

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

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

**PREDSEDNICI PODRUŽNICA**

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

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

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

Sremska Mitrovica - Šid - dr SLAVKO ARBANAS

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

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

Zrenjanin - dr SVETLANA DETKI

**ČLANOVI PREDSEDNIŠTVA**

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

Odžaci - dr STANKA PROTIĆ  
Pančevo - dr JASMINA SAVKOVIĆ  
Pančevo - dr MIRJANA MARKOVIĆ LAZIĆ  
Pančevo - dr RODIKA MIHAJLOV  
Ruma - dr BILJANA LALIĆ  
Senta - dr MARGIT PAJOR  
Sombor - Apatin - dr MILAN GRBA  
Sombor - Apatin - dr DRAGANA MRĐENOV  
Sremska Mitrovica - Šid - dr ZORAN BELOMARKOVIĆ  
Sremska Mitrovica - Šid - dr DAVOR PENJAŠKOVIĆ  
Stara Pazova - Indija - dr NADA BRKIĆ MIŠIĆ  
Subotica - dr MARIJA ĐURIĆ  
Subotica - dr RADMILA PAVIĆ  
Temerin - dr LJUBICA VUKOMANOVIĆ  
Vrbas - dr GORDANA VUKIĆEVIĆ  
Vršac, Plandište i Bela Crkva - dr LJUBINKA BARBIROVIĆ  
Vršac, Plandište i Bela Crkva - dr STEVAN JOKIĆ  
Zrenjanin - dr SVETLANA DETKI  
Zrenjanin - prim. dr NEDELJKA BOŠKOV  
Zrenjanin - dr VERA TAPADO

**PREDSEDNICI SPECIJALISTIČKIH SEKCIJA I AKTIVA**

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

Prim. dr sc. med. Dušica Stanojev Jovanović  
Prim. mr sc. med. BORISLAVA PUJIĆ  
Doc. dr ALEKSANDRA DICKOV  
Asist. dr sc. med. MILICA SUBOTIĆ  
Prof. dr DRAGAN TEŠIĆ  
Doc. dr PREDRAG ĐURIĆ  
Doc. dr SNEŽANA TOMAŠEVIĆ TODOROVIĆ  
Prof. dr VESNA TURKULOV  
Prim. dr JELKA RAJOVIĆ  
Asist. dr IVANA MILOŠEVIĆ  
Prof. dr MILAN BREBERINA  
Doc. dr RADOSLAVA DODER  
Prof. dr EDITA STOKIĆ  
Dr sc. med. DRAGANA PETROVIĆ  
Prof. dr JADRANKA DEJANOVIĆ  
Asist. dr VELIBOR ČABARKAPA  
Mr sc. med. MILORANKA PETROV KIURSKI  
Dr NORBERT ŠAŠVARI  
Prim. dr sc. med. VLADO BABIĆ  
Dr TATJANA STOJŠIĆ  
Doc. dr SVETLANA SIMIĆ  
Doc. dr DESANKA GRKOVIĆ  
Doc. dr SLOBODAN SAVOVIĆ  
Doc. dr DOBRIVOJE MARTINOV  
Dr BILJANA JELIĆ  
Prof. dr SANJA STOJANOVIĆ  
Prof. dr ALEKSANDRA DORONJSKI  
Doc. dr BILJANA ZVEZDIN  
Prof. dr MINA CVJETKOVIĆ BOŠNJAK  
Dr SNEŽANA STOJKOVIĆ  
Dr RUŽICA KNEŽEVIĆ  
Prim. dr KATICA MOŠORINAC  
Dr NEBOJŠA KOLAROV  
Dr DANIJELA STANKOVIĆ BARIČAK  
Dr ZORAN MARJANOVIĆ  
Prof. dr GORAN MARUŠIĆ  
Dr SANJA GNIP  
Prim. dr MILAN BOŽINA  
Prof. dr ZDENKO TOMIĆ  
Prof. dr SINIŠA MIRKOVIĆ  
Prim. mr sc. med. EMIL FARKAŠ  
Prof. dr MILORAD ŽIKIĆ

**VOJVOĐANSKI OGRANAK**

**AKADEMIJE MEDICINSKIH NAUKA SLD**

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

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

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

Glavni i odgovorni urednik  
Prof. dr LJILJA MIJATOV UKROPINA

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

**REDAKCIJSKI ODBOR**

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

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

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

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

---

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

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

---

## SADRŽAJ

### UVODNIK

Aleksandar Miličić OSNOVNI PRINCIPI U TRETMANU POVREDA KIČMENE MOŽDINE.....	523-527
--	---------

### ORIGINALNI NAUČNI RADOVI

Tanja Jovanovska i Viktorija Prodanovska Stojčevska EDUKACIJA STUDENATA VISOKE MEDICINSKE ŠKOLE U BITOLJU U VEZI SA UPOTREBOM DUVANA I NJIHOVA ULOGA U ZDRAVSTVENO-PROMOTIVNIM AKTIVNOSTIMA.....	529-532
Željka Aleksić i Aleksandar Aleksić INCIDENCIJA AMIODARONOM INDUKOVANIH TIROIDNIH DIFUNKCIJA I PREDIKTIVNI FAKTORI ZA NJIHOV NASTANAK.....	533-538
Ivana Kačanski, Branka Protić Gava i Srđan Soldatović ANALIZA POKRETLJIVOSTI ZGLOBA RAMENA U <i>OVERHEAD</i> SPORTOVIMA PRE I NAKON EKSPERIMENTALNOG TRETMANA.....	539-544
Sanja Brekalo Lazarević, Nurka Pranjić, Senada Selmanović i Mensur Grbović UTICAJ STRESORA RADNOG MESTA NA INDEKS RADNE SPOSOBNOSTI PACIJENATA SA DEPRESIVNIM POREMEĆAJEM.....	545-551
Ivan Hrabovski, Ljubomir Milašinović, Zorica Grujić i Ilija Grujić UTICAJ POREMEĆAJA HOMEOSTAZE GLUKOZE NA MATURACIJU I ONTOGENEZU PLODA.....	552-556

### PRETHODNA SAOPŠTENJA

Zoran Koprivica, Dušica Đorđević, Vladimir Živković, Milena Vuletić, Nebojša Anđelković i Vladimir Jakovljević FON VILEBRANDOV FAKTOR - MESTO I ULOGA U AKUTNOM KORONARNOM SINDROMU.....	557-559
---	---------

### PREGLEDNI ČLANCI

Maja Vivoda, Ivana Čirković, Đorđe Aleksić, Lazar Ranin i Slobodanka Đukić BIOLOGIJA I INTRACELULARNO PREŽIVLJAVANJE HLAMIDIJA.....	561-564
--	---------

### STRUČNI ČLANCI

Vesna Kopitović, Stevan Milatović, Aleksandra Trninić Pjević, Artur Bjelica, Irena Bujas i Nada Tabš REZULTATI I ISKUSTVA NAKON HILJADU CIKLUSA VANTELESNE OPLODNJE NA KLINICI ZA GINEKOLOGIJU I AKUŠERSTVO U NOVOM SADU.....	565-569
Mioľub Ristić, Zorica Šeguljev, Vladimir Petrović i Svetlana Ilić EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE HEPATITISA A U VOJVODINI U PERIODU OD 1988. DO 2009. GODINE.....	570-574
Ivana Divjak, Petar Slankamenac, Mirjana Jovićević, Tamara Rabi Žikić, Aleksandra Lučić Prokin i Aleksandar Jovanović KLINIČKA PREZENTACIJA DISEKCIJE KAROTIDNE ARTERIJE U SERIJI OD 22 PACIJENTA.....	575-578
Biljana Lazović, Vera Milenković i Ljiljana Mirković MORBIDITET I MORTALITET PACIJENTKINJA OBOLELIH OD GESTACIJSKIH TROFOBLASTNIH BOLESTI NA KLINICI ZA GINEKOLOGIJU I AKUŠERSTVO KLINIČKOG CENTRA SRBIJE OD 2000. DO 2007. GODINE.....	579-582
Deana Medić, Mira Mihajlović Ukropina, Vera Gusman, Zora Jelesić i Biljana Milosavljević REZISTENCIJA NA KARBAPENEME KOD SOJEVA <i>ACINETOBACTER SPP</i> IZOLOVANIH IZ BRISEVA RANA TOKOM 2009. I 2010. GODINE.....	583-587
Nenad Lučić, Zora Antonić, Vesna Ećim, Dragica Draganović i Ljiljana Latinović LEČENJE KARCINOMA GRLIĆA MATERICE U REPUBLICI SRPSKOJ.....	588-591

### PRIKAZI SLUČAJEVA

Miroslav Ž. Milankov, Vladimir Harhaji, Zoran Gojković i Miodrag Drapšin HETEROTOPičNA OSIFIKACIJA POSLE HIRURŠKOG LEČENJA AVULZIONOG PRELOMA PREDNJE DONJE BEDRENE BODLJE.....	593-596
---	---------

### SEMINAR ZA LEKARE U PRAKSI

Aleksandra Nikolić, Ljiljana Jovović, Velibor Ristić, Dejan Nikolić i Lazar Angelkov PROBLEMI U DIJAGNOSTIKOVANJU NEKOMPAKTNE LEVE KOMORE – ODRASLI PACIJENT SA UDRUŽENOM PRIMARNOM PLUĆNOM HIPERTENZIJOM.....	597-599
Milan Mandić i Nataša Rančić FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK MOŽDANOG UDARA.....	600-605

### ISTORIJA MEDICINE

Vladimir Gajić DR DŽEJMŠ LAVLOK I PRIČA O GAIA HIPOTEZI.....	607-611
---	---------

### NAGRAĐENI STUDENTSKI RAD

Teodora Plavšić MARKERI REZISTENCIJE NA ANTIMIKROBNE LEKOVE KOD NAJČEŠĆIH FAKULTATIVNO ANAEROBNIH BAKTERIJA NORMALNE CREVNE FLORE.....	613-617
--	---------

**CONTENTS**

**EDITORIAL**

Aleksandar Miličić BASIC PRINCIPLES IN TREATMENT OF SPINAL CORD INJURIES.....	523-527
--	---------

**ORIGINAL STUDIES**

Tanja Jovanovska and Viktorija Prodanovska Stojčevska EDUCATING MEDICAL STUDENTS IN BITOLA ON TOBACCO USE AND THEIR ROLE IN HEALTH PROMOTION ACTIVITIES....	529-532
Željka Aleksić and Aleksandar Aleksić INCIDENCE OF AMIODARONE-INDUCED THYROID DYSFUNCTION AND PREDICTIVE FACTORS FOR THEIR OCCURRENCE...	533-538
Ivana Kačanski, Branka Protić Gava and Srđan Soldatović ANALYSIS OF THE SHOULDER JOINT MOBILITY IN OVERHEAD SPORTS BEFORE AND AFTER EXPERIMENTAL TREATMENT..	539-544
Sanja Brekalo Lazarević, Nurka Pranjić, Senada Selmanović and Mensur Grbović IMPACT OF WORK PLACE STRESSES ON WORK ABILITY INDEX IN PATIENTS WITH DEPRESSIVE DISORDERS.....	545-551
Ivan Hrabovski, Ljubomir Milašinović, Zorica Grujić and Ilija Grujić INFLUENCE OF GLUCOSE HOMEOSTASIS ON MATURATION AND ONTOGENESIS OF FETUS.....	552-556

**PRELIMINARY REPORTS**

Zoran Koprivica, Dušica Đorđević, Vladimir Živković, Milena Vuletić, Nebojša Anđelković and Vladimir Jakovljević PLACE AND ROLE OF VON WILLEBRAND FACTOR IN ACUTE CORONARY SYNDROMES.....	557-559
--	---------

**REVIEW ARTICLES**

Maja Vivoda, Ivana Ćirković, Đorđe Aleksić, Lazar Ranin and Slobodanka Đukić BIOLOGY AND INTRACELLULAR LIFE OF CHLAMYDIA.....	561-564
--	---------

**PROFESSIONAL ARTICLES**

Vesna Kopitović, Stevan Milatović, Aleksandra Trninić Pjević, Artur Bjelica, Irena Bujas and Nada Tabš RESULTS AND EXPERIENCES AFTER 1000 IVF CYCLES AT THE CLINIC FOR GYNECOLOGY AND OBSTETRICS IN NOVI SAD....	565-569
Miroljub Ristić, Zorica Šeguljev, Vladimir Petrović and Svetlana Ilić EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HEPATITIS A IN VOJVODINA FROM 1988 TO 2009.....	570-574
Ivana Divjak, Petar Slankamenac, Mirjana Jovičević, Tamara Rabi Žikić, Aleksandra Lučić Prokin and Aleksandar Jovanović A CASE SERIES OF 22 PATIENTS WITH INTERNAL CAROTID ARTERY DISSECTION.....	575-578
Biljana Lazović, Vera Milenković and Ljiljana Mirković MORBIDITY AND MORTALITY OF PATIENTS SUFFERING FROM GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASES AT THE CLINIC OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS, CLINICAL CENTER OF SERBIA IN THE PERIOD FROM 2000 TO 2007.....	579-582
Deana Medić, Mira Mihajlović Ukropina, Vera Gusman, Zora Jelesić and Biljana Milosavljević CARBAPENEMS RESISTANCE OF ACINETOBACTER SPP STRAINS ISOLATED FROM WOUND SWABS DURING 2009-2010.....	583-587
Nenad Lučić, Zora Antonić, Vesna Ećim, Dragica Draganović and Ljiljana Latinović TREATMENT OF CERVICAL CANCER IN THE REPUBLIC OF SRPSKA.....	588-591

**CASE REPORTS**

Miroslav Ž. Milankov, Vladimir Harhaji, Zoran Gojković and Miodrag Drapšin HETEROTOPIC OSSIFICATION FOLLOWING SURGICAL TREATMENT OF AVULSION FRACTURE OF THE ANTERIOR INFERIOR ILIAC SPINE.....	593-596
---	---------

**SEMINAR FOR PHISICIANS**

Aleksandra Nikolić, Ljiljana Jovović, Velibor Ristić, Dejan Nikolić and Lazar Angelkov A MISINTERPRETATION OF THE LEFT VENTRICULAR NON-COMPACTION-ADULT PATIENT WITH PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION.....	597-599
Milan Mandić and Nataša Rančić RISK FACTORS FOR STROKE.....	600-605

**HISTORY OF MEDICINE**

Vladimir Gajić DR JAMES LOVELOCK AND STORY ABOUT GAIA HYPOTHESIS.....	607-611
--	---------

**REWARDED STUDENT PAPER**

Teodora Plavšić MARKERS OF ANTIMICROBIAL DRUG RESISTANCE IN THE MOST COMMON BACTERIA OF NORMAL FACULTATIVE ANAEROBIC INTESTINAL FLORA.....	613-617
--	---------





orofaringealni vazdušni put (*air way*) a, ako je indikovano, i endotrahealni tubus.

Svi potrebni postupci u ovoj fazi najbolje se izvode konkurentnim i kooperativnim pristupom tima koji uključuje lekare primarne zdravstvene zaštite, prevashodno urgentne medicine i opšte prakse, a tek potom spinalnog hirurga i eventualno druge specijaliste. Zbog rizika od mnogobrojnih komplikacija, neposredni tretman treba da je upravljen ka ekspeditivnom transferu, najbolje helikopterom, u tercijarni bolnički ili spinalni centar koji u svakom momenta ima spremnu hiruršku ekipu za hitno rešavanje akutne spinalne i eventualne udružene traume [3,4].

### Hemodinamička nestabilnost

Hemodinamička nestabilnost treba uvek da se tretira pre definitivne spinalne stabilizacije jer su povrede kičmene moždine često udružene sa politraumom. Kod takvih pacijenata može se registrovati i hipotenzija zbog hipovolemijskog šoka, kada postoji i tahikardija, te hladna i vlažna koža. U ovakvim slučajevima treba paziti da ne dođe do prekomernog opterećenja infuzionom tečnošću, što može dalje kompromitovati kardiovaskularni i respiratorni status. Zbog potrebe prevencije navedenog stanja, ordinira se intravenski od 500 do 1 000 ml kristaloida. Retko je potrebno dodati vazopresorne amine ili dopamin. S druge strane, mnogi pacijenti s povredom kičmene moždine upadaju, čak i ako nemaju manifestno krvarenje, u neurogeni šok zbog prekida autonomne kardijalne i vazomotorne kontrole. Tada, zbog neoponiranog vagalnog tonusa, hipotenziju prati bradikardija. Ako dođe do pada frekvencije pulsa ispod 45 otkucaja u minuti, preventivno se ordinira 0,4 do 0,6 mg atropin-sulfata uz dobru oksigenaciju. Retko, ako je simptomatska bradikardija perzistentna ili je refrakтерна na farmakološku terapiju, može biti indikovana ugradnja pejsmejkera.

### Spinalna nestabilnost

Postupci kojima se umanjuje opasnost povrede kičmene moždine obuhvataju adekvatnu imobilizaciju kičme na mestu akcidenta i to čim postoji sumnja na postojanje vertebralne traume. Kada je suženje kičmenog kanala značajno, urgentna dekompresija mora biti započeta trakcijom ili se indikuje hitna hirurška intervencija. S obzirom na mogućnost neurološkog oporavka u odnosu na vreme kada se preduzima hirurška intervencija, najbolji rezultati se postižu u grupi pacijenata koji se operišu unutar 8 sati od momenta povređivanja [3,4].

Stabilizacija kičme često zahteva unutrašnju fiksaciju metalnim implantatima. Izolovano korišćenje eksternih ortoza, pa i halo aparata, treba maksimalno smanjiti jer ne mogu uvek i kompletno imobilisati povređeni segment kičme u slučaju da je odabrano konzervativno lečenje. Neadekvatna imobilizacija nestabilnog vertebralnog segmenta često vodi progresivnom neurološkom deficitu, lokalnoj kifotičnoj angulaciji, lošem srastanju, pseudoartrozi i hroničnoj bol-

nosti. Prolongirano ležanje, sa svrhom da dođe do spontane fuzije na mestu spinalne povrede, retko je potrebno i to samo u slučajevima kada je hirurška fiksacija kontraindikovana. Međutim, komplikacije tipa pneumonije, dekubitusa, kardiovaskularnog dekonicioniranja, mišićnih atrofija, kontraktura zglobova i depresije, tada se teško mogu izbeći.

### Respiratorna insuficijencija

Paraliza respiratornih mišića kod povreda cervikalne i torakalne kičme i kičmene moždine može dovesti do respiratorne insuficijencije, koja može početi i posle više dana zbog pojave odloženog zamora parcijalno paralizovanih mišića. U nekim slučajevima neophodno je uključivanje na mehaničku ventilaciju, što odlaže rehabilitacioni postupak. Međutim, kada je mišićna paraliza značajna, postepeno jačanje kondicioniranjem oslabljenih respiratornih mišića može biti bolje izvedeno konkomitantno sa drugim rehabilitacionim postupcima. Ove progresivne vežbe disanja, bez prekomernog korišćenja ventilatora, izgledaju mnogo logičnije od perspektive sinhronizovane intermitentne minutne ventilacije ili pristupa sa prolongiranom podrškom disanja respiratorom pod pritiskom. Čak i ako je korišćenje mehaničke ventilacije ireverzibilno i ne može da se eliminiše kompletno, periodi nezavisnosti od ventilatora ili traumatizacija manje invazivnim formama mehaničke ventilacije, mogu smanjiti rizik od navikavanja i nastanka različitih plućnih komplikacija, pre svega pneumonije i atelektaze. Za selektirane pacijente uvođenje elektrostimulatora za nervus frenikus može biti opcija koja dozvoljava i olakšava postepeno odvikavanje od mehaničkog ventilatora.

Tretman bronhijalne sekrecije je kritični deo akutne nege pluća. Zadržan plućni sekret dovodi do neadekvatne ventilacije i rizika od nastanka atelektaze i infekcije. Ovakva stanja su posledica redukovanja simpatičkog nadražaja i relativno neoponiranog vagalnog tonusa, što je često kod povreda cervikalne kičmene moždine. Tretman inhalacijama beta agonista ili antiholinergika malo se koristi i treba ga razmotriti uvek kada se zahtevaju učestale bronhoaspiracije. Manuelno ili mehanički asisitiran kašalj takođe treba da postanu neophodni sadržaj adekvatne plućne toalete.

### Duboka venska tromboza

Očekivana incidencija duboke venske tromboze u inicijalnoj fazi posle povrede kičmene moždine je 47–72%, zavisno od korišćene dijagnostičke procedure. Podaci pokazuju da ta komplikacija nastaje kao rezultat venske staze i hiperkoagulabilnosti. Autopsijska ispitivanja osoba koje su pretrpele povredu kičmene moždine pokazuju da je smrtnost zbog akutne plućne embolije visoka i iznosi do 37% [6].

U odsustvu kontraindikacija, pacijent sa traumatskom povredom kičmene moždine treba da primi profilaksu protiv duboke venske tromboze, uključivši korišćenje kompresivnih bandaza i drugih sekven-

cijalnih kompresivnih aparata, kao i niskomolekularnog heparina. Filteri donje šuplje vene treba da se koriste kada je antikogulantna terapija kontraindikovana. Dijagnoza i tretman duboke venske tromboze kod pacijenata sa akutnom povredom kičmene moždine je slična onoj kod pacijenata bez plegije [7].

### Urološke komplikacija

Prevenција čestih uroloških komplikacija zahteva poznavanje patofiziologije različitih tipova neurogene bešike koja može nastati posle povrede kičmene moždine. Regularno praćenje i evaluacija stanja gornjeg i donjeg urotrakta važni su elementi koji određuju sprovođenje daljeg tretmana. Cilj nege mokraćne bešike je održavanje kontencije i preveniranje komplikacija, sa minimiziranjem negativnih efekata na pacijentov životni stil. Što se tiče dugotrajne kateterizacije, većina neurogenih bešika posle povreda kičmene moždine postane kolonizovana bakterijama. U odsustvu simptoma (groznica, rumeno lice, opšta slabost, autonomna disrefleksija, rastući spasticitet), promena u izgledu i mirisu urina nastale zapušenjem katetera ili drugih znakova uroinfekcije, medikamentni tretman aktivne bakteriurije je relativno kontraindikovano zbog potencijalne selekcije rezistentnih mikroorganizama. Međutim, lečenje infekcije bakterijama koje stvaraju kamenje u urinu neophodno je zbog visoke incidencije kalkulozne urotrakta koja može da izazove urinarnu opstrukciju ili iritaciju bešike, lokalni bol, povećani spasticitet ili autonomnu disrefleksiju. Često se trajni kateter odstrani posle početka infekcije urotrakta kod pacijenata sa povredom kičmene moždine, jer se identifikuje kao uzrok infekcije. Mada može biti indikovana promena katetera, njegovo odstranjenje kod pacijenta sa disinergijom uretralnog sfinktera i bakteriurijom može uzrokovati visok bešični pritisak, uretralni refluks, pijelonefritis i urosepsu. Dok se čeka urinokultura i antibiogram, za početak je najbolje lečenje fluorokinolonima, koji deluju na Gram-negativne mikroorganizme, inače najčešće uzročnike urinarnih infekcija. Trimetropin sulfametoksazol (Bactrim) dobra je alternativa kod ambulantnih pacijenata [8].

### Gastrointestinalne komplikacije

Gastrointestinalni problemi su odgovorni za frekventno bavljenje problemima creva kod pacijenata sa povredom kičmene moždine. Cilj programa za creva je održavanje fekalne kontencije i regulisanja defekacije sa minimiziranjem negativnog dejstva na pacijentov život. Posle povrede kičmene moždine peristaltika se najčešće nastavlja, ali je usporena. Kod suprasakralnih povreda tonus analnog sfinktera dovoljan je da održi adekvatnu kontenciju, pod uslovom da se defekacija može regulisati preko refleksnog mehanizma na regularnoj osnovi. Ti mehanizmi uključuju digitalnu stimulaciju analnog sfinktera, supozitorije koje uzrokuju lokalnu iritaciju rektalne mukoze i adekvatnu ishranu. Regulisanje kontencije stolice je krucijalno i najbolje se postiže dijetom, ali i davanjem blagih laksativa.

### Autonomna disrefleksija

Ovaj sindrom, koji može potencijalno da ugrozi život, sreće se kod nekih pacijenata sa povredom kičmene moždine iznad srednjeg torakalnog nivoa. Simptomi i znaci uključuju tahikardiju ili, obrnuto, refleksnu bradikardiju, glavobolju, crvenilo obraza, urtikariju i dijaforezu. Osnovni tretman je identifikacija i uklanjanje nociocitivnog agensa. Zbog toga što je većina pacijenata neosetljiva, ovaj proces čini sistematsko uklanjanje najčešćih uzroka koji su smešteni u predelu bešike, creva i kože. Zato je neobično važno rano otkrivanje i otklanjanje distenzije mokraćne bešike, urinarnih infekcija, fekalnih impakcija i eventualnih lezija kože. Ako uzrok ne može biti otkriven i uklonjen odmah, treba da se preduzmu temporarni postupci prevencije intrakranijalnog krvarenja. To se postiže elevacijom glave i tretmanom kratkododelujućim antihipertenzivnim lekovima [9].

### Spasticitet

Spasticitet je čest kod povreda kičmene moždine i ima kako izvesne korisne, tako i negativne efekte. Kod nekih pacijenata spasticitet pomaže da se održi mišićni tonus, redukuje rizik od duboke venske tromboze ili pomogne u transferu i vanbolničkom tretmanu. Kod drugih on može da smeta pri sedenju, transferu u kolica, vanbolničkom tretmanu ili pak da predispone nastanak dekubitusa ili lokalne bolnosti. Od lekova, baklofen (Lioresal) spada u prvu liniju odbrane od spasticiteta.

### Kontraktura zglobova

Rizik od nastanka kontraktura zglobova povećava se prolongiranim ležanjem, posebno pri postojanju spasticiteta. Mada je najbolja prevencija brz transfer u rehabilitacioni centar, neobično su važni preventivni postupci kao što je adekvatno pozicioniranje i vežbe pokreta tokom ležanja. Postavljanje gipsanih aparata ima limitiranu ulogu u nastanku kontraktura, ali generalno nije efektivno u zadržavanju izgubljenog opsega pokreta. Takođe, neophodan je stalni oprez i posmatranje kontraktura pozicionirane gipsom, zbog rizika od stvaranja rana.

### Dekubitusi

Kožni pokrivač plegičara je pod rizikom od nastanka dekubitusa kod pacijenata sa povredom kičmene moždine i to prevashodno zbog gubitka protektivnih senzacija. Visokorizične regije su koštane prominencije koje trpe veliki pritisak tokom ležanja ili sedenja, kao što su sakrum, tuber ishiadicum (*tuber ischiadicum*), veliki trohanter, peta i okciput. Nega kože je esencijalni deo tretmana pacijenata sa povredom kičmene moždine, a osnov prevencije dekubitusa je regularno dvosatno okretanje na levi i desni bok. Dodatno, koža mora da se pregleda dnevno kako bi se omogućilo rano lečenje i izbegla progresija ulceracija. Obnovljeni dekubitusi često dovo-



de do amputacija ekstremiteta, osteomijelitisa, sepsi ili čak smrtnog ishoda.

### Neurološki oporavak

Ranije važeći stav da je oštećenje kičmene moždine ireverzibilno stanje u momentu inicijalne traume, danas se promenio. Pokazalo se, naime, da brzo reagovanje i tretman mogu značajno da poboljšaju šansu za neurološki oporavak. Stepentog oporavka je u direktnoj vezi sa dužinom vremena u kojem je kičmena moždina bila komprimovana. Poznavanje fiziologije kompleksnih mehanizama koji su u suštini povrede kičmene moždine i mogućnosti neurološkog oporavka, značajno su napredovali u toku poslednje dve decenije. Neurološki deficit jasno nastaje ne samo zbog mehaničke povrede i prekida protoka krvi ka kičmenoj moždini i nervnim korenovima, nego, najviše, zbog sekundarnih biohemijskih promena koje su prevenirane odgovarajućim tretmanom. Taj tretman uključuje brzu repoziciju koštane vertebralne lezije sa otklanjanjem svake neurogene kompresije, stabilizaciju oštećenog segmenta i ordiniranje odgovarajućih medikamenata [10,11].

Godine 1990, *National Acute Spinal Cord Injury Study II* (NACIS II) pokazala je da rano davanje steroidnih preparata, unutar 8 sati od povrede, minimizira destruktivne efekte povrede kičmene moždine i na taj način popravlja motornu funkciju i senzibilitet [12]. Mehanizam je verovatno inhibicija lipidne peroksidacije i blok u formiranju slobodnih radikala [13]. Taj proces redukuje postraumatski edem i druge elemente lokalne inflamatorne reakcije, prevenira degeneraciju i atrofiju nervnih ćelija i mišića, stimuliše izvesnu reparaciju i tako ne samo da povećava opseg, nego i veličinu neurološkog oporavka. Kompletno paralizovani pacijenti koji dobiju rano metilprednizolon, poboljšaju svoje izgubljene motorne funkcije za oko 20%, upoređujući sa 8% oporavka kod netretiranih slučajeva. Parcijalno paralizovani pacijenti oporave se prosečno za oko 75% funkcije, u odnosu na 59% kod osoba koje nisu primile lek [14]. Navedeno doziranje uključuje hitnu administraciju (u prva 3-4 sata od povrede) intravenskog bolusa metilprednizolona (solu-

medrola) od 30 mg/kg u toku 15 minuta i, potom, 5,4 mg/kg/h sledeća 23 sata. Ukoliko ordiniranje leka počne u vremenu 4-8 sati nakon povrede, navedena doza metilprednizolona se ponovi sutradan. Posle toga, više nema nekih značajnijih efekata oporavka davanjem bilo kakvih medikamenata [6].

### Rehabilitacija

Rehabilitacija pacijenata sa paraplegijom i njeno trajanje zavisi od mnogih faktora, uključivši zahvaćeni neurološki nivo, udružena oboljenja i povrede, starost, premorbidno stanje, motivaciju, socijalnu pomoć i sl. Jedan od osnovnih zadataka fizijatra je da individualizuje funkcionalne ciljeve zavisno od svog ranijeg iskustva sa različitim nivoima neurološkog zahvatanja, sposobnosti prognoze mogućeg neurološkog oporavka, poznavanja kompenzatorne strategije, adaptivnih mogućnosti pacijenta, kao i delovanja kompleksnih psihosocijalnih faktora (pristupačnost invalidskih kolica kod kuće, podrška porodice i sl.). U stvarnosti je rehabilitacija pacijenata sa povredom kičmene moždine proces koji započinje odmah posle povrede i nastavlja se više meseci i godina posle otpusta iz bolnice [15-17].

### Zaključak

Tretman povreda kičmene moždine treba da je pravovremen, kontinuiran i sveobuhvatan, počevši od inicijalnih urgentnih postupaka pa do kompletnih medikamentnih i rehabilitacionih rešenja. Lezije kičmene moždine dugo su rešavane koordiniranim naporom samo ortopeda i fizijatra. Međutim, zbog promena u sistemu zdravstvene zaštite i boljeg poznavanja patofiziologije vertebromedularne traume, zainteresovani lekari svih specijalnosti danas imaju potencijalno mnogo veću i značajniju ulogu u sprovođenju ranog dijagnostičko-terapijskog pristupa osobama sa povredom kičmene moždine nego što je to bilo ranije. Dobro poznavanje preciznog algoritma i timski rad kompetentnih stručnjaka koji se danas primenjuje posle akutne traume kičmene moždine, od vitalnog su značaja za rezultate lečenja pacijenata sa plegijom.

### Literatura

1. National Spinal Cord Injury Statistical Center. Spinal cord injury: facts and figures at a glance. Birmingham, Ala: University of Alabama at Birmingham; 1997.
2. Stover SL, DeLisa JA, Whiteneck GG. Spinal cord injury: clinical outcomes from the model systems. Gaithersburg, Md: Aspen Publishers; 1995. p. 21-51.
3. Waters RL, Adkins RH, Vakura JS, et al. Motor and sensory recovery following complete tetraplegia. Arch Phys Med Rehabil 1993;74(3):242-7.
4. Yarkony GM, Roth EJ, Heinemann AW, et al. Benefits of rehabilitation for traumatic spinal cord injury: multivariate analysis in 711 patients. Arch Neurol 1987;44(1):93-6.
5. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al. A randomized controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury. N Engl J Med 1999;322:1405.
6. Tribe CR. Causes of death in the early and late stages of paraplegia. Paraplegia 1963;1:19-47.
7. Consortium for Spinal Cord Medicine. Paralyzed Veterans of America: prevention of thromboembolism in spinal cord injury. Washington, DC: Consortium for Spinal Cord Medicine; 1997.
8. Cardenas DD, Hooton TM. Urinary tract infection in persons with spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 1995;76(3):272-80.
9. Consortium for Spinal Cord Medicine. Paralyzed veterans of America: acute management of autonomic dysreflexia: adults with spinal cord injury presenting to health-care facilities. Washington, DC: Consortium for Spinal Cord Medicine; 1997.
10. Marino RJ, Herbison GJ, Ditunno JF Jr. Peripheral sprouting as a mechanism for recovery in the zone of injury in acute quadriplegia: a single-fiber EMG study. Muscle Nerve 1994;17(12):1466-8.
11. Miličić A. Povrede kičme. Novi Sad: Visio Mundi Academic Press; 1996.

12. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or methylprednisolone for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury: results of the third national acute spinal cord injury randomized controlled trial. National acute spinal cord injury study. *JAMA* 1997;277(20):1597-604.

13. Nockels R, Young W. Pharmacologic strategies in the treatment of experimental spinal cord injury. *J Neurotrauma* 1992;9 (Suppl 1):S211-7.

14. Howley EM, Hudgins L, et al. Spinal cord injury: emerging concepts. Bethesda: National Institute of Neurological Disorders and Stroke; 2000. p. 1-8.

15. Yarkony GM, ed. Spinal cord injury: medical management and rehabilitation. Gaithersburg, Md: Aspen Publishers; 1994.

16. Hurlbert RJ. Strategies of medical intervention in the management of acute spinal cord injury. *Spine* 2006;11(Suppl): S16-S21.

17. Quan T, Guo X, Levi AD, et al. High dose methylprednisolone may cause myopathy in acute spinal cord injury patients. *Spinal Cord* 2005;41:198:203.

Rad je primljen 15. X 2011.

Prihvaćen za štampu 15. X 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:11-12:523-527.



## ORIGINALNI NAUČNI RADOVI ORIGINAL STUDIES

University St. Kliment Ohridski Bitola R. Macedoni  
Medical College

Originalni naučni rad  
*Original study*  
UDK 613.84-057.875:616-084  
DOI: 10.2298/MPNS1112529J

### EDUCATION OF MEDICAL STUDENTS IN BITOLA ON TOBACCO USE AND THEIR ROLE IN HEALTH PROMOTION ACTIVITIES

*EDUKACIJA STUDENATA VISOKE MEDICINSKE ŠKOLE U BITOLJU U VEZI SA UPOTREBOM  
DUVANA I NJIHOVA ULOGA U ZDRAVSTVENO-PROMOTIVNIM AKTIVNOSTIMA*

**Tanja JOVANOVSKA and Viktorija PRODANOVSKA STOJČEVSKA**

**Summary** - Health professionals should have a key role in health promotion activities regarding reduced tobacco use. This study was aimed at presenting students' level of knowledge on harmful effects of smoking and the level of training they had gained in order to quit smoking. The research was done as an epidemiological, cross sectional study according to the standardized methodology of Global Health Professional Survey. The study sample consisted of a hundred college students. During the educational process, 77.5% of females, and 93.1% of males were educated on harmful and dangerous effects of smoking and 59.2% of females and 62.1% of males were instructed how to give up smoking and the age of 86.6% of them was from 18 to 24 years. It has been concluded that some qualitative changes are needed in the current curricula and syllabi.

**Key words:** Smoking; Students; Nursing; Health Promotion; Health Education; Nurse's Role

#### Introduction

Tobacco use is the single, major preventable cause of death worldwide. Every year, nearly 5 million people die from tobacco-related illnesses, while that number is expected to increase more than double by year 2020 [1,2]. By that time, 70% of these deaths will occur in developing countries [3]. In the era of prevention and promotion of health, habits associated with the health professionals should be given special attention. Doctors and other health staff are role models of patients' behavior for the entire population. They play an advisory role in smoking prevention and quitting smoking habit, which is the primary target group of the anti-smoking campaign as recommended by the World Health Organization (WHO) [4]. It is quite a paradox that despite plenty of information on the harmful effects caused by smoking gained during studies in medical schools, smoking continuous to be practiced among students studying at these schools [5].

Health professionals should have a key role in health promotion activities oriented towards reduction of tobacco consumption. That is an important cost effective method for smoking reduction [6].

The study was aimed at:

- presenting the students' level of knowledge on harmful effects of smoking
- presenting the level of training the students had gained in order to quit smoking

#### Material and methods

The research was done as an epidemiological, cross sectional study in the period from March to April 2010 according to the standardized methodology of Global Health Professional Survey (GHPS), established by the WHO Center for Diseases Control (CDC)-USA and Canadian Public Association (CPHA), 2005. The fundamental instrument was the Core Questionnaire of GHPS composed of 43 questions. In the structure of this standardized questionnaire there were six segments with different aspects referring to the questions asked. The first segment referred to the smoking prevalence. The second segment referred to passive smoking at home and other places. The third segment comprised data referring to education, training and knowledge about health effects caused by smoking. The fourth segment was composed of questions designed to provide data on the attitudes of the examinees regarding tobacco use, the fifth part of the questionnaire referred to students' knowledge about harmful effects of smoking. For the needs of this study, the fifth part of the questionnaire was used. The study sample consisted of a hundred medical students attending the first, second and third year of the Medical College in Bitola. The collected data are shown in tables and figures. The statistical significance was tested using the chi-square test.

#### Results

Within the investigated group, 88% of examinees were in the age group 18 to 24, 87.3% were the females and 89.7% were the males, that corresponding

#### Acknowledgement

We wish to thank Professor Mome Spasovski of the Skopje University School of Medicine for helping us in preparing this manuscript. Professor Spasovski is National coordinator of anti-smoking campaign in Macedonia.

**Abbreviations**

WHO	– World Health Organization
GHPS	– Global Health Professional Survey
CDC	– Center for Diseases Control
CPHA	– Canadian Public Association
GHPS	– Core Questionnaire of Global Health Professional Survey
GYTS	– Global Youth Tobacco Survey

to the age structure of the students in Medical College in Bitola (**Table 1**).

**Table 1.** Distribution of the examinees according to the sex and age**Tabela 1.** Struktura ispitanika po polu i godinama starosti

Age Godine starosti	Total/Ukupno		Female/Ženski		Male/Muški	
	Number Broj	%	Number Broj	%	Number Broj	%
18-24 years/godina	88	88.0	62	87.32394	26	89.65517
25-29 years/godina	3	3.0	2	2.81690	1	3.44828
>30 years/godina	9	9.0	7	9.85915	2	6.89655

**Analysis of knowledge gained through curriculum**

The highest percent of female students (77.5%) were educated on dangers caused by smoking during their study process, whereas 22.5% of them were not. The difference in percentage of females having or not having been educated about smoking-induced dangers is statistically significant, being  $p=0.0000$  (**Table 2**).

**Table 2.** Distribution of the examinees according to the sex, age and the fact whether they were educated on harmful effects of smoking during their studies**Tabela 2.** Distribucija ispitanika po polu, godinama starosti i činjenici da li su tokom studija podučeni o štetnosti pušenja

Sex/Pol	Female/Ženski		Male/Muški	
	Number/Broj	%	Number/Broj	%
Educated/Podučeni	55	77.46479	27	93.10345
No/Ne	16	22.53521	2	6.89655
Total/Ukupno	71	100	29	100
Age Godine starosti	Yes/Da		No/Ne	
	Number/Broj	%	Number/Broj	%
18-24 years/godina	71	86.58537	17	94.44444
25-29 years/godina	3	3.65854		
>30 years/godina	8	9.75610	1	5.55556
Total/Ukupno	92	100	18	100

However, the percentage of male students who were educated on smoking-induced dangers during their studies was extremely high (93.1%) versus 6.9% of those who were not; the statistical difference between those having and not having been educated being  $p=0.0000$  (**Table 2**).

The recorded difference in percentage between female and male student smokers regarding their being educated on adverse effects of smoking was not found to be statistically significant,  $p=0.752$ .

The highest percentage (86.6%) of the examined students who were educated about adverse effects of smoking during their studies was recorded in the age group 18-24, followed by 3.7% in the age group 25-29 and 1.9% in those over 30 years of age, thus making the difference between the former group of students and the others statistically significant  $p=0.0000$ ,

whereas the difference in the percentage of those having and not having been educated on adverse effects of smoking (86.6% and 94.4%, respectively) aged from 18 to 24 years was not statistically significant ( $p=0.3753$ ) (**Table 2**).

The percentage of female students trained to instruct their future patients how to quit smoking was 59.2%, versus 40% who were not trained, that making the difference between these two groups not statistically significant ( $p=0.2158$ ) (**Table 3**).

**Table 3.** Distribution of the examinees according to the sex, age and the fact whether they were trained to instruct their future patients how to quit smoking**Tabela 3.** Distribucija ispitanika po polu, godinama starosti i činjenici da li su podučeni da nauče buduće pacijente kako da prestanu sa pušenjem

Sex/Pol	Female/Ženski		Male/Muški	
	Number/Broj	%	Number/Broj	%
Trained/Podučeni	42	59.15493	11	37.93103
No/Ne	29	40.84507	18	62.06897
Total/Ukupno	71	100	29	100
Age/Godine starosti	Yes/Da		No/Ne	
	Number/Broj	%	Number/Broj	%
18-24 years/godine	46	86.79245	42	89.36170
25-29 years/godine	1	1.88679	2	4.25532
>30 years/godine	6	11.32075	3	6.38298
Total/Ukupno	53	53.0	47	47.0

The percentage of male students trained to instruct their future patients how to quit smoking was 62.1% versus 37.9%, who were not trained, that making the difference between these two groups not statistically significant ( $p=0.706$ , **Table 3**).

No statistically significant difference ( $p=0.0568$ , **Table 3**) was recorded among female and male student smokers regarding their being educated on effects of smoking.

The highest percentage (86.8%) of examined students who had been trained to instruct their future patients how to quit smoking was in the age group 18-24, followed by 1.9% of those aged from 25 to 29 years, and 11.3 of those over 30 years of age. No statistically significant difference ( $p=0.6903$ , **Table 3**) was recorded between those with and without training in the age group 18-24, the percentage being 86.8% and 89.4%, respectively.

**Discussion**

Numerous studies on smoking were performed within the frames of WHO activities through the project Global Youth Tobacco Survey-GYTS supported by CDC Atlanta and the WHO regional Office for Europe in the Republic of Macedonia in 2002, and 8.2% smoking prevalence was recorded in teenagers aged 13-15 and 20% of them admitted having started smoking before the age of 10. In the study on smoking among adolescents encompassing a questionnaire on social medical aspects of tobacco use in Macedonia in 2005, 420 examinees aged from 13 to 16 were included from the region of Skopje.

The results showed that almost 21.2% had used tobacco and 15.9% were still using it.

In the study performed in 2000/2001 about the role of health education in prevention of risk factors for developing health ischemic disease in the population aged from 15 to 64, a high smoking prevalence of 42.7% was recorded [7]. The study performed on doctors showed that more than one third of the examinees were everyday smokers, 39% males and 30% females; 35% of them said they smoked more than 20 cigarettes a day. The average age of smokers was found to be 16.38 and 14.37 years among male and female smokers, respectively. The question if they had been educated on harmful effects on smoking during their studies was answered positively by 93.1% and 77.5% of male and female students, respectively.

The highest percentage of the examinees having been educated on harmful effects of smoking during their studies from the age of 18 to 24 years was 86.6%, that corresponding to the age structure of the students in the Medical College in Bitola. The question whether they had been trained to instruct their future patients how to stop smoking was answered positively by 59.2% and 62.1% of female and male students aged 18 to 24, respectively.

Tobacco smoking is a widespread habit and almost all countries in the world have the same or similar problems related to this harmful habit. So, for instance, in Poland 38% of men and 26% of women are smokers [9]. This habit is also common among medical students although they are expected, as future medical workers, to maintain a healthy lifestyle. The data obtained from students of the Medical University of Gdansk not long ago

showed that 21% of them were daily smokers; 28% of men and 17% of women [10]; however, the Polish medical students smoke less than their colleagues in Greece, Spain, Turkey or Slovakia, but much more than those in the USA, Australia, Norway, China etc. [11]. Data showed that tobacco smoking increased during the years of studying. For example, in India there were 7% of smokers among freshmen and more than twice as many among seniors [12]. The situation is similar in Albania, where tobacco smoking among medical students is very popular: 34% of men and 5% of women started smoking in the first year, whereas in the sixth year 55% of men and 34% of women were smokers [13].

A study performed among secondary school students in Kragujevac, the Republic of Serbia, revealed that tobacco use was second only to alcohol consumption [14].

Cigarette smoking is still the leading cause of preventable morbidity and mortality in the USA [15], where 45 million people are smokers [16]. Because of that, the Public Health Service guidelines recommend every clinician to advise their patients to quit smoking and a large body of evidence supports the effectiveness of physician interventions. It is also recommended to include tobacco dependence counseling as core curriculum for US medical studies.

## Conclusion

It is generally accepted that the medical students' level of knowledge on harmful effects of smoking should be improved through qualitative changes of the current curricula and syllabi.

## References

1. Peto R, Lopez AD. Future worldwide health effects of current smoking patterns. In: Koop CE, Pearson CE, Schwartz MR, editors. Critical issues in global health. San Francisco, CA: Jossey-Bass; 2001.
2. Warren CW, Jones NR, Eriksen MP, Asma S. Patterns of global tobacco use in young people and implications for future chronic disease burden in adults. *Lancet* 2006;367:749-53.
3. Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Health CJr. Mortality from smoking in developed countries 1950-2000: indirect estimation from national vital statistics. Oxford: Oxford University Press; 1994.
4. World Health Organization. The role of health professionals in tobacco control. Geneva: WHO; 2005.
5. Green WL, Potvin L. Education, health promotion and social lifestyle determinants of health and disease. In: McEver DJ, Beaglehole R, Tanaka H, eds. Oxford textbook of public health. Vol. 1: the scope of public health. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2004. p. 113-30.
6. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, et al. Treating tobacco use and dependence: clinical practice guideline. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services; 2000.
7. Malinska P. Socijalno medicinski aspekti na upotrebatu na tutun kaj adolescenti. Javen trud. Skopje: Medicinski fakultet, Univerzitet "Sv. Kiril i Metodij"; 2005.
8. Kosevska E. Zdrstveno vospitanie vo prevencijata i namaluvanjeto na rizik faktorite za pojavata na ishemicnite bolesti na srce-  
to vo Republika Makedonija (doktorska disertacija). Skopje: Univerzitet "Sv. Kiril i Metodij"; 2004.
9. Tobacco Control Database. WHO Regional Office for Europe. Available from: <http://data.euro.who.int/Default.aspx?TabID=2404>.
10. Sieminska A, Jassem JM, Uherek M, Wilanowski T, Novak R, Jassem E. Tobacco smoking among the first-year medical students. *Pneumol Alergol Pol* 2006;74:383-8.
11. Smith DR, Leggat PA. An international review of tobacco smoking among medical students. *J Postgrad Med* 2007; 53:55-62.
12. Ramakrishna GS, Sankara Sarma P, Thankappan KR. Tobacco use among medical students in Orisa. *Natl Med J India* 2005;18:285-9.
13. Vakeflliu Y, Argjiri D, Peposhi I, Agron S, Melani AS. Tobacco smoking habits, beliefs and attitudes among medical students in Tirana, Albania. *Prev Med* 2002;34:370-3.
14. Radovanovic S, Milic C, Kocic S. General Characteristics of psychoactive substances consumption and abuse among high school population. *Med Pregl* 2010;63(9-10):616-9.
15. Mokad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA* 2004;291:238-45.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Office of smoking and health. Atlanta: National Center for Chronic Diseases; 2007.

### Sažetak

#### Uvod

Pušenje je najčešći uzrok smrti širom sveta koji može da se prevenirati. Zdravstveni radnici trebalo bi da imaju ključnu ulogu u promotivnim aktivnostima koji se odnose na smanjenje upotrebe duvana.

Cilj rada bio je da ilustruje koliko su studenti upoznati sa štetnošću pušenja i opasnostima po zdravlje, kao i da prikaže koliki je stepen obučivosti studenata u vezi sa načinima prestanka pušenja.

#### Materijal i metode

Ispitivanje je realizovano preko epidemiološke studije korišćenjem cross-sectional study u saglasnosti sa standardizovanom metodologijom (Global Health Professional Survey). Studijsku populaciju sačinjavalo je 100 ispitanika – studenata.

#### Rezultati

Dobijeni rezultati ukazali su na to da u toku edukativnog procesa 77,5% žena i 93,1% muškaraca upozna se sa štetnostima i opasnostima pušenja. Njihov uzrast u većini slučajeva (86,6%) bio je 18–24 godine, 3,7% 25–29 godina i 9,7% iznad 30 godina. Sa postupkom odvikavanja od pušenja bilo je poznato 59,2% žena i 62,1% muškaraca. Procentualna razlika koja je registrovana između ispitanika uzrasta 18–24 godina, u odnosu na ostale koji su prošli obuku, statistički je signifikantna za  $p=0,000$ .

#### Zaključak

Opšte je prihvaćeno da bi trebalo podići nivo znanja studenata medicine o štetnim efektima pušenja kvalitativnim promenama današnjeg nastavnog programa i sadržaja.

**Ključne reči:** Pušenje; Studenti nege; Promocija zdravlja; Zdravstveno obrazovanje; Uloga medicinskih sestara

Rad je primljen 8. IX 2010.

Prihvaćen za štampu 1. IV 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:11-12:529-532.

Helath Center Zaječar  
Nuclear Medicine Services<sup>1</sup>  
Internal Medicine Services<sup>2</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
UDK 616.441-008:615.222.06  
DOI: 10.2298/MPNS1112533A

## INCIDENCE OF AMIODARONE-INDUCED THYROID DYSFUNCTION AND PREDICTIVE FACTORS FOR THEIR OCCURRENCE

*INCIDENCIJA AMIODARONOM INDUKOVANIH TIROIDNIH DIFUNCKIJA  
I PREDIKTIVNI FAKTORI ZA NJIHOV NASTANAK*

Željka ALEKSIĆ<sup>1</sup> and Aleksandar ALEKSIĆ<sup>2</sup>

**Summary** – Amiodarone treatment is associated with the occurrence of thyroid dysfunction. The aim was to determine the incidence of amiodarone-induced thyroid dysfunctions and the influence of gender, age, treatment duration, goiter, thyroid antibodies, thyroid echogenicity and family history on their appearance. Of 248 consecutive patients, 144 males and 104 females, referred to thyroid status screening, 16% were with clinical dysfunction, 21% with sub-clinical dysfunction and 63% were euthyroid. The presence of goiter and thyroid peroxidase antibodies were the significant individual predictive factors for the occurrence of clinical dysfunction, and in the multivariate regression model, the presence of goiter was a significant predictive factor with the prognostic value of 80%. For sub-clinical dysfunction, the significant individual predictive factors were female gender and the presence of goiter, as well as in the multivariate regression model, with the prognostic value of 74.5% for female gender and 77.5 % for the presence of goiter. It is necessary to check the thyroid status both before and during amiodarone treatment. Administration of other anti-arrhythmic drugs and/or more frequent check-ups of the thyroid status should be taken into consideration in patients at higher risk, i.e. women with positive thyroid peroxidase antibodies and goiter.

**Key words:** Amiodarone + adverse effects; Thyroid Diseases; Thyroid Gland + drug effects; Risk Factors; Anti-Arrhythmia Agents; Goiter

### Introduction

One of the prominent characteristics of potent anti-arrhythmic amiodarone is the high iodine content in a molecule. Each 200 mg tablet of amiodarone contains 75 mg of organic iodine. It has been shown that one of the reasons of thyroid dysfunction induction could be iodine overload in patients on chronic treatment, and another mechanism by which amiodarone can induce thyroid dysfunction is the direct cytotoxicity of this drug itself [1]. This cytotoxic effect could be due to cytotoxicity of amiodarone itself, its metabolite desethylamiodarone, as well as iodine released through the amiodarone metabolism [2].

Amiodarone-induced thyroid dysfunctions can occur in about 32% of treated patients [3]. The incidence of amiodarone-induced hypothyroidism (AIH) is reported to be 0.75%-10%, going even up to 29% and varying with the daily iodine ingestion [3-5]. AIH is more frequent in areas with sufficient and high iodine ingestion by food, more frequent among women and elder people [3,6]. According to some reports, AIH occurs early during amiodarone treatment [3]. The incidence of amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT), reported up to date, is 0.003%-23%, most frequently 1%-5% [4,5,7]. AIT is more frequent in areas of low iodine ingestion by food and in men [6]. There are no reported regularities between the duration of amiodarone treatment and the occurrence of AIT [5]. As in AIH, the occurrence of AIT is not associated with the degree of iodine overload [3].

The study was aimed at determining the incidence of amiodarone-induced thyroid dysfunction as well as the predictive value of gender, age, amiodarone thera-

py duration, positive family history, presence of goiter, thyroid echogenicity and the presence of anti-thyroid auto-antibodies for their occurrence.

### Material and methods

The study sample consisted of 248 consecutive patients (144 males and 104 females, average age 63.4 years) referred to thyroid status screening because of amiodarone therapy. Their morpho-functional thyroid status was evaluated in relation to their age, gender, duration of amiodarone treatment and family history. All of the patients came from the Timočka Krajina region, known to have sufficient iodine supply. The average daily amiodarone dose was 200 mg, i.e. the maintaining dose which did not differ significantly among the examinees. Three control groups consisted of 30 to 34 consecutive examinees with spontaneous hyperthyroidism (7 males and 27 females, their average age being 44.44 years), spontaneous hypothyroidism (6 males and 26 females, average age 54.87 years) and euthyroid persons (5 males and 25 females, average age 43.5 years). The anamnestic data were collected and the physical examination was done, including the pulse rate measurement, determination of skin quality and presence of tremor, and body weight measurement. The thyroid size was estimated by palpation and the findings were described as the presence or absence of goiter, regardless of the degree and the type of enlargement. The free fraction thyroid hormone levels were measured by Access chemiluminoimmunoassay (CIA) with the normal value range for FT4 from 7.5 to 15 pmol/L and for FT3 from 3.8 to 6.0 pmol/L. The thyroid-stimulating hormone



**Abbreviations**

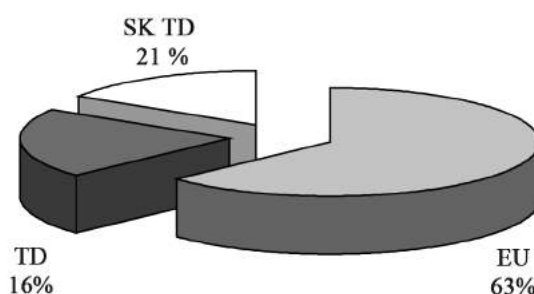
AIH	– amiodarone-induced hypothyroidism
AIT	– amiodarone-induced thyrotoxicosis
TSH	– thyroid-stimulating hormone
CIA	– chemiluminoimmunoassay
TgAb	– antithyroglobulin antibodies
TPOAb	– antithyropoxidase antibodies
TRAb	– TSH receptor antibodies
SKTD	– sub-clinical thyroid dysfunction
SK	– sub-clinical
EU	– euthyroid
TD	– clinical thyroid dysfunction

(TSH) level was measured by Access CIA with the normal value range from 0.34 to 4.5 mIU/L. Anti-thyroglobulin antibodies (TgAb) were measured by Access CIA with the normal value range up to 4.9 IU/ml, anti-thyropoxidase antibodies (TPOAb) were measured by Abbott AxSym micro particle enzymimmunoassay with the normal value range up to 12 IU/ml. TSH receptor antibodies (TRAb) were measured by radio receptor assay (TRAK human, Brahms Diagnostica, GMBH, Germany) with the normal values up to 1.5 IU/L. The findings exceeding the upper value of normal range were considered positive. Thyroid echosonography was done using Toshiba Justvision 200 device with linear probe of 8 MHz. The echosonographical findings were classified as normal, without clinically important focal morphological changes, or as changed thyroid echogenicity, regardless of the type of changes. The criteria for AIH diagnosis were TSH greater than 10 mIU/L or TSH greater than 10 mIU/L and FT4 less than the lower level of normal range for assay. The criteria for AIT diagnosis were TSH less than 0.1 mIU/L and FT4 greater by 10 measuring units above the upper value of normal range for assay, or TSH less than 0.1 mIU/L, elevated FT4 and elevated FT3, and the presence of one or more symptoms and signs of thyrotoxicosis. Sub-clinical (SK), amiodarone-induced hypothyroidism was defined as the presence of serum TSH between 4-10 mIU/L, or TSH between 4-15 mIU/L and the normal value of FT4. Sub-clinical, amiodarone-induced hyperthyroidism was defined as the state of TSH less than 0.1 mIU/L and normal, or slightly elevated FT4, for less than 10 measuring units above the upper value of normal range for assay and/or normal FT3 and the absence of symptoms and signs of thyrotoxicosis. The type of AIT was determined on the basis of additional diagnostic methods, Color Flow Doppler Sonography (CFDS),

perthetate thyroid scintigraphy and MIBI thyroid scintigraphy, and revised according to the response to therapy (thioamides versus glucocorticoids), whose descriptions are beyond the scope of this article. The statistical analysis was done using  $\chi^2$  test, student t test, Mann Whitney U test, univariate and multivariate logistic regression analysis.

**Results**

Of all examinees (248), 62.9% (156) were euthyroid (EU), 15.7% (39) had clinical thyroid dysfunction (TD) and 21.4% (53) had sub-clinical thyroid dysfunction (SKTD) (**Graph 1**).



**Graph 1.** Structure of patients on amiodarone treatment according to thyroid status

**Grafikon 1.** Struktura ispitanika na terapiji amiodaronom prema tiroidnom statusu

**Table 1** shows the structure of examinees by their thyroid status, gender, age and amiodarone treatment duration.

The number of women was significantly higher in the control groups with spontaneous hyperthyroidism and hypothyroidism than in those with AIT and AIH (79.4% vs 40% and 81.3% vs 45.8%). The same is true when comparing the groups with amiodarone induced SKTD with the group of EU patients on amiodarone therapy (60.4% vs 35.3%). The positive family history was significantly more frequent in the patients with AIT type 2 and amiodarone induced SK hypothyroidism than in the EU patients on amiodarone therapy (25% and 20% vs 5.9%). Positive TgAb and TPOAb were significantly more frequent in the patients with spontaneous hypothyroidism than in those with AIH (100% vs 20% for TgAb and 100% vs 35.3% for TPOAb). Positive TRAbs were significantly more frequent in the patients with AIT type 1 than in the EU patients on amiodarone therapy (33% vs 1%). Changed thyroid echogenicity was significantly more frequent

**Table 1.** Structure of examinees on amiodarone treatment by thyroid status, gender, age and treatment duration

**Tabela 1.** Struktura ispitanika na terapiji amiodaronom prema tiroidnom statusu, polu, starosti i trajanju terapije amiodaronom

Thyroid status/Tiroidni status	N	%	M	Ž	Age (y)/Starost (g)	SD	Range/Opseg	Th AMD (m)	SD	Range/Opseg	Med
EU	156	62.9	101	55	63.46	9.96	34-86	34.02	36.29	1-228	24
AIT	15	6	9	6	58.67	12.45	28-79	21.27	14.26	2-60	24
AIH	24	9.7	13	11	65.95	7.4	55-84	33.46	36.56	1-120	16.5
SK HYPER/HIPER	15	28	7	8	62.07	7.45	49-76	38.13	43.22	4-180	31
SK HYPO/HIPO	38	72	14	24	64.63	9.19	36-78	32.79	40.78	1-180	14
Total/Ukupno	248	100	144	104							

**Table 2.** Analysis of factors associated with amiodaron-induced SKTD – univariate and multivariate logistic regression

**Tabela 2.** Analiza faktora povezanih s nastankom SKTD – univarijantna logistička regresija i multivarijantna logistička regresija

SK TD Univariant logistic regression <i>Univarijantna logistička regresija</i>	B	df	P	RR	95,0% CI za RR	
					Lower <i>Donja</i>	Upper <i>Gornja</i>
AMD (m)	0,000	1	0,963	1,000	0,992	1,009
Age (y)/STAROST (g/)	0,005	1	0,772	1,005	0,973	1,038
Gender/Pol	-1,029	1	0,002	0,357	0,188	0,678
TgAb	0,417	1	0,467	1,518	0,493	4,670
TPOAb	0,417	1	0,340	1,517	0,644	3,575
TRAb	1,803	1	0,147	6,067	0,531	69,302
STRUMA/Goiter	1,193	1	0,005	3,296	1,434	7,578
EHO/Echo	0,894	1	0,171	2,446	0,680	8,800
Family history/Porodična anamneza	0,148	1	0,830	1,159	0,302	4,455
<i>Multivariabl logistic regression/Multivarijantna logistička regresija</i>						
Gender/Pol	-1,053	1	0,002	0,349	0,181	0,673
Goiter/Struma	1,231	1	0,005	3,426	1,446	8,117

in the patients with AIT type 1 than in those with AIT type 2 (100% vs 25%), as well as in the EU patients on amiodarone therapy compared with the control group of EU persons (60.5% vs. 22.2%). Goiter was significantly more frequently present in the patients with AIT (40%) and those with SKTD (24.5%) than in the euthyroid patients on amiodarone therapy (9%), and it was the most frequent among patients with AIT type 1 and AIT of mixed type (80% and 100%). A small but significant difference was found between the patients with AIT type 1 and AIT of mixed type according to amiodarone treatment duration, which was shorter in the mixed type. The interpretation of this result is rather cautious for there were only two patients with mixed type AIT. A statistically significant difference was found in the age of patients in the following groups: the AIH patients were significantly older than those with AIT of mixed type and the patients with spontaneous hypothyroidism; the AIT patients, regardless of the type, were significantly older than those with spontaneous hyperthyroidism; the EU patients on amiodarone therapy were significantly older than the control group of EU persons.

**Table 2** shows the analysis by univariate and multivariate regression of factors associated with the occurrence of amiodarone-induced SKTD, whereas **Table 3** shows the prognostic value for prediction of SKTD occurrence, and **Tables 4** and **5** show the analysis by univariate and multivariate regression of factors associated with amiodarone-induced TD occurrence and their prognostic value for prediction of TD occurrence. In univariate logistic regression, the significant predictors for SKTD occurrence were the presence of goiter and female gender, whereas both variables were the significant predictors in the multivariate model. In univariate logistic regression, the significant predictors for TD occurrence were the presence of goiter and positive TPOAb. In multivariate model, only the presence of goiter was a significant predictor.

**Table 3.** Prognostic value of factors in prediction of amiodarone induced SKTD occurrence - 74.6% for female gender, 77.5% for presence of goiter

**Tabela 3.** Prognostička vrednost faktora u predikciji nastanka SKTD - 74.6% za ženski pol, 77.5% za prisustvo strume

SKTD	Observed <i>Posmatrano</i>	Expected / <i>Predviđeno</i>		
		SKTD	Percent of precision <i>Procenat tačnosti</i>	
		No/Ne	Yes/Da	
Gender/Pol	SKTD	156	0	100
		Yes/Da	53	0
	Total/Ukupni procenat %	74.6		
Goiter/Struma	SKTD	153	3	98.1
		Yes/Da	44	9
	Total/Ukupni procenat %	77.5		

**Table 4.** Analysis of factors associated with amiodarone induced clinical thyroid dysfunction - univariant and multivariate logistic regression

**Tabela 4.** Analiza faktora povezanih s nastankom kliničke tiroidne disfunkcije - univarijantna logistička regresija i multivarijantna logistička regresija

TD	B	df	P	RR	95.0% CI za RR	
					Lower <i>Donja</i>	Upper <i>Gornja</i>
<i>Univarijantna logistička regresija</i>						
AMD (m)	-0.005	1	0.406	0.995	0.984	1.007
Age (y)/Starost (g)	-0.003	1	0.863	0.997	0.963	1.033
Gender/Pol	-0.350	1	0.336	0.705	0.345	1.438
TgAb	0.148	1	0.830	1.159	0.302	4.455
TPOAb	1.019	1	0.043	2.769	1.032	7.434
TRAb	1.292	1	0.367	3.640	0.220	60.274
Goiter/Struma	1.252	1	0.007	3.498	1.416	8.641
Echo/Eho	0.528	1	0.396	1.696	0.501	5.740
Family history/Porodična anamneza	-0.314	1	0.511	0.730	0.286	1.864
<i>Multivariabl logistic regression/Multivarijantna logistička regresija</i>						
Goiter/Struma	1.276	1	0.031	3.583	1.120	11.461

## Discussion

### Incidence

Our research performed on 248 investigated patients on chronic amiodarone treatment coming from the region of Timočka Krajina, which has sufficient iodine supply, confirmed the earlier observed phenomenon suggesting the thyroid dysfunction induction by amiodarone. Sixteen percent of patients developed clinical thyroid dysfunction, while 21% developed some form of sub-clinical dysfunction. Incidence of AIH was 9.7% and 6% for AIT. These figures are similar to the average up-to-date reported incidence of clinical dysfunctions and in accordance with data on more frequent occurrence of AIH in the regions having sufficient iodine supply [4,8].

### Influence of gender

When comparing the number of female and male examinees we noticed that there were 4 to 5 times more women than men in the control group of patients with spontaneous hypothyroidism, whereas their number was rather similar in the group with AIH. This finding is a bit different from the reported literature data [3,5]. There are significantly more males in the group with AIT than in the control group with

**Table 5.** Prognostic value of factors in prediction of amiodarone induced TD occurrence - 74.6% for female gender, 77.5% for presence of goiter

**Tabela 5.** Prognošitička vrednost faktora u predikciji nastanka TD - 81.2% za prisustvo strume

TD	Observed/Posmatrano	Expected/Predviđeno		Percent of precision Procenat tačnosti	
		No/Ne	Yes/Da		
Goiter/Struma	TD	No/Ne	95	0	100
		Yes/Da	22	0	0
Total %/Ukupni procenat					81.2

spontaneous hyperthyroidism. Also, there are more males than females in the group with AIT, but the difference is not statistically significant, these data being different from the reported data from the literature, where males are significantly more frequently affected by AIT [8,9]. Our research has shown that females are significantly more affected by SKTD, especially sub-clinical hypothyroidism, compared to those who remained EU.

#### *Influence of age*

According to our findings, spontaneous thyroid dysfunctions occur in significantly younger patients than amiodarone-induced thyroid dysfunctions. This is in part due to the fact that cardiac arrhythmias as well as the need for anti-arrhythmic therapy increase with age [10,11]. However, the average age of euthyroid patients on amiodarone therapy as well as of those who developed clinical or SKTD, was not statistically different. Thus, we can conclude that the age was not a significant determinant for thyroid dysfunction induction in patients treated with amiodarone. This is in accordance with already reported data [5-7].

#### *Influence of amiodarone treatment duration*

We did not find any significant correlation between the duration of amiodarone treatment and the occurrence of clinical or sub-clinical dysfunction. There was only a small but statistically significant difference in the duration of amiodarone treatment between the patients with AIT type 2 and the patients with mixed form AIT – the latter occurred earlier during amiodarone therapy. According to some reports, AIH occurs early during amiodarone therapy, while others have not found a significant correlation [5,6].

