

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

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

**PRESEDNICI PODRUŽNICA**

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

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

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

Sremska Mitrovica - Šid - dr DAVOR PENJAŠKOVIĆ

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

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

Zrenjanin - mr sc. med. DUŠAN SLANKAMENAC

**ČLANOVI PRESEDNIŠTVA**

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

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

**PRESEDNICI SPECIJALISTIČKIH SEKCIJA I AKTIVA**

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

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

**VOJVOĐANSKI OGRANAK**

**AKADEMIJE MEDICINSKIH NAUKA SLD**

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

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

Glavni i odgovorni urednik  
Prof. dr LJILJA MIJATOV UKROPINA

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

**REDAKCIJSKI ODBOR**

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

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

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

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

---

MEDICINSKI PREGLED izlazi dvomesečno (šest dvobroja godišnje), u tiražu od 700 primeraka. Pretplata za pojedince sa teritorije Srbije za 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

Bogoljub Mihajlović STRATIFIKACIJA RIZIKA I PREDVIĐANJE ISHODA OPERATIVNOG LEČENJA U KARDIOHIRURGIJI.....	133-136
--	---------

#### ORIGINALNI NAUČNI RADOVI

Aleksandar Redžek, Bogoljub Mihajlović, Pavle Kovačević, Nada Čemerlic Adić, Katica Pavlović i Lazar Velicki PROHODNOST UNUTRAŠNJE GRUDNE ARTERIJE I VENSKIH GRAFTOVA U ODNOSU NA OSOBINE REVASKULARIZOVANE KORONARNE ARTERIJE.....	137-142
---	---------

Igor Sladojević, Zdenka Krivokuća, Tatjana Bućma i Vesna Gajanin KVANTITATIVNA ANALIZA VASKULARNE MREŽE JEDARA OKULOGIRNIH ŽIVACA.....	143-147
---	---------

Dragan Momčilović, Bela Prokeš i Nikola Slavnić NAJČEŠĆA POVREDA PRILIKOM MAŠINSKE BERBE KUKURUZA – MOGUĆNOST PREVENCIJE.....	148-151
--	---------

Duško Račić, Petar Slankamenac, Zoran Vujković, Siniša Miljković, Vlado Đajić i Aleksandra Dominović Kovačević VASKULARNA DEMENCIJA – KLINIČKA I NEURORADIOLOŠKA KORELACIJA.....	152-156
---	---------

Siniša Mirković i Tatjana Đurđević Mirković UTICAJ HIRURŠKOG ŠAVNOG MATERIJALA NA POJAVU MEHANIČKIH OŠTEĆENJA SLUZOKOŽE USNE DUPLJE.....	157-160
---	---------

Ivan Antić, Branislav Petrović i Nataša Rančić STRES KAO FAKTOR RIZIKA U NASTANKU MOŽDANOG UDARA.....	161-167
--	---------

Momčilo Mirković i Snežana Simić PREDIKTORI SAMOPROCENJENOG ZDRAVSTVENOG STANJA STANOVNIKA NA POLITIČKI BEZBEDNOSNO UGROŽENOJ TERITORIJI.....	168-172
---	---------

Ivan Levakov, Saša Vojinović, Dimitrije Jeremić, Jasenko Đozić i Olivera Vignjević POSTOPERATIVNI UTICAJ INTERFERONA NA PACIJENTE SA KARCINOMOM BUBREŽNIH ČELIJA.....	173-177
--	---------

Ilija Andrijević, Đorđe Považan, Ljiljana Andrijević, Anika Považan i Senka Milutinović KLINIČKA EFIKASNOST ANTIBIOTIKA KOAMOKSIKLAVA (CO-AMOXICLAV 2x) KOD PACIJENATA HOSPITALIZOVANIH SA AKUTNIM POGORŠANJEM HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUČA.....	178-182
---	---------

#### PREGLEDNI ČLANCI

Ljiljana Todorović Đilas, Tijana Ičin, Jovanka Novaković Paro i Ivana Bajkin AUTOIMUNA BOLEST ŠTITASTE ŽLEZDE I DRUGE NEENDOKRINOLOŠKE AUTOIMUNE BOLESTI.....	183-187
--	---------

Vera Milenković i Biljana Lazović GESTACIJSKE TROFBLASTNE BOLESTI – PREGLED LITERATURE.....	188-193
--	---------

Dejan Sakač, Dragan V. Kovačević i Goran Koračević PERIKARDITIS I TAMPONADA SRCA – URGENTNO STANJE NE SAMO U KARDIOLOGIJI.....	194-197
---	---------

Ivana Divjak, Petar Slankamenac, Mirjana Jovičević, Tamara Rabi Žikić i Nemanja Popović PREDISPONIRAJUĆI FAKTORI DISEKCIJE CERVICALNE ARTERIJE.....	198-201
--	---------

Časlav Milić, Sanja Kocić i Snežana Radovanović KLIMATSKE VARIJACIJE – FAKTOR RIZIKA ZA NASTANAK SUICIDA.....	202-205
--	---------

#### STRUČNI ČLANCI

Nataša Katanić, Milorad Pavlović, Ksenija Bojović, Olga Dulović, Eleonora Gvozdenović i Jasmina Simonović TERAPIJSKI PRISTUP AKTINOMIKOZI – ISKUSTVA SA KLINIKE ZA INFEKTIVNE I TROPSKE BOLESTI BEOGRAD.....	207-210
---	---------

Veljko Andreić, Aleksandar Miljković i Nikola Babić TRABEKULOPLASTIKA KOD GLAUKOMA OTVORENOG UGLA SA 50µ i 100µ LASERSKOM TAČKOM.....	211-214
--	---------

#### PRIKAZI SLUČAJEVA

Pavle Kovačević, Lazar Velicki, Aleksandar Redžek, Miodrag Golubović, Viktor Till i Vladimir Ivanović NEUOBIČAJENA PROKSIMALNA KORONARNA ANASTOMOZA KOD PACIJENTA SA PORCELANSKOM AORTOM: KAKO SMO REŠILI PROBLEM.....	215-218
--	---------

Sonja Cekić, Gordana Stanković Babić i Ivan Jovanović MULTIFOKALNI HOROIDOPATSKI SINDROMI – PRIKAZ SLUČAJA.....	219-222
--	---------

