study sample consisted of 198 students of Belgrade University School of Medicine of all years. Test anxiety was assessed by the Test Anxiety Inventory.

**Key words:** Anxiety; Students, Medical; Questionnaires; Sex Factors; Age Factors; Educational Measurement

Rad je primljen 5. VIII 2009.

Prihvaćen za štampu 25. VIII 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:11-12:863-866.

### Results

The following results have been obtained in the study: 1. Medical students generally present moderate level of test anxiety; 2. female students have statistically significant more intense symptoms of test anxiety than male students; 3. the most intense symptoms are in the 3<sup>rd</sup> year and the least are in the 4<sup>th</sup> year of studies; 4. there is no statistically significant difference in the presence of symptoms of test anxiety among the students who have repeated one of the years of studies and regular students.

### Conclusion

There is a considerable number of medical students who have intense symptoms of test anxiety and these students require help and support.



## PRIKAZI SLUČAJEVA

### CASE REPORTS

Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad<sup>1</sup>  
 Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije  
 „Dr Vukan Čupić“, Beograd<sup>2</sup>

Prikaz slučaja  
*Case report*  
 UDK 616.155.392-036.1-053.2  
 DOI: 10.2298/MPNS1012867K

#### AKUTNA BIFENOTIPSKA LEUKEMIJA – PRIKAZ DVA PEDIJATRIJSKA BOLESNIKA

##### *BIPHENOTYPIC ACUTE LEUKAEMIA: CASE REPORTS OF TWO PAEDIATRIC PATIENTS*

Nataša KAČANSKI<sup>1</sup>, Nada KONSTANTINIDIS<sup>1</sup>, Jovanka KOLAROVIĆ<sup>1</sup>,  
 Bojana SLAVKOVIĆ<sup>2</sup> i Dragana VUJIĆ<sup>2</sup>

**Sažetak** – Akutna bifenotipska leukemija je redak oblik leukemije čiji blasti istovremeno sadrže antigene mijeloidne i T- ili B-limfoidne ćelijske loze. Dijagnoza se postavlja na osnovu imunofenotipa, a prema kriterijumima Evropske grupe za imunološku klasifikaciju leukemija. U radu smo prikazali dva pedijatrijska bolesnika sa akutnom bifenotipskom leukemijom. Prva bolesnica uzrasta 4 godine imala je istovremeno ispoljavanje mijeloidnih i B-limfoidnih antigena na blastima. Citogenetskom analizom je utvrđena t(9;22)(q34;q11) sa prisustvom rearanžmana M.bcr-Abl (p210). Protokolom koji sadrži kombinaciju lekova za akutnu mijeloidnu i akutnu limfoidnu leukemiju je uvedena u remisiju. Smrtni ishod je nastupio zbog komplikacija u vezi sa alogenom transplantacijom matične ćelije. Druga bolesnica uzrasta 20 meseci imala je istovremeno ispoljavanje mijeloidnih i T-limfoidnih antigena i uredan kariotip. Lečena je protokolom za akutnu mijeloidnu leukemiju. Kod nje remisija nije ni uspostavljena.

**Ključne reči:** Akutna bifenotipska leukemija; Limfoidna leukemija; Mijeloidna leukemija; Predškolsko dete; Odojče; Imunofenotipizacija

#### Uvod

Većina akutnih leukemija se mogu klasifikovati kao mijeloidne ili limfoidne na osnovu morfologije, citohemijskih bojenja i imunofenotipske analize panela imunoloških markera [1,2]. Leukemija kod koje blasti sadrže nekoliko mijeloidnih i limfoidnih antigena na istoj ćeliji označava se kao bifenotipska akutna leukemija (BAL). Evropska grupa za imunološku klasifikaciju leukemija (EGIL) 1995. godine dala je kriterijume za postavljanje dijagnoze BAL, a 2001. uvrštene su u klasifikaciju Svetske zdravstvene organizacije za hematopoetske tumore [3]. One čine 1–5% svih akutnih leukemija [1–3].

Tokom poslednjih 6 godina broj novodijagnostikovanih bolesnika sa akutnom leukemijom u Institutu za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine bio je 54 [4]. U navedenom periodu dijagnoza BAL je postavljena kod dva bolesnika, koja su prikazana u radu.

#### Prikaz prvog bolesnika

Četvorogodišnja devojčica je primljena u bolnicu zbog izražene leukocitoze, anemije i trombocitopenije. U kliničkom nalazu su bili prisutni znaci krvarenja na koži i hepatosplenomegalija. Na prijemu vrednosti hemoglobina bile su 90 g/l, leukocita 117,7 G/l, trombocita 70 G/l, 10% neutrofilnih granulocita, 15% limfocita, 5% monocita, 70% blasta. U hipercelularnoj kostnoj srži 66% od svih ćelija bili su blasti, koji su morfološki odgovarali limfoblastima i mijeloblastima. Blasti su bili PAS pozitivni, 5% SBB pozitivni i ANAE negativni.

Citogenetska analiza je pokazala 46 XX, t(9;22)(q34;q11), a RNK analiza fuzionih gena RT-PCR metodom prisustvo rearanžmana M.bcr-Abl (p210).

Imunofenotip je rađen metodom direktne imunofluorescencije/flou citometrija iz aspirata kostne srži. Analizom membranskog i citoplazmatskog fenotipa ispitivanih ćelija kostne srži utvrđeno je da one pokazuju karakteristike i B-limfoidne i mijeloidne ćelijske loze.

Indukciono lečenje je sprovedeno protokolom koji sadrži kombinaciju lekova za akutnu mijeloidnu leukemiju (AML) i akutnu limfocitnu leukemiju (ALL) (VCEP/*Mitoxantrone*). Nakon mesec dana postignuta je klinička i remisija u kostnoj srži. Terapija je nastavljena konsolidacionim ciklusom prema protokolu AML/BFM 98. Usledila je alogena transplantacija matične ćelije. Pacijentkinja je podlegla komplikacijama u toku samog transplantacionog postupka.