#### *Family history*

There are reports showing that positive family history, i.e. thyroid diseases in family, is a risk factor for thyroid dysfunction induction by amiodarone [12-15]; however, other reports do not show any correlation between a positive family history and the occurrence of amiodarone-induced thyroid dysfunction [5,16-18]. We have not found statistically significant difference in the frequency of positive family history in the majority of study groups. We have only found that ¼ of patients with AIT type 2 have a positive family history and this is significantly more frequent than in the EU patients on amiodarone

therapy (25% vs 5.9%). Also, 1/5 of patients with sub-clinical hyperthyroidism have a positive family history which is significantly more frequent compared to the euthyroid patients on amiodarone therapy (20% vs 5.9%). We think that a positive family history could be considered a risk factor for the occurrence of AIT type 2 and amiodarone-induced sub-clinical dysfunction.

#### *Goiter*

The presence of goiter is a risk factor for AIH and AIT type 1 [12,14,19-22]. In about 10% of our EU patients on amiodarone therapy, some degree of thyroid enlargement and some morphological changes were found. Goiter was most frequent in the patients with AIT type 1 and mixed form of AIT, in about 80% of them, while none of the patients with AIT type 2 had goiter. In about ¼ of patients with SKTD and in about 1/5 of patients with AIH the goiter was found, while in other patients it was less frequent, up to 10%.

#### *Thyroid echogenicity*

In some reports, no significant correlation between changed thyroid echogenicity and amiodarone-induced thyroid dysfunction has been found [5], but the reports on significant correlation are more frequent [23-25].

Type 1 AIT is a classic iodine-induced thyrotoxicosis associated with true hyperthyroidism; thyroid hyperfunction is caused by the iodine overload and thyroid itself is changed in the manner of latent autonomy due to the existence of nodal disease or autoimmune disease. Type 2 AIT is a form of destructive thyroiditis caused by iodine itself, or more likely by amiodarone and its metabolite desethylamiodarone; the most cases develop in the previously normal thyroid gland, but small diffuse or nodous goiter could be present [19,26,27].

We have observed that changed thyroid echogenicity, regardless of the kind of morphological changes, is significantly more frequent in the euthyroid patients on amiodarone therapy than in the control group of euthyroid persons. Such a finding is expected since the group of EU patients on amiodarone therapy is older, and thyroid changes cumulate with age. Some changes in the echostructure of the thyroid were found in 60%-80% of the examinees on amiodarone therapy, their frequency being similar in all study groups according to thyroid status, which is in accordance with other reports [5]. The estimation of thyroid morphology by ultrasound is more important in differential diagnosis of AIT type, where normal echostructure could exclude type 1 AIT. But changed thyroid echostructure does not exclude AIT type 2, since some morphological changes could be found even in these patients.

#### *Thyroid immune status*

Positive thyroid auto-antibodies are not rare even in general population of all ages and are five times more frequent in females than in males [28]. The role of amiodarone in the occurrence of thyroid autoim-

mune phenomenon is controversial, mainly because of the retrospective character of the studies published so far. Amiodarone itself or iodine released during its metabolism does not cause the development of thyroid autoimmunity de novo according to many reports [12, 20-29]. Nevertheless, they could contribute to the progression of preexisted thyroid autoimmunity through the mechanism of increased antigen release due to direct thyroid cytotoxicity of the drug itself, or iodine released through its metabolism [3,5]. When we compared all groups of interest according to the presence of positive TgAb, we found a significant difference only among the patients with spontaneous hypothyroidism, where TgAb were positive in 100%, and those with AIH, where TgAb were positive in only 1/5 of patients. Similarly, positive TPOAb were found much more frequently in the examinees with spontaneous hypothyroidism (100%) than in those with AIH, of whom about 35% had positive TPOAb. Positive TPOAb were significantly more frequently found in patients with AIT of all types, i.e. in 60% of them, than in the group of euthyroid patients on amiodarone therapy, where there were 20% patients with positive TPOAb. It is interesting that positive TPOAb were found in almost 1/3 of euthyroid control group subjects. TRAb was positive in about 8% of the AIT patients, being significantly less frequent than in the patients with spontaneous hyperthyroidism, of whom 80% were TRAb positive. In addition, positive TRAb was more frequent in the patients with AIT type 1 than in the euthyroid patients on amiodarone therapy, 33% vs 1%, while among other groups of interest there were no significant differences in TRAb positivity.

### Predictive factors

Various studies have been aimed at determining possible predictive factors, such as gender, age, amiodarone treatment duration, thyroid immune status, regarding the occurrence of amiodarone-induced thyroid dysfunction [3-5,23,24,30-34].

We found that the presence of goiter and positive TPOAb were significant predictors for the occurrence of amiodarone-induced thyroid dysfunction in univariate regression analysis. When both factors were tested in the multivariate regression model, the presence of goiter was found to be a significant predictive factor, its prognostic value being about 80%.

The patients with amiodarone-induced sub-clinical thyroid dysfunction are at a risk of developing clinical dysfunction, particularly in cases when amiodarone therapy is continued.

We have found that significant individual predictive factors for sub-clinical dysfunction were female gender and the presence of goiter, whose prognostic value in the multivariate regression model was also very high, being 74.5% and 77.5%, respectively.

### Conclusion

It is necessary to check the thyroid status both before and during amiodarone treatment. Administration of other anti-arrhythmic drugs and/or more frequent check-ups of the thyroid status should be taken into consideration in patients at higher risk, i.e. women with positive antithyroperoxidase antibodies and goiter. If amiodarone treatment is considered necessary in the patients at a high risk of developing thyroid dysfunction, regular check-ups of the thyroid status and timely treatment of thyroid dysfunction are essential.

### References

1. Di Matola T, D'Ascoli F, Fenzi G, et al. Amiodarone induces cyclochrome c release and apoptosis through an iodine-independent mechanism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):4323-30.
2. Burikanov RB, Matsuzaki S. Excess iodine induces apoptosis in the thyroid of goitrogen-pretreated rats in vivo. *Thyroid* 2000;10(2):123-9.
3. Trip MD, Plomp TA, Wiersinga W. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med* 1991;91(5):507-11.
4. Schaan DB, Cunha PC, Francisconi A, Zottis B, Brum G, Bruch SR, et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in a tertiary center in South Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005;49(6):916-22.
5. Hofman A, Nawara C, Ofluoglu S, Holzmannhofer J, Strohmmer B, Pirich C. Incidence and predictability of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Wien Klin Wochenschr*. 2008;120(15-16):493-8.
6. Loh KC. Amiodarone induced thyroid disorders: a clinical review. *Posgrad Med J* 2000;61(1):64-5.
7. Thyrotoxicosis of Other Etiologies; Last revised 21 July 2005 by Georg Hennemann. Available from: <http://www.thyroid-manager.org>
8. Bogazzi F, Bartalena L, Dell'Unto E, Tomisti L, Rossi G et al. Proportion of type 1 and type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis has changed over a 27-year period in Italy. *Clin Endocrinol* 2007;67(4):533-7.
9. Sidhu J, Jenkins D. Men are at increased risk of amiodarone-associated thyrotoxicosis in the UK. *QJM* 2003;96:949-50.
10. Bernilla-Perrot B. Age related changes in arrhythmias and electrophysiologic properties. *Cardiac Electroophysiol Rev* 2003;7:88-91.
11. Miayasaki Y, Barbes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:371-8.
12. Daniels GH. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol Metab* 2001;86(1):3-8.
13. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid peroxidase autoantibodies in euthyroid subjects. *Clin Endocrinol Metab* 2005;19(1):1-15.
14. Gopalan M. Thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. Updated: Jul 2, 2009. Available from: <http://emedicine.medscape.com>
15. Voth A. Amiodarone and the thyroid: deadly potential. *Perspect Cardiol* 2007;1:28-30.
16. Saad A, Falciglia M, Steward DL, Nikiforov YE. Amiodarone-induced thyrotoxicosis and thyroid cancer: clinical, immunohistochemical, and molecular genetic studies of a case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128:807-10.

17. Piga M, Serra A, Boi F, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a review. *Minerva Endocrinol.* 2008;33(3):213-28.
18. Tanda ML, Piantanida E, Lai A, Liparulo L, Sassi L, et al. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis: similarities and differences between North American and European thyroidologists. *Clin Endocrinol* 2008;69(5):812-8.
19. Tanda ML, Bogazzi F, Martino E, Bartalena L. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: something to refine the initial diagnosis? *Eur J Endocrinol* 2008;159:359-61.
20. Liang YL, Huang SM, Peng SL, Hsiao SH, Hung HC, Ou HY, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis in a patient with autonomously functioning nodular goiter. *Ann Pharmacother.* 2009;43(1):134-8.
21. Tomisti L, Dell'Unto E, Brogioni S, Cosci C, Martino E, Bogazzi F. Amiodarone-induced thyrotoxicosis in patients with multinodular goiter: type 1 or type 2 AIT? *Endocr Abst* 2010;22:P765.
22. Davis AB, Orlander PR. Goiter, Toxic Nodular. Updated: Apr 26,2010. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/120497-overview>.
23. Wemeau JL. Hypothyroidism related to excess iodine. *Presse Med* 2002;31(35):1670-5. (in French)
24. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Edocrinol Rev* 2001;22(2):240-54.
25. Perez Parras MP, Marin Paton M, Egrillo Cantero AN, et al. Amiodarone-induced hyperthyroidism. *An Esp Pediatr* 2000;53(4):377-9.
26. Bednarek-Tupikowska G, Filus A, Kuliczowska J, Bugajski J. Amiodarone and the thyroid gland. *Posepy Hig Med Dosw* 2004;20(58):216-25.
27. Cardenas GA, Cabral JM, Leslie CA. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: diagnostic and therapeutic strategies. *Clev Clin J Med* 2003;70(7):624-31.
28. Larsen PR, Davies TF, Schlumberger MJ, Hay D. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders; 2008. p. 299-322.
29. Aleksić Z, Aleksić A, Mitov V, Jović M, Zdravković D. Amiodaron treatment and thyroid autoimmunity markers. *Hell J Nucl Med.* 2008;11(2):105-9.
30. Ursella S, Testa A, Mazzone M, Gentiloni Silveri N. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006;10(5):269-78.
31. Erdogan MF, Güleç S, Tutar E, Güldal M, Baskal N, Erdogan G. HLA-B40, HLA-Cw3, and HLA-DR5-Associated susceptibility to amiodarone-induced thyroid dysfunction. *Thyroid* 2000;10:369-70.
32. Bouvi ML, Heerdink ER, Hoes AW, Leufkens HG. Amiodarone-induced thyroid dysfunction associated with cumulative dose. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2002;11:601-6.
33. Crystal E, Gent M, Roberts RS, Thorpe KE, Dorian P, Camm AJ, et al. Predictors of amiodarone thyroid toxicity: rates and risk factors from 5,148 patients enrolled into randomized double-blind placebo-controlled trials. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:547.
34. Nikolić A, Micić D, Nikolić D, Stanimirović V. Trab determination in newly detected patients with hyperthyroidism and their prognostic importance. *Med Pregl* 2009;62(7-8):304-7.

### Sažetak

#### Uvod

Terapija amiodaronom udružena je sa pojavom tirodnih disfunkcija. Cilj je bio da se utvrdi incidenca amiodaronom indukovanih tirodnih disfunkcija i uticaj pola, starosti, trajanja terapije, strume, antitirodnih autoantitela, ehogenosti tiroidee i porodične anamneze na njihov nastanak.

#### Materijal i metode

Ispitivanjem je obuhvaćeno 248 pacijenata, 144 muškarca i 104 žene koji su upućeni na skrining tirodine disfunkcije zbog terapije amiodaronom.

#### Rezultati i diskusija

Od ukupnog broja pacijenata, 16% je bilo sa kliničkom disfunkcijom, 21% sa supkliničkom disfunkcijom i 63% eutirodnih. Posto-

janje strume i TPOAb bili su značajni pojedinačni prediktivni faktori za nastanak kliničke disfunkcije, a u multivarijantnom modelu, postojanje strume se pokazalo kao značajan prediktivni faktor sa prognostičkom vrednošću 80%. Za supkliničku disfunkciju značajni pojedinačni prediktivni faktori su ženski pol i prisustvo strume, kao i u multivarijantnom modelu, sa prognostičkom vrednošću od 74,5% za ženski pol i 77,5% za postojanje strume.

#### Zaključak

Pre uvođenja terapije amiodaronom treba utvrditi tirodni status i redovno ga kontrolisati. Kod pacijenata sa povećanim rizikom, razmotriti mogućnost primene drugog antitarmika, ili češće kontrolisati tirodni status.

**Ključne reči:** Amiodaron + neželjeni efekti; Tirodna disfunkcija; Tirodna žlezda + uticaj lekova; Faktori rizika; Antiaritmici; Gušavost

Rad je primljen 28.X 2010.

Prihvaćen za štampu 1. IV 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:11-12:533-538.

Dom zdravlja „Novi Sad”, Novi Sad  
 Odeljenje sportske medicine<sup>1</sup>  
 Univerzitet u Novom Sadu  
 Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja<sup>2</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
 UDK 616.747:612.74  
 DOI: 10.2298/MPNS1112539K

## ANALIZA POKRETLJIVOSTI ZGLOBA RAMENA U *OVERHEAD* SPORTOVIMA PRE I NAKON EKSPERIMENTALNOG TRETMANA

### ANALYSIS OF THE SHOULDER JOINT MOBILITY IN *OVERHEAD* SPORTS BEFORE AND AFTER EXPERIMENTAL TREATMENT

Ivana KAČANSKI<sup>1</sup>, Branka PROTIĆ GAVA<sup>2</sup> i Srđan SOLDATOVIĆ<sup>1</sup>

**Sažetak** – *Overhead* sportovi, u kojima dominiraju kretanja rukom iznad linije glave, ispoljavaju visokodinamična, često aciklična kretanja, te zahtevaju snažnu muskulaturu rameno-lopatične regije uz veliku pokretljivost zgloba ramena, kao i elastičnost i sposobnost opuštanja ovih mišića. Cilj istraživanja bila je analiza pokretljivosti zgloba ramena pre i nakon sprovedenog kineziološkog tretmana u trajanju od 6 meseci, koji je obuhvatao dva kompleksa vežbi. Istraživanjem je obuhvaćeno 100 sportista muškog pola, uzrasta od 14 do 18 godina. Obim pokreta izmeren je goniometrom (*Prestige Medical*) u stepenima. Izračunati su centralni i disperzioni parametri. Za utvrđivanje razlika pokretljivosti zgloba ramena ispitanika eksperimentalne i kontrolne grupe u početnom i završnom merenju, korišćena je multivarijantna analiza kovarijanse. Za utvrđivanje efekata kineziološkog tretmana korišćen je T-test. Utvrđena je statistički značajna razlika u fleksiji, ekstenziji, abdukciji, adukciji, spoljašnjoj i unutrašnjoj rotaciji na finalnom merenju kod ispitanika eksperimentalne grupe na nivou značajnosti  $p < 0,001$ , te utvrđeni pozitivni efekti primenjenih vežbi.

**Ključne reči:** Zglob ramena; Obim pokreta u zglobu; Pokret + fiziologija; Kineziološki tretman; Muškarac; Adolescent; Goniometrija

#### Uvod

Rameni pojas ne predstavlja čvrst sistem za oslonac. On je pokretljiv sistem koji omogućava izvođenje najvećih amplituda pokreta gornjim ekstremitetima. Takođe, on je i najslabija karika lokomotornog aparata gornjih ekstremiteta zbog nedovoljne i neodgovarajuće pripremljenosti. Zglob ramena u funkcionalnom pogledu sačinjavaju pored osnovnog glenohumeralnog zgloba i sinergični zglobovi, koji zajednički obrazuju rameni pojas. Ovi zglobovi deluju sinergično, pa poremećaj u ma kom od njih, neizbežno dovodi do poremećaja funkcije celog ramenog pojasa, naročito u sportskim aktivnostima [1]. U sportovima gde do izražaja dolazi biomehanički pristup bacanja, povreda je najčešće posledica direktnog udarca u rame ili prekomernog obima pokreta. Kod *overhead* sportista, dobar odnos snage mišića agonista i antagonista je veoma važan za dinamičku stabilnost i njihovu optimalnu funkciju [2]. Tokom sportskih aktivnosti, mišići agonisti koncentričnom kontrakcijom ubrzavaju kretanje gornjeg ekstremiteta napred (akceleracija), dok antagonisti, generišući ekscentričnu kontrakciju, kontrolišu, usporavaju i sprečavaju prekomerni obim pokreta (deceleracija) [3,4].

Povrede ramenog zgloba u *overhead* sportovima čine visok procenat povreda (npr. u rukometu 37% ukupnog broja svih povreda, 50% u bejzbolu). Neizmerno velika eksplozivnost pokreta, različiti uglovi izbačaja i suprotno delovanje protivnikove mehaničke sile, česti su razlozi za nastanak ovih povreda [5–7]. Svaki izbačaj ili udarac lopte iz neadekvatno pripremljenog ramena, dovodi do čestih ponavljanja mikrotraumatskih delovanja što na kraju ima za rezultat povredu koja sportistu odvajava od borilišta. Da

do povrede ne bi došlo, potrebno je sprovesti preventivne mere kroz adekvatnu pripremu sportiste imajući u vidu i ranije povrede mišića rameno-lopatične regije, koje umnogome diktiraju planiranje i sprovođenje trenaznog procesa.

U *overhead* sportovima prevladavaju visokodinamična, često aciklična kretanja, koja, osim brze i snažne muskulature, zahtevaju i veliku elastičnost i sposobnost opuštanja aktivne muskulature. Radi prevencije povreda, program treninga optimalizacije nivoa fleksibilnosti pojedinih regija tela, mora naći mesto u svakodnevnom trenaznom planu. Fleksibilnost bi se morala razvijati postupno, ali i istovremeno u svim mišićnim grupama koje učestvuju u tipičnim, ali i atipičnim kretnim strukturama sportske igre.

Rame *overhead* sportista mora da bude dovoljno labavo da dozvoli prekomerne spoljne rotacije, ali i dovoljno stabilno da spreči simptomatske subluksacije humeralne glave, tako da se traži delikatna ravnoteža između mobilnosti i funkcionalne stabilnosti [8]. Ovo se može tumačiti kao „bacački paradoks”. Ravnoteža o kojoj se govori je često ugrožena, te se veruje da je ovo glavni krivac za različite vrste povreda okolnih tkiva. Samo sportista koji ima optimalnu fleksibilnost može do maksimalnih granica da iskoristi svoje potencijalne mogućnosti u drugim motoričkim sposobnostima [9].

Ovo istraživanje je usmereno na utvrđivanje optimalnog programa kineziološkog tretmana za poboljšanje fleksibilnosti u zglobu ramena. Rešavanje ovog pitanja doprinosi poboljšanju aktivnosti pokreta u zglobu ramena sportista u *overhead* sportovima, odnosno njihovoj većoj efikasnosti na treningu i utakmicama te svrsishodnijem planiranju treninga. Iz ovog proističe cilj istraživanja koji se odnosi na analizu

**Skraćenice**

FLENAD_I	– fleksija nadlaktak inicijalno merenje
FLENAD_F	– fleksija nadlaktak finalno merenje
EKSNAD_I	– ekstenzija nadlaktak inicijalno merenje
EKSNAD_F	– ekstenzija nadlaktak finalno merenje
ABDNAD_I	– abdukcija nadlaktak inicijalno merenje
ABDNAD_F	– abdukcija nadlaktak finalno merenje
ADDNAD_I	– adukcija nadlaktak inicijalno merenje
ADDNAD_F	– adukcija nadlaktak finalno merenje
SPOROT_I	– spoljašnja rotacija inicijalno merenje
SPOROT_F	– spoljašnja rotacija finalno merenje
UNUROT_I	– unutrašnja rotacija inicijalno merenje
UNUROT_F	– unutrašnja rotacija finalno merenje

pokretljivosti zgloba ramena pre i posle primenjenog kineziološkog tretmana, te utvrđivanje efekata primenjenog programa vežbi na poboljšanje fleksibilnosti i povećanje obima pokreta u ramenom pojasu. Takođe želi se postići smanjenje mišićne napetosti u rameno-lapatičnoj regiji uz shvatanje uloge posebnog programa korektivnih vežbi, kao sastavnog i nezavisnog dela trenažnog procesa u *overhead* sportovima, koji treba da daju doprinos u razrešavanju ovog problema. U skladu sa postavljenim problemom i utvrđenim ciljevima istraživanja, postavljena je generalna hipoteza gde se očekuje statistički značajan efekat korektivnih vežbi na poboljšanje pokretljivosti ramenog zgloba kod sportista u ovim sportovima.

Pokretljivost zavisi od anatomske konstrukcije zgloba i dužine aktivnih i pasivnih tenzora (stabilizatora). Pravilo koje važi u odnosu na stabilizatore, da što su duži pokretljivost je veća, ima veliki praktični značaj u ovom radu. Izvođenje aktivnih i pasivnih pokreta sa ciljem povećanja amplitude pokreta dovodi do istežanja zglobne čaure, njenog labavljenja i proširenja zglobnih površina. Zglob se postepeno adaptira na novu funkciju i, zahvaljujući tome, osobe koje sistematski izvode vežbe istežanja mogu da izvode pokrete većih amplituda [10].

Postoji čitav niz stanja koja dovode do skraćivanja ili kontraktura mišića, pa su vežbe za profilaksu ili otklanjanje već nastalih promena, veoma značajne. Smanjenje obima pokreta se dešava usled smanjenja elastičnosti periartikularnog tkiva. Najčešće nastaje zbog približenih pripoja određenog mišića koji je u stanju inaktiviteta, što vremenom dovodi do skraćivanja njegovih vlakana. Skraćivanje mišićnih vlakana nastaje i kod osoba koje pri pokretima ne koriste fiziološku dužinu mišića [11].

**Materijal i metode**

Ispitivanje efikasnosti programiranog ciljanog vežbanja na poboljšanje mobilnosti ramenog zgloba kod sportista u *overhead* sportovima, predstavlja longitudinalno istraživanje u koje su uključeni sportisti svrstani u eksperimentalnu i kontrolnu grupu.

Eksperiment je sadržao fazu merenja inicijalnog statusa gde je utvrđena početna pokretljivost zgloba ramena sportista pre sprovođenja eksperimenta. Nakon ove faze, ispitanici su uključeni u eksperimentalni tretman radi utvrđivanja dejstva ciljanog pro-

grama kineziološkog tretmana. Nakon sprovedenog tretmana, utvrđeno je finalno stanje i razlika između inicijalnog i finalnog stanja na osnovu efekata delovanja eksperimentalnog tretmana.

Uzorak ispitanika u ovom radu čine takmičari, sportisti muškog pola, uzrasta od 14 do 18 godina, koji se bave *overhead* sportovima: 21 odbojkaš, 31 košarkaš, 23 vaterpolista, 9 rukometaša, 16 tenisera. Ukupan uzorak čini 100 ispitanika. Izbor uzorka ispitanika izvršen je na osnovu konstatovanog smanjenog obima pokreta u ramenom zglobu ovih sportista.

Uzorak ispitanika je bio podeljen na eksperimentalnu i kontrolnu grupu sa istim brojem ispitanika od po 50 sportista gde je u svakoj grupi, iz svake grane sporta, bio jednak broj sportista. Grupe su formirane metodom slučajnog uzorka. Eksperimentalna grupa je bila podvrgnuta ciljanom programu za poboljšanje fleksibilnosti ramenog pojasu. Kontrolna grupa nije bila podvrgnuta kineziološkom programu. Eksperiment je trajao šest meseci. U obzir se uzimao početni i završni opšti i posebni klinički status sportista iz posmatranog uzorka u određenom periodu sezone 2008. godine. Testirana je hipoteza, pri čemu se želelo utvrditi da li je na kraju određenog roka, nakon primenjenog protokola specifičnih vežbi, došlo do statistički signifikantnih promena vrednosti varijabli koje opisuju klinički i fizički status ispitanika. Razmatran je prvi pregled na početku i finalni pregled na kraju polusezone, u trajanju od šest meseci. Ispitane su razlike u odnosu na sportiste koji isti protokol nisu izvodili.

Za utvrđivanje obima pokreta u zglobu ramena, primenjen je postupak merenja statičke fleksibilnosti. Ovo podrazumeva merenje samog ugla ili udaljenost pri savijanju zgloba. Procena pokreta je izmerena goniometrom (*Prestige Medical*) računajući u stepenima [12]. Meren je kvantitet pokreta i to angularni (fiziološki) pokret, iz nultog položaja oko definisane ose. Obim pokreta ramena meren je od aksile do ruba akromiona. Za vreme testiranja pokreta kineziterapeut je beležio sve promene za vreme pokreta u smislu javljanja simptoma koji utiču na kvalitet i kvantitet pokreta. Rezultati su upoređivani sa priznatim normama. Rezultati ovog testa mogu ukazivati na smanjeni obim pokreta: hipomobilnost, ili obim pokreta veći od normalnog: hipermobilnost (zglob može biti hipomobilan u jednom smeru, a hipermobilan u suprotnom smeru) [13]. Merenje je vršeno u tri ravni i oko tri osovine. Ispitanici su bili u ležećem položaju, na terapeutskom stolu.

Varijable u ovom istraživanju predstavljaju fleksija, ekstenzija, abdukcija, adukcija, spoljašnja i unutrašnja rotacija nadlaktak. Spoljna rotacija je merena u horizontalnoj poziciji ruke zbog učestalih položaja koji se primenjuju u sportovima u kojima dominiraju pokreti rukom iznad linije glave [12]. Zavisno od položaja tela u kome se vršilo merenje, susedni segment se dovodio u početni položaj (vertikalno ili horizontalno) i fiksirao. Pri merenju, strogo se vodilo računa da se susedni segmenti ne pomeraju tokom merenja. Pri merenju troosovinskih zglobova kao što je ovde slučaj sa ramenim zglobom, fiksiran je prok-

simalni segment. Takođe, pri merenju obima, jednom rukom je fiksirana lopatica a drugom podizana ruka ispitanika, kako bi bila isključena skapulotorakalna pokretljivost.

Sačinjena su dva kompleksa vežbi za vraćanje normalnog obima pokreta u ramenom zglobo (vežbe za razvoj fleksibilnosti rameno-lopaticne regije) i izometrijske vežbe jačanja mišića ramena (jačanja u zglobo ramena) koje su rađene nakon zagrevanja i pre tehničkog treninga. Ispitanici su svaku vežbu izvodili 10-12 puta sa izdržajem od 6 sekundi uz ritmično disanje i odmorom dva puta dužim nego što je trajala vežba [14]. Eksperimentalni program je rađen svakodnevno sa danom pauze u toku nedelje. Ispitanici eksperimentalne grupe izvodili su program na redovnim treninzima. Kada ispitanici nisu imali trening, program je primenjivan u kućnim uslovima. Individualna primena programa se vršila samo u slučaju povrede i poštede sportiste od klasičnog trenažnog procesa u prostorijama Odeljenja za sportsku medicinu u Novom Sadu. Svi treneri su dobili program vežbi sa uputstvom o načinu izvođenja, doziranju i predočenim mogućim problemima u izvođenju.

Dobijeni podaci obrađeni su u programu SPSS 15 za Windows. Za sve varijable kontrolne i eksperimentalne grupe posebno su obrađene pozicione, a izračunate centralne i disperzione vrednosti na inicijalnom i finalnom merenju (minimalni rezultat, maksimalni rezultat, varijaciona širina, aritmetička sredina, standardna devijacija, koeficijent varijacije i standardna greška aritmetičke sredine za celokupan uzorak). Obrada podataka za potrebe ovog israživanja urađena je primenom parametrijskih i multivarijantnih statističkih metoda. Ona je tako koncipirana da pokrivi testiranje postavljene hipoteze [15].

Procena pokretljivosti ramenog zgloba testirana je primenom analize varijanse. Multivarijantna analiza kovarijanse (MANCOVA) primenjena je sa ciljem da se utvrdi da li postoje statistički značajne razlike u pokretljivosti ramenog zgloba kod kontrolne i eksperimentalne grupe, na osnovu analiziranja ostvarenih efekata.

U radu su upoređivani rezultati istih grupa ispitanika u istom kretnom zadatku, na početku i po završetku eksperimentalnog tretmana, koristeći T-test na velikim zavisnim uzorcima. Ovo su bili rezultati inicijalnog i finalnog merenja kada se proveravala efikasnost eksperimentalnog zadatka.

## Rezultati

Radi preglednosti izlaganja i u skladu sa postavljenom hipotezom rada, rezultati istraživanja prezentirani su u dve odvojene celine. Prvi deo odnosi se na analizu pokretljivosti u zglobo ramena sportista pre sprovođenja eksperimenta, a drugi deo nakon sprovedenog eksperimentalnog tretmana radi utvrđivanja njegovih efekata. Takođe, analizirana je razlika između kontrolne i eksperimentalne grupe sportista nakon sprovedenog korektivnog programa.

**Tabela 1.** Analiza rezultata inicijalnog stanja pokretljivosti zgloba ramena eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika

**Table 1.** Analysis of the initial state of motion of the shoulder joint in the experimental and control group

Varijable/Variables	Grupa/Group	$\bar{x}$	SD	F	p
FLENAD_I	Eksperimentalna/Experimental	100,94	2,559	2,316	0,131
	Kontrolna/Control	100,16	2,566		
EKSAD_I	Eksperimentalna/Experimental	51,88	1,814	0,157	0,692
	Kontrolna/Control	51,74	1,712		
ABDNAD_I	Eksperimentalna/Experimental	100,86	2,726	4,192	0,043
	Kontrolna/Control	99,70	2,936		
ADDAD_I	Eksperimentalna/Experimental	100,88	2,730	4,330	0,040
	Kontrolna/Control	99,70	2,936		
SPOROT_I	Eksperimentalna/Experimental	81,28	2,277	5,477	0,021
	Kontrolna/Control	80,22	2,252		
UNUROT_I	Eksperimentalna/Experimental	82,24	2,124	4,710	0,032
	Kontrolna/Control	81,30	2,206		

U **Tabeli 1** prikazana je analiza rezultata inicijalnog stanja pokretljivosti zgloba ramena eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika. Uočena je statistički značajna razlika između eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika u varijablama: abdukcija i adukcija nadlaktice, spoljašnja i unutrašnja rotacija nadlaktice; uočena je statistički značajna razlika na nivou procene manja od 0,05. U svim slučajevima razlika je u korist eksperimentalne grupe.

U **Tabeli 2** je predstavljena analiza rezultata finalnog stanja pokretljivosti zgloba ramena ispitanika eksperimentalne i kontrolne grupe. Kod svih analiziranih varijabli javlja se statistički značajna razlika i to na nivou procene od  $p < 0,01$ . U svim slučajevima razlika je u korist eksperimentalne grupe.

Analiza razlika u pokretljivosti ramenog zgloba kod eksperimentalne i kontrolne grupe prikazana je u **Tabeli 3**. Kod eksperimentalne grupe sistem varijabli za procenu pokretljivosti ramenog zgloba u celosti je pokazala da je na finalnom merenju došlo do statistički značajne razlike kod analiziranih grupa ispitanika. U svim analiziranim varijablama F odnos je izuzetno visok i statistički značajan na nivou manjem od 0,01. Pregled aritmetičkih sredina grupa jasno ukazuje da su razlike u korist eksperimentalne grupe.

Da bi se utvrdila razlika u pokretljivosti zgloba ramena kod eksperimentalne i kontrolne grupe između inicijalnog i finalnog merenja, korišćen je T-test. Rezultati su prikazani u **tabelama 4 i 5**.

Kod eksperimentalne grupe analiza efekata u poedinim varijablama primenom T-testa za zavisne uzorke, pokazala je da se kod svih varijabli javlja visoka i statistički značajna razlika u korist finalnog merenja. Na osnovu idealne ukupne amplitude pokreta, varijable abdukcija i adukcija ramena u finalnom merenju se identično poboljšala za nešto više od 13°. Kod svih ostalih varijabli obim pokreta je povećan za 7°. Svi obimi pokreta su na 2° do idealne amplitude.

Kod kontrolne grupe (**Tabela 5**), razlike u obimu pokreta su znatno niže i kod svih varijabli su u korist inicijalnog merenja, s obzirom da su vrednosti T-testa pozitivne. Jedino se kod pokreta ekstenzije nadlaktice obim nije menjao, te je i u inicijalnom i u finalnom merenju ostao isti.



**Tabela 2.** Analiza rezultata finalnog stanja pokretljivosti zgloba ramena eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika

**Table 2.** Analysis of the results of the final state of the mobility of the shoulder joint in the experimental and control group

Varijable Variables	Grupa Group	$\bar{x}$	SD	t	p
FLENAD_F	Kontrolna/Control	100,58	2,500	-36,024	0,000
	Eksperimentalna/Experimental	117,32	2,133		
EKSAD_F	Kontrolna/Control	51,88	1,814	-21,340	0,000
	Eksperimentalna/Experimental	58,50	1,233		
ABDNAD_F	Kontrolna/Control	100,66	2,738	-28,313	0,000
	Eksperimentalna/Experimental	113,12	1,480		
ADDNAD_F	Kontrolna/Control	100,68	2,744	-28,218	0,000
	Eksperimentalna/Experimental	113,12	1,480		
SPOROT_F	Kontrolna/Control	81,02	2,236	-19,267	0,000
	Eksperimentalna/Experimental	88,18	1,380		
UNUROT_F	Kontrolna/Control	82,14	2,119	-19,387	0,000
	Eksperimentalna/Experimental	88,70	1,111		

**Tabela 3.** Razlike u pokretljivosti ramenog zgloba kod eksperimentalne i kontrolne grupe

**Table 3.** Differences in the mobility of the shoulder joint in the experimental and control groups

Varijable Variables	Grupa Group	$\bar{x}$	SD	F	p
FLENAD_F	Kontrolna/Control	100,58	2,500	4404,285	0,000
	Eksperimentalna/Experimental	117,32	2,133		
EKSAD_F	Kontrolna/Control	51,88	1,814	2332,975	0,000
	Eksperimentalna/Experimental	58,50	1,233		
ABDNAD_F	Kontrolna/Control	100,66	2,738	3073,770	0,000
	Eksperimentalna/Experimental	113,12	1,480		
ADDNAD_F	Kontrolna/Control	100,68	2,744	3073,770	0,000
	Eksperimentalna/Experimental	113,12	1,480		
SPOROT_F	Kontrolna/Control	81,02	2,236	1329,366	0,000
	Eksperimentalna/Experimental	88,18	1,380		
UNUROT_F	Kontrolna/Control	82,14	2,119	1384,667	0,000
	Eksperimentalna/Experimental	88,70	1,111		

F = 1021,743      p = 0,000

**Tabela 4.** Razlike u pokretljivosti ramenog zgloba kod eksperimentalne grupe upotrebom T-testa

**Table 4.** Differences in the mobility of the shoulder joint in the experimental group using t-test

Varijable/Variables	$\bar{x}$	SD	t	p
FLENAD_I	100,16	2,566	-69,185	0,000
FLENAD_F	117,32	2,133		
EKSAD_I	51,74	1,712	-44,273	0,000
EKSAD_F	58,50	1,233		
ABDNAD_I	99,70	2,936	-45,818	0,000
ABDNAD_F	113,12	1,480		
ADDNAD_I	99,70	2,936	-45,818	0,000
ADDNAD_F	113,12	1,480		
SPOROT_I	80,22	2,252	-35,111	0,000
SPOROT_F	88,18	1,380		
UNUROT_I	81,30	2,206	-32,631	0,000
UNUROT_F	88,70	1,111		

## Diskusija

Ekonomičnost i opšta efikasnost izvođenja svih tipičnih i atipičnih kretanja u *overhead* sportovima delom je određena fleksibilnošću zglobno-mišićnog siste-

**Tabela 5.** Razlike u pokretljivosti ramenog zgloba kod kontrolne grupe upotrebom T- testa

**Table 5.** Differences in the mobility of the shoulder joint in the control group using t-test

Varijable/Variables	$\bar{x}$	SD	t	p
FLENAD_I	100,94	2,559	3,174	0,003
FLENAD_F	100,58	2,500		
EKSAD_I	51,88	1,814	*	*
EKSAD_F	51,88	1,814		
ABDNAD_I	100,86	2,726	2,646	0,011
ABDNAD_F	100,66	2,738		
ADDNAD_I	100,88	2,730	2,646	0,011
ADDNAD_F	100,68	2,744		
SPOROT_I	81,28	2,277	2,768	0,008
SPOROT_F	81,02	2,236		
UNUROT_I	82,24	2,124	2,333	0,024
UNUROT_F	82,14	2,119		

ma, a delom snagom mišića – agonista, antagonista i sinergista. S obzirom da se smatra da samo optimalan nivo fleksibilnosti može sprečiti povrede mišića kada se oni iznenadno prekomerno istegnu, potrebno je odrediti optimalni obim pokreta koji bi trebalo razvijati u pojedinom zglobno-mišićnom sistemu sportiste. Takođe, fleksibilnost je važno razvijati postupno, u svim smerovima koje omogućava rameni zglob, dužim trajanjem istezanja – treningom fleksibilnosti, odnosno detaljnijim pristupom ovom problemu [16].

Pri izboru metoda i sastavljanju programa kineziološkog tretmana za razvoj fleksibilnosti, potrebno je proceniti da li je veći rizik ili korist od primene određene metode. Jačanje specifične muskulature ramenog pojasa ne treba shvatiti samo kao mogućnost lečenja ili rehabilitacije, već bi to trebalo uključiti u program treninga kao prevenciju sportskih povreda. Samo dovoljno snažna i dobro usklađena muskulatura može zaštititi zglob ramena od povređivanja [17] i biti prevencija mikrotraumama uzrokovanih navedenim opterećenjima na već nestabilnu podlogu. Naime, adekvatnim treningom ne samo da štitimo sportiste od povreda, već poboljšavamo njihovu fizičku spremnost, a samim tim i rezultate na sportskim takmičenjima. Prilikom izbora metoda za poboljšanje pokretljivosti zgloba ramena, mora se voditi računa o starosti sportiste kao i o specifičnostima pojedinih sportskih grana.

Rezultati istraživanja koja su se bavila utvrđivanjem razlika zajedničke unutrašnje i spoljašnje glenohumeralne rotacije dominantne i nedominantne ruke kod dve grupe sportista (bejzbol i tenis), ukazuju na to da ne postoji statistički značajna razlika između ekstremiteta kod bacača u bejzbolu [18]. Kod vrhunskih juniorskih tenisera utvrđena je statistički značajno manja razlika od 0,001 kod dominantne ruke u ukupnoj rotaciji obima pokreta. Rezultati našeg istraživanja se podudaraju sa rezultatima koji se odnose na vrhunške tenisere, bez obzira što je mera pokretljivost zgloba ramena samo kod dominantne ruke. Analiza takođe pokazuje statističku značajnost manju od 0,001 u svim pokretima.

Već u inicijalnom merenju postojala je statistički značajna razlika kod pokreta koje izvode ispitanici i to

kod abdukcije i adukcije nadlaktice, spoljašnje i unutrašnje rotacije na nivou procene manje od 0,05 u korist ekstermentalne grupe. Inspekcijom rezultata kod finalnog merenja konstatujemo da se i kod fleksije i ekstenzije javila statistički značajna razlika. Ovo pripisujemo prevashodno efektima korektivnih vežbi koje su uslovile poboljšanje torakalnog dela kičmenog stuba u smislu ispravljanja kifotično lošeg držanja tela, što je pomoglo da se uspostavi maksimalna fleksija nadlaktica. Takođe, zasluga u poboljšanju ovih obima pokreta je program za razvoj fleksibilnosti rameno-lopatične regije.

Negativni efekti svakodnevnog trenaznog procesa, bez primene kineziterapeutskih vežbi, ispoljili su se smanjenom elastičnošću vezivnog tkiva kapsule, ligamenata i tetiva i njihovim skraćanjem. Ove negativne promene su redukovane vežbama gde se mišićna snaga pokazala kao dovoljna za savladavanje punog obima pokreta i suprotstavljanju zemljinoj težini. Kod aktivnih pokreta savladuje se zemljina teža i dopunski otpor unutrašnjeg pokreta, a potiče od kapsule zgloba, ligamenata, tetive mišića, elasticiteta kože itd. Tretman kineziterapijom uticao je pozitivno na strukture od vezivnog tkiva tako što su se one produžile. Efekat pokreta je bio postizanje veće elastičnosti vezivnog tkiva u ramenom zglobu, tako što se kolageno tkivo zamenilo vezivom koje je elastičnije [10]. Ovo potvrđuju i podaci merenja, gde se kod svih varijabli pokazuje pozitivan efekat vežbi ispoljen na ramenom zglobu.

Treba imati u vidu da istegnutost i elastičnost vezivnih tkiva zavisi pretežno od njihove vaskularizacije i da se poboljšanje ne može postići samo pasivnim, već

prvenstveno aktivnim vežbama, vežbama sa otporom i njihovom kombinacijom, kao što se radilo u ovom istraživanju. Takođe, ne važi pravilo da najpre treba povratiti obim pokreta, pa onda snagu mišića, već u metodologiji treba paralelno primenjivati i vežbe istezanja i vežbe snage, kako bi se obim pokreta povećao u uslovima što bolje vaskularizacije [19]. Ovi navodi su bili smernice i u radu sa ispitanicima u *overhead* sportovima, tretirajući rameni pojas podjednako i istovremeno vežbama istezanja i snage.

### Zaključak

Dobijeni rezultati u ovom radu treba da predstavljaju doprinos autora svrshodnijem planiranju treninga i efikasnosti igrača na treningu i utakmicama. Rezultati ovog istraživanja ukazuju na važnost uključivanja adekvatnog programa korektivnih vežbi u trenazi. Prednost primenjenog programa je u dostupnosti trenerima koji ih u svojoj praksi mogu primenjivati, mogućnostima njihove primene u različitim prostornim uslovima i zbog upotrebe jednostavnih i lako prenosivih pomagala. Takođe, ukazuje se i na pozitivne efekte njihove aplikacije kod sportista u *overhead* sportovima kod kojih dominira kretanje rukom iznad linije glave. Ovakvim treningom ne samo da štitimo sportiste od povreda već poboljšavamo i njihovu fizičku spremnost. Samim tim poboljšavaju se rezultati na sportskim takmičenjima osiguravajući klubovima stalne igrače uz smanjenje troškova eventualnog ambulantnog ili bolničkog lečenja.

### Literatura

1. Kolts I, Busch LC, Tomusk H. Anatomical composition of the anterior shoulder joint capsule: a cadaver study on 12 glenohumeral joints. *Ann Anat.* 2001;183:53-9.
2. Yildiz Y, Aydin T, Sekir U, Kiralp MZ, Hazneci B, Kalyon TA. Shoulder terminal range eccentric antagonist/concentric agonist strength ratios in overhead athletes. *Scand J Med Sci Sports* 2006;16(3):174-80.
3. Fleising GS, Dillman CJ, Andrews JR. Biomechanics of the shoulder during throwing. In: Andrews JR, Wilk KE, eds. *The athlete's shoulders*. New York: Churchill Livingstone; 1994. p. 355-68.
4. Aagard P, Simonsen EB, Magnusson SP, Larsson B, Dyhre-Poulsen P. A new concept for isokinetic hamstring: quadriceps muscle strength ratio. *Am J Sports Med* 1998;2:231-7.
5. Seil R, Rupp S, Tempelhof S, Kohn D. Injuries during handball: a comparative, retrospective study between regional and upper league teams. (in German). *Sportverletz Sportschaden* 1997;11:58-62.
6. Vlák T, Pivalica D. Handball: The beauty or the beast. *Croat Med J* 2004;5(5):526-30.
7. Myers BJ, Passquale RM, Laudner GK, Sell CT, Bradley PJ, Lephart MS. On the field resistance-tubing exercises for throwers: an electromyographic analysis. *J Athletic Train* 2005;40(1):15-22.
8. Wilk KE, Obama P, Simpson CD, Cain EL, Dugas JR, Andrews JR. Shoulder injuries in the overhead athlete. *J Orthop Sports Phys Ther* [Internet] 2009. [cited 2009 Nov];39(2):38-54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
9. Nakić J. Dinamičko istezanje kao priprema za trening ili natjecanje. *Kondicijski trening*. 2003;1(1):18-21.
10. Andrews JR, Alexander EJ. Rotator cuff injury in throwing and racquet sports. *Sports Med Arthroscop Rev* 1995;3:30-8.
11. Arnheim DD, Prentice EW. *Principles of athletic training*. 10th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2000.
12. Hayes K, Walton JR, Szomor ZL, Murrell GA. Reliability of five methods for assessing shoulder range of motion. *Aust J Physiother* 2001;47:289-94.
13. Gerhardt JJ. *Documentation of joint motion*. 3rd ed. Portland: Isomed Inc Pbl; 1992.
14. Savić K. Kineziterapija: jedan od najvažnijih aspekata medicinske rehabilitacije. *Med Pregl* 2005;58(11-12):553-7.
15. Malacko J, Popović D. Metodologija kineziološko antropoloških istraživanja. Priština: Fakultet fizičke kulture; 1997.
16. Araujo CG. *Flexitest: an innovative flexibility method*. Champaign IL: Human Kinetics; 2004.
17. Bak K, Magnusson SP. Shoulder strength and range of motion in symptomatic and pain-free elite swimmers. *Am J Sports Med* [Internet] 1997. [cited 2009 Oct];25(4):454-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
18. Ellenbecker TS, Roetert EP, Bailie DS, Davies GJ, Brown SW. Glenohumeral joint total rotation range of motion in elite tennis players and baseball pitchers. *Med Sci Sports Exerc* [Internet] 2002 [cited 2010 Feb];34(12):2052-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
19. Bompa OT. *Periodization: theory and methodology of training*. 4th ed. Champaign IL: Human Kinetics; 1999.

### Summary

#### Introduction

"Overhead" sports, characterized by predominant movements of the hands above the head, are associated with very dynamic, often acyclic movements and require strong muscles of humero-scapular regions with high mobility of the shoulder joint as well as flexibility and ability to relax these muscles. This study was aimed at analyzing the shoulder joint mobility before and after conducting kinesiology treatment for a period of 6 months. The research included two complex exercises.

#### Material and methods

The study included 100 "overhead" sports male athletes, who were randomly divided into the experimental and control group, aged 14 to 18 years. The range of motion was measured in degrees by goniometer. We calculated the central and depression parameter.

#### Results

There was a statistically significant difference in flexion, extension, abduction, adduction, external and internal rotation at the

**Key words:** Shoulder Joint; Range of Motion, Articular; Movement + physiology; Exercise Therapy; Male; Adolescent; Arthrometry, Articular

final measure in favor of the experimental group at the level of significance  $p < 0.001$ , and some positive effects of the applied exercises were observed.

#### Discussion

Kinesitherapy had positive effects on the elasticity of the connective tissue capsule, ligaments and tendons. Changes in the shoulder area of the "overhead" sports athletes can be reduced to the same extent and at the same time by stretching and strength exercises.

#### Conclusion

The authors of this paper have given their modest contribution by suggesting a more appropriate planning of training and performance of players at training and matches. This paper tries to emphasize the importance of proper incorporation of the corrective exercises in training.

Rad je primljen 25. I 2011.

Prihvaćen za štampu 1. IV 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:11-12:539-544.

Medicinski fakultet Univerziteta u Tuzli, Bosna i Hercegovina  
 Katedra za medicinu rada<sup>1</sup>  
 Katedra za porodičnu medicinu<sup>2</sup>  
 Medicinski fakultet Podgorica, Crna Gora, Katedra za medicinu rada<sup>3</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
 UDK 616.895:331.442  
 DOI: 10.2298/MPNS1112545B

## UTICAJ STRESORA RADNOG MESTA NA INDEKS RADNE SPOSOBNOSTI PACIJENATA SA DEPRESIVNIM POMERĆAJEM

*IMPACT OF WORK PLACE STRESSES ON WORK ABILITY INDEX IN PATIENTS  
 WITH DEPRESSIVE DISORDERS*

Sanja BREKALO LAZAREVIĆ<sup>1</sup>, Nurka PRANJIĆ<sup>1</sup>, Senada SELMANOVIĆ<sup>2</sup> i Mensur GRBOVIĆ<sup>3</sup>

**Sažetak** – Istraživali smo uticaj individualnih i faktora rada na indeks radne sposobnosti kod pacijenata sa depresijom. Sproveli smo prospektivno ispitivanje upitnicima: Upitnikom za stres na radu i Indeksom radne sposobnosti. Upitnikom za stres na radu procenjeni su individualni faktori i faktori rada. Indeksom radne sposobnosti procenjeni su faktori radnog mesta u odnosu na radnu sposobnost. Lošu radnu sposobnost u ukupnom uzorku ima 151 (71%) ispitanik koji boluje od depresije. Svi stresori radnog mesta, odsustvo podrške kolega i nadređenih, rad nije ergonomski prilagođen, veliko opterećenje poslom statistički su udruženi sa lošim indeksom radne sposobnosti ( $P=0,001$ ). Percepcija lošeg zdravstvenog stanja ( $Rsq=0,412$ ,  $P=0,001$ ), nizak nivo satisfakcije životom ( $Rsq=0,309$ ,  $P=0,001$ ), nizak nivo motivacije za rad i znanja ( $Rsq=0,309$ ,  $P=0,001$ ) prediktori su za lošu radnu sposobnost. Pravovremeno sprovedene psihotretmana, mentalne i profesionalne rehabilitacije, okupaciona terapija i adaptirano radno mesto su ključ očuvanja radne sposobnosti kad se pojavi epidemija depresije kao u vremenu u kome živimo.

**Ključne reči:** Radno mesto; Psihološki stres; Obim posla; Procena radne sposobnosti; Depresivni poremećaji; Upitnici; Okupaciona terapija

### Uvod

Rad i ljubav su dva neophodna faktora za ravnotežu ljudskog zdravlja. Rad čoveku daje osećaj svrsishodnosti i zadovoljstva. Uopšte, rad je prepoznat kao zaštitni faktor zdravlja i osećaj blagostanja. On je najbolji prirodni iscelitelj, pa se po ovom konceptu posmatra kao faktor ozdravljenja ili salutogeneze [1–3]. Možemo reći da je salutogeneza dinamički proces nastajanja i održavanja zdravlja [4]. Iz svega rečenog se razvila praksa unapređenja zdravlja (promocije), adaptirano radno mesto, okupaciona terapija i profesionalna rehabilitacija [5–7].

Čoveku je rad potreban, ali nažalost danas živimo u doba loših radnih uslova, loše organizacije rada, nekompetentnosti, povređenih radnih prava, nezaposlenosti, loših međuljudskih odnosa, lošeg kvaliteta života i nesigurnosti. Ovaj život opet utiče na visoku incidenciju depresivnih stanja, samoubistava i zloupotreba psihoaktivnih supstancija [8]. Depresija ima ozbiljan uticaj na sposobnost obavljanja radnih zadataka zbog gubitka motivisanosti ili energije za rad, nezainteresiranosti i smanjene sposobnosti koncentracije uz prisutan osećaj obeshabrenja ili beznadežnosti [6,9,10].

U dvadeset studija koje su rađene u evropskim zemljama potvrđeno je da na indeks radne sposobnosti (samoprocena trenutne radne sposobnosti) utiču individualni faktori, način života, psihički i fizički zahtevi radnog mesta. Faktori povezani sa lošim indeksom radne sposobnosti bili su: nedostatak slobodnog vremena za telesne aktivnosti, slab muskuloskeletni kapacitet, pretilnost, starije životno doba, visoka psihička i fizička opterećenja na radu i loše radno okruženje [7,11,12].

Ocena radne sposobnosti (ORS) osamdesetih godina dvadesetog veka definisana je kao usklađivanje bio-

loških karakteristika organizma sa zahtevima radnog mesta i obrnuto. Ciljevi ORS su: očuvanje zdravlja i radne sposobnosti radnika, sprečavanje nastupa rane radne invalidnosti, sprečavanje nastanka profesionalnih bolesti i povreda na radu i povećanje produktivnosti rada. Konačno, ciljevi su se po starom konceptu pretvorili u svoju suprotnost i negativne ishode. Prema novom konceptu ocene radne sposobnosti naglašena je potreba prilagođavanja radnih uslova sposobnostima i mogućnostima zaposlenika. Naime, novi koncept o radnim veštinama ekskluzivno odražava individualne faktore zaposlenika, kao što su znanje, kompetencije i praktične veštine, stavovi i ponašanja, zadovoljstvo i motivacija za rad. Prema tome, novi koncept definicije ORS podrazumeva radni kapacitet u odnosu na: radni potencijal, mentalne sposobnosti i fizički kapacitet radnika, njegov stav prema radu (individualni faktori), zahteve rada, radnu okolinu, stres i organizaciju rada [12–15]. Konceptualni model radne sposobnosti koji odražava interakciju između individualnih i faktora rada nastao je na Institutu za medicinu rada u Finskoj gde je i kreiran upitnik *Indeks radne sposobnosti* (engl. *Work ability index WAI*). Rezultati istraživanja otkrivaju da se modifikacijom radnih uslova mogu značajno smanjiti bolovanja, povećati produktivnost i unaprediti zdravlje [12–15].

Pod individualnim faktorima podrazumevamo motivaciju, stavove, ponašanja, kompetentnost, nadanja, očekivanja i stil življenja. „Bezdušan” radni dan ostavlja čoveka sa osećanjem „isušenosti” i iskorišćenosti i sa malo želje da se vrati na posao sledećeg dana. Rad „bez duše” troši entuzijizam, a motivacija presušuje. Znanja i veštine ostaju netaknute, ali se smanjuje volja i duh sa kojim se one upražnjavaju. Ta misteriozna snaga koja nas pokreće kod osoba sa depresivnim poremećajem biva oštećena, a u najtežim slučajevima i potpuno uništena [9–11].

**Skraćenice**

WAI – Indeks radne sposobnosti

Vrlo važna komponenta koja doprinosi zdravlju i radnoj sposobnosti je edukacija i kompetentnost koju čine stručne veštine i znanje, a koje su zavisne od socijalnih i mentalnih mogućnosti zaposlenika [13]. Naše istraživanje ima za cilj da ispita uticaj stresora radnog mesta i uticaj individualnih faktora na kategoriju ocenjenog indeksa radne sposobnosti pacijenata sa depresivnim poremećajem.

**Materijal i metode**

Istraživanje je bilo dizajnirano kao prospektivna studija poprečnog preseka, sprovedena u Službi medicine rada Doma zdravlja „Mustafa Šehović“, Tuzla, u periodu od 01. januara 2008. do 31. decembra 2008. godine. Ispitanike su činili pacijenti s depresivnim poremećajem koji je bio klasifikovan prema 10. međunarodnoj klasifikaciji bolesti (Anonymous, 1993) i koji su dijagnostikovali psihijatri prema uputstvima za depresiju. Za dijagnostikovanje depresivne epizode korišćena je ciljana anamneza koja je obuhvatala tipične i druge simptome za depresiju. Tipični simptomi depresije su: depresivno raspoloženje, gubitak interesa i zadovoljstva i doživljaj smanjenja energije (sindrom izgaranja). Drugi simptomi su: povećanje zamora, poremećaj sna, smanjenje koncentracije i pažnje, ideje krivice i bezvrednosti, smanjen apetit, smanjeno samopouzdanje i/ili samopoštovanje, sumoran pogled na budućnost i suicidalne ideje (ideje samoozlede i/ili pokušaj suicida). Depresivne epizode, koje traju najmanje dve nedelje, dele se na blagu depresivnu epizodu, umerenu depresivnu epizodu, tešku depresivnu epizodu bez psihotičnih simptoma i tešku depresivnu epizodu sa psihotičnim simptomima. Kod naših ispitanika koji su zbog depresije koristili privremenu sprečenost za rad (bolovanje) više od 3 meseca bila je dijagnostikovana teška depresivna epizoda sa psihotičnim simptomima i bez njih. Teška depresivna epizoda bez psihotičnih simptoma podrazumeva otkrivanje dva tipična i četiri druga simptoma uz pojačanu agitaciju i somatski sindrom. Socijalne aktivnosti su značajno limitirane, radno nesposoban (ništa ne radi) i svi kriterijumi za tešku depresivnu epizodu uz prisustvo psihotičnih simptoma (sumanute ideje krivice, ekonomske propasti, hipohondrijske sumanute ideje, halucinacije).

Izbor ispitanika sproveden je selektivnom metodom pre javljanja na Prvostepenu komisiju za bolovanje, na dobrovoljnoj osnovi. Svaki pacijent sa depresivnim poremećajem koji je bio na bolovanju duže od 30 dana bio je pozvan da učestvuje i sam donese odluku o učešću u istraživanju (dali su pismeni pristanak na učešće). Pozitivan odgovor na učešće u istraživanju bio je visok 97% (*response rate*). Metoda istraživanja bila je anketiranje upitnicima. Ukupan broj ispitanika bio je 210. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa etičkim kodeksom za ovaj tip istraživanja [16]. Ispitanici su u ukupnom uzorku stratifikovani prema polu, godinama, zanimanju, obrazovnom nivou, bračnom stanju, stresorima u vezi s radom i individualnim faktorima značajnim za privremenu sprečenost za rad (bolovanje) i radnu sposobnost.

Istraživanje je bilo dizajnirano kao prospektivna studija poprečnog preseka. Sprovedeno je anketiranjem i samoodgovorom ispitanika na upitnike. Pre pristupa istraživanju, bila je urađena kratka edukacija ispitanika i pružene su odgovarajuće informacije koje su pojasnile svrhu i ciljeve istraživanja.

**Upitnik o stresu na radu**

Da bi procenili i identifikovali stresore na radu koji su udruženi sa depresijom, koristili smo skraćenu verziju standardizovanog upitnika o stresu na radu Instituta za medicinu rada – Finsko udruženje medicine rada (*Occupational Stress Questionnaire OSQ*). Teoretski model upitnika je baziran na psihološkoj stres osnovi prema modelu Karaseka, 1979. godine [6,17–19]; raste kako raste broj povećanih zahteva i nizak nivo odlučivanja; sadrži četiri glavne grupe pitanja: snagu uticaja modifikovanih faktora, socijalne relacije (individualni faktori), radne zahteve, raspodelu rada, žurbu u izvodeњу radnih zadataka i njihove efekte na motivisanost za rad [5,20,21]. Prvi deo upitnika čine demografski podaci: uzrast, pol, obrazovanje, radno mesto i posao. U drugom delu upitnika faktori modifikacije procenjuju percepciju stepena uticaja na donošenje odluka na poslu koje se tiču zaposlenika, podršku nadređenog i kolega i međuljudske odnose u radnoj klimi. Treći deo upitnika procenjuje snagu percepcije posmatranog okruženja: stepen korišćenja znanja i stručnosti na radu, vremenski tesnac i nivo žurbe da bi se završio posao, postojanje faza na poslu koje su preteške i nivo fizičkih i psihičkih naprezanja. Četvrta grupa pitanja se odnosi na procenu nivoa stresa sa pratećim simptomima: napetost, uznemirenost, briga i nesаница, zatim procena novoa zadovoljstva zdravstvenim stanjem u odnosu na zdravstveno stanje drugih ljudi istog životnog doba, nivo zadovoljstva trenutnim poslom i životom. Odgovori su participirani prema Likertovoj skali. Likertova skala se koristi za ispitivanje stepena slaganja sa nekom tvrdnjom (u našem slučaju na skali 1–6). Odgovori su nimalo, ili veoma malo, bili karakteristični za osobu koja ne trpi stres, za razliku od odgovora mnogo i veoma mnogo, koji su bili karakteristični za osobe koje trpe stres.

**Upitnik za procenu indeksa radne sposobnosti**

Da bi se procenili individualni faktori i bolovanje, korišćen je standardni upitnik *Indeks radne sposobnosti* (engl. *Work ability index* – WAI). Ovaj upitnik nastao je na Institutu medicine rada u Finskoj 1980. godine [5,19,20]. Upitnik sadrži sedam stavki: subjektivna ocena radne sposobnosti upoređena sa najboljom u životu (ocena 1–10); subjektivna ocena radne sposobnosti u odnosu na fizičke i mentalne zahteve radnog mesta (ocena 1–10); broj dijagnostikovanih bolesti (povrede, bolesti mišićnoskeletnog sistema, bolesti kardiovaskularnog i respiratornog sistema, psihički poremećaji, neurološke i bolesti čula, bolesti gastrointestinalnog sistema, bolesti urogenitalnog sistema, tumori, endokrine bolesti, bolesti krvi i dr.); subjektivno određenje uticaja bolesti na rad (ocena 1–6); bolovanje tokom prošle godine (skala 1–5; 5 znači nijedan dan; 4 znači najviše 9 dana;

3 nosi odgovor 10–24 dana; 2 bolovanje u trajanju 25–99 dana; i 1 bolovanje u trajanju 100–365 dana); ličnu prognozu radne sposobnosti za naredne dve godine i pitanja o mentalnom zdravlju i satisfakciji. Upitnik je bodovan prema ukupnom skor u kategorizovan (rang 7–49 bodova). Ukupan skor WAI 7–27 znači lošu radnu sposobnost, 28–36 umerenu radnu sposobnost, 37–43 dobru, a 44–49 izvrsnu [12–14,19].

### Individualni faktori

Pod individualnim faktorima podrazumevali smo: motivaciju, stavove, ponašanja, kompetentnost, nadanja, očekivanja i stil življenja. Vrlo važna komponenta koja doprinosi zdravlju i radnoj sposobnosti jeste edukacija i kompetentnost koju čine stručne veštine i znanje, a koje su zavisne od socijalnih i mentalnih mogućnosti zaposlenika [12–14].

Za analizu rezultata korišćen je standardni Statistički paket za društvena istraživanja (SPSS) verzija 10.0. U statističkoj obradi rezultata korišćene su standardne metode deskriptivne statistike. Za testiranje statističke značajnosti razlike izabranih varijabli korišćeni su neparametrijski: Kolmogorov-Smirnov z-test i test za 2 nezavisne varijable *Mann Whitney* U-test i t-test. Povezanost među varijablama testirana je Pirsonovim i Spermanovim testom korelacije. Za multivarijantne koralacione analize korišćena je multivarijantna analiza varijanse sa linearnom i logističnom regresionom analizom – ANOVA.

### Rezultati

Srednje životno doba ispitanika koji se leče od depresivnog poremećaja bilo je 45,9±8,24 godina. Prema uzrasnim grupama u našem uzorku, depresivni poremećaj je najučestaliji u dobu 51–60 godina (36%), mada nije zanemariva učestalost depresivnog poremećaja kod mlađih zaposlenika starosti 31–40 godina (15%). Prema zanimanju, od depresije najviše boluju administrativni radnici (48%) (Tabela 1).

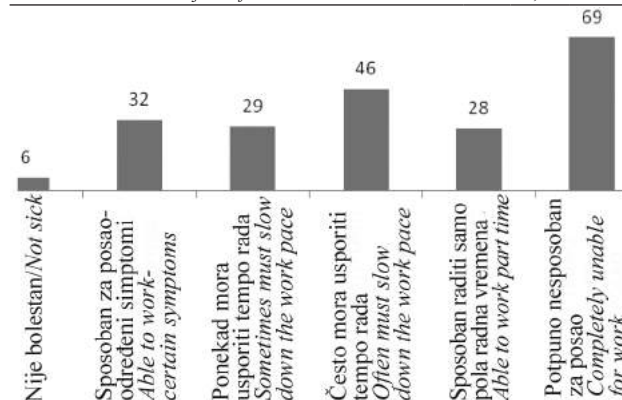
U ukupnom uzorku je njih 72 (34%) samoprocenilo svoju trenutnu radnu sposobnost kao potpuni gubitak (ocena 0 na skali 0–10). Kad su se postavili zahtevi radnog mesta u uzročno-posledičnu vezu sa samoprocenom radne sposobnosti od ukupno 210 u uzorku: 6 ispitanika izjasnilo se da nije bolesno, 32 da su sposobni za posao uz određene blaže simptome bolesti, 29 misli da ponekad mora usporiti tempo rada, 46 da često mora usporiti tempo rada, 28 je sposobno da radi samo pola radnog vremena, 69 (33%) misli da je potpuno nesposobno za rad. Ovo je, verovatno, rezultat neprilagodjenosti radnog mesta prema individualnim mogućnostima ispitanika – radnika u 107 (51%) slučajeva. Za 28 ispitanika koji su sposobni da rade pola radnog vremena treba pokušati profesionalnom rehabilitacijom obnoviti radne kapacitete ili proceniti da li nedostaje ljudi na istom radnom mestu u njegovom radnom ambijentu (Grafikon 1).

Svega 55 (26%) ispitanika prognoziralo je da će biti sposobni da obavljaju svoj trenutni posao; 72 nije sigurno da će biti sposobni, a 83 ne veruje u svoju

**Tabela 1.** Demografske i individualne karakteristike ispitanika (N=210)

**Table 1.** Demographic and individual characteristics of respondents (N = 210)

Demografski podaci/Demographic data	No.	(%)	P
Uzrasne grupe (godine)/Age groups (years)			
20-30	13	6,19	0,001
31-40	33	15,17	
41-50	87	4,42	
51-60	76	36,19	
>61	1	0,47	
Pol/Gender			
Muški/Male	92	44	0,001
Ženski/Female	118	56	
Bračni status/Marital status			
Oženjeni–udate/Married	159	76	0,001
Neoženjeni–neudate/Single	51	24	
Stepen obrazovanja/Level of education			
Osnovna škola/Primary school	72	34,28	0,001
Srednja škola/Secondary school	126	60	
Fakultet/Faculty	12	5,71	
Delatnost – radno mesto/Activity-work place			
Daktilograf/Typist	9	4,28	0,001
Kuvar/Cook	9	4,28	
Medicinski tehničar/Medical Technician	7	3,33	
Obućar/Cobbler	9	4,28	
Spremačica/Maid	31	14,76	
Nekvalifikovani/Unskilled	24	11,40	
Trgovac/Shop assistant	6	2,85	
Vozač/Driver	6	2,85	
Administrativni radnici/Administrative workers	100	47,62	
Visokoškolska zanimanja/Professions	18	8,57	

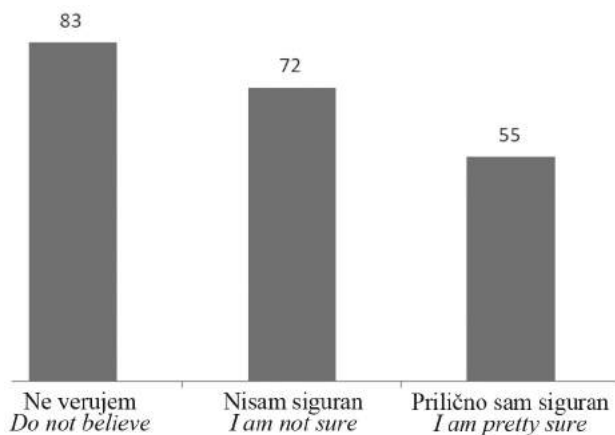


**Grafikon 1.** Distribucija odgovora samoprocene radne sposobnosti u odnosu na zahteve radnog mesta

**Graph 1.** Distribution of responses of work ability self-assessment in relation to the requirements of the job

radnu sposobnost za dve godine (na skali ocena: 1 – ne verujem; 4 – nisam siguran; 7 – prilično sam siguran) (Grafikon 2). Postavlja se pitanje – Šta je preventivno uradila medicina rada kod ove populacije bolesnika kada za dve godine njih 155 (74%) treba da bude penzionisano?!

Ukupan skor indeksa radne sposobnosti otkriva kategorije kvaliteta radne sposobnosti obolelih od depresivnog poremećaja. Lošu radnu sposobnost ima 150 od 210 (71%) ispitanika, što je u skladu sa rezul-



**Grafikon 2.** Distribucija prognoze samoprocene radne sposobnosti u naredne dve godine u odnosu na zahteve radnog mesta  
**Graph 2.** Distribution of predictions of work ability self-assessment in the next two years compared to the requirements of the job

tatima samoprocene prognoze radne sposobnosti naših ispitanika. To je istovremeno negativan ishod rada onih koji brinu za zdravlje i bezbednost ovih radnika. Postoje šanse za intervenciju i psihotretman radi očuvanja radne sposobnosti kod samo 18 (9%) ispitanika ili adaptacijom radnog mesta očuvati radnu sposobnost za njih 42 (20%) (**Tabela 2**).