#### SEMINAR ZA LEKARE U PRAKSI

Slobodan Gvozdenović, Ksenija Božić, Marija Žarkov, Petar Slankamenac, Ksenija Gebauer Bukurov i Sladana Sakač ISHEMIJSKI MOŽDANI UDAR KOD DECE – DIJAGNOSTIČKE I TERAPIJSKE SPECIFIČNOSTI.....	223-227
--	---------

#### ISTORIJA MEDICINE

Rade R. Babić i Gordana Stanković Babić MARIJA SKLODOVSKA KIRI (1867-1934) – DOPRINOS RAZVOJU RADIOLOGIJE.....	229-233
---	---------

Vladimir Gajić KARDIOPULMONALNA REANIMACIJA KROZ VEKOVE.....	234-239
---	---------

IN MEMORIAM.....	241-242
------------------	---------

**CONTENTS**

**EDITORIAL**

Bogoljub Mihajlović RISK STRATIFICATION AND PREDICTION OF OPERATIVE TREATMENT OUTCOME IN CARDIOSURGERY.....	133-136
--	---------

**ORIGINAL STUDY**

Aleksandar Redžek, Bogoljub Mihajlović, Pavle Kovačević, Nada Čemerlic Adić, Katica Pavlović and Lazar Velicki PATENCY OF INTERNAL THORACIC ARTERY AND VEIN GRAFTS ACCORDING TO REVASCULARIZED CORONARY ARTERY PROPERTIES.....	137-142
Igor Sladojević, Zdenka Krivokuća, Tatjana Bućma and Vesna Gajanin QUANTITATIVE ANALYSIS OF VASCULAR NETWORK OF OCULOGYRIC NERVE NUCLEI.....	143-147
Dragan Momčilović, Bela Prokeš and Nikola Slavnić THE MOST FREQUENT INJURY WITH MECHANICAL CORN PICKER DURING HARVEST – POSSIBILITY OF PREVENTION.....	148-151
Duško Račić, Petar Slankamenac, Zoran Vujković, Siniša Miljković, Vlado Đajić and Aleksandra Dominović Kovačević VASCULAR DEMENTIA: CLINICAL AND NEURORADIOLOGICAL CORRELATION.....	152-156
Siniša Mirković and Tatjana Đurđević Mirković INFLUENCE OF DIFFERENT TYPES OF SURGICAL SUTURE MATERIALS ON MECHANICAL DAMAGE OF ORAL MUCOSA.....	157-160
Ivan Antić, Branislav Petrović and Nataša Rančić STRESS AS A RISK FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF BRAIN STROKE.....	161-167
Momčilo Mirković and Snežana Simić PREDICTORS OF SELF-RATED HEALTH OF CITIZENS ON THE TERRITORY OF ENDANGERED POLITICAL SECURITY.....	168-172
Ivan Levakov, Saša Vojinović, Dimitrije Jeremić, Jasenko Dozić and Olivera Vignjević POSTOPERATIVE INFLUENCE OF INTERFERON ALPHA ON PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA.....	173-177
Ilija Andrijević, Đorđe Považan, Ljiljana Andrijević, Anika Považan and Senka Milutinović TREATMENT EFFECTS OF CO-AMOXICLAV (AMOXICLAV 2x) IN ACUTE EXACERBATION OF SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: CLINICAL EVALUATION.....	178-182

**REVIEW ARTICLES**

Ljiljana Todorović Dilas, Tijana Ičin, Jovanka Novaković Paro and Ivana Bajkin AUTOIMMUNE THYROID DISEASE AND OTHER NON-ENDOCRINE AUTOIMMUNE DISEASES.....	183-187
Vera Milenković and Biljana Lazović GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASE – LITERATURE REVIEW.....	188-193
Dejan Sakač, Dragan V. Kovačević and Goran Koračević PERICARDITIS AND CARDIAC TAMPONADE: URGENT CONDITION NOT ONLY IN CARDIOLOGY.....	194-197
Ivana Divjak, Petar Slankamenac, Mirjana Jovičević, Tamara Rabi Žikić and Nemanja Popović FACTORS PREDISPOSING TO CERVICAL ARTERY DISSECTION.....	198-201
Časlav Milić, Sanja Kocić and Snežana Radovanović CLIMATE VARIATIONS – RISK FACTOR OF COMMITTING SUICIDE .....	202-205

**PROFESSIONAL ARTICLES**

Nataša Katanić, Milorad Pavlović, Ksenija Bojović, Olga Dulović, Eleonora Gvozdenović and Jasmina Simonović THERAPEUTIC APPROACH TO ACTINOMYCOSIS- EXPERIENCE GAINED AT THE DEPARTMENT OF INFECTIOUS AND TROPICAL DISEASES BELGRADE.....	207-210
Veljko Andreić, Aleksandar Miljković and Nikola Babić DIODE LASER TRABECULOPLASTY IN OPEN ANGLE GLAUCOMA: 50µ vs. 100µ SPOT SIZE.....	211-214

**CASE REPORT**

Pavle Kovačević, Lazar Velicki, Aleksandar Redžek, Miodrag Golubović, Viktor Till and Vladimir Ivanović AN UNUSUAL ORIGIN OF PROXIMAL CORONARY BYPASS ANASTOMOSIS IN A PATIENT WITH PORCELAIN AORTA: HOW WE SOLVED THE PROBLEM.....	215-218
Sonja Cekić, Gordana Stanković Babić and Ivan Jovanović MULTIFOCAL CHOROIDOPATHY SYNDROME - A CASE REPORT.....	219-222

**SEMINAR FOR PHYSICIANS**

Slobodan Gvozdenović, Ksenija Božić, Marija Žarkov, Petar Slankamenac, Ksenija Gebauer Bukurov and Slađana Sakač ISCHAEMIC STROKE IN CHILDREN: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC SPECIFICITY.....	223-227
---	---------

**HISTORY OF MEDICINE**

Rade R. Babić and Gordana Stanković Babić MARIE CURIE, née MARIA SKŁODOWSKA (1867-1934) - CONTRIBUTION TO THE DEVELOPMENT OF RADIOLOGY.....	229-233
Vladimir Gajić CARDIOPULMONARY RESUSCITATION THROUGH CENTURIES.....	234-239