#### Prikaz drugog bolesnika

Devojčica uzrasta 20 meseci primljena je u bolnicu zbog povišene telesne temperature, gubitka apetita, anemije i trombocitopenije. U kliničkom nalazu je bilo prisutno bledilo i adinamija, bez znakova krvarenja i organomegalije. Na prijemu vrednosti hemoglobina bile su 48 g/l, leukocita 9,5 G/l, trombocita 30 G/l, 1% štapastih, 34% neutrofilnih granulocita, 63% limfocita, 2% monocita. Ponavljena je aspiraciona punkcija kostne srži, zbog dobijanja oskudnog aspirata sa izrazitom hipocelularnošću i bez uočavanja blasta. Sve vreme pacijentkinja je supfebrilna, lošeg op-



**Skraćenice**

BAL	– bifentipska akutna leukemija
EGIL	– Evropska grupa za imunološku klasifikaciju leukemija
AML	– akutna mijeloidna leukemija
ALL	– akutna limfocitna leukemija

šteg stanja, uz razvoj limfadenomegalije, a docnije i hepatosplenomegalije.

Citogenetska analiza je pokazala uredan kariotip: 46,XX.

Iz materijala dobijenog biopsijom kriste ilijačne kosti: mikroskopski utvrđena fibroza gr. IV, hematopoetske ćelije upadljivo malobrojne (oko 10% ćelijske populacije), lokalizovane paratrabekularno i perivaskularno. Između retikularnih i kolagenih vlakana prisutne pojedinačne ćelije blastne morfologije, ume-rene veličine, krupnog svetlog jedra jedva vidljivih sitnih, bazofilnih nukleolusa, sa oskudnom i bazofilnom citoplazmom. Imunohistohemijski uočeni blasti imaju pozitivne mijeloidne markere i markere T-ćelijske diferencijacije.

Lečena je prema protokolu BFM 98 za AML. Posle mesec dana pacijentkinja je umrla zbog sepse, a da nije uvedena u remisiju.

**Diskusija**

Akutna bifentipska leukemija je oblik leukemije čiji blasti istovremeno sadrže specifične antigene mijeloidne i T-ćelijske ili B-ćelijske loze [1–3]. Čini 1–5% svih akutnih leukemija [3]. Učestalost kod pedijatrijskih bolesnika manja je nego kod odraslih.

Morfologija blasta može biti mijeloidna (najčešće M1 i M2 po FAB klasifikaciji), limfoidna (L1 ili L2) ili sadrže dve morfološki različite populacije [2].

Citogenetske klonalne i kompleksne hromozomske abnormalnosti su česte u BAL [5–9], ali nijedna nije karakteristična. Najčešća je *Philadelphia* (Ph) pozitivnost t (9;22) (q34;q11) i abnormalnost hromozoma 11, posebno 11q23. Postojanje ovih hromozomskih aberacija je loš prognostički faktor [1–3]. Kod prve naše pacijentkinje potvrđena je *Philadelphia* pozitivnost sa prisutnim rearanžmanom M.bcr-Abl (p210), dok je druga imala uredan kariotip.

Imunofenotip je presudan za dijagnozu BAL. Prema jedinstvenom bodovnom sistemu prihvaćenom od EGIL antigeni otkriveni citometrijskom imunofenotipizacijom vrednuju se bodovima 2, 1 ili 0,5 zavisno od specifičnosti za mijeloidnu ili limfoidnu lozu [1] (Tabela 1). Uvažavajući ovo, dijagnoza BAL se postavlja ako je zbir bodova za dve odvojene loze veći od 2. Četiri moguće forme BAL su: mijeloidna+ B-limfoidna koja je najčešća, mijeloidna+ T-limfoidna, trilinejska (mijeloidna+B+T-limfoidna) i B+T-limfoidna, od kojih su dve poslednje ekstremno retke. Kod naše prve pacijentkinje, nekoliko antigena specifičnih

**Tabela 1.** Bodovni sistem za definisanje bifentipsku akutnu leukemiju

**Table 1.** Scoring system for definition of biphenotypic acute leukemia (BAL)

Bodovi <i>Points</i>	B-loza <i>B lineage</i>	T-loza <i>T lineage</i>	Mijeloidna loza <i>Myeloid lineage</i>
2	cy-CD79a	CD3(m/cy)	
	cy-IgM	anti-TCR $\alpha\beta$	Anti MPO
	cy-CD22	anti-TCR $\gamma\delta$	
1	CD19	CD2	CD117
	CD20	CD5	CD13
	CD10	CD8	CD33
		CD10	CD65s
0,5	TdT	TdT	CD14
	CD24	CD7	CD15
			CD64

m = membranski, cy = citoplazmatski/m = membrane, cy = cytoplasmic

za B-limfoidnu lozu bilo je prisutno na svim ispitivanim blastima-CD19, CD79  $\alpha$ , CD10; od mijeloidnih markera bili su pozitivni MPO, CD13, CD33. Kod druge bolesnice imunohistohemijski uočeni blasti imali su pozitivne mijeloidne markere (CD117+, CD33+, CD13+) i prisutnu ispoljenost markera T-ćelijske diferencijacije (CD3, CD5, CD43, CD99).

Zbog malog broja obolelih sa dijagnozom BAL informacije o ovom obliku akutne leukemije bazirane su na iskustvima pojedinih centara ili prikaza slučajeva. Udruženje hematologa iz Koreje objavilo je studiju o 43 bolesnika (što je jedna od većih serija bolesnika) [6]. Izveštaji o petogodišnjem preživljavanju ovih bolesnika kreću se od 8,1% do blizu 60% zavisno od imunofenotipa. Poslednja veća studija sa 35 pedijatrijskih bolesnika [7] navela je da se preživljavanje dece sa B+mijeloidnom i T+mijeloidnom BAL signifikantno ne razlikuje od one sa AML.