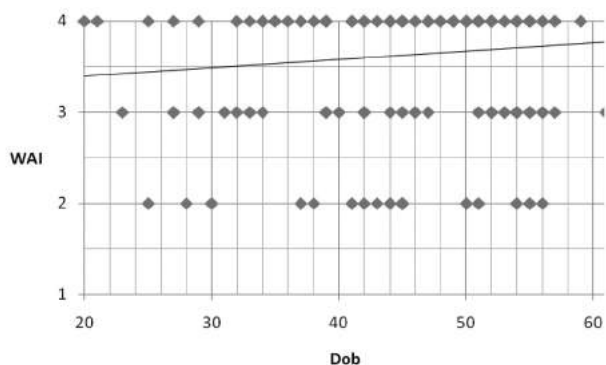
**Tabela 2.** Kategorije indeksa radne sposobnosti prema skoru WAI kod svih ispitanika (N = 210)

**Table 2.** Categories of the work ability index according to WAI scores in all respondents (N = 210)

Kategorija indeksa radne sposobnosti	Skor WAI	Broj ispitanika N (%)
Category of index of work ability	WAI scores	Number of subjects N (%)
Izvrсна/Excellent	44–49	0 (0)
Vrlo dobra/Very good	37–43	18 (9)
Dobra/Good	28–36	42 (20)
Loša/Poor	7–27	150 (71)

U korelacionoj analizi, uzrast je statistički značajno udružen sa kategorijom 3 i 4 (prema skoru kategorija dobra i loša radna sposobnost) ocenjenog WAI (**Grafikon 3**). Više od 95% varijabiliteta ocenjenog WAI, rezultat je variranja u grupi stresora radnog mesta ( $R^2=0,95$ ; rezultati nisu prikazani).

Regresiona analiza gde su kategorije WAI bile uvršćene kao nezavisna varijabla, pokazala je da ne



**Grafikon 3.** Korelacija WAI sa životnim dobom  
**Graph 3.** WAI correlation with the age

postoji statistički značajna udruženost između samoprocene trenutne radne sposobnosti i uzrasta (uzrasne grupe), a koju bi bilo realno očekivati prema tradicionalnom pristupu ocene radne sposobnosti ( $P=0,260$ ;  $\beta=-0,080$ ;  $R(ad)=0,001$ ; 95% interval poverenja: 2,781-4,261; **Tabela 3**). To važi takođe i za pol ( $P=0,707$ ), za razliku od individualnih faktora koji značajno utiču na radnu sposobnost: nizak nivo motivacije za rad, nizak nivo satisfakcije životom i percepcije o lošem zdravstvenom statusu. Psihičke sposobnosti, odnosno percepcija *individualnih faktora* (relaksacija, zadovoljstvo i motivacija, očekivanja i nada) ispitanika su visoko značajno povezane sa kategorijom ocenjenog WAI (**Tabela 3**).

**Tabela 3.** Prediktori smanjenja ili gubitka radne sposobnosti u regresionoj analizi, faktori rizika – individualni i faktori radnog mesta kao zavisne varijable, a kategorija WAI nezavisna varijabla kod svih ispitanika (N=210)

**Table 3.** Predictors of reduction or loss of work ability in the regression analysis, risk factors, individual and workplace factors as dependent variables, a category of WAI as an independent variable in all respondents (N = 210)

Individualni faktori/faktori radnog mjesta/nezavisne varijable/Individual factors/job factors/independent variables	Rsqr	b0	b1	P
Posao psihički zahtevan/Mentally demanding job	0.553	1.2112	0.9583	0.001
Posao fizički zahtevan/Physically demanding job	0.580	1.2189	0.9584	0.001
Nizak nivo odlučivanja/Low level of decision making	0.134	0.1981	1.0150	0.001
Podrška kolega/Support given by colleagues	0.118	0.4708	1.0165	0.001
Podrška nadređenog/Support given by superiors	0.152	0.1982	1.0184	0.001
Nedostatno znanje/Insufficient knowledge	0.179	0.2163	1.0264	0.001
Česta potreba žurbe na radu	0.015	0.1986	1.0140	0.001
Frequently forced to work in haste				
Česte preteške faze posla	0.214	0.2031	0.8915	0.001
Frequently very difficult phases of work				
Percepcija lošeg zdravstvenog statusa	0.412	0.1701	1.0257	0.001
Perception of poor health status				
Nizak nivo satisfakcije životom	0.344	0.1899	1.0291	0.001
Low level of satisfaction with life				
Nizak nivo motivacije za rad	0.309	0.1787	1.0275	0.001
Low level of motivation to work				
Pol/Gender	0.010	0.7341	0.9964	0.161
Uzrasne grupe/Age groups	0.001	0.3513	0.9990	0.707

Multivarijantna linearna regresiona analiza u tri koraka

Multivariate linear regression analysis in three steps

Kad razmatramo stresore radnog mesta kao prediktore smanjenja i gubitka radne sposobnosti, onda otkrivamo visoku statističku značajnost za sve uključive ( $P=0,001$ ; **Tabela 3**): nizak nivo odlučivanja, odsustvo podrške kolega i nadređenih, nedostatno znanje za rad, vremenski tesnac i česte preteške faze posla. Radna sposobnost ispitanika u odnosu na stresore, fizički i psihički zahtevi radnog mesta, statistički je značajno povezana sa kategorijom ocenjenog WAI takođe ( $P=0,008$ , rezultati nisu prikazani).

## Diskusija

Prosečno starosno doba ispitanika bilo je  $45,9 \pm 8,24$  godina, 56% žena. Svi stresori radnog mesta i faktori

modifikacije u radnom ambijentu u posmatranom radnom okruženju bili su statistički visoko značajni ( $P=0,001$ ) i povezani sa kategorijom ocenjenog WAI. Problem nije u ispitaniku nego u njegovom radnom mestu i zakasneloj prevenciji. Prosečno doba gubitka radne sposobnosti i penzionisanja osoba sa depresijom, prema našim rezultatima, približno je  $47\pm 8$  godina. Radnici sa depresijom „otvaraju vrata“ gubitka radne sposobnosti. Srednja vrednost bodovnog WAI za uzorak je  $21,18\pm 9,52$ , odnosno loša. Više od 96% varijabiliteta u odnosu na individualne faktore ocenjenog WAI, rezultat je variranja u grupi individualnih faktora ( $R^2=0,96$ ). Svako bolovanje koje je duže od dva meseca (kod naših ispitanika prevalencija 81%) ima skrivenu želju za odlazak u penziju, a svaka procena loš indeks radne sposobnosti vodi zaposlenika u gubitak radne sposobnosti (u našem uzorku 151 ispitanik) prema autorima iz Finske [13,14]. Postavlja se pitanje da li prosečno bolovanje 101 dan [12], prikazano od istih autora, za iste ispitanike znači prekid izlaganja stresorima ili je to faktor onesposobljenja?

Za razliku od naših predaka čiji je stres bio pre svega telesne prirode, stres 21. veka je uglavnom mentalni i emocionalni. Sve veći broj ljudi lošije spava, budi se uznemiren, dolazi na posao umoran, uzrujava se na poslu, a vraća se uznemiren [21,22]. Savremeno društvo se intenzivno menja. Poslodavcima su sve manje potrebni mišići zaposlenika, a sve više se traže kreativnost i motivacija nezavisno o kojoj vrsti posla se radilo. Rad društvu postavlja mentalne i emocionalne zahteve. Ključni faktori radnog mesta koji utiču na loše psihološko stanje i odsustvovanje sa posla su: rad pod pritiskom i uticaj na privatni život, nizak nivo kontrole nad radom, smanjeno učešće u donošenju odluka za stvari koje se tiču radnika i nizak nivo podrške kolega i nadređenih [5,6]. Faktori radnog mesta povezani s depresijom obuhvataju lošu organizaciju rada i prisutnost velikih pritisaka na poslu [12,14,15,23–26].

Naši rezultati takođe otkrivaju da su faktori radnog mesta povezani s gubitkom radne sposobnosti i depresijom. Ovo podržava konstataciju da organizacioni faktori mogu imati udela kada je u pitanju loše psihološko stanje osoblja. Da bi se rešio problem rada koji je vezan za loše mentalno zdravlje, bili su neophodni dokazi o faktorima radnog mesta koji su povezani sa lošim mentalnim zdravljem i odsustvovanjem s posla zbog bolesti. Očito je da se faktori rizika nalaze u lošoj organizaciji rada, što je u skladu sa rezultatima drugih autora [14,15,23–25]. Prema istraživanju Pohjonen izračunato je da je manje štetno i manje skupo reorganizovati poslovnu okolinu nego plaćati profesionalnu rehabilitaciju tokom bolovanja radnika [27]. Do sličnih rezultata došli su i drugi autori [15,25,26].

Kod naših ispitanika loša radna sposobnost udružena je sa smanjenom motivacijom za rad, percepcijom lošeg zdravstvenog stanja, niskog nivoa satisfakcije životom, niskog nivoa znanja i kompetentnosti za rad. Patološko okruženje na radnom mestu ima negativne posledice na zdravlje i radnu sposobnost zaposlenih. Samo će teške i protrahirane situacije dovesti do sloma adaptivnih mehanizama [21,22]. Nedostatak podrške nadređenih i kolega znači kreiranje situacije

gde se negativne emocije akumuliraju i uzrokuju gubitak poverenja, gubitak zadovoljstva i motivacije za rad, gubitak samopoštovanja. Značaj motivacije za ponovnu uspostavu radne sposobnosti naglašen je i u istraživanju drugih autora [15,28].

U ovom istraživanju sa radnom sposobnošću udruženi su: psihički i fizički zahtevi radnog mesta, učestale preteške faze i vremenski tesnac, odsustvo podrške nadređenog i kolega, nizak nivo odlučivanja i percepcija stresa na radu. Prevalencija lošeg mentalnog zdravlja je bila niža u radnim sredinama sa većom kooperativnošću, boljom komunikacijom, višim stepenom odlučivanja, sa većim akcentom na treninge i u kojima je osoblju dozvoljena veća fleksibilnost u njihovom radu [25].

Može se zaključiti da faktori koji se tiču posla, a imaju veze sa visokim stepenom lošeg psihološkog zdravstvenog stanja, potencijalno su podložne promeni [6,25]. Ovo je prikazano u interventnim istraživanjima koja su bila uspešna kada je u pitanju očuvanje psihološkog zdravstvenog stanja i redukcija odsustvovanja s posla zbog bolesti.

Radna sposobnost, što je bilo suprotno očekivanju, ne može se dovesti u vezu sa rastućim godinama života i polom. Skor indeksa radne sposobnosti (WAI) signifikantno se smanjuje sa godinama, iako nije ujednačen u svim državama [13]. U Italiji, na primer smanjuje se sa starošću i manje je očekivan u poređenju sa drugim državama. Zabrinjavajući efekti životnog doba, znače da WAI pada sa godinama, čak kroz individualno diferenciranje porasta sa godinama života [13–15]. Ovo je u kontradikciji sa rezultatima ovog istraživanja. Stresori radnog ambijenta bili su najvažniji prediktori pada trenutne radne sposobnosti, ali ne i životno doba [6]. Danas se teži ozdravljenju i determinantama zdravlja pri proceni radne sposobnosti, odnosno WAI te produktivnom starenju i mogućnostima rada celog života, čak i u dubokoj starosti [14,15,23–27].

Prednost ovog istraživanja je što smo uočili da je u Bosni i Hercegovini povećan gubitak radne sposobnosti i rastući rizik od gubitka radne sposobnosti zbog depresije. Uočili smo da je izostala pravovremena intervencija: psihoterapija i okupaciona terapija, metode rane profesionalne rehabilitacije, kao i adaptirano radno mesto. Jasno je da je intervencija moguća ako se uradi u pravo vreme [6,14,25]. Nedostaci ovog istraživanja su neobuhvatnost i drugih individualnih determinanti zdravlja (stil življenja, neugodne životne situacije, telesna težina ili *body mass index*, imovinski status, porodične prilike koje mogu eventualno uticati na naše rezultate [11,28].

### Zaključak

Faktori radnog mesta povezani s depresijom i gubitkom radne sposobnosti obuhvataju lošu organizaciju rada. Na indeks radne sposobnosti utiču psihički i fizički zahtevi radnog mesta, učestale preteške faze posla i vremenski tesnac na poslu uz odsustvo podrške kolega i nadređenih, nizak stepen odlučivanja i percepcija stresa na radu. Individualnim i faktorima radnog mesta koji razvijaju depresiju moguće je upravljati naročito u prepoznatom ranom stadijumu bolesti.



## Literatura

1. Antonovsky A. Health, stress and coping. San Francisco: Jossey-Bass; 1979.
2. Antonovsky A. Unraveling the mystery of health: how people manage stress and stay well. San Francisco: Jossey-Bass Publishers; 1987.
3. Eriksson M, Lindström B. Validity of Antonovsky's sense of coherence scale: a systematic review. *J Epidemiol Comm Health.* 2005;59:460-6.
4. Karazman R, Kloimüller I, Geissler H, Karazman-Morawetz I. Effects typology: an evaluation method of occupational health promotion programs. *Exp Ageing Res.* 1999;25:313-22.
5. Tuomi K, Huuhtanen P, Nykyri E, Ilmarinen J. Promotion of work ability, quality of work and retirement. *Occup Med.* 2001;51(5):38-324.
6. Pranjić N, Maleš-Bilić LJ, Beganlić A, Mustajbegović J. Mobbing, stress, and work ability index among physicians in Bosnia and Herzegovina: survey study. *Croat Med J* 2006;47:750-8.
7. Linton SJ, Boersma KMA. Early identification of patient with risk of developing a persistent back problem: the predictive validity of the Orebro musculoskeletal questionnaire. *Clin J Pain.* 2003;19(2):80-6.
8. Backović D. Mentalno zdravlje i mentalna higijena izmedu dva milenijuma. *Med Pregl* 2010;63(11-12):833-8.
9. Žikić O, Tošić-Golubović S, Slavković V. Kvalitet života pacijenata oboljelih od unipolarne depresije. *Med Pregl* 2010;63(1-2):113-6.
10. Bugarški V, Sakač V, Vodopivec S, Slankamenac P. Povezanost dimenzija ličnosti i depresivnih obeležja kod pacijenata na hemodijalizi. *Med Pregl* 2010;63(5-6):305-12.
11. Van den Berg TIJ, Elders LAM, Zwart BCH, Burdorf A. The effects of work-related and individual factors on the Work Ability Index: a systematic review. *Occup Environ Med.* 2009;66:211-20.
12. Brekalo-Lazarević, Pranjić N, Nurkić B. Utjecaj individualnih i faktora radnog mjesta na bolovanje u pacijenata sa depresivnim poremećajem. *Sigurnost.* 2010;52(3):235-44.
13. Ilmarinen J, Tuomi K, Klockers M. Changes in the work ability of active employees over an 11-year period. *Scand J Work Environ Health.* 1997;23(1):49-57.
14. Ilmarinen J. Work ability: a comprehensive concept for occupational health research and prevention. *Scand J Work Environ Health.* 2009;35:1-5.
15. Karazman R, Kloimüller I, Karazman-Moravec I. Form work ability index to human work index: research reports. Helsinki: FIOH; 2002.
16. World Medical Association Declaration of Helsinki: Recommendations guiding medical doctors in biomedical research involving human subjects (database on the Internet), Helsinki: WHO, c1989- (updated 2001 Mart 8) Available from: <http://wwwwww.fda.gov/oc/health/helsinki89.html>.2001.
17. Lazarus RS, Folkman S. Stress, appraisal and coping. New York: Springer Publishing Company, Inc; 1984.
18. Knežević B, Golubić R, Milošević M, Matec L, Mustajbegović J. Zdravstveni djelatnici u bolnicama i stres na radu: istraživanja u Zagrebu. *Rad Sigurnost.* 2009;51(2):85-92.
19. Tuomi K, Ilmarinen J, Jahkola A, Katajarinne L, Tulkki A. Work ability index. Helsinki: Institute of Occupational health; 1997.
20. Tuomi K, Toikkanen J, Backman AL. Mortality, disability and changes in occupation among aging employees. *Scand J Work Environ Health.* 1991;17(1):58-66.
21. Pranjić N, Nuhbegović S, Brekalo-Lazarević S, Kurtić A. Adrenal exhaustion synonym of syndrome Burnout at workplace. *Period Biol* 2011 (in press).
22. Grbović M, Pranjić N, Selmanović S, Brekalo-Lazarević S, Jahić Z. Montenegro special education teching staff burnout: survey study. *AIM* 2011;19(1):30-7.
23. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S. Disability and quality of life impact of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand.* 2004;109:38-46.
24. Feldt T, Hyvonen K, Makkangas A, Kinnunen U, Kokko K. Development trajectories of Finish managers work ability over a 10 years follow-up period. *Scand J Work Environ Health.* 2009;39:37-55.
25. Martin A, Sanderson K, Cocker F. Meta-analysis of health promotion intervention in the workplace on depression and anxiety symptoms. *Scand J Work Environ Health.* 2009;35:7-18.
26. McClanahan T, Antonuccio D. Depression. In: Thomas J, Hersen M, ed. *Psychopathology in the workplace, recognition and adaptation.* New York: Brunner-Routledge; 2004. p. 133-46.
27. Pohjonen T. Perceived work ability of home care workers in relation to individual and work-related factors in different age groups. *Occup Med* 2001;51(3):209-17.
28. Pranjić N, Brković A, Beganlić A. Discontent with financial situation, self-related health, and well-being of adolescents in Bosnia and Herzegovina: cross-sectional study in Tuzla Canton. *Croat Med J.* 2007;48:691-700.

### Summary

#### **Introduction**

Depression seriously affects one's ability to perform work tasks and function at work. We studied the impact of both the individual and work factors on work ability index in patients suffering from depression.

#### **Material and methods**

The prospective study, which was conducted by using questionnaires, included 210 patients with depression, who had been on sick leave from 60 to 360 days. The individual factors were evaluated by the standardized abridged form of Occupational Stress Questionnaire, while the work place factors in relation to work ability were evaluated by the work ability index.

#### **Results**

Poor work ability was observed in 151 (71%) of subjects suffering from depression. All workplace stresses, lack of support by

colleagues and supervisors, ergonomically not adjusted work and huge work load are statistically associated with poor work ability index ( $P=0.001$ ). More than 95% of variables of the evaluated work ability index are the result of varying in the group of stresses at work place ( $R^2=0.95$ ). Perception of bad health condition ( $Rsq=0.412$ ,  $P=0.001$ ), low level of life satisfaction ( $Rsq=0.309$ ,  $P=0.001$ ), low level of motivation and work knowledge ( $Rsq=0.309$ ,  $P=0.001$ ) are predictors for poor work ability. The work ability cannot be related with age and sex.

#### **Conclusion**

The key activities for maintaining the work ability at the times when epidemic of depression emerges, as it is nowadays, are timely carrying out the psycho-treatments, mental and professional rehabilitation, occupational therapy and adapted work place.

**Key words:** Workplace; Stress, Psychological; Workload; Work Capacity Evaluation; Depressive Disorder; Questionnaires; Occupational Therapy

Rad je primljen 24. XII 2010.

Prihvaćen za štampu 1. IV 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:11-12:545-551.

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad  
Klinika za ginekologiju i akušerstvo<sup>1</sup>  
Privatna ginekološka ordinacija „Femina”, Novi Sad<sup>2</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
UDK 616.379-008.64-055.26-06  
UDK 616.1/2-053.31  
DOI: 10.2298/MPNS1112552H

## UTICAJ POREMEĆAJA HOMEOSTAZE GLUKOZE NA MATURACIJU I ONTOGENEZU PLODA

### INFLUENCE OF GLUCOSE HOMEOSTASIS ON MATURATION AND ONTOGENESIS OF FETUS

Ivan HRABOVSKI<sup>1</sup>, Ljubomir MILAŠNOVIĆ<sup>1</sup>, Zorica GRUJIĆ<sup>1</sup> i Ilija GRUJIĆ<sup>2</sup>

**Sažetak** – Cilj rada bio je ispitivanje incidencije i obima kardiorespiratornih poremećaja kod novorođenčadi majki sa dijabetesom melitusom u trudnoći kao i njihov uticaj na perinatalni ishod. Prospektivnim i randomiziranim ispitivanjem obuhvaćena su 102 novorođenčeta, 31 novorođenče majki sa poremećajem homeostaze glukoze (I grupa) i 71 novorođenče zdravih majki (II grupa). Trudnicama je određena starost, telesna visina, telesna težina, indeks telesne mase, paritet, dužina trajanja bolesti i praćen način porođaja. Svakom novorođenčetu urađen je fizikalni pregled, određen Apgar skor, izmerena telesna težina i dužina, elektrokardiogram i ultrazvučni pregled mozga kao i osnovne hematološke, biohemijske i mikrobiološke analize. Prosečna težina i incidencija gojaznosti kod trudnica sa dijabetesom je veća nego u kontrolnoj grupi, a njihova novorođenčad su teža i manje gestacijske starosti. Srčane mane dijagnostikovane su kod 5 (16,12%) novorođenčadi trudnica sa dijabetesom i kod jedne (1,4%) zdrave trudnice ( $p < 0,01$ ). Respiratorni poremećaji dijagnostikovani su kod 48,4% novorođenčadi majki sa dijabetesom i 12,64% zdravih majki ( $p < 0,01$ ). Potrebu za dodatnim kiseonikom imalo je 42% novorođenčadi majki sa dijabetesom i 19,7% novorođenčadi zdravih majki. Kongenitalne mane kardiovaskularnog sistema i respiratorni poremećaji kod novorođenčadi majki sa dijabetesom 6–8 puta su češći nego kod novorođenčadi zdravih majki.

**KLjučne reči:** Respiratorni poremećaji; Urodne srčane mane; Incidencija; Novorođenče; Trudnoća kod dijabetičarki; Dijabetes melitus; Trudnoća; Ishod trudnoće

### Uvod

Glukoza je osnovni izvor energije. Bitno je da se istakne njena uloga u održavanju acidobaznog statusa i osmotske ravnoteže, odnosno ukupne homeostaze organizma. Hiperglikemija i posledične hiperlipidemije u trudnoći sa intolerancijom glukoze leže u osnovi mnogih patoloških zbivanja čije su posledice poremećaji metabolizma, rasta, maturacije i ontogeneze ploda. Rizik perinatalne patologije proporcionalan je težini metaboličkih zbivanja, dužini trajanja bolesti i obimu i težini patoloških promena u organizmu majke koji bitno utiču na fetomaternalnu razmenu materija i informacija. Novorođenčad majki sa dijabetesom rađaju se najčešće sa makrozomijom (posledice hiperglikemije i hiperlipidemije), hipoglikemijom (posledica hiperinsulinemije ploda), hipokalcemijom i hipomagnezinemijom i nezrela (posledica poremećaja sinteze fosfolipida i sinteze surfaktanta). Kod ove novorođenčadi najčešće dijagnostikovane anomalije su anomalije kardiovaskularnog sistema (KVS).

Respiratorne poremećaje ima oko 40% novorođenčadi majki sa dijabetesom. Najčešća je tranzitorna tahipnea (TTN), poznata pod nazivom „vlažna pluća” ili respiratorni distress (RD) tip II [1]. To je benigno oboljenje novorođenčadi rođenih na vreme ili kraće vreme pre termina. Smatra se da je tranzitorna tahipnea posledica zakasnele resorpcije fetalne tečnosti iz pluća preko plućnih limfnih sudova. Povećana količina tečnosti u plućima smanjuje komplijansu pluća. Rizik je povećan kod dece rođene carskim rezom, jer nema pritiska porođajnog kanala na grudni koš deteta pri čemu

se istiskuje fetalna tečnost iz pluća. Centralnu ulogu u pojavi tranzitorne tahipnee ima blaži stepen nezrelosti pluća. Iako odnos lecitin/sfingomijelin (L/S) potvrđuje zrelost pluća u plodovoj vodi, fosfatidil-glicerol je negativan. Njegovo prisustvo u plodovoj vodi je znak kompletne maturacije pluća. Tranzitorna tahipnea se zapaža kod makrozomije, odnosno kod novorođenčadi majki sa dijabetesom kod kojih je porođaj završen carskim rezom [1–3].

Respiratorni distress sindrom (RDS) je najteže oboljenje novorođenog, a najčešće se javlja kod prevremeno rođenog deteta [4]. Skoro svako oboljenje ili patološko stanje može da dovede do RDS-a. U osnovi etiološki faktor je nedostatak surfaktanta u alveolama, odnosno lipoproteinske materije koja sprečava pojavu atelektaze [4]. Najčešći razlozi koji dovode do smanjene sinteze surfaktanta su: gestacijska nezrelost, hipoksemija, acidemija, perinatalna asfiksija, dijabetes majke, hipertenzija majke, infekcija, hemolitička bolest novorođenčeta, hipotenzija i prerano podvezivanje pupčanika novorođenčeta.

Nezrelost novorođenčadi ima najznačajniju ulogu u razvoju RDS-a zbog deficitarnog i insuficijentnog surfaktanta. Pored toga i nezreli plućni epitel je propustljiv za belančevine iz cirkulacije u alveolarni prostor što inhibira sintezu surfaktanta. Sklonost prevremeno rođene dece asfiksiji, hipotermiji, hipotenziji i hipoperfuziji oštećuje plućni epitel, a slabije je razvijen i plućni endotel koji pored surfaktanta ima ogromnu ulogu za normalno funkcionisanje respiratornog sistema [5].

Perinatalna asfiksija dovodi do oštećenja epitela i endotela plućnog tkiva, što povećava propustljivost

**Skraćenice**

BMI	– indeks telesne mase
EKG	– elektrokardiografija
KVS	– kardiovaskularni sistem
TTN	– tranzitorna tahipnea
RD	– respiratorni distres
RDS	– respiratorni distres sindrom
VSD	– ventrikularni septalni defekt
ASD	– atrijalni septalni defekt
PSVT	– paroksizmalna supraventrikularna tahikardija

za proteine u alveolarnom prostoru i inhibira aktivnost surfaktanta [6]. Ona deluje i direktno na sintezu surfaktanta, tako što remeti saturaciju fosfatidil-holina, sintezu fosfatidil-glicerola i fosfatidil-inozitola.

Asfikično novorođenče je hipotono i nema dovoljno snage da napravi respiratorne pokrete da bi postiglo insuflaciju koja je neophodna za otpuštanje surfaktanta iz pneumocita tipa II. Hipotermija dovodi do poremećaja bazalnog metabolizma, smanjuje sintezu, a pojačava razgradnju surfaktanta. Deca u hipotermiji imaju znatno lošiju prognozu [7]. Dijabetes majke povećava incidenciju RDS-a. Novorođenčad majki sa dijabetesom imaju insuficijentan surfaktant, jer je smanjena količina saturisanog fosfatidil-holina, a ujedno je usporeno sazrevanje pneumocita tipa II. Fosfatidil-glicerol se kasnije pojavljuje, a hiperglikemija usporava sazrevanje surfaktanta. Dobro regulisan dijabetes majke i odložen porođaj posle 38. gestacijske nedelje dovodi do smanjene incidencije respiratornog distresa kod novorođenčadi [8]. Hipertenzija kao posledica vaskulopatije kod majki sa dijabetesom dovodi do zastoja u razvoju ploda i veće sklonosti RDS-u.

Dijabetes melitus je jedna od najčešće poznatih bolesti trudnica koja dovodi do rađanja dece sa kongenitalnim anomalijama. Učestalost je 6-10%, što je dva do četiri puta veće od učestalosti u opštoj populaciji. Na kongenitalne anomalije dece trudnica sa dijabetesom otpada oko 40% perinatalnog morbiditeta [9]. Povećana učestalost kongenitalnih malformacija kardiovaskularnog sistema opšte je prihvaćena bez obzira da li se radi o dijabetesu pre trudnoće (insulinozavisni dijabetes) ili o gestacijskom dijabetesu [10,11].

Najčešći tipovi malformacija su: ventrikularni septalni defekt (VSD), transpozicija velikih krvnih sudova, koarktacija aorte, jedan ventrikul, pulmonalna valvularna atrezija, atrijalni septalni defekt (ASD), tetralogija falot i kardiomegalija.

Promene na kardiovaskularnom sistemu manifestuju se kao:

- kardiomegalija (50%),
- srčana insuficijencija (5-17%) i
- promene na elektrokardiogramu (EKG) (40%).

Cilj rada je ispitivanje incidencije i obima kardiorespiratornih poremećaja kod novorođenčadi majki sa dijabetesom melitusom u trudnoći kao i njihov uticaj na perinatalni ishod.

**Materijal i metode**

Prospektivnim i randomiziranim ispitivanjem obuhvaćena su 102 novorođenčeta majki sa urednim men-

strualnim ciklusima, poznatim datumom poslednje menstruacije, gestacijskom starošću potvrđenom ultrazvučnom biometrijom u prvom trimestru trudnoće.

Na osnovu perinatalne patologije novorođenčad su podeljena na dve grupe. Prva ispitivana grupa (n=31) obuhvata novorođenčad majki koje, po kriterijumima navedenim u Izveštaju eksperata komiteta za dijabetes melitus Svetske zdravstvene organizacije, imaju intoleranciju glukoze ili manifestnu šećerenu bolest, bilo da je do poremećaja došlo pre trudnoće ili u samoj trudnoći [12]. Druga, kontrolna grupa obuhvata novorođenčad (n=71) zdravih majki koje zadovoljavaju kriterijume Svetske zdravstvene organizacije za normalnu jednoplodnu trudnoću, rođenih u terminu (266–287 dana gestacije) [13]. Trudnicama je određena prosečna starost, telesna visina, telesna težina, indeks telesne mase (BMI), paritet, dužina trajanja bolesti i praćen način porođaja.

Svskom novorođenčetu određeni su Apgar skor, gestacijska starost, telesna težina, telesna dužina, EKG i ultrazvuk mozga. Urađene su hematološke i biohemijske analize (kompletna krvna slika, šećer u krvi, hepatogram, koagulacioni status, pH, elektroliti i marker infekcije (CRP)). Takođe su urađeni i mikrobiološki nalazi (bris grla, bris nosa i kože) kao i fizički, internistički i neurološki pregledi i izvršena pedijatrijska procena gestacijske starosti novorođenčadi.

Krv za analizu uzimana je neposredno po porođaju iz arterije umbilikalne, a za analizu funkcije jetre uzimana je krv iz pete novorođenčadi 24–48 h nakon porođaja.

**Rezultati rada**

Dužina trajanja bolesti kod dijagnoze *diabetes mellitus et gestatio* bila je ispod 10 godina u 66,7% slučajeva, 10–20 godina u 22,2%, a više od 20 godina u 11,1% slučajeva. Od gestacijskog dijabetesa bolovala su 22 trudnice (70,96%). Dužina trajanja gestacijskog dijabetesa bila je 16,09±2,58 nedelja. Telesna težina ovih trudnica je veća (84,2±8,5) od težine zdravih trudnica (79,6±9,9) što je statistički značajno ( $p<0,05$ ) (**Tabela 1**). Trudnice sa dijabetesom su gojaznije (BMI=28,7) od zdravih trudnica (BMI=27,1). Novorođenčad zdravih majki imala su veću gestacijsku starost (279±4,8) od novorođenčadi majki sa dijabetesom (252±7,2) što je statistički značajno ( $p<0,05$ ) (**Tabela 2**). Novorođenčad zdravih majki u 81,7%, a novorođenčad majki sa dijabetesom u 64,5% slučajeva rođena su između 38. i 40. nedelje gestacijske starosti. Novorođenčad majki sa dijabe-

**Tabela 1.** Karakteristike pacijentkinja**Table 1.** Characteristics of patients

Grupe	Starost trudnica	Telesna masa	Telesna visina	BMI/Body mass index
Group	Maternal age	Body weight (kg)	Body height (cm)	(kg/m <sup>2</sup> )
	X ±SD	X ±SD	X ±SD	X ±SD
I	31,1 ± 7,8	84,2 ± 8,5	171,0 ± 5,9	28,7 ± 4,2
II	29,4 ± 5,2	79,6 ± 9,9	171,2 ± 5,9	27,1 ± 4,7

Telesna masa/Body weight ( $t=2,256$ ;  $p<0,05$ ), Telesna visina/Body height ( $p>0,05$ ), BMI ( $t=2,994$ ;  $p<0,01$ )

**Tabela 2. Karakteristike novorođenčadi****Table 2. Characteristics of newborns**

Grupe Group	Gestacijska starost Gestational age	Telesna masa (TM) Body weight (BW) (kg)	Telesna visina (TV) Body height (BH)(cm)
	X ± SD	X ± SD	X ± SD
I	252 ± 7,2	3423,5 ± 1026,4	49,7 ± 3,9
II	279 ± 4,8	3438,4 ± 564,2	49,4 ± 4,6

Gestacijska starost/gestational age (t=2,254; p<0,05), TM/BW (p>0,05), TV/BH (p>0,05)

tesom bila su teža od 4 000 g u 64,7% slučajeva, a zdravih majki u 35,3% slučajeva.

**Tabela 3. Srčane mane novorođenčadi****Table 3. Cardiovascular anomalies of the newborns**

Grupe/Group	ASD/ASD	VSD/VSD	Traspozicija/Transposition
I	2 6,4%	2 6,4%	1 3,2%
II	2 2,8%	0 0,0%	0 0,0%

p<0,01

Srčane mane dijagnostikovane su kod 5 (16%) novorođenčadi majki sa dijabetesom i kod jednog (1,4%) novorođenčeta zdrave trudnice što je statistički značajna razlika (p<0,01) (Tabela 3). Poremećaji srčanog ritma javljaju se u 8 (25,9%) slučajeva kod novorođenčadi majki sa dijabetesom, a u 11 (15,5%) slučajeva kod novorođenčadi zdravih majki što predstavlja statistički značajnu razliku (p<0,05) (Tabela 4). Tahikardija je najčešći poremećaj srčane akcije novorođenčadi i u ispitivanoj (12,9%) i u kontrolnoj grupi (8,4%) (Tabela 4). Veća incidencija bradikardije (6,4%) i paroksizmalne supraventrikularne tahikardije (PSVT) (6,4%) prisutna je u ispitivanoj nego u kontrolnoj gupi (4,2% vs. 2,8%) (Tabela 4).

**Tabela 4. Bradikardija, tahikardija i paroksizmalna supraventrikularna tahikardija (PSVT) novorođenčadi****Table 4. Bradycardia, tachycardia and tachycardia paroxysmalis supraventricularis (PSVT) of the newborns**

Grupe/Group	Bradikardija/Bradycardia	Tahikardija/Tachycardia	PSVT/PSVT
I	2 6,4%	4 12,9%	2 6,4%
II	3 4,2%	6 8,4%	2 2,8%

p<0,05

Respiratorni distres sindrom kao najteži poremećaj respiratorne funkcije imalo je 7 (22,6%) novorođenčadi majki sa dijabetesom i 2 (2,8%) novorođenčeta zdravih majki što je statistički visoko značajno (p<0,01) (Tabela 5). Tenzitornu tahipneju i RD imalo je 4 (12,9%) i 4 (12,9%) novorođenčeta u ispitivanoj, a u kontrolnoj grupi taj broj je bio 2 (2,8%) i 2 (2,8%) što znači da su respiratorni poremećaji dijagnostikovani u 48,4% novorođenčadi majki sa dijabetesom i 12,6% novorođenčadi zdravih trudnica, razlika je visoko statistički značajna (p<0,01) (Tabela 5). Novorođenčad majki sa dijabetesom imala su potrebu za dodanim kiseonikom u 32,8% slučajeva, a novorođenčad zdravih majki u 19,7%. U jedinicu intenzivne nege zbog respiratornih poremećaja hospitalizovano je ukupno 13 novorođenčadi u ispitivanoj i 14 u kontrolnoj gupi, od toga je meha-

ničku ventilaciju zahtevalo troje, odnosno nijedno novorođenče kontrolne grupe. Rezultati naših hematoloških i biohemijskih analiza ukazuju da su novorođenčad majki sa dijabetesom rođena sa policitemijom (5,2±0,65) sa visokom koncentracijom hemoglobina (200,71±6,75) i imaju niže prosečne vrednosti nivoa glukoze (2,91±0,51), kalcijuma (2,18±0,59) i magnezijuma (0,65±0,17) i veću vrednost nivoa bilirubina (209,71±56,66), sa visokom incidencijom novorođenčadi sa hipoglikemijom, hipokalcemijom i hipomagnezinemijom. Rezultati mikrobioloških i imunoloških analiza nisu pokazali statističku značajnost između ispitivanih grupa.

Peripartalno nije umrlo nijedno novorođenče ni iz jedne ispitivane grupe.

**Tabela 5. Tranzitorna tahipnea, respiratorni distres i respiratorni distres sindrom novorođenčadi****Table 5. Transient tachypnea, respiratory distress and respiratory distress syndrome of the newborns**

Grupe/Group	Tranzitorna tahipnea/Transient tachypnea	RD/RD	RDS/RDS
I	4 12,9%	4 2,9% * 7	22,6%
II	2 2,8%	2 2,8% * 2	2,8%

\*p<0,01

## Diskusija

Sva eksperimentalna i klinička ispitivanja upućuju na štetno delovanje hiperglikemičkih stanja majki, naročito u organogenezi. Po podacima koje je dobio Reece [11] učestalost malformacija novorođenčadi trudnica sa dijabetesom i sa vaskulopatijama je 6,8% u odnosu na 1,6% malformacija kod trudnica obolelih od dijabetesa bez promena na krvnim sudovima. Moldsted-Pedersen i saradnici [14] navode da je incidencija kongenitalnih mana novorođenčadi povećana za 3-4 puta kod majki sa dijabetesom. Učestalost je veća kod majki koje imaju vaskulopatije. Po Đelmišu i saradnicima, učestalost malformacija u Hrvatskoj je manja od 3% u poslednjih 5 godina zbog dobro organizovane prekonceptijske regulacije glikemije i perinatalne obrade. Povećana učestalost kongenitalnih anomalija kardiovaskularnog sistema je opšteprihvaćena bez obzira da li se radi o dijabetesu pre trudnoće ili o gestacijskom dijabetesu [10,11]. Ehokardiografija fetusa je neophodna i sastavni je deo ultrazvučne dijagnostike kod trudnica. Svaki pregled srca mora da sačinjava presek sve četiri šupljine: oba atrijuma, oba ventrikula, interatrijalne i interventrikularne pregrade. Obavezan je i pregled ušća aorte i pulmonalne arterije, kao i srčanih zalistaka [15]. Kada se hiperglikemija javi u toku trećeg trimestra (gestacijski dijabetes) povećan je rizik od poremećaja funkcije srca zbog hipertrofije miokarda. Tada može doći do razvoja kongestivne bolesti srca što se manifestuje kao respiratorni distres sindrom, tahipnea i tahikardija. Weber [16] u svojoj studiji navodi da se povećano srce i hipertrofija ventrikula i septuma nalazi i kod novorođenčadi čije su majke imale dobru metaboličku kontrolu. Kod naših ispitivanih učestalost kongenitalnih malformacija kardiovaskularnog sistema novorođenčadi je 16,12% i to u 6,4% ASD; 6,4% VSD i 3,2% traspoziciju velikih krv-

nih sudova. Poremećaji srčanog ritma (bradikardija, tahikardija i PSVT) javili su se kod 25,5% novorođenčadi čije su majke imale gestacijski dijabetes. Respiratorne poremećaje ima 40% novorođenčadi majki sa dijabetesom. Razlog je svakako nedostatak surfaktanta zbog hiperinsulinizma fetusa. U sintezi surfaktanta insulin je antagonist kortizola. Pretpostavlja se da blokira ili smanjuje plućne glikokortikoidne receptore i inhibira ključne enzime u sintezi fosfolipida. Pošto surfaktant nastaje kasno u gestaciji, RDS je najčešće bolest prevremeno rođene dece. Javlja se kod 15-20% rođenih između 32. i 36. gestacijske nedelje trudnoće, a kod dece male telesne mase i gestacijske starosti i do 72% [4]. Hrvatski autori navode da je još uvek visok procenat respiratornih poremećaja kod novorođenčadi majki sa dijabetesom, iako je taj procenat znatno niži zahvaljujući dugogodišnjem radu i iskustvu sa ovim trudnicama. Praćenjem 344 novorođenčeta majki sa dijabetesom rezultati pokazuju da je od respiratornih poremećaja, TTN ili sindrom vlažnih pluća zastupljena kod 3-8,4%, a RDS kod 9,6% novorođenčadi. Američki autori [17] navode u svojim ispitivanjima da se TTN i RD javili kod 6,9% novorođenčadi, dok je RDS bio prisutan kod 22,6% novorođenčadi. Naši rezultati pokazuju da je TTN imalo 12,9% novorođenčadi, RD 12,9%, a RDS 22,6% novorođenčadi, što pokazuje veći procenat u odnosu na druge

autore. Incidencija šećerne bolesti poslednjih decenija je u permanentnom porastu. Broj trudnica sa poremećajem homeostaze svake godine je sve veći i veći, te i porred bolje i sveobuhvatnije kontrole u trudnoći, kardiorespiratorni poremećaji i kongenitalne anomalije novorođenčadi trudnica sa dijabetesom i danas su vodeći uzroci morbiditeta i mortaliteta ovih novorođenčadi, što potvrđuju i podaci izneti u literaturi tokom prve decenije 21. veka [16-18]. Novorođenče trudnice sa dijabetesom je visoko ugroženo novorođenče koje zahteva stručnu i specijalizovanu intenzivnu negu i pažnju neposredno po rođenju. Naš rad potvrđuje aktuelnost i kompleksnost patologije novorođenčadi i šećerne bolesti majke.

### Zaključak

Kongenitalne mane kardiovaskularnog sistema kod novorođenčadi majki sa dijabetesom bile su češće u odnosu na decu zdravih majki i javile su se u 16,12% slučajeva, što je oko 8 puta češće u odnosu na novorođenčad zdravih majki. Respiratorni poremećaji (respiratorni distress, tranzitorna tahipnea, respiratorni distress sindrom) javili su se kod novorođenčadi trudnica sa dijabetesom 6-8 puta češće u odnosu na novorođenčad zdravih majki.

### Literatura

1. Avery ME, Gatewood OB, Brumley G. Transient tachypnea of the newborn. *Am J Dis Child* 1996;111:380.
2. Boney CM, Verma T, Turcker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;115(3): 290-6.
3. Barnes-Powell LL. Infants of diabetic mothers: the effects of hyperglycemia on the fetus and neonate. *Neonate Netw* 2007;26(5): 283-90.
4. Ramadani R. Akutni respiratorni distress sindrom u neonatnom periodu. XVI jugoslovenski pedijatrijski dani. Niš: Udruženje pedijatara Srbije; 1997.
5. Reid L. The embryology of the lung. Ciba foundation symposium "Development of the lung". Boston: Little Brown and Company; 1967.
6. Thibeault P, Hall F. Post asphyxial lung disease in newborn infants with severe perinatal acidosis. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:393-9.
7. Berry D, Jobe A, Ikegami M. Pulmonary effects of acute perinatal asphyxia in ventilated premature lungs. *J Appl Physiol* 1988;65: 26-33.
8. Kjos S, Walter F. Prevalence and etiology of respiratory distress in infants of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163: 898-903.
9. Sadler TW, Denno KM, Hunter ES. Effects of altered maternal metabolism during gastrulation and neurulation stages of development. *Ann N Y Acad Sci* 1993;678:48.
10. Starčević V, Đelmiš J, Ivanišević M, Mayer D. The effect of glycaemia on early embryonic development in diabetic pregnancies. *Prenat Neonat Med* 2001;6:208-13.
11. Reece EA, Pinter E, Homko C. The yolk sac theory. Closing the circle why diabetes associated malformations occur. *J Soc Gynecol Invest* 1994;1:3-13.
12. WHO. Expert Committee on Diabetes Mellitus. 2nd report. WHO Tech Rep Ser 1986;646:113-35.
13. Report of the FIGO sub-committee on perinatal epidemiology and health statistics following a workshop in Cairo. *Int J Gynecol Obstet* 1986;24:483-87.
14. Molsted Pedersen L, Tygstrups I, Pedersen J. Congenital malformations in newborn infants of diabetic women, correlation diabetic vascular complications. *Lancet* 1964;1:1124.
15. Wigton TR, Sabbagha RE, Tamura RK, Cohen L, Minoque JP. Strasburger sonographic diagnosis of congenital heart disease, comparison between the four chamber view and multiple cardiac views. *Obstet Gynecol* 1993;82:219-24.
16. Weber HS, Copel JA, Reece EA, Green J, Kleinman CS. Cardiac growth in fetuses of diabetic mothers with good metabolic control. *J Pediatr* 1991;118(1):103-7.
17. Prodhom LS, Ruth BHL, Cherry JE, Drorbaugh JP, Hubbel JR, Smith CA. Adjustment of ventilation, intrapulmonary gas exchange and acid-base balance during the first day of life. Normal values in well infants of diabetic mothers. *Pediatrics* 1964;33:682-93.
18. McElvy SS, Miodovnik M, Rosenn B, et al. A focused pre-conceptual and early pregnancy program in women with type 1 diabetes reduces perinatal mortality and malformation rates to general population levels. *J Matern Fetal Med* 2000;9(1):14-20.

### Summary

#### Introduction

The aim of the paper is to examine the incidence and the rate of cardio respiratory disorders in mothers of newborns with diabetes mellitus in pregnancy as well as their influence on the perinatal outcome.

#### Material and methods

A prospective and random study included 102 newborns, 31 newborns of mothers with glucose homeostasis disorder (group I) and 71 newborns of healthy mothers (group II). The average age, body height, body weight, body mass index, parity and illness duration of the pregnant women were recorded as well as the delivery method. Every newborn underwent physical examination in order to determine the Apgar score, body weight and length. Electrocardiogram, brain ultrasound and the basic hematology biochemical and microbiological analysis were done as well.

**Key words:** Respiration Disorders; Heart Defects, Congenital; Incidence; Infant, Newborn; Pregnancy in Diabetics; Diabetes Mellitus; Pregnancy; Pregnancy Outcome

Rad je primljen 7. XI 2010.

Prihvaćen za štampu 11. IV 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:9-10:552-556.

#### Results

The average weight and obesity incidence were higher in diabetic women than in the control group and their newborns were heavier and of lower gestational age. Heart failures were diagnosed in 5 (16.12%) newborns of diabetic mothers and in 1 (1.4%) of a healthy pregnant woman ( $p < 0.01$ ). Respiratory disorders were diagnosed in 48.4% of newborns of diabetic mothers and 12.64% of healthy mothers ( $p < 0.01$ ). Additional oxygen was needed by 42% of newborns of diabetic mothers and 19.7% of newborns of healthy mothers.

#### Conclusion

Congenital anomalies of cardiovascular system and respiratory disorders were 6-8 times more frequent in newborns of diabetic mothers than in newborns of healthy mothers.

## PRETHODNA SAOPŠTENJA *PRELIMINARY REPORTS*

Zdravstveni centar, Gornji Milanovac<sup>1</sup>  
Medicinski fakultet, Kragujevac  
Katedra za fiziologiju<sup>2</sup>  
Katedra za internu medicinu<sup>3</sup>  
Klinički centar „Kragujevac”, Kragujevac  
Odeljenje za hematologiju, Interna klinika<sup>3</sup>

Prethodno saopštenje  
*Preliminary report*  
UDK 616.12-092:616.155.2  
DOI: 10.2298/MPNS1112557K

### FON VILEBRANDOV FAKTOR - MESTO I ULOGA U AKUTNOM KORONARNOM SINDROMU

*PLACE AND ROLE OF VON WILLEBRAND FACTOR IN ACUTE CORONARY SYNDROMES*

Zoran KOPRIVICA<sup>1</sup>, Dušica ĐORĐEVIĆ<sup>2</sup>, Vladimir ŽIVKOVIĆ<sup>2</sup>, Milena VULETIĆ<sup>2</sup>,  
Nebojša ANDELKOVIĆ<sup>3</sup> i Vladimir JAKOVLJEVIĆ<sup>2</sup>

**Sažetak** – Napredak u razumevanju patofiziologije akutnog koronarnog sindroma doveo je do pronalazjenja niza biomarkera za dijagnozu, procenu rizika, terapeutsko odlučivanje i procenu kliničkih ishoda, međutim još uvek postoji potreba za razvojem ranog markera koji pouzdano može da dokaže ili isključi postojanje akutnog koronarnog sindroma. Cilj našeg istraživanja bio je ispitivanje vrednosti Fon Vilebrandovog faktora kao mogućeg markera nekroze miokarda u ranoj dijagnostici akutnog koronarnog sindroma. Prvog dana od verifikovanja bolesti, 115 sukcesivno primljenih pacijenata sa dijagnozom akutnog koronarnog sindroma podvrgnuto je uzimanju uzoraka krvi radi određivanja vrednosti Fon Vilebrandovog faktora antigena i Fon Vilebrandovog faktora aktivnosti. Rezultati studije jasno pokazuju da bolesnici imaju značajno povišene vrednosti oba parametra u odnosu na kontrolne vrednosti i da Fon Vilebrandov faktor predstavlja izuzetno senzitivni i specifičan marker, koji korelira sa stepenom nekroze miokarda i kliničkom slikom. Ove rezultate bi trebalo potvrditi daljim istraživanjima u multicentričnim studijama na većem broju bolesnika.

**Cljučne reči:** von Willebrand faktor; Akutni koronarni sindrom, Biomarker

#### Uvod

Disfunkcija endotela i gubitak njegove zaštitne uloge predstavljaju početnu stepenicu u nizu patoloških reakcija koje se završavaju stvaranjem tromba, koji uz spazam dovodi do delimične ili potpune okluzije koronarne arterije i prestanka cirkulacije u određenom delu miokarda [1]. Kardiospecifični enzim kreatin kinaza MB (CK-MB, CK-MB maseni) i/ili troponin predstavljaju dobro poznate biohemijske markere za postavljanje dijagnoze definitivne lezije miokarda, međutim ovi markeri nisu strogo specifični jer se njihove povišene vrednosti sreću i u nizu različitih stanja koja nisu povezana sa akutnom koronarnom bolešću [2,3]. Uzimajući u obzir ključnu ulogu Fon Vilebrandovog (Von Willebrand) faktora (vWf) u formiranju arterijskog tromba, ovaj marker privukao je značajno interesovanje istraživača kao novi prediktor kardiovaskularnih oboljenja [4,5]. Kako je akutni koronarni sindrom obeležen visokim vrednostima vWf-a [6,7], mnogi autori uputili su na mogućnost postojanja povezanosti plazmatskih nivoa vWf-a s rizikom od razvoja vaskularnih incidenata i predložili koncentraciju vWf-a u plazmi kao nezavisni kardiovaskularni faktor rizika [8,9]. Iako veliki broj studija ukazuje na prognostičku vrednost vWf-a, još uvek je dug put do uključivanja ovog biomarkera kao kardiovaskularnog prediktora u rutinsku kliničku praksu [5].

Cilj našeg istraživanja bio je ispitivanje vrednosti vWf, kroz ekspresiju antigena za vWf (vWfAg) i njegove aktivnosti (vWfAct), kao mogućeg markera nekroze miokarda u ranoj dijagnostici akutnog koronarnog sindroma (AKS) odnosno mogućeg novog prediktorskog biomarkera u AKS.

#### Materijal i metode

Istraživanje je sprovedeno na 115 pacijenata Koronarne jedinice Klinike za kardiologiju Kliničkog centra u Kragujevcu lečenih u periodu od decembra 2009. do maja 2010. godine i 40 ispitanika regrutovanih iz reda medicinskog osoblja koji su činili kontrolnu grupu (**Tabela 1**). Uslov za ulazak ispitanika u kontrolnu grupu bio je da su bili slične strukture po godinama i polu, kao i pacijenti Koronarne jedinice Klinike za kardiologiju, kao i da nisu u svojoj ličnoj anamnezi imali prethodnu istoriju akutnog koronarnog sindroma. Svi bolesnici u ispitivanoj grupi ispunjavali su kriterijume za akutni koronarni sindrom [10]: 1) bol u grudima koji je trajao duže od 20 minuta i nije prolazio na ranije ustanovljenu terapiju i na aplikaciju nitroglicerina sublingvalno, 2) elektrokardiografske promene, 3) promene aktivnosti kardiospecifičnih enzima (CK, CK-MB), kao i Troponina T i I. Istraživanje je odobrio Etički komitet KC „Kragujevac”.



**Skraćenice**

vWf	– Fon Vilebrandov faktor
vWfAg	– antigen za Fon Vilebrandov faktor
vWfAct	– aktivnost Fon Vilebrandovog faktora
AKS	– akutni koronarni sindrom
ROC	– receiver operating characteristic curve

Vrednosti vWfAg i vWfAct su određivane uz pomoć komercijalnog kita (HemosIL 0020004700 and 0020002300) na aparatu ACL ELIT PRO (*Instrumentation Laboratory*, Bedford, MA, USA) i to imunoturbidimetrijskom metodom za kvantifikaciju određivane vrednosti istih, ocenom stepena aglutinacije. Opseg referentnih vrednosti vWfAg iznosi 61,3–158%, a vWfAct 48,8–163%.

Dobijeni rezultati su statistički obrađivani  $\chi^2$  testom, a nakon toga prikazani tabelarno i preko receiver operating characteristic curve (ROC) krive.

**Rezultati**

Demografske karakteristike ispitivanih grupa date su u **Tabeli 1**.

**Tabela 1.** Demografske karakteristike ispitivanih grupa  
**Table 1.** Demographic characteristics of the study groups

Parametar <i>Parameters</i>	Pacijenti sa AKS <i>Patients with ACS</i>	Kontrole <i>Controls</i>	Značajnost <i>Significance</i>
Broj pacijenata (n) <i>Number of patients (n)</i>	115	40	p=0,000*
Pol (muški/ženski) <i>Sex (male/female)</i>	74/41	26/14	p>0,05
Starost (X±SD godina) <i>Age (X±SD years)</i>	67±8	65±3	P>0,05

Od 115 bolesnika sa dijagnozom AKS, kod 64 pacijenata dijagnostikovao je infarkt sa elevacijom ST-segmenta (STEMI), kod 39 pacijenata infarkt bez elevacije ST-segmenta (NSTEMI) i kod 12 pacijenata nestabilna angina pectoris (APNS).

**Tabela 2.** Učestalost povišenih vrednosti vWfAg i vWfAct u ispitivanim grupama

**Table 2.** Frequency of elevated levels of vWfAg and vWfAct in the study groups

Posmatrani parametar n (%) <i>Parameter n (%)</i>	Grupa/Group <i>AKS/ACS patients</i>	Kontrola/Controls <i>Controls</i>	Značajnost <i>Significance</i>
Povišene vrednosti vWfAg Elevated values	99 (86,1%)	0 (0%)	p=0,000*
vWfAg Normalne vrednosti Normal values	16 (13,9%)	40 (100%)	
Povišene vrednosti vWfAct Elevated values	62 (53,9%)	1 (2,5%)	p=0,000*
vWfAct Normalne vrednosti Normal values	53 (46,1%)	39 (97,5%)	

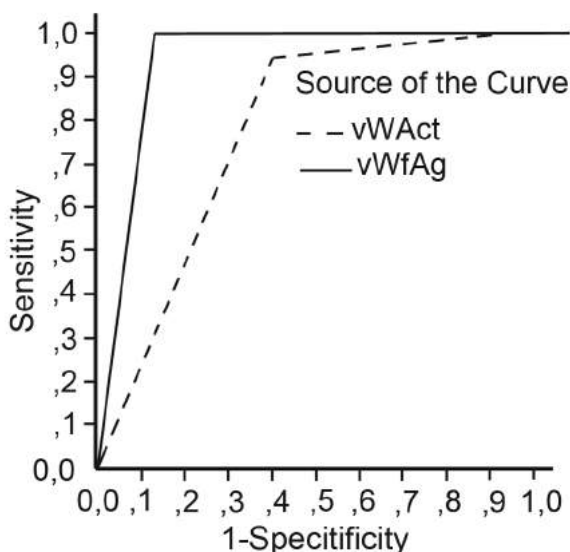
AKS – Akutni koronarni sindrom/ACS – Acute coronary syndrome, vWfAg – antigen za Fon Vilebrandov faktor/vWfAg – von Willebrand factor antigen, vWfAct – aktivnost Fon Vilebrandovog faktora/vWfAct – von Willebrand factor activity

Na osnovu podataka prikazanih u **Tabeli 2** izračunata je senzitivnost vWfAg i vWfAct, kao pokazatelj mogućnosti testa da otkrije obolele ispitanike i speci-

fičnost vWfAg i vWfAct, kao pokazatelj mogućnosti testa da izdvoji zdrave ispitanike. Senzitivnost povišenih vrednosti vWfAg, kao metode za potvrđivanje postojanja AKS bila je 86%, a specifičnost 100%. Senzitivnost pozitivnog nalaza vWfAct iznosila je 53,9% a specifičnost 97,5%.

Učestalost pojavljivanja povišenih vrednosti vWfAg i vWfAct statistički značajno se razlikovala između ispitanika u kontrolnoj grupi i grupi sa AKS ( $\chi^2$  test, p=0,000).

ROC kriva (**Grafikon 1**) predstavlja odnos između senzitivnosti i specifičnosti i pokazuje diskriminatornu sposobnost testa. ROC kriva koja leži više levo i gore ide u prilog boljem testu.



**Grafikon 1.** ROC kriva - diskriminatorna sposobnost testa (vWfAg i vWfAct)

**Graph 1.** ROC curve – discriminating ability of the test (vWfAg i vWfAct)

**Diskusija**

Klasični srčani biomarkeri, kao što su mioglobin, troponin T ili I i kreatin kinaza MB, imaju slabu osjetljivost, zavisno od proteklog razdoblja od početka simptoma do prezentacije, trajanja i veličine ishemijske. Iako serijsko ispitivanje tih srčanih biomarkera može poboljšati otkrivanje nekroze miokarda, još uvek postoji potreba za razvojem ranog markera koji pouzdano može dokazati ili isključiti postojanje AKS [11].

Među brojnim plazmatskim endotelnim markerima vWF se ističe kao jedini koji se ne sintetise indukovano nekim stresorom, već se u slučaju nadražaja endotela naglo izlučuje iz svojih depoa [12]. Spiel sa saradnicima u svom radu navodi ključnu ulogu vWf u agregaciji trombocita na mestima izraženog shear stresa. Postoje razni dokazi da vWf nije samo marker, nego i važan učesnik u patogenezi infarkta miokarda, čime se potencira i važnost ciljanih terapijskih intervencija vWf [4]. Upravo zato smo našu pažnju koncentrisali na ispitivanje vrednosti vWf u AKS, a s obzirom na njegovu

građu, depoe, pojavljivanje i ulogu u aterotrombotskom procesu. Povod za to nam daju već sadašnja saznanja da su aktuelno prihvaćeni markeri, Troponin T i I, pojavljuju i u drugim nekronarnim i nesrčanim oboljenjima, dok je koncentracija vWf ekskluzivni marker oštećenja endotela.

Naši rezultati jasno pokazuju da je dinamika koncentracije vWf, kao i aktivnosti vWf antigena kod bolesnika sa AKS izrazito povišena u odnosu na kontrolne vrednosti i da predstavlja izuzetno senzitivni i specifičan marker, koji korelira sa stepenom nekroze miokarda i kliničkom slikom. Ovi rezultati u saglasnosti su sa nekim ranijim istraživanjima [13]. Preliminarno proučavanje senzitivnosti ovog markera u odeljenju intenzivne nege pokazalo je da se

povišen nivo vWf-a pojavljuje znatno pre drugih, tradicionalnih markera srčane nekroze [13]. Senzitivnost vWf na prijemu bolesnika u koronarnu jedinicu bila je > 90%. Ovi rezultati osvetljavaju vWf kao marker za identifikaciju osoba sa visokim rizikom od fatalnih kardiovaskularnih događaja.

### Zaključak

Naša studija ukazuje da je Von Willebrandov faktor visokospecifičan i senzitivni marker nekroze kardiomiocita, što bi trebalo potvrditi daljnim istraživanjima u multicentričnim studijama na većem broju bolesnika.

### Literatura

1. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
2. Korff S, Katus HA, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart* 2006;92(7):987-93.
3. Panteghini M. Role and importance of biochemical markers in clinical cardiology. *Eur Heart J* 2004;25(14):1187-96.
4. Spiel AO, Gilbert JC, Jilma B. Von Willebrand factor in cardiovascular disease: focus on acute coronary syndromes. *Circulation* 2008;117(11):1449-59.
5. Vischer UM. Von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost* 2006;4(6):1186-93.
6. Lee KW, Lip GY, Tayebjee M, Foster W, Blann AD. Circulating endothelial cells, von Willebrand factor, interleukin-6, and prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Blood* 2005;105:526-32.
7. Sakai H, Goto S, Kim JY, Aoki N, Abe S, Ichikawa N, et al. Plasma concentration of von Willebrand factor in acute myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2000;84:204-9.
8. Blann AD. Plasma von Willebrand factor, thrombosis, and the endothelium: the first 30 years. *Thromb Haemost* 2006;95:49-55.
9. Whincup PH, Danesh J, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Von Willebrand factor and coronary heart disease. *Eur Heart J* 2002;23:1764-70.
10. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. *Mayo Clin Proc* 2009;84(10):917-38.
11. Loria V, Dato I, De Maria GL, Biasucci LM. Markers of acute coronary syndrome in emergency room. *Minerva Med* 2008;99(5):497-517.
12. Balen S, Ružić A, Mirat J, Peršić V. Exercise induced von Willebrand factor release: new model for routine endothelial testing. *Med Hypotheses* 2007;69:1320-2.
13. Loria V, Leo M, Biasillo G, Dato I, Biasucci LM. Biomarkers in acute coronary syndrome. *Biomark Insights* 2008;3:453-68.

### Summary

#### Introduction

Advanced understanding of the pathophysiology of ACS has led to the marked increase in development of biomarkers for diagnosis, risk stratification, therapeutic decision-making, and assessment of clinical outcomes, but there is still a need for a marker that could verify or exclude the existence of acute coronary syndrome as early as possible. The aim of our study was to assess the value of von Willebrand factor as a potential marker of heart necrosis in early diagnosis of acute coronary syndrome.

#### Material and methods

One hundred fifteen patients were taken a blood sample on the first day after being diagnosed to have an acute coronary syn-

drome in order to determine the values of their von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor activity.

#### Results and discussion

The results of the study clearly showed that patients had significantly elevated both these parameters compared to the reference values and controls, and that von Willebrand factor represented a highly sensitive and specific marker which correlated with the degree of necrosis and clinical picture.

#### Conclusion

These results should be confirmed by further multi-center investigations performed on a higher number of participants.

**Key words:** Von Willebrand factor; Acute coronary syndromes, Biomarker

Rad je primljen 18. V 2011.

Prihvaćen za štampu 18. VI 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:11-12:557-559.

Izvinjavamo se što je u radu pod naslovom „Zastupljenost vankomicin rezistentnih enterokoka izolovanih iz hemokultura u periodu 2008-2010. godine“ objavljenom u dvobroju 9-10/2011 na strani 481 izostavljeno ime drugog autora dr Deane Medić.

Do ovog propusta došlo je nenamernom greškom prvog autora prilikom dostavljanja elektronske forme rada za štampu.

## PREGLEDNI ČLANCI

### REVIEW ARTICLES

KBC „Dr Dragiša Mišović – Dedinje”, Beograd  
 Laboratorija za mikrobiologiju pri Službi za laboratorijsku dijagnostiku<sup>1</sup>  
 Medicinski fakultet, Beograd, Institut za mikrobiologiju i imunologiju<sup>2</sup>  
 KBC „Zvezdara”, Beograd, Kliničko odeljenje urologije<sup>3</sup>

Pregledni članci  
 Review article  
 UDK 616.98-097:579.882  
 DOI: 10.2298/MPNS1112561V

## BIOLOGIJA I INTRACELULARNO PREŽIVLJAVANJE HLAMIDIJA

### BIOLOGY AND INTRACELLULAR LIFE OF CHLAMYDIA

Maja VIVODA<sup>1</sup>, Ivana ĆIRKOVIĆ<sup>2</sup>, Đorđe ALEKSIĆ<sup>3</sup>, Lazar RANIN<sup>2</sup> i Slobodanka ĐUKIĆ<sup>2</sup>

**Sažetak** – Hlamidije su Gram-negativne obligatorno intracelularne bakterije. Razvojni ciklus hlamidija je specifičan i razlikuje se u odnosu na ostale bakterijske vrste. Hlamidije se javljaju u dva morfološka oblika: elementarno telo i retikularno telo. Elementarno i retikularno telo predstavljaju evolutivne forme adaptacije hlamidija na ekstracelularne i intracelularne uslove života. Održavanje hlamidija u morfološki atipičnoj formi duže vreme, koje se javlja kao odgovor na egzogene faktore, ukazuje na prirodnu sposobnost ovih bakterija da perzistiraju intracelularno. Perzistencija podrazumeva dugotrajnu asocijaciju hlamidije i ćelije domaćina, pri čemu ne mora da dođe do klinički manifestne bolesti. Hlamidije indukuju lučenje interferona  $\gamma$ . Velike koncentracije interferona  $\gamma$  potpuno inhibiraju razvoj hlamidija, a male koncentracije indukuju razvoj morfološki aberantnih oblika. Perzistentni oblici hlamidija nisu samo morfološki atipični, već pokazuju i redukovanu sintezu glavnog proteina spoljašnje membrane, a povećanu sintezu hlamidijalnog stres-proteina od 60 kDa. Infekcije hlamidijom su često bez simptoma, ali mogu da dovedu do ozbiljnih posledica.

**Ključne reči:** Hlamidija; Ćelije + mikrobiologija; Interferon gama; Bakterijski proteini; Proteini membrane; Infekcije hlamidijom + imunologija

#### Opšte osobine hlamidija

Hlamidije su Gram-negativne, nepokretne, bakterije, sferičnog oblika, prečnika 0,2-1,5  $\mu$ m. Najvažnija karakteristika je da su striktno intracelularne bakterije, koje se razmnožavaju jedino unutar membranom oivičene vakuole u citoplazmi ćelije domaćina, putem jedinstvenog razvojnog ciklusa. Prema najnovijoj klasifikaciji, red *Chlamydiales* obuhvata samo jednu porodicu *Chlamydiaceae*, unutar koje se nalaze dva roda: rod *Chlamydophila* i rod *Chlamydia*. [1]. U rodu *Chlamydophila* za humanu patologiju su značajne vrste *Chlamydophila psittaci* i *Chlamydophila pneumoniae*. U rodu *Chlamydia* jedina vrsta značajna za humanu medicinu je *Chlamydia trachomatis*.