**IN MEMORIAM**

.....	241-242
-------	---------



## UVODNIK EDITORIAL

Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine

Uvodnik  
Editorial

UDK 616.12-089.168

### STRATIFIKACIJA RIZIKA I PREDVIĐANJE ISHODA OPERATIVNOG LEČENJA U KARDIOHIRURGIJI

*RISK STRATIFICATION AND PREDICTION OF OPERATIVE TREATMENT*

*OUTCOME IN CARDIOSURGERY*

**Bogoljub MIHAJLOVIĆ**

Evaluacija rezultata posle kardiohirurških intervencija podrazumeva praćenje ishoda operativnog lečenja u određenom vremenskom intervalu, najčešće 30 dana nakon operacije, a na osnovu stope mortaliteta, stope morbiditeta, dužine hospitalizacije, analize dugoročnog preživljavanja, poređenja kvaliteta života pre i posle operacije, troškova lečenja i sl. Međutim, primena ovih kriterijuma nije dovoljan pokazatelj uspešnosti (neuspešnosti) rada, ako se ne uzme u obzir kompletno preoperativno stanje bolesnika. Ishod hirurškog lečenja zavisi i od faktora koji su u neposrednoj vezi sa operacijom (trajanje, nepredviđene situacije, komplikacije, iskustvo operatora). Uporedo s razvojem kardiohirurgije, mnogi autori, radi nalaženja što objektivnijih kriterijuma za ocenu rezultata operacija na otvorenom srcu, analiziraju uticaje različitih faktora rizika na njihov ishod.

Pre dvadeset godina, posmatrajući uticaj starosti pacijenta na ishod operativnog lečenja, Kan (Khan) je konstatovao povišen operativni rizik kod osoba iznad 65 godina starosti [1]. Trembley (Tremblay), na osnovu prisustva faktora rizika, koristi sopstvenu klasifikaciju, po kojoj, oni koji imaju više od dva faktora rizika, pripadaju grupi bolesnika sa visokim rizikom [2]. Multicentrična studija sprovedena u Kanadi [3] nagoveštava mogućnost primene stratifikacije rizika na osnovu 6 faktora rizika.

Stratifikacija rizika podrazumeva preoperativno utvrđivanje operativnog rizika (mortalitet 30 dana nakon operacije) na osnovu težine stanja svakog pacijenta posebno, koje se procenjuje na osnovu broja faktora rizika i njihove težine. Relevantnim faktorima rizika deluje se određeni koeficijent, kako bi se dobila što preciznija procena. U odnosu na ukupnu vrednost koeficijentata, pacijenti se stratifikuju u grupe sa niskim, srednjim i visokim operativnim rizikom. Suština modela za predviđanje ishoda i stratifikaciju rizika u kardiohirurgiji jeste u izdvajanju onih faktora rizika koji su značajni na ishod. Snaga modela podrazumeva da se sa što manje parametara izvrši što preciznije predviđanje. Ako se povećava broj parametara veća je mogućnost za nastanak greške u smislu pojave visokog stepena među-

zavisnosti između dva ili više faktora rizika. Potrebno je, takođe, da model ima veliku diskriminativnu moć, odnosno mogućnost da razlikuje pacijente sa niskim i visokim rizikom.

Danas postoje različiti sistemi stratifikacije koji omogućuju realnije poređenje rezultata operativnog lečenja kardiohirurških bolesnika i predviđanje ishoda operacija. Mnogi faktori rizika zajednički su za različite modele stratifikacije (**Tabela 1**), ali nemaju isti značaj. Na osnovu toga se i razlikuju pojedini sistemi [4].

Na inicijativu Udruženja torakalnih hirurga u Sjedinjenim Američkim Državama nastaje sistem stratifikacije STS (*Society of Thoracic Surgeons*), u koji je krajem 1993. godine, bilo uključeno više od 1 200 hirurga. Programi su bili dostupni za predviđanje postoperativnog mortaliteta u kardiohirurgiji, pri operacijama malignih tumora pluća, jednjaka i medijastinuma [5]. U STS sistemu, za procenu rizika, korišćene su različite metode uključujući univarijantnu analizu, logističku regresiju i Bejsevu (Bayesovu) statistiku [6].

V. Parsonet smatra da pacijenti, ali i institucije koje snose troškove lečenja, imaju pravo da znaju kakvom se riziku izlažu i da je zbog toga potrebno da svaka ustanova u kojoj se vrše operacije na otvorenom srcu stavi na uvid javnosti svoje rezultate u pogledu očekivanog i stvarnog mortaliteta po jedinstvenoj metodologiji. U njegovom inicijalnom sistemu stratifikacije rizika, postojalo je 15 relevantnih faktora za koje je utvrđeno da utiču na ishod operativnog lečenja [7]. Ovaj sistem modifikovan je 1996. i 1997. godine. U našoj ustanovi od 1992. godine, korišćen je inicijalni model Parsoneta, a kasnije su primenjivani i njegovi modifikovani sistemi [8-10]. STS, Parsonet sistemi, kao i *Cleveland Clinic Score* korišćeni su najpre u SAD, a kasnije i širom sveta.

*EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation)* razvijen je u periodu između 1995. i 1999. godine na osnovu multinacionalne studije iz 8 evropskih zemalja i 128 kardiohirurških centara u kojima je operisano 19 030 odraslih bolesnika [11]. Praćeno je 68 preoperativnih i 29 operativnih faktora rizika i na osnovu univarijantne i logističko-regresione



**Skraćenice**

<i>EuroSCORE</i>	– Evropski sistem stratifikacije operativnog rizika <i>European System for Cardiac Operativ Risk Evaluation</i>
STS	– Stratifikacija rizika Udruženja torakalnih hirurga <i>Society of Thoracic Surgeons Risk Stratification System</i>
<i>Initial Parsonnet</i>	– Prvi sistem stratifikacije rizika po Parsonetu
VSD	– defekt interventrikularnog septuma

analize utvrđeno je 17 faktora (9 u vezi sa preoperativnim stanjem pacijenta, 4 u vezi sa stanjem srca, 4 u vezi sa operacijom) koji su relevantni, odnosno utiču na postoperativni mortalitet. Sistem je u početku bio aditivni, pri čemu je vrednost svakog boda bila jednaka procentu verovatnoće mortaliteta (očekivani mortalitet). Pacijenti su stratifikovani u 3 nivoa očekivanog operativnog rizika: I – grupa niskog rizika (0-2%), II – grupa srednjeg rizika (3-5%) i III – grupa visokog rizika ( $\geq 6\%$ ). Aditivni sistem je, zbog svoje jednostavnosti, brzo našao primenu, najpre u evropskim, a kasnije i u drugim zemljama [12]. U 2003. godini razvijen je tzv. logistički model koji se pokazao boljim, naročito kod pacijenata sa visokim rizikom [13]. Za svakog pacijenta vrednost logističkog *EuroSCORE*-a izračunava se primenom jednačine logističke regresije. Analizom 19 različitih modela preoperativne stratifikacije rizika u kardiohirurgiji, Nilsson J. dao je prednost *EuroSCORE*-u zbog njegove jednostavnosti, preciznosti i validnosti [14].