Ne postoji saglasnost o načinu lečenja obolelih od BAL. Prema većini autora [5–9] indukciona terapija sa kombinacijom lekova za AML/ALL dovodi do visoke stope rane smrtnosti, dok je ista znatno manja kod pacijenata koji su primili indukzione protokole samo za AML ili ALL. Za sada se za pedijatrijske slučajeve predlaže indukciona terapija sa AML protokolima, a u slučaju da bolesnici ne odgovore na istu, uvođenje glukokortikoida, vinkristina i l-asparaginaze. Takođe se navodi da transplantacija kostne srži često nije neophodna za izlečenje ovih bolesnika [7].

**Zaključak**

Akutnu bifentipsku leukemiju treba shvatiti kao leukemiju visokog rizika. Radi postizanja boljih rezultata lečenja, trebalo bi za ovakve bolesnike kreirati protokole koji uzimaju u obzir njihov imunofenotip i genski rearanžman.

### Literatura

1. Bene MC, Castoldi GL, Knapp W, Ludwig W, Matutes E, Orfao A. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. *Leukemia* 1995;9:1783-6.
2. Imamura N. Diagnosis and criteria for biphenotypic acute leukemia. *Exp Oncol* 2001;23:300-1.
3. Zucchini A, Fattori PP, Lanza F, Ferrari L, Bagli L, Imola M, et al. Biphenotypic acute leukemia: a case report. *J Biol Regul Homeost Agents* 2004;18:387-91.
4. Konstantinidis N, Gebauer E, Krstić R, Konstantinidis G. Infiltracija testisa u toku akutne limfoblastne leukemije dečjeg uzrasta: naše iskustvo. *Med Pregl* 1996;49(9-10):404-7.
5. Mikulic M, Batinic P, Susic M, Davidović-Mrsić S, Dubravčić K, Nemet D, et al. Biological features and outcome of BAL: a case series. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2008;1(4):225-30.
6. Aribi A, Bueso Ramac C, Estey E, Estrov Z, O'Brien S, Giles F, et al. Biphenotypic acute leukemia: a case series. *Br J Haematol* 2007;138(2):213-6.
7. Rubnitz JE, Onciu M, Pounds S, Shurtleff S, Cao X, Raimondi SC, et al. Acute mixed lineage leukemia in children: The experience of St Jude Children's Research Hospital. *Blood* 2009;113(21):5083-9.
8. Killick S, Matutes E, Powles RL, Hamblia M. Outcome of biphenotypic acute leukemia. *Hemathologica* 1999;84(8):699-706.
9. Weir EG, Ali Ansari-Lari M, Batista DA, et al. Acute bilineal leukemia: a rare disease with poor outcome. *Leukemia* 2007;21:2264-70.

### Summary

#### Introduction

*Biphenotypic acute leukaemia is an uncommon type of leukaemia whose blasts co-express myeloid and B-or T-lymphoid antigens.*

#### Case report

*We describe two cases of paediatric patients with biphenotypic acute leukaemia. A four-year-old female patient was found to have myeloid and B-lymphoid associated antigens in the same blast cells. Cytogenetic analysis showed a Philadelphia (Ph) positivity t(9;22)(q34;q11) with rearrangements of M.bcr-Abl (p210). She was treated with combined acute myeloid leukaemia/acute lymphoblastic leukaemia induction therapy followed by autologous stem cell transplantation. The patient died due to the complications of stem cell transplantation procedure. Another patient was a 20-month-old girl with myeloid and T-lymphoid associated antigens in the blast cells and with normal karyotype. She re-*

*ceived acute myeloid leukaemia induction therapy. She has never achieved remission.*

#### Discussion

*Immunophenotype is essential to establish the diagnosis of biphenotypic acute leukaemia according to the scoring system adopted by the European Group of Immunological Classification of Leukaemia.*

*There is no agreement about uniformity in treatment for the patients with this type of leukaemia. Biphenotypic acute leukaemia is a high risk leukaemia which requires a more intensive treatment.*

#### Conclusion

*Therapy for every patient with biphenotypic acute leukaemia should depend on their immunophenotype and gene rearrangement profiles.*

**Key words:** Leukemia, Biphenotypic, Acute; Leukemia, Lymphoid; Leukemia, Myeloid; Child, Preschool; Infant; Immunophenotyping

Rad je primljen 9. II 2010.

Prihvaćen za štampu 26. IV 2010.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:11-12:867-869.

Klinički centar Niš, Niš  
Ginekološko-akušerska klinika

Prikaz slučaja  
Case report  
UDK 616.381-005.1:618.4  
DOI: 10.2298/MPNS1012870P

## POSTPARTALNA INTRAABDOMINALNA HEMORAGIJA – PRIKAZ SLUČAJA

### POSTPARTUM INTRA-ABDOMINAL HAEMORRHAGE – CASE REPORT

Aleksandra PETRIĆ, Radomir ŽIVADINOVIĆ, Aleksandra TUBIĆ PAVLOVIĆ i Dejan MITIĆ

**Sažetak** – Hematoperitoneum ginekološkog porekla najčešće je uzrokovan ektopičnom trudnoćom. Postpartalni hematoperitoneum je retkost ali može nastati kao posledica povreda genitalnih organa i pelvičnih krvnih sudova, rupture jetre, slezine ili može nastati iz prilično neobjašnjivog krvarenja iz površinskih kapilarnih krvnih sudova. U radu je prikazan slučaj masivnog hematoperitoneuma kod primipare porođene spontano, vaginalnim putem, koji je nastao iz površnih krvnih sudova na prednjem zidu rektuma.