#### Građa bakterijske ćelije

Ćelijski zid hlamidija se sastoji iz spoljašnje i unutrašnje membrane, što je karakteristika Gram-negativnih bakterija. Za razliku od njih, hlamidije u svom ćelijskom zidu nemaju peptidoglikan, iako imaju penicilin-vezujuće proteine [2]. Donedavno, jedini dokazani protein ćelijskog zida bio je glavni protein spoljašnje membrane (engl. *major outer membrane protein*, MOMP) [3]. Kod svih sojeva MOMP se sastoji od četiri serološki varijabilna antigena [4,5] koji imaju tendenciju da budu površinski izloženi, tako da je MOMP imunodominantan antigen. Smatra se da MOMP ima najveću ulogu u adherenciji hlamidija za ćeliju domaćina [6]. Antitela na površinski ekspon-

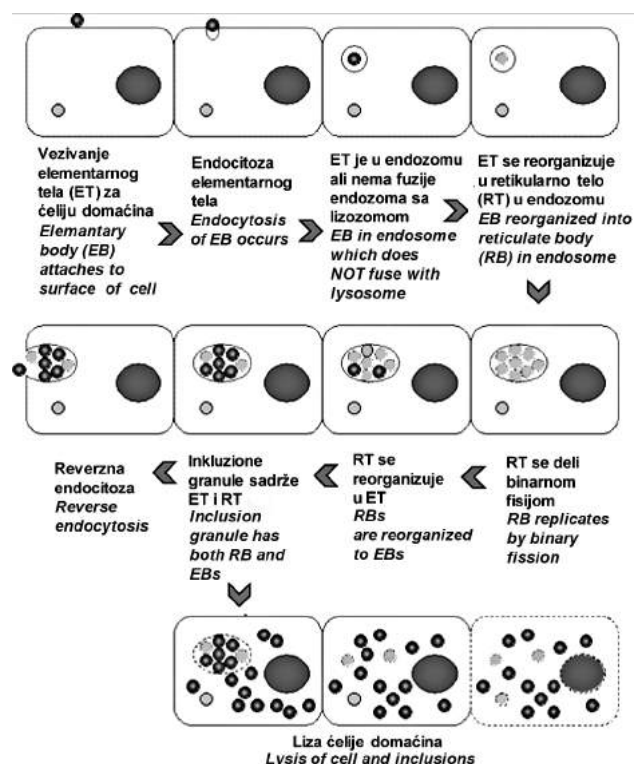
irane epitope MOMP imaju protektivnu ulogu i pasivno neutrališu infektivnost ove bakterije *in vitro* [7]. Drugi značajan protein je polimorfni protein spoljašnje membrane (engl. *polymorphic outer membrane protein*, POMP). Nije sasvim jasno da li su POMP proteini kasne faze ili su konstitutivno ekspimirani slično MOMP [8]. Dva proteina ćelijskog zida bogata cisteinom, označena kao OmcA i OmcB, jesu lipoproteini slični onima koji se nalaze u ćelijskom zidu Gram-negativnih bakterija [9]. Stres protein 70 (engl. *heat shock protein 70-hsp70*), poznat još pod nazivom DnaK, nalazi se u spoljašnjoj membrani hlamidijalnog elementarnog tela [10]. Interakcija elementarnog tela sa ćelijom domaćina dovodi do ekspresije hsp70, koji ima ulogu u adherenciji ove bakterije za receptor na ciljnoj ćeliji [10]. Elektronskom mikroskopijom uočene su posebne strukture na površini hlamidija, izraštaji slični šiljcima (engl. *spikelike*) [11]. Oni služe kao kanali između bakterije i ćelije domaćina. Ostale proteine spoljašnje membrane čine glikoproteini koji se vezuju za lektin. Njihova moguća uloga je u adherenciji za ćeliju domaćina [12]. Hlamidije imaju zajednički grupni antigen lipopolisaharid (LPS), koji je sličan LPS drugih Gram-negativnih bakterija [13]. Pokazana je mogućnost oslobađanja LPS iz hlamidije koja se nalazi u inkluzionom telu u inkluzijsku membranu, citoplazmu i površinu ćelije domaćina, kao i u okolne inficirane ćelije [14]. Takvo oslobađanje bi moglo da ima uticaj na patogenezu hlamidijalnih infekcija i izloženosti inficirane ćelije imunom sistemu domaćina.

**Skraćenice**

- MOMP – glavni protein spoljašnje membrane (engl. *major outer membrane protein*)  
 POMP – polimorfni protein spoljašnje membrane (engl. *polymorphic outer membrane protein*)  
 LPS – lipopolisaharid  
 ET – elementarno telo  
 RT – retikularno telo  
 GAG – glukozaminoglikan  
 IFN – interferon  
 hsp – *heat shock protein* – stres protein

**Razvojni ciklus hlamidija**

Hlamidije se javljaju u dva morfološka oblika: elementarno telo (ET) i retikularno telo (RT). Elementarno telo i retikularno telo predstavljaju evolutivne forme adaptacije hlamidija na ekstracelularne i intracelularne uslove života. Elementarno telo, veličine 250–350 nm, je infektivna, ekstracelularna, transportna forma odgovorna za vezivanje i ulazak u ćeliju domaćina. [15]. ET ima rigidan ćelijski zid, čiju čvrstinu ostvaruju brojne, većinom disulfidne veze između MOMP i dva cisteinom bogata proteina od 60 kDa i 12 kDa. Strukturni rigiditet ET obezbeđuje otpornost prema faktorima spoljašnje sredine, što mu omogućava preživljavanje u ekstracelularnom prostoru. Retikularno telo, veličine 500–1000 nm, neinfektivna je, intracelularna, metabolički aktivna, reproduktivna forma, koja ima sposobnost sinteze DNK, RNK i proteina. Ćelijski zid RT nema čvrstinu ćelijskog zida ET i ne može preživeti izvan ćelije domaćina [16]. Infektivni ciklus započinje kada ET dođe u kontakt sa površinom ćelije domaćina (**Shema 1**). Veliki broj hlamidijalnih proteina (MOMP, OmcB, cisteinom bogati proteini) deluju kao adhezini. Priljubljanje zavisi od dvovalentnih katjona (Ca, Mg, Mn), koji bi trebalo da neutrališu negativno površinsko naelektrisanje i domaćina i bakterije, a odvija se preko glukozaminoglikana (GAG) koji predstavlja „most” između receptora na bakteriji i receptora na ćeliji domaćina [17]. Opisana su dva načina ulaska hlamidija u ćeliju domaćina: endocitoza posredovana receptorom i mikrofilament-zavisna fagocitoza [18]. Endocitozne vezikule u kojima se nalazi ET vezane su sa klatrinom. Klatrin formira gust proteinski sloj sa citoplazmatske strane invaginirane membrane i povećava efikasnost endocitoze [19]. Nakon ulaska u ćeliju ne dolazi do fuzije endozoma koji sadrže ET sa ćelijskim lizozomima. Sekretorni aparat tip III predstavlja nedavno prepoznat mehanizam patogenosti koji omogućava bakterijama da sekretuju i ubacuju specifične proteine u citoplazmu ćelija domaćina [20]. Ovi ubačeni proteini remete mehanizme transdukcije signala ćelije domaćina i raspored citoskeleta, što dovodi do toga da epitelne ćelije otpočinu endocitozu bakterije ili uginuće specijalizovanih fagocita. Metabolički inertno ET podleže morfološkim promenama i reorganizuje se u veće RT, što se dešava tokom prva dva sata nakon ulaska u ćeliju domaćina. Ovu fazu karakterišu disperzija kondenzovane strukture nukleotida da bi se oslobodio hromatin za sve intenzivniji proces transkripcije i gubitak infektivnosti. RT je metabolički aktivno, deli se binarnom deobom unutar endozoma i označava se kao



**Shema 1.** Shematski prikaz razvojnog ciklusa hlamidija

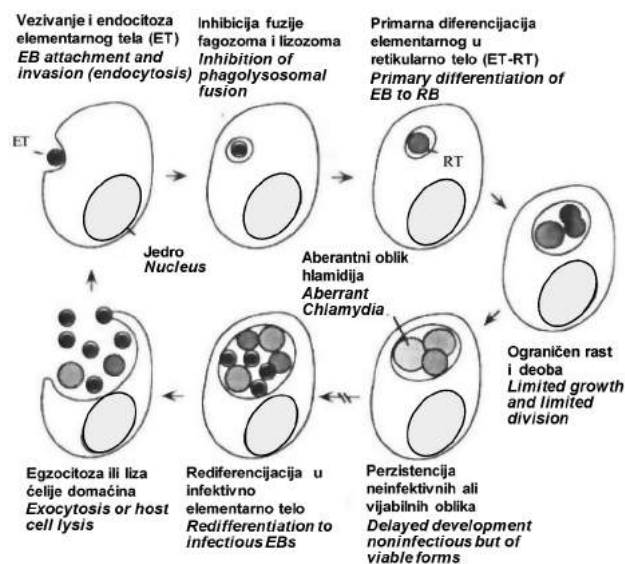
**Schema 1.** Schematic description of chlamydial developmental cycle (Izmenjeno iz [www.pathmicro.med.sx.edu](http://www.pathmicro.med.sx.edu))

hlamidijalna inkluzija, koja se može uočiti nakon 12 h od infekcije. Nakon perioda rasta i deobe RT se reorganizuje u ET, približno 18–24 h nakon infekcije. Primarna diferencijacija ET u RT uključuje promene u strukturi spoljašnje membrane, sa cepanjem disulfidnih veza između MOMP i drugih proteina spoljašnje membrane [21]. Smanjenje broja disulfidnih veza dovodi do povećane propustljivosti membrane, olakšanog transporta nutritivnih materija i povećane metaboličke aktivnosti, ali istovremeno doprinosi mehaničkoj i osmotskoj osetljivosti RT [22]. Kako infektivni ciklus napreduje, diferencijacija RT u ET je povezana sa reinkorporacijom MOMP i drugih proteina spoljašnje membrane [21].

Proteini koji se sintetišu u ranoj fazi sadrže homolog bakterijske glutamil-tRNK sintetaze, hlamidijalni S1 ribozomalni protein, GroEL-like protein i DNK-K-like protein (poslednja dva pripadaju stres proteinima) [21]. Sintaza ovih stres proteina može imati ulogu u opstanku i diferencijaciji ET. Sintaza cisteinom bogatih strukturnih proteina počinje početkom reorganizacije RT u ET. Razvojni ciklus se završava lizom ćelije domaćina, što omogućava ET da započinu novi infektivni ciklus. Dužina kompletnog razvojnog ciklusa je 36–72 h, i zavisi od bakterijskog soja, osobina ćelije domaćina i uslova sredine [23].

**Promene u razvojnog ciklusu hlamidija**

Moguća odstupanja od tipičnog razvojnog ciklusa hlamidija ukazuju na fleksibilnost intracelularnog razvoja ove bakterije. Nakon ulaska u ćeliju domaćina,



Shema 2. Shematski prikaz izmenjenog razvojnog ciklusa hlamidija

Schema 2. Schematic description of altered intracellular *Chlamydia* development

Izmenjeno iz Beatty WL, Morrison RP, Byrne GI. Persistent *Chlamydiae*: from cell culture to a paradigm for chlamydial pathogenesis. *Microbiol Rev* 1994;58(4):688.

jedno ET se reorganizuje u jedno RT. Smatralo se da je ovaj događaj recipročan, međutim, reorganizacija je povezana sa multiplim zonama DNK kondenzacije što omogućava razvoj multiplih ET [21]. Odstupanje od tipičnog razvojnog ciklusa značajno je vezano za promenu uslova sredine, kao što su prisustvo antibiotika i nedostatak esencijalnih nutritivnih materija [22]. Ovakvi uslovi odlažu sazrevanje RT, inhibiraju diferencijaciju u infektivno ET i povezani su sa brojnim morfološkim izmenama RT, koje se odnose na postojanje krupnih atipičnih hlamidijalnih formi. Zadržavanje u razvojnem ciklusu koja se javljaju kao odgovor na egzogene faktore ukazuju na prirodnu sposobnost ovih bakterija da perzistiraju intracelularno u jedinstvenom razvojnem obliku (Shema 2). Perzistencija podrazumeva dugotrajnu asocijaciju hlamidije i ćelije domaćina, pri čemu ne mora da dođe do klinički manifestne bolesti. Klinički znaci infekcije hlamidijom mogu biti različiti, a ponekad i nedostaju, pa se dijagnoza ovih infekcija ne može postaviti klinički [24]. Izmenjen razvojni ciklus hlamidija je u korelaciji sa smanjenjem metaboličke aktivnosti, što ograničava rast i deobu i odlaže diferencijaciju u ET [21]. Perzistentna infekcija hlamidijom bila je prepoznata u brojnim *in vitro* sistemima kulture ćelija, ali

tek nedavno su identifikovani fiziološki medijatori perzistencije. Hlamidije indukuju lučenje interferona  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Velike koncentracije IFN- $\gamma$  potpuno inhibiraju razvoj hlamidija putem tri mehanizma:

IFN- $\gamma$  indukuje sintezu enzima indoleamin 2,3 dioksidaze koji dovodi do smanjenja depoa triptofana. Hlamidije nemaju sposobnost da same sintetišu triptofan, pa njegov nedostatak limitira intracelularni rast hlamidija;

IFN- $\gamma$  indukuje sintezu enzima koji katalizuje produkciju azot-oksida koji je važan faktor u odbrani od bakterija;

IFN- $\gamma$  smanjuje ekspresiju receptora za transferin na površini ćelije domaćina što dovodi do smanjenja količine gvožđa u ćeliji, što limitira replikaciju hlamidija.

Male koncentracije IFN- $\gamma$  indukuju razvoj morfološki aberantnih oblika hlamidija [21]. Perzistentni oblici hlamidija nisu samo morfološki atipični, već pokazuju različitu ekspresiju ključnih hlamidijalnih antigena, redukovana je sinteza glavnog proteina spoljašnje membrane i lipopolisaharida, a povećana je sinteza hlamidijalnog stres proteina od 60 kDa (engl. *heat shock protein 60-hsp60*). Produkcija IFN- $\gamma$  se smanjuje kako se smanjuje nivo MOMP i upravo dejstvo tih niskih koncentracija IFN- $\gamma$  na inficirane ćelije domaćina dovodi do održavanja hronične infekcije i akumulacije velikih količina hsp 60. Dokazi o prisustvu hlamidijalnog antigena i nukleinskih kiselina, pri čemu nije moguće detektovati samu bakteriju u kulturi ćelija, ukazuje na mogućnost perzistencije hlamidija [21]. Eksperimentalno indukovana perzistencija dokazuje da postoje brojni faktori koji dovode do poremećaja intracelularnog razvoja hlamidija dovodeći do formiranja morfološki atipičnih oblika koji se ne mogu detektovati. Uklanjanje ovih faktora dovodi do obnavljanja aktivnog rasta hlamidija i razvoja u infektivni oblik. Reaktivacija *in vivo* se dešava u uslovima imunosupresije što dokazuje da imunološki odgovor igra važnu ulogu u perzistenciji infekcije [22].

Biologija i načini intracelularnog preživljavanja hlamidija, još uvek nisu u dovoljnoj meri proučeni, tako da će nam buduća istraživanja pružiti odgovore na pitanja i nepoznanice koje danas postoje.

## Zaključak

Imunopatogeneza infekcije hlamidijom je jedno od ključnih problema savremenih ispitivanja hlamidija. Infekcije hlamidijama su veoma česte, obično su bez simptoma i praćene su teškim posledicama. Programi skrininga su najvažniji u prevenciji dugoročnih posledica.

## Literatura

1. Bush RM, Everett KD. Molecular evolution of the Chlamydiaceae. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001;51:203-20.
2. Barbour AG. *Chlamydia trachomatis* has penicillin-binding proteins but not detectable muramic acid. *J Bacteriol* 1982;151(1):420-8.
3. Hatch TP, Allan I, Pearce JH. Structural and polypeptide differences between envelopes of infective and reproductive life cycle forms of *Chlamydia* spp. *J Bacteriol* 1984;157:13-20.
4. Stephens RS, Kalman S, Lammel C, et al. Genome sequence of an obligate intracellular pathogen of humans: *Chlamydia trachomatis*. *Science* 1998;282:754-9.

5. Conlan JW, Clarke IN, Ward ME. Epitope mapping with solid-phase peptides: identification of type-, subspecies- and genus-reactive antibody binding domains of the major outer membrane protein of *Chlamydia trachomatis*. *Mol Microbiol* 1998;2:673-9.
6. Su H, Watkins NG, Zhang YX, Caldwell HD. *Chlamydia trachomatis*-host cell interactions: role of chlamydial major membrane protein as an adhesin. *Infect Immun* 1990;58:1017-25.
7. Baehr W. Mapping antigenic domains expressed by *Chlamydia trachomatis* major outer membrane protein genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:4000-4.
8. Gomes JP, Nunes A, Bruno WJ, Borrego MJ, Florindo C, Dean D. Polymorphism in the nine polymorphic membrane proteins of *Chlamydia trachomatis* across all serovars: evidence for serovar Da recombination and correlation with tissue tropism. *J Bacteriol* 2006;188:275-86.
9. Fadel S, Eley A. *Chlamydia trachomatis* OmcB protein is a surface-exposed glycosaminoglycan-dependent adhesion. *J Med Microbiol* 2007;56:15-22.
10. Raulston JE, Davis CH, Schmiel DH, Morgan MW, Wyrick PB. Molecular characterization and outer membrane association of a *Chlamydia trachomatis* protein related to the hsp 70 family of proteins. *J Biol Chem* 1993;268:23139-47.
11. Matsumoto A. Structural characteristics of chlamydial bodies. In: Barron AI, editor. *Mycrobiology of Chlamydia*. Boca Raton: CRC Press; 1988. p. 21-45.
12. Swanson AF, Kuo CC. The 32 kDa glycoprotein of *Chlamydia trachomatis* is an acid protein that may be involved in the attachment process. *FEMS Microbiol Lett* 1994;123:113-8.
13. Đukić S, Nedeljković M, Pervulov M, i sar. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* antibodies in cord blood. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1996;4:114-5.
14. Campbell S, Richmond SJ, Yates PS, Storey CC. Lipopolysaccharide in cells infected by *Chlamydia trachomatis*. *Microbiology* 1994;140:1995-2002.
15. Đukić S, Vivoda M, Arsić B, Garalejić E, Opavski N, Mijač V, i ost. Da li je vanmaterična trudnoća moguća komplikacija hlamidijalne infekcije? *Srp Arh Celok Lek* 2002;130(11-12):420-4.
16. Vivoda M, Đukić S, Opavski N, Arsić B, Garalejić E, Mandić S, i sar. Karakteristike perzistentne hlamidijalne infekcije. *Jugosl Ginekol Perinatol* 2002;37:39-45.
17. Zhang JP, Stephens RS. Mechanism of *Chlamydia trachomatis* attachment to eukaryotic host cells. *Cell* 1992;69:861-9.
18. Wyrick PB, Choong J, Davis CH. Entry of genital *Chlamydia trachomatis* into polarized human epithelial cells. *Infect Immun* 1989;57(8):2378-89.
19. Brodsky FM. Living with clathrin: its role in intracellular membrane traffic. *Science* 1988;242:1396-402.
20. Peters J, Wilson DP, Myers G, Timms P, Bavoil PM. Type III secretion in *Chlamydiae*. *Trends Microbiol* 2007;15:241-5.
21. Mabey DC, Solomon AW, Foster A. Trachoma. *Lancet* 2003;362:223-9.
22. Đukić S. Bakterijske infekcije. U: Djurković-Djaković O, Jovanović T, Jevtović Dj, urednici. *Perinatalne infekcije*. Beograd: Velarta; 1995. str. 86-96.
23. Braley AE. Inclusion blenorrhea: a study of the pathologic changes in the conjunctiva and cervix. *Am J Ophthalmol* 1988;21:1203-8.
24. Jerant-Patić V, Milošević V, Kozarev G. *Chlamydia trachomatis* kod žena. *Med Pregl* 2009;62(1-2):7-12.

### Summary

#### Introduction

*Chlamydiae* are Gram-negative obligate intracellular bacteria. The developmental cycle of *Chlamydiae* is specific and different from other bacteria. The elementary body is the infectious form of the organism, responsible for attaching to the target host cell and promoting its entry. The reticulate body is the larger, metabolically active form of the organism, synthesizing deoxyribonucleic acid, ribonucleic acid and proteins. The elementary body and reticulate body represent evolutionary adaptations to extracellular and intracellular environments.

#### Intracellular persistence of *Chlamydia*

Predisposition of *Chlamydia* to persist within the host cell has been recognized as a major factor in the pathogenesis of chlamydial disease. The persistence implies a long-term association between *chlamydiae* and their host cell that may not manifest as clinically recognizable disease. The ability of *chlamydia* to re-

main within one morphological state for a long time in response to exogenous factors suggests an innate ability of these organisms to persist intracellularly in a unique developmental form. *Chlamydiae* induce interferon  $\gamma$  and exhibit growth inhibition in their presence. While the high levels of interferon  $\gamma$  completely restrict the development of *chlamydia*, its low levels induce the development of morphologically aberrant intracellular forms. The persistent forms contain reduced levels of major outer membrane protein but high levels of chlamydial heat shock protein.

#### Conclusion

Immunopathogenesis of chlamydial infection is one of the main focal points of current research into *Chlamydia*. Chlamydial infections are highly prevalent, usually asymptomatic and associated with serious sequelae. Screening programmes are the most important in the prevention of a long-term sequele.

**Key words:** *Chlamydia*; Cells + microbiology; Interferon-gamma; Bacterial Proteins; Membrane Proteins; *Chlamydia* Infections + immunology

Rad je primljen 9. VIII 2010.

Prihvaćen za štampu 1. IV 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:11-12:561-564.

## STRUČNI ČLANCI

### PROFESSIONAL ARTICLES

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad  
Klinika za ginekologiju i akušerstvo

Stručni članak  
Professional article

UDK 618.177-089.888.11(497.113 Novi Sad)

DOI: 10.2298/MPNS1112565K

#### REZULTATI I ISKUSTVA NAKON HILJADU CIKLUSA VANTELESNE OPLODNJE NA KLINICI ZA GINEKOLOGIJU I AKUŠERSTVO U NOVOM SADU

*RESULTS AND EXPERIENCES AFTER 1000 IVF CYCLES AT THE CLINIC FOR GYNECOLOGY AND  
OBSTETRICS IN NOVI SAD*

**Vesna KOPITOVIĆ, Stevan MILATOVIĆ, Aleksandra TRNINIĆ PJEVIĆ, Artur BJELICA,  
Irena BUJAS i Nada TABŠ**

**Sažetak** – Problem bračne neplodnosti – sterilitet, stanje je u kome neplodan bračni par nakon godinu dana redovnih seksualnih odnose ne može da ostvari trudnoću. Ovaj problem obuhvata 15–17% parova u našoj sredini. Vantelesna oplodnja je jedna od metoda lečenja neplodnosti, koja je kao novo medicinsko sredstvo drastično povećala šansu za terapijski uspeh. Cilj ovog rada je da prikaže rezultate i iskustva nakon prvih 1 000 ciklusa nacionalnog programa vantelesne oplodnje kako bi stručnoj i naučnoj javnosti ponudila standard rada u našoj sredini i uporedila ga sa rezultatima u Evropi i svetu. Studija je prospektivno obuhvatila 1 000 žena koje su u periodu od oktobra 2006. do novembra 2009. bile podvrgnute procesu vantelesne oplodnje na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu u okviru nacionalnog programa vantelesne oplodnje. Podaci su uneseni u specijalno dizajniranu bazu podataka i nakon toga statistički analizirani upotrebom osnovnih deskriptivnih metoda. Klasičan metod vantelesne oplodnje kao metod koncepcije korišćen je u 72,3% slučajeva dok je metoda mikrofertilizacije korišćena u 27,3% procesa vantelesne oplodnje. Prosečan broj vraćenih embriona iznosio je 2,67. Stopa otkazanih ciklusa iznosila je 14,10% uz stopu aspiracija od 94,40%. Stopa kliničkih trudnoća po embriotransferu iznosila je 33,41% dok je stopa porođaja po embriotransferu iznosila 26,78%. Studija je pokazala da uprkos skromnijim sredstvima rezultati rada u našoj sredini ne zaostaju za evropskim prosekom.

**Ključne reči:** In vitro fertilizacija; Mikrofertilizacija; Sterilitet; Baza podataka; Ishod lečenja; Stopa trudnoća; Stopa porođaja  
NE MEŠ: Srbija

#### Uvod

Potreba za potomstvom predstavlja jednu od osnovnih ljudskih potreba i prava. Teškoće pri ostvarivanju potomstva predstavljaju problem sa kojim se danas suočava 10–15% parova širom sveta i 15–17% u našoj sredini [1]. Nažalost, Srbija spada u deset najstarijih zemalja sveta (udeo populacije starije od 65 godina od 16,5 %) dok je prosek u svetu 7,4% [2]. Ovo uz činjenicu da kod nas na jednu ženu reproduktivnog doba dolazi svega 0,88 živorođene dece i negativan prirodni priraštaj ukazuje da je termin „bela kuga” na našoj populaciji sasvim opravdan.

Medicinska struka se od samog postanka borila sa ovim problemom, sa većim ili manjim uspehom. Rođenje Luize Braun 1982. predstavlja prekretnicu u ljudskoj borbi sa ovim problemom postavljajući vantelesnu oplodnju (VTO) kao legitimno terapijsko sredstvo [3]. Sama procedura, kao i njeni pioniri prošli su trnovit put popločan brojnim osporavanjima i neuspesima kako bi danas ovaj postupak predstavljao sredstvo kojim će 70-80% svih infertilnih parova doći do potomstva [4] i koji je odgovoran za rađanje preko 4 miliona beba širom sveta [5]. Klinika za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu bila je pionir u ovoj oblasti

u našoj zemlji. Tako je profesor Milenko Bujas već u martu 1989. pokrenuo prvi postupak vantelesne oplodnje, što je kao rezultat donelo rađanje dece začete ovim putem na našoj klinici već od novembra 1990. godine. Kao i svugde u svetu i kod nas je dalji razvoj u ovoj oblasti bio uslovljen neophodnim sredstvima i podrškom društva, tako da je masovnija primena ovih postupaka krenula tek 2006. pokretanjem nacionalnog programa VTO. Od tada je izvedeno preko 1 000 ciklusa VTO na Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu.

Sistematsko skupljanje, analiza i objavljivanje rezultata rada ne samo sa aspekta uspeha same procedure, već i brojnih drugih parametara koje karakterišu proces VTO, osnovni su zadaci svih relevantnih nacionalnih i internacionalnih institucija koje se bave ovim problemom na čelu sa Evropskim udruženjem za humanu reprodukciju i embriologiju (ESHRE) [6].

Cilj ovog rada je da predstavi rezultate prvih 1 000 ciklusa VTO na Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu, da ukaže na demografsku strukturu naših pacijenata i na druge specifičnosti rada u našim uslovima te da pokuša da ih postavi u kontekst savremene evropske prakse i uporedi sa aktuelnim standardima. Smatramo da je objavljivanje ovih rezultata ne samo



**Skraćenice**

VTO	– vantelesna oplodnja
IVF	– <i>in vitro</i> fertilizacija
ICSI	– <i>intracitoplasmatic sperm injection</i>
ET	– transfer embriona
BMI	– indeks telesne mase

potreba, već i obaveza našeg tima, kako bi naučna javnost dobila validnu osnovu za svaku dalju evaluaciju rada i otvorila vrata napretku u ovoj oblasti.

**Materijal i metode**

Studija je prospektivno obuhvatila 1 000 žena koje su u periodu od oktobra 2006. do novembra 2009. bile podvrgnute procesu VTO na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu, u okviru nacionalnog programa VTO, finansiranog od Republičkog zavoda za zdravstveno osiguranje i Ministarstva zdravlja Republike Srbije. Specifičnost ove studije je između ostalog i u tome što se na Klinici sprovodi isključivo nacionalni program VTO koji je u navedenom periodu podrazumevao ulazne kriterijume da žena ne sme biti starija od 38 godina na dan započinjanja ciklusa, kao i laboratorijske parametre očuvane ovarijalne rezerve (vrednost dan 3 FSH ne sme da prelazi 15 IU/l), uz uredan hormonski status, čime je studija ograničena na pacijente koji bi po navedenim kriterijumima imali najviše šanse za uspeh.

Pored navedenog, ulazni kriterijumi podrazumevali su i prethodni histeroskopski pregled materične duplje (polipi, septumi, submukozni miomi), operativni tretman obolelih jajovoda i lečenje svakog eventualnog endokrinološkog komorbiditeta (hiperprolaktinemije, hipotiroza, itd).

Za muškog partnera ulazni kriterijum podrazumevao je nalaz spermograma koji je adekvatan za proceduru klasične vantelesne oplodnje (*in vitro* fertilizacija – IVF) i mikrofertilizacije (*intracitoplasmatic sperm injection* – ICSI), dok pacijenti sa azoospermijom partnera i potrebom za procedurama aspiracije testisa (*testicular sperm aspiration* – TESA) nisu uključivani u studiju.

Analizirane su demografske karakteristike pacijentkinja, njihova starost, indeks telesne mase (BMI) i uzrok infertiliteta, kao i odgovarajući pokazatelji samog procesa VTO kao što su dužina stimulacije, utrošak gonadotropnih hormona, upotrebe različitih protokola stimulacije, učestalost različitih tehnika koncepcije, broj dobijenih jajnih ćelija, vraćenih embriona i dr. Ovi parametri predstavljaju ne samo pokazatelje kvaliteta rada već se dubljom analizom iz njih izvlače i zaključci o stanju zdravstvenog sistema i društva u celini. Konačno analizirani su i sami parametri uspeha procesa VTO, kroz broj i stopu ostvarenih trudnoća i porođaja po ciklusu, aspiraciji i embriotransferu.

Rezultati su uneseni u posebno dizajniranu bazu podataka u programu *MS Excell* i statistički analizirani u programu *SPSS (statistical package for social sciences)* ver. 17. Računate su srednje vrednosti i standardna devijacija za kontinuirane numeričke varijable uz korišćenje ANOVA analize za testiranje statističke značajnosti između srednjih vrednosti, a statistička zna-

**Tabela 1.** Demografske karakteristike pacijentkinja i uzrok sterilizeta  
**Table 1.** Demographic characteristics of the patients and the causes of sterility

Godine žene/Age	Uzrok sterilizeta/Cause of sterility	Udeo/Share
<30	Tubarni/Tubal	459 45,9%
30-35	PCOS	91 9,1%
35-40	Muški/Male	569 56,9%
BMI	Endometrioza/Endometriosis	95 9,5%
<20	Uterini/Uterine	83 8,3%
20-25	Ovarijalni/Ovarian	41 4,1%
25-30	Nepoznato/Unknown	38 3,8%
>30	Multipli/Multiple	340 34%

BMI - Indeks telesne mase/Body mass index; PCOS - Sindrom policističnih jajnika/Polycystic ovary syndrome

**Tabela 2.** Prosečne vrednosti određenih aspekata procesa VTO  
**Table 2.** Average values of certain aspects of the IVF processes

Dužina stimulacije (dani)/Length of stimulation in days	Potrošnja gonadotropnih hormona (IU) Amount of gonadotropic hormones (IU)	Broj folikula 16 mm i veći/The number of follicles bigger than 16 mm in diameter	Broj dobijenih oocita pri aspiraciji/The number of aspirated oocytes	Broj vraćenih embriona/The number of transferred embryos
10,26±3,57	2259±890	7,08±5,76	6,7±4,8	2,65±0,84

IU - international units

čajnost razlike učestalosti kategorijskih varijabli je određivana Pearsonovim  $\chi^2$  testom.

**Rezultati**

Analizom je obuhvaćeno 1 000 parova. Prosečna starost žena iznosila je 33,14 godine. Udeo žena ispod 30 godina bio je 15,62%, od 30 do 35 godina 43,37 % i žena starijih od 35 godina 41%. Prosečno trajanje bračne neplodnosti do momenta uključivanja u proces VTO iznosilo je 7,81 godinu.

Većina pacijentkinja (58,01%) imala je BMI u rasponu 20–25, udeo žena sa BMI ispod 20 iznosio je 19,1%, sa indeksom 25–30 17,9%, dok je 5% žena spadalo u grupu gojaznih sa BMI preko 30. Analiza uzroka sterilizeta pokazala je najveću učestalost muškog i tubarnog faktora sterilizeta dok je kod 34% parova bilo prisutno više faktora neplodnosti (**Tabela 1**). Prosečno trajanje dužine stimulacije, potrošnje gonadotropnih hormona, kao i prosečan broj dobijenih jajnih ćelija pri aspiraciji i broj vraćenih embriona predstavljeni su u **Tabeli 2**. Kratkim agonističkim protokolom tretirano je 57,6% žena, dugim agonističkim protokolom 25,2% dok je antagonistički protokol stimulacije korišćen u 17,1% slučajeva (**Tabela 3**). Klasična metoda IVF korišćena je u 72,3% slučajeva dok je ICSI metoda korišćena u 27,7 % procesa VTO.

Od 1 000 ciklusa VTO, 141 ciklus je otkazan dok je 859 došlo do stadijuma transfera embriona (ET), uz stopu aspiracija od 94,4%. Stopa trudnoća po ET iznosila je 39,93%, uz stopu kliničkih trudnoća od 33,41% po ET, dok je stopa porođaja iznosila 26,78% po ET (**Tabela 4**).

**Tabela 3.** Protokol stimulacije i način koncepcije  
**Table 3.** The stimulation protocol and the conception mode

Protokol stimulacije <i>Stimulation protocol</i>	Udeo <i>Share</i>	Način koncepcije <i>Mode of conception</i>	
Kratki agonistički/ <i>Short agonist</i>	57,6%	IVF	72,3%
Dugi agonistički/ <i>Long agonist</i>	25,2%	ICSI	27,7%
Antagonistički/ <i>Antagonist</i>	17,1%		

IVF - *in vitro* fertilization; ICSI - *intracytoplasmic sperm injection*

## Diskusija

Ovaj rad predstavlja rezultate nove oblasti medicine kod nas, koji daje analizu i pokušava da postavi standarde rada u našoj sredini poredeći ih sa aktuelnim evropskim rezultatima. Rad predstavlja obimnu analizu demografskih i drugih karakteristika grupe infertilnih pacijentkinja kod nas, te bi se i iz tog ugla mogao smatrati referentnim naučnim podatkom.

Najveći broj pacijentkinja bio je iz starosne grupe 30–35 godina (43,37%). Preko 35 godina bilo je 41%, dok je najmanje žena mlađe od 30 godina (15,62%), što potvrđuju i podaci iz literature reproduktivno starijoj populaciji koja se suočava sa ovim problemom [6,7]. Prosečna starost pacijentkinja iznosila je svega 33,14 godina, mada se mora imati u vidu da su u posmatranom periodu sve pacijentkinje prošle selekzione kriterijume uključujući i životno doba mlađe od 38 godina. Stoga ovo ne oslikava realno stanje infertilne populacije kod nas. Novi kriterijumi koji su već danas na snazi ne podrazumevaju ovakvu starosnu granicu tako da se u budućnosti svakako može očekivati povećanje broja starijih pacijentkinja koje se podvrgavaju ovoj proceduri.

Faktor steriliteta kod muškaraca je i kod nas pokazao visoku učestalost, predstavljajući pojedinačno najučestaliji faktor, iako je on mahom bio udružen sa drugim faktorima neplodnosti. Ovo stanje odgovara tendenciji povećanja muškog infertiliteta u Švedskoj [8]. Faktori spoljne sredine, nutritivni faktori, stres i brojni drugi apostrofiraju se kao moguća objašnjenja ove pojave, ali je činjenica da je ovo globalni proces i fenomen koji nije zaobišao ni našu sredinu, a zbog koga Svetska zdravstvena organizacija permanentno smanjuje kriterijume za hormospermiju [9,10]. Kod žena dominira tubarna patologija sa 46%. Endometriozna, faktori u vezi sa uterusom i sindrom policističnih jajnika zastupljeni su sa po približno 9%. Učestalost navedenih faktora, pre svega endometriozne, je ispod rezultata određenih stranih studija iako i dalje značajno viša nego u opštoj populaciji [11–13]. Svakako da bi dalja analiza zahtevala drugačije metodološki dizajniranu studiju i da ovi rezultati ipak predstavljaju specifičnu populaciju žena u procesu VTO.

U vezi sa različitim protokolima stimulacije u najvećem broju slučajeva primenjivan je kratki agonistički protokol (57,6%), uz značajno manju upotrebu dugog agonističkog protokola (25,2%) i kratkog protokola sa antagonistom (17,1%). Ovaj podatak značajno odudara od evropskog proseka, gde se u smislu optimalnog protokola smatrao dugi agonistički protokol [14,15]. Međutim stav naše ustanove bio je da se kod pacijenata sa slabijim odgovorom na stimulaciju (*poor responder*) primenjuje kratki proto-

**Tabela 4.** Ishod procesa vantelesne oplodnje na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Vojvodine

**Table 4.** The outcome of the IVF processes at the Department of Gynecology and obstetrics of the Clinical Centre of Vojvodina

		Po ciklusu <i>Per cycle</i>	Po aspiraciji <i>Per aspiration</i>	PoET <i>Per ET</i>
Ukupno ciklusa/ <i>Total cycles</i>	1000			
Otkazanih ciklusa/ <i>Cancelled cycles</i>	141	14,10%		
ET/ET ( <i>embryo transfer</i> )	859	85,90%		
Aspiracija/ <i>Aspiration</i>	944	94,40%		
Biohemijske trudnoće <i>Biochemical pregnancies</i>	56	5,60%	5,93%	6,52%
Pobačaji/ <i>Miscarriages</i>	57	5,70%	6,04%	6,64%
Porodaji/ <i>Deliveries</i>	230	23,00%	24,36%	26,78%
Kliničke trudnoće/ <i>Clinical pregnancies</i>	287	28,70%	30,40%	33,41%
Ukupno trudnoća/ <i>Total pregnancies</i>	343	34,30%	36,33%	39,93%

kol. Naša klinika u smislu lečenja steriliteta, predstavlja referentni centar za širu oblast, tako da je značajan broj pacijenata sa slabijim ovarijalnim odgovorom posećivao našu ustanovu kao poslednju instancu u pokušaju dobijanja potomstva. Ovo bi delimično moglo da objasni možda i prekomernu upotrebu navedenog protokola stimulacije. Antagonistički protokoli zauzimaju sve više prostora u modernoj evropskoj praksi, tako da u brojnim centrima već predstavljaju zlatni standard za većinu pacijentkinja. Ipak treba imati u vidu da je dostupnost ovih lekova bila manja, kao i iskustva u radu sa njima u posmatranom periodu.

Modus koncepcije je parametar koji se najviše razlikovao od evropskog proseka, kako je kod nas klasičan IVF rađen kod 72,3% pacijenata uz 27,3% ICSI procedura, dok je evropski prosek za 2006. godinu podrazumevao 25,7% IVF i 50,75% ICSI procedura, u ukupnom broju, dok je evropski prosek za ICSI u ciklusima bez zamrzavanja oocita dostigao 66,5% i pokazuje tendenciju porasta [6]. Ova disproporcija se primećuje i unutar različitih centara Evropske unije i posledica je kako različitih stavova o modusu koncepcije u različitim situacijama koji još nisu dostigli pun koncenzenz naučne zajednice, tako i odsustva dovoljne količine kvalitetne opreme kako bi se jedan centar u većoj meri orijentisao u ovom pravcu.

Poređenje sa navedenim registrom takođe ukazuje na odsustvo procedura zamrzavanja embriona, dozrevanja jajnih ćelija (*in vitro maturation* – IVM), ciklusa sa doniranim gametima i drugim naprednijim procedurama poput preimplantacione genetske dijagnostike (PGD) koje u evropskoj praksi sve više predstavljaju standardne procedure. Ovde se i nameću dalji zadaci u radu na polju humane reprodukcije, ali oni svakako zahtevaju da određene materijalne, kadrovske i zakonske pretpostavke budu ispunjene.

Prosečno trajanje stimulacije, utrošak gonadotropina i broj dobijenih oocita prikazanih u **Tabeli 2** ne odstupa od evropskog proseka, dok je prosečan broj embriona vraćenih u matericu od 2,67 diskretno veći [6,16,17]. Detaljnija analiza govori o tome da se kod nas najčešće vraća 3 embriona u matericu, praksa koja je u naprednijim sistemima gotovo napuštena, ali tek nakon što su ti sistemi ispunili odgovarajuće

pretpostavke poput sistema vitrifikacije, i broja refundiranih ciklusa, a u sklopu šire strategije za borbu protiv jedne od najvećih komplikacija procesa VTO – multiplih trudnoća. Nažalost, kod nas još nisu stvoreni uslovi za ovakvu praksu, a problem multiplih trudnoća nakon IVF je svakako tema koja zahteva dublju analizu koja prevazilazi okvire ovog rada.

Konačno, sami rezultati uspeha procesa VTO uz stopu kliničkih trudnoća od 33,4% po ET i 30,4% po aspiraciji uz stopu porođaja od 26,78% po ET i 24,36% po aspiraciji čak i prevazilaze evropski prosek za navedeni period gde je stopa kliničkih trudnoća po aspiraciji iznosila 29% za IVF i 29,9 % za ICSI uz stopu porođaja od 21,5% za IVF i 18,4% za ICSI [6]. Ovi

rezultati svakako ohrabruju i pokazuju da se i u skromnijim uslovima proces VTO može obavljati uspešnije.

### Zaključak

Masovnije pokretanje procesa vantelesne oplodnje svakako predstavlja uspeh cele društvene zajednice.

Ostvareni rezultati i standardi rada svakako predstavljaju samo osnovu za dalji progres u ovoj oblasti, dok sistematsko prikupljanje, analiza i objavljivanje rezultata rada predstavljaju obavezu svih aktera uključenih u ovaj proces, pre svega u smislu razmene iskustava i postavljanja temelja za dalji napredak u ovoj oblasti.

### Literatura

1. Kopitović V, Bujas M, Fištes Topalski N, Pjević M, Ilić Đ, Kapamadžija A. Klinička efikasnost goserelina u lečenju mioma materice kod infertilnih pacijentkinja. *Med Pregl* 2001;54(7-8): 339-46.
2. Institut za javno zdravlje Srbije. Centar za analizu, planiranje i organizaciju zdravstvene zaštite. Odabrani zdravstveni pokazatelji za 2009. godinu. Ažurirano 20.04.2011. Preuzeto 15.05.2011. Dostupno na web adresi: <http://www.batut.org.rs/download/izvestaji/Odabrani%20zdravstveni%20pokazatelji%202009.pdf>.
3. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 1978;2(8085):366.
4. Garrido N, Bellver J, Remohí J, Simón C, Pellicer A. Cumulative live-birth rates per total number of embryos needed to reach newborn in consecutive in vitro fertilization (IVF) cycles: a new approach to measuring the likelihood of IVF success. *Fertil Steril* 2011;96(1):40-6.
5. de Mouzon J, Lancaster P, Nygren KG, Sullivan E, Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, Adamson D. World collaborative report on assisted reproductive technology, 2002. *Hum Reprod*. 2010;24:2310-20.
6. de Mouzon J, Goossens V, Bhattacharya S, Castilla JA, Ferraretti AP, Korsak P, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2010;25(8):1851-62.
7. Du HZ, Li LI, Liu JG, Zhang WH, Shi Y, Huang YL. Effect of patient age and embryo parameters on pregnancy outcome in in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET). *J Reprod Contracept*. 2010;21(4):219-27.
8. Moskovtsev SI, Mullen JBM, Lecker I, Jarvi K, White J, Roberts M, et al. Frequency and severity of sperm DNA damage in patients with confirmed cases of male infertility of different aetiologies. *Reprod Biomed Online*. 2010;20(6):759-63.
9. Frey KA. male reproductive health and infertility primary care: clinics in office practice. *Prim Care* 2010;37(3):643-52.
10. Morelli SS, Seungdamrong A, McCulloh DH, McGovern PG. Abnormal sperm count and motility on semen analysis are not sufficiently predictive of abnormal Kruger morphology. *Fertil Steril*. 2010;94(7):2882-84.
11. Hull MGR. Effectiveness of infertility treatments: Choice and comparative analysis. *Int J Gynecol Obstet*. 1994;47(2):99-108.
12. Coccia ME, Rizzello F, Cammilli F, Bracco GL, Scarsell G. Endometriosis and infertility: surgery and ART: an integrated approach for successful management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;138(1):54-9.
13. Berek JS. Berek & Novak's gynecology. 14ed. In: Burney RO, Schust DJ, Yao MWM. Infertility. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 1185-277.
14. Del Gadillo JCB, Siebzehnruhl E, Ditttrich R, Wildt L, Lang N. Comparison of GnRH agonists and antagonists in unselected IVF/ICSI patients treated with different controlled ovarian hyperstimulation protocols: a matched study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;2002:179-83.
15. Hsieh Y, Tsai H, Chang C, Lo H. Comparison of a single half-dose, long-acting form of gonadotropin-releasing hormone analog (GnRH-a) and a short-acting form of GnRH-a for pituitary suppression in a controlled ovarian hyperstimulation program. *Fertil Steril*. 2000;73:817-20.
16. Xavier P, Gamboa C, Calejo L, Silva J, Stevenson D, Nunes A, et al. A randomised study of GnRH antagonist (cetrotrelix) versus agonist (busereline) for controlled ovarian stimulation: effect on safety and efficacy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;202:185-9.
17. Yao-Yuan Hsieh, Chi-Chen Chang, Horng-Der Tsai. Comparisons of different dosages of GNRH antagonist, short acting forme and single, half-dose, long acting form of GNRH agonist during controlled ovarian hyperstimulation and IVF. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2008;47:66-74.

### Summary

#### **Introduction**

Infertility affects 15-17% of reproductive age couples in our country, and 10-15% of couples worldwide. The aim of this paper was to present results and experience gained after the first 1000 cycles of the national In Vitro Fertilization (IVF) program, to offer professional standard of work in our country and to compare it with results obtained in Europe and worldwide.

#### **Material and methods**

The study prospectively included 1000 women who had undergone national In Vitro Fertilization program from October 2006 until November 2009 at the Department of Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad.

#### **Results**

The analysis included 1000 in vitro fertilization cycles. Male factor infertility was the leading cause (56.9%) followed by tubal factor (45.9%). The classic method of in vitro fertilization consti-

tuted 72.3% of all cycles, while intracytoplasmic sperm injection (ICSI) method was used in 27.7% of all cycles. The average number of embryos transferred was 2.67. The cycle cancellation rate was 14.10% and the aspiration rate was 94.40%. The clinical pregnancy and live birth rate were 33.41% and 26.78% per embryo transfer, respectively.

#### **Discussion and conclusion**

The results in our study showed that in our setting there are far less intracytoplasmic sperm injection cycles compared with the European average of 66.5% of all fresh cycles, and that we transferred more embryos on average. Our success rates are comparable with those in other European countries where the clinical pregnancy rates per aspiration and per transfer for in vitro fertilization were 29 and 32.4%, respectively in the period of observation. For intracytoplasmic sperm injection, the corresponding rates were 29.9 and 33%.

**Key words:** Fertilization in Vitro; Sperm Injections, Intracytoplasmic; Infertility; Database; Treatment Outcome; Pregnancy Rate; Birth Rate

NON MESH: Serbia

Rad je primljen 21. VII 2011.

Prihvaćen za štampu 29. VII 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:11-12:565-569.

Institut za javno zdravlje Vojvodine, Novi Sad  
Centar za kontrolu i prevenciju bolesti

Stručni članak  
Professional article

UDK 616.36-002-036.22(497.113)“1988/2009“  
DOI: 10.2298/MPNS1112570R

## EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE HEPATITISA A U VOJVODINI U PERIODU OD 1988. DO 2009. GODINE

*EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HEPATITIS A IN VOJVODINA FROM 1988 TO 2009*

Mioljub RISTIĆ, Zorica ŠEGULJEV, Vladimir PETROVIĆ i Svetlana ILIĆ

**Sažetak** – Hepatitis A je akutno virusno oboljenje jetre prouzrokovano virusom hepatitisa A. Zbog razlika u kliničkom ispoljavanju i često infekcija bez simptoma, oboljenje predstavlja značajan epidemiološki problem u mnogim područjima sveta. Infekcija se najčešće prenosi kontaktom, ređe kontaminiranom vodom i hranom. Oboljenje se registruje tokom čitave godine, sa pikom obolevanja u jesenjim i zimskim mesecima. Obolevaju osobe svih uzrasnih grupa, ali je oboljenje češće kod školske dece, mladih odraslih osoba i muškaraca. Rad analizira kretanje i distribuciju hepatitisa A u Autonomnoj Pokrajini Vojvodini u periodu od 1988. do 2009. godine. U posmatranom periodu, u Vojvodini je registrovana 10 471 obolela osoba (prosečna incidencija 2,34/100 000) sa različitim distribucijom obolelih po okruzima Vojdine. Polovina obolelih je registrovana u epidemijama, najčešće kontaktnog tipa prenosa. U celini posmatrano, incidencija hepatitisa A ima opadajuću tendenciju.

**Ključne reči:** Hepatitis A; Hepatitis A virus, humani; Epidemiologija; Zarazne bolesti; Epidemije; Higijena; Imunizacija

### Uvod

Hepatitis A je akutno virusno oboljenje jetre prouzrokovano virusom hepatitisa A (HAV). Predstavlja značajan epidemiološki problem u mnogim područjima sveta a infekcija se najčešće prenosi kontaktom, ređe kontaminiranom vodom i hranom. Oboljenje se češće registruje kod školske dece i mladih odraslih osoba [1]. U mlađem uzrastu su česte asimptomatske infekcije. Smatra se da se žutica javlja samo kod 10% inficirane dece uzrasta do šest godina, dok se kod starijih ikterični oblici javljaju u više od 70% slučajeva. Zbog toga deca predstavljaju najvažnije rezervoare infekcije [2].

Razlike u kliničkom ispoljavanju bolesti, u odnosu na uzrast, odražavaju se na epidemiološke oblike javljanja hepatitisa A. U hiperendemskim područjima, u kojima dolazi do ranog prokužavanja populacije kroz asimptomatske infekcije u najmlađem uzrastu, hepatitis A ne predstavlja klinički problem. Seroprevalencija je u svim uzrasnim grupama visoka a incidencija oboljenja niska. Porastom standarda i higijenskih prilika dolazi do pomeranja prokužavanja prema starijim uzrasnim grupama i porasta učešća ikteričnih oblika bolesti, a hepatitis A se održava endemoepidemijski sa cikličnim porastom incidencije. U razvijenim područjima, gde su rizici od infekcije i prokužavanje populacije značajno redukovani, incidencija hepatitisa A je niska, a najveći deo populacije je osetljiv prema infekciji HAV [3].

Cilj ovog rada je da analizira kretanje i distribuciju hepatitisa A u Autonomnoj Pokrajini (AP) Vojvodini.

### Materijal i metod rada

Za istraživanje epidemioloških karakteristika hepatitisa A korišćeni su podaci o kretanju zaraznih

bolesti Centra za kontrolu i prevenciju bolesti Instituta za javno zdravlje Vojvodine, Novi Sad [4]. Izvori podataka su zakonski obrasci za prijavu pojedinačnih oboljenja, prijava i odjava epidemija [5]. Korišćen je deskriptivni metod. Registrovani slučajevi hepatitisa A su analizirani hronološki, demografski i topografski. Ispitivanjem je obuhvaćen period od 22 godine (1988–2009. godine).

### Rezultati

Tokom posmatranog perioda registrovan je 10 471 slučaj hepatitisa A na teritoriji AP Vojvodine. Prosečna incidencija iznosi 23,4/100 000, sa značajnim razlikama između pojedinih okruga (**Tabela 1**). Najveće vrednosti incidencije su registrovane za područje Severnobanatskog (37,4/100 000) i Južnobanatskog okruga (32,7/100 000) dok je najniža incidencija registrovana u Zapadnobačkom okrugu (14,3/100 000).

Hepatitis A se u Vojvodini održava endemoepidemijski. Oboljenje je stalno prisutno sa značajnim ra-

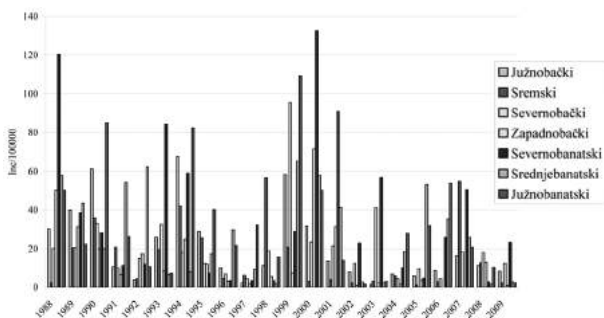
**Tabela 1.** Hepatitis A u periodu od 1988. do 2009. godine po okruzima AP Vojvodine

**Table 1.** Hepatitis A in the period 1988 - 2009 in the districts of Vojvodina

Okrug Vojvodine <i>District of Vojvodina</i>	Prosečna dvadesetdvogodišnja incidencija/100000 <i>Average incidence/100000</i>
Severnobanatski	37,4
Južnobanatski	32,7
Srednjobanatski	28,1
Južnobački	21,1
Severnobački	20,6
Sremski	16,1
Zapadnobački	14,3
Vojvodina	23,4

**Skraćenice**

- HAV – virus hepatitisa A
- AP – autonomna pokrajina



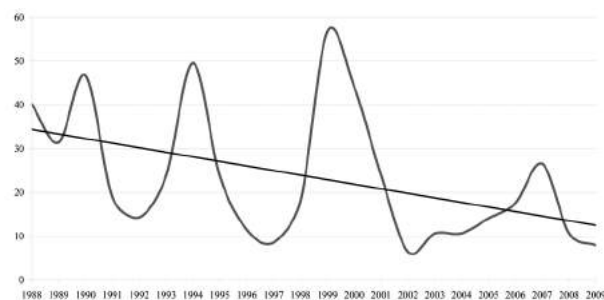
**Grafikon 1.** Učestalost obolevanja od hepatitisa A po godinama i okruzima AP Vojvodine

**Graph 1.** The prevalence of hepatitis A each year and districts of Vojvodina

zlikama u intenzitetu prokužavanja populacije pojedinih područja. Najveća incidencija u Južnobačkom okrugu je registrovana 1990. i 1994. godine, u Južnobačkom, Srednjobanatskom i Severnobačkom okrugu 1999. godine, u Severnobačanskom 1988. i 2000, u Sremskom okrugu 1998. i 2007. godine, a u Zapadnobačkom okrugu 2000. godine (**Grafikon 1**).

Superponiranje epidemijskog širenja hepatitisa A u različitim područjima u AP Vojvodini, odražava se cikličnim porastom incidencije (**Grafikon 2**). Tokom posmatranog perioda registrovana su četiri epidemij-ska talasa sa maksimalnim vrednostima incidencije 1990. godine (46,8/100 000), 1994. godine (49,6/100 000), 1999. i 2000. godine (56,6/100 000 i 44,2/100 000) i 2007. godine (26,5/100 000), kada je registrovan najmanji porast incidencije i naduži interepidemijski period. Posmatrano u celini, incidencija hepatitisa A u AP Vojvodini ima opadajuću tendenciju.

U uslovima endemoepidemijskog održavanja, epidemije hepatitisa A se po pravilu teško i kasno otkrivaju. U posmatranom periodu u AP Vojvodini je prijavljeno 160 epidemija hepatitisa A. Na osnovu protraživanog toka, prijavljene su kao epidemije kontaktnog tipa. Samo jedna epidemija, sa 7 obolelih osoba iz četiri različita naselja koje su prisustvovala jednoj seoskoj proslavi, prijavljena je kao epidemija neutvrđenog puta širenja.



**Grafikon 2.** Učestalost obolevanja od hepatitisa A u Vojvodini u periodu 1988 - 2009. godine

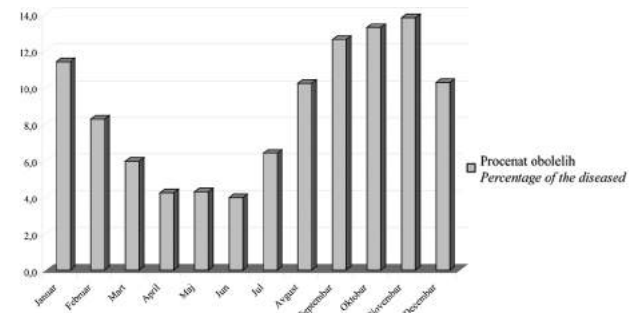
**Graph 2.** The prevalence of hepatitis A in Vojvodina in the period 1988 - 2009

**Tabela 2.** Hronologija registrovanih epidemija hepatitisa A u Vojvodini u periodu od 1988. do 2009. godine

**Table 2.** Chronology of recorded outbreaks of hepatitis A in Vojvodina in the period 1988 – 2009

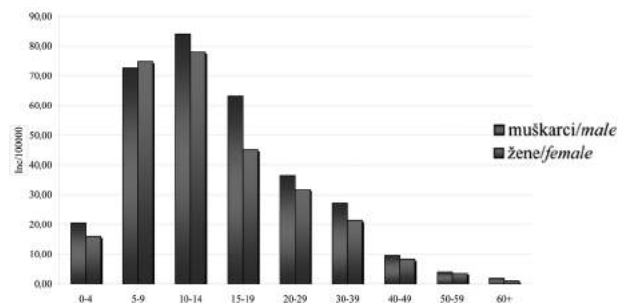
Godina / Year	Ukupan broj obolelih / Total number of cases	Broj epidemija / Number of outbreaks	Broj obolelih u epidemijama / Number of cases in outbreaks	Procenat obolelih u epidemijama (%) / Percentage (%)
1988	808	2	159	20
1989	639	16	270	42
1990	950	11	491	52
1991	383	6	49	13
1992	290	6	96	33
1993	481	8	308	64
1994	1007	9	689	68
1995	483	4	231	48
1996	234	5	60	26
1997	174	4	79	45
1998	367	5	269	73
1999	1151	12	901	78
2000	898	8	538	60
2001	486	2	15	3
2002	131	5	40	31
2003	215	3	173	80
2004	217	5	106	49
2005	286	10	131	46
2006	356	10	185	52
2007	539	18	291	54
2008	216	6	61	28
2009	160	5	102	64
<b>Ukupno / Total</b>	<b>10 471</b>	<b>160</b>	<b>5 244</b>	<b>50</b>

Epidemije su obično počinjale u porodicama i dalje se širile među stanovnicima nekih naselja i prenaseljenih periurbanih lokaliteta ali i u školskim kolektivima koje su pohađala deca iz zaraženih područja. Samo dve epidemije su registrovane u ustanovama za lečenje i smeštaj lica sa posebnim potrebama. Od ukupnog broja registrovanih slučajeva hepatitisa A, samo 50% je prijavljeno u okviru epidemija (**Tabela 2**). Zbog visokog učešća anikternih infekcija, sve zaražene osobe nije moguće identifikovati. Realno je pretpostaviti da slučajevi hepatitisa A, koji su prijavljeni kao pojedinačna oboljenja ili u



**Grafikon 3.** Hepatitis A u Vojvodini u periodu 1988 - 2009. godine po mesecima

**Graph 3.** Hepatitis A in Vojvodina in the period 1988 - 2009 by months



**Grafikon 4.** Učestalost obolevanja od hepatitisa A u Vojvodini u periodu 1988 - 2009. godine po polu i dobnim grupama

**Graph 4.** The prevalence of hepatitis A in Vojvodina in the period 1988 - 2009 by sex and age groups

okviru manjih epidemija, pripadaju istom lancu infekcije.

Hepatitis A se češće registruje u jesenjim i zimskim mesecima (**Grafikon 3**). Najmanji broj obolelih je registrovan od aprila do juna meseca. Porast broja obolelih u julu i avgustu mesecu se može povezati sa periodom godišnjih odmora, a u septembru i oktobru mesecu sa početkom rada školskih kolektiva.

Na osnovu superponiranja porasta broja obolelih sa radom škola, školskim kolektivima se pridaje poseban značaj u širenju hepatitisa A. Na ovo upućuje i specifična incidencija hepatitisa A po uzrasnim grupama. Najviša je kod školske dece od 10 do 14 godina, a u svim uzrasnim grupama je nešto veća kod muškaraca u odnosu na žene (**Grafikon 4**). Zahvaljujući postinfektivnom imunitetu, prema starijim grupama, incidencija hepatitisa A opada i najniža je za najstariju grupu. Pad incidencije prema mladim dobnim grupama može biti rezultat manje eksponiranosti, ali i većeg učešća infekcija bez simptoma.

## Diskusija

Hepatitis A je ubikvitarno oboljenje, a epidemiološka situacija u jednom području odraz je standarda, higijenskih prilika, uslova života i sanitacije. U nerazvijenim sredinama i uslovima loše higijene, infekcija HAV je česta a incidencija oboljenja je niska zbog prokuženosti stanovništva u najranijem uzrastu. U razvijenim zemljama, beleži se kontinuirani pad incidencije, a hepatitis A se javlja u obliku pojedinačnih slučajeva i manjih epidemija u kolektivima, porodicama kao i kod putnika u međunarodnom saobraćaju koji borave u endemijskim područjima [1].

U mnogim evropskim zemljama epidemiološka situacija hepatitisa A je povoljna. Tokom 2006. godine, prijavljeno je ukupno 20 066 slučajeva hepatitisa A u 27 evropskih zemalja. Registrovana incidencija od 3,9/100 000 višestruko je niža u odnosu na incidenciju koja je registrovana pre deset godina (15,1/100 000). Najveći broj slučajeva prijavljen je u Bugarskoj (94,1/100 000), slede Rumunija (24,8/100 000) i Slovačka (8,6/100 000), dok je u ostalim zemljama Evropske unije zabeležena incidencije ispod 3/100 000 [6].

U AP Vojvodini hepatitis A se javlja endemoepidemijski. U periodu od 1988. do 2009. godine pri-

javljeno je preko 10 000 slučajeva ovog oboljenja i registrovana su četiri epidemijska talasa, u intervalima od 3, 4 i 6 godina. Najviša incidencija hepatitisa A zabeležena je 1999. godine (56,6/100 000), a najniža tokom 2002. godine (6,4/100 000). Prosečna incidencije od 23,4/100 000 je dva puta niža u odnosu na incidenciju koja je registrovana u AP Vojvodini u prethodnom desetogodišnjem periodu (1978–1987) kada je iznosila 46,2/100 000 [7]. Oboljenje je zadržalo sezonski karakter sa najvećim brojem obolelih u novembru mesecu i najmanjim brojem obolelih u periodu od aprila do juna. Sezonska distribucija, u odnosu na prethodni desetogodišnji period, nije promenjena [8]. U zemljama Evropske unije, hepatitis A ima sezonski karakter sa pikom u septembru i oktobru. Od ovog pravila odstupa nekoliko zemalja, među kojima je Španija, gde je najveći broj slučajeva oboljenja registrovan zimi i Češka, sa pikom obolavanja u proleće [6].

Mada se hepatitis A registruje u AP Vojvodini u svim grupama, uzrasno specifična incidencija je najveća za decu školskog (7–14 godina) i predškolskog (5–6 godina) uzrasta. Incidencija je veća za osobe muškog pola (26,1/100 000) u odnosu na osobe ženskog pola (20,4/100 000). Razlike u rodospecifičnoj incidenciji su najveće u grupi 15–19 godina.

Slična raspodela oboljenja u odnosu na uzrast je registrovana i u zemljama Evropske unije. Najveće vrednosti uzrasno specifične incidencije beleže se u uzrastu 5–14 godina. Mada seroepidemiološkim ispitivanjima nije otkrivena signifikantna razlika u seroprevalenciji anti-HAV antitela u odnosu na pol, u zemljama Evropske unije prosečna incidencija hepatitisa A je veća za muškarce (1,7/100 000) u odnosu na žene (1,3/100 000) [3,6]. U epidemiji hepatitisa A u Nišu, obolavanje muškaraca je bilo 3 puta češće u odnosu na žene, ali nisu utvrđeni posebni faktori rizika koji bi mogli biti odgovorni za ove razlike [9].

U razmatranju ovih rezultata treba uzeti u obzir činjenicu da je kod dece uzrasta ispod 5 godina infekcija HAV najčešće asimptomatska i da ovo oboljenje ostavlja solidan i dugotrajn imunitet. Zbog toga seroepidemiološka ispitivanja pružaju realniji uvid u izloženost populacije HAV i epidemiološku situaciju hepatitisa A nego registrovana incidencija koja uključuje samo prijavljene, klinički manifestne slučajeve [10].

Seroepidemiološkim ispitivanjem stanovništva AP Vojvodine na prisustvo antitela prema HAV, utvrđeno je da je krajem sedamdesetih godina prošlog veka 78,9% stanovnika imalo anti-HAV antitela, pri čemu je populacija starija od 30 godina bila skoro u potpunosti prokužena HAV (98,7%), [11]. Ponovljenim ispitivanjem 1993. godine je utvrđena niža prevalencija anti-HAV (56,9%) i pomeranje prokužavanja populacije prema starijim grupama [12]. Porast učešća osetljivih lica u populaciji nosi rizik od izbijanja epidemija većih razmera, kao što je bila epidemija u Nišu 2007. godine [9].

U periodu 1988-2009. godine u AP Vojvodini je registrovano 160 epidemija hepatitisa A sa preko 5 000 obolelih što čini 50% svih prijavljenih slučajeva. Najve-

ći broj epidemija je registrovan u školskim kolektivima, zatim u nehigijenskim periurbanim lokalitetima, a dve epidemije su se javile u specijalnim ustanovama za smeštaj lica sa posebnim potrebama. Epidemije su bile progresivnog toka koji odgovara kontaktnom putu širenja. U jednoj epidemiji, u kojoj je obolelo 7 osoba iz četiri različita naselja, a svi su prisustvovali zajedničkoj seoskoj proslavi, put širenja infekcije nije utvrđen.

Zbog dugog inkubacionog perioda i visokog učešća anikternih infekcija – načina zaražavanja, često ostaje neutvrđen. Navodi se da za 50% prijavljenih slučajeva hepatitisa A nisu utvrđeni putevi prenosa [13].

Epidemiološka istraživanja hepatitisa A u SAD pokazuju da je dominantan put prenošenja HAV kontakt, a da se samo 3% prijavljenih slučajeva zarazilo kontaminiranom vodom ili hranom [13].

Hidrične epidemije hepatitisa A su veoma retke u razvijenim zemljama, zbog centralizovanog vodosnabdevanja i urednog prečišćavanja vode za piće. Registre se u malim zajednicama ili porodicama gde se voda koristi iz lokalnih vodovoda ili bunara, a kontaminirana je sadržajem okolnih septičkih jama [14,15].

Alimentarne epidemije hepatitisa, koje nastaju konzumacijom sekundarno kontaminirane hrane, mogu da predstavljaju značajan epidemiološki problem i u razvijenim zemljama. Registrovano je više alimentarnih epidemija koje su se širile sekundarno kontaminiranim voćem, povrćem, suhomesnatim proizvodima koji su distribuirani u restoranima i supermarketima. Ovome doprinosi velika otpornost virusa i činjenica da je zaražena osoba najznačajniji rezervoar virusa u periodu inkubacije [16–19].

U jednoj retrospektivnoj analizi, koja je sprovedena u tri države SAD, u periodu od 1992. do 2000. godine, otkriveno je 230 seropozitivnih osoba, zaposlenih u prometu, skladištenju ili spremanju namirnica, a 60% seropozitivnih radnika je radilo u vreme kada su bili zarazni [20].

U epidemiji hepatitisa A u Austriji, u periodu od kraja novembra 2007. do sredine januara 2008. obolela je 21 osoba. Epidemiološkim ispitivanjem je utvrđeno da su oboleli konzumirali suhomesnate proizvode iz supermarketa gde je radio jedan kliconoša. Iako je redovna higijena ruku najefikasnija mera za sprečavanje prenosa infekcije, Ministarstvo zdravlja Austrije preporučuje vakcinaciju svih zaposlenih u prometu namirnica [21].

Danas je u mnogim zemljama sveta, vakcina protiv hepatitisa A uključena u programe sistematske imunizacije ili se sprovodi po epidemiološkim indikacijama za posebno eksponirana lica ili kao protivepidemijska mera [22,23].

### Zaključak

Hepatitis A je u Autonomnoj Pokrajini Vojvodini zadržao endemoepidemijski karakter, mada je incidencija značajno redukovana i ima opadajuću tendenciju.

Značajan doprinos daljoj redukciji incidencije imalo bi uvođenje aktivne imunizacije po epidemiološkim indikacijama za lica sa rizikom od obolevanja i teško dostupne populacione grupe kod kojih se opštim merama prevencije ne mogu postići zadovoljavajući rezultati.