Prvi rezultati primene *EuroSCORE*-a, objavljeni 2000. godine sa podacima o više od 11 700 operisanih bolesnika iz 6 zemalja Evrope [15], potvrdili su veliku diskriminativnu moć i izuzetnu preciznost modela. U SAD primena sistema pokazala se preciznom u koronarnoj hirurgiji u grupama niskog i srednjeg rizika, dok je kod bolesnika sa visokim rizičkom očekivan mortalitet niži od stvarnog [16]. U Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine *EuroSCORE* model koristi se od 2001. godine. Rezultati u našoj populaciji pokazali su tendenciju povećanja prosečne starosti pacijenata, incidencije komorbiditeta i pogoršanja kardijalnog statusa pacijenata indikovanih za operativno lečenje [17]. Zabeležen je porast prosečne vrednosti *EuroSCORE*-a, a rezultati su bili bolji od očekivanih [18]. Novije studije ukazuju da i aditivni i logistički *EuroSCORE* model preценjuju operativni rizik u izolovanoj koronarnoj i valvularnoj hirurgiji odnosno kod bolesnika niskog i srednjeg rizika [19,20].

Predviđanje ishoda operativnog lečenja može se posmatrati ne samo sa stanovišta mortaliteta (smrtnosti, odnosno preživljavanja), nego i u odnosu na postoperativne komplikacije [21,22]. Radovi pojedinih autora ukazuju na mogućnost predviđanja pojedinih komplikacija [23], dužine boravka u jedinici intenzivne nege [24,25], kao i ukupnih troškova lečenja [26,27].

Analizom potvrđivanja *EuroSCORE* modela, tokom više od 10 godina korišćenja, zapaža se pad njegove diskriminativne moći i preciznosti [28-30]. Takođe je, u poslednjih nekoliko godina, dovedena u pitanje i njegova dobra kalibracija [31,32].

Činjenice da je vremenom došlo do značajnog unapređenja invazivnih kardioloških procedura, preopera-

**Tabela 1.** Preoperativni faktori rizika**Table 1.** Preoperative risk factors

Preoperativni faktor rizika <i>Preoperative risk factors</i>	<i>Euro SCORE</i>	STS	<i>Initial Parsonnet</i>	<i>Cleveland Clinic</i>
Starost/ <i>Age</i>	X	X	X	X
Pol/ <i>Gender</i>	X	X	X	
Rasa/ <i>Race</i>		X		
Indeks telesne mase/ <i>Body mass index</i>		X	X	X
Intraaortna balon pumpa <i>Intraaortic balloon pump</i>	X	X	X	
Funkcija leve komore <i>Left ventricular function</i>	X	X	X	X
Bolesti bubrega/ <i>Renal disease</i>	X	X	X	X
Plućna bolest/ <i>Pulmonary disease</i>	X	X	X	X
Ekstrakardijalna arteiopatija <i>Extracardiac arteriopathy</i>	X	X		X
Šećerna bolest/ <i>Diabetes</i>		X	X	X
Neurološka disfunkcija <i>Neurological dysfunction</i>	X	X		X
Endokarditis/ <i>Endocarditis</i>	X			
Skorašnji infarkt srca <i>Recent myocardial infarction</i>	X	X		
Ranija hirurgija srca <i>Previous cardiac surgery</i>	X	X	X	X
Kombinovana hirurgija <i>Combined surgery</i>	X	X	X	
Operacija aorte/ <i>Aortic operation</i>	X	X		
Valvularna hirurgija/ <i>Valvular surgery</i>	X	X	X	X
Hitna operacija/ <i>Emergency operation</i>	X	X	X	X
Plućna hipertenzija <i>Pulmonary hypertension</i>	X			
Postinfarktini VSD/ <i>Postinfarction VSD</i>	X			

tivnog lečenja i pripreme pacijenata, anesteziološkog pristupa, hirurške taktike i tehnike (hirurgija na kucajućem srcu, hibridna hirurgija), kao i postoperativnog tretmana, mogu da posluže za objašnjenje zašto se prediktivna moć *EuroSCORE* modela dovodi u pitanje. Osim toga, epidemiologija bolesti srca i komorbiditeta može biti geografski različita zbog stvarne razlike, ali i razlike u prevenciji, dijagnostici i terapiji. U svakom slučaju, faktori rizika, kao i ukupan nivo očekivanog operativnog rizika nisu konstantne, nepromenljive vrednosti. One se vremenom mogu menjati i u istoj populaciji. Ove činjenice idu u prilog mišljenjima da je neophodno ažuriranje postojećih sistema stratifikacije rizika, na osnovu velikog broja novih podataka iz različitih centara širom Evrope. Druga mogućnost jeste razvoj sopstvenog sistema stratifikacije rizika [33]. Tim stručnjaka iz Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine opredelio se za oba pristupa.

Učešće u projektu *EuroSCORE* 2010 ostvareno je u periodu od početka maja do kraja juna 2010. godine. Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine bio je jedna od preko 300 ustanova koje su dale svoj doprinos unosom podataka za više od 300 bolesnika operisanih u tom periodu. Projekat *EuroSCORE* 2010. Trebalo bi da definiše nove relevantne faktore rizika u skladu sa najnovijim dostignućima u kardiohirurgiji i modernoj medicini i da formira novi, adekvatniji mo-

del stratifikacije rizika i predviđanje ishoda operativnog lečenja.

Stratifikacija rizika u kardiohirurgiji važna je iz više razloga. Medicinsko-etički razlozi su povezani sa opravdanošću primene određenih hirurških intervencija u odnosu na operativni rizik. Bolesnici i njihove porodice dobijaju objektivne informacije o bolesti i riziku od ishoda operacije. Kardiohirurške ustanove objektivno evaluiraju ukupne i individualne rezultate i valorizuju svaku operaciju u odnosu na rizik. Lekarima i ustanovama pruža se mogućnost da porede svoje rezultate sa rezultatima drugih, na osnovu objektivnih kriterijuma. Osim toga, fondovi koji plaćaju zdravstvene usluge, moraju takođe imati uvid u kvalitet rada svih ustanova u kojima se izvode kardiohirurške intervencije. Ministarstvo za zdravlje dobija podatke o broju i težini operacija, te u odnosu na to može da planira resurse.