**Ključne reči:** Postpartalno krvarenje; Hematoperitoneum; Ektopična trudnoća; Obstetrički porođaj; Dijagnoza; Operativne hirurške procedure; Krvni sudovi + povrede

#### Uvod

Hemoragije u trudnoći, porođaju i nakon porođaja i danas su značajan uzrok maternalnog morbiditeta i mortaliteta. Mogu se javiti u ranoj i poznoj eutopičnoj i ektopičnoj trudnoći, u toku porođaja, pre i nakon rađanja placente, u četvrtom porođajnom dobu i rano i kasno u puerperijumu. Većina krvarenja je vaginalno, klinički lako prepoznatljivo i ne predstavlja dijagnostički problem. Intraabdominalne hemoragije u trudnoći, porođaju i nakon porođaja su značajno ređe, teže se prepoznaju pa je i kašnjenje sa terapijskim postupcima češće, kao i letalan ishod kod pacijentkinje. Najčešći uzrok hematoperitoneuma ginekološkog porekla je ektopični graviditet. Osim ektopičnog graviditeta intraabdominalne hemoragije mogu nastati kao posledica rupture gravidnog uterusu u trudnoći [1] i porođaju [2]. Rupture uterusu najčešće su na mestu prethodnog ožiljka, nakon miomektomija, prethodnog carskog reza, naročito korporalnog, ali su opisane i na uterusu multigravida, čak i u ranoj trudnoći.

Uzroci postpartalnog hematoperitoneuma mogu biti jasni, gde isti nastaje violentno u toku akušerske intervencije (vakum ekstrakcije, forcepsa, okreta, ekstrakcije, kod zanemarenog poprečnog položaja), zbog prisustva patološki usađene placente (placenta perkreta) ili teško objašnjivi u odsustvu očiglednih povreda elemenata unutrašnjih genitalnih organa. Pretragom literature saznajemo da su moguća krvarenja iz ležišta patološke decidualizacije, na terenu prethodne endometrioze [3], iz površnih krvnih sudova uterusu [4], prekinutih ovarijalnih arterija [5] i krvarenja iz prekinutih adhezija [6]. Prisustvo decidue van endometriuma je najčešće asimptomatsko i predstavlja slučajni mikroskopski nalaz u odstranjenim tkivima. Decidualni plakovi mogu se videti na površini jajnika, jajovoda, materice, ligamenata, omentuma i površini peritoneuma. Velike lezije mogu biti udružene sa masivnim intraabdominalnim krvarenjem [7].

Krvarenja u intraperitonealnom prostoru mogu biti i neginekološkog porekla i mogu nastati kao posledica

ca rupture slezine, zdrave jetre ili neoplastičnih promena na jetri [8,9].

#### Prikaz slučaja

Naša pacijentkinja je dvadesetdvogodišnja prvorođica, koja se porodila vaginalno u četrdesetoj nedelji trudnoće. Porođaj je stimulisan oksitocinom, zbog sekundarno slabih materičnih kontrakcija. Uz primenu Kristelerovog hvata i epiziotomiju rođeno je živo i vitalno novorođenče, muškog pola, težine 3 750 grama, dužine 52 cm. Tegobe su kod bolesnice počele 10 časova nakon porođaja, kada se pojavio jak bol u lopaticama, malaksalost i preznojavanje. Nakon opservacije, registrovanog pada tenzije, a uz odsustvo vidljivog vaginalnog krvarenja i nakon kliničkog i ultrazvučnog pregleda bolesnica je upućena u našu ustanovu.

Bolesnicu smo primili 22 časa nakon porođaja, u pratnji ordinirajućeg akušera i medicinske sestre. Uputna dijagnoza bila je postpartalna intraabdominalna hemoragija. Bolesnica je bila u teškom opštem stanju, svesna, uznemirena, komunikativna, izrazito bleđih vidljivih sluzokoža, blede kože, izrazito tahikardična (puls 160), tahipnoična, tenzija na prijemu bila je 90/60.

Podatke o toku porođaja dao je lekar koji je bio u pratnji. Bolesnica navodi da je uvek bila zdrava, da je alergična na penicilin i da je ovo bila prva trudnoća urednog toka. Na prijemu: trbuh je bio jako napet sa izrazitim elastičnim defansom, jako bolan na površinsku palpaciju. Uterus se palpiraio u nivou umbilikusa, kontrahovan. Bimanuelnim pregledom grlić je bio prolazan za dva poprečna prsta, parametralni prostori slobodan a lohije krvave. Nisu se palpivali tumefakti koji bi ukazivali na hematome mekog dela porođajnog puta. Rana epiziotomije bila je uredna. Ultrazvučnim pregledom konstatovano je prisustvo veće količine slobodne tečnosti između vijuga creva, ispod jetre, kao i ispred uterusu i u Duglasovom prostoru. U uterusu se uočavala manja količina tečnosti, ovarijumi su bili odgovarajuće strukture i veličine.

Odmah je primljena u jedinicu intenzivne nege gde je započeta intenzivna reanimacija i klinička opservacija. Uspostavljena su dva venska puta, započeta je intenzivna terapija hemoragičnog šoka. Bolesnici je dato (3 000 ml) kristaloida. Ordinirano je 1 000 ml Ringer laktata, 1 000 ml NaCl 0,9%, 1 000 ml 5% glukoze. Sprovedena je oksigenacija i naručeno šest jedinica krvi odgovarajuće krvne grupe i 1 000 ml sveže smrznute plazme. Uzete su osnovne biohemijske analize i krvna slika. Bolesnica je dobila i amp. Nilacepha 1,5 g. Zbog sumnje na intraabdominalnu hemoragiju a nakon kliničkog i ultrazvučnog pregleda i hitne reanimacije pacijentkinje odmah po obezbeđivanju šest jedinica krvi odgovarajuće krvne grupe doneta je odluka o eksplorativnoj laparatomiji iz vitalnih indikacija.

Laboratorijske analize na prijemu: glukoza 5,5; urea 3,0, kreatinin 2,4; ukupni bilirubin 4,1; direktni bilirubin 0,7; proteini 42,8; AST 40; ALT 14; LDH 529,9; amilaza 56, GGT 4,4; Na 139; K 4,5; Ca 1,96; Fe 1,3. Wbc 16,2  $10^9/l$ ; Ne 14,6  $10^9/l$ , Ly 0,9  $10^9/l$ , Mo 0,5  $10^9/l$ ; Eo 0,1  $10^9$  Ba 00; Rbc 2,11  $10^{12}/l$ , Hgb 53; Hct 16,3, MCV 77,3; MCHC 25,1, MCHC 325, RDW 17,3; PLT 232  $10^9/l$ . Operacija je započeta jedan čas nakon prijema.