### Literatura

1. Benenson AS, ed. Control of communicable diseases in man. 16th ed. Beograd: CIM (Beograd-Publikum); 2000. p. 432-6.
2. WHO. Weekly Epidemiological Record, no 5, 2000;75:37-44. Available at: <http://www.who.int/wer>.
3. WHO. The Global prevalence of hepatitis a virus infection and susceptibility: a systematic review. Available at: [www.who.int/vaccines-documents/](http://www.who.int/vaccines-documents/)
4. Zarazne bolesti u AP Vojvodini. Novi Sad: Institut za javno zdravlje Vojvodine; 1988-2009.
5. Zakon o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti. Služ Glas RS 2004;(125).
6. European Centre for Disease Prevention and Control. annual epidemiological report on communicable diseases in Europe 2008. Stockholm. Available at: [www.ecdc.europa.eu/.../0812\\_SUR\\_Annual\\_Epidemiological\\_Report\\_2008.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/.../0812_SUR_Annual_Epidemiological_Report_2008.pdf)
7. Šeguljev Z, Vuković B, Stefanović S, Stanojević S, Jatić-Stojić M. Epidemiološke karakteristike virusnih hepatitisa. II: hepatitis A u Vojvodini. Med Pregl 1990;43(1-2):9-12.
8. Vuković B, Šeguljev Z. Epidemiološke karakteristike virusnih hepatitisa. I: analiza registrovanih slučajeva virusnih hepatitisa u Vojvodini. Med Pregl 1989;42(11-12):406-9.
9. Petrović B, Veličković Z, Todorović B. Ongoing outbreak of hepatitis A in Nis, Serbia: a preliminary report. Euro Surveill. 2007;12(51):pii=3334. Available at: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3334>
10. Armstrong GL, Bell BP. Hepatitis A virus infections in the United States: model-based estimates and implications for childhood immunization. Pediatrics 2002;109:839-45.
11. Vuković B, Rončević N, Borota R, Terzin AL. Hepatitis A virus infection in Vojvodina. J Hyg (Lond). 1981;86:105-9.
12. Šeguljev Z, Vuković B. Changes of epidemiological characteristics of hepatitis A in Vojvodina. VIII Kongres preventivne medicine Jugoslavije sa međunarodnim učešćem. Beograd: SLD; 1995. Ab. 106.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis surveillance report no. 57. Atlanta: CDC; 2000.
14. Bowen GS, McCarthy MA. Hepatitis A associated with a hardware store water fountain and a contaminated well in Lancaster County, Pennsylvania, 1980. Am J Epidemiol 1983;117:695-705.
15. Bergeisen GH, Hinds MW, Skaggs JW. A waterborne outbreak of hepatitis A in Meade County, Kentucky. Am J Public Health 1985;75:161-4.
16. Hanrahan JP, Zimmerman KL, Toly MH. An outbreak of hepatitis A linked to a food handler in a cafeteria. N Y State J Med 1984;84:10-3.
17. Snyderman DR, Dienstag JL, Stedt B. Use of IgM-hepatitis A antibody testing: investigating a common-source, foodborne outbreak. JAMA 1995;245:827-30.
18. Weltman AC, Bennett NM. An outbreak of hepatitis A associated with a bakery, New York 1994: the 1968 'West Bran-



ch, Michigan' outbreak repeated. *Epidemiol Infect* 1996;117:333-41.

19. Friedman DS, Dicker R, LaPorte T. Foodborne transmission of hepatitis A, Massachusetts-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:565-7.

20. Anthony E. Fiore. Retrospective analysis carriers of hepatitis A. *Clin Infect Dis* 2004;38:705-15.

21. Schmid D, Fretz R, Buchner G, König C, Perner H, Sollak R, et al. Foodborne outbreak of hepatitis A, november 2007–

january 2008, Austria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28(4):385-91.

22. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1999;48(RR-12):1-37.

23. WHO. Vaccine preventable diseases. monitoring system. Available at: [www.who.int/vaccines/globalsummary/.../schedule-select.cfm](http://www.who.int/vaccines/globalsummary/.../schedule-select.cfm)

### Summary

#### Introduction

Hepatitis A represents a significant epidemiological problem in many regions of the world. This research was aimed at analyzing trends and distribution of hepatitis A in the Autonomous Province of Vojvodina in Serbia.

#### Material and methods

The authors used data on individual cases and outbreak reports in the period from 1988 to 2009 obtained from the Registry of Communicable Diseases kept at the Center for Disease Control and Prevention, Institute of Public Health of Vojvodina.

#### Results

The total of 10.471 cases was recorded with average incidence of 23.4/100.000 and with a decreasing trend. This disease occurs as an endemoepidemic with a cyclic increase in the incidence in time intervals of 3, 4 and 6 years. The disease has seasonal character and is most frequently observed in autumn and winter

with the highest percentage of cases in October–November after the beginning of school year and forming of school collectives. The age-specific incidence is highest in school age children due to agglomeration of susceptible population. During the observed period, the total of 160 outbreaks was recorded with over 5,000 reported cases. The highest number of outbreaks was recorded in school collectives and then in peri-urban settlements with poor hygiene. Two outbreaks occurred at institutions for people with special needs. Outbreaks were progressive in course and contact was the dominant mode of transmission.

#### Conclusion

Although hepatitis A incidence trend is decreasing, this disease still has endemoepidemic character of occurrence. Such an epidemiological situation is most probably caused by slow and limited impact of hygienic measures. A significant contribution to further incidence reduction could be achieved by active immunization.

**Key words:** Hepatitis A; Hepatitis A Virus, Human; Epidemiology; Communicable Diseases; Epidemics; Hygiene; Vaccination

Rad je primljen 29. VIII 2010.

Prihvaćen za štampu 1. IV 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:11-12:570-574.

Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad  
Department of Neurology

Stručni članak  
Professional article  
UDK 616.133-089.85:616.83  
DOI: 10.2298/MPNS1112575D

## A CASE SERIES OF 22 PATIENTS WITH INTERNAL CAROTID ARTERY DISSECTION

### KLINIČKA PREZENTACIJA DISEKCIJE KAROTIDNE ARTERIJE U SERIJI OD 22 PACIJENTA

Ivana DIVJAK, Petar SLANKAMENAC, Mirjana JOVIĆEVIĆ, Tamara RABI ŽIKIĆ,  
Aleksandra LUČIĆ PROKIN and Aleksandar JOVANOVIĆ

**Summary** – The aim of this study was to analyze the spectrum of clinical presentations of internal carotid artery dissection. Twenty-two patients with internal carotid artery dissection, mean age 39.02, were evaluated over the past ten years. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography were used to establish the diagnosis. Facial and neck pain and Horner's syndrome were the only presenting symptoms in 4 patients (without brain infarction); facial pain, Horner's syndrome and contralateral sensorimotor deficit in 6; headache and contralateral sensorimotor deficit in 2; contralateral sensorimotor deficit with or without speech impairment in 10. Internal carotid artery dissection was triggered by a trauma in 7, whereas it was spontaneous in 15. Magnetic resonance imaging revealed infarction in 18 patients. A good outcome (modified Rankin score 0-2) was seen in 20 patients. The spectrum of clinical presentations of internal carotid artery dissection is variable. Internal carotid artery dissection is not necessarily accompanied by infarction on magnetic resonance imaging.

**Key words:** Carotid Artery, Internal, Dissection; Diagnosis; Magnetic Resonance Imaging; Magnetic Resonance Angiography; Signs and Symptoms; Neurologic Manifestations; Stroke; Horner Syndrome; Adolescent; Adult; Middle Aged

#### Introduction

Cervical artery dissection (CAD) is defined by the existence of a hematoma in the arterial wall. Most commonly it occurs in the internal carotid artery approximately 2 cm above the bifurcation, but also in the vertebral artery. The incidence of CAD in the general population is low, and in a recent population study in North America it was estimated to be 2.6 (1.9-3.3) per 100,000 people annually [1].

Although the clinical presentation may be benign, as it is in the case of isolated pain or Horner's syndrome, dissections are the main cause of ischemic stroke in young adults, and early recognition and adequate treatment of this disease are therefore extremely important.

The clinical presentation of cerebral ischemia caused by CAD involves transient ischemic attack or brain infarction, and it is not different from that of cerebral ischemia of other etiologies. The associated symptoms and signs such as Horner's syndrome and neck pain or headache that precede the ischemic event may suggest CAD. Ischemic stroke preceded by headache is rare, whereas cerebral venous thrombosis, vasculitis and reversible cerebral vasoconstriction syndrome manifest with headache. In rare cases, CAD may cause retinal ischemia (in 14 out of 696 CAD patients in large hospital series) [2]. Infarction of the cervical spinal cord due to CAD is even less frequent [3].

The following symptoms of CAD may occur independently or in a combination: Horner's syndrome, unusual pain in the neck or head, cranial nerve paresis, tinnitus, and rarely, nerve root damage in the cervical spine.

Horner's syndrome with sudden onset, especially if associated with headache or neck pain or ipsilateral ischemic stroke in the carotid territory, may be consi-

dered specific for CAD and in such cases, an urgent carotid artery study is indicated. Horner's syndrome with headache and/or neck pain may be the only symptom of carotid artery dissection. The pain in carotid artery dissection is not specific in character and may be similar to that seen in migraine and cluster headache [4,5].

CAD presenting with isolated pain may be more frequent than expected [6], and isolated pain is more common in vertebral artery dissection, although not rare in carotid artery dissection. In large series of CAD patients with a pain as the only symptom, the pain was continuous and the headache was severe in intensity and pulsating in character in most cases, whereas the neck pain was of moderate intensity and constricting character [6]. The pain at onset may range from pulsating headache to progressive pain.

Cranial nerve paresis accompanied by pain is a rare symptom, found in less than 7% of CAD cases in large hospital series [7]. The most commonly affected nerve is the hypoglossal nerve, accompanied by lesions of cranial nerves IX and X, which are topographically close to the carotid artery in the cervical area [7]. The probable underlying mechanism is nerve compression by a dilated carotid artery. Ischemia of the cranial nerve is another possible mechanism, especially in very rare cases of paresis of the upper cranial nerves.

Occasionally, CAD may cause subarachnoid hemorrhage, when dissection spreads to the intracranial part of the blood vessel with rupture and pseudoaneurysm formation, and this occurs in 1% of cases in large hospital series [2,8]. CAD may be asymptomatic and represent an accidental finding during routine examinations. It has been reported that 6% of asymptomatic CADs are diagnosed during routine examinations in the general population [1]. Some cases of asymptomatic or oligo-symptomatic CAD probably remain unrecognized.

**Abbreviations**

CAD – cervical artery dissection  
 VAD – vertebral artery dissection  
 MRI – magnetic resonance imaging

Patients with CAD typically have local symptoms and signs followed by the development of ischemic event. The time between the onset of local symptoms and the development of ischemic manifestations may range from several minutes to several weeks, usually less than a month [9,10]. Around 33% of all cases in the general population and 23-24% of cases in large hospital series present with local symptoms and signs alone without subsequent development of cerebral or retinal ischemia [2,8]. In hospital series, CAD patients are diagnosed at neurology departments and hence have a higher frequency of cerebral ischemic events.

The proportion of patients with CAD without cerebral ischemia seems lower in the case of vertebral artery dissection than carotid artery dissection [1]; however, this finding may result from the low frequency of compression of the surrounding structures in the case of vertebral artery dissection, and dissections with isolated pain are probably less frequently diagnosed. Generally speaking, the prevalence of CAD without cerebral ischemia is likely to be underestimated, because patients having Horner's syndrome with sudden onset, isolated headache, neck pain or asymptomatic patients rarely or almost never present to neurological examination. In some cases, cerebral ischemia, and less commonly spinal cord ischemia, may occur without local signs. On imaging studies, CAD is characterized by longitudinal, gradual stenosis, occlusion or aneurysm, mainly without detectable atheromatosis.

The aim of our study was to analyze the spectrum of clinical manifestations of carotid artery dissection, with special emphasis on Horner's syndrome and facial and neck pain as the only symptoms of carotid artery dissection.

**Material and Methods**

A total of 22 patients were diagnosed with carotid artery dissection at our Department in the period from January 2001 to February 2010. The mean age of the patients was 39.02 (ranging from 14 to 59 years). In all the patients, the diagnosis of carotid artery dissection was established with magnetic resonance imaging (MRI) and magnetic resonance angiography. In addition, computed tomography angiography was performed in three, Doppler ultrasonography [13] in eight and duplex sonography [14] in 14 patients.

**Results**

Unilateral carotid dissection was found in 19 (86.36%) and multiple dissections in three (13.63%) patients, and two of these patients (9.09%) had bilateral carotid artery dissection and one patient (4.54%) had carotid and vertebral artery dissection. There was a slightly higher prevalence of men in our sample (54.54%).

**Table 1.** Presenting symptoms in patients with ICAD**Tabela 1.** Simptomi kod pacijenata sa ICAD

Symptoms <i>Simptomi</i>	Number of patients <i>Broj pacijenata</i>	%
Facial pain, neck pain and Horner's syndrome <i>Bol u licu i vratu i Hornerov sindrom</i>	4	18.18
Facial pain, Horner's syndrome and contralateral sensorimotor deficit <i>Bol u licu, Hornerov sindrom i kontralateralni senzomotororni deficit</i>	6	27.27
Headache and contralateral sensorimotor deficit <i>Glavobolja i kontralateralni senzomotororni deficit</i>	2	9.09
Contralateral sensorimotor deficit <i>Kontralateralni senzomotororni deficit</i>	10	45.45
Total/ <i>Ukupno</i>	22	100

ICAD - internal carotid artery dissection/disekcija *a. carotis internae*

Facial and neck pain and Horner's syndrome were the only presenting symptoms in 4 patients; facial pain, Horner's syndrome and contralateral sensorimotor deficit with or without speech impairment in 6; headache and contralateral sensorimotor deficit with or without speech impairment in 2; contralateral sensorimotor deficit with or without speech impairment in 10.

*Bol u licu i vratu i Hornerov sindrom su bile jedine kliničke manifestacije kod 4 pacijenta; bol u licu, Hornerov sindrom i kontralateralni senzomotororni deficit sa ili bez poremećaja govora kod 6; glavobolja i kontralateralni senzomotororni deficit sa ili bez poremećaja govora kod 2; kontralateralni senzomotororni deficit sa ili bez poremećaja govora kod 10 pacijenata.*

Carotid artery dissection was triggered by a trauma in seven patients (31.81%): in one by repeated lateral head movements (while unloading sacks of corn), in one by sudden head turning, in two by sports activity, in one by sexual intercourse, and in two patients by a traffic accident. The latter two patients had bilateral carotid artery dissections. Carotid artery dissection was spontaneous in 15 patients (68.18%).

MRI showed infarction in 18 patients (81.81%), whereas in the four (18.18%) patients presenting with facial and neck pain and Horner's syndrome there was no evidence of infarction on MRI, including diffusion MRI. The consequences of intramural hematoma are local symptoms and signs, including headache and neck pain, supposedly attributable to a distension of the artery by the mural hematoma stimulating the pain-sensitive receptors. Homozygous and/or heterozygous methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677TT mutation was found in two patients with isolated Horner's syndrome without infarction and in one patient with brain infarction. The outcome was favorable in 20 patients (90.9%), as determined by the modified Rankin score 0-2. Recanalization of dissection was associated with a better prognosis. There was no lethal outcome in our series of patients with carotid artery dissection [15-19].

**Discussion**

Horner's syndrome and facial and neck pain were the presenting symptoms of carotid artery dissection in 18.18% of patients in our series, which is a somewhat lower prevalence compared to the published data [2,8].

Facial pain, Horner's syndrome and contralateral sensorimotor deficit with or without speech impairment were the presenting symptoms in 27.27% of our patients. The most frequent symptomatology was contralateral sensorimotor deficit with or without speech impairment, found in 45.45%, whereas the least frequent were headache and contralateral sensorimotor deficit, recorded in 9.09%. Since the classic stroke symptomatology, i.e. sensorimotor deficit with or without speech impairment, was predominant in our series of carotid artery dissection, it is necessary to take carotid artery dissection into consideration in the differential diagnosis of stroke in young adults, particularly in the cases without headache as a dominant symptom and without history of predisposing factors such as mild trauma or infection. MRI revealed infarction in 18 patients (81.81%), whereas in the four patients (18.18%) presenting with facial and neck pain and Horner's syndrome, no evidence of infarction was seen on MRI, including diffusion MRI. The mechanism underlying Horner's syndrome is the stretching of sympathetic nerve tissue due to compression of the artery by intramural hematoma,

and in these cases brain infarction due to distal embolization or hypoperfusion did not develop.

### Conclusion

The spectrum of clinical manifestations of carotid artery dissection is variable. Carotid artery dissection is not always associated with brain infarction. Given the fact that dissection is one of the main causes of ischemic stroke in young adults, early diagnosis and treatment of dissections are of great importance. Ultrasound duplex scan is a useful screening tool; however, the diagnosis should be confirmed by magnetic resonance imaging, magnetic resonance angiography, or computed tomography angiography if magnetic resonance is contraindicated. The pathophysiology of dissection is still unclear. According to some authors, patients with cervical artery dissection may have a constitutional and partly genetically determined susceptibility of the arterial wall; and external factors, such as mild trauma or infection, trigger the development of dissection.

### References

1. Lee VH, Brown RD, Mandrekar JN, Mokri B. Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population based study. *Neurology* 2006;67:1809-12.
2. Arnold M, Kappeler I, Georgiadis D, et al. Gender differences in spontaneous cervical artery dissection. *Neurology* 2006;67:50-2.
3. Hundsberger T, Thomke F, Hopf HC, Fitzek C. Symmetrical infarction of the spinal cord due to spontaneous bilateral vertebral artery dissection. *Stroke* 1998;29:1742.
4. Morelli N, Mancuso M, Gori S. Vertebral artery dissection onset mimic migraine with aura in a graphic designer. *Headache* 2008;48:621-24.
5. Tobin J, Fitman S. Cluster headache associated with internal carotid artery dissection responsive to verapamil. *Headache* 2008;48:661-6.
6. Arnold M, Cimurciuc R, Stapf C, Favrole P, Berhet K, Bousser MG. Pain as the only symptom of cervical artery dissection. *J Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1021-4.
7. Struzeneger M, Huber P. Cranial nerve palsies in spontaneous carotid artery dissection. *J Neurosurg Psychiatry* 1993;56:1191-9.
8. Touze E, Gauvrit JY, Moulin T, Meder JF, Bracard S, Mas JL. Risk of stroke and recurrent dissection after a cervical artery dissection: a multicenter study. *Neurology* 2003;61:1347-51.
9. Beletsky V, Nadareishvili Z, Lynch J, Shuaib A, Woolfenden A, Norris JW. Cervical artery dissection: time for a therapeutic trial? *Stroke* 2003;34:2856-60.
10. Biosse V, D'Anglejan-Chatillon J, Touboul PJ, Amarenco P, Bousser MG. Time course of symptoms in extracranial carotid artery dissections: a series of 80 patients. *Stroke* 1995;26:235-9.
11. Divjak I, Slankamenac P, Jovičević M, Rabi Žikić T, A Ješić. Dijagnoza i ishod disekcije cervikalne arterije. *Med Pregl* 2011;64(7-8):392-6.
12. Divjak I, Slankamenac P, Jovičević M, Rabi Žikić T, Popović N. Predisponirajući faktori disekcije cervikalne arterije. *Med Pregl* 2011;64(3-4):198-201.
13. Žikić M, Marchal C, Arbeille P, Pourcelot L. Karotidna ehotomografija i spektralna analiza: savremena detekcija karotidnih lezija. *Med Pregl* 1983;36(9-10):381-4.
14. Divjak I, Slankamenac P, Žikić M. Ultrazvučni dupleks skener u evaluaciji ekstrakranijalnih karotidnih lezija. *Aktuelnosti iz neurologije, psihijatrije i graničnih područja* 1994;(3-4):33-7.
15. Divjak I. Carotide dissection. In: Zivkovic M, ed. *Proceedings of the 3rd stroke symposium of Serbia and Montenegro with international participation*. 2005 Sept 8-11; Tara, Serbia and Montenegro. Nis: Faculty of Medicine; 2005. p. 125-6.
16. Divjak I, Jovicevic M, Jovanovic A. Etiology of ischemic stroke in young adults. Abstracts of the 15th European stroke conference; 2006 May 16-19; Brussels, Belgium. *Cerebrovasc Dis* 2006;21(Suppl 4):66.
17. Divjak I, Jovicevic M, Jovanovic A. Clinical presentation of internal carotid artery dissection: report of 10 cases. Abstracts of the 16th European stroke conference; 2007 May 29-June 1; Glasgow UK. *Cerebrovasc Dis* 2007;23(Suppl 2):121.
18. Divjak I, Jovicevic N, Jovanovic A, Popovic N. Clinical presentation of internal carotid artery dissection. Abstracts of the 6th World stroke congress and 10th International symposium on thrombolysis and acute stroke therapy; 2008 Sep 24-27; Vienna, Austria and 2008 Sep 21-23; Budapest Hungary. *Int J Stroke*. 2008;3(Suppl):105.
19. Divjak IK, Jovicevic MN, Jovanovic AI, Popovic NM, Zivanovic ZD, Ivanovski DA, et al. A case series of 18 patients with carotid artery dissection. Abstracts of the 19th World stroke congress of neurology 2009-Oct 24-30; Bangkok, Thailand: *J Neurol Sci* 2009;1(Suppl):S165.

### Sažetak

#### Uvod

Disekcija unutrašnje karotidne arterije je čest uzrok ishemijskog moždanog udara kod mladih i odraslih srednjih godina. Cilj rada bio je da se analizira spektar kliničkih manifestacija disekcije.

#### Materijal i metode

Evaluirana su 22 pacijenta sa disekcijom karotidne arterije uzrasta 14–59 godina (prosek 39,02) u periodu januar 2001–januar 2010. Dijagnoza disekcije je postavljena u svim slučajevima magnetnom rezonancijom i magnetnorezonantnom angiografijom.

#### Rezultati

Bol u licu i vratu i Hornerov sindrom bile su jedine kliničke manifestacije kod četiri pacijenta; Hornerov sindrom i kontralateralni senzomotorni deficit kod šest pacijenata; glavobolja i kontralateralni senzomotorni deficit kod dva; kontralateralni senzomotorni deficit sa ili bez poremećaja govora kod 10 pacijenata. Trauma je bila predisponirajući faktor za disekciju karotidne arterije kod sedam, a spontana disekcija karotidne arterije je dijagnostikovana kod 15 pa-

cijenata. Magnetnom rezonancijom je dijagnostikovana infarkt kod 18 pacijenata, a kod četiri pacijenta sa bolom u licu i vratu i izolovanim Hornerovim sindromom infarkt nije dijagnostikovana. Kod 20 pacijenata ishod je bio povoljan (modifikovan Rankin skor 0–2). Rekanalizacija disekcije bila je povezana sa povoljnom prognozom.

#### Diskusija

S obzirom na klasičnu simptomatologiju moždanog udara u smislu senzomotornog deficita sa poremećajem ili bez njega, koja je u našoj seriji disekcija karotidne arterije predominantna, prilikom utvrđivanja etiologije moždanog udara kod populacije mladih i osoba srednjih godina, neophodno je razmišljati o disekciji karotidne arterije u slučajevima bez glavobolje kao dominantnim simptomom i kada nisu poznati predisponirajući faktori.

#### Zaključak

Spektar kliničkih manifestacija disekcije unutrašnje karotidne arterije je raznovrstan. Disekcija nije uvek udružena sa infarktom na magnetnoj rezonanciji.

**ključne reči:** Disekcija karotidne arterije; Dijagnoza; Magnetna rezonanca; Magnetno rezonantna angiografija; Znaci i simptomi; Neurološke manifestacije; Moždani udar; Hornerov sindrom; Adolescent; Odrasli; Srednjih godina

Rad je primljen 11. V 2010.

Prihvaćen za štampu 1. IV 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:11-12:575-578.

Klinički centar Srbije, Beograd  
Klinika za ginekologiju i akušerstvo

Stručni članak  
Professional article  
UDK 618.1/3-006-036.6/8  
DOI: 10.2298/MPNS1112579L

## MORBIDITET I MORTALITET PACIJENTKINJA OBOLELIH OD GESTACIJSKIH TROFOBLASTNIH BOLESTI NA KLINICI ZA GINEKOLOGIJU I AKUŠERSTVO KLINIČKOG CENTRA SRBIJE OD 2000. DO 2007. GODINE

*MORBIDITY AND MORTALITY OF PATIENTS SUFFERING FROM GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASES AT THE CLINIC OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS, CLINICAL CENTER OF SERBIA IN THE PERIOD FROM 2000 TO 2007*

Biljana LAZOVIĆ, Vera MILENKOVIĆ i Ljiljana MIRKOVIĆ

**Sažetak** – Gestacijske trofoblastne bolesti predstavljaju heterogenu grupu oboljenja sa malignim potencijalom. Cilj ove studije bio je da se sagleda stanje o broju obolelih od gestacijskih trofoblastnih bolesti, rezultati lečenja, identifikuju epidemiološki faktori kao i morbiditet i mortalitet od ove bolesti. U retrospektivnu studiju uključene su sve bolesnice koje su lečene na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije u periodu od 01.01.2000. do 31.12.2007. godine. Podaci o bolesnicama preuzeti su iz istorija bolesti i odnose se na anamnezu bolesti, dijagnostiku, protokole operisanih pacijentkinja, patohistološke nalaze, odluke Konzilijuma za trofoblastne bolesti i otpustne liste. U sedmogodišnjem periodu, incidencija molarne trudnoće bila je 1,5 na hiljadu porođaja. Najučestaliji nalaz bio je parcijalna mola (59,8%). Bolesnice su lečene hemioterapijom i hiruškim tretmanom. Nije registrovan nijedan smrtni ishod. Faktori rizika za nastanak ovog oboljenja su godine majke, veći broj porođaja i pobačaja. Incidencija je približna učestalosti oboljenja u zapadnim zemljama.

**Ključne reči:** Žena; Gestacijske trofoblastne bolesti; Faktori rizika; Hidatiformna mola; Hemoterapija; Histerektomija; Incidenca; Beta hCG

### Uvod

Gestacijske trofoblastne bolesti (GTB) čine neoplazme trofoblasta i stanja koja su predispozicija za neoplazmu. U ove bolesti ubrajamo hidatiformnu molu (kompletna i parcijalna), invazivnu molu, horiokarcinom i trofoblastni tumor placentnog ležišta [1]. Oboljenje je, iako retko, posebno zastupljeno kod žena mlađih od 20 i starijih od 40 godina [2]. Danas su GTB jedan od najuspešnije lečenih ginekoloških maligniteta, čak i u slučajevima sa multiplim metastazama [3]. Takođe, nakon hemoterapije i postizanja kompletne remisije bolesti, pacijentkinje imaju očuvanu reproduktivnu sposobnost [4].

O stvarnoj učestalosti GTB u našoj zemlji ne može se precizno govoriti jer ne postoji registar ovih bolesti, kao i jedinstveni program i protokol lečenja [5].

Cilj ovog rada bio je da se sagleda stanje o broju obolelih od gestacijskih trofoblastnih bolesti, rezultati lečenja, identifikuju epidemiološki faktori, kao i morbiditet i mortalitet od GTB.

### Materijal i metode

Proučavane su pacijentkinje obolele od gestacijskih trofoblastnih bolesti u periodu od januara 2000. do decembra 2007. godine lečene na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije. U ovom periodu lečene su 82 pacijentkinje. Histopatološka analiza urađena je na Klinici za ginekologiju i akušerstvo, u skladu sa kriterijumima definisanim u Atlasu patologije tumora [6]. Podaci o pacijentkinjama preuzeti su iz istorija bolesti i odnose se na anamnezu bolesti, dijagnostiku, protokole operisanih pacijentkinja, patohistološke nalaze,

odluke Konzilijuma za trofoblastne bolesti i otpustne liste. Sledeći preporuke *International Federation of Gynecologists and Obstetricians* (FIGO), podaci su evaluirani u upitniku za praćenje GTB (**Tabela 1**). Određivanje stadijuma bolesti je vršeno na osnovu FIGO/World Health Organization (WHO) klasifikacije.

### Rezultati

Incidencija GTB bila je 1,5 na hiljadu porođaja. Trofoblastni tumor placentnog ležišta nije potvrđen ni u jednom slučaju, a najučestaliji nalaz bila je parcijalna hidatiformna mola (59,8%), zatim invazivna mola (22%), horiokarcinom (9,8%) i kompletna mola (8,5%). Prosečna starost pacijentkinja obolelih od GTB bila je 32 godine, najmlađa pacijentkinja imala je 15, a najstarija 53 godine. Najviše pacijentkinja u anamnezi je imalo jedan porođaj (36,6%), nijedan porođaj nije imalo 29,3% pacijentkinja, dok je ukupno 6,1% imalo 3 ili više porođaja. Ukupno 34 pacijentkinje (41,5%) u anamnezi nisu imale nijedan pobačaj, jedan pobačaj je imalo 28%, dok 2 i više 30,5% pacijentkinja. Kao prijemna dijagnoza za hospitalizaciju izdvajala se hidatiformna mola (potvrđena laboratorijski ili ultrasonografski) sa 64,6%, produženo krvarenje iz materice sa 15,9% i spontani pobačaj sa 12,2% slučajeva (**Grafikon 1**). Povezanost infertiliteta i GTB još nije definitivno utvrđena, s obzirom na mali broj registrovanih slučajeva. U našem uzorku, za 7 godina registrovana su samo 2 slučaja. Najveći broj pacijentkinja je otkriven u prvom FIGO stadijumu 90,2%, a isti toliki procenat pacijentkinja nije imao metastaze, dok je 6,2% imalo plućne, a 3,6% metastaze u vagini.

**Skraćenice**

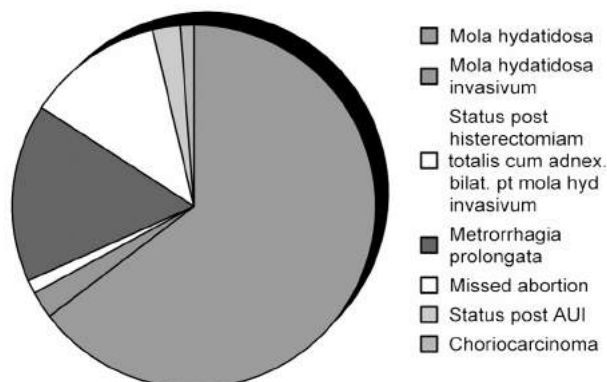
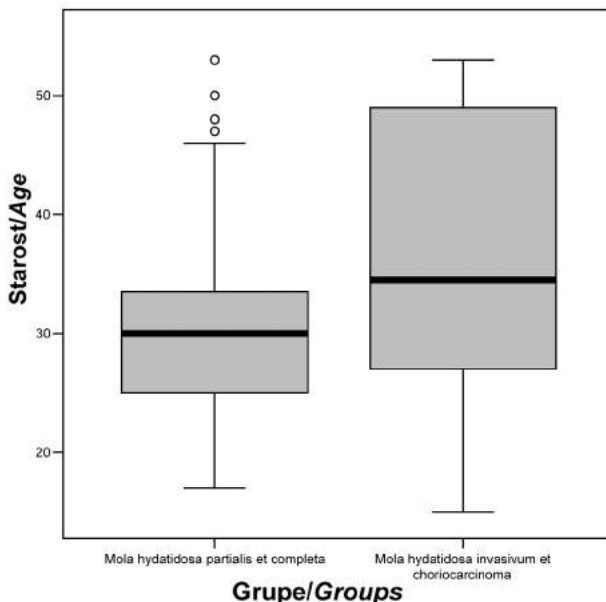
- GTB – gestacijske trofoblastne bolesti  
 WHO – World Health Organization  
 FIGO – International Federation of Gynecologists and Obstetrician  
 $\beta$ -HCG – humani horionski gonadotropin

**Tabela 1.** Upitnik za praćenje GTB**Table 1.** Questionnaire for GTD follow up

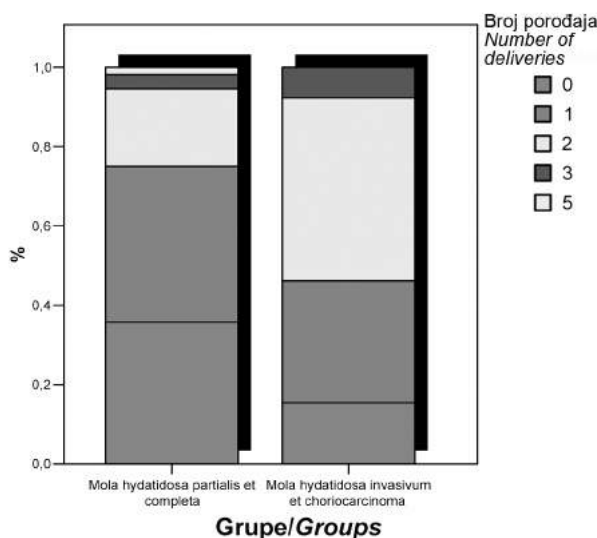
Upitnik za praćenje gestacijskih trofoblastnih bolesti Questions to follow up gestational trophoblastic diseases	
Starost/Age	
Broj porodaja/Number of deliveries	
Broj pobačaj/Number of abortions	
Prijemna dijagnoza/Diagnosis on admission	
I kiretaža/I curettage	
HP nalaz/HP finding	
Rekiretaža/Re-curettage	
HP nalaz/HP finding	
Stadijum bolesti/Stage	WHO
	FIGO
Metastaze/Metastases	
Operacije/Operations	
Rtg pluća/Lungs x-ray finding	
UZ abdomena/Ultrasound of abdomen	
$\beta$ -HCG vrednost/ $\beta$ -HCG value	
Vrsta protokola/Type of protocol	
Broj kura/Number of cures	
Nuspojave hemioterapije Side effects of chemo-therapy	Mučnina Nausea pad LE LE decrease
	Povraćanje Vomiting pad TR TR decrease
	Alopecija Alopecia
	Ospa Rush
Vreme od početka lečenja do normalizacije $\beta$ -HCG Lapse of time from the beginning of treatment to normalization of $\beta$ -HCG	

Od 82 pacijentkinje, 30,5% je hiruški zbrinuto. Histerektomija je urađena kod 23,2% pacijentkinja najčešće usled profuznog krvarenja iz materice, dok je konzervativna hirurgija primenjena kod 7,3% slučajeva.

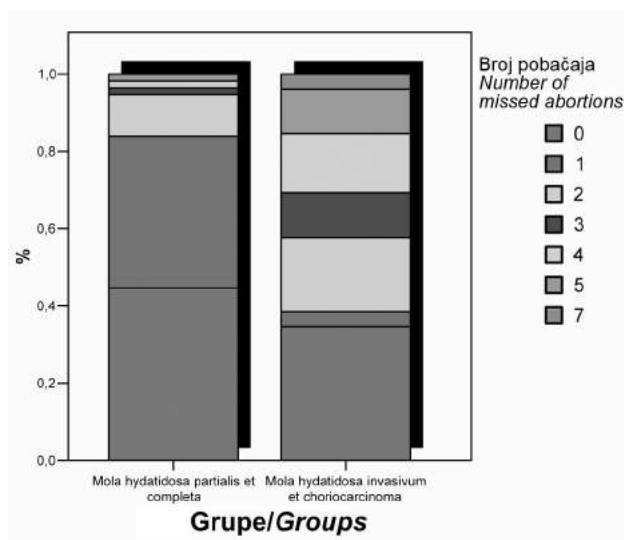
Hemioterapiju je primalo 35 (43,7%) pacijentkinja. Kod najvećeg broja (58,3%) izlečenje je postignuto sa jednom kurom hemioterapije, dok kod 13,9% pacijentkinja bilo je potrebno tri kure. Nakon primene hemioterapije nije registrovan nijedan smrtni ishod.

**Grafikon 1.** Kliničke prezentacije GTB na prijemu**Graph 1.** Clinical manifestations of gestational trophoblastic diseases on admission**Grafikon 2.** Učestalost benignih i malignih formi u odnosu na životnu dob**Graph 2.** Frequency of benign and malignant disease with respect to the age

Sve pacijentkinje su praćene svakih 7 dana do postizanja normalnih vrednosti  $\beta$ -humanog horionskog gonadotropina ( $\beta$ -HCG). U daljem toku, praćenje je vršeno na mesec i tri meseca, a pregled je osim ginekološkoga, uključivao radiografski snimak, ultrasonografski pregled i merenje vrednosti serumskog  $\beta$ -HCG nivoa.

**Grafikon 3.** GTB/broj porodaja**Graph 3.** Gestational trophoblastic diseases/number of deliveries**Diskusija**

Veliki broj studija pokazao je su da su starost majke i prethodna trofoblastna trudnoća glavni faktori rizika za nastanak GTB. Pacijentkinje starije od 40



Grafikon 4. GTB/broj pobačaja

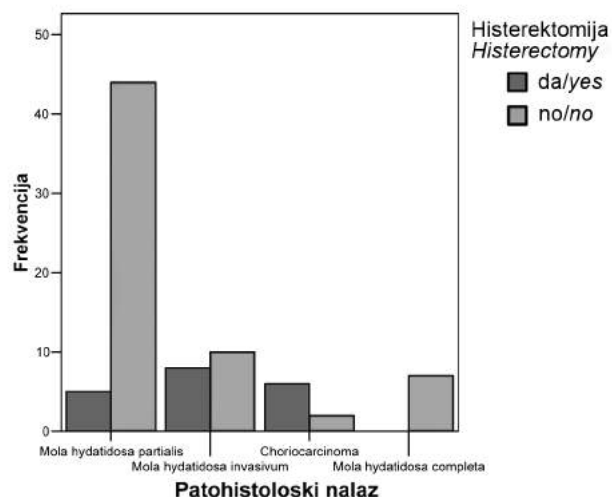
**Graph 4.** Gestational trophoblastic diseases/number of missed abortions

godina pet puta češće obolevaju od GTB [6], a u našem uzorku prosečna starost pacijentkinja je bila 32 godine, dok su maligne forme (invazivna mola i horiokarcinom) bile učestalije kod starijih pacijentkinja (36,5 godina) (Grafikon 2).

Maligni oblici bolesti su se češće javljali kod pacijentkinja sa 2 i više porođaja dok su benigne forme bile češće u grupi bez porođaja ( $p < 0,05$ ) (Grafikon 3). Takođe, veći broj spontanih pobačaja u anamnezi bio je zastupljeniji u grupi malignih formi ( $p < 0,01$ ) (Grafikon 4).

Imajući u vidu da su GTB nekada bile fatalne, napredak u prognozi se može pripisati ranije postavljenoj dijagnozi, pre svega zahvaljujući praćenju nivoa  $\beta$ -HCG, koji se može smatrati kao tumorski marker u ovim bolestima, preciznijoj dijagnozi metastaza i svakako efikasnijoj terapiji [6,7]. Danas se histerektomija, kao metoda lečenja GTB retko primenjuje, prevashodno zbog hemioterapije. U našem uzorku, ukupno 19 žena je imalo histerektomiju (23,2%) (Grafikon 5).

U odnosu na sve pacijentkinje lečene od GTB, hemioterapija je primenjena kod 43,7% pacijentkinja. U grupi malignih formi hemioterapija nije primenjena kod 14,5% slučajeva zbog hitne histerektomije i naknadnog postavljanja pH dijagnoze, a kasnijim praćenjem nivoa  $\beta$ -HCG nije se ukazala potreba za hemioterapijom. Analizom broja kura hemioterapije uočavamo da je 80% pacijentkinja sa benignim oblikom bolesti (parcijalna i kompletna mola) primalo jednu kuru, nasuprot malignoj grupi gde je 59,4% pacijentkinja primalo tri kure. Mali broj primenjenih kura hemioterapije uslovljen je činjenicom da smo u većini slučajeva primenili protokole polihemioterapije (13 pacijentkinja).



Grafikon 5. PH dijagnoza /histerektomija

**Graph 5.** Pathohistological diagnosis/ hysterectomy

S obzirom da od GTB obolevaju žene generativnog perioda, a prosečna starost u našem uzorku je 32 godine, želja da se sačuva reproduktivna sposobnost je postignuta u 76,8% slučajeva. Osim primenjenom hemioterapijom, ovaj cilj je postignut i konzervativnim hirurškim tretmanom (ekscizija tumora) u 7,3% slučajeva.

U toku sedmogodišnjeg perioda, uspeh lečenja je bio 100%, bez ijednog smrtnog ishoda.

Pravovremeno postavljanje dijagnoze u ranoj fazi bolesti omogućava dobar terapijski odgovor što vodi smanjenju morbiditeta i mortaliteta od ovih oboljenja. Takođe, neophodna je bolja edukacija žena sa molarom trudnoćom, jer čak 33% žena razvije perzistentnu bolest, zbog nepoštovanja protokola praćenja posle izlečenja, a čak 4% ne sačeka jednu nedetektibilnu vrednost humanog horionskog gonadotropina [8,9]. Radi prevencije i lečenja perzistentne trofoblastne bolesti u našem uzorku kod pacijentkinja obolelih od parcijalne mole u 20,4% slučajeva je primenjena hemioterapija, dok je kod kompletne mole ona primenjena kod 71,4%.

## Zaključak

Incidencija gestacijskih trofoblastnih bolesti je 1,5 na 1 000 porođaja što je približno incidenciji zapadnoevropskih zemalja u ovom periodu. Gestacijske trofoblastne bolesti se češće javljaju kod mlađih žena u piku reproduktivne sposobnosti (prosek 32 godine), sa barem jednim porođajem u anamnezi i većim brojem pobačaja posebno kod malignih oblika. Najčešći oblik javljanja je parcijalna hidatiformna mola, a upravo je sumnja na nju bila najčešća prijemna dijagnoza.

Pacijentkinje sa kompletnom molom imaju veću mogućnost da razviju perzistentnu trofoblastnu bolest.



### Literatura

1. Shih IM. Gestational trophoblastic neoplasia: pathogenesis and potential therapeutic targets. *Lancet Oncol* 2007;8(7):642-50.
2. Hancock BW. Staging and classification of gestational trophoblastic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(6):869-83.
3. Goldstein DP. Gestational trophoblastic neoplasia: where we came from, where we stand today, where we are heading. Keynote address. *J Reprod Med*. 2010;55(5-6):184-93.
4. Petersen RW, Ung K, Holland C, Quinlivan JA. The impact of molar pregnancy on psychological symptomatology, sexual function, and quality of life. *Gynecol Oncol*. 2005;97:535-42.
5. Milenković V, Lazović B. Gestacijske trofoblastne bolesti. *Med Pregl* 2011;64(3-4):188-93.
6. Loh KY, Sivalingam N, Suryani MY. Gestational trophoblastic disease. *Med J Malaysia* 2004;59:697-703.
7. Garner EI, Lipson E, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS. Subsequent pregnancy experience in patients with molar pregnancy and gestational trophoblastic tumor. *J Reprod Med* 2002;47:380-6.
8. McNeish IA, Strickland S, Holden L, et al. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000. *J Clin Oncol* 2002;20:1838-44.
9. Berkowitz RS, Goldstein DP. Gestational trophoblastic diseases. In: Hoskins WJ, Rerez AP, Young RC, editors. Principles and practice of gynecologic oncology. Philadelphia: Williams and Wilkins; 2000. p. 1117-37.

### Summary

#### Introduction

Gestational trophoblastic disease is a heterogenous group of diseases with malignant potential.

The aim of this retrospective study was to evaluate potential risk factors in pathogenesis of gestational trophoblastic disease, its morbidity and mortality as well as treatment results.

#### Method

We investigated 82 patients who were treated at the University Clinic of Gynecology and Obstetrics Clinical Center of Serbia from Jan 1<sup>st</sup> 2000 to Dec 31<sup>st</sup> 2007. The data were collected from their hospital charts and referred to gynecological anamnesis, diagnosis, protocols of operated patients, diagnosis, histopatho-

logical findings, decisions of expert team for trophoblastic disease and hospital discharge.

#### Results

The incidence was 1.5 per 1000 deliveries. The most frequent finding was hydatiform mole (59.8%). The patients were treated by chemotherapy and surgery. All patients survived.

#### Conclusion

The maternal age and a larger number deliveries and abortions are risk factors for gestational trophoblastic disease. The incidence in our clinic is approximately equal to the incidence in western countries in this period

**Key words:** Female; Gestational Trophoblastic Neoplasms; Risk Factors; Hydatiform Mole; Drug Therapy; Hysterectomy; Incidence; Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human

Rad je primljen 27. I 2011.

Prihvaćen za štampu 1. IV 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:11-12:579-582.

Institut za javno zdravlje Vojvodine, Novi Sad  
Centar za mikrobiologiju

Stručni članak  
Professional article  
UDK 615.281.015.8:579.61  
DOI: 10.2298/MPNS1112583M

## REZISTENCIJA NA KARBAPENEME KOD SOJEVA *ACINETOBACTER SPP* IZOLOVANIH IZ BRISEVA RANA TOKOM 2009. I 2010. GODINE

*CARBAPENEMS RESISTANCE OF ACINETOBACTER SPP STRAINS ISOLATED FROM  
WOUND SWABS DURING 2009-2010*

Deana MEDIĆ, Mira MIHAJLOVIĆ UKROPINA, Vera GUSMAN,  
Zora JELESIC i Biljana MILOSAVLJEVIĆ

**Sažetak** – *Acinetobacter spp* je postao važan uzročnik bolničkih infekcija zbog velike sposobnosti preživljavanja i širenja u bolničkoj sredini kao i brzog razvoja rezistencije na brojne antibiotike. Cilj istraživanja bio je da se ispita osetljivost na karbapeneme i ostale najčešće korišćene antibiotike kod sojeva *Acinetobacter spp* izolovanih iz briseva rana pacijenata lečenih u Kliničkom centru Vojvodine u Novom Sadu i da se utvrdi na kojim institutima i klinikama je njegova učestalost najveća. Ispitivanje osetljivosti 271 primoizolata *Acinetobacter spp* na antimikrobne lekove vršeno je standardnom disk difuzionom tehnikom prema preporukama *Clinical and Laboratory Standards Institute*. Zastupljenost sojeva rezistentnih na karbapeneme je bila veoma visoka i iznosila je 67,4% za imipenem i 64,4% za meropenem. Rezistencija na cefalosporine treće i četvrte generacije kao i ciprofloksacin iznosila je 100%.

**Ključne reči:** Karbapenemi; Bakterijska rezistencija na lekove; Multipla rezistencija na lekove; *Acinetobacter*ije; Bolničke infekcije; Infekcije rane + mikrobiologija; Infekcije rane + komplikacije; Infekcije hirurške rane

### Uvod

Gram-negativne bakterije su česti uzročnici bolničkih infekcija. Među njima, poslednje dve decenije bakterijske vrste iz roda *Acinetobacter* privlače posebnu pažnju. Prvi put ovaj rod je opisao krajem 19. veka Moraks (*Morax*). Tokom 20. veka doživeo je brojne taksonomske izmene, a naziv *Acinetobacter* dobio je pedesetih godina prošlog veka. Unutar ovog roda nalazi se više od 20 različitih vrsta, a najznačajniji među njima je *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* kompleks uzročnik većine humanih infekcija [1–3].

*Acinetobacter* može biti deo normalne flore kože i sluznica ili različitih sekreta zdravih ljudi; kolonizuje usnu duplju, respiratorni i gastrointestinalni trakt. Kao oportunistička bakterija može biti značajan uzročnik različitih teških bolničkih infekcija. Najčešće to su bakterijemije; nozokomijalne pneumonije koje se javljaju kod pacijenata koji zahtevaju mehaničku ventilaciju; infekcije urinarnog trakta, kože i mekih tkiva, kao i meningitisi i endokarditisi [4,5]. Ovim infekcijama su podložniji imunokompromitovani pacijenti, pacijenti sa teškom osnovnom bolešću, kao i oni kod kojih su rađene invazivne dijagnostičke procedure. Faktori rizika za kolonizaciju i infekciju su i skorašnje operacije, centralni venski kateteri, traheostome, parenteralna ishrana i nekontrolisana upotreba antibiotika širokog spektra (cefalosporina III generacije, fluorokinolona, karbapenema) [1,2].

*Acinetobacter baumannii* je postao važan uzročnik bolničkih infekcija prvenstveno zbog velike sposobnosti preživljavanja i širenja u bolničkoj sredini i

brzog razvoja rezistencije na brojne antibiotike. Ovo možda najbolje opisuje naziv koji se poslednjih godina spominje kao sinonim za ovaj mikroorganizam, a to je Gram-negativni *Staphylococcus aureus* rezistentan na meticilin (MRSA) [6].

Učestalost bolničkih infekcija koje je uzrokovao *Acinetobacter baumannii* na hiruškim odeljenjima i u jedinicama intenzivne nege je u porastu [5]. U evropskim zemljama ona iznosi od 2% do 10% svih infekcija uzrokovanih Gram-negativnim mikroorganizmima, dok je u Americi oko 2,5% [7].

*Acinetobacter* je rezistentan na veliki broj antimikrobnih lekova koji pripadaju različitim grupama. Njegovi multirezistentni izolati sve su učestaliji širom sveta i infekcije koje oni izazivaju predstavljaju ozbiljan terapijski problem [5].

Karbapenemi (imipenem, meropenem) su β-laktamski antibiotici s najširim spektrom delovanja. Kada su se pojavili osamdesetih godina prošlog veka dugo su bili lekovi prvog reda za lečenje infekcija izazvanih Gram-negativnim nefermentativnim uzročnicima, tj. predstavljali su novu mogućnost za lečenje teških infekcija. Brojni su mehanizmi koji dovode do rezistencije na karbapeneme: produkcija karbapenemaza i oksacilinaza koje hidrolizuju karbapeneme, smanjena propustljivost spoljašnje membrane usled gubitka ili promene porina i penicilin-vezujućih proteina (PVP) što dovodi do smanjenog ulaska leka u bakterijsku ćeliju. Takođe, važan je i mehanizam efluks pumpe, tj. pojačano izbacivanje karbapenema iz ćelije. Kod *acinetobaktera* često se javljaju kombinacije više mehanizama [8]. Međutim, smatra se da su karbapenemaze i oksacilinaze značajnije u ekspresiji rezistencije na karbapeneme u odnosu na sve ostale navedene mehanizme [9,10].

**Skraćenice**

MRSA	– <i>Staphylococcus aureus</i> rezistentan na meticilin
PVP	– penicilin-vezujući protein
KCV	– Klinički centar Vojvodine
CRO	– ceftriakson
CAZ	– ceftazidim
TZP	– piperacilin + tazobaktam
SAM	– ampicilin+sulbaktam
GM	– gentamicin
AN	– amikacin
SXT	– kotrimoksazol (sulfametoksazol-trimetoprim)
CIP	– ciprofloksacin
IMP	– imipenem
MEM	– meropenem
CLSI	– <i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
PDR	– pandrag rezistentni

Iako su karbapenemi bili dugo aktivni protiv ovog uzročnika bolničkih infekcija, sve više se izveštava o njegovoj rezistenciji i na ovu grupu antibiotika [5].

Cilj ovog rada bio je da se utvrdi prisustvo i učestalost rezistencije na karbapeneme i ostale najčešće korišćene antimikrobne lekove kod sojeva *Acinetobacter spp* izolovanih iz briseva rana i na kojim institutima i klinikama Kliničkog centra Vojvodine (KCV) je njegoja učestalost najveća.

**Materijal i metode**

Ispitivanjem su obuhvaćeni sojevi *Acinetobacter spp* izolovani iz briseva rana bolnički lečenih pacijenata na institutima i klinikama KCV u Novom Sadu u periodu od 1.1.2009. do 31.12.2010. godine. Svi sojevi su izolovani i identifikovani u Centru za mikrobiologiju Instituta za javno zdravlje Vojvodine u Novom Sadu. Ukupno je izolovano 538 sojeva (271 primoizolat) i ispitana je osetljivosti disk–difuzionom tehnikom po Kirby–Baueru, na Muller–Hinton agaru na sledeće antibiotike: ceftriakson (CRO), ceftazidim (CAZ), piperacilin + tazobaktam (TZP), ampicilin+sulbaktam (SAM), gentamicin (GM), amikacin (AN), kotrimoksazol (sulfametoksazol-trimetoprim) (SXT), ciprofloksacin (CIP), imipenem (IMP), meropenem (MEM) primenom diskova proizvođača *BioRad*, SAD. Izvođenje postupka disk–difuzione metode i očitavanje rezultata vršeno je prema preporuci i uputstvima koja je dao *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI 2010) [11–14]. Sojevi sa intermedijernim stepenom osetljivosti svrstavani su u rezistentne (R). Multirezistentnim su smatrani oni sojevi koji su ispoljili rezistenciju na tri i više grupa antimikrobnih lekova. Određena je i osetljivost na navedene antibiotike. Za određivanje statistički značajne razlike između pojedinih podataka korišćen je Pirssov  $\chi^2$  test. Za kontrolu kvaliteta testova osetljivosti korišćeni su sojevi iz *American Type Culture Collection* (ATCC) – *Escherichia coli* 25922.

**Rezultati**

Istraživanjem je obuhvaćen 271 primoizolat *Acinetobacter spp*.

**Tabela 1.** Osetljivost na antimikrobne lekove izolata *Acinetobacter spp* izolovanih iz briseva rana tokom 2009. godine

**Table 1.** Susceptibility of *Acinetobacter spp* strains isolated from wound swabs during 2009 to antibiotics

Antibiotik <i>Antibiotic</i>	Broj izolata <i>Number of isolates</i>	% S	%R
Ceftriakson/ <i>Ceftriaxone</i>	136	0	100
Ceftazidim/ <i>Ceftazidime</i>	136	0	100
Cefepim/ <i>Cefepime</i>	135	3,7	96,3
Piperacilin + Tazobaktam <i>Piperacillin+Tazobactam</i>	135	15,6	84,4
Gentamicin/ <i>Gentamicin</i>	136	9,6	90,4
Amikacin/ <i>Amikacin</i>	136	8,1	91,9
Kotrimoksazol/ <i>Cotrimoxazole</i>	136	5,1	94,9
Ciprofloksacin/ <i>Ciprofloxacin</i>	136	2,2	97,8
Imipenem/ <i>Imipenem</i>	136	38,2	61,8
Meropenem/ <i>Meropenem</i>	136	38,2	61,8

S – senzitivna/S – sensitive; R – rezistentna/R – resistant

U **Tabeli 1** izneti su rezultati ispitivanja osetljivosti na antimikrobne lekove 136 izolata acinobaktera dobijenih iz briseva rana tokom 2009. godine.

Izolati acinobaktera ukazuju da se radi o multirezistentnoj bakteriji. Na dejstvo imipenema i meropenema razvila se rezistencija od 61,8%. Na cefalosporine III generacije i CIP rezistencija je čak 100%, odnosno 97,8%, a na cefalosporine IV generacije (cefepim) je 96,3%. Nešto niži procenat rezistencije zabeležen je na SXT (94,9 %) i na aminoglikozide – GM (90,4%) i AM (91,9%). Na kombinaciju TZP ova bakterija ispoljava rezistenciju od 84,4%.

U **Tabeli 2** prikazana je osetljivost na antimikrobne lekove 135 izolata acinobaktera izolovanih iz briseva rana tokom 2010. godine.

**Tabela 2.** Osetljivost na antimikrobne lekove sojeva *Acinetobacter spp* izolovanih iz briseva rana tokom 2010. godine

**Table 2.** Susceptibility of *Acinetobacter spp* strains isolated from wound swabs during 2010 to antibiotics

Antibiotik <i>Antibiotic</i>	Broj izolata <i>Number of isolates</i>	% S	%R
Ceftriakson/ <i>Ceftriaxone</i>	135	0	100
Ceftazidim/ <i>Ceftazidime</i>	135	0	100
Cefepim/ <i>Cefepime</i>	134	0	100
Piperacilin + Tazobaktam <i>Piperacillin+Tazobactam</i>	135	4,4	95,6
Ampicilin + Sulbaktam <i>Ampicillin+Sulbactam</i>	105	28,6	71,4
Gentamicin/ <i>Gentamicin</i>	135	11,1	88,9
Amikacin/ <i>Amikacin</i>	135	5,2	94,8
Kotrimoksazol/ <i>Cotrimoxazole</i>	135	12,6	87,4
Ciprofloksacin/ <i>Ciprofloxacin</i>	135	0	100
Imipenem/ <i>Imipenem</i>	135	32,6	67,4
Meropenem/ <i>Meropenem</i>	135	35,6	64,4

S – senzitivna/S – sensitive; R – rezistentna/R – resistant

Testirani sojevi acinobaktera tokom 2010. godine takođe su multirezistentni. U odnosu na prethodu godinu ispoljili su još veću rezistenciju na neke antimikrobne lekove. Rezistencija na IMP i MEM je neznatno veća

**Tabela 3.** Najčešći tipovi rezistencije kod sojeva *Acinetobacter spp* tokom 2009. godine**Table 3.** Most frequent resistance types of *Acinetobacter spp* from 2009

Broj markera rezistencije/Number of resistance markers	Tipovi rezistencije Resistance types	Broj izolata Number of isolates
8	CRO, CAZ, FEP, TZP, GM, AN, SXT, CIP	24
9	CRO, CAZ, FEP, GM, AN, SXT, CIP, IMP, MEM	14
10	CRO, CAZ, FEP, TZP, AN, SXT, CIP, IMP, MEM	13
10	CRO, CAZ, FEP, TZP, GM, AN, SXT, CIP, IMP, MEM	60
	Ostali/Other	25
Ukupno/Total		136

u odnosu na prethodnu godinu i iznosi 67,4% za IMP odnosno 64,4% za MEM, ali nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti rezistencije u odnosu na rezultate iz prethodne godine. Rezistencija na cefalosporine III i IV generacije kao i CIP je bila 100%. Kod SXT i GM zabeležen je neznatan pad rezistencije (GM 88,9%; SXT 87,4%). Na kombinaciju TZP ispoljena je veća rezistencija u odnosu na 2009. godinu – 95,6%. Tokom 2010. godine vršeno je testiranje i na drugu kombinaciju ampicilin + sulbaktam a rezistencija je bila 71,4%.

Od 271 soja *Acinetobacter spp*, svi su bili mulirezistentni.

Kod sojeva *Acinetobacter spp* izolovanih iz briseva rana tokom 2009. godine, rezistencija se ispoljava u 18 različitih fenotipskih manifestacija (**Tabela 3**), a najčešće kombinacije su:

CRO, CAZ, FEP, TZP, GM, AN, SXT, CIP, IMP, MEM

CRO, CAZ, FEP, GM, AN, SXT, CIP, IMP, MEM

CRO, CAZ, FEP, TZP, GM, AN, SXT, CIP

CRO, CAZ, FEP, TZP, AN, SXT, CIP, IMP, MEM

U toku 2010. godine najčešći tipovi rezistencije se razlikuju u odnosu na 2009. godinu (**Tabela 4**), pa bi najčešće kombinacije bile:

CRO, CAZ, FEP, TZP, GM, AN, SXT, CIP, IMP, MEM, SAM

CRO, CAZ, FEP, TZP, GM, AN, SXT, CIP

CRO, CAZ, FEP, TZP, AN, SXT, CIP, IMP, MEM,

SAM

CRO, CAZ, FEP, TZP, GM, AN, SXT, CIP, IMP, MEM

Rezistencija se ispoljava u 19 različitih fenotipskih manifestacija.

U **Tabeli 5** prikazana je učestalost izolata acinetobaktera po institutima i klinikama KCV. Najčešće ovaj uzročnik je izolovan u Institutu za hirurgiju i to na Klinici za plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju, Klinici za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju, Klinici za vaskularnu i transplantacionu hirurgiju i Klinici za anesteziju i intenzivnu terapiju. Sledi Institut za interne bolesti i to najčešće na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma i Klinici za gastroenterologiju i hepatologiju. Podjednaka zastupljenost je na Klinici za infektivne bolesti i Klinici za medicinsku rehabilitaciju.

**Tabela 4.** Najčešći tipovi rezistencije kod sojeva *Acinetobacter spp* tokom 2010. godine**Table 4.** Most frequent resistance types of *Acinetobacter spp* from 2010

Broj markera rezistencije/Number of resistance markers	Tipovi rezistencije Resistance types	Broj izolata Number of isolates
8	CRO, CAZ, FEP, TZP, GM, AN, SXT, CIP	30
10	CRO, CAZ, FEP, TZP, AN, SXT, CIP, IMP, MEM, SAM	12
10	CRO, CAZ, FEP, TZP, GM, AN, SXT, CIP, IMP, MEM	12
11	CRO, CAZ, FEP, TZP, GM, AN, SXT, CIP, IMP, MEM, SAM	45
	Ostali/Other	34
Ukupno/Total		135

**Tabela 5.** Učestalost sojeva *Acinetobacter spp* izolovanih iz briseva rana tokom 2009-2010. godine po institutima i klinikama KCV**Table 5.** Frequency of strains of *Acinetobacter spp* isolated from wound swabs during 2009-2010 for the Institutes and Departments of KCV

Instituti i klinike Institute and department	2009.	2010.	Ukupno Total
Institut za hirurgiju/Institute for Surgery			
Klinika za plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju Department of Plastic and Reconstructive Surgery	44	35	
Klinika za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju Department of Orthopedic Surgery and Traumatology	21	19	
Klinika za vaskularnu i transplantacionu hirurgiju Department of Vascular and Transplantation Surgery	13	10	194
Klinika za anesteziju i intenzivnu terapiju Department of Anesthesia and Intensive Care	9	8	
Urgentni centar – intenzivna Intensive care at Emergency Center	–	7	
Ostale klinike/Other departments	15	13	
Institut za interne bolesti/Institute for Internal Medicine			
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism	7	9	40
Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju Department of Gastroenterology and Hepatology	5	10	
Ostale klinike/Other departments	4	5	
Klinika za infektivne bolesti Department of Infectious Disease	7	6	13
Klinika za medicinsku rehabilitaciju Department of Medical Rehabilitation	4	10	14
Ostali instituti i klinike/Other institutes and departments	7	3	10
Ukupno/Total	136	135	271

## Diskusija

Rezultati našeg istraživanja o učestalosti izolata *Acinetobacter spp* u brisevima rana slični su nalazima drugih autora. Mnogi navode dominaciju Gram-negativnih bakterija, na prvom mestu acinetobaktera [15,16]. Naša istraživanja sprovedena 2002. godine ukazuju takođe na prisustvo sojeva *Acinetobacter spp* u brisevima rana [17].

Acinetobakter je rezistentan na veliki broj antimikrobnih lekova koji pripadaju različitim grupama. Multirezistentni izolati su sve učestaliji širom sveta i predstavljaju ozbiljan problem kliničarima u lečenju [5]. U

mnogim slučajevima multiple rezistencije, karbapenemi postaju lekovi izbora za tretman, tj. poslednja linija odbrane u lečenju ovih infekcija. Međutim, sve se više ispoljava rezistencija i na ovu grupu antibiotika.

Rezultati našeg ispitivanja osetljivosti izolata *Acinetobacter spp* na antimikrobne lekove pokazuju da se radi o multirezistentnoj bakteriji. To potvrđuju i rezultati autora iz Italije [18], Slovačke [19], Grčke [20], Amerike [21] i Kine [22].

Samo 6,9% sojeva bilo je rezistentno na IMP prilikom testiranja ne tako davne 2002. godine [17]. Danas je ta rezistencija porasla na 67,4% za IMP odnosno 64,4% na MEM. Prema podacima drugih autora rezistencija na karbapeneme se kreće i do 77% [21].

Istraživanje u jednoj univerzitetskoj bolnici u Bugarskoj pokazalo je prisustvo multirezistentnog acinetobaktera rezistentnog na sve beta laktame, aminoglikozide, fluorohinolone. Zabeležena je rezistencija i na tigeciklin od 72,5%, dok se kolistin jedini pokazao efikasnim [23]. Ovakvi sojevi osetljivi samo na kolistin opisani su i u Koreji [24]. Međutim, iako je u slučajevima multiple rezistencije često jedini terapijski izbor kolistin, on nije klinički prihvatljiv zbog svoje velike toksičnosti [5,25]. U Tajvanu su opisani izolati koji su rezistentni na sve raspoložive antibiotike uključujući i kolistin-pandrag rezistentne (PDR) izolote [26].

U nekim se slučajevima efikasnom može pokazati primena kombinacije ampicilin+sulbaktam, naročito u bolnicama gde se ovaj antibiotik retko koristi [18,27]. Kod nas je rezistencija na ovaj antibiotik iznosila 71,4% u 2010. godini.

Tigeciklin nalazi svoje mesto u tretmanu infekcija uzrokovanih multirezistentnim acinetobakterom,

budući da je on prvi komercijalno prihvatljiv glicilciklin [5,18,25].

S obzirom da u istraživanju koje smo sproveli nije vršeno testiranje izolata na tigeciklin i kolistin, ostaje nepoznato da li se među našim multirezistentnim sojevima nalaze skriveni pandrag rezistentni izolati.

Neki autori navode da je osetljivost na cefalosporine III i IV generacije kao i ciprofloksacin manja od 7% [15] što potvrđuje i naše ispitivanje.

Zabrinjavajući porast rezistencije na karbapeneme zabeležen je poslednjih godina među izolatima acinetobaktera u velikim bolničkim ustanovama ne samo kod nas nego i u drugim zemljama širom sveta, a rezultat je sve veće upotrebe ovih antibiotika. Potrošnja karbapenemskih antibiotika je najveća u jedinicama intenzivne nege, budući da se oni preporučuju kao empirijska terapija pacijentima sa teškim infekcijama. Međutim, pojava sve većeg broja sojeva rezistentnih na karbapeneme dovodi u pitanje empirijsku primenu i ovih antibiotika.

### Zaključak

Rezultati našeg istraživanja učestalosti i rezistencije sojeva *Acinetobacter spp* izolovanih iz briseva rana tokom 2009. i 2010. godine pokazuju da je rezistencija na karbapeneme veoma visoka i iznosi 67,4% za imipenem, odnosno 64,4% za meropenem. Zabrinjavajuća je pojava multirezistentnih sojeva. Zato je veoma važno stalno praćenje osetljivosti sojeva acinetobaktera na antibiotike i preduzimanje mera za kontrolu i prevenciju širenja rezistentnih sojeva.

### Literatura

- Hawkey P, Bergogne-Berezin E. *Acinetobacter spp*. In: Gillespie SH, Hawkey PM. Principles and practice of clinical bacteriology. 2nd ed. Chichester: John Wiley&Sons; 2005. p. 231-44.
- Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection. *N Engl J Med* 2008;358:1271-81.
- Schreckenberger PC, Daneshvar MI, Weyant RS, Hollis DG. *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Chryseobacterium*, *Moraxella* and other nonfermentative gram-negative rods. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC. Manual of clinical microbiology. 8th ed. Washington: ASM; 2003. p. 749-79.
- Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis* 2008;46(8):1254-63.
- Ozgen Koseoglu E, Alper E, Ferda T, Gulsen H. In vitro activity of tigecycline as a therapeutic option against multidrug-resistant *Acinetobacter* spp. *New Microbiol* 2008;31:535-42.
- Joly-Guillou ML. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:868-73.
- Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, Karlowski JA, Sahm DF, Wenzel PR. Emerging resistance among bacterial pathogens in the intensive care unit - a European and North American Surveillance study (2000-2002). *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004;3:14.
- Vila J, Marti S, Sanchez-Cespedes J. Porins, efflux pumps and multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2007;59(6):1210-5.
- Nemec A, Krizova L, Maixnerova M, Diancourt L, van der Reijden TJK, Brisse S, et al. Emergence of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* in the Czech Republic is associated with the spread of multidrug-resistant strains of European clone II. In: Nemec A. Antimicrobial resistance and clonality in *Acinetobacter baumannii* (thesis book). Prague, Czech Republic, 2009.
- Huang J, Huang J, Yu F, Wang X, Li G. AdeABC efflux pump: Less important role in *Acinetobacter baumannii* against carbapenems. *AJMR* 2010;4(20):2148-52.
- Clinical and laboratory standards institute. performance standards for disk susceptibility tests; Approved standard – twentieth informational supplement. CLSI document M100-S20. 2010;30(1). Wayne, PA: CLSI; 2010.
- Jorgensen JH, Turnidge JD. Susceptibility test methods: dilution and disk diffusion methods. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC. Manual of Clinical Microbiology. 8th ed. Washington: ASM Press; 2003. p. 1108-27.
- Swenson JM, Hindler JF, Jorgensen JH. Special phenotypic methods for detecting antibacterial resistance. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC. Manual of clinical microbiology. 8th ed. Washington: ASM Press; 2003. p. 1178-95.
- Kulauzov M, Mihajlović-Ukropina M, Jelesić Z, Medić D, Kozoderović G. Ispitivanje osetljivosti bakterija na antimikrobne lekove i tumačenje rezultata. *Med Pregl* 2010;63(Suppl 1):17-21.
- Mohammadtaheri Z, Pourpaki M, Mohammadi F, Namdar R, Masjedi MR. Surveillance of antimicrobial susceptibility

among bacterial isolates from intensive care unit patients of a tertiary-care University hospital in Iran: 2006-2009. *Chemotherapy* 2010;56(6):478-84.