Uzimajući u obzir navedene razloge i imajući u vidu činjenicu da je populacija Vojvodine specifična u odnosu na najčešće faktore rizika za nastanak bolesti srca, kao i činjenice da na ishod operativnog lečenja u velikoj

meri utiču preoperativna priprema, operativna tehnika i taktika i postoperativni tretman, u Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine osmišljen je projekat: „Vojvodina SKOR – stratifikacija kardiohirurškog operativnog rizika”. Projekat je odobrio Pokrajinski sekretarijat za nauku i tehnološki razvoj AP Vojvodine. Cilj istraživanja je da se razvije sopstveni prediktivni model, kojim bi se izvršila precizna procena rizika operacija na srcu, uzimajući u obzir sve specifičnosti populacije Vojvodine. Projekat je osmišljen kao višegodišnji (4 godine) kako bi se obezbedio adekvatan broj ispitanika čime bi se garantovala statistička značajnost pojedinih faktora rizika. Potvrda modela u smislu diskriminativne moći i preciznosti i objavljivanje rezultata, prezentovanjem i publikovanjem, izvršiće se najpre u internom okruženju. U određenoj fazi, uključiće se i strani partner sa ciljem potvrde modela na sopstvenom uzorku. Očekujemo da model bude primenljiv za sve bolesnike u okviru hirurgije stečenih oboljenja srca i promovisan kao nacionalni model za predviđanje ishoda operativnog lečenja u kardiohirurgiji.

### Literatura

1. Khan SS, Kupfer JM, Matloff JM, Tsai TP, Nessim S. Interaction of age and preoperative risk factors in predicting operative mortality for coronary bypass surgery. *Circulation*. 1992; 86(5):186-90.
2. Tremblay NA, Hardy JF, Perrault J, Carrier M. A simple classification on the risk in cardiac surgery: the first decade. *Can J Anaesth* 1993;40(2):103-11.
3. Tu JV, Jaglai SB, Naylor CD. Multicenter validation of a risk index for mortality, intensive care unit stay, and overall hospital length of stay after cardiac surgery. *Circulation* 1995;91(3): 677-84.
4. Granton J, Cheng D. Risk stratification models for cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;12(3):167-74.
5. Clark RE. Calculating risk and outcome: The Society of Thoracic Surgeons database. *Ann Thorac Surg*. 1996;62(5):2-5.
6. O'Connor GT, Plume SK, Olmstead EM, et al. Multivariate prediction of in-hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1992;85:2110-8.
7. Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation* 1989;79(Suppl 1):13-12.
8. Mihajlović B. Primena metode stratifikacije rizika u oceni rezultata hirurškog rada kod operacija na otvorenom srcu (magistarski rad). Novi Sad, Srbija: Medicinski fakultet; 1997.
9. Radovanović N, Jakovljević Đ, Potić Z, Mihajlović B, Kovač M, et al. New approach and methods for evaluations of results in cardiac surgery. Sremska Kamenica: University Clinic of cardiovascular surgery, Institute of cardiovascular disease; 1998.
10. Nićin S, Jakovljević Đ, Mihajlović B. Stratifikacija rizika u kardiohirurgiji. Sremska Kamenica: Institut za kardiovaskularne bolesti; 2003.
11. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16(1):9-13.
12. Yap CH, Mohajeri M, Ihle BU, Wilson AC, Goyal S, Yui M. Validation of Euroscore model in an Australian patient population. *Aust N Z J Surg*. 2005;75(7):508-12.
13. Michel P, Roques F, Nashef SA. Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003; 23(5):684-7.
14. Nilsson J, Algotsson L, Hoglund P, Luhrs C, Brandt J. Comparison of 19 pre-operative risk stratification models in open-heart surgery. *Eur Heart J*. 2006;27(7):867-74.
15. Nashef SA, Roques F, Michel P, Cortina J, Faichney A, Gams E, et al. Coronary surgery in Europe: comparison of the national subsets of the European system for cardiac operative risk evaluation database. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;17(4):396-9.
16. Nashef SA, Roques F, Hammill BG, Peterson ED, Michel P, Grover FL, et al. Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;22(1):101-5.
17. Mihajlović B, Nićin S, Čemerlić-Adić N, Pavlović K, Dođić S, Velicki L, et al. Trends of risk factors in coronary surgery. *Srp Arh Celok Lek*. 2010;138(9-10):570-6.
18. Mihajlović B, Nićin S, Kovačević P, Šušak S, Velicki L, Kovačević D, i dr. Ocena rezultata u koronarnoj hirurgiji primenom modela EuroSCORE. *Srp Arh Celok Lek*. 2011;(1-2):25-9.
19. Karthik S, Srinivasan AK, Grayson AD, Jackson M, Sharpe DA, Keenan DJ, et al. Limitations of additive EuroSCORE for measuring risk stratified mortality in combined coronary and valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;26(2):318-22.
20. Di GG, Rabozzi R, Chiappini B, Tamagnini G. Absolute and relative risk prediction in patients candidate to isolated aortic valve replacement: should we change our mind? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37(2):255-60.
21. Marković-Denić Lj, Mihajlović B, Čemerlić-Adić N, Nićin S, Pavlović K, Golubović M. Incidencija infekcija operativnog mesta posle operacija na otvorenom srcu. *Acta Chir Iugosl*. 2010;57(2):45-8.
22. Marković-Denić Lj, Čemerlić-Adić N, Mihajlović B, Pavlović K, Nićin S, Fabri M. Bolničke infekcije na kardiohirurgiji. *Med Pregl* 2010;63(11-12):851-4.
23. Hsieh CH, Peng SK, Tsai TC, Shih YR, Peng SY. Prediction for major adverse outcomes in cardiac surgery: comparison of three prediction models. *J Formos Med Assoc* 2007;106(9):759-67.



24. De CJ, Messaoudi N, Stockman BA, Bossaert LL, Rodriguez IE. Preoperative prediction of intensive care unit stay following cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;39(1):60-7.