Operativni nalaz: Trbuh je otvoren niskim uzdužnim rezom po slajevima. U trbuhu je bilo oko 2 litra krvi, delom tečne, delom koagulisanе. Uterus i adneks su bili odgovarajuće veličine i izgleda za prvi dan puerperijuma. Nije bilo povreda na unutrašnjim genitalnim organima, bešika je bila očuvanog zida, normalno prebojena. U predelu širokih materičnih veza desno primećeni su laku lividnost peritoneuma. Na prednjem zidu rektuma postojao je hematoma u dužini od 10 cm, ograničen, iz koga se nije videlo aktivno krvarenje. Kako se nije utvrdio aktivni izvor krvarenja na unutrašnjim genitalnim organima pozvan je hirurški koji je uključen u operaciju. Rez je proširio i pristupio je eksploraciji gornjih partija trbuha. Isključio je povrede jetre i slezine. Takođe je uočio i manji hematoma na kolonu sigmoideumu. Pregledani su i omentum i creva i isključeno je aktivno krvarenje. Potom smo otvorili široke materične veze desno i pristupili smo retroperitoneumu. Nismo našli znakove krvarenja. Nakon toga smo trbuh očistili, isprali i postavili dren u Duglasov prostor. Postavljena je nazogastrična sukcija. Operativni zahvat trajao je 70 min. U toku operacije bolesnica je primila još dve jedinice krvi, 500 ml plazme i 20 doza krioprecipitata. Sprovedena je i antikoagulantna terapija - sir Fraxarina 0,6 jed. Pacijentkinja je primila ampulu. Calcihepta, ampulu ranisana i dve ampule Dexasona. U toku intervencije dato je još dva antibiotika: ampula Amikacina 1,0 g i Sol Orvagil 500 mg.

U neposrednom postoperativnom toku tenzija je bila 145/85, puls 94. Jedan čas nakon operacije primećena je masivna hematurija. Uzeta je krv za određivanje koagulacionog statusa i D dimera. Pet časova nakon laparatomije trbuh je bio mekan, lako meteorističan, lako bolno osetljiv, zavoj je bio suv i dren je dao 200 ml sangvinolentnog sadržaja. Urin je bio jako hemoragičan. Diureza je bila 6 100 ml. Na plućima je registrovana masa difuznih vlažnih šušnjeva uz oslablje-

no vezikularno disanje. Saturacija  $O_2$  oko 65% uz protok  $O_2$  na masku na 6-8 l/min. Ponovljene biohemijske analize i KKS. Wbc 28,9  $10^9/l$ ; Ne 26,6  $10^9/l$ ; Ly 1,0  $10^9/l$ , Mo 1,2;  $10^9/l$ ; Eo 0,1  $10^9/l$ ; Ba 00; Rbc 3,90  $10^{12}/l$ , Hgb 116; Hct 33,4, MCV 85,6; MCHC 29,7, MCHC 347, RDW 17,3; PLT 186  $10^9/l$ . Koagulacioni status: fibrinogen 4,12; protrombinsko vreme 65%, INR 1,33; parcijalno trombotično vreme 24,7 s, D dimer 85,6 ng/ml, jako hemolizirana krv. Nešto produžen PT. Prvog postoperativnog dana nastavljena je antibiotska terapija (flac Nilacef 1,5/l), sveža smrznuta plazma 500/12 h, dvadeset doza krioprecipitata, transfuzija pune krvi 3x350 ml, amp. Lemod sol 250 mg; amp. Calcihept 2x10 ml; amp. Ranisan 2x1; amp Dilacor 2 x1; amp. Sintocinon 10 i.j./12 h, amp. Novalgetol; amp. Lasix 200 mg. U infuziji sol 20% manitol 125 ml + amp. Aminophilin No I + amp. Lasix No II+ amp. Isoptin No I; sol. Glucosae 10% 500 ml + 50 ml 7,4% KCL+ 12 i.j. Insulin cristal + 6 ml 2% Lidocain; sir Fraxarin 0,6/12 h. Prvog postoperativnog dana trbuh je bio lako meteorističan, involucija uterusa uredna, dren nije dao sadržaj, urin sangvinolentan. Konsultovani su hirurški i urolog. Data je duboka klizma i Cisap No I. Sprovedena je trokomponentna antibiotska terapija (nilacef, orvagil, amikacin). Nastavljena je antikoagulantna terapija.

Drugog dana bolesnica je bila supfebrilna, trbuh je bio lako meteorističan, urin bistar, dren je dao 500 ml seroznog sadržaja. Uspostavljena je peristaltika. Drugog postoperativnog dana analize: Wbc 22,0  $10^9/l$ ; Ne 19,310  $^9/l$ ; Ly 1,5;  $10^9/l$ ; Mo 1,210  $^9/l$ ; Eo 0, Ba 00; Rbc 4,09  $10^{12}/l$ , Hgb 118; Hct 34,5 MCV 84,4; MCH 28,9, MCHC 342, RDW 16,7; PLT 120  $10^9/l$ . Biohemijske analize: glukoza 4,0; urea 11,5, kreatinin 100,1; T bilirubin 44,0; D bilirubin 6,4; proteini 61,3; AST 79; ALT 26; LDH 3598,5, GGT 16,3; Na 147; K 3,7; Ca 2,30 Fe 20,9. Uredan je bio i koagulacioni skrining osim povišenog D dimera – 46 957 ng/ml. Petog postoperativnog dana skinut je dren, rez je bio uredan, bolesnica je imala stolicu, involucija uterusa je bila uredna. Pacijentkinja se dobro osećala. Dalji postoperativni tok je protekao uredno.