16. Saeed NK, Kambal AM, El-Khizzi NA. Antimicrobial-resistant bacteria in a general intensive care unit in Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2010;31(12):1341-9.

17. Sević S, Doroški-Dreher H, Vukadinov J, Jovanović J, Čanak G, Samardžija-Madle N, i sar. Struktura uzročnika i rezistencija na antimikrobne lekove sojeva izolovanih iz briseva rana tokom 2002. godine. *Pharm Yugosl* 2003;41(1-2):59-68.

18. Bassetti M, Righi E, Esposito S, Petrosillo N, Nicolini L. Drug treatment for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Future Microbiol* 2008;3(6):649-60.

19. Babik J, Bodnarova L, Sopko K. *Acinetobacter*: serious danger for burn patients. *Acta Chir Plast* 2008;50(1):27-32.

20. Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health?. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(2):106-19.

21. Ray A, Perez F, Beltramini AM, Jakubowycz M, Dimick P, Jacobs MR, et al. Use of vaporized hydrogen peroxide decontamination during an outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection at a long-term acute care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31(12):1236-41.

22. Jiang LY, Xue XD, Wei LH, Si XQ, Lui G, Zhou H, et al. Detection of integron, homology and genotype of carbapenemases in multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from burn wound. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2008;24(6):432-6.

23. Stoeva T, Higgins PG, Bojkova K, Seifert H. Clonal spread of carbapenem-resistant OXA-23-positive *Acinetobacter baumannii* in a Bulgarian university hospital. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:723-7.

24. Kim JW, Heo ST, Jin JS, Choi CH, Lee YC, Jeong YG, et al. Characterization of *Acinetobacter baumannii* carrying blaOXA-23, blaPER-1 and armA in a Korean hospital. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:716-8.

25. Ratnam I, Franklin C, Spelman DW. In vitro activities of new and conventional antibiotics against multi-drug resistant gram negative bacteria from patients in the intensive care unit. *Pathology* 2007;39(6):586-8.

26. Hsueh PR, Teng LJ, Chen CY, Chen WH, Yu CJ, Ho SW, et al. Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial infections in a University hospital, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2002;8(8):827-32.

27. Cisneros JM, Rodriguez-Bano J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clin Microbiol Infect* 2002;8(11):687-93.

### Summary

#### Introduction

*Acinetobacter spp* has become an important cause of nosocomial infections due to its great ability to survive and spread in a hospital setting and to develop resistance to many antibiotics. The aim of this study was to examine the resistance to carbapenems and other commonly used antibiotics in strains of *Acinetobacter* isolated from wound swabs.

#### Material and Methods

In the Laboratories of Microbiology Center at the Institute for Public Health in Novi Sad wound swabs were taken from the patients hospitalized at the Institutes and Departments of the Clinical Center of Vojvodina in Novi Sad. A total of 271 *Acinetobacter spp* strains were tested to susceptibility on carbapenems and other most commonly used antibiotics by disk diffusion method

**Key words:** Carbapenems; Drug Resistance, Bacterial; Drug Resistance, Multiple; *Acinetobacter*; Cross Infection; Wound Infection + microbiology; Wound Infection + complications; Surgical Wound Infection

according to the recommendation of the Clinical and Laboratory Standards Institute.

#### Results and Discussion

*Acinetobacter spp* (271 isolates) developed resistance to imipenem and meropenem (67.4% and 64.4%). The resistance to both cephalosporins III and IV generation and ciprofloxacin was 100%. The resistance to ampicillin-sulbactam was 71.4%.

#### Conclusion

Our results show high resistance to carbapenems in *Acinetobacter spp* strains isolated from wound swabs. These facts suggest the need for continuous monitoring of susceptibility in order to take adequate measures to prevent and control spreading of resistant strains.

Rad je primljen 11. III 2011.

Prihvaćen za štampu 1. IV 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:11-12:583-587.

Klinički centar Banja Luka  
Klinika za ginekologiju i akušerstvo<sup>1</sup>  
Zavod za patologiju<sup>2</sup>

Stručni članak  
Professional article  
UDK 618.146-006.6-08  
DOI: 10.2298/MPNS1112588L

## LEČENJE KARCINOMA GRLIĆA MATERICE U REPUBLICI SRPSKOJ

### TREATMENT OF CERVICAL CANCER IN THE REPUBLIC OF SRPSKA

Nenad LUČIĆ<sup>1</sup>, Zora ANTONIĆ<sup>1</sup>, Vesna EĆIM<sup>1</sup>, Dragica DRAGANOVIĆ<sup>1</sup> i Ljiljana LATINVIĆ<sup>2</sup>

**Sažetak** – U periodu od 1977. do 2010. godine na Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Banjoj Luci operisano je 177 bolesnica sa invazivnim karcinom grlića materice. Cilj rada je prikaz operativne tehnike radikalne histerektomije po Wertheim–Meigs-ovoj metodi, intraoperativnih i postoperativnih komplikacija, analiza pojave recidiva i petogodišnjeg preživljavanja operisanih bolesnica. Najmlađa bolesnica imala je 26 a najstarija 69 godina. Zastupljenost stadijuma bolesti prema klasifikaciji Internacionalnog udruženja ginekologa i opstetričara bila je: I B<sub>1</sub> 35,67%, I B<sub>2</sub> 23,17%, II A 15,48% i II B 25,68%. Dužina trajanja operacije u proseku iznosila je 3 časa i 15 minuta. U proseku je odstranjeno 21,3 limfnih čvorova po pacijentu. Intraoperativne komplikacije evidentirane su kod 8 (4,51%) a postoperativne kod 17 (9,60%) pacijentkinja. Postoperativni recidivi bili su zastupljeni kod 2 (1,12%) bolesnice i to u prve 2 godine. Petogodišnje preživljavanje operisanih bolesnica od 1997. do 2010. godine iznosilo je 76,92%.

**Ključne reči:** Karcinomi grlića materice; Histerektomija; Intraoperativne komplikacije; Postoperativne komplikacije; Stopa preživljavanja; Žena; Odrasli; Srednjih godina

#### Uvod

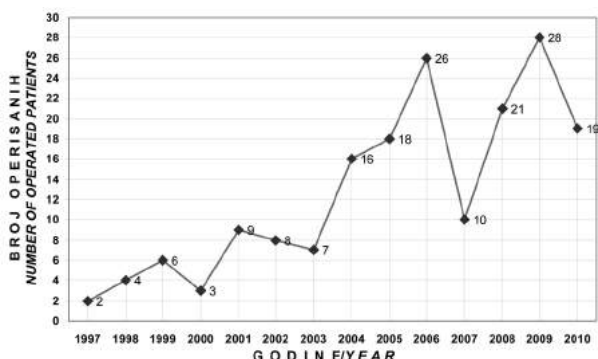
Karcinom grlića materice je treći po učestalosti u ženskoj populaciji odmah posle karcinoma dojke i kolona. U Evropi od karcinoma grlića materice godišnje oboli oko 65 000, a umre oko 32 000 žena [1]. Najveća incidencija je u jugoistočnoj Evropi 27/100 000, a najmanja u Izraelu 4,2/100 000 i Finskoj 4,5/100 000 [1,2]. Incidencija u Republici Srpskoj za 2008. godinu je 26,4/100 000 žena. Rak grlića materice se razvija polako u periodu 2–17 godina i po pravilu mu prethode prekancerozne promene ili intraepitelijalne neoplazije (CIN – SIL) uzrokovane humanim papiloma virusima (HPV) [3]. Ukoliko se oboljenje otkrije u početnom stadijumu bolesti (prema kriterijumima Internacionalnog udruženja ginekologa i opstetričara (FIGO) stadijum I) lečenje je uspešno, a ako se otkrije u uznapredovalim stadijumima (FIGO stadijum II B i više) izlečenje se može očekivati kod 30% bolesnica [4,5]. Prvu radikalnu histerektomiju u lečenju karcinoma grlića materice uradio je Ernst Wertheim u Beču 1898. godine, u toku operacije uklonio je samo povećane limfne čvorove [6,7]. Wertheimovu operaciju modifikovali su u prvoj polovini XX veka mnogi autori među kojima su najznačajniji: Okabayashi 1921, Meigs 1944 i Stallworthy 1964. [8-10].

Radi pokušaja standardizacije različitih hirurških postupaka, 1974. godine Piver i Rutledge su klasifikovali radikalnu histerektomiju u 5 klasa [11]. Hirurška tehnika Wertheim–Meigs-ove operacije svrstana je u klasu III po Piveru. Ova operacija obuhvata uklanjanje materice, gornje 1/3 vagine, disekciju terminalnog uretera do vezikouterinih ligamenata, resekciju sakrouterinih ligamenata i parametrijuma zajedno sa kompletnom pelvičnom limfadenektomijom [12,13]. I pored primene laparoskopске hirurgije ova operacija još uvek predstavlja najčešće primenjivani standardni radikalni hirurški postupak u lečenju invazivnog karcinoma grlića materice u svetu [14].

Cilj našeg rada je prikaz operativne tehnike radikalne histerektomije po metodi Wertheim–Meigs koju sprovodimo na banjalučkoj Klinici kao i komplikacije koje su u vezi sa ovom operacijom, pojavu recidiva i dužinu preživljavanja posle operacije.

#### Materijal i metode

U periodu 1997–2010. godine na Klinici za ginekologiju i akušerstvo (GAK) u Banjoj Luci operisano je 177 bolesnica sa invazivnim karcinomom grlića materice (FIGO stadijumi I B<sub>1</sub> – II B). Distribucija broja operacija po godinama prikazana je na **Grafikonu 1**.



**Grafikon 1.** Incidencija radikalne histerektomije po Wertheim–Meigsu na GAK Banja Luka 1997–2010.

**Graph 1.** Incidence of radical hysterectomy after Wertheim – Meigs at the Department of Gynecology and Obstetrics in Banja Luka from 1997 to 2010

Preoperativni dijagnostički postupak kod svih bolesnica obuhvatio je uzimanje citološkog Papanikolau brisa, kolposkopski pregled, ciljanu biopsiju i kiretažu kanala grlića materice a prema potrebi i konizaciju grlića materice. Radi procene rasprostranjenosti

**Skrćenice**

FIGO – Internacionalno udruženje ginekologa i opstetričara  
 GAK – Ginekološko-akušerska klinika

oboljenja od dijagnostičkih imidžing postupaka vršeni su ultrazvučni pregled organa gornjeg abdomena i kompjuterizovana tomografija male karlice i abdomena. Uz ginekološki rektovaginalni pregled bila je neophodna i odluka ginekološko-onkološkog konzilijuma da se sprovede operacija. Preoperativna priprema obuhvatala je laboratorijske analize iz krvi i urina, EKG, RTG snimak pluća i pregled interniste i anesteziologa da pacijentkinja može podneti rizike operacije. Dva sata pre operacije ordinirana je antikoagulantna terapija niskomolekularnim heparinom (Clivarin 0,25) kao i antibiotici (cefalosporini II ili III generacije) na pola sata pre operacije. Za svaku bolesnicu bilo je obezbeđeno četiri doze krvi. Na GAK Banja Luka radikalna histerektomija po metodi Wertheim–Meigs izvodi se tako što se nakon donjeg poprečnog reza po Pfannenstilu otvara prednji trbušni zid po slojevima. Podvežu se i preseku *ligg. rotunda* i peritonealni rez se proširi naviše prema račvi arterije ilijake komunis (Bummov rez). U sledećem aktu vrši se identifikacija uretera, bedrenih arterija i vena (račva *aa. iliaca communes, externae et internae*). Oko pomenutih krvnih sudova preparišu se i odvajaju masno tkivo i limfni čvorovi uz obavezno razdvajanje krvnih sudova (arterija od vene). U obturatornoj jami odstrane se limfni čvorovi uz identifikaciju obturatornog živca. Lokalizuje se, podveže i preseče arterija uterina. U sledećem aktu se sa prednje strane odvajaju mokraćna bešika od vagine i potiskuje prema dole. Identifikovani ureter se oslobađa kroz parametrijum – tunel dug oko 4 cm, sve do ušća u mokraćnu bešiku. Ovakav postupak se uradi i sa druge strane. Potom se podvežu i preseku sakrouterini ligamenti sa delom zadnjih parametrijuma a onda i ugao vagine. Isto se učini i sa druge strane. U potpunosti se preseče vagina, odstrani materica zajedno sa jajnicima i jajovodima. Ušiju se zidovi vagine uz prethodno fiksiranje uglova vagine za sakrouterine ligamente, proveriti se hemostaza, plasiraju drenovi u obturatorne jame i na kraju se zatvara trbušni zid.

**Rezultati**

U odnosu na zanimanje bolesnica, dominirale su domaćice 126 (71,1%). Najmlađa bolesnica imala je 26 a najstarija 69 godina. U životnom dobu 41–50 godina bilo je 68 bolesnica (38,4%). Pluripara je bilo 164 (92,6%). Prosečno trajanje operacije iznosilo je 3 sata i 15 minuta. U 72 (40,6%) slučajeva, operacija je trajala 3–4 sata. U toku i posle operacije bolesnice su primile dve doze krvi u 50,2% slučajeva. Dužina odstranjenih parametrijuma 21–30 mm je evidentirana kod 70 (44%) bolesnica, a dužina odstranjene vagine 21–30 mm kod 72 (45,2%) bolesnice. Prosečno je odstranjeno 21,3 limfna čvora (najmanje 3, a najviše 56). Dominirala je grupa 21–30 odstranjenih limfnih čvorova kod 64 (36,1%) bolesnice. Pozitivni čvorovi pronađeni su kod 59 (33,3%) bolesnica. Najčešće su bila po dva pozitivna limfna čvora kod 30 (16,9%) bolesnica. Distribucija

**Tabela 1.** Stadijum bolesti i stepen diferencijacije malignih ćelija  
**Table 1.** Stage and degree of malignant cells differentiation

Stadijum bolesti – FIGO klasifikacija 2009. god Stage (st) – FIGO classification 2009		
I B1	63	35,67%
I B2	19	23,17%
II A	27	15,48%
II B	45	25,68%
Stepen ćelijske diferencijacije tumora (gr)/Degree of tumor cell differentiation		
G1	10	12,82%
G2	54	69,23%
G3	14	17,95%

prema stadijumu bolesti (FIGO klasifikacija 2009), diferencijacija tumora i stepen ćelijske diferencijacije tumora prikazani su u **Tabeli 1**.

Prema histološkom tipu tumora planocelularni tip je bio zastupljen kod 152 (85,3%), adenokarcinom kod 15 (8,4%), adenoskvamozni karcinom kod 7 (3,6%) i ostali karcinomi 3 (2,7%) slučajeva. Limfna i vaskularna invazija bila je prisutna kod 87 (54,7%) bolesnica. Intraoperativnih komplikacija bilo je 8 (4,51%), a postoperativnih 17 (9,60%). Ukupan broj intraoperativnih i postoperativnih komplikacija u našem radu iznosio je 25 (14,11%). One su prikazane u **Tabeli 2**.

**Tabela 2.** Komplikacije kod radikalne histerektomije sec. Wertheim–Meigs

**Table 2.** Complications in radical hysterectomy sec after Wertheim – Meigs

Intraoperativne komplikacije Intraoperative complications	Broj Number	%
Povreda uretera/Damage to the ureter	2	1,12%
Povreda ilijakalnih sudova/Damage to the iliac vessels	3	1,69%
Povreda mokraćne bešike/Damage to the bladder	2	1,12%
Povreda n. obturatorijusa/Damage to the obturatorius nerve	1	0,58%
Ukupno/Total	8	4,51%
Postoperativne komplikacije Postoperative complications	Broj Number	%
Limfociste/Lymphocyst	3	1,66%
Ingvalna limfadenomegalija/Inguinal lymphadenomegaly	2	1,18%
Dehiscencija rane/Wound dehiscence	2	1,18%
Tromboembolija/Thromboemboli	2	1,18%
Retencija urina/Urine retention	3	1,66%
Hydronefroza/Hydronephrosis	5	2,74%
Ukupno/Total	17	9,62%
Ukupno/Total	25	14,13%

U petogodišnjem praćenju (2005–2010. godina) bilo je operisano 26 bolesnica (FIGO st. IIB 13 bolesnica). U prve dve godine rani recidivi su bili prisutni kod 3 (11,5%) bolesnice (parametrijum, hidronefroza bubrega, jetra). Petogodišnja smrtnost bolesnica (2005–2010. godine) iznosila je 6 (23,08%), a preživljavanje bolesnica u istom periodu bilo je 20 (76,92%).

**Diskusija**

Lečenje invazivnog karcinoma grlića materice na GAK u Banjoj Luci primenom operacije po Wertheim–



Meigsu počelo je sredinom 1997. godine i do kraja 2010. urađeno je 177 operacija. Od samog početka poštovani su i sprovedeni svi potrebni postupci koji karakterišu hiruršku tehniku po metodi Wertheim–Meigs. U odnosu prema stadijumima bolesti prema aktuelnoj FIFO klasifikaciji najviše je bilo pacijentkinja u stadijumu I B<sub>1</sub> - 35,67% zatim u stadijumu I B, 23,17%, stadijumu II A 15,48%, a u stadijumu II B 25,68%. Ovi rezultati su približno slični onima koje su publikovali i drugi autori iz Srbije. Prema Boškoviću i saradnicima, u I stadijumu operisano je 78,5%, u stadijumu II 21,5%, a prema Đurđeviću i saradnicima, u I B<sub>1</sub> stadijumu 70,9%, u stadijumu I B<sub>2</sub> 10,9%, stadijumu II A 12,7% i II B - 5,5% [13,15]. Bošković i saradnici su kod 38,6% operisanih bolesnica odstranili između 11 i 20 limfnih čvorova, od toga su imali pozitivne limfne čvorove 16,3% što je slično našim rezultatima – prosečan broj od 21,3 odstranjenih limfnih čvora [15]. Webb i Symmonds su našli kod 17% bolesnica pozitivne limfne čvorove [16]. Đurđević i saradnici su u proseku odstranili 15 limfnih čvorova – od toga je 16,4% bilo pozitivno [13]. Di Saia i saradnici su istakli u svojoj studiji da su pozitivni limfni čvorovi bili prisutni između 8,1 i 34,2% [17]. Intraoperativne komplikacije u našem radu bile su zastupljene kod 4,51% pacijentkinja. Povreda uretera je bila u 2 (1,12%) slučajeva, kao i povreda mo-

kračne bešike 2 (1,12%). U svojoj studiji Likić Lađević je istakla da su imali povredu uretera 1,30%, a povredu mokraćne bešike 1,49% [18]. Thompson je istakao u svom radu povredu mokraćne bešike kod 2,47% pacijentkinja [19]. Postoperativne komplikacije u našem radu bile su prisutne u 9,60% slučajeva. Intrahospitalni mortalitet u našem radu bio je nula. U odnosu na mortalitet isti rezultat je imao Aurette i saradnici 1993. godine [20]. Petogodišnje preživljavanje u našoj studiji je iznosilo 76,92%, što je manje u odnosu na studije koje su objavili: Đurđević 92,3% i Fiorica u 87% slučajeva [13,21]. Prema Medline 1980–2005 petogodišnje preživljavanje je 55–77%.

### Zaključak

Dobrom hirurškom tehnikom postigli smo zadovoljavajuće rezultate u odnosu na operativni morbiditet i mortalitet, intraoperativne povrede i postoperativne komplikacije nakon primene radikalne operacije u lečenju karcinoma grlića materice. Radikalna histerektomija po metodi Wertheim–Meigs ima centralno mesto u hirurškom lečenju bolesnica u početnim stadijumima bolesti (prema klasifikaciji Internacionalnog udruženja ginekologa i opstetričara stadijumu I B-II B) karcinoma grlića materice.

### Literatura

- Šimunić V, i sar. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001. str. 432-40.
- Petković S, i sar. Ginekologija. Beograd: Elit-Medica; 2004. str. 573-85.
- Stanimirović B, i sar. Patologija cerviksa, vagine i vulve: kolposkopski atlas. Beograd: Elit-Medika; 1999. str. 27-33.
- Drača P, Gavanski K, Miljković S. Naš postupak i rezultati lečenja karcinoma grlića materice. Jugosl Ginek Obstet 1978; 18:123-30.
- Drača P. Wertheim hysterectomy: ten year experience. Int Surg 1979;64(5):59-63.
- Wertheim E. Zug frag der radikaloperation beim uteruskrebs. Arch Gynakol 1900;61:627.
- Symmonds RE, Pratt JH, Welch JS. Extended Wertheim operation for primary, recurrent carcinoma of the cervix. Obstet Gynecol 1964;24:15.
- Okabayashi H. Radical abdominal hysterectomy for cancer of the cervix uteri. Surg Gynecol Obstet 1921;33:335.
- Meigs JV. Carcinoma of the cervix: the Wertheim operation. Surg Gynecol Obstet 1944;78:195.
- Stallworthy J. Radical surgery following radiation treatment for cervical carcinoma. Am R Coll Surg Engl 1964;34:161.
- Piver MS, Rutledge FN, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy of women with cervical cancer. Obstet Gynecol 1974;44:265.
- Đurđević S, Kesić V. Ginekološka onkologija. Novi Sad: Udruženje za ginekološku onkologiju Srbije; 2009. str. 354-68.
- Đurđević S, Višnjevac V, Kermeci K. Radikalna histerektomija po Wertheim - Meigsu u hirurškom lečenju karcinoma grlića materice. Med Pregl 2001;54(9-10):465-9.
- Carter J, Rowland K, Chi D, et al. Gynecological cancer treatment and impact of cancer: related infertility. Gynecol Oncol. 2005;97:90-5.
- Bošković V, Petković S, Kadija S, Vukotić V, Ivanović G, Radovanović Lj, i sar. Radikalna histerektomija kao terapija invazivnog karcinoma grlića materice. XL Ginekološko-akušerska nedelja SLD, 6-7 jun; 1996. Beograd: SLD; 1996. str. 228-32.
- Webb MJ, Symmonds RE. Wertheim hysterectomy: a reappraisal. Obstet Gynecol 1979;54:140.
- Di Saia PJ. Surgical aspects of cervical carcinoma. Cancer 1981;48:548-59.
- Likić-Lađević I, i sar. Urološke komplikacije posle radikalne histerektomije: incidenca i predisponirajući faktori. Vojnosanit Pregl 2007;64(6):381-9.
- Thompson RH. Ureteral injuries in pelvic surgery. Bull Dept Gynecol 1980;11:93.
- Aurette HE, Nquqen HN, Donato DM, Penalver MA, Sevin BU, Estape R, et al. Radical hysterectomy for invasive cervical cancer: a 25-year prospective experience with the Miami technique. Cancer 1993;71(4 Suppl):1422-37.
- Fiorica JV, Roberts WS, Greendberg H. Morbidity and survival patterns after radical hysterectomy and postoperative adjuvant pelvic radiotherapy. Gynecol Oncol 1990;36:343.

### Summary

#### Introduction

Since 1897, when the first radical hysterectomy with lymphadenectomy was done by Wertheim in Vienna, this operation has had the central role in the surgical treatment of invasive cervical tumors.

#### Material and methods

In the period from 1997 to 2010, 177 patients diagnosed with invasive cervical cancer according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage IB1 - II were operated at the Department of Obstetrics and Gynecology in Banja Luka. All patients underwent radical hysterectomy by Wertheim - Meigs. The aim of this study is to present the technique of this operation, as well as its effectiveness in the treatment of cervical cancer.

#### Results

The distribution of the patients having invasive cervical cancer according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics classification was as follows: I B1 - 35.67%, I B2 -

23.17%, II A - 15.48%, II B - 25.68% on average is 21.3 removed lymph glands. The rate of intraoperative and postoperative complications was 8 (4.51%) and 17 (9.60%), respectively. Of the 26 patients who were operated in the period from 2005 – 2010, 13 had stage II B according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics; there were 6 lethal outcomes (23.08) and the five-year survival rate was 76.92%.

#### Discussion and conclusion

By applying the proper surgical technique and early prevention of immediate complications, we achieved satisfactory results in operative morbidity and mortality, intraoperative and postoperative complications of the lesion for radical surgery by the Wertheim-Meigs-in the treatment of cancer of the uterus in the I B – II B stage according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics classification.

**Key words:** Uterine Cervical Neoplasms; Hysterectomy; Intraoperative Complications; Postoperative Complications; Survival Rate; Female; Adult; Middle Aged

Rad je primljen 7. II 2011.

Prihvaćen za štampu 1. IV 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:11-12:588-591.



## PRIKAZI SLUČAJEVA

### CASE REPORTS

Clinical Centre Vojvodina, Novi Sad  
Department of Orthopaedic Surgery and Traumatology<sup>1</sup>  
Department of Physiology<sup>2</sup>

Prikaz slučaja  
Case report  
UDK 616.718.1-001.5-06/-07:796.332  
DOI: 10.2298/MPNS1112593M

#### HETEROTOPIC OSSIFICATION FOLLOWING SURGICAL TREATMENT OF AVULSION FRACTURE OF THE ANTERIOR INFERIOR ILIAC SPINE

*HETEROTOPIČNA OSIFIKACIJA POSLE HIRURŠKOG LEČENJA AVULZIONOG PRELOMA PREDNJE  
DONJE BEDRENE BODLJE*

Miroslav Ž. MILANKOV<sup>1</sup>, Vladimir HARHAJI<sup>1</sup>, Zoran GOJKOVIĆ<sup>1</sup> and Miodrag DRAPŠIN<sup>2</sup>

**Summary** – Avulsion fractures of the anterior inferior iliac spine are rare injuries of the pelvic ring and occur during sports activities. Hereby is presented a case of a 22-year-old professional football player who was diagnosed to have an avulsion fracture of the anterior inferior iliac spine on the right side four months after the initial injury and he was treated surgically with the excision of the avulsed fragment. The football player recovered completely and returned to his usual sports activities. Two years later, due to the pain in the hip an x-ray and MR image were made, which established the existence of crescent formation, a heterotopic bone, in the area of the anterior inferior iliac spine, which was surgically removed. Physical and medical therapy was conducted and after four months, the professional athlete was back playing football. Two years after the surgical excision of heterotopic ossification, the patient was completely asymptomatic with the same ROM without any thigh muscle hypotrophy, although isokinetic muscle testing did show some weakness of the thigh extensor muscles. An x-ray did not show any signs of heterotopic ossification.

**Key words:** Ossification, Heterotopic; Pelvic Bones; Fractures, Closed + complications; Diagnosis; Athletic Injuries; Young Adult; Male; Surgical Procedures, Operative; Football

#### Introduction

Avulsion fractures of the anterior inferior iliac spine (AIIS) are rare injuries of the pelvic ring, and are usually associated with sports activities. In 1867, Bousseau [1] reported the first case of AIIS avulsion. Since this early report, several bilateral and unilateral cases of AIIS avulsion have been reported. Early diagnostics and non-operative treatment of this injury lead most frequently to good clinical results. Indications for surgery are a significant displacement of the avulsed fragment, non-union and exostosis formation [2]. Avulsion fracture of AIIS can be treated surgically with open reduction and fixation [3-6] or with excision of the avulsed fragment [6-9].

This study presents a case of avulsion fracture of AIIS in a football player treated surgically with the excision of the avulsed fragment and the subsequent development of heterotopic ossification.

#### Case Report

A 22-year-old male professional football player sustained an injury during a football match, while kicking the ball with his dominant right foot. The patient had a several-day rest, and then went on with training sessions. He felt a constant pain and a physical therapy was instituted during the following three months. Four months after the injury, he noticed a swell in his thigh,



**Fig. 1.** AP radiograph of the right hip revealed avulsion fracture of AIIS four months after the injury.

**Slika 1.** Rendgenski snimak desnog kuka četiri meseca posle avulzije prednje donje bedrene bodlje

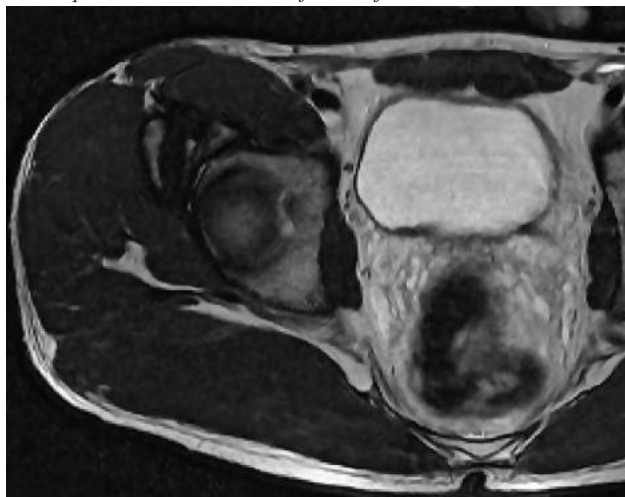
**Abbreviations**

- AIS – anterior inferior iliac spine  
 MRI – magnetic resonance imaging  
 ORIF – orthopaedic reposition and internal fixation



**Fig. 2.** Two years after excision of avulsed fragment of AIIS, X-ray of the right hip showed a half-moon formation.

*Slika 2.* Dve godine posle ekscizije avulziranog fragmenta prednje donje bedrene bodlje, na rendgenskom snimku desnog kuka vidi se polumesečasta koštana formacija



**Fig. 3.** MRI revealed heterotopic ossification and bleeding located in the vastus intermedius tendon and its femoral insertion.

*Slika 3.* Na snimku magnetne rezonancije heterotopična koštana formacija i krvarenje na mestu pripoja tetive srednjeg stegnenog mišića na butnoj kosti



**Fig. 4.** Extracted heterotopic ossification with a moderate degree of scar tissue around the fragment.

*Slika 4.* Izvađena heterotopična koštana formacija sa ožiljnim tkivom oko njega

he felt pain and problems while sitting and squatting. The right hip X-ray (**Figure 1**) and magnetic resonance imaging (MRI) revealed avulsion fracture of AIIS. He was treated surgically. A modified Smith-Petersen approach was used to excise the AIIS fragment fully. After four months of physical treatment, the footballer went back to playing football.

Two years later, after kicking the ball, he felt a strong pain in his right thigh. X-ray of his right hip showed a half-moon formation in the AIIS region (**Figure 2**). MRI revealed heterotopic ossification and bleeding located in the vastus intermedius tendon and its femoral insertion (**Figure 3**). The laboratory findings were within normal limits. The patient underwent the second operation in which the same modified Smith-Petersen approach was used to extract the heterotopic ossification (**Figure 4**). The results from pathohistology revealed heterotopic calcification. Indomethacin 75 mg/day was given for two months following the surgery. The physical therapy was started four weeks after the procedure and continued for three months. The patient returned to professional football after four months in total. At the check-up two years later, both hips had the same ROM and there was no muscle hypotrophy of the affected thigh. However, isokinetic muscle testing showed the weakness of the right thigh extensor. No recurrent heterotopic ossification was observed on the control X-ray.

### Discussion

Avulsion fractures of AIIS are less frequent than anterior superior iliac spine. The early recognition of this injury is crucial because it ensures prompt treatment, which can significantly reduce the short-term disability and speed up the return to full functional activity. The usual treatment in the acute phase of this injury includes bed-rest and painkillers, followed by gradual mobilization of the patient in a few-weeks period. The total recovery takes from

3 weeks to 4 months. The indications for a surgery are a significant displacement of the avulsed fragment (more than 2 cm), non-union and exostosis formation [2]. There were only three cases of AIIS fracture surgically treated in the acute phase of the injury [3,6]. Stanislavievich [3] described that open reduction and screw fixation in two patients shortened the recovery time and the period of enforced sport inactivity. Rajasekhar et al. [6] performed (ORIF) with a cancellous screw and washer in one case of an acute injury, and excision of the fragment two years after the initial injury in another. Both patients were completely asymptomatic and able to return to their normal sports life. Saluan and Weiker [4] treated a non-union with persistent symptoms one year after the injury with ORIF using a cancellous screw and washer. Schothorst [5] presented two cases with anterior inferior iliac spine avulsion that underwent open reduction and "figure-of-eight" wire fixation. All patients presented above had excellent results with complete relief of pain, resumption of athletic activities, and no signs of myositis ossificans. Milankov et al. [7] reported two cases of AIIS avulsion fracture, which had been missed at first and later on surgically treated with excision of the fragment. Both patients were completely asymptomatic and satisfied at a check-up after two years. Isokinetic muscle measurements showed that the muscles on the operated side, especially those involved in knee extension, were weaker than those on the non-injured side. After 22 years of follow up, Knobloch et al. [9] presented a case treated with surgical resection of SIAI and reattachment of the rectus femoris muscle immediately after the injury. The healing phase of an avulsion fracture may clinically and radiographically be mistaken for a neoplasia.

In such cases, a needle biopsy may reveal the reactive nature of the process [2]. The AIIS can be a site of exostosis formation, which can appear conical or rectangular. Irving [8] reported two cases of exostosis formation after conservative treatment with rest and immobilization. Both required surgical excision because of pain and impaired hip function.

Heterotopic ossification is a well-recognized complication following musculoskeletal trauma and surgical procedure [10]. Radiation therapy and indomethacin proved to be effective in the prevention of ossification, although both have some disadvantages [11]. For radiation therapy, patients must be transported from the ward to the radiation department, and radiation personnel must be available to perform the procedure. Radiation therapy is relatively expensive, known to induce malignancy and oligospermia and affect fertility in women, although the dosage in pelvic radiation used for acetabular fractures is in a safe range regarding potential risk of cancer and infertility. When using indomethacin, prolonged bleeding time and gastro-mucosal irritation can be observed.

### Conclusion

We believe that the most important step in treatment of avulsion fracture of the anterior inferior iliac spine is the early and precise diagnosis. If surgical treatment is necessary, orthopaedic reposition and internal fixation of the bone fragment is a better option than excision. In our patient, symptomatic heterotopic ossification developed after avulsion fracture of the anterior inferior iliac spine fragment excision. After the excision of heterotopic ossification, he was completely asymptomatic and satisfied afterwards, except for the weakness of thigh extensor muscles.

### References

1. Bousseau A. Disjunction epiphysaire traumatique de la tete du femur et des epines iliaques anterieures: mort. autopsie. Bull Mem Soc Anat Paris. 1867;42:283-4.
2. Resnick JM, Carrasco CH, Edeiken J, et al. Avulsion fracture of the anterior inferior iliac spine with abundant reactive ossification in the soft tissue. Skeletal Radiol. 1996;25:580-4.
3. Stanislavievich S. Fracture of the anterior inferior spine of the ilium. Arch Orthop. 1958;71:626-30.
4. Salun PM, Weiker GG. Avulsion of the anterior inferior iliac spine. Orthopedics. 1977;20:558-9.
5. Schothorst AEH. Avulsion fractures of the inferior-anterior iliac spine. Arch Chir Neerl. 1978;30:55-9.
6. Rajasekhar C, Kumar KS, Bhambra MS. Avulsion fractures of the anterior inferior iliac spine: the case for surgical intervention. Int Orthop 2001;24:364-5.
7. Milankov M, Miljkovic N, Savic D, Stanković M. Operative treatment of avulsion fractures of the anterior inferior iliac spine: a two-case report. J Orthopaed Traumatol. 2005;6:154-7.
8. Irving MH. Exostosis formation after traumatic avulsion of the anterior inferior iliac spine. J Bone Joint Surg Br. 1964;46:720-2.
9. Knobloch K, Krämer R, Sommer K, Gänsslen A, Vogt PM. Avulsion injuries of the anterior inferior iliac spine among soccer players a differential diagnosis to neoplasm decades following the trauma. Sportverletz Sportschaden. 2007;21:152-6.
10. Savić D, Krajčinović J, Jovanović A, Miličić A, Milankov M, Stanković M. Arthroplasty in the treatment of congenital anomalies of the hip in adults. Med Pregl. 1997;50:120-3.
11. Bosse MJ, Poka A, Reinert CM, Ellwanger F, Slawson R, McDevitt ER. Heterotopic ossification as a complication of acetabular fracture: prophylaxis with low-dose irradiation. J Bone Joint Surg Am. 1988;70:1231-7.

### Sažetak

#### Uvod

Avulzioni prelom prednje donje bedrene bodlje (spina iliaca anterior inferior) retka je povreda karlice koja se viđa kod sportista i do sad su prikazani samo pojedinačni slučajevi. Rana dijagnostika i neoperativno lečenje najčešće dovode do dobrog kliničkog rezultata.

Indikacija za hirurško lečenje je značano pomeranje ulomka kosti, stvaranje pseudoartroze ili lažnog zgloba i stvaranje nove velike koštane formacije. Hirurško lečenje obuhvata repoziciju otrgnutog koštanog dela i njegovu fiksaciju ili njegovo odstranjenje.

**Prikaz slučaja**

Prikazan je slučaj 22 godine starog profesionalnog fudbalera koji je zadobio povredu prilikom šutiranja lopte desnom dominantnom nogom. Povreda nije odmah prepoznata te nije sprovedeno mirovanje i fizikalni tretman. Posle četiri meseca načinjeno je rendgenski i MR snimanje te je hirurški odstranjena nesrasla otrgnuta prednja donja bedrena bodlja karlice. Sproveden je fizikalni tretman i posle četiri meseca sportista je nastavio sa profesionalnim igranjem fudbala. Dve godine kasnije, posle snažnog šuta ponovo je osetio bol u istoj regiji. Odmah je urađeno rendgenski i MR snimanje kada je konstovano postojanje heterotopične osifikacije sa krvaranjem u okolnim mišićima. Promena je hirurški odstranjena i patohistološki je potvrđena klinička dijagnoza. Ordiniran je indometacin 75 mg dnevno i spor-

tista je preporučena fiziklana terapija, te je posle četiri meseca nastavio sa profesionalnim igranjem fudbala. Dve godine kasnije imao je pun obim pokreta u kuku, bez znakova hipotrofije okolne muskulature, dok je izokinetičko testiranje mišića pokazalo slabost ekstenzorne muskulature. Rendgenski nalaz je bio uredan.

**Zaključak**

Smatramo da je rana i precizna dijagnoza najvažniji korak u lečenju avulzionog preloma prednje donje bedrene bodlje karlice. Ukoliko je potrebna hirurška intervencija, ortopedska repozicija i interna fiksacija fragmenta kosti su bolja opcija od ekscizije. Kod našeg pacijenta, do simptomatske heterotopične osifikacije došlo je posle ekscizije avulzionog preloma prednje donje bedrene bodlje. Posle ekscizije heterotopicne osifikacije, on je bio potpuno bez simptoma i zadovoljan, izuzev slabosti ekstenzora butine.

**Key words:** Heterotopična osifikacija; Karlične kosti; Zatvoreni prelomi + komplikacije; Dijagnoza; Sportske povrede; Mlad čovek; Muškarac; Operativne hirurške procedure; Fudbal

Rad je primljen 15. I 2011.

Prihvaćen za štampu 1. IV 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:11-12:593-596.

## SEMINAR ZA LEKARE U PRAKSI *SEMINAR FOR PHISICIANS*

Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade<sup>1</sup>  
Cardiovascular Insitute Dedinje, Belgrade<sup>2</sup>

Seminar za lekare u praksi  
*Seminar for phisicians*  
UDK 616.124-007-07  
UDK 616.12-008.331.1:616.24  
DOI: 10.2298/MPNS1112597N

### A MISINTERPRETATION OF THE LEFT VENTRICULAR NON-COMPACTION- ADULT PATIENT WITH PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION

*PROBLEMI U DIJAGNOSTIKOVANJU NEKOMPAKTNE LEVE KOMORE – ODRASLI PACIJENT SA  
UDRUŽENOM PRIMARNOM PLUĆNOM HIPERTENZIJOM*

Aleksandra NIKOLIĆ<sup>1,2</sup>, Ljiljana JOVOVIĆ<sup>2</sup>, Velibor RISTIĆ<sup>2</sup>,  
Dejan NIKOLIĆ<sup>2</sup> and Lazar ANGELKOV<sup>2</sup>

**Summary** – Non-compaction of the left ventricle is a rare cardiac malformation, defined as a primary cardiomyopathy caused by genetic malformations. Although the pathogenesis of this cardiomyopathy is unknown, there are two possible hypotheses (congenital and acquired) which lead to arrest in intrauterine endomyocardial morphogenesis. We are presenting a case of a 60-year-old woman, with a history of bradyarrhythmia, syncope and cyanosis. Two-dimensional echocardiography showed the thickened myocardium with prominent trabeculations and deep intertrabecular recesses in the two thirds of the apical part of left ventricle walls. The right side cavity was enlarged with hypertrophied wall. Tricuspid regurgitation was moderate. Systolic pressure in the right ventricle was 70mmHg. Catheterization of the right heart showed high pressure in the pulmonary artery. According to publications, this is a very rare case with the presence of possible primary pulmonary hypertension and non-compaction of the left ventricle.

**Key words:** Hypertension, Pulmonary; Heart Ventricles + abnormalities; Adult; Diagnosis; Cardiomyopathies; Heart Defects, Congenital

#### Introduction

Non-compaction of the left ventricle was a rare and unclassified congenital cardiac malformation until the year of 2006 when new Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies from the American Heart Association Scientific Statement referred to it as a primary cardiomyopathy with genetic cause [1, 2]. Although the pathogenesis of this cardiomyopathy is unknown, there are two possible hypotheses (congenital and acquired) which lead to an arrest in intrauterine endomyocardial morphogenesis.

The first hypothesis resulted from the arrest of an intrauterine compaction of the myocardial fibers in the absence of any other structural heart diseases. The mechanism of the second hypothesis was less convincing than the first one and it was described on the basis of higher hemodynamic demands in some situations (left ventricular pressure or volume overload), which could change the endomyocardium [3]. It is extremely important to recognize this condition because of its high mortality and morbidity due to progressive heart failure, ventricular arrhythmias and thromboembolic events [3].

#### Case report

A 60-year-old female was admitted to our Institute complaining of slow heart rate and cyanosis on minimal effort.

#### History

For almost five years (since 2006) she had been complaining of irregular slow heart rate, chest discomfort, worsening dyspnea and cyanosis on minimal effort. In 1993, she was diagnosed by echocardiography to have hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy. From that time, the patient was treated by beta blockers, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and diuretics due to hypertension. In May 2006, she had a transient ischemic attack with no neurological consequences according to computed tomography (CT) scan. She was hospitalized three times during 2007 due to hypotension and irregular fast heart rate (atrial fibrillation), after amiodarone had been added to the therapy. The family history was negative. She had two normal pregnancies.

The physical exam did not reveal any pathological findings except for peripheral cyanosis. The patient had a normal body habitus. The laboratory findings were normal, except for low partial pressure of oxygen in arterial blood, which was less than 80mmHg. The electrocardiogram (ECG) showed a sinus bradycardia, signs of right ventricular hypertrophy and strain, with the incomplete right bundle branch block. Iatrogenically-induced bradycardia developed after the administration of amiodarone and beta blockers.

24 h Holter monitoring revealed sinus absolute bradycardia (the average frequency was 43/min,

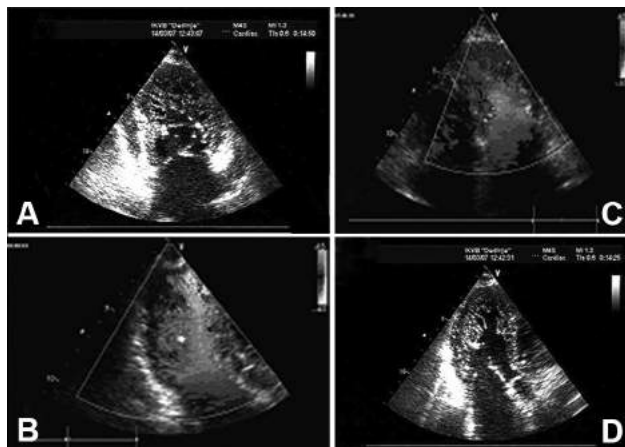


### Abbreviations

LVNC – left ventricular non-compaction

from 30/min to 53/min during exercise) with 159 pauses (2 seconds or more) and lower escape rhythm. Twelve hundred premature ventricular beats with two different morphologies were detected and two episodes of supraventricular tachycardias (up to 12 complexes).

Transthoracic echocardiographic (TTE) study described a moderately reduced left ventricle systolic function (ejection fraction was 40%), mild mitral regurgitation, thickened myocardium with prominent trabeculations and deep intertrabecular recesses in the two thirds of the apical left ventricle (**Figure 1**). Transmittal flow had a restrictive pattern. The right cavity was enlarged with hypertrophied walls and with normal morphology. Tricuspid regurgitation was moderate and systolic pressure in the right ventricle was 70 mmHg. The pulmonary artery had normal dimension with mild regurgitation.



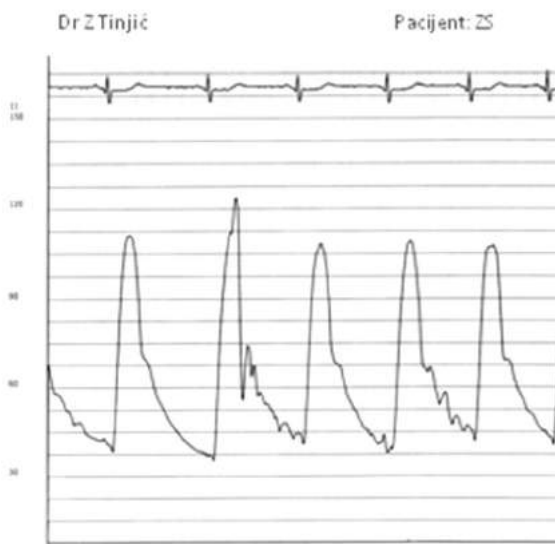
**Fig. 1.** (A, D) Transthoracic two-dimensional echocardiography shows apical two and three chambers view where hypertrabeculation in the apical two thirds of all walls can be seen. (B, C) Color Doppler confirmed that the deep intertrabecular space is in the connection with the left ventricular cavity.

*Slika 1.* (A, D) Transtorakalna 2D ehokardiografija pokazuje da su distalne dve trećine leve komore ispunjene trabekulama, posmatrano iz apikalnog dvo i tro-šupljinskog preseka. (B, C) Kolor doplerom se uočava da krv ulazi u duboke intertrabekularne prostore.

Coronary angiography showed neither significant stenosis nor abnormalities of the coronary arteries, but we found TIMI 2 flow throughout the coronary system. Catheterization of the right heart showed high pressure in the pulmonary artery pulmonary artery systolic pressure (PASP) 101 mmHg, right ventricle 104 mmHg and pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) 6 mmHg (**Figure 2**).

Chest X-ray showed the enlargement of the right ventricle and enlarged pulmonary arteries shadow.

To confirm the presence of possible primary pulmonary hypertension and exclude other possible diagnoses we performed pulmonary function tests, blood tests for HIV, autoimmune and liver diseases. Doppler exa-



**Fig. 2.** Catheterization of the right heart showed high pressure in the pulmonary artery (systolic 101 mmHg, diastolic 32 mmHg and mean pressure was 55 mmHg)

*Slika 2.* Kateterizacijom desnog srca su dobijeni visoki pritisci u plućnoj arteriji (sistolni 101 mmHg, dijastolni 32 mmHg i srednji pritisak 55 mmHg)

mination of deep veins was done to exclude chronic thromboembolic pulmonary hypertension according to the current guidelines for pulmonary hypertension. The results of all performed tests were normal.

We did an electrophysiological study with successful ablation of tachycardia near the coronary sinus ostium using an electro-anatomical mapping system.

After the primary ablation of atrial tachycardia in 2010, the patient again had attacks of atrial fibrillation that could not be adequately stabilized by medication therapy, after which it was decided to repeat the ablation. From clinical point of view, the patient complained of intense fatigue and limitation in normal activities but she was assessed as the New York Heart Association (NYHA) functional class II. The patient was admitted to our Institute in September 2010, where the ablation of atrial fibrillation was repeated; however, since atrial fibrillation could not be terminated and the third degree atrioventricular block and left ventricular ejection fraction, estimated to be 30%, developed, we decided to embed a multi-site pacemaker.

When the previous therapy (calcium channel blockers, diuretics) was modified with anticoagulants, her cardiac status became satisfactory. Unfortunately, the patient died several days after discharge due to non cardiac causes.

### Discussion

The prevalence of LVNC has been reported to be from 0.05% to 0.24% in the largest adult series and 0.14% in the largest pediatric series, but the true prevalence is thought to be higher [3]. The longest follow-up period of patients with LVNC was 24 years. They dem-

onstrated that some patients could have a favorable prognosis [4]. The new studies in this field found associations among patients with LVNC and patients with other pathologies (like neuromuscular) [5]. The latest study with the largest number of patients [238] found that non-compaction alone did not seem to be a risk factor for malignant supraventricular or ventricular arrhythmias [6]. The most available technique for diagnosis and follow-up of patients with LVNC is the echocardiography. During primary echocardiographic examinations, LVNC was diagnosed in approximately less than 50% of patients [7]. The most frequent misinterpretation has been described as apical or localized hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, endocardial fibroelastosis, endomyocardial fibrosis, restrictive cardiomyopathy, myocarditis, the left ventricular masses or thrombus [8].

The diagnosis of the right ventricular non-compaction by echocardiography is not attempted anymore because of the heavily trabeculated right ventricular apex and the difficult differentiation between normal variants and pathological patterns. The right ventricular non-com-

paction may accompany the left ventricular non-compaction in less than 50% of patients [9].

Misdiagnoses of patients with LVNC together with wrong therapy of these patients might deteriorate their condition (hypotension, bradycardia and syncope).

According to the available data, this paper describes a very rare association between LVNC and possible primary pulmonary hypertension. The pitfalls in the diagnosis of LVNC are present, but, on the other hand, they could encourage doctors to venture into new investigations in this field and try to give the true diagnosis to the patients with LVNC with advanced imaging techniques.

### Conclusion

Individual reports could disclose the etiology of left ventricular non-compaction. This is important for further investigations and identification of the patients, who could have complications resulting from wrong diagnoses and treatment. Making the true diagnosis of left ventricular non-compaction together with adequate medication strategy could change bad prognosis in these patients.

### References

1. American Heart Association. Scientific statement: contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. *Circulation*. 2006;113:1807-16.
2. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1995;93:841-84.
3. Stöllberger C, Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17(1):91-100.
4. Salemi VM, Rochitte CA, et al. Long-term survival of a patient with isolated noncompaction of the ventricular myocardium. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(3):354.
5. Stöllberger C, Finsterer J, Blazek G. Isolated left ventricular abnormal trabeculation: follow-up and association with neuromuscular disorders. *Can J Cardiol* 2001;17:163-8.
6. Fazio G, Corrado G, Zachara E, et al. Ventricular tachycardia in non-compaction of left ventricle: is this a frequent complication? *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;4:544-6.
7. Frischnecht BS, Attenhofer Jost CH, Oeschlin EN, Seifert B, Hoigne P, Roos M, et al. Validation of noncompaction criteria in dilated cardiomyopathy, and valvular and hypertensive heart disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18(8):865-72.
8. Stöllberger C, Finsterer J. Pitfalls in the diagnosis of left ventricular hypertrabeculation/non-compaction. *Postgrad Med J* 2006; 82:679-83.
9. Weiford BC, Subbarao VD, Mulhern KM. Noncompaction of the ventricular myocardium. *Circulation* 2004;109:2965-71.

### Sažetak

#### Uvod

*Nedovoljno formiran miokard (LVNC – left ventricular non-compaction) do pre nekoliko godina pripadao je neklasifikovanim kardiomiopatijama. Nove preporuke (Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies) svrstavaju ga u primarne kardiomiopatije koje su prouzrokovane genetskim defektom, koji nastaje kao posledica prekida normalne intrauterine endomiokardne morfogeneze. Iako je patogeneza ovog procesa i dalje nepoznata, u opciji su dve hipoteze kao mogući razlozi prestanka normalnog intrauterinog razvoja – to su urođena i stečena.*

#### Prikaz slučaja

*Kroz prikaz slučaja želeli smo da predstavimo pacijenta sa primarnom plućnom hipertenzijom i lako redukovanom sistolnom srčanom funkcijom koja je prouzrokovana neprepoznom nekompatnom*

*levom komorom. Pacijenta je kroz niz godina pratila dijagnoza – neopstruktivna hipertrofična kardiomiopatija, što je dovelo do ja-trogenog pogoršanja opšteg statusa. Nekompatna leva komora je manifestovana kroz tranzitorni ishemijski atak i aritmiju. Analizom publikovanih radova u dostupnim bazama podataka, do sada nije objavljen rad koji govori o udruženosti izolovane forme nekompatne komore i primarne plućne hipertenzije.*

#### Zaključak

*Pojedini prikazi slučajeva mogu da otkriju etiologiju nekompatne leve komore, što je važno za dalja istraživanja i identifikaciju pacijenata, koji bi mogli da imaju komplikacije nastale zbog pogrešnih dijagnoza i lečenja. Postavljanje tačne dijagnoze LVNC zajedno sa adekvatnom strategijom lečenja lekovima mogli bi da promene lošu prognozu kod tih pacijenata.*

**Key words:** Plućna hipertenzija; Srčane komore + abnormalnosti; Odrasli; Dijagnoza; Kardiomiopatije; Urođene srčane mane

Rad je primljen 20. VII 2010.

Prihvaćen za štampu 1. IV 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:11-12:597-599.

Klinički centar Niš, Niš  
Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju<sup>1</sup>  
Medicinski fakultet Niš<sup>2</sup>

Seminar za lekare u praksi  
*Seminar for physicians*  
UDK 616.831-005.1  
DOI: 10.2298/MPNS1112600M

## FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK MOŽDANOG UDARA

### RISK FACTORS FOR STROKE

Milan MANDIĆ<sup>1</sup> i Nataša RANČIĆ<sup>2</sup>

**Sažetak** – Cerebrovaskularne bolesti su treći uzrok umiranja muškaraca i žena u svetu. U Srbiji, moždani udar je prvi uzrok umiranja žena starijih od 55 godina i drugi uzrok umiranja muškaraca iste starosti. Faktori rizika su određena oboljenja, patološka stanja, osobine ili navike, koji dovode ili pogoduju nastanku određene bolesti i njenih komplikacija. Brojna ispitivanja potvrdila su faktore rizika (hipertenzija, kardiovaskularne bolesti, hiperlipoproteinemija, pušenje, smanjena fizička aktivnosti, gojaznost, dijabetes melitus) za nastanak moždanog udara. Faktori rizika za moždani udar se mogu svrstati u tri grupe: one na koje se ne može uticati (starenje, pol, nasleđe i rasna, etnička pripadnost); na koje se može uticati (hipertenzija, pušenje cigareta, dijabetes, gojaznost, stres) i na nedovoljno potvrđene (zloupotreba alkohola, poremećaj koagulabilnosti krvi, poremećaj fibrinolize, trombotična hiperagregabilnost, hormoni). Postojanje više faktora rizika, dužina njihovog trajanja, kao i izraženost svakog faktora ponaosob, stoji u pozitivnoj korelaciji sa pojavom moždanog udara. Moždani udar je treći uzrok invalidnosti i prevremenog umiranja muškaraca i žena. Psihičke, fizičke i socijalne posledice moždanog udara mogu biti velike. Ove sekvele smanjuju fizičku aktivnost pacijenata, a povećavaju rizik od razvoja novog moždanog udara ili nastanka kardiovaskularnih bolesti. Prevencija moždanog udara i dalje predstavlja veliki medicinski i društveni problem. Neophodno je dalje istraživanje kako faktora rizika za nastanak moždanog udara, tako i mera primarne i sekundarne prevencije.

**Ključne reči:** Moždani udar; Faktori rizika; Muškarac; Žena; Mortalitet; Kvalitet života

### Uvod

Cerebrovaskularne bolesti (CVB) uz kardiovaskularne bolesti (KVB) i maligne bolesti su najčešća oboljenja muškaraca i žena u razvijenom svetu [1]. Nalaze se na trećem mestu po smrtnosti, a na prvom mestu po invalidnosti [2]. U Srbiji, moždani udar je prvi uzrok umiranja žena starosti 55 i više godina i drugi uzrok umiranja muškaraca iste starosti [2].

Pod pojmom CVB podrazumevaju se svi poremećaji u kojima je deo mozga prolazno ili trajno oštećen ishemijom ili krvarenjem i kod kojih je jedan ili više krvnih sudova mozga primarno oštećen patološkim procesom [3].

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) u nizu zemalja već dugi niz godina prati i proučava ovo oboljenje. Integrisani program suzbijanja i sprečavanja masovnih nezaraznih bolesti (CINDI) i u okviru njega Monitoring trendova i determinanti kardiovaskularnih oboljenja (MONICA), kao i mnogobrojna prospektivna, multicentrična, kontrolisana istraživanja širom sveta usmerena su ka primarnoj i sekundarnoj prevenciji CVB [4].

Najčešći oblik CVB je infarkt mozga koji čini 70-80% svih moždanih udara, od toga su 15-30% kardioembolijski, 14-40% aterosklerotski i 15-30% lakunarni [5].

Brojna ispitivanja potvrdila su faktore rizika (hipertenzija, kardiovaskularne bolesti, hiperlipoproteinemija, pušenje, smanjena fizička aktivnosti, gojaznost, dijabetes melitus) za nastanak moždanog udara [4]. Faktori rizika su pojave koje duže vreme pretihode patološkim promenama i patofiziološkim mehanizmima, čije prisustvo već samo po sebi označava

va postojanje prve, neme faze moždanog udara i pitanje je samo vremena kada će da se pojave klinički simptomi.

Faktori rizika su određena oboljenja, patološka stanja, osobine ili navike, koji dovode, ili pogoduju nastanku određene bolesti i njenih komplikacija [6]. Njihovo prisustvo kod pojedinih osoba ne znači da će se one obavezno razboleti, niti je njihovo odsustvo garancija da do bolesti neće doći. Postojanje faktora rizika u jednoj populaciji u kojoj se znatno češće javlja određeno oboljenje nego u drugoj, nameće stav da su oni faktori koji doprinose pojavi oboljenja i da našu aktivnost treba usmeriti ka njihovom menjanju [5].

Postojanje više faktora rizika, dužina njihovog trajanja, kao i izraženost svakog faktora ponaosob, stoji u pozitivnoj korelaciji sa pojavom moždanog udara. Prema nekim podacima, kod bolesnika koji nisu imali nijedan ili su imali jedan od važećih faktora rizika, rizik da za pet godina dobiju moždani udar je bila 22%, u poređenju sa rizikom od 42% koju su imali bolesnici sa tri ili četiri izražena faktora rizika.

Grupa za proučavanje moždanog udara i ostalih CVB pri SZO, prikupila je brojne podatke epidemioloških studija iz celog sveta, sa ciljem identifikacije relevantnih faktora rizika za nastanak moždanog udara [6].

Neki faktori rizika za nastanak moždanog udara su definitivno potvrđeni (**Tabela 1**), dok je udeo i način delovanja drugih još u ispitivanju (**Tabela 2**).

Faktori rizika za moždani udar se mogu svrstati u tri grupe:

- one na koje se ne može uticati (starenje, pol, naseđe i rasa, etnička pripadnost),
- faktore rizika na koje se može uticati (**Tabela 1**) i

**Skraćenice**

CVB	– cerebrovaskularne bolesti
KVB	– kardiovaskularne bolesti
SZO	– Svetska zdravstvena organizacija
TIA	– tranzitorni ishemijski atak
FA	– fibrilacija pretkomora
DM	– <i>Diabetes mellitus</i>
VLDL	– <i>very low density lipoproteins</i>
LDL	– <i>low density lipoproteins</i>
HDL	– <i>high density lipoproteins</i>

**Tabela 1.** Udruženost faktori rizika za moždani udar na koje se može uticati

**Table 1.** Correlation of risk factors for stroke which are modifiable

Faktori rizika <i>Risk factors</i>	Udruženost <i>Correlation</i>	Relativan rizik <i>Relative risk</i>	Prevalencija (%) <i>Prevalence</i>
Hipertenzija/ <i>Hypertension</i>	++	3–5	25–40
Kardiovaskularne bolesti <i>Cardiovascular diseases</i>	++	2–4	10–20
Fibrilacija pretkomora <i>Atrial flutter</i>	++	6–18	1–2
Dijabetes melitus/ <i>Diabetes mellitus</i>	+	1,5–2	4–8
Pušenje cigareta <i>Smoking cigarettes</i>	+	1,5–2,5	20–40
Zloupotreba alkohola <i>Alcohol consumption</i>	+/-	1–4	5–30
Hiperlipidemija/ <i>Hyperlipidemia</i>	+/-	1–2	6–40

Napomena: ++ jaka udruženost/*strong correlation*; + umerena udruženost/*moderate correlation*; +/- slaba ili još nerazjašnjena udruženost/*weak or possible correlation*

– još uvek nedovoljno potvrđene faktore rizika (**Tabela 2**).

**Tabela 2.** Potencijalni faktori rizika za ishemiju mozga

**Table 2.** Potential risk factors for stroke

Potencijalni faktor rizika/ <i>Potential risk factors</i>
Rasa - etnička pripadnost/ <i>Race - Ethnicity</i>
Nasleđe/ <i>Heredity</i>
Otvoren foramen ovale/ <i>Communicative foramen ovale</i>
Aneurizma septuma pretkomora/ <i>Aneurysm of atrial septum</i>
Spontani eho kontrast/ <i>Spontaneous echo contrast</i>
Prolaps mitralnog zalitka/ <i>Mitral valve prolapse</i>
Plak aortnog luka Lipoproteinske frakcije (Lp(a))/ <i>Plaque of aorta</i>
Oralna kontraceptivna sredstva/ <i>Oral contraceptives</i>
Migrena/ <i>Migraine</i>
Hiperhomocisteinemija/ <i>Hyperhomocysteinemia</i>
Stanja hiperkoagulabilnosti/ <i>Hypercoagulable states</i>
Fizičko naprezanje/ <i>Physical strain</i>
Antifosfolipidna antiitiela/ <i>Antiphospholipid antibodies</i>
Lupusni antikoagulantni faktor/ <i>Lupus anticoagulant factor</i>
Protein C/ <i>Protein C</i>
Deficit slobodnog proteina S/ <i>Deficiency of free protein S</i>
Protrombinski fragment 1-2/ <i>Prothrombin fragment 1-2</i>
Hrkanje/ <i>Snoring</i>
Zloupotreba lekova/ <i>Drug abuse</i>
Stres/ <i>Stress</i>

**Faktori rizika na koje se ne može delovati**

Moždani udar se javlja najčešće kod osoba starijih od 65 godina [7]. Sa starenjem incidencija raste.

Bolest se retko javlja pre 40. godine, ali zapaža se sve češća pojava kod mladih osoba, što je značajno zbog rane invalidnosti [2,8].

Ateroskleroza kao pojava svojstvena starenju organizma, predstavlja uz hipertenziju, osnovni faktor rizika za nastanak moždanog udara. O nastanku ateroskleroze postoje razne teorije, pri čemu treba istaći značaj poremećaja funkcije mišićnog sloja arterijskog zida (*tunica media*) sa proliferacijom glatkih mišićnih ćelija u lumenu krvnog suda, poremećaja metabolizma lipida, posebno hronične hiperholesterolemije, jer danas se zna da holesterol učestvuje u stvaranju ateromatoznog plaka kao osnovne patomorfološke promene na krvnim sudovima. Ateroskleroza je sistemska bolest obeležena naslagama lipidnih supstancija, holesterola, raspadnih proizvoda ćelija, kalcijuma i fibrina u unutrašnjem zidu arterija – te naslage nazivaju se plakovi.

U poslednje vreme spominje se i upala kao važan faktor u nastanku ateroskleroze. Zamisao o povezanosti upale i ateroskleroze nije nova, ovu mogućnost je prvi predložio V. Villiam Osler 1908. godine. U poslednje vreme javlja se interesovanje za ulogu hronične upale u patogenezi i napredovanju ateroskleroze. U sklopu ove teorije ateroskleroze najčešće spominjani uzročnik je *Chlamidia pneumoniae*, a od skora se spominju citomegalovirus i virus herpes simpleks. Bolesnici sa karotidnom aterosklerozom i moždanim udarom često su seropozitivni na hlamidiju. Danas se smatra da je ateromatoza hronična degenerativna upalna i imunološki posredovana bolest arterijskog dela vaskularnog sistema.

Proces ateroskleroze prvenstveno pogađa arterije većeg i srednjeg lumena, sa predilekcionim mestima za formiranje plaka na ishodištima i račvama arterije. Danas je opštepoznato da su aterosklerotski izmenjeni krvni sudovi ekstrakranijalnog dela veoma značajni za nastanak tranzitornog ishemijskog ataka (TIA). Tako na primer cerebralna embolija je veoma česta kod postojanja ekstrakranijalne lokalizacije ateroma usled detaširanja partikula egzulcerisanih ateroma u cerebralni krvotok. Tromboza velikih arterija vratnog segmenta ima u osnovi aterosklerotski proces [8].

Neke studije govore o visokoj korelaciji između postojanja TIA, ishemijskog moždanog udara (povezanog sa karotidnom aterosklerozom) i ishemijske bolesti srca, te se ova tri entiteta smatraju identičnim fenotipom [9].

**Pol**

Učestalost moždanog udara veća je kod muškaraca nego žena (1,3 : 1), ali je zanimljivo da je ishemijski moždani udar češći kod muškaraca, a subarahnoidalna hemoragija češća kod žena [8]. Učestalost intracerebralne hemoragije ne razlikuje se među polovima [9].

**Nasleđe**

Ovaj faktor rizika je nedovoljno ispitan ali i potcenjen. Sigurno postoji interakcija genetskih i faktora spoljne sredine [9,10].

### Faktori rizika na koje se može uticati Arterijska hipertenzija

Povišen krvni pritisak povećava rizik od moždanog udara u opštoj populaciji za 2–4 puta i taj rizik je veći što je arterijski pritisak veći (iznad 160/95 mmHg.) [11].

Hipertenzija je u trećem životnom dobu najvažniji faktor za nastanak moždanog udara [11,12]. Kao dva osnovna faktora u nastanku moždanog udara, hipertenzija i ateroskleroza, međusobno se potpomažu: hipertenzivna bolest ubrzava proces ateroskleroze, a sama ateroskleroza ima vidnu ulogu u patogenezi hipertenzivne bolesti.

Epidemiološke studije su pokazale da dve trećine obolelih od moždanog udara u anamnezi imaju podatak o hipertenziji [11,12]. Hipertenzija pogađa arterije malog kalibra i dovodi do zadebljanja medije i oštećenja intime odnosno do hijaline, fibrinoidne ili amiloidne degeneracije sa posledičnim formiranjem mikroaneurizmi. Hipertenzija na taj način predstavlja značajan faktor rizika od ishemijskog moždanog udara, a posebno za hemoragiju [13]. Prema Caplanu hipertenzija skraćuje životni vek za 10–20 godina [14].