25. Mihajlović B, Nićin S, Šušak S, Golubović M, Velicki L, Stojaković N. Correlation between EuroSCORE and intensive care unit length of stay after coronary surgery. *Med Pregl* 2011; 64(1-2):46-50.

26. Pinna PP, Bobbio M, Colangelo S, Veglia F, Marras R, Diena M. Can EuroSCORE predict direct costs of cardiac surgery? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23(4):595-8.

27. Sokolovic E, Schmidlin D, Schmid ER, Turina M, Ruef C, Schwenkglens M, et al. Determinants of costs and resource utilization associated with open heart surgery. *Eur Heart J.* 2002; 23(7):574-8.

28. Ranucci M, Castelvechchio S, Menicanti L, Frigiola A, Pelissero G. Accuracy, calibration and clinical performance of the EuroSCORE: can we reduce the number of variables? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(3):724-9.

29. Gogbashian A, Sedrakyan A, Treasure T. EuroSCORE: a systematic review of international performance. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25(5):695-700.

30. Ranucci M, Castelvechchio S, Menicanti LA, Scolletta S, Biagioli B, Giomarelli P. An adjusted EuroSCORE model for high-risk cardiac patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36(5):791-7.

31. Zingone B, Pappalardo A, Dreas L. Logistic versus additive EuroSCORE: a comparative assessment of the two models in an independent population sample. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26(6):1134-40.

32. D'Errigo P, Seccareccia F, Rosato S, Manno V, Badoni G, Fusco D, et al. Comparison between an empirically derived model and the EuroSCORE system in the evaluation of hospital performance: the example of the Italian CABG Outcome Project. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33(3):325-33.

33. Antunes PE, Eugenio L, Ferrao de OJ, Antunes MJ. Mortality risk prediction in coronary surgery: a locally developed model outperforms external risk models. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007;6(4):437-41.

Rad je primljen 4. III 2011.

Prihvaćen za štampu 4. III 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:3-4:133-136.

## ORIGINALNI NAUČNI RADOVI ORIGINAL STUDIES

Institute of Cardiovascular Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica  
Department of Cardiovascular Surgery<sup>1</sup>  
Department of Cardiology<sup>2</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
UDK 616.127-089.84:616.132.2  
DOI: 10.2298/MPNS1104137R

### PATENCY OF INTERNAL THORACIC ARTERY AND VEIN GRAFTS ACCORDING TO REVASCULARIZED CORONARY ARTERY PROPERTIES

*PROHODNOST UNUTRAŠNJE GRUDNE ARTERIJE I VENSKIH GRAFTOVA U ODNOSU NA OSOBINE REVASKULARIZOVANE KORONARNE ARTERIJE*

**Aleksandar REDŽEK<sup>1</sup>, Bogoljub MIHAJLOVIĆ<sup>1</sup>, Pavle KOVAČEVIĆ<sup>1</sup>, Nada ČEMERLIĆ ADIĆ<sup>2</sup>, Katica PAVLOVIĆ<sup>2</sup> and Lazar VELICKI<sup>1</sup>**

**Summary** – Long-term results of surgical myocardial revascularization are determined by the quality of grafts and the progression of atherosclerosis in coronary arteries. The aim of the study was to evaluate the patency rate of internal thoracic artery and great saphenous vein grafts in relation to the hemodynamic properties of revascularized coronary artery. The patency of internal thoracic artery and great saphenous vein grafts was analyzed in relation to the degree of coronary stenosis estimated by angiography and the diameter of distal portion of coronary artery assessed intra-operatively. The long-term patency of great saphenous grafts depends on the distal coronary artery diameter but not on the degree of coronary artery stenosis. The patency of internal thoracic artery graft depends on the degree of coronary artery stenosis but not on the distal coronary artery diameter. The internal thoracic artery is the superior graft in coronary surgery, but the low patency rate in case of moderate coronary artery stenosis emphasizes the importance of selective approach.

**Keywords:** Coronary Artery Bypass; Myocardial Revascularization; Graft Occlusion, Vascular; Mammary Arteries; Internal Mammary - Coronary Artery Anastomosis; Vascular Patency; Coronary Stenosis

#### Introduction

Long-term results of surgical myocardial revascularization are determined by the quality of implanted grafts and the progression of atherosclerosis in native coronary arteries (CA). The process of atherosclerosis is multi-factorial and a rigorous control of risk factors must be imposed in order to slow down this process. On the other hand, the proper selection and preparation of implanted grafts can prolong the graft patency and postpone the need for reoperation [1].

For decades, venous grafts have been predominantly used grafts in coronary surgery. Several studies have established the superior long-term patency rate for arterial conduits. Ten years after the implantation, vein conduits are more likely to develop significant stenosis or occlusion (30-50%) compared to the arterial conduits (5-12%). This has led to a widespread expansion of arterial grafts in the contemporary coronary surgery [2-4]. Because of its superiority over other grafts, the internal thoracic artery (ITA) as *in situ* graft is considered as a graft of choice for revascularization of the left anterior descending artery. What causes 10% of arterial graft malfunction in long-term studies remains unknown. In addition to ITA atherosclerosis, which is rare, other causes are still unclear. Some studies indicate that moderate native CA stenosis is the most impor-

tant factor that leads to dysfunction of the ITA graft [5,6]. The significant blood flow through the native CA with a moderate proximal stenosis (<75%) or the developed collateral circulation may create an effect of competitive flow in relation to the implanted graft. Arterial grafts are more sensitive to the presence of competitive flow in contrast to the venous grafts [7]. On the other hand, diffuse distal atherosclerotic changes and small CA diameter may influence the blood flow through the graft by reducing it, which, in turn, may lead to a graft occlusion [8].

The aim of this study was to examine the influence of hemodynamic characteristics of CA on the patency of arterial (ITA) and venous (great saphenous vein - GSV) conduits.

#### Material and method

The study was designed and implemented as a retrospective one at the Institute of Cardiovascular Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica. The study analyzed the patency of GSV and ITA grafts in patients who had undergone surgical myocardial revascularization in the period July, 1992 – July, 2008 and subsequently, underwent re-angiography due to recurrent angina or positive treadmill test. The surgical technique, pre- and post-operative patient treatment was consistent throughout the observed period.