Pacijentkinja je otpuštena osmog postoperativnog dana. Rana je zarasla a suture su skinute. Klinički i ultrazvučni ginekološki nalaz bio je uredan. Laboratorijske analize bile su u referentnim granicama.

## Diskusija

Najčešći uzrok hematoperitoneuma ginekološkog porekla je ektopična trudnoća. Intraabdominalna hemoragija nakon spontanog vaginalnog porođaja je retkost i zato postoji mogućnost kašnjenja sa dijagnozom i terapijom što uzrokuje visoki letalitet pacijentkinja. Hematoperitoneum može nastati kao posledica povrede unutrašnjih genitalnih organa, usled rupture krvnih sudova [5], zbog prekida priraslica u maloj karlici [6], a opisana su i krvarenja iz površnih krvnih sudova uterusa [4,10]. Osim povreda genitalnih organa, opisane su ruptуре metastatskih promena na jetri kod neprepoznatog horiokarcinoma [8], a moguće su i ruptуре slezine na terenu splenomegali-



je uzrokovane malarijom ili ređe normalne slezine [9]. Takođe podaci iz literature govore da je masivna intraabdominalna hemoragija moguća i na terenu patološke decidualizacije [7]. Kod naše pacijentkinje laparatomija je sprovedena dosta kasno u odmaklom hemoragičnom šoku, zbog kašnjenja sa dijagnozom i transportom. Između pojave prvih simptoma i laparatomije prošlo je 13 časova. Nismo potvrdili izvor krvarenja u toku operacije ali je krvarenje najverovatnije bilo na mestu površnih sudova rektuma gde je i uočena najizrazitija promena u smislu lividiteta u dužini oko 10 cm. Biopsiju promene nismo uzeli te

nemamo histopatološku potvrdu eventualne patološke decidualizacije zahvaćenih krvnih sudova.

### Zaključak

Krvarenja u toku trudnoće, porođaja, puerperijuma i dalje predstavljaju bitan uzrok maternalnog morbiditeta i mortaliteta. Intraabdominalne hemoragije su retkost ali u slučaju razvitka znakova hemoragičnog šoka, a bez vaginalnog krvarenja, treba misliti na mogućnost formiranja hematoperitoneuma. Zakasnela dijagnoza i terapija mogu dovesti do letalnog ishoda.

### Literatura

1. Petrović D, Habek D, Vuković-Bobić M, Vlahović I. Intrapartal posterior cervicoisthmic uterine rupture. *Cent Eur J Med* 2008;3(8):374-6.
2. Berisavac M, Sparić R, Pervulov M, Arsenijević Lj, Spremović-Radenović S, Vrzić-Petronijević S, et al. Spontaneous intraabdominal bleeding in twin pregnancy: case report. *Srp Arh Celok Lek* 2008;136(5-6):299-301.
3. Sharon MO, Leary MD. Ectopic decidualization causing massive postpartum intraperitoneal hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2006;108:776-9.
4. Aziz U, Kulkarni A, Lazić D, Cullimore JE. Spontaneous rupture of the uterine vessels in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86(3):380-1.
5. Banas T, Boryezko M, Durzynska-Urbaniec J. Intraperitoneal hemorrhage due to the rupture of right ovarian artery in the second day of puerperium. *Ginekol Pol* 2004;75(9):729-32.
6. Fu HC, Ko SF, Ou CY, Hsu TY. Postpartum hemoperitoneum due to avulsion of pelvic uterine adhesion band. *South Med J* 2006;99(11):1300-1.
7. Fenjveši A, Živković S. Deciduoza peritoneuma: prikaz slučaja. *Med Pregl* 2005;58(3-4):196-9.
8. Erb RE, Gilber WB. Massive hemoperitoneum following rupture of hepatic metastases from unsuspected choriocarcinoma. *Am J Emerg Med* 1989;7(2):196.
9. Sakhel K, Aswad N, Usta I, Nassar A. Postpartum splenic rupture. *Obstet Gynecol* 2003;102(5 Pt 2):1207-10.
10. Dalal S, Garg P, Jain A, et al. Spontaneous hematoperitoneum after normal vaginal delivery: a case report brief review of literature. *Internet J Gynecol Obstet* 2007;8(2).

### Summary

#### Introduction

The most frequent cause of gynaecological haemoperitoneum is ruptured ectopic pregnancy. Haemoperitoneum after a normal vaginal delivery is rare and it is associated with high maternal mortality.

#### Case report

A 22-year-old primipara had a normal vaginal delivery. She experienced acute abdominal pain and hypovolemic shock ten hours after the delivery and was referred to our hospital twenty one hours after the delivery. An urgent ultrasound profile was done, which revealed free fluid in pelvis and in the whole abdomen. An immediate laparotomy was done and 2 litres of blood were found

within the peritoneal cavity. The uterine wall was intact. We found a haematoma on the anterior wall of rectum and livid colours of broad ligament. The peritoneal cavity was cleaned and revised. Any injury of the spleen or liver was excluded.

#### Discussion and conclusion

Haematoperitoneum after a normal vaginal delivery is rare but life threatening to mothers. It is important to recognize this condition to avoid delay in diagnosis and treatment because of high maternal mortality. Our patient was bleeding from superficial rectal vessels. Only a few cases with undefined aetiologies have been reported in literature.

**Key words:** Postpartum Hemorrhage; Hemoperitoneum; Pregnancy, Ectopic; Delivery, Obstetric; Diagnosis; Surgical Procedures, Operative; Blood Vessels + injuries

Rad je primljen 10. VI 2008.

Prihvaćen za štampu 14. V 2010.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:11-12:870-872.

## 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 reprodukciju 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

Pišu se na poziv uredništva Medicinskog pregleda i obraduju podatke iz prošlosti sa ciljem održavanja kontinuiteta medicinske i zdravstvene kulture, a imaju karakter stručnih radova.