Prema proceni SZO u Evropi 40–50 miliona (od 800 miliona stanovnika) boluje od hipertenzije. Hipertenzija postoji u svim zemljama sveta, u svim dobnim grupama, a stopa smrtnosti je tri puta veća nego kod osoba sa normalnom tenzijom [12].

Većina autora smatra da je hipertenzija u visokoj pozitivnoj korelaciji sa nastankom moždanog udara a da je niži krvni pritisak uopšte, povezan sa manjim rizikom od nastanka moždanog udara [12]. Rano otkrivanje, lečenje i stalna kontrola obolelih od hipertenzije je jedna od dobrih mera za snižavanje incidencije moždanog udara [12,14,15].

### Kardiovaskularne bolesti

Kardiovaskularne bolesti mogu biti posledica istih faktora rizika koji u osnovi dovode i do moždanog udara [2]. Postoje dokumentovani dokazi da se kao nezavisni faktori rizika za moždani udar mogu smatrati: fibrilacija pretkomora (FA), bolesti zalistačka, infarkt miokarda, ishemijska bolest srca, kongestivna srčana insuficijencija, elektrokardiografski pokazatelji hipertrofije leve komore i verovatno prolaps mitralne valvule [2,4].

Po Adamsu 15–20% svih ishemijskih moždanih udara ima kardiogenu genezu [16]. Framingamska studija je pokazala signifikantno veću učestalost moždanog udara kod osoba sa KVB [9]. S obzirom na godine, incidencija moždanog udara je bila udvostručena u prisustvu ishemijske bolesti srca, utrostručena u prisustvu hipertenzije, četiri puta veća u slučaju postojanja srčane mane i čak pet puta veća kod postojanja atrijalne fibrilacije [15,17].

Utvrđeno je da je fibrilacija pretkomora odgovorna za 15% svih ishemijskih moždanih udara [7]. Značaj ovog faktora rizika raste sa godinama, tako da se kod osoba od 80–90 godina tretira kao nezavisan faktor rizi-

ka za nastanak embolije [7,18]. O značaju poremećaja srčanog ritma za nastanak moždanog udara kod mlađih osoba postoje različita mišljenja, ako se smatra da je kardioembolijski moždani udar najčešći u okviru ishemijskog moždanog udara u mlađem životnom dobu [19].

### Diabetes mellitus

U Sjedinjenim Američkim Državama smatra se faktorom rizika kod svih oblika moždanog udara, a u Evropi pretežno za ishemijski oblik [7,17]. *Diabetes mellitus* (DM) je kao i hipertenzija, sama za sebe bolest, čija je etiologija još uvijek nepoznata u celini. Proces ateroskleroze kod dijabetičara je ubrzan zbog česte pridruženosti gojaznosti, poremećaja koagulabilnosti krvi i arterijske hipertenzije [20].

Dokazana je nesumnjivo jasna povezanost između DM i ishemijskog moždanog udara, te se može smatrati nezavisnim faktorom rizika [7,20,21]. Poremećaj metabolizma ugljenih hidrata učestvuje u nastanku mikroangiopatskih promena, zbog čega su oboleli od DM naročito podložni vaskularnim komplikacijama (*retinopathia, nephroangiosclerosis, microangiopathia cerebri*). Poremećaj u moždanoj cirkulaciji zbog nedovoljnog perfuzijskog pritiska znatno je češći kod osoba sa DM usled hronično oštećene autoregulacije krvotoka zbog mikroangiopatije mozga te ateroskleroze velikih moždanih arterija [22]. Trajanje DM takođe doprinosi lošijoj prognozi, iako u manjoj meri nego visok nivo glikemije [23,24].

### Pušenje cigareta

Mnogobrojnim epidemiološkim studijama dokazana je uloga pušenja u nastanku KVB i malignih oboljenja. Prema novijim podacima pušenje je drugi najvažniji faktor rizika za nastanak moždanog udara, nakon kompleksa hipertenzija–ateromatoza [25,26]. Pušenje se kao faktor rizika može posmatrati izolovano, ali ono najčešće deluje uz učešće drugih faktora. Neke novije studije ukazuju da je relativan rizik od pojave moždanog udara kod pušača 1,5–2,9 puta veći nego kod nepušača i da zavisi od broja popušenih cigareta [7,26]. Rizik od pojave ishemijskog moždanog udara je utrostručen, a za subarahnoidalnu hemoragiju četverostručen, tj. rizik od subarahnoidalne hemoragije je najveći, za ishemijski moždani udar manji, a za moždano krvarenje najmanji [11].

U Framingamskoj studiji Wolf i saradnici istakli su da je pušenje značajan faktor rizika, pored hipertenzije i da rizik od nastanka moždanog udara raste sa brojem popušenih cigareta [18,26]. Među velikim brojem sastojaka duvanskog dima, aterogeno se svojstvo pripisuje nikotinu. Nikotin ima višestruko farmakološko delovanje. Podstiče oslobađanje adrenalina, dovodi do povišenja nivoa slobodnih masnih kiselina koje stimulišu sekreciju *very low density lipoproteins* (VLDL) u jetri. Pušenje deluje i na stvaranje tromba povećavajući sintezu tromboksana A2 koji dovodi do povećanja agregabilnosti trombocita. Kod pušača je povišen i nivo faktora 7 i fibrinogena u plazmi što dovodi do povećane viskoznosti krvi. Tre-

ba istaći da pušenje izaziva i hemodinamičke promene delujući na vaskularni sistem (ubrzanje srčanog ritma i povišenje krvnog pritiska).

### Zloupotreba alkohola

Značaj alkohola kao faktora rizika nije još uvijek razjašnjen [27]. U zemljama Evrope priznat je kao faktor rizika [23]. Utvrđena je pozitivna korelacija u odnosu na hemoragijski inzult; rizik od nastanka hemoragijskog inzulta je veći kod alkoholičara u odnosu na osobe koje ne piju [27,28].

### Hiperlipoproteinemija

Proces ateroskleroze je u vezi sa poremećajem metabolizma masti. Bokonjić i saradnici ukazuju na povećanje koncentracije pojedinih frakcija lipida u krvi osoba koje su pokazivale znake arteroskleroze i CVB [4,5]. Lipidi se dele na sledeće frakcije u krvi: holesterol, trigliceridi, fosfolipidi i masne kiseline.

Hiperlipoproteinemija (povišen nivo holesterola i triglicerida), predstavlja najčešći poremećaj metabolizma lipida. Aterogeni potencijal ima holesterol i trigliceridi te njihove transportne forme – lipoproteini i to oni sa veoma niskom gustinom VLDL koji prenose trigliceride kao i oni sa niskom gustinom (*low density lipoproteins* – LDL) koji prenose holesterol, dok se lipoproteinima sa visokom gustinom (*high density lipoproteins* – HDL) i holesterolu koji oni prenose pripisuje zaštitna uloga.

Bokonjić i saradnici [4,5] nalaze signifikantan porast pre- $\beta$ -lipoproteinske frakcije kod obolelih od ishemijske cerebrovaskularne bolesti, a posebno ističu aterogenost tipova II, III i IV. Hiperlipoproteinemija, naročito kombinacija visokog nivoa LDL i niskog HDL holesterola pogoduje aterogenezi. Visoki nivo LDL može da ošteti endotel što provocira adheziju i agregaciju trombocita na bazalnoj membrani [28].

### Fizička neaktivnost

Fizička neaktivnost ne kao izolovani faktor, već udružena sa gojaznošću, hiperlipoproteinemijom i povišenim nivoom šećera u krvi, takđe predstavlja doprinoseći faktor rizika za nastanak moždanog udara [29].

### Gojaznost

U zemljama Severne Amerike, Evrope i Saudijske Arabije smatra se faktorom rizika, dok se u Japanu, Okeaniji, Kini i Indiji ne smatra [30]. Značajno je da se istakne da je gojaznost faktor rizika za nastanak KVB, a ujedno i za moždani udar [31]. I ovaj faktor rizika najčešće se ne posmatra izolovano nego udruženo sa fizičkom neaktivnošću, hiperlipoproteinemijom, hipertenzijom, hiperglikemijom [30–32].

### Stres

Živimo u vreme izuzetnih stresnih uticaja što se svakako reflektuje u činjenici da je ovo doba sa ma-

sovno izraženom vaskularnom patologijom. Gubitak posla, nemaština, loša materijalna situacija su razlozi stresa. Neosporna je uloga stresa u nastanku moždanog udara, ali ju je teško obuhvatiti u patofiziološke mehanizme kojim bi stresogeni događaji uticali na cerebrovaskularnu cirkulaciju [33].

Burcev i saradnici u istraživanju su pokazali da je psihički stres jedan od najvažnijih faktora rizika za razvoj cerebrovaskularnog poremećaja kod obolelih od granične hipertenzije [34]. Učestali i prolongirani psihički napori češće se javljaju kod obolelih od ishemijskog moždanog udara i na taj način ukazuju na značaj ovog faktora rizika. Mehanizam kojim stres potencira aterosklerozu objašnjavaju reaktivnom hiperlipidemijom i pojačanim taloženjem masnih materija u zid krvnog suda.

Značaj stresogenih događaja za nastanak moždanog udara je poznat, ali nije utvrđena značajna razlika između ovih uticaja i težine moždanog udara. Izuzetno je značajano stalno održavanje povišenog tonusa autonomnog nervnog sistema kao ishodišta za niz poremećaja u organizmu koji mogu da dovedu do moždanog udara.

### Drugi faktori

Za nastanak moždanog udara neophodno je istaći značaj promene hemoreoloških parametara (poremećaj koagulabilnosti udružen sa procesom ateroskleroze, zatim poremećaj fibrinolize, trombocitnu hiperagregabilnost, što je naročito značajno i prepoznaje se kao faktor rizika za nastanak ishemijskog inzulta, a često se sreće kod mladih osoba) [19].

Hormonalni činioci imaju ulogu u nastanku moždanog udara. Na to ukazuju studije koje potvrđuju da uzimanje oralnih kontraceptiva može dovesti do ishemijskog inzulta. Još je uvek nejasno da li mlade žene koje su zdrave i uzimaju oralne kontraceptive sa niskim dozama estrogena imaju povećan rizik za nastanak moždanog udara [7,25]. Moždani udari su se većinom dešavali kod žena koje su imale još neki drugi faktor rizika (pušenje cigareta ili hipertenziju).

### Zaključak

Moždani udar je treći uzrok invalidnosti i prevremenog umiranja muškaraca i žena u svetu, a u Srbiji je prvi uzrok umiranja žena starijih od 55 godina i drugi uzrok umiranja muškaraca iste starosti. Psihičke, fizičke i socijalne posledice moždanog udara mogu biti velike. Sekvele moždanog udara smanjuju fizičku aktivnost pacijenata, a povećavaju rizik za razvoj novog moždanog udara ili nastanka KVB. Prevencija moždanog udara i dalje predstavlja veliki medicinski i društveni problem. Potrebno je sprovesti dodatna istraživanja potencijalnih faktora rizika za nastanak moždanog udara i mera primarne i sekundarne prevencije.

## Literatura

1. D'Alessandro G, Gallo F, Vitaliano A, Del Col P, Gorraz F, et al. Prevalence of stroke and stroke-related disability in Valle d'Aosta, Italy. *Neurol Sci* 2010;31:137-41.
2. Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, Kelly-Hayes M, Kase CS, et al. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham Heart Study. *Stroke*. 2009;40:1032-7.
3. Sridharan SE, Unnikrishnan JP, Sukumaran S, Sylaja PN, Dinesh S, Sarma S, et al. Incidence, types, risk factors, and outcome of stroke in a developing country: the Trivandrum stroke registry. *Stroke* 2009;40:1212-8.
4. Bazzano LA, Dongfeng Gu, Whelton MR, Xiqui W, Chung-Shiuan C, et al. Body mass index and risk of stroke among chinese men and women. *Ann Neurol* 2010;67:11-20.
5. Boudewijn K, Kwakkel G, Lindeman E. Functional recovery after stroke: a review of current developments in stroke rehabilitation research. *Rev Rec Clin Trials* 2006;1:75-80.
6. Al-Rajeh S, Awada A, Larbi E, Al-Freih H, Bademosi O. Stroke in Saudi Arabia. 14 th International joint conference on stroke and cerebral circulation. San Antonio, Tex: Department of Neurology; 1989.
7. Republički populacioni registar za akutni koronarni sindrom. Beograd: Centar za prevenciju i kontrolu bolesti; 2007.
8. Bamford J, Sandercock P, Denis M, Warlow C, Mc Perason K, Hughes T, et al. A prospective study of acute cerebrovascular disease in community. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;50:1373-80.
9. Bokonjić R. Moždani udar. Sarajevo: Svjetlost; 1984.
10. Bokonjić R. Klinika preiktalne i iktalne faze cerebrovaskularne ishemične bolesti. V Simpozijum o cerebrovaskularnim bolestima. Zagreb: Medicinski fakultet; 1990.
11. Recommendations on stroke prevention, diagnosis and therapy. *Stroke* 1989;20(10):1407-31.
12. Mas JL, Zuber M. Epidemiology of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1991;1(Suppl):36-44.
13. Alberts JM. Genetic aspects of cerebrovascular disease. *Stroke* 1990;22:276-9.
14. Wolf A, Agostino BR, et al. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:312-8.
15. Alberts JM. Genetics of cerebrovascular disease. *Stroke* 1990;21(Suppl III):127-30.
16. Poljaković Z, Klein-Pudar M. Epidemiologija cerebrovaskularnih bolesti. V Simpozijum o cerebrovaskularnim bolestima. Zagreb: Medicinski fakultet; 1990.
17. Poljaković Z, Klein-Pudar M, Marković S, et al. Epidemiološko praćenje i proučavanje incidencije moždanog udara na području Jugoslavije. V Sipozijum o cerebrovaskularnim bolestima. Zagreb: Medicinski fakultet; 1990.
18. Pyorala K. Primary prevention of stroke. *Acta Neurol Scand* 1988;77(Suppl):116-33.
19. Caplan M. Current concepts of pathophysiology and treatment of hypertension. *Triangle*. 1984;23:1.
20. Kocijančić M. Lečenje esencijalne arterijske hipertenzije. Beograd-Šabac: Zorka; 1981.
21. Adams PJ Jr. Investigation of the patient with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1991;1(Suppl 1):54-60.
22. Coul MB, et al. Community hospital-based stroke programs in north Carolina, Oregon and New York. *Stroke* 1990;21:867-73.
23. Wolf A, et al. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
24. Chancellor MA, et al. Etiology, prognosis and hemostatic function after cerebral infarction in young adults. *Stroke* 1989;20:477-82.
25. Sacco RI. Pathogenesis, classification and epidemiology of cerebrovascular disease. Available from: <http://www.drugwell.com/wow/index.php>
26. Broderick J, et al. Epidemiology of stroke. *Stroke* 1998;29:415-21.
27. Jovanović M. Baza podataka za cerebrovaskularne bolesti (magistarski rad). Novi Sad: Medicinski fakultet; 1994.
28. Žikić M, et al. Stroke epidemiology in Novi Sad. *Neurol Croat* 1991;40(3):171-9.
29. Žikić M. Prevencija i kontrola cerebrovaskularnih bolesti. U: Prevencija i kontrola nezaraznih bolesti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Novi Sad: Dom zdravlja, ECPD; 1996:60-71.
30. Đapić T, Žikić M, Planojević M. Epidemiologija i prevencija kardiovaskularnih oboljenja. Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad; 1991.
31. Wolf PA, D'Agostino RB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factors for stroke the Framingham study. *JAMA* 1988;259(7):1025-9.
32. Neretin VJ, Kirjakov VA, Kotov SV, Lobov MA. Effect of alcohol on cerebral hemodynamics (clinico reografic corelation). *Sov Med*. 1987;5:61-2.
33. Bokonjić R, Dimitrijević J, Ružić R, Cemalović M. Value correlation of lipidograms with the type and incidence of cerebrovascular insultus. *Fol Med Fac Med Univ Sarajevo* 1975;10:95-105.
34. Jovanović-Marković Z. Faktori rizika za pojavu cerebrovaskularnih inzulta u mladih ljudi, V Simpozijum o cerebrovaskularnim bolestima. Zagreb: Medicinski fakultet; 1990.

### Summary

#### **Introduction**

Stroke is the third cause of mortality both in men and in women throughout the world. In Serbia, stroke is the first cause of mortality in women older than 55 years of age and the second cause of death in men of the same age. Both ischemic heart diseases and ischemic stroke correlate with the same predisposing, potentially modifiable risk factors (hypertension, abnormal blood lipids and lipoproteins, cigarette smoking, physical inactivity, obesity, diabetes mellitus). Stroke does not usually occur on its own. Patients with stroke have a high prevalence of associated medical problems. These conditions may predict the stroke ("preexisting conditions"), occur for the first time after stroke ("post-stroke complications"), or present as manifestations of preexisting medical conditions after stroke.

#### **Risk factors**

Risk factors for stroke are divided into the three groups: risk factors which cannot be influenced on such as: age, gender, positive

family history of stroke, race; those which are modifiable such as: hypertension, diabetes mellitus, smoking cigarettes, obesity, physical inactivity and the third group consists of potential risk factors for stroke (consumption of alcohol, hormones, changes in fibrinolysis, changes in blood.

#### **Conclusion**

Stroke remains a leading cause of long-term disability and premature death of both men and women. Consequently, stroke survivors are often handicapped and doomed to sedentary lifestyle which restrains performance of activities of daily living, increases the risk for falls, and may contribute to a higher risk for recurrent stroke and cardiovascular disease. Prevention of stroke is still a great medical and social problem. Further studies are required to investigate potential risk factors for the occurrence of stroke as well as the measures of primary and secondary prevention.

**Key words:** Stroke; Risk Factors; Male; Female; Mortality; Quality of Life

Rad je primljen 12. IV 2010.

Prihvaćen za štampu 1. IV 2011.

BIBLID.0025-8105;(2011):LXIV:11-12:600-603.





## ISTORIJA MEDICINE *HISTORY OF MEDICINE*

Zavod za hitnu medicinsku pomoć, Kragujevac

Istorija medicine  
*History of medicine*  
UDK 502/504

### DR DŽEJMS LAVLOK I PRIČA O GAIA HIPOTEZI

*DR JAMES LOVELOCK AND STORY ABOUT GAIA HYPOTHESIS*

Vladimir GAJIĆ

**Sažetak** – *Gaia* je anglosaksonski termin za grčki termin *Gea* ili *Ge*, što znači Zemlja. *Gaia* hipotezu lansirao je pre skoro 40 godina Džejs Lavlok (James Lovelock), čuveni hemičar kojeg je angažovala *National Aeronautics and Space Administration* (NASA) da napravi osetljive instrumente kojim bi tražili oblike života van zemlje na drugim planetama. Tada je izdao publikaciju *The ages of Gaia* („Zemljina vremena”) koja je tada uzburkala svetsku naučnu javnost. Na ideju na napiše ovu publikaciju Lavlok je došao kada ga je šezdesetih godina prošlog veka, u jeku svemirske trke sa Rusima, angažovala ova agencija vlade Sjedinjenih američkih država na izradi eksperimenata koji bi otkrili postojanje oblika života na planeti Mars. Eksperimenti koje je sproveo američki modul Viking nisu uspjeli da pronađu oblici života, što je sam Lavlok i predvideo. Tada je to nazvao mrtvi ekvilibrijum okrenuo se planeti Zemlji koja, posmatrano iz kosmosa, izgleda potpuno drugačije od svojih prvih suseda Venere i Marsa i daleko je od mrtvog ekvilibrijuma. U ovoj hipotezi Lavlok planetu Zemlju predstavlja kao jedan džinovski superorganizam, sastavljen od svih živih bića i njihovog materijalnog okruženja. U tom superorganizmu nivo kiseonika, vremenske prilike, salinitet mora i drugo je pod neprestanim uticajem fizičkih, hemijskih i bioloških procesa, koji omogućavaju ovakve forme života na Zemlji. Dr Džejs Lavlok predstavlja pionira klimatologije, a njegova hipoteza pruža jedinstven pogled na povezanost dinamičkih procesa na našoj planeti, bilo da su fizičke ili biološke prirode.

**Ključne reči:** Život; Zemlja (planeta); Biološka evolucija; Ekosistem; Homeostaza; Biološki modeli; Planetarna evolucija; Egzobiologija; Životna sredina na drugim planetama

NE MEŠ: Džejs Lavlok

#### Uvod

Kroz istoriju, koncept o majci Zemlji bio je, manje ili više, deo svake velike kulture koja se pojavljivala iz civilizacije u civilizaciju. Hopi Indijanci majku Zemlju nazivaju *Tapuat* (što bi značilo majka i dete) koja je simbolizovana kroz formu koncentričnih krugova ili kvadrata. Ove forme su predstavljale životne cikluse, ponovono rođenje duha i moguće, njegov povratak spiritualnom domaćinu. Linije i prolazi u ovom „lavirintu” predstavljaju univerzalni plan tvorca i stazu koju moramo slediti do prosvetljenja.

Možda je bolja definicija majke Zemlje data kroz hindu boginju *Kali* koja kao kosmička energija predstavlja sve dobro i sve loše u univerzumu, kombinujući apsolutnu moć destrukcije sa dragocenim majčinskim darom kreacije. Stari ajurvedski spisi kažu da *Kali* stvara, čuva i razara. Poznata je i kao brod koji plovi okeanom egzistencije [1].

Šta je i ko je zapravo *Gaia*? U stvari radi se o semantičkoj zavrzlami kada su anglosaksonci preveli ime *Gea* u *Gaia*. Drevni Grci zvali su je prosto *Gea* ili *Ge*. Kao i *Kali* je nežna, ženska stvaralačka snaga koja se može surovo okrenuti protiv onih koji joj se nađu na putu. Doduše, helenska *Gea* je ležala na leđima gigantske kornjače koja je stalno plivala po nepreglednom moru. Prema Hesiodovoj teogoniji (nauči o bogovima) posle Haosa, *Gea* je sama od sebe postala. U orfičkoj teogoniji *Gea* je Uranova sestra i ćerka *Fanesa*, prvog vladara sveta, a očuvala ju

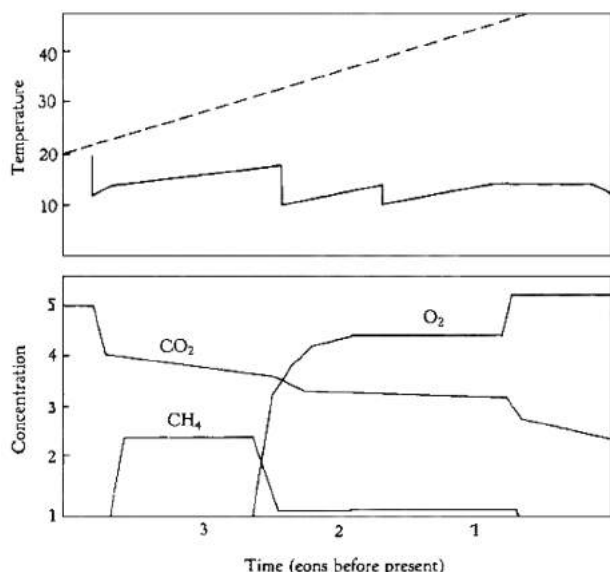
je majka *Niks* u jednoj pećini. Prema klasičnoj helenskoj teogoniji *Gea* je osnovni element koji nastaje posle haosa i predstavlja žensko načelo stvaranja. Iz ovoga su nastali svi kasniji koncepti plodnosti i *Gea* svuda simbolizuje princip ovaploćenja [1] (**Slika 1**).



Slika 1. *Gea* na jednom arabeskom crtežu

Fig. 1. *Gea* on an arabesque drawing

Prvobitna, moderna komponenta *Gaia* hipoteze nastala je kada je Džejs Haton (James Hutton)



**Grafikon 1.** Promena koncentracija gasova i temperature kroz vreme  
**Graph 2.** Changes of gases concentration and air temperature through time

(1726-1797), otac geologije jednom objasnio zemlju kao vrstu superorganizma. Posle njega je Luis Tomas (Lewis Thomas), doktor medicine i pisac eseja „Život ćelija”, napisao: „Zemlja viđena sa distance kao što je Mesec, oduzima dah i izgleda kao da je živa. Fotografije pokazuju suhu, prašinstu površinu Meseca koja s prednje strane izgleda kao stara koska. S druge strane, plutajući slobodno plavim nebom ispod vlažne, blještave membrane svetlog, plavog neba nalazi se Zemlja, jedina stvar izobilja u ovom delu kosmosa. Ako možete da gledate dovoljno dugo, videćete vrtložnje gomile belih oblaka koji delimično otkrivaju zemaljske masive. Ako posmatrate geološki dovoljno dugo, videćete kontinente koji se pokreću, klizeći po svojim kristalnim pločama, plutajući na usijanim masama ispod sebe. To su organizovani, samostalni oblici života puni informacija kojima sunce čudesno upravlja”. Osim toga napisao je i: „Pokušavam da zamislim Zemlju kao jedan živi organizam, ali ne ide. Pre liči na jednu jedinu ćeliju!”

Gaia hipotezu lansirao je pre skoro 40 godina Džejs Lavlok (James Lovelock) u svojoj publikaciji *The ages of Gaia* („Geina vremena”) koja je tada uzburkala svetsku naučnu javnost. Na ideju da napiše ovu publikaciju Lavlok došao je kada ga je šezdesetih godina prošlog veka, u jeku svemirske trke sa Rusima, NASA (američki svemirski program) angažovala na izradi eksperimenata koji bi otkrili postojanje životnih formi na planeti Mars. Eksperimenti koje je sproveo američki modul Viking nisu uspeali da pronađu životne forme, što je sam Lavlok i predvideo. Tada je to nazvao *mrtvi ekvilibrijum*. Tada se okrenuo planeti Zemlji koja, posmatrano iz kosmosa, izgleda potpuno drugačije od svojih prvih suseda Venere i Marsa i daleko je od mrtvog ekvilibrijuma.

Ako posmatramo Zemlju iz kosmosa ona zaista izgleda vrlo živo, odajući utisak bujnog života na svojoj

površini. Sve je potpuno drugačije i dok Venera i Mars u svojoj atmosferi imaju 95–96% ugljen dioksida, 3–4% azota i kiseonika, argona i metana samo u tragovima, dotle Zemlja ima 79% azota, 21% kiseonika i ugljen-dioksida, argona i metana u tragovima. Naime još pre oko 3 miliona godina bakterije i fotosintetičke alge su počele sa procesom fotosinteze i pretvaranjem ugljen-dioksida u kiseonik, što je bio preduslov za kasnije fantastične evolucione promene. Možda je najveća ironija u tome što je kiseonik stvaran kao nusprodukt raznih drugih hemijskih reakcija i nije planski stvaran kako bi bio podloga za nastanak oblika života čija je osnova potrošnja kiseonika [2–4] (**Grafikon 1**).

### Gaia hipoteza

Inače Lavlok je 1948. godine, iako hemičar po struci, stekao zvanje doktora nauka na Londonskoj školi za higijenu i tropsku medicinu. Svoj rad nastavlja na Jejlju (Yale) unutar Bejlor (Baylor) medicinskog koledža, kao i na Harvardu. Tokom šezdesetih i sedamdesetih godina prošlog veka, sa svojim saradnicima pri raznim eksperimentima došao je do razvoja hipoteze koju je nadgrađivao i narednih godina, a koja je pošla od jednog savsim prostog koncepta: a to je da Planetu treba posmatrati u celini, kao jedan živi organizam. Gaia hipoteza govori o tome da temperatura, oksidativni status Planete, kiselost i određeni sastav kopna i mora čine jednu konstantnu homeostazu koja je stalno podložna promenama i u kojoj svaki aspekt bilo kog živog ili neživog dela utiče jedan na drugog. Ova homeostaza se postiže neprekidnom i potpuno nesvesnom aktivnom povratnom spregom svih živih organizama na Planeti [5–7].

Po ovoj hipotezi okeani, atmosfera, kopno i sav postojeći biološki materijal na njemu imaju neprekidni međusobni uticaj u jednom samoregulatornom sistemu. On čak pretpostavlja da se čitavi kontinenti koji leže na tektonskim pločama pomeraju zbog nagomilavanja krečnjaka koje su eonima ranije za sobom ostavljale razne bioforme. U svemu ovome leži činjenica da celokupno životno okruženje čini kompleks tako različitih oblika života koje su u neprestanoj interakciji, kako međusobno, tako i sa delom Planete koju nazivamo neživim delom. Zbog toga se u ovoj hipotezi neprestano insistira na samoevolutivnim i samoregulatornim procesima.

Lavlok dalje ističe da su davni i razorni događaji kao što su udari meteora, promenili uslove života na Zemlji, neke oblike života, poput dinosaurusu su potpuno izumrle, dok su neke time dobile na zaletu u evolucionom razvoju. Svakako stoji činjenica da život na Zemlji nije nestao, samo je dobio drugačiju formu. Prva Lavlokova knjiga izdata je 1979. godine i zvala se *Gaia - A New Look at Life on Earth* („Gaia – Novi pogled na život na Zemlji”) i izazvala je prve polemike u javnosti, ali je ubrzo zaboravljena i ostala na marginama tadašnje naučne javnosti. Kada se pojavila potpuna Gaia hipoteza 1988. godine u knjizi *The ages of Gaia* („Zemljina vremena”) praktično su svi bili zatečeni, ali i potaknuti na niz novih istraživanja, koja bi potvrdila ili demantovala ove tvrdnje [5,8-10]. U njoj Lavlok planetu Zemlju pred-



Lovelock in his laboratory.

Slika 2. Dr Lavlok u svojoj laboratoriji

Fig. 2. Dr Lovelock in his lab

stavlja kao jedan džinovski superorganizam, sastavljen od svih živih bića i njihovog materijalnog okruženja. U tom superorganizmu nivo kiseonika, vremenske prilike, salinitet mora i drugo je pod neprestanim uticajem fizičkih, hemijskih i bioloških procesa. Doktor Lavlok govori da samoregulacija klime i hemijska kompozicija supstancija, kao i formacija oblaka i salinitet mora mogu biti kontrolisani interakcijama fizičkih, hemijskih i bioloških procesa. On veruje da je takozvana „samoregulacija” klime i hemijskih supstancija proces koji svoj pun uticaj iskazuje pravilnom kombinacijom stanja na kopnu, vazduha i mora u kombinaciji sa određenim živim bićima. Njujork tajmsova revija o knjigama (*New York Times Book Review*) nazvala je činjenice u knjizi „vrednim aplauza i iznad prosvetljenja”.

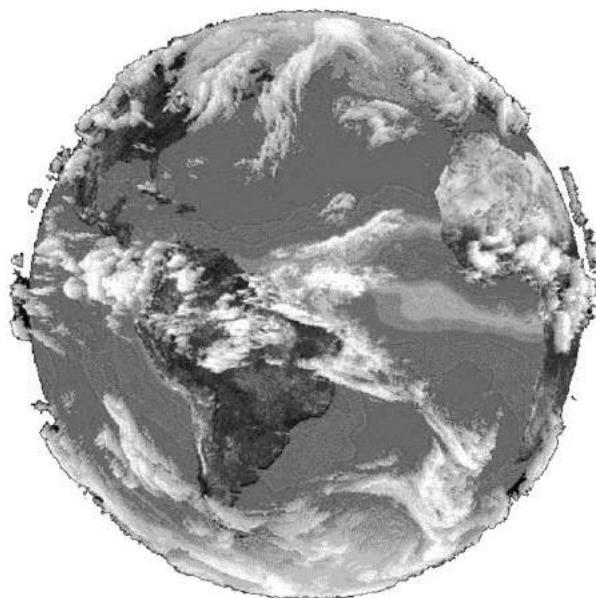
Kako sam Lavlok kaže: „Zemljina atmosfera je više nego nestabilna, puna anomalija, pa izgleda da je to prava majstorija održati stabilan sistem. Uzimajući sastavne činioce koji su uzeti u ovu svrhu, to je manje verovatno da svaki od ovih elemenata kao što je temperatura, pH vrednost i prisustvo hranljivih činilaca, mogu u beskonačnom periodu održavati idealnu ravnotežu za razvoj života na površini Zemlje. Pre će biti da energija koju troše živa bića aktivno učestvuje u održavanju ovog optimuma.” Dalje se u kometratru dr Lavloka navodi: „Ako svet vidimo kao superorganizam kojeg smo i sami deo i to ne vlasnici, niti sustanari, čak ni prolaznici, onda imamo još uvek puno vremena pred nama za nas i sve naše vrste – specijese i njihov predviđeni vremenski tok. Sve zavisi od nas samih.”

Prema *Gaia* hipotezi individualni oblici života na planeti Zemlji pokazuju neke vrste saradnje u regulisanju hemijskih kompozicija u atmosferi, smanjenju velikih količina ultravioletnih zraka koje prolaze kroz atmosferu, regulisanju temperature Zemljine i vodenih površina. Tako se planeta ponaša kao jedinstven organizam (Slika 2).

### Daisyworld

Da bi se dokazala ovako smela hipoteza u laboratorijskim uslovima razvijena je simulacija pod imenom

*Daisyworld*. *Daisyworld* je imaginarna planeta čija je površina prekrivena belim ili crnim krasuljcima ili jednostavno ničim. Ovaj imaginarni svet se kretao oko svog sunca koje mu je obezbeđivalo izvor energije za rast i razvoj krasuljaka. Crni krasuljci su imali nizak albedo, tj. nisu reflektovali, već u potpunosti apsorbovali sunčevu energiju te su zagrevali atmosferu oko sebe. Naprotiv, beli cvetovi sa visokim albedom, skoro su u potpunosti odbijali sunčevu energiju te se atmosfera oko njih nije zagrevala. Kada je startovana kompjuterska simulacija, pojavila se prilično složena slika. Radi optimalnog rasta krasuljaka na imaginarnoj planeti, populacija belih i crnih krasuljaka je fluktuirajuće varirala, regulišući temperaturu atmosfere. U početku je došlo do velikih promena u populaciji i temperaturi, ali se sistem polako stabilizovao. Naglom promenom sunčevog zračenja, došlo je do promene odnosa belih i crnih krasuljaka kako bi se uspostavila nova ravnoteža u atmosferskoj temperaturi. Simulirani svet je pokazao da vrši samoregulaciju temperature u atmosferi kako bi optimizovao rast na svojoj površini. Ovaj uprošćeni prikaz daje samo površnu sliku onoga što se dešava na celoj našoj planeti, ali pokazuje da je *Gaia* jedna velika kolekcija samoregulatornih sistema. Ovo jasnije pokazuje kako se koncentracija gasova održava konstantnom od kako je stvoren život na Zemlji. Kada su se pre oko 2,5 milijarde godina pojavili prvi oblici života na Zemlji, atmosferom je dominirao ugljen-dioksid. Oni su tada apsorbovali ovaj atmosferski gas izbacujući azot (od bakterija) i kiseonik (od fotosinteze) kao nusprodukte. Od tada biomasa reguliše stalnost atmosferskih gasova [5,7,11] (Slika 3).

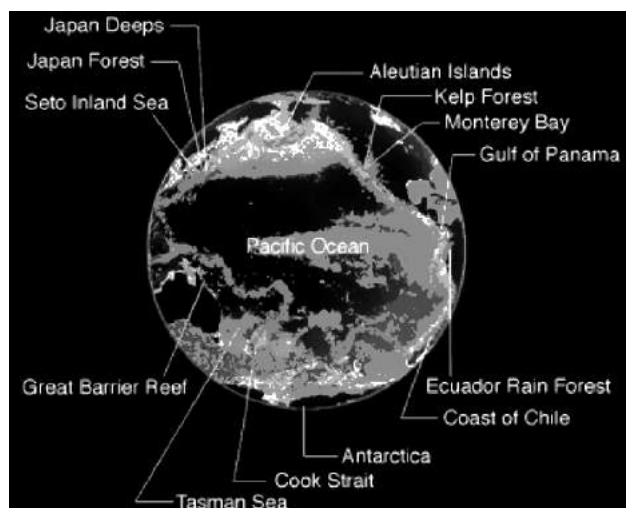


Slika 3. Život na planeti Zemlji

Fig. 3. Life on the planet Earth

### Korak u budućnost

Nadovezujući se na Lavlokovu hipotezu pojavila se *Kaiyukan* hipoteza koja sadrži u svojoj postavci



Slika 4. Crveni prsten i zeleni prsten KAIYUKAN-a  
Fig. 4. The red and green ring of KAIYUKAN

crveni i zeleni prsten (Slika 4). Crveni prsten predstavlja tačkasto prikazano sve aktivne geološke aktivnosti u pacifičkom regionu, dok je zelenim prstenom tačkasto prikazana najveća aktivnost živih subjekata. Upoređenjem dobilo se skoro potpuno poklapanje crvenog i zelenog prstena. To sve ide u prilog tezi da su živa i neživa priroda tesno povezane i u neprestanoj korelativnoj vezi [12].

Noviji radovi ilustruju da se ovakvim veštački izazvanim procesima, može veštački formirati atmosfera na udaljenim planetama i satelitima, a prve pionire na ovakvim poduhvatima već nazivaju terafarmerima (latinski, terra-zemlja).

### Zaključak

Džejs Lavlok je preuzeo stare koncepte o majci Zemlji i unapredio dodavši im naučni „šmek“, idući korak dalje i definišući Zemlju (*Gaia*) kao kompleksni entitet uključujući zemljinu biosferu, atmosferu, okeane i salinitet, potpuno formirajući povratnu spregu ili kibernetički sistem koji traži optimalno fizičko i hemijsko okruženje za život na ovoj planeti. Time *Gaia* održava vrstu homeostaze sa relativno konstatnim uslovima za život.

Ovaj skup samoregulatornih mehanizama čini veliki sistem koji optimizuje sve činioce potrebne za život na Zemlji. Sama hipoteza se ne meša u teoriju evolucije vrsta, niti ukazuje na „kreatora“ života. Sama hipoteza jedino pruža specifičan pogled na povezanost dinamičkih procesa na našoj planeti, bez obzira da li su fizičke ili biološke prirode. Svakako da planetu Zemlju



Slika 5. Dr Džejs Lavlok u devedesetoj godini života  
Fig. 5. Dr James Lovelock in his ninetieth year of life

ne treba shvatiti doslovce kao živo biće jer svako živo biće karakteriše moć samoreprodukcije [13].

Godine 2009. navršilo se 90 godina od rođenja dr Džejsa Lavloka, koga danas mnogi smatraju pioninom klimatologije (Slika 5). Kada se kasnih pedesetih godina prošloga veka, zaputio na Antarktiku i u istraživačkoj ekspediciji otkrio hlorfluorokarbon (poznatiji kao CFC) nije ni slutio da će njegova otkrića nadahnuti Frenka Roulanda (Frank Sherwood Rowland) i Maria Molinu (Jose Mario Molina), koji su bili na njegovim predavanjima, da otkriju štetnost ovog gasa koji bukvalno uništava ozonski omotač, praveći ozonske rupe, za šta su dobili i Nobelovu nagradu za hemiju, 1995. godine.

Lavlok je ponovo iznenadio svet 2006. godine knjigom *The Revenge of Gaia* („Zemljina osveta“) kada je ukazujući na globalno zagrevanje i efekat staklene bašte izjavio da svet može spasiti jedino upotreba nuklearne energije i momentalni prestanak korišćenja fosilnih goriva. Kada ga je jedan od novinara upitao šta sa nuklearnim otpadom, tada se pozvao na primer Černobila (Chernobyl), okoline Savane Rivera (*Savana River accident*) i pacifičkih atola gde su vršene atomske probe. Černobil je sav u zelenilu i nažalost korovu. Biljkama nije smetalo zračenje već su nastavile sa bujanjem čim se čovek povukao. U ovoj knjizi predvideo je da će globalna temperatura zemlje porasti za 5 do 8 stepeni u narednih 100 000 godina, što će mnoge zelene krajeve pretvoriti u pustinje, te da će čovek biti prinuđen da se pomeri više prema polarnim kapama. Ako čovek momentalno prekine sa daljim globalnim zagrevanjem, planeta Zemlja će pronaći novu ravnotežu i život na Zemlji će i dalje biti moguć u relativno sličnim uslovima. Ali vremena je sve manje...

### Literatura

1. Gaia mythology. Last retrived 12.12.2009. Available from: [http://en.wikipedia.org/wiki/Gaia\\_mythology](http://en.wikipedia.org/wiki/Gaia_mythology)
2. Lovelock J, Margulis L. Is Mars a spaceship, too? *Nat History*. 1976;86.
3. Lovelock J. Gaia: a new look at life on earth. Oxford: Oxford University Press; 1979.
4. Lovelock J, Allaby M. The great extinction. New York: Doubleday & Co; 1983.
5. Lovelock J, Allaby M. The greening of Mars. London: André Deutsch Ltd; 1984.
6. Lovelock J. The ages of Gaia. New York: W.W. Norton; 1988.
7. Lovelock J. Gaia: the practical guide to planetary medicine. London: Gaia Books; 1991.
8. Lovelock J. Homage to Gaia. Oxford: Oxford University Press; 2000.
9. Strickberger M. Evolution. 3rd ed. London: Jones and Bartlett Publishers; 2000.
10. Margulis L, Sagan D. Slanted truths. Chapter 10: the atmosphere as a circulatory system of the biosphere: the Gaia system. New York: Copernicus; 1997.
11. Margulis L, Sagan D. Acquiring genomes. New York: Basic Books; 2002.
12. Margulis L. The symbiotic planet. a new look at evolution. Chapter 8. New York: Barnes and Noble com; 1998. p. 126.
13. Lane N. Oxygen: the molecule that made the world. Oxford: Oxford University Press; 2002. p. 125.

### Summary

#### Introduction

*Gaia is the Anglo-Saxon term for the Hellenic term Gea or Ge, which means Earth. The GAIA hypothesis was launched almost 40 years ago by the famous chemist James Lovelock, who was engaged by the National Aeronautics and Space Administration (NASA) to create a sensitive instrument for searching forms of extraterrestrial life on other planets. Then he published the book The ages of GAIA, which perturbed the world's scientific public of those days. Lovelock struck upon this idea in the late sixties of the past century, during the space race with Russians, when he was hired by the National Aeronautics and Space Administration to conduct a series of experiments to find and explore life forms on the planet Mars.*

#### Gaia hypothesis

*Experiments executed by the American module Viking failed to trace any life form, as Lovelock had predicted. He called it a*

**Key words:** *Life; Earth (Planet); Biological Evolution; Ecosystem; Homeostasis; Models, Biological; Evolution, Planetary; Exobiology; Extraterrestrial Environment;*

*NON MESH: James Lovelock*

Rad je primljen 24. XII 2010.

Prihvaćen za štampu 1. IV 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:11-12:607-611.

*dead equilibrium. Then he turned to Earth, whose perspective is totally different from its first neighbors, Venus and Mars, and is far from a dead equilibrium.*

#### Daisyworld

*In this hypothesis, Lovelock represents Earth as one living, giant super organism, composed of all living creatures and its material environment. In that super organism, the level of oxygen, weather conditions, ocean salinity and so on are under constant influence of physical, chemical and biological processes, which provide the existence for such life forms on Earth.*

#### Conclusion

*Dr James Lovelock represents a pioneer of climatology, and his hypothesis gives a unique insight into the correlation of dynamic processes on our planet, no matter whether they are of physical or biological nature.*



## NAGRAĐENI STUDENTSKI RAD

### REWARDED STUDENT PAPER

Univerzitet u Novom Sadu<sup>1</sup>  
 Medicinski fakultet  
 Katedra za mikrobiologiju sa parazitologijom i imunologijom<sup>2</sup>

Nagrađeni studentski rad  
 Rewarded student paper  
 UDK 615.33.015.8

#### MARKERI REZISTENCIJE NA ANTIMIKROBNE LEKOVE KOD NAJČEŠĆIH FAKULTATIVNO ANAEROBNIH BAKTERIJA NORMALNE CREVNE FLORE

*MARKERS OF ANTIMICROBIAL DRUG RESISTANCE IN THE MOST COMMON BACTERIA OF  
 NORMAL FACULTATIVE ANAEROBIC INTESTINAL FLORA*

**Autor: Teodora PLAVŠIĆ<sup>1</sup>**

**Mentor: Prof. dr Zora JELESIĆ<sup>2</sup>**

**Sažetak** – Bakterije normalne crevne flore su česti nosioci gena rezistencije na antimikrobne lekove. Povećanje broja multirezistentnih sojeva je jedan od vodećih globalnih zdravstvenih problema. Cilj ispitivanja bilo je dokazivanje prisustva markera rezistencije kod bakterija normalne fakultativno anaerobne crevne flore ljudi na ovom području. Eksperimentom je obuhvaćeno 100 uzoraka stolica dobijenih od 100 zdravih osoba. Standardnim bakteriološkim metodama izolovano je 100 bakterija, koje su najbrojniji predstavnici normalne fakultativno anaerobne crevne flore u datom uzorku. Ispitivanje osetljivosti na antimikrobne lekove vršeno je standardnim disk difuzionim metodom. Marker rezistencije su pronađeni kod 42% izolovanih bakterija. Rezistencija je najčešća na ampicilin (42% izolata). Značajan je nalaz 12% multirezistentnih sojeva, kao i pojava rezistencije na ciprofloksacin. Učestalost markera rezistencije statistički je značajno veća kod *Klebsiella pneumoniae* u odnosu na *Escherichia coli* normalne flore. Zbog nalaza velikog broja markera rezistencije među bakterijama normalne crevne flore, koje su indikatori stanja rezistencije u populaciji, potrebno je početi sa sistematskim praćenjem razvoja rezistencije ovih bakterija.

**Cljučne reči:** Mikrobna rezistencija; Mikrobna multirezistencija; Crevna mukoza + mikrobiologija; Anaerobne bakterije; Biološki markeri; Antimikrobni lekovi

#### Uvod

Normalna bakterijska flora kolonizuje kožu i sluzokože svakog čoveka, od njegovog rođenja pa sve do smrti [1]. Bakterije normalne flore su česti nosioci gena rezistencije na antimikrobne lekove. Razmena gena rezistencije je moguća među bakterijama normalne flore, kao i razmena sa patogenim bakterijama [2].

Razmena genetskog materijala među bakterijama se vrši procesima konjugacije, transdukcije i transformacije. Prenos gena rezistencije kod Gram-negativnih crevnih bakterija uglavnom se vrši procesom konjugacije. Delovi bakterijskog genoma koji učestvuju u prenosu su konjugativni plazmidi, transpozoni i integroni. Pored horizontalnog prenosa, bakterije mogu da naslede gene rezistencije vertikalnim prenosom sa svojih predaka, ali rezistencija može da nastane i prilikom grešaka u replikaciji [2].

Povećanje rezistencije bakterija na antimikrobne lekove predstavlja jedan od vodećih zdravstvenih problema. Rezistencija bakterija normalne flore svakog pojedinca doprinosi ukupnoj rezistenciji u ljudskom društvu. Rezistencija predstavlja globalni problem, jer se bakterije neprestano razmenjuju putem svakodnevnih međuljudskih fizičkih kontakata, kao i dospevanjem u organizam iz spoljašnje sredine putem hrane, vode i vazduha. Neracionalna upotreba antibiotika u humanoj medicini, veterini, poljoprivredi i proizvodnji hrane, doprinosi razvoju rezistencije [3,4].

Infekcije izazvane multirezistentnim sojevima predstavljaju problem jer povećavaju morbiditet, mortalitet, komplikuju lečenje, zahtevaju dužu hospitalizaciju, a predstavljaju i veliki ekonomski problem. Zastrašujuća je činjenica da nakon samo 70 godina od uvođenja antibiotika u terapijske svrhe, suočavamo se sa mogućnošću da u budućnosti ponovo neće biti efikasnih lekova u lečenju bakterijskih infekcija [5,6].

Cilj istraživanja bilo je dokazivanje prisustva markera rezistencije kod bakterija normalne fakultativno-anaerobne crevne flore, utvrđivanje na koje antibiotike se najčešće javlja rezistencija kod ovih bakterija i kod koje vrste bakterija su markeri prisutni u najvećem broju.

#### Materijal i metode

Istraživanjem je obuhvaćeno 100 uzoraka stolica dobijenih od 100 zdravih osoba (izabranih metodom slučajnog izbora) koje podležu sanitarnom nadzoru, uz njihov informativni pristanak. Materijal je prikupljen u Institutu za javno zdravlje Vojvodine tokom novembra 2011. godine. Iz uzoraka stolica u daljem istraživanju korišćene su bakterije koje su bile najbrojniji predstavnici normalne fakultativno anaerobne crevne flore. Od 100 osoba dobijeno je 100 izolata bakterija, od toga: 50 *Escherichia coli*, 30 *Klebsiella pneumoniae*, 11 *Citrobacter freundii* i 9 *Proteus spp.*

Izolacija bakterija iz stolice i njihova identifikacija vršena je standardnim bakteriološkim metodama – kul-



**Skraćenice**

CLSI	– Institut za kliničke i laboratorijske standarde
Am	– ampicilin
Sxt	– sulfametoksazol-trimetoprim
Amc	– amoksicilin-klavulanska kiselina
Ce	– cefaleksin
Gm	– gentamicin
Cip	– ciprofloksacin
Cro	– ceftriakson
Tzp	– tazobaktam
Imp	– imipenem
Mem	– meropenem

turnim i biohemijskim ispitivanjem. Stolica je obrađivana u laboratoriji standardnim metodama za rutinski mikrobiološki rad. Sa ciljem izolacije bakterija iz familije *Enterobacteriaceae*, stolica je zasejavana na Endo agar i SS agar i inkubirana je 24 časa na 37° C. Dati uslovi su omogućili rast pojedinačnih, jasno diferenciranih kolonija. Nakon inkubacije, odabrane su kolonije karakterističnog izgleda i one su podvrgnute daljoj biohemijskoj analizi. Testirane su sledeće podloge: Kligler agar, citrat, metil red i SIM agar. Biohemijskim ispitivanjem izvršena je identifikacija bakterija do nivoa vrste.

Za sve izolovane sojeve, ispitivanje osetljivosti na antimikrobne lekove vršeno je standardnom disk difuzionim metodom, a u skladu sa standardima Instituta za kliničke i laboratorijske standarde (CLSI 2010). Bakterijski inokulum je pripreman od dvadesetčetvorčasovne čiste kulture izolovanih bakterija, kao suspenzija gustine približno 0,5 Mc Farlanda. Inokulacija suspenzije je vršena brisom, tako da ravnomerno prekrije površinu Miler-Hintonovog agara. Na zasejanu površinu su stavljeni diskovi sa antibioticima. Nakon toga, materijal u Petrijevim šoljama je inkubiran 16 do 18 časova na 37° C. Očitavanje rezultata je vršeno merenjem prečnika zone inhibicije milimetarskom hartijom. Dobijeni rezultati su tumačeni prema preporuci proizvođača diskova (*BioRad*, *SAD*). Širina zone inhibicije predstavlja stepen osetljivosti bakterije. Kada je bakterija osetljiva

**Tabela 1.** Prikaz korišćenih antibiotika, njihove skraćenice i koncentracije leka u diskovima

**Table 1.** Used antibiotics, abbreviations of their names and drug concentrations in the disc

Antibiotik Antibiotic	Skraćenica naziva Abbreviation of antibiotic name	Koncentracija leka u disku/Drug concentra- tion in the disc
Ampicilin/Ampicillin	Am	10 µg
Amoksicilin+kalvulanska kiselina moxicillin+clavulanic acid	Amc	30 µg (20 µg+10 µg)
Cefaleksin/Cephalexin	Ce	30 µg
Ceftriakson/Ceftriaxone	Cro	30 µg
Piperacilin+Tazobaktam Piperacillin+Tazobactam	Tzp	110 µg (100 µg+10 µg)
Imipenem/Imipenem	Imp	10 µg
Meropenem/Meropenem	Mem	10 µg
Gentamicin/Gentamicin	Gm	10 µg
Sulfametoksazol-trimetoprim/Sulphamethoxazole-Trimethoprim	Sxt	25 µg (1,25 µg+23,75 µg)
Ciprofloksacin/Ciprofloxacin	Cip	5 µg
Ceftazidim/Ceftazidim	Caz	30 µg

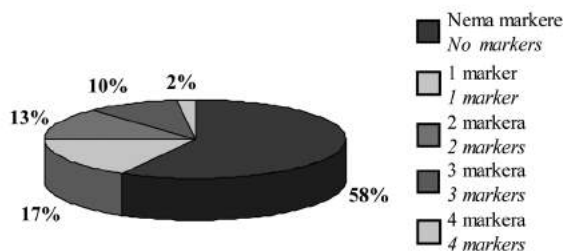
na dejstvo datog antibiotika, ona ne raste u zoni u kojoj on deluje. U slučaju kada je bakterija rezistentna na dejstvo leka, zona inhibicije će biti veoma uska, ili neće ni postojati [7,8]. Za statističku obradu podataka korišćen je  $\chi^2$  test.

Spektar korišćenih antimikrobnih lekova, koji se po preporuci standarda CLSI testiraju za bakterije iz familije *Enterobacteriaceae* i koji ujedno čine lekove najčešće korišćene u terapijske svrhe u humanoj medicini, prikazan je u Tabeli (Tabela 1).

**Rezultati**

U ovom istraživanju izolovano je 100 bakterija, od toga: 50 *Escherichia coli*, 30 *Klebsiella pneumoniae*, 11 *Citrobacter freundii* i 9 *Proteus spp.*

Od ukupno 100 izolovanih bakterija, 58% je osetljivo na sve testirane lekove. Marker rezistencije su pronađeni kod 42% izolovanih bakterija normalne fakultativno anaerobne flore, a od toga: 17% ima 1 marker, 13% ima 2 markera, 10% ima 3 markera, dok 2% ima 4 markera rezistencije. Značajan je podatak da je 12 izolata multirezistentno, jer imaju 3 ili 4 markera rezistencije (Grafikon 1).



**Grafikon 1.** Markeri rezistencije 100 bakterija normalne fakultativno anaerobne crevne flore

**Graph 1.** Resistance markers in 100 bacteria of normal facultative anaerobic intestinal flora

Antibiotik na koji se rezistencija najčešće javlja je ampicilin (Am). Na njega su rezistentna 42 izolata (42%), na amoksicilin u kombinaciji sa klavulanskom kiselinom (Amc) 14 izolata (14%), na cefaleksinu (Ce) 14 izolata (14%), na kotrimoksazol 8 izolata (8%), na gentamicin (Gm) 2 izolata (2%), a na ciprofloksacinu (Cip) 1 izolat (1%). Nije zabeležena rezistencija na ceftriakson (Cro), piperacilin u kombinaciji sa tazobaktamom (Tzp), imipenem (Imp) i meropenem (Mem) (Tabela 2).

**Osetljivost E. coli i na antimikrobne lekove**

Od 50 ispitivanih izolata *E. coli*, 40 izolata (80%) osetljivo je na sve testirane antibiotike. Na ampicilin je rezistentno 10 izolata (20%), na kotrimoksazol 7 izolata (14%), na gentamicin 2 izolata (4%), na cefaleksin 1 izolat (2%), a na ciprofloksacin 1 izolat (2%). Rezistencija na jedan antibiotik (ampicilin) prisutna je kod 2 izolata (4%). Rezistenciju na dva antibiotika (ampicilin i kotrimoksazol) pokazalo je 5 izolata (10%), dok je na ampicilin i cefaleksin rezistentan 1 izolat (2%). Tri

**Tabela 2.** Tipovi rezistencije 100 bakterija normalne fakultativno anaerobne crevne flore

**Table 2.** Types of resistance of 100 bacteria of normal facultative anaerobic intestinal flora

Broj markera rezistencije Number of resistance markers	Tipovi rezistencije Types of resistance	Broj (%) izolata Number (%) of isolates
0		58 (58%)
1	Am	17 (17%)
	Am-Sxt	5 (5%)
2	Am-Amc	4 (4%)
	Am-Ce	4 (4%)
3	Am-Gm-Sxt	1 (1%)
	Am-Amc-Ce	9 (9%)
4	Am-Gm-Sxt-Cip	1 (1%)
	Am-Amc-Ce-Sxt	1 (1%)
Ukupno/Total		100 (100%)

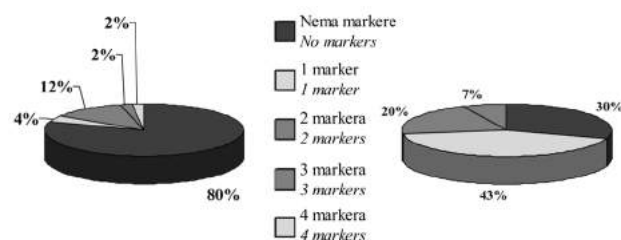
Sxt - sulfametoksazo-trimetoprim/Sulphamethoxazole-trimethoprim

markera rezistencije (ampicilin, gentamicin, kotrimoksazol), prisutna su kod 1 izolata (2%). Rezistencija na 4 antibiotika (ampicilin, gentamicin, kotrimoksazol, ciprofloksacin) prisutna je kod 1 izolata (2%).

#### *Klebsiella pneumoniae* – osetljivost na antimikrobne lekove

Od 30 izolata *Klebsiella pneumoniae*, 9 izolata (30%) je osetljivo na sve ispitane antibiotike. Na ampicilin je rezistentan 21 izolat (70%), na kombinaciju amoksisicilina i klavulanske kiseline 6 izolata (20%), a na cefaleksin 4 izolata (14%). Rezistenciju na jedan antibiotik (ampicilin) pokazalo je 13 izolata (43%). Na 2 antibiotika rezistentno je 6 izolata (20%), od toga 4 izolata (13,33%) na ampicilin i kombinaciju amoksisicilina i klavulanske kiseline, a 2 izolata (6,67%) na ampicilin i cefaleksin. Tri markera rezistencije (ampicilin, kombinaciju amoksisicilina i klavulanske kiseline, cefaleksin) imaju 2 izolata (7%).

Analizom je utvrđeno da od ukupno 30 izolata *Klebsiella pneumoniae*, markere rezistencije poseduje 21 izolat (70%), dok kod 50 izolata *Escherichia coli*, markere rezistencije ima 10 izolata (20%), što predstavlja statistički značajnu razliku ( $\chi^2=17,69$ ,  $p<0,05$ ) (**Grafikon 2**).



**Grafikon 2.** Uporedni prikaz broja (%) markera rezistencije: (A) *Escherichia coli* i (B) *Klebsiella pneumoniae*

**Graph 2.** Comparative review of resistance markers: (A) *Escherichia coli* and (B) *Klebsiella pneumoniae*

#### Osetljivost *Citrobacter freundii* na antimikrobne lekove

Od 11 izolata *Citrobacter freundii*, 2 izolata su osetljiva na sve antibiotike. Rezistencija na ampicilin je regi-

strovana kod 9 izolata, na cefaleksin kod 8 izolata i na amoksisicilin kod 7 izolata. Na jedan antibiotik (ampicilin) rezistentan je jedan izolat. Na dva antibiotika (ampicilin i cefaleksin) rezistentan je jedan izolat. Tri markera rezistencije (ampicilin, amoksisicilin u kombinaciji sa klavulanskom kiselinom, cefaleksin) ima 7 izolata.

#### Osetljivost *Proteus spp.* na antimikrobne lekove

Od 9 izolata *Proteus spp.*, 7 izolata je osetljivo na sve ispitivane antibiotike. Rezistenciju na jedan antibiotik (ampicilin) pokazao je jedan izolat. Kod jednog izolata su prisutna 4 markera rezistencije (ampicilin, amoksisicilin u kombinaciji sa klavulanskom kiselinom, cefaleksin, kotrimoksazol).

#### Diskusija

Antibiotska terapija ne utiče samo na patogene bakterije, izazivače oboljenja, već i na normalnu bakterijsku floru domaćina. Antibiotici vrše selektivni pritisak, bakterije koje prežive tretman imaju gene rezistencije, koje mogu da prenose svojim potomcima i razmenjuju sa drugim bakterijama. Na taj način oni narušavaju sastav normalne flore i prave od nje značajan rezervoar gena rezistencije [9].

Pojava i širenje mikroorganizama rezistentnih na jeftine i efikasne lekove prvog izbora zahteva uvođenje u terapiju lekove strateške rezerve (cefalosporine treće generacije i inhibitore sinteze DNK), koji su skuplji i ponekad više toksični [9]. Posledice su ogromne, jer rezistentne bakterije ne reaguju na tretman, infekcija se produžava i predstavlja veći rizik po zdravlje domaćina.

Neke studije pokazuju da antibiotska terapija u trajanju od 7 dana, može da ostavi velik broj markera rezistencije u normalnoj flori, koji se tu mogu zadržati i do 2 godine [10]. Dugoročno postojanje markera rezistencije omogućava njihovu razmenu sa patogenim bakterijama koje prolaze kroz creva i smanjuje uspešnost budućih terapija.

Nalazi mnogih autora govore da u svetu postoji tendencija porasta broja rezistentnih izolata *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae* na kinolone i cefalosporine treće generacije, što povećava upotrebu karbapenema u lečenju infekcija. Karbapenemi su grupa veoma efikasnih lekova, na koje se još uvek nije razvila masovna rezistencija, što je primećeno i u ovom istraživanju. Međutim, među kliničkim izolatima, naročito *Klebsiella pneumoniae*, sve češće se nalazi rezistencija i na ove lekove [11,12].

Postojanje rezistencije kod normalne crevne flore ne prati se sistematski u našoj zemlji. U istraživanju koje je sprovedeno u Novom Sadu 2007. godine, ispitivani su markeri rezistencije na antimikrobne lekove kod *E. coli* zdravih osoba. Od 50 izolata, 36 izolata (72%) bilo je osetljivo na sve ispitivane lekove. Rezistenciju na ampicilin pokazalo je 13 izolata (26%), dok je na kotrimoksazol rezistentan jedan izolat (2%) [13]. Broj markera rezistencije na našoj teritoriji se nije povećao za četiri godine, koliko je proteklo između ova dva istraživanja markera rezistencije *E. coli*. Značajno

je postojanje 2 multirezistentna soja i postojanje markera rezistencije na ciprofloksacin kod jednog izolata u ovom istraživanju, čije prisustvo nije zabeleženo u ranijoj studiji izvedenoj na ovom području.

Na Univerzitetu u Atini vršeno je ispitivanje markera rezistencije među decom starosti između 6 meseci i 6 godina [14]. Utvrđeno je da je od 181 izolata, njih 88 (48,6%) rezistentno na neki od ispitivanih antibiotika. Na ampicilin je rezistentno 74 izolata (40,9%), a na kotrimoksazol 38 izolata (21%). U ovoj studiji je dokazano da nezavisne faktore rizika za pojavu markera rezistencije predstavljaju starosno doba dece, rizik je veći kod dece uzrasta dve godine i mlađih, kao i da je nezavisan faktor rizika ženski pol. Jedno od objašnjenja ovog fenomena moglo bi biti to da devojčice zbog anatomske građe imaju češće urinarne infekcije, pa da zbog toga češće primaju antibiotike. Kao posledica toga, javljaju se rezistentni sojevi u crevima. Ova pojava bi trebalo da se obradi u narednim ispitivanjima. Zabrinjavajuća je činjenica da bakterije normalne dečje crevne flore imaju približno isti procenat markera rezistencije na ampicilin, kao i bakterije odraslih osoba, korišćenih u ovom istraživanju. Bakterije izolovane kod dece imaju više markera rezistencije na kotrimoksazol, nego bakterije izolovane kod odraslih osoba u ovom istraživanju.

Ispitivanjem na Karolinska institutu u Švedskoj utvrđeno je da je od 141 izolata *E. coli* kao predstavnika normalne flore, 94 izolata (66,66%) rezistentno na neki od ispitivanih lekova. Na ampicilin rezistentna su 43 izolata (30,5%), a na kotrimoksazol 32 izolata (22,7%) [15]. Rezistencija je češća nego u našem istraživanju, ali su kao i kod nas najčešće nalaženi markeri rezistencije na ampicilin i kotrimoksazol, zbog česte upotrebe ovih lekova.

Kestermanova i njeni saradnici su 2010. godine istraživali pojavu markera rezistencije kod *Klebsiella pneumoniae*, kao bakterije normalne crevne flore u slučaju uspešne antibiotske terapije, čiji je cilj lečenje plućne infekcije izazvane ovom bakterijom kod pacova [16]. Pacovima je dat marbofloksacin, fluorokinolon treće generacije, i to u vidu jedne doze ili raspoređen u manje doze koje su davane tokom 4 dana. Terapija je imala prolazni negativan uticaj na *E. coli* crevne flore, bilo da je antibiotik dat u jednoj ili raspoređen u više doza. Pored toga, došlo je do pojave rezistentnih sojeva *Klebsiella pneumoniae* crevne flore, koja se češće javljala prilikom davanja jedne doze nego pri dužoj terapiji. Time su dokazali da pojava re-

zistentnih sojeva u crevima zavisi i od koncentracije leka, kao i od načina njegovog doziranja.

U Danskoj se sistematski prati godišnja potrošnja antimikrobnih lekova u humanoj medicini i veterini, kao i pojava rezistencije među bakterijama koje su prisutne kod ljudi, životinja i u hrani [17]. U dobijenom izveštaju se uočava da je rezistencija (na ampicilin i ciprofloksacin) kod *E. coli* zdravih volontera, vojnih regruta, jednaka rezistenciji registrovanoj kod *E. coli* izolovanih iz svinjskog i pilećeg mesa. Rezistencija zabeležena kod izolovanih *E. coli* zdravih volontera (na ampicilin (28%), na gentamicin (7%) i na ciprofloksacin (13%)), učestalija je nego u našem ispitivanju. U Danskoj je takođe konstatovan porast rezistencije sojeva *Klebsiella pneumoniae* na cefalosporine treće generacije. Uočeno je da je porast nastao kao posledica povećane potrošnje fluorokinolona i cefalosporina druge i treće generacije.

Podaci dobijeni u ovom istraživanju pokazuju da je zastupljenost markera rezistencije kod izolata dobijenih na ovom delu teritorije naše zemlje uglavnom niža od vrednosti dobijenih u drugim državama. Međutim, postojanje markera rezistencije kod 42% ispitanih crevnih bakterija, a naročito nalaz 12 multirezistentnih bakterija (12%) među njima, kao i pojava rezistencije na ciprofloksacin, trebalo bi da predstavljaju signal da je vreme da se u našoj zemlji počne sa monitoringom rezistencije ne samo kod patogenih bakterija, nego i kod bakterija normalne flore, ali zajedno sa kontrolom i praćenjem upotrebe antimikrobnih lekova. Krajnji cilj je očuvanje efikasnosti antimikrobnih lekova i usporavanje širenja rezistencije.

### Zaključak

Markeri rezistencije pronađeni su kod 42% izolovanih bakterija normalne fakultativno anaerobne flore i registrovani su kod svih ispitanih vrsta bakterija. Rezistencija je najčešća na ampicilin (42%). Na amoksicilin u kombinaciji sa klavulanskom kiselinom je rezistentno 14%, na cefaleksin 14%, na kotrimoksazol 8%, na gentamicin 2% i na ciprofloksacin 1% izolovanih bakterija. Izolovano je 12 multirezistentnih sojeva (12% izolata). Kod *Klebsiella pneumoniae* normalne crevne flore broj markera rezistencije je statistički značajno veći nego kod *Escherichia coli*. Potrebno je sistematsko praćenje razvoja rezistencije kod bakterija normalne flore, jer su one indikatori stanja rezistencije u populaciji.