### Abbreviations

CA	– Coronary artery
ITA	– Internal thoracic artery
GSV	– Great saphenous vein
CDUS	– Color doppler ultrasound
CABG	– Coronary artery bypass surgery
FFR	– Fractional flow reserve

In relation to the angiographic patency rate, the grafts were classified as: occluded grafts, grafts with hemodynamically significant stenosis (estimated stenosis over 75%) and grafts without hemodynamically significant narrowing (estimated stenosis under 75%). The patency of GSV and ITA grafts was analyzed in relation to the hemodynamic characteristics of the target CA. The hemodynamic characteristics included the degree of proximal stenosis assessed by angiography and the intra-operatively verified diameter of revascularized CA. According to the degree of CA stenosis, the grafts were divided into two groups: group I – the grafts on the target CA with moderate stenosis (< 75%) and group II – the grafts on the target CA with significant angiographic stenosis ( $\geq 75\%$ ). In relation to the intra-operatively verified peripheral diameter of the target CA, the grafts were divided into the grafts on the target CA with the diameter smaller than 1.5 mm (group III) and the grafts on CA with the diameter  $\geq 1.5$  mm (group IV).

Numerical variables are presented as the arithmetic mean and standard deviation (SD). The categorical variables, expressed as absolute values or percentages, are shown in a summary form of distribution frequency. The characteristics of patients and grafts were compared by using univariate analysis, t - tests for the continuous variables and chi-square test for categorical variables. The level of statistical significance was set at the level of 0.05. The statistical analysis was performed with statistical package SPSS.

### Results

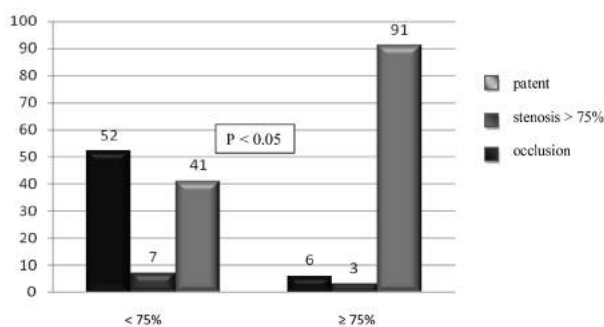
The study included 383 patients and 913 grafts (185 ITA grafts and 728 GSV grafts). The average follow-up period for ITA grafts was 60 months. The left anterior descending artery with stenosis of less than 75% was revascularized with 44 ITA grafts (24%), while the CA with stenosis greater than 75% was revascularized with 141 ITA grafts (76%). For the ITA grafts on the target CA with moderate stenosis (<75%) (group I) the average follow-up period was 58 months, while for the ITA grafts on the target CA with significant stenosis ( $\geq 75\%$ ) (group II) the average period from surgery to angiography was 61 month. The CA with diameter smaller than 1,5 mm were revascularized with 22 ITA grafts (12%) while the CA with diameter 1,5 mm and more were revascularized with 163 grafts (88%) (Table 1). The average follow-up period of the third and fourth group of ITA grafts was 54 months and 61 months, respectively. Out of 44 ITA grafts on the target CA with moderate stenosis, 23 grafts (52%) were occluded, 3 grafts (7%) were significantly narrowed, while 18 grafts (41%) were pat-

**Table 1.** Distribution of ITA and GSV grafts according to the hemodynamic characteristics of target coronary artery

**Tabela 1.** Distribucija graftova ATI\* i VSM\* u odnosu na hemodinamske karakteristike ciljne koronarne arterije

	Group I Stenosis < 75%	Group II Stenosis $\geq 75\%$	Group III Diameter of coronary artery < 1,5 mm	Group IV Diameter of coronary artery $\geq 1,5$ mm
	Grupa I Stenoza < 75%	Grupa II Stenoza $\geq 75\%$	Grupa III Dijametar koronarne arterije < 1,5 mm	Grupa IV Dijametar koronarne arterije $\geq 1,5$ mm
ITA	44	141	22	163
GSV	167	561	113	615

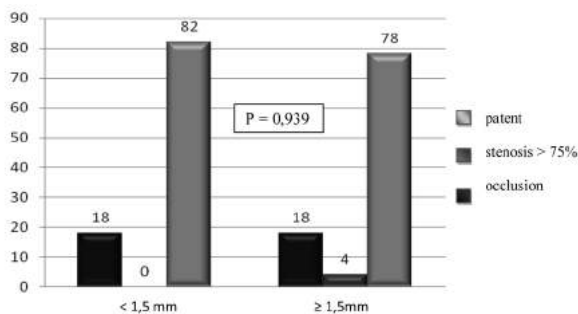
\*ATI - a. thoracica interna, VSM - v. saphena magna



**Fig. 1.** Patency of ITA grafts according to the degree of coronary artery stenosis.

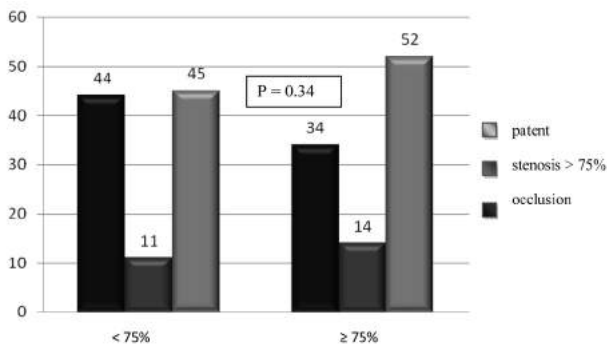
**Slika 1.** Prohodnost ITA graftova u odnosu na stepen stenozе koronarne arterije

ent. Out of the ITA grafts on the target coronary arteries with significant stenosis, 9 grafts (6%) were occluded, 4 grafts (3%) had stenosis greater than 75%, while 128 grafts (91%) were patent. The analysis of ITA graft patency in relation to the degree of proximal CA stenosis showed that the ITA graft group on the target CA with moderate stenosis had the significantly lower patency rate compared to the ITA grafts on CA with significant stenosis ( $p < 0.05$ ) (Figure 1). Out of 22 ITA grafts on the target CA with the diameter smaller than 1.5 mm, 4 grafts (18%) were occluded, while 18 grafts (82%) were patent. In the ITA graft group on the target CA with the diameter 1.5 mm and more, 29 grafts (18%) were occluded, 7 grafts (4%) were significantly narrowed, while 127 grafts (78%) were patent. In relation to the