**8. Druge vrste publikacija** (feljtoni, prikazi knjiga, izvodi iz strane literature, izveštaji sa kongresa i stručnih sastanaka, saopštenja o radu pojedinih zdravstvenih ustanova, podružnica i sekcija, saopštenja Uredništva, pisma Uredništvu, novine u medicini, pitanja i odgovori, stručne i staleške vesti i *In memoriam*)

### Priprema rukopisa

Kompletan rukopis, koji uključuje tekst rada, sve priloge i propratno pismo, potrebno je poslati:

– u elektronskoj formi na adresu **dlv@neobee.net**, kao i

– odštampana 2 primerka rukopisa na adresu:

**Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva (Medicinski pregled), Vase Stajića 9, 21000 Novi Sad.**

### Propratno pismo

– Mora da sadrži svedočanstvo autora da rad predstavlja originalno delo, kao i da nije objavljivan u drugim časopisima, niti se razmatra za objavljivanje u drugim časopisima.

– Potvrditi da svi autori ispunjavaju kriterijume za autorstvo nad radom, da su potpuno saglasni sa tekstom rada, kao i da ne postoji sukob interesa.

– Navesti u koju kategoriju spada rad koji se šalje (originalni naučni rad, pregledni članak, prethodno saopštenje, stručni članak, prikaz slučaja, istorija medicine).

### Rukopis

Za pisanje teksta koristiti *Microsoft Word for Windows*. Tekst treba otkucati koristeći font *Times New Roman*, na stranici formata A4, 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

– Svaki prilog numerisati arapskim brojevima, prema redosledu njihovog pojavljivanja u tekstu.

– Naslov, tekst u tabelama, grafikonima, shemama i legendama navesti na srpskom i na engleskom jeziku.

– Objasniti sve nestandardne skraćenice u fusnotama koristeći sledeće simbole: \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡, §§.

– U legendama mikrofotografija navesti korišćenu vrstu bojenja i uvećanje na mikroskopu. Mikrofotografije treba da sadrže merne skale.

– Ukoliko se koriste tabele, grafikoni, sheme ili fotografije koji su ranije već objavljeni, u naslovu navesti izvor i poslati potpisanu izjavu autora o saglasnosti za objavljivanje.

– Svi prilozi biće štampani u crno-belom tehnici. Ukoliko autori žele štampanje u boji potrebno je da snose troškove štampe.

**7. Dodatne obaveze**

Ukoliko autor i svi koautori nisu uplatili članarinu za Medicinski pregled, rad neće biti štampan. Radovi koji nisu napisani u skladu sa pravilima Medicinskog pregleda, neće biti razmatrani. Recenzija će biti obavljena najkasnije u roku od 6 nedelja od prijema rada. Uredništvo zadržava pravo da i pored pozitivne recenzije donese odluku o štampanju rada u skladu sa politikom Medicinskog pregleda. Za sva dodatna obaveštenja obratiti se tehničkom sekretaru:

**Društvo lekara Vojvodine**

**Vase Stajića 9**

**21000 Novi Sad**

**Tel. 021/521 096; 063/81 33 875**

**E-mail: [dlv@neobee.net](mailto:dlv@neobee.net)**



## INFORMATION FOR AUTHORS

**Medical review** publishes papers from various fields of biomedicine intended for broad circles of doctors. The papers are published in Serbian language with an expanded summary in English language and contributions both in Serbian and English language, and selected papers are published in English language at full length with the summary in Serbian language. Papers coming from non-Serbian speaking regions are published in English language. The authors of the papers have to be Medical Review subscribers.

This journal publishes the following types of articles: editorials, original studies, preliminary reports, review articles, professional articles, case reports, articles from history of medicine and other types of publications.

**1. Editorials** – up to 5 pages – convey opinions or discussions on a subject relevant for the journal. Editorials are commonly written by one author by invitation.

**2. Original studies** – up to 12 pages – present the authors' own investigations and their interpretations. They should contain data which could be the basis to check the obtained results and reproduce the investigative procedure.

**3. Review articles** – up to 10 pages – provide a condensed, comprehensive and critical review of a problem on the basis of the published material being analyzed and discussed, reflecting the current situation in one area of research. Papers of this type will be accepted for publication provided that the authors confirm their expertise in the relevant area by citing at least 5 auto-citations.

**4. Preliminary reports** – up to 4 pages – contain scientific results of significant importance requiring urgent publishing; however, it need not provide detailed description for repeating the obtained results. It presents new scientific data without a detailed explanation of methods and results. It contains all parts of an original study in an abridged form.

**5. Professional articles** – up to 10 pages – examine or reproduce previous investigation and represent a valuable source of knowledge and adaption of original investigations for the needs of current science and practise.

**6. Case reports** – up to 6 pages – deal with rare casuistry from practise important for doctors in direct charge of patients and are similar to professional articles. They emphasize unusual characteristics and course of a disease, unexpected reactions to a therapy, application of new diagnostic procedures and describe a rare or new disease.

**7. History of medicine** – up to 10 pages – Articles are written by invitation extended by the Editorial Board. They deal with data from history in order to maintain the continuity of medical and health culture. They have the character of professional articles.

**8. Other types of publications** – The journal also publishes feuilletons, book reviews, extracts from foreign literature, reports from congresses and professional meetings, communications on activities of certain medical institutions, branches and sections, announcements of the Editorial Board, letters to the Editorial Board, novelties in medicine, questions and answers, professional and vocational news and In memoriam.

### Preparation of the manuscript

The complete manuscript, including the text, all supplementary material and covering letter, is to be sent

– in electronic format to the address [dlv@neabee.net](mailto:dlv@neabee.net)

– the 2 printed copy to the address

**Drustvo lekara Vojvodine, Srpskog lekarskog društva (Medicinski pregled), Vase Stajića 9, 21000 Novi Sad**

### The covering letter:

– It must contain the proof given by the author that the paper represents an original work, that it has neither been previously published in other journals nor is under consideration to be published in other journals.

– It must confirm that all the authors meet criteria set for the authorship of the paper, that they agree completely with the text and that there is no conflict of interest.