### Literatura

- Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC. Manual of clinical microbiology. 8th ed. Washington DC: ASM Press; 2003. p. 44-9.
- Boerlin P, Reid-Smith RJ. Antimicrobial resistance: its emergence and transmission. Animal Health Res Rev. 2008 [cited 2008 Dec 22]; 9(2):115-126. Available from: <http://journals.cambridge.org/action/displayFulltext?type=1&fid=3104172&jid=AHR&volumeId=9&issueId=02&aid=3104164>.
- Kapil A. The challenge of antibiotic resistance: need to contemplate. Indian J Med Res. 2005;121:83-91.
- Marshal BM, Ochieng DJ, Levy SB. Commensals: undervalued reservoir of antibiotic resistance. Am Soc Microbiol. 2009 May; 4(5): [about 9 p.]. Available from: <http://www.microbe-magazine.org/index.php/05-2009-home/336-commensals-undervalued-reservoir-of-antibiotic-resistance>.
- Technical report. The bacterial Challenge: time to react. Stockholm: ECDC; 2009.
- Allerberger F, Gareis R, Jindrak V, Struelens MJ. Antibiotic stewardship implementation in the EU: the way forward. Expert Rev Anti Infect. 2009;7(10):1175-83.

7. Švabić-Vlahović M. Medicinska bakteriologija. Beograd: Savremena administracija; 2005. str. 112-4.
8. Kulauzov M, Mihajlović-Ukropina M, Jelesić Z, Medić D, Kozoderović G. Ispitivanje osetljivosti bakterija na antimikrobne lekove i tumačenje rezultata. Med Pregl. 2010;63(1):17-21.
9. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. The ISME Journal. 2007 February;1:56-66. Available from: <http://www.nature.com/ismej/journal/v1/n1/abs/ismej20073.a.html>.
10. WHO. Fact sheet no 194. antimicrobial resistance. Geneva: WHO; 2002.
11. Chu YW, Tung VW, Cheung TK, Chu MY, Cheng N, Lai C, et al. Carbapenemases in Enterobacteria, Hong Kong, China, 2009. Emerg Infect Dis. 2011 January [cited 2010 December 13]; 17(19):[about 3 p.]. Available from: <http://www.cdc.gov/eid/content/17/1/130.htm>.
12. Livemore DM. The need for new antibiotics. Clin Microbiol Infect. 2004;10:1-9.
13. Gusman Pasterko V. Normalna crevna flora kao rezervoar gena rezistencije na antimikrobne lekove (magistarska teza). Novi Sad: Medicinski fakultet; 2007.
14. Vatopoulos AC, Verversou E, Petridou E, Moustaki M, Kyriakopoulos M, Kapogiannis D, et al. High rates of antibiotic resistance among faecal flora *Escherichia coli* isolates in children from Greece. Clin Microbiol Infect. 1998 [cited 2008 Oct 27]; 4(10):563-569. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1496-0691.1998.tb.x/full>.
15. Kronvall G, Larsson M, Boren C, Kahlmeter G, Bartoloni A, Rossolini GM, et al. Extended antimicrobial resistance screening of the dominant faecal *Escherichia coli* and of Rare Resistant Clones. Int J Antimicrob Agents. 2005;26(6):473-8.
16. Kesterman AS, Guyomard AP, Laurentie M, Sanders P, Toutain PL, Bousquet-Melou A. Emergence of resistant *Klebsiella pneumoniae* in the intestinal tract during a successful treatment of *Klebsiella pneumoniae* lung infection in rats. Antimicrob Agents Chemother. 2010 Jul[cited 2010 May 10]; 54(7):2960-4. Available from: <http://acc.asm.org/cgi/content/short/54/7/2960>.
17. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food, animals and humans in Denmark. The 14 DANMAP report 2009. Available from: <http://www.the-poultrysite.com/articles/1844/use-of-antimicrobial-agents>

### Summary

#### Introduction

Bacteria of normal intestinal flora are frequent carriers of markers of antimicrobial drug resistance. Resistance genes may be exchanged with other bacteria of normal flora as well as with pathogenic bacteria. The increase in the number of markers of resistance is one of the major global health problems, which induces the emergence of multi-resistant strains. The aim of this study is to confirm the presence of markers of resistance in bacteria of normal facultative anaerobic intestinal flora in our region.

#### Material and methods

The experiment included a hundred fecal specimens obtained from a hundred healthy donors. A hundred bacterial strains were isolated (the most numerous representatives of the normal facultative-anaerobic intestinal flora) by standard bacteriological methods. The bacteria were cultivated on Endo agar and SS agar for 24 hours at 37°C. Having been incubated, the selected characteristic colonies were submitted to the biochemical analysis. The sus-

**Key words:** Drug Resistance, Microbial; Drug Resistance, Multiple, Bacterial; Intestinal Mucosa + microbiology; Bacteria, Anaerobic; Biological Markers; Anti-Infective Agents

Rad je primljen 18. VII 2011.

Prihvaćen za štampu 2. VIII 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:11-12:613-617.

ceptibility to antimicrobial drugs was tested by standard disc diffusion method, and the results were interpreted according to the Standard of Clinical and Laboratory Standards Institute 2010.

#### Results

The markers of resistance were found in 42% of the isolated bacteria. The resistance was the most common to ampicillin (42% of isolates), amoxicillin with clavulanic acid (14% of isolates), cephalixin (14%) and cotrimoxazole (8%). The finding of 12 multi-resistant strains (12% of isolates) and resistance to ciprofloxacin were significant. The frequency of resistance markers was statistically higher in *Klebsiella pneumoniae* compared to *Escherichia coli* of normal flora.

#### Discussion and conclusion

The finding of a large number of markers of antimicrobial drug resistance among bacteria of normal intestinal flora shows that it is necessary to begin with systematic monitoring of their antimicrobial resistance because it is an indicator of resistance in the population.

# REGISTAR ZA 2011. GODINU

## INDEKS AUTORA

<b>A</b>			
Aleksić A.	439	Ćirković I.	561
Aleksić A.	533	Ćuk D.	93
Aleksić Đ.	561		
Aleksić Ž.	533	<b>D</b>	
Andreić V.	211, 310	Darko Vlaović D.	77
Andrijević I.	178	Dervišević S.	368
Andrijević Lj.	178	Divjak I.	198, 331, 392, 575
Andelković N.	557	Dominović Kovačević A.	152
Angelkov L.	597	Draganović D.	588
Antić I.	161, 267, 453	Drapšin M.	593
Antić J.	408	Drobac M.	15
Antonić Z.	588	Dukić Vladičić N.	323
Apostolović S.	453	Dulović O.	207
Arandžević D.	51		
Arsić M.	490	<b>Đ</b>	
		Đajić V.	152
<b>B</b>		Đokić M.	497
Babić N.	73, 211, 310	Đolai M.	448
Babić RR.	229	Đorđević D.	557
Babović S.	73	Đozić J.	173
Bajkin I.	183	Đukić S.	423, 477, 561
Bakić M.	77	Đurđević Mirković T.	35, 157
Banić Horvat S.	11, 443	Đurović A.	299
Banjac L.	362		
Barišić S.	310	<b>E</b>	
Batinić Škipina D.	323	Ećim V.	588
Bečulić H.	368, 419	Erak D.	51
Bedov T.	73	Erak M.	51
Bjelica D.	73	Eri Ž.	327
Bjelica A.	565		
Bojović K.	207	<b>F</b>	
Bosić Živanović D.	486	Fenjveši A.	413
Bošković K.	257	Filipović D.	257
Božić K.	223, 331, 381		
Brekalo Lazarević S.	545	<b>G</b>	
Brestovački B.	262	Gajanin R.	29
Brkić S.	377	Gajanin V.	29, 143,
Brzački V.	503	Gajić V.	97, 234, 607
Bučma T.	143	Gebauer Bukurov K.	223, 381
Bugarčić B.	51	Gligorijević J.	68
Bujas I.	565	Gojković Z.	593
Bukarica S.	408	Goločorbin Kon S.	285
		Golubović M.	46, 215
<b>C</b>		Golubović Š.	61
Cekić S.	219	Grbović M.	545
Cigić T.	262	Grković D.	73
Cvetić G.	305	Grujić I.	552
Cvijanović M.	11, 443	Grujić V.	262
Cvijanović R.	89, 323	Grujić Z.	552
		Gusman V.	397, 481, 583
<b>Č</b>		Gvozdrenović E.	207
Čanadanović V.	73, 310	Gvozdrenović Lj.	64
Čapo I.	101	Gvozdrenović S.	223
Čemerlić Adić N.	137		
		<b>H</b>	
<b>Ć</b>		Harhaji V.	593
Ćetković A.	377	Hrabovski I.	552

<b>I</b>		<b>L</b>	
Ičin T.	183	Lalošević D.	101
Ikonić N.	448	Lalović N.	323
Ilić S.	570	Latinović Lj.	588
Ilin M.	11, 443	Lazović B.	188, 579
Ivanov D.	89,	Levakov I.	173
Ivanov G.	461	Lovrenski A.	327
Ivanov I.	64	Lučić N.	588
Ivanović V.	215	Lučić Prokin A.	575
Ivetić V.	257		
<b>J</b>		<b>M</b>	
Jakovljević V.	557	Magdelinić M.	77
Janković B.	507	Malobabić D.	93
Janjić T.	511	Maljanović M.	490
Janjić Z.	315	Mandić M.	453, 600
Jelesić Z.	397, 481, 583, 613	Marić D.	377
Jeremić D.	173	Marić R.	323
Ješić A.	392	Marinković M.	315
Jevtić M.	251	Marinković S.	408
Jokanović D.	323	Marinković Ž.	423
Jokić R.	408	Marjanović G.	403
Jovanović A.	575	Marjanović V.	403
Jovanović I.	219	Markov Z.	486
Jovanović S.	386	Marković Denić Lj.	353
Jovanović Z.	386	Marković S.	61
Jovanovska T.	529	Marković V.	21
Jović S.	299	Marošćan Z.	21
Jovićeović M.	198, 331, 392, 575	Martić J.	507
Jovin Z.	11, 443	Matijević R.	490
Jovović Lj.	597	Medić D.	397, 583
Jusić A.	419	Medić S.	305
		Mekić Abazović A.	368
		Mihajlović B.	46, 133, 137, 274, 291
<b>K</b>		Mihajlović Ukropina M.	397, 481, 583
Kačar M.	274	Mikov M.	285
Kačar S.	274	Miković Ž.	507
Kačanski I.	539	Milankov ŽM.	490, 593
Kapamadžija A.	84	Milašinović Lj.	552
Katanić N.	207	Milenković V.	188, 579
Klem I.	327	Miličić A.	523
Knežević A.	437	Milić Č.	202
Knežević Pogančev M.	25, 295, 381	Milić M.	327
Knežević V.	466	Milić S.	64
Kocić S.	202	Milosavljević B.	481, 583
Kolašinac H.	77	Milošević Đ.	448
Kopitović V.	471, 565	Milošević P.	448
Koprivica Z.	557	Milutinov S.	178
Koračević G.	194	Milutinović D.	262
Korica M.	35	Milatović S.	565
Kostić A.	461	Miljković A.	211, 310
Kostovski S.	274	Miralem Musić M.	368
Kovačević P.	137, 215	Mirković Lj.	511, 579
Kovčín V.	368	Mirković M.	168
Kovačević VD.	194, 291, 319	Mirković S.	35, 157,
Kozlovački Ž.	291	Mitić G.	377, 471
Krivokuća Z.	29, 143	Mitreski A.	471
Krstić M.	511	Mitrović V.	279
Kulauzov M.	397	Momčilović D.	148
		Mumović MG.	357

<b>N</b>			
Nađ I.	51	Sekulić B.	377
Nagorni A.	503	Sekulić S.	319, 381
Naumov I.	413	Selmanović S.	545
Naumović N.	257	Simić S.	168
Nedić A.	466	Simić S.	443
Ničin S.	46	Simin D.	262
Nikolić A.	597	Simonović J.	207
Nikolić J.	315	Skakić O.	41
Nikolić S.	84	Skomorac R.	419
Nišević S.	373	Sladojević I.	29, 143
Novak V.	403, 461	Slankamenac P.	11, 31, 152, 198, 223, 257, 381, 392, 443, 575
Novakov Mikić A.	377, 408, 471		
Novaković Paro J.	183	Slavnić N.	148
		Soldatović S.	539
<b>P</b>		Stajić N.	507
Pantović D.	511	Stanišić V.	77
Pantović S.	511	Stanković A.	279
Panjković M.	327	Stanković Babić G.	68, 219, 229
Pavlović K.	137	Stanković M.	5
Pavlović M.	207	Stefanović I.	461
Pejić K.	507	Stijović B.	77
Petrović B.	161, 267, 453	Stojaković N.	46
Petrović Lj.	15	Stojanac I.	15
Petrović V.	305, 570	Stojšić Milosavljević A.	291
Pisarić M.	373	Strajnić Lj.	497
Plavšić A.	299	Sviračević B.	93
Plavšić T.	613		
Popov M.	35	<b>Š</b>	
Popović A.	448	Šeguljev Z.	305, 570
Popović M.	299	Šišić I.	368
Popović N.	198	Špirić P.	439
Popović V.	64	Špirić S.	439
Považan A.	178	Šušak S.	46
Považan Đ.	178	Švirtlih L.	299
Považan Lj.	471		
Pranjić N.	545	<b>T</b>	
Prodanovska Stojčevska V.	529	Tešanović D.	51
Prokeš B.	148	Till V.	215
Protić Gava B.	539	Todorović Đilas Lj.	183
		Tomanović S.	477
<b>R</b>		Tomašević Todorović S.	257
Rabi Žikić T.	198, 331, 392, 575	Tomić S.	305
Račić D.	152	Topalov V.	291
Radisavljević M.	503	Trajanović Lj.	41
Radovanović S.	202	Trninić Pjević A.	565
Radović VV.	55	Tubić T.	61
Raičević Sibinović S.	503	Tabš N.	565
Rakonjac Z.	507		
Rančić N.	161, 267, 453, 600	<b>V</b>	
Ranin L.	561	Vejnović T.	471
Redžek A.	137, 215	Velicki L.	46, 137, 215, 274
Ristić M.	305, 570	Veličković Lj.	403
Ristić V.	490	Veljković R.	448
Ristić V.	597	Veselinović A.	461
Ružička Kaloci S.	331	Veselinović D.	461
		Vignjević O.	173
<b>S</b>		Vivoda M.	561
Sakač D.	194, 291, 319	Vojinov S.	173
Sakač S.	223	Vranješ D.	439
Samardžija G.	327	Vučinić P.	497
Sedlar S.	93	Vučković N.	408

Vujković Z.	29, 152
Vuković M.	597
Vuletić M.	557
<b>Z</b>	
Zlatanović G.	68
Zrnić B.	29

<b>Ž</b>	
Žarkov M.	223
Žarković B.	15
Živadinović R.	279
Živković V.	557
Živojinov M.	89

## INDEKS KLJUČNIH REČI

<b>A</b>		Bipolarni poremećaj	466
Abdomen	89, 92	Blokatori kalcijumskih kanala	257
Abducens nerv + krvotok	143	Bolest koronarnih arterija	278
Acetilholin	295	Bolesti aorte + hirurgija	218
Acinetobakterije	583	Bolesti autonomnog nervnog sistema	376
Adaptacija, psihološka	262	Bolesti rožnjače	68
Adenokarcinom	448	Bolesti suznog aparata	68
Adenomiomi	326	Bolničke infekcije	583
Adolescent	25, 295, 331, 373, 376, 539, 578	Bubrežna insuficijencija	35, 503
Adrenalin	234	<b>C</b>	
Aero zagađenje	279	Centralni venski pritisak	194
Aktinomikoza	207	Cerebrovaskularne bolesti	267
Akustika govora	361	Cervikofacijalna aktinomikoza	207
Akutni koronarni sindrom, Biomarker	557	Chlamydia trachomatis	477
Alchajmerova bolest	557	Cisplatin	368
Alkoholizam	41	Citokini	362
Amiodaron + neželjeni efekti	538	Co Amoksiklav	178
Anaerobne bakterije	613	Crevna mukoza + mikrobiologija	613
Anastomoza mamarije interne i koronarne arterije	142	CT	51
Anemija	279	<b>Ć</b>	
Anksioznost	376	Ćelije + mikrobiologija	561
Antiaritmici	538	<b>D</b>	
Antibakterijski agensi	207	Deaferencijacija	443
Antibiotici	402	Defibrilatori	234, 291
Antibiotska profilaksa	319	Dehiscencija hirurškog šava	157
Antifosfolipidni sindrom	475	Depresivni poremećaji	41, 545
Antikoagulantna terapija	392	Dete	61, 76, 223, 442
Antikonvulzivi + terapijska primena	25	Diferencijalna dijagnoza	327
Antikonvulzivi	25, 381	Dijabetes melitus	55, 376, 552
Antimikrobni lekovi	613	Dijabetes melitus, tip 1	376
Antioksidanti	386	Dijabetesna polineuropatija	14
Aorta + patologija	218	Dijagnoza	68, 223, 267, 319, 326, 327, 331, 381, 392, 442, 477, 507, 578, 596, 599
Ateroskleroza	218	Direktna imunofluorescencija	477
Autoantigeni	183	Disekcija karotidne arterije	578
Autoantitela	219	Disekcija unutrašnje karotidne arterije	198
Autoimune bolesti	183	Disekcija vertebralne arterije	198, 392
<b>B</b>		Disfonija + rehabilitacija	361
Bajpas bez ekstrakorporealne cirkulacije	278	Disgerminom	93
Bajpas koronarne arterije	142, 218	Displastični nevus	318
Bakterijska rezistencija na lekove + genetika	402	Dužina boravka	50
Bakterijska rezistencija na lekove	583	<b>E</b>	
Bakterijski Endokarditis	319	Egzobiologija	607
Bakterijski proteini	561	Ehokardiografija	194
Baza podataka	565	Ekg	194
Beta blokatori	55		
Beta hCG	579		
Biološka evolucija	607		
Biološki markeri	613		
Biološki modeli	607		



Ekonomija	41	Hemioterapijski protokoli + toksičnost	368
Ekosistem	607	Hemioterapijski protokoli	368
Ekstruzija intervertebralnog diska	419	Hemoterapija	579
Elektro terapija	299	Hendikepirana deca	61
Elektroencefalografija	381	Hendikepirana lica	61
Elektromiografija	14	Hepatitis A	570
Endokarditis	319	Hepatitis A virus, humani	570
Endoskopija	413	Heterotopična osifikacija	596
Enterococcus faecalis	481	Hibridizacija nukleinskih kiselina	477
Enterococcus	481	Hidatiformna mola	579
Enzimski imunološki test	362	Higijena	497, 570
Enzimski imunski esej	477	Hipertenzija	380
Epidemije	570	Hipovolemija	194
Epidemiologija	223, 267, 318, 570	Hirurgija	97
Epilepsija + terapija	25	Hirurška dekompresija	419
Epilepsija	381	Histerektomija	579, 588
Epileptični napadi + psihologija	25	Hitna pomoć	64
Epileptični napadi	381	Hlamidija	561
Epitel retinalnog pigmenta	219	Hlamidijalne infekcije + komplikacije	477
Ešerihija koli	402	Holecistitis	77
Etoposid	368	Holinergički receptori + imunologija	295
<b>F</b>		Homeostaza	607
Faktori rizika	35, 161, 198, 202, 223, 318, 319, 331, 403, 453, 486, 538, 579, 600	Horiokarcinom	93, 188
Falsifikovani lekovi	285	Horionski gonadotropin	188
Feces + mikrobiologija	402	Hornerov sindrom	578
Fetalni hidrops	507	Horoidni pleksus	219
Fibrinolitička terapija	392	Hronična bolest	466
Fiksacija fraktura	496	Hronična bubrežna insuficijencija	35
Fizika	229	Hronična opstruktivna bolest pluća	55
Fluoresceinska angiografija	219	Hronična opstruktivna plućna bolest	178
Fonacija	361	Hronično oboljenje	77
Frakture humerusa	496	<b>I</b>	
Francuska	97	Ilizarova tehnika	496
Fudbal	596	Implantabilni srčani defibrilatori	291
Funkcijski testovi bubrega	503	Imunizacija + neželjeni efekti	305
Funkcionalna terapija	299	Imunizacija	570
Funkcionalni oporavak	257, 392	Imunohistohemija	327
<b>G</b>		Imunoterapija	177
Germinativne ćelije	89, 93	In vitro fertilizacija	565
Gestacijske trofoblastne bolesti	579	Incidenca	267, 403, 552, 579
Gestacijske trofoblastne neoplazme	188	Infarkt miokarda	55, 453
Ginekologija	511	Infekcija mozga	101
Ginekološki pregled	486	Infekcija	35
Glaukom otovrenog ugla	214	Infekcije hirurške rane	583
Glaukom	214, 310	Infekcije hlamidijom + imunologija	561
Glutation peroksidaza	386	Infekcije rane + komplikacije	583
Goniometrija	539	Infekcije rane + mikrobiologija	583
Grudna aorta	218	Infekcije respiratornog trakta	279
Grudna hirurgija	218	Influenca A virus, H1N1	305
Grudni koš	89	Inhibitori agregacije trombocita	392
Gušavost	538	Inhibitori holinesteraze	295
<b>H</b>		Insulinu sličan faktor rasta, tip 1	362
Helicobacter pylori infekcije + imunologija	413	Interferon alfa	177
Helicobacter pylori infekcije + patologija	413	Interferon gama	561
Helicobacter pylori infekcije	413	Intoksikacija	101
		Intrakranijalni pritisak + fiziologija	465
		Intramedularna fiksacija preloma	496
		Intraokularni pritisak	214, 310
		Intraoperativne komplikacije	588
		Ishemija mozga + etiologija	331

Ishemija mozga	101, 223, 257	Licencirana apoteka	285
Ishod lečenja	177, 178, 368, 443, 453, 496, 565	Lipidna peroksidacija	380
Ishod trudnoće	279, 475, 552	Lumbalni pršljeni	419
Istorija, 19. Vek	229	<b>Lj</b>	
Istorija 19. Veka	97	Ljudi	331, 392, 402
Istorija medicine	97, 234, 423, 511	<b>M</b>	
Iznenadna srčana smrt	55, 291	Magnetna rezonanca	392, 419, 578,
Izveštavanje o neželjenj reakcijama na lekove	305	Magnetno rezonantna angiografija	392, 578
<b>J</b>		Malonilaldehid	380
Jedinice intenzivne nege	50	Mamarne arterije	142
Jezik	21	Masaža srca	234
Juvenilna mioklonična epilepsija	381	Materijali	15
<b>K</b>		Mehanička ventilacija + neželjeni efekti	362, 403
Kalcinoza	218	Melanociti	34
Karbapenemi	583	Melanom	315, 318
Karcinom bubrežnih ćelija	177	Mentalno obolele osobe	41
Karcinom prostate	51	Mijastenija gravis	295
Karcinom grlića materice	486	Mikrobiologija hrane	402
Karcinomi grlića materice	588	Mikrobiološka rezistencija na lekove	402
Karcinomi jajnika	93	Mikrobna multirezistencija	613
Karcinomi pankreasa	448	Mikrobna rezistencija	613
Kardiološke hirurške procedure	291	Mikrofertilizacija	565
Kardiomiopatije	599	Mikroglija	386
Kardiopulmonarna resuscitacija	234	Miokardijalna revaskularizacija	50, 142, 218, 278
Kardiovaskularna oboljenja	55	Mlad čovek	596
Karlične kosti	596	Mladi ljudi	331, 392
Kauda ekvina + patologija	419	Molekularna dijagnostika	477
Kavernozni hemangiom	327	Monitornig	465
Kineziološki tretman	539	Morbiditet	448
Klimatske promene	202	Mortalitet	448, 507, 600
Kognitivni poremećaji	156	Motorna aktivnost	299
Kohlea + patologija	442	Moždana ishemija	198
Kombinovana terapija	310	Moždani udar	156, 161, 223, 299, 578, 600
Komputerizovano planiranje radioterapije + metode	51	Moždano stablo + krvotok	143
Komplikacije u trudnoći	380	Multipla rezistencija na lekove	583
Kompomeri	15	Multipla terapija	443
Kompoziti	15	Muškarac	539, 596, 600
Konflikt (Psihologija)	262	Muško	148, 168, 202, 267, 278, 331, 448
Konformalna radioterapija	51	<b>N</b>	
Koronarna stenoza	142	Nadzor stanovništva	305
Kost-benefit analiza	183	Najloni	157
Koža	318	Napredna srčana životna podrška	64
Kraniocerebralna trauma	465	Nastavni plan	21
Kreatinin	503	Ne Meš: Bartelov indeks	257
Krv + mikrobiologija	481	Ne Meš: Džejms Lavlok	607
Krvarenje	279	Ne Meš: EuroSCORE	278
Kvalitet glasa	361	Ne Meš: Kosovska Mitrovica	168
Kvalitet života	156, 453, 600	Ne Meš: Srbija	565
Kvalitetne godine života	453	Nefrektomija	177
<b>L</b>		Neonatalna intenzivna nega	507
Laparoskopija	412	Neoplazme pluća + patologija	327
Laparoskopska holecistektomija	77, 326	Neoplazme žučne kese	326
Laparotomija	412	Nesitnoćelijski karcinom pluća	368
Laringektomija	361	Neurodegenerativne bolesti	386
Laser diode	214	Neurofiziologija	299
Lekar opšte prakse	486	Neurološke manifestacije	381, 443, 578
Lekari	262		

Neurološki pregled	331	Povišeni intrakranijalni pritisak	465
Neuroni + patologija	101	Povrede glave	403
Neuroni + ultrastruktura	101	Povrede mozga	465
Neuroni	101, 386	Povrede šake	148
Neuropatski bol	443	Poznate ličnosti	423
Neuropsihološki testovi	156	Poznate osebe	511
Neurotski poremećaji	376	Prag sluha	442
Niskomolekularni heparin	475	Predavanje	21
Nobelova nagrada	229	Prediktivna vrednost testova	503
Novorođenče	362, 412, 507, 552	Predškolsko dete	442
<b>O</b>		Preeklampsija	380
Obim pokreta u zglobu	539	Prekancerozna stanja	34
Obim posla	545	Prematurus	362
Oboljenja novorođenčeta + hirurgija	412	Prenatalna dijagnostika	412
Oboljenja novorođenčeta	362	Prenatalna ultrasonografija	412, 507
Ocena radne sposobnosti	41, 545	Preuzimanje rizika	25
Očna hipertenzija	310	Preživljavanje	318, 448
Odojčce	412	Procena ishoda (Zdravstvo)	466
Odrasli	61, 148, 168, 326, 331, 578, 588, 599	Procena onesposobljenosti	257
Ogrevni materijal	279	Procena radne sposobnosti	545
Okluzija vaskularnih graftova	142	Procena rizika	50, 278
Oksidativni stres	380, 386,	Prognoza	267, 392, 465, 466
Okulomotorni nerv + krvotok	143	Progresija bolesti	178, 295
Okupaciona terapija	545	Promocija zdravlja	532
Operativne hirurške procedure	89, 596	Prospektivne studije	77
Oporavak funkcije	299	Prostetične valvule	319
Opstruktivna žutica	503	Proteini membrane	561
Oralna higijena	497	Proteinurija	380
Oralno zdravlje	497	Prva pomoć	64
Oštrina vida	76	Psihološki stres	545
Ovarijalna cista	412	Psihomotorne performanse	61
<b>P</b>		Pulmonarna ventilacija	234
Pasivno pušenje	279	Pušenje	532
PCR	477	<b>R</b>	
Penicilin G	207	Radijacija	229
Perikardijalni izliv	194	Radioaktivnost	229
Perikarditis	194	Radno mesto	545
Peritonealna dijaliza	35	Rana dijagnoza	14
Peritonealni kateteri + neželjeni efekti	35	Rane i povrede	148
Perniciozna anemija + istorija	229	Refraktorne greške	76
Peroksiredoksini	386	Rehabilitacija	257, 299
Pigmentirani nevus	34	Rekurencija	161
Planetarna evolucija	607	Rekurentnost	267, 295
Pločice	496	Reproduktivna medicina	84
Pluća	55, 327	Respiratorni poremećaji	552
Plućna bolest	362	Resuscitacija	64
Plućna hipertenzija	599	Rešavanje problema	262
Plućne neoplazme + terapija	368	Rezistencija na lekove, mikrobna	481
Pneumonija	403	Rezistencija na Vankomicin	481
Pokret + fiziologija	539	<b>S</b>	
Pokret	61	Samomedikacija	285
Pokušaj samoubistva	202	Samoprocena	168
Politrauma	403	Samoubistvo	202
Polno prenosive bolesti	423	Seksualno prenosive bolesti	84
Polonijum	229	Senzitivnost i specifičnost	14, 413
Ponavljani spontani pobačaji	475	Serozni otitis media	442
Poremećaji ličnosti	156	Sestre	262
Posao	41	Sifilis	423
Postoperativne komplikacije	50, 278, 448	Sindrom kaude ekvine	419
		Sindrom suvog oka	68

Sistemi čovek-mašina	148	Trohlearni nerv + krvotok	143
Skrining + ekonomija	183	Trombofilija	475
Skrining	486	Trudnoća kod dijabetičarki	552
Slabovidost	76	Trudnoća	279
Slobodni radikali	386		
Sluzokoža usta	157	<b>U</b>	
Smrtnost	55, 93	Udžbenici	511
Snaga šake	299	Uloga lekara	486
Socijalni uslovi	41	Uloga medicinskih sestara	532
Somatoformne disfunkcije	376	Upitnici	21, 168, 262, 279, 305, 376, 453, 545
Spoljašnji fiksatori	496	Ureaza + analize	413
Sportske povrede	596	Urin + hemija	503
Srčane aritmije	291	Urinarna retencija	419
Srčane komore + abnormalnosti	599	Urođene srčane mane	552, 599
Srednje godine	157, 178	Utapanje	64
Srednjih godina	89, 318, 578, 588	Uveitis	219
Sredstva za čišćenje zubnih proteza	497		
Stari	327, 497	<b>V</b>	
Stariji	218,	Vakcine influence + neželjeni efekti	305
Sterilitet	565	Vaskularna demencija	156
Stomatologija	319	Vaskularna prohodnost	142
Stopa porođaja	565	Vaskularni endotelijalni faktor rasta	34
Stopa preživljavanja	588	Vežbe glasa	361
Stopa trudnoća	565	Vicryl	157
Strabizam	76	Vinblastin + analozi i derivati	368
Strah	25	Virusi	219
Stres	161	Vodiči	223
Studenti medicine	21	Vodonik peroksid	386
Studenti nege	532	von Willebrand faktor	557
Studenti stomatologije	21	Vrat zuba + patologija	15
Studenti zdravstvene nege	21		
Studenti	84	<b>Z</b>	
Studije praćenja	466	Zarazne bolesti	570
Supstandardni lekovi	285	Zatvoreni prelomi + komplikacije	596
Suze	68	Zdravstveno obrazovanje	486, 532
Svila	157	Zdravstveno stanje	168
		Zemlja (planeta)	607
<b>Š</b>		Zemljoradnja	148
Šaka	299	Zglob ramena	539
Šavovi	157	Znaci i simptomi	14, 198, 219, 295, 305, 326, 381, 578, 443
Šrafovi	496		
		Znanje	84
<b>T</b>		Zubna gled	15
Tahikardija	194	Zubne proteze	497
Tamponada srca	194	Zubni plak + komplikacije	497
Terapeutici	443	Zubni plak + prevencija i kontrola	497
Terapija pokretom	61		
Teratom	93	<b>Ž</b>	
Teratoma	89, 92, 95	Žena	84, 89, 93, 475, 579, 588, 600
Testiranje materijala	157	Žensko	168, 188, 202, 218, 267, 278, 279, 326, 327, 331, 380, 412, 448
Timpanometrija	442	Život	607
Tiobarbiturna kiselina + dijagnostička upotreba	380	Životinje	101
Tiroidna disfunkcija	538	Životna sredina na drugim planetama	607
Tiroidna žlezda + uticaj lekova	538	Žučni kamenac	77
Tiroidne bolesti	183		
Trabekulotomija	214		
Trajna zubna nadoknada	15		
Transport pacijenta	64		
Tranzitorna otoakustička emisija	442		
Treponema palidum	423		
Trijaža	362		
Trofoblastne neoplazme	188		

## INDEX KEY WORDS

<b>A</b>		<b>B</b>	
Abdomen	92	Bacteria, Anaerobic	617
Abducens Nerve + blood supply	147	Bacterial Proteins	564
Abortion, Habitual	471	Biological Evolution	611
Acetylcholine	298	Biological Markers	617
Acinetobacter	587	Bipolar Disorder	469
Acoustic Impedance Tests	439	Birth Rate	569
Actinomycosis	210	Blood + microbiology	485
Actinomycosis, Cervicofacial	210	Bone Nails	490
Acute coronary syndromes, Viomarker	559	Bone Plates	490
Adaptation, Psychological	266	Brain Injuries	407, 461
Adenocarcinoma	452	Brain Ischemia + etiology	335
Adenomyoma	323	Brain Ischemia	106, 201, 227, 261
Adolescent	28, 298, 335, 373, 544, 575	Brain Stem + blood supply	147
Adrenergic beta-Antagonists	60	<b>C</b>	
Adult	63, 151, 160, 172, 201, 323, 335, 575, 591, 597	Calcinosis	215
Advanced Cardiac Life Support	67	Calcium Channel Blockers	261
Adverse Drug Reaction Reporting Systems	309	Carbapenems	587
Aged	182, 215, 330, 502	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	372
Agriculture	151	Carcinoma, Renal Cell	173
Air Pollution	284	Cardiac Surgical Procedures	294
Alcoholism	45	Cardiac Tamponade	197
Alzheimer Disease	45	Cardiomyopathies	597
Amblyopia	73	Cardiopulmonary Resuscitation	238
Amiodarone + adverse effects	533	Cardiovascular Diseases	215
Amoxicillin-Potassium Clavulanate		Carotid Artery, Internal, Dissection	201, 396, 575
Combination	182	Catheters, Indwelling + adverse effects	40
Anemia	233, 284	Cauda Equina + pathology	421
Anemia, Pernicious + history	233	Causalgia	447
Animals	106	Cells + microbiology	564
Anti-Arrhythmia Agents	533	Central Nervous System Infections	106
Antibacterial Agents	210	Central Venous Pressure	197
Anti-Bacterial Agents	397	Cerebrovascular Disorders	273
Antibiotic Prophylaxis	322	Child	227
Anticoagulants	396	Child, Preschool	439
Anticonvulsants + therapeutic use	28	Chlamydia Infections + complications	480
Anticonvulsants	385	Chlamydia Infections + immunology	564
Anti-Infective Agents	617	Chlamydia trachomatis	480
Antineoplastic Combined Chemotherapy		Chlamydia	480, 564
Protocols + toxicity	372	Cholecystectomy, Laparoscopic	83, 323
Antineoplastic Combined Chemotherapy		Cholecystitis	83
Protocols	372	Cholinesterase Inhibitors	298
Antioxidants	391	Choriocarcinoma	95, 193
Antiphospholipid Syndrome	471	Chorionic Gonadotropin	582
Anxiety	373	Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human	582
Aorta + pathology	215	Choroid Plexus	222
Aorta, Thoracic	215	Chronic Disease	83, 469
Aortic Diseases + surgery	215	Cisplatin	372
Arrhythmias, Cardiac	294	Climate Change	205
Arthrometry, Articular	544	Cochlea + pathology	439
Atherosclerosis	215	Cognition Disorders	152
Athletic Injuries	593	Communicable Diseases	574,
Auditory Threshold	439	Compomers	20
Autoantibodies	222	Composite Resins	20
Autoantigens	187	Conflict(Psychology)	266
Autoimmune Diseases	187	Corneal Diseases	72
Autonomic Nervous System Diseases	373	Coronary Artery Bypass	137, 215, 274
		Coronary Artery Bypass, Off-Pump	274
		Coronary Artery Disease	274

Coronary Stenosis	137	Endocarditis, Bacterial	322
Cost-Benefit Analysis	187	Endoscopy	417
Counterfeit drugs	290	Enterococcus faecium	485
Craniocerebral Trauma	461	Enterococcus	481, 485
Creatinine	506	Enzyme Assays	480
Cross Infection	485, 587	Enzyme Multiplied Immunoassay Technique	367
Curriculum	24	Epidemics	574
Cytokines	367	Epidemiology	227, 273, 315, 574
<b>D</b>		Epilepsy + drug therapy	28
Database	569,	Epilepsy	385
Death, Sudden, Cardiac	60, 294	Epinephrine	238
Decompression, Surgical	421	Escherichia coli	397
Defibrillators	238,	Etoposide	372
Defibrillators, Implantable	294	Evolution, Planetary	611
Dementia, Vascular	152	Exercise Therapy	63, 303, 544,
Dental Care	322	Exobiology	611
Dental Enamel	20	External Fixators	490
Dental Materials	20	Extraterrestrial Environment	611
Dental Plaque + complications	502	<b>F</b>	
Dental Plaque + prevention and control	502	Famous Persons	427, 514
Dental Restoration, Permanent	20	Fear	28
Denture Cleansers	502	Feces + microbiology	397
Dentures	502	Female	88, 92, 95, 172,
Depressive Disorder	45, 551		193, 205, 215, 273,
Diabetes Mellitus	60, 556		274, 284, 323, 330,
Diabetes Mellitus, Type 1	373,		335, 377, 408, 452,
Diabetic Neuropathies	11		471, 582, 591, 605
Diagnosis	72, 227, 273, 322,	Fertilization in Vitro	569
	323, 330, 335, 385,	Fibrinolytic Agents	396
	396, 439, 480, 510,	First Aid	67
	575, 593, 597	Fluorescein Angiography	222
Diagnosis, Differential	330	Fluorescent Antibody Technique, Direct	480
Disabled Persons	63	Follow-Up Studies	469
Disability Evaluation	261	Food Microbiology	397
Disabled Children	63	Football	593
Disease Progression	182, 298	Fossil Fuels	284
Drowning	67,	Fracture Fixation	490
Drug Resistance, Bacterial + genetics	397	Fracture Fixation, Intramedullary	490
Drug Resistance, Bacterial	587	Fractures, Closed + complications	593
Drug Resistance, Microbial	397, 485, 617	France	100
Drug Resistance, Multiple	587, 617	Free Radicals	391
Drug Resistance, Multiple, Bacterial	617	<b>G</b>	
Drug Therapy	314, 582	Gallbladder Neoplasms	323
Drug Therapy, Combination	314	Gallstones	83
Dry Eye Syndromes	72	General Practitioners	489
Dysgerminoma	95	Germ Cells	82, 95
Dysphonia + rehabilitation	357	Gestational Trophoblastic Neoplasms	193, 582
Dysplastic Nevus Syndrome	315	Glaucoma	211, 314
<b>E</b>		Glaucoma, Open-Angle	211, 314
Early Diagnosis	11	Glutathione Peroxidase	391
Earth (Planet)	611	Goiter	533
Echocardiography	197	Graft Occlusion, Vascular	137
Economics	45	Guideline	227
Ecosystem	611	Gynecological Examination	489
Electric Stimulation Therapy	303,	Gynecology	514
Electrocardiography	197	<b>H</b>	
Electroencephalography	385	Hand Injuries	151
Electromyography	11	Hand Strength	303
Emergency Treatment	67	Hand	151, 303
Endocarditis	322		

Health Education	489, 529	<b>K</b>	
Health Promotion	529	Kidney Failure, Chronic	40
Health Status	172	Kidney Function Tests	506
Heart Defects, Congenital	556, 597	Knowledge	88
Heart Massage	238	<b>L</b>	
Heart Valve Prosthesis	322	Lacrimal Apparatus Diseases	72
Heart Ventricles + abnormalities	597	Language	24
Helicobacter Infections + immunology	417	Laparoscopy	408
Helicobacter Infections + pathology	417	Laparotomy	408
Helicobacter Infections	417	Laryngectomy	357
Hemangioma, Cavernous	330	Laser Therapy	211
Hemorrhage	284	Lasers, Semiconductor	211
Heparin, Low-Molecular-Weight	471	Length of Stay	46
Hepatitis A Virus, Human	570, 574	Licensed pharmacy	290
Hepatitis A	574	Life	611
History of Medicine	100, 238, 427, 514	Lipid Peroxidation	377
History, 19th Century	100, 233	Lumbar Vertebrae	421
Homeostasis	611	Lung Diseases	367
Horner Syndrome	575	Lung Neoplasms + drug therapy	372
Humans	397	Lung Neoplasms + pathology	330
Humeral Fractures	490	Lung	330
Hydatiform Mole	582	<b>M</b>	
Hydrogen Peroxide	391	Magnetic Resonance Angiography	396, 575
Hydrops Fetalis	510	Magnetic Resonance Imaging	396, 421, 575
Hygiene	574	Male	151, 172, 205, 273, 274, 335, 452, 544, 593, 605
Hypertension	597, 314, 377, 461	Malondialdehyde	377
Hypertension, Pulmonary	597	Mammary Arteries	137
Hypovolemia	197	Man-Machine Systems	151
Hysterectomy	582, 591	Mass Screening + economic	187
<b>I</b>		Mass Screening	489
Ilizarov Technique	490	Materials Testing	160
Immunization + adverse effects	309	Melanocytes	29
Immunohistochemistry	330	Melanoma	315
Immunotherapy	173	Membrane Proteins	564
Incidence	273, 407, 556, 582	Mentally Ill Persons	45
Infant	510, 556	Microglia	391
Infant, Newborn	367, 408, 510, 556	Middle Aged	92, 160, 182, 315, 575, 591
Infant, Newborn, Diseases + surgery	408	Models, Biological	611
Infant, Newborn, Diseases	367	Monitoring	461
Infant, Premature	367	Morbidity	452
Infection	40	Mortality	60, 95, 452, 510, 605
Infertility	569	Motor Activity	303
Influenza A Virus, H1N1 Subtype	309	Mouth Mucosa	160
Influenza Vaccines + adverse effects	309	Movement + physiology	544
Insulin-Like Growth Factor I	367	Movement	63
Intensive Care Units	46, 510	Multiple Trauma	407
Intensive Care Units, Neonatal	510	Myasthenia Gravis	298
Interferon-alpha	173	Myocardial Infarction	460
Interferon-gamma	564	Myocardial Revascularization	46, 137, 215, 274
Internal Mammary - Coronary Artery Anastomosis	137	Myoclonic Epilepsy, Juvenile	385
Intervertebral Disk Displacement	421	<b>N</b>	
Intestinal Mucosa + microbiology	617	Nephrectomy	173
Intracranial Hypertension	461	Neuralgia	447
Intracranial Pressure + physiology	461	Neurodegenerative Diseases	391
Intraocular Pressure	211, 314	Neurologic Examination	335
Intraocular Pressure	211, 314		
Intraoperative Complications	591		
<b>J</b>			
Jaundice, Obstructive	506		

Neurologic Manifestations	385, 447, 575	Pregnancy in Diabetics	556
Neurons + pathology	106	Pregnancy Outcome	284, 471, 556,
Neurons + ultrastructure	106	Pregnancy Rate	569
Neurons	391	Pregnancy	284, 556
Neurophysiology	303	Prenatal Diagnosis	408
Neuropsychological Tests	152	Problem Solving	266
Neurotic Disorders	373	Prognosis	273, 396, 461, 469
Nevus, Pigmented	29	Prospective Studies	83
Nobel Prize	233	Prostatic Neoplasms	54
Non Mesh: Barthel index	261	Proteinuria	377
Non Mesh: EuroSCORE	274	Psychomotor Performance	63
Non Mesh: James Lovelock	611	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	60, 182
Non Mesh: Kosovska Mitrovica	172	Pulmonary Ventilation	238
Non Mesh: Serbia	569		
Nucleic Acid Hybridization	480	<b>Q</b>	
Nurse's Role	529	Quality of Life	152, 460, 605
Nurses	266	Quality-Adjusted Life Years	460
Nylons	160	Queestionnaires	551
<b>O</b>		<b>R</b>	
Occupational Therapy	551	Radiation	233
Ocular Hypertension	314	Radioactivity	233
Oculomotor Nerve + blood supply	147	Radiotherapy Planning,	
Oral Health	502	Computer-Assisted + methods	54
Oral Hygiene	502	Radiotherapy, Conformal	54
Ossification, Heterotopic	593	Range of Motion, Articular	544
Otitis Media with Effusion	439	Receptors, Cholinergic + immunology	298
Otoacoustic Emissions, Spontaneous	439	Recovery of Function	261, 303, 396
Outcome Assessment (Health Care)	469	Recurrence	167, 273, 293
Ovarian Cysts	408	Refractive Errors	73
Ovarian Neoplasms	95	Rehabilitation	261, 303
Oxidative Stress	377, 391	Renal Insufficiency	506
		Reproductive Medicine	88
<b>P</b>		Respiration Disorders	556
Pancreatic Neoplasms	452	Respiration, Artificial + adverse effects	367, 407
Pathology, Molecular	480	Respiratory Tract Infections	284
Pelvic Bones	593	Resuscitation	67, 238
Penicillin G	210	Retinal Pigment Epithelium	222
Pericardial Effusion	197	Risk Adjustment	46
Pericarditis	197	Risk Factors	40, 167, 201, 205,
Peritoneal Dialysis	40		227, 315, 322, 335,
Peroxiredoxins	391		407, 460, 489, 533,
Personality Disorders	152		582, 605
Phonation	357	Risk-Taking	28
Physician's Role	489		
Physicians	266	<b>S</b>	
Physics	233	Seizures + psychology	28
Physiologic	461	Seizures	385
Platelet Aggregation Inhibitors	396	Self-Assessment	172
Pneumonia	407	Selfmedication	290
Poisoning	106, 233	Sensitivity and Specificity	11, 417
Polonium	233	Sexually Transmitted Diseases	88, 427
Polyglactin	910	Shoulder Joint	544
Polymerase Chain Reaction	480,	Signs and Symptoms	11, 201, 222, 298,
Polypharmacy	447		309, 323, 385, 447,
Polyradiculopathy	421		575
Population Surveillance	309	Silk	160
Postoperative Complications	46, 274, 452, 591	Skin	29, 315
Precancerous Conditions	29	Smoking	529
Predictive Value of tests	506	Social Conditions	45
Pre-Eclampsia	377	Somatoform Disorders	373
Pregnancy Complications	377	Specialties, Surgical	100



Speech Acoustics	357	Treatment Outcome	173, 182, 372, 447,
Sperm Injections, Intracytoplasmic	596	Treponema pallidum	460, 490, 569
Strabismus	73	Triage	427
Stress	167	Trochlear Nerve + blood supply	367
Stress, Psychological	551	Trophoblastic Neoplasms	147
Stroke	152, 227, 303, 167, 575, 605		193, 582
Students	24, 88	<b>U</b>	
Students, Dental	24	Ultrasonography, Prenatal	408, 510
Students, Medical	24	Urease + analysis	417
Students, Nursing	24	Urinary Retention	421
Substandard drugs	290	Urine + chemistry	506
Suicide	205	Uterine Cervical Neoplasms	489, 591
Suicide, Attempted	205	Uveitis	219, 222
Surgical Procedures, Operative	92, 452, 593		
Surgical Wound Dehiscence	160	<b>V</b>	
Surgical Wound Infection	587	Vaccination	574
Survival Rate	591, 315, 452	Vancomycin Resistance	485
Sutures	160	Vascular Endothelial Growth Factor A	29
Syphilis	427	Vascular Patency	137
<b>T</b>		Vertebral Artery Dissection	201, 396
Tachycardia	197	Vinblastine + analogs and derivatives	372
Teaching	24	Viruses	222
Tears	72	Visual Acuity	73
Teratoma	92, 95	Voice Quality	357
Textbooks	514	Voice Training	357
Therapeutics	447	Von Willebrand factor	559
Thiobarbituric Acid Reactive Substances + diagnostic use	377	<b>W</b>	
Thoracic Surgery	215	Work Capacity Evaluation	45, 551
Thorax	92	Work	45
Thrombophilia	471	Workload	551
Thyroid Diseases	187, 533	Workplace	551
Thyroid Gland + drug effects	533	Wound Healing	160
Tobacco Smoke Pollution	284	Wound Infection + complications	587
Tomography, Spiral Computed	54	Wound Infection + microbiology	587
Tooth Cervix + pathology	20	Wounds and Injuries	151
Trabeculectomy	211		
Transportation of Patients	67	<b>Y</b>	
		Young Adult	335, 396, 593

## POZIV SARADNICIMA

Pozivamo Vas da se pretplatite na časopis „Medicinski pregled”. Podsećamo Vas da je pretplata **OBAVEZNA** za sve saradnike časopisa, odnosno za sve one koji žele objavljivati svoje radove.

Molimo Vas da, ukoliko ste zainteresovani, a niste to do sada učinili, uplatite pretplatu za 2010. godinu u iznosu od **3.000,00 dinara (sa uračunatim PDV-om)** za članove sa teritorije Srbije, odnosno **4.000,00 dinara (sa uračunatim PDV-om)** za članove van teritorije Srbije uplatite direktno u Blagajni Društva lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva svakog radnog dana, ili na račun: **340-1861-70 ili 115-13858-06** s naznakom „Pretplata na časopis Medicinski pregled za 2010.” Ujedno Vas molimo da popunite donji formular i dostavite ga lično ili na adresu:

**Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva  
Za ČASOPIS „MEDICINSKI PREGLED”  
21000 NOVI SAD  
Vase Stajića 9**

### *PRETPLATNIK ČASOPISA „MEDICINSKI PREGLED”*

Ime, prezime i titula	
Adresa na poslu	
Adresa kod kuće	
Kontakt telefon	
Mobilni, E-mail adresa:	

---

*Popuniti štampanim slovima*

## UPUTSTVO SARADNICIMA

Časopis „Medicinski pregled“ objavljuje radove iz različitih oblasti biomedicine, koji su namenjeni širim lekarskim krugovima. Radovi se objavljuju na srpskom jeziku sa proširenim engleskim sažetkom i priložima na srpskom i engleskom jeziku, a odabrani radovi objavljuju se u celini na engleskom jeziku sa sažetkom na srpskom jeziku. Radovi van srpskog govornog područja objavljuju se na engleskom jeziku. Autori radova moraju da budu pretplatnici Časopisa. Časopis objavljuje sledeće kategorije radova:

### 1. Uvodnici (editorijali) – do 5 stranica

Sadrže mišljenje ili diskusiju o nekoj temi važnoj za Časopis. Uobičajeno ih piše jedan autor *po pozivu*.

### 2. Originalni naučni radovi – do 12 stranica

Sadrže rezultate sopstvenih originalnih naučnih istraživanja i njihova tumačenja. Originalni naučni radovi treba da sadrže podatke koji omogućavaju proveru dobijenih rezultata i reprodukovanje istraživačkog postupka.

### 3. Pregledni članci – do 10 strana

Predstavljaju sažet, celovit i kritički pregled nekog problema na osnovu već publikovanog materijala koji se analizira i raspravlja, ilustrujući trenutno stanje u jednoj oblasti istraživanja. Radovi ovog tipa biće prihvaćeni samo ukoliko autori navođenjem najmanje 5 *autocitata* potvrde da su eksperti u oblasti o kojoj pišu.

### 4. Prethodna saopštenja – do 4 stranice

Sadrže naučne rezultate čiji karakter zahteva hitno objavljivanje, ali ne mora da omogući i ponavljanje iznetih rezultata. Donosi nove naučne podatke bez detaljnijeg obrazlaganja metodologije i rezultata. Sadrži sve delove originalnog naučnog rada u skraćenom obliku.

### 5. Stručni članci – do 10 stranica

Odnose se na proveru ili reprodukciju poznatih istraživanja i predstavljaju koristan materijal u širenju znanja i prilagođavanja izvornih istraživanja potrebama nauke i prakse.

### 6. Prikazi slučajeva – do 6 stranica

Obraduju *retku* kazuistiku iz prakse, važnu lekari-ma koji vode neposrednu brigu o bolesnicima i imaju karakter stručnih radova. Prikazi slučajeva ističu neobičajene karakteristike i tok neke bolesti, neočekivane reakcije na terapiju, primenu novih dijagnostičkih postupaka ili opisuju retko ili novo oboljenje.

### 7. Istorija medicine – do 10 stranica

Obraduje se prošlost s ciljem stvaranja kontinuiteta medicinske i zdravstvene kulture, a imaju karakter stručnih radova.

**8. Druge vrste publikacija** (feljtoni, prikazi knjiga, izvodi iz strane literature, izveštaji sa kongresa i stručnih sastanaka, saopštenja o radu pojedinih zdravstvenih ustanova, podružnica i sekcija, saopštenja Uredništva, pisma Uredništvu, novine u medicini, pitanja i odgovori, stručne i staleške vesti i *In memoriam*)

### Priprema rukopisa

Kompletan rukopis, koji uključuje tekst rada, sve priloge i prpratno pismo, potrebno je poslati:

– u elektronskoj formi na adresu **dlv@neobee.net**, kao i

– odštampana 2 primerka rukopisa na adresu:

**Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva (Medicinski pregled), Vase Stajića 9, 21000 Novi Sad.**

### Prpratno pismo

– Mora da sadrži svedočanstvo autora da rad predstavlja originalno delo, kao i da nije objavljivan u drugim časopisima, niti se razmatra za objavljivanje u drugim časopisima.

– Potvrditi da svi autori ispunjavaju kriterijume za autorstvo nad radom, da su potpuno saglasni sa tekstom rada, kao i da ne postoji sukob interesa.

– Navesti u koju kategoriju spada rad koji se šalje (originalni naučni rad, pregledni članak, prethodno saopštenje, stručni članak, prikaz slučaja, istorija medicine).

### Rukopis

Za pisanje teksta koristiti *Microsoft Word for Windows*. Tekst treba otkucati koristeći font *Times New Roman*, na stranici formata A4, preredom od 1,5 (i u tabelama), sa marginama od 2,5 cm i veličinom slova od 12 pt. Rukopis treba da sadrži sledeće elemente:

**1. Naslovna strana.** Naslovna strana treba da sadrži kratak i jasan naslov rada, bez skraćenica, zatim kratki naslov (do 40 karaktera), puna imena i prezimena autora (najviše 6 autora) indeksirana brojkama koje odgovaraju onima kojim se u zaglavlju navode uz pun naziv i mesta ustanova u kojima autori rade. Na dnu ove stranice navesti titulu, punu adresu, e-mail i broj telefona ili faksa autora zaduženog za korespondenciju.

**2. Sažetak.** Sažetak treba da sadrži do 150 reči, bez skraćenica, sa preciznim prikazom problematike, ciljeva, metodologije, glavnih rezultata i zaključaka. U nastavku navesti do deset ključnih reči iz spiska medicinskih predmetnih naziva (*Medical Subjects Headings, MeSH*) Američke nacionalne medicinske biblioteke.

**3. Prošireni sažetak na engleskom jeziku.** Sažetak na engleskom jeziku treba da sadrži do 250 reči, sa izdvojenim celinama koje odgovaraju poglavljima u radu (za originalne, stručne radove i prethodna saopštenja: Uvod, Materijal i Metode, Rezultati, Diskusija i Zaključak).

### 4. Tekst rada

– Tekst originalnih članaka mora da sadrži sledeće celine: Uvod (sa jasno definisanim ciljem rada), Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključak, spisak skraćenica (ukoliko su korišćene u tekstu) i eventualna zahvalnost autora onima koji su pomogli u istraživanju i izradi rada.

– Tekst prikaza slučaja treba da sadrži sledeće celine: Uvod (sa jasno definisanim ciljem rada), Prikaz slučaja, Diskusija i Zaključak.

– Tekst treba da bude napisan u duhu srpskog jezika, oslobođen suvišnih skraćenica, čija prva upotreba zahteva navođenje punog naziva. Skraćenice ne upotrebljavati u naslovu, sažetku i zaključku. Koristiti samo opšte prihvaćene skraćenice (npr. DNA, MRI, NMR, HIV,...). Spisak skraćenice koje se navode u radu, zajedno sa objašnjenjem njihovog značenja, dostaviti na poslednjoj stranici rukopisa.

– Koristiti mere metričkog sistema prema Internacionalnom sistemu mera (*International System Units – SI*). Temperaturu izražavati u Celzijusovim stepenima (°C), a pritisak u milimetrima živinog stuba (mmHg).

– Ne navoditi imena bolesnika, inicijale ili brojeve istorija bolesti.

**Uvod** sadrži precizno definisan problem kojim se bavi studija (njegova priroda i značaj), uz navođenje relevantne literature i sa jasno definisanim ciljem istraživanja i hipotezom.

**Materijal i metode** treba da sadrže podatke o načinu dizajniranja studije (prospektivna/retrospektivna, kriterijumi za uključivanje i isključivanje, trajanje, demografski podaci, dužina praćenja). Statističke metode koje se koriste treba da budu jasne i detaljno opisane.

**Rezultati** predstavljaju detaljan prikaz podataka dobijenih tokom studije. Sve tabele, grafikoni, sheme i slike moraju da budu citirani u tekstu, a njihova numeracija treba da odgovara redosledu pominjanja u tekstu.

**Diskusija** treba da bude koncizna i jasna, sa interpretacijom osnovnih nalaza studije u poređenju sa rezultatima relevantnih studija publikovanim u svetskoj i domaćoj literaturi. Navesti da li je hipoteza istraživanja potvrđena ili opovrgnuta. Izneti prednosti i ograničenja studije.

**Zaključak** u kratkim crtama mora da odbaci ili potvrdi pogled na problem koji je naveden u Uvodu. Zaključci treba da proizilaze samo iz vlastitih rezultata i da ih čvrsto podržavaju. Uzdržati se uopštenih i nepotrebnih zaključivanja. Zaključci u tekstu moraju suštinski odgovarati onima u Sažetku.

**5. Literatura.** Literatura se u tekstu označava arapskim brojevima u uglastim zagradama, prema redosledu pojavljivanja. Izbegavati veliki broj citata u tekstu. Za naslove koristiti skraćenice prema *Index Medicus*-u (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). U popisu citirane literature koristiti Vankuverska pravila koja precizno određuju redosled podataka i znake interpunkcije kojima se oni odvajaju, kako je u nastavku dato pojedinim primerima. Navode se svi autori, a ukoliko ih je preko šest, navesti prvih šest i dodati et al.

Članci u časopisima:

\* *Standardni članak*

Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2003;1:1435-42.

\* *Organizacija kao autor*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40(5):679-86.

\* *Nisu navedena imena autora*

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ* 2002;325(7357):184.

\* *Volumen sa suplementom*

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988;20 Suppl 5:75-8.

\* *Sveska sa suplementom*

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Pame SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4 Suppl):31S-37S.

\* *Sažetak u Časopisu*

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondii* [abstract]. *Clin Res* 1987;35:475A.

Knjige i druge monografije:

\* *Jedan ili više autora*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

\* *Urednik(ci) kao autor*

Danset J, Colombani J, eds. *Histocompatibility testing* 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973:12-8.

\* *Poglavlje u knjizi*

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders; 1974. p. 457-72.

\* *Rad u zborniku radova*

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA,

Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming*. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

\* *Disertacije i teze*

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans* [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Elektronski materijal

\* *Članak u Časopisu u elektronskoj formi*

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

\* *Monografije u elektronskoj formi*

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego:CMEA;1995.

\* *Kompjuterski dokument (file)*

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

**6. Prilozi (tabele, grafikoni, sheme i fotografije).**

*Dozvoljeno je najviše šest priloga!*

– Tabele, grafikoni, sheme i fotografije dostavljaju se kao posebni dokumenti, na posebnim stranicama.

– Tabele i grafikone pripremiti u formatu koji je kompatibilan sa programom *Microsoft Word for Windows*.

– Slike pripremiti u JPG, GIF TIFF, EPS i sl. formatu

– Svi prilog numerisati arapskim brojevima, prema redosledu njihovog pojavljivanja u tekstu.

– Naslov, tekst u tabelama, grafikonima, shemama i legendama navesti na srpskom i na engleskom jeziku.

– Objasniti sve nestandardne skraćenice u fusnotama koristeći sledeće simbole: \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, † †, ‡ ‡.

– U legendama mikrofotografija navesti korišćenu vrstu bojenja i uvećanje na mikroskopu. Mikrofotografije treba da sadrže merne skale.

– Ukoliko se koriste tabele, grafikoni, sheme ili fotografije koji su ranije već objavljeni, u naslovu navesti izvor i poslati potpisanu izjavu autora o saglasnosti za objavljivanje.

– Svi prilozi biće štampani u crno-belom tehnici. Ukoliko autori žele štampanje u boji potrebno je da snose troškove štampe.

**7. Dodatne obaveze**

Ukoliko autor i svi koautori nisu uplatili članarinu za Medicinski pregled, rad neće biti štampan. Radovi koji nisu napisani u skladu sa pravilima Medicinskog pregleda, neće biti razmatrani. Recenzija će biti obavljena najkasnije u roku od 6 nedelja od prijema rada. Uredništvo zadržava pravo da i pored pozitivne recenzije donese odluku o štampanju rada u skladu sa politikom Medicinskog pregleda. Za sva dodatna obaveštenja obratiti se tehničkom sekretaru:

**Društvo lekara Vojvodine**

**Vase Stajića 9**

**21000 Novi Sad**

**Tel. 021/521 096; 063/81 33 875**

**E-mail: [dlv@neobee.net](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 – deals with history in the aim of providing continuity of medical and health care culture. They have the character of professional articles.

**8. Other types of publications** – The journal also publishes feuilletons, book reviews, extracts from foreign literature, reports from congresses and professional meetings, communications on activities of certain medical institutions, branches and sections, announcements of the Editorial Board, letters to the Editorial Board, novelties in medicine, questions and answers, professional and vocational news and In memoriam.

### Preparation of the manuscript

The complete manuscript, including the text, all supplementary material and covering letter, is to be sent

– in electronic format to the address [dlv@neobee.net](mailto:dlv@neobee.net)

– the 2 printed copy to the address

**Drustvo lekara Vojvodine, Srpskog lekarskog društva (Medicinski pregled), Vase Stajića 9, 21000 Novi Sad**

### The covering letter:

– It must contain the proof given by the author that the paper represents an original work, that it has neither been previously published in other journals nor is under consideration to be published in other journals.

– It must confirm that all the authors meet criteria set for the authorship of the paper, that they agree completely with the text and that there is no conflict of interest.

– It must state the type of the paper submitted (an original study, a review article, a preliminary report, a professional article, a case report, history of medicine)

### The manuscript:

Use Microsoft Word for Windows to type the text. The text must be typed in font Times New Roman, page format A4, space 1.5 (for tables as well), borders of 2.5 cm and font size 12pt. The manuscript should contain the following elements:

**1. The title page.** The title page should contain a concise and clear title of the paper, without abbreviations, then a short title (up to 40 characters), full names and surnames of the authors (not more than 6) indexed by numbers corresponding to those given in the heading along with the full name and place of the institutions they work for. Contact information including the academic degree(s), full address, e-mail and number of phone or fax of the corresponding author (the author responsible for correspondence) are to be given at the bottom of this page.

**2. Summary.** The summary should contain up to 150 words, without abbreviations, with the precise review of problems, objectives, methods, important results and conclusions. It is to be followed by up to 10 Key Words from the list of Medical Subject Headings, MeSH of the American National Medical Library.

**3. The expanded summary in English language.** It should contain up to 250 words, be structured into paragraphs corresponding to those in the paper (for original studies, professional articles and preliminary reports it should have: introduction, material and methods, results, discussion and conclusion).

**4. The text of the paper.** The text of original studies must contain the following: introduction (with the clearly defined objective of the study), material and methods, results, discussion, conclusion, list of abbreviations (if used in the text) and not necessarily, the acknowledgment mentioning those who have helped in the investigation and preparation of the paper.

– The text of a case report should contain the following: introduction (with clearly defined objective of the study), case report, discussion and conclusion.

– The text should be written in the spirit of Serbian language, without unnecessary abbreviations, whose first mentioning must be explained by the full term they stand for. Abbreviations should not be used in the title, summary and conclusion. Only commonly accepted abbreviations (such as DNA, MRI, NMR, HIV...) should be used. The list of abbreviations used in the text, together with the explanation of their meaning, is to be submitted at the last page of the manuscript.

– All measurements should be reported in the metric system of the International System of Units – SI. Temperature should be expressed in Celsius degrees (°C) and pressure in mmHg.

– No names, initials or case history numbers should be given.

**Introduction** contains clearly defined problem dealt with in the study (its nature and importance), with

the relevant references and clearly defined objective of the investigation and hypothesis.

**Material and methods** should contain data on design of the study (prospective/retrospective, eligibility and exclusion criteria, duration, demographic data, follow-up period). Statistical methods applied should be clear and described in details.

**Results** give a detailed review of data obtained during the study. All tables, graphs, schemes and figures must be cited in the text and numbered consecutively in the order of their first citation in the text.

**Discussion** should be concise and clear, interpreting the basic findings of the study in comparison with the results of relevant studies published in international and national literature. It should be stated whether the hypothesis has been confirmed or denied. Merits and demerits of the study should be mentioned.

**Conclusion** must deny or confirm the attitude towards the problem mentioned in the introduction. Conclusions must be based solely on the author's own results, corroborating them. Avoid generalised and unnecessary conclusions. Conclusions in the text must be in accordance with those given in the summary.

**5. References.** References are to be given in the text under Arabic numerals in parentheses consecutively in the order of their first citation. Avoid a large number of citations in the text. The title of journals should be abbreviated according to the style used in Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). Apply Vancouver Group's Criteria, which define the order of data and punctuation marks separating them. Examples of correct forms of references are given below. List all authors, but if the number exceeds six, give the names of six authors followed by 'et al'.

Articles in journals

*\* A standard article*

Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2003;1:1435-42.

*\* An organisation as the author*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40(5):679-86.

*\* No author given*

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ*. 2002;325(7357):184.

*\* A volume with supplement*

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988;20 Suppl 5:75-8.

*\* An issue with supplement*

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Pame SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4 Suppl):31S-37S.

*\* A summary in a journal*

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondi* [abstract]. *Clin Res* 1987;35:475A.

Books and other monographs

*\* One or more authors*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

*\* Editor(s) as author(s)*

Danset J, Colombani J, eds. *Histocompatibility testing* 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973:12-8.

*\* A chapter in a book*

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders; 1974. p. 457-72.

*\* A conference paper*

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland*. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

*\* A dissertation and theses*

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]*. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Electronic material

*\* A journal article in electronic format*

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [Internet]*. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

*\* Monographs in electronic format*

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego:CMEA;1995.

*\* A computer file*

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

**6. Attachments (tables, graphs, schemes and photographs).** The maximum number of attachments allowed is six!

– Tables, graphs, schemes and photographs are to be submitted as separate documents, on separate pages.

– Tables and graphs are to be prepared in the format compatible with Microsoft Word for Windows programme. Photographs are to be prepared in JPG, GIF, TIFF, EPS or similar format.

– Each attachment must be numbered by Arabic numerals consecutively in the order of their appearance in the text

– The title, text in tables, graphs, schemes and legends must be given in both Serbian and English language.

– Explain all non-standard abbreviations in footnotes using the following symbols \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, † †, ‡ ‡.

– State the type of colour used and microscope magnification in the legends of photomicrographs. Photomicrographs should have internal scale markers.

– If a table, graph, scheme or figure has been previously published, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce it.

– All attachments will be printed in black and white. If the authors wish to have the attachments in colour, they will have to pay additional cost.

**7. Additional requirements**

If the author and all co-authors have failed to pay the subscription for Medical Review, their paper will not be published.

Papers which have not met the criteria of Medical Review will not be taken into consideration. The Editorial review of the paper will be announced not later than six weeks after the submission of the paper. The Editorial Board reserves the right to make a decision regarding the publication of the paper according to the policy of Medical Review even if the review is positive. Contact the technical secretary for all additional information:

**Društvo lekara Vojvodine**

**Vase Stajića 9**

**21000 Novi Sad**

**Tel. 021/521 096; 063/81 33 875**

**E-mail: [dlv@neobee.net](mailto:dlv@neobee.net)**