– It must state the type of the paper submitted (an original study, a review article, a preliminary report, a professional article, a case report, history of medicine)

### The manuscript:

Use Microsoft Word for Windows to type the text. The text must be typed in font Times New Roman, page format A4, space 1.5 (for tables as well), borders of 2.5 cm and font size 12pt. The manuscript should contain the following elements:

**1. The title page.** The title page should contain a concise and clear title of the paper, without abbreviations, then a short title (up to 40 characters), full names and surnames of the authors (not more than 6) indexed by numbers corresponding to those given in the heading along with the full name and place of the institutions they work for. Contact information including the academic degree(s), full address, e-mail and number of phone or fax of the corresponding author (the author responsible for correspondence) are to be given at the bottom of this page.

**2. Summary.** The summary should contain up to 150 words, without abbreviations, with the precise review of problems, objectives, methods, important results and conclusions. It is to be followed by up to 10 Key Words from the list of Medical Subject Headings, MeSH of the American National Medical Library.

**3. The expanded summary in English language.** It should contain up to 250 words, be structured into paragraphs corresponding to those in the paper (for original studies, professional articles and preliminary reports it should have: introduction, material and methods, results, discussion and conclusion).

**4. The text of the paper.** The text of original studies must contain the following: introduction (with the clearly defined objective of the study), material and methods, results, discussion, conclusion, list of abbreviations (if used in the text) and not necessarily, the acknowledgment mentioning those who have helped in the investigation and preparation of the paper.

– The text of a case report should contain the following: introduction (with clearly defined objective of the study), case report, discussion and conclusion.

– The text should be written in the spirit of Serbian language, without unnecessary abbreviations, whose first mentioning must be explained by the full term they stand for. Abbreviations should not be used in the title, summary and conclusion. Only commonly accepted abbreviations (such as DNA, MRI, NMR, HIV...) should be used. The list of abbreviations used in the text, together with the explanation of their meaning, is to be submitted at the last page of the manuscript.

– All measurements should be reported in the metric system of the International System of Units – SI. Temperature should be expressed in Celsius degrees (°C) and pressure in mmHg.

– No names, initials or case history numbers should be given.

**Introduction** contains clearly defined problem dealt with in the study (its nature and importance), with

the relevant references and clearly defined objective of the investigation and hypothesis.

**Material and methods** should contain data on design of the study (prospective/retrospective, eligibility and exclusion criteria, duration, demographic data, follow-up period). Statistical methods applied should be clear and described in details.

**Results** give a detailed review of data obtained during the study. All tables, graphs, schemes and figures must be cited in the text and numbered consecutively in the order of their first citation in the text.

**Discussion** should be concise and clear, interpreting the basic findings of the study in comparison with the results of relevant studies published in international and national literature. It should be stated whether the hypothesis has been confirmed or denied. Merits and demerits of the study should be mentioned.

**Conclusion** must deny or confirm the attitude towards the problem mentioned in the introduction. Conclusions must be based solely on the author's own results, corroborating them. Avoid generalised and unnecessary conclusions. Conclusions in the text must be in accordance with those given in the summary.

**5. References.** References are to be given in the text under Arabic numerals in parentheses consecutively in the order of their first citation. Avoid a large number of citations in the text. The title of journals should be abbreviated according to the style used in Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). Apply Vancouver Group's Criteria, which define the order of data and punctuation marks separating them. Examples of correct forms of references are given below. List all authors, but if the number exceeds six, give the names of six authors followed by 'et al'.

Articles in journals

*\* A standard article*

Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2003;1:1435-42.

*\* An organisation as the author*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40(5):679-86.

*\* No author given*

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ*. 2002;325(7357):184.

*\* A volume with supplement*

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988;20 Suppl 5:75-8.

*\* An issue with supplement*

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Pame SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4 Suppl):31S-37S.

*\* A summary in a journal*

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondi* [abstract]. *Clin Res* 1987;35:475A.

Books and other monographs

*\* One or more authors*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

*\* Editor(s) as author(s)*

Danset J, Colombani J, eds. *Histocompatibility testing* 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973:12-8.

*\* A chapter in a book*

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders; 1974. p. 457-72.

*\* A conference paper*

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland*. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

*\* A dissertation and theses*

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]*. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Electronic material

*\* A journal article in electronic format*

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [Internet]*. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

*\* Monographs in electronic format*

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego:CMEA;1995.

*\* A computer file*

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

**6. Attachments (tables, graphs, schemes and photographs).** The maximum number of attachments allowed is six!

– Tables, graphs, schemes and photographs are to be submitted as separate documents, on separate pages.

– Tables and graphs are to be prepared in the format compatible with Microsoft Word for Windows programme. Photographs are to be prepared in JPG, GIF, TIFF, EPS or similar format.

– Each attachment must be numbered by Arabic numerals consecutively in the order of their appearance in the text

– The title, text in tables, graphs, schemes and legends must be given in both Serbian and English language.

– Explain all non-standard abbreviations in footnotes using the following symbols \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, † †, ‡ ‡.

– State the type of colour used and microscope magnification in the legends of photomicrographs. Photomicrographs should have internal scale markers.

– If a table, graph, scheme or figure has been previously published, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce it.

– All attachments will be printed in black and white. If the authors wish to have the attachments in colour, they will have to pay additional cost.

**7. Additional requirements**

If the author and all co-authors have failed to pay the subscription for Medical Review, their paper will not be published.

Papers which have not met the criteria of Medical Review will not be taken into consideration. The Editorial review of the paper will be announced not later than six weeks after the submission of the paper. The Editorial Board reserves the right to make a decision regarding the publication of the paper according to the policy of Medical Review even if the review is positive. Contact the technical secretary for all additional information:

**Društvo lekara Vojvodine**

**Vase Stajića 9**

**21000 Novi Sad**

**Tel. 021/521 096; 063/81 33 875**

**E-mail: [dlv@neobee.net](mailto:dlv@neobee.net)**