**Fig. 2.** Patency of ITA grafts according to the peripheral diameter of target coronary artery

**Slika 2.** Prohodnost graftova ATI u odnosu na dijametar periferne ciljne koronarne arterije

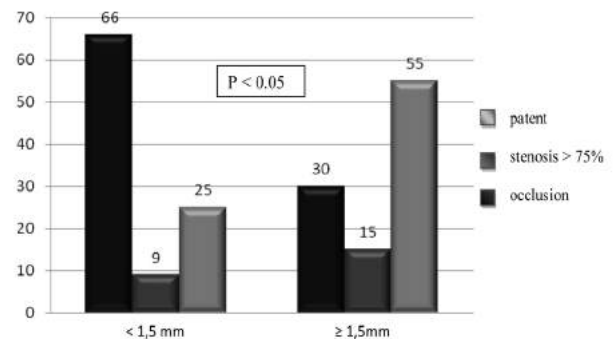


**Fig. 3.** Patency of GSV grafts according to the degree of coronary artery stenosis.

*Slika 3.* Prohodnost VSM grafta u odnosu na stepen stenozne koronarne arterije

diameter of the target CA there was no significant difference in the ITA graft patency rate ( $p=0.939$ ) (**Figure 2**). This result has relative significance since the number of ITA grafts on CA with diameter smaller than 1.5 mm is insufficient to obtain statistically valid data.

The average follow-up period for the GSV grafts was 84 months. CA with moderate stenosis were revascularized with 167 GSV grafts (22%) while the CA with severe stenosis were revascularized with 561 GSV grafts (78%) (Table 1). For the GSV grafts on the target CA with moderate stenosis (<75%) (group I) the average follow-up period was 80 months, while for the GSV grafts on the target CA with significant stenosis ( $\geq 75\%$ ) (group II) the average period from the surgery to angiography was 85 months. CA with intra-operatively measured diameter smaller than 1.5 mm were revascularized with 113 GSV grafts (15%), while the CA with diameter 1.5 mm and larger were revascularized with 615 GSV grafts (85%) (**Table 1**). The average follow-up period for the third and fourth group of GSV grafts was 75 months and 76 months, respectively. Out of 167 GSV grafts on the target CA with moderate stenosis, 73 grafts (44%) were occluded, 19 grafts (11%) had stenosis greater than 75%, while 75 grafts (45%) were patent. Out of the GSV grafts on the target CA with significant stenosis, 191 grafts (34%) were occluded, 80 grafts (14%) had stenosis greater than 75%, while 290 grafts (52%) were patent. There was no significant difference in the GSV graft patency rate according to the degree of target (CA stenosis ( $p = 0.34$ )) (**Figure 3**). Out of 113 GSV grafts on the target CA with diameter smaller than 1.5 mm, 75 grafts (66%) were occluded, 10 grafts (9%) were significantly narrowed, while 28 graft (25%) were patent. In the group of GSV grafts on the target CA with diameter 1.5 mm and larger, 185 grafts (30%) were occluded, 91 grafts (15%) had stenosis greater than 75%, while 335 grafts (55%) were patent. In relation to the diameter of the target CA, there was a significant difference in the GSV graft patency rate with a lower patency rate in the group of GSV grafts on the



**Fig. 4.** Patency of GSV grafts according to the peripheral diameter of target coronary artery.

*Slika 4.* Prohodnost VSM graftova u odnosu na dijаметar periferne ciljane koronarne arterije

target CA with diameter smaller than 1.5 mm ( $p < 0.05$ ) (**Figure 4**).

## Discussion

The diameter and quality of the periphery of the target CA ("run off") have a significant impact on the long-term venous graft patency. This sensitivity of the venous graft in relation to the run off is influenced by the graft to CA diameter mismatch that results in a slower flow of blood through the graft, and possible consequent graft thrombosis due to a poor run off.

In one of the largest published studies aimed at examining graft patency after coronary revascularization, Shah et al [8] reviewed 3715 angiograms of 1607 patients who had undergone coronarography and graftography due to recurrent angina following coronary artery bypass surgery (CABG). The average period from the operation to coronary re-angiography was 99 months. The graft with stenosis greater than 80% was considered dysfunctional. The results of this study indicate that the size of proximal stenosis of the target CA does not affect the graft patency ( $p = 0.18$ ). The venous graft "resistance" to a competitive flow is interpreted as the absence of auto-regulating mechanisms and lower tendency to spasm. A significant correlation between the venous graft patency and the diameter of the peripheral segment of the revascularized CA was confirmed, which explains the influence of the diameter of CA on the run off and the speed of flow through the graft [8].

The lower patency of ITA grafted on the CA with moderate stenosis (<75%) indicates the sensitivity of this particular graft to the competitive flow. The reason for this may be the influence of the autonomous regulation and ITA spasm in the presence of a competitive flow and compromised in-flow of blood in the target CA.

Native ITA is predominantly characterized by the systolic blood flow. When used as a graft, a proximal segment of the ITA has bi-phase (systolic-diastolic) blood flow [9]. During systole the blood fills the proximal segment of the ITA without myocardial



perfusion. In diastole, with the decrease of vascular resistance, the blood enters the distal part of ITA in the target CA and myocardium [9,10]. The poor quality of the target CA with a pronounced competitive flow is a cause of a reduction of the diastolic flow through the graft [11,12].

Dincer and Barnar reported a rare case of spontaneous recanalization of the previously occluded ITA due to the progression of stenosis in the proximal target CA and the reduction of competitive flow [13]. A diffuse narrowing of distal ITA ("string sign") is seen in the cases with the "low grade" stenosis of the target CA [14]. Villareal and Mathur have found in their study that the competitive flow directly influences the development of diffuse spasm of ITA graft [15]. Other possible causes of the ITA graft malfunction include: venous graft anastomosis in the ITA irrigation zone; ITA graft stenosis [16] ITA "steal" phenomenon [17], poor myocardial contractility in the area of the target CA caused by myocardial infarction [18].

Nasu and associates based their research on the intravascular Doppler assessment of flow through the ITA graft. They found that the flow through the graft was compromised in the case of border proximal stenosis in contrast to significant stenosis or occlusion of the target CA. Similar to other investigations, the competitive blood flow is recognized as a cause of reduced flow through the ITA graft [4].

Madaric et al investigated the functionality of the ITA graft using colour-duplex ultrasound (CDUS) in 452 patients of whom 111 had undergone subsequent control angiography due to the anginous pain or positive stress tests. The data were interpreted in relation to the findings of preoperative angiography where CA stenosis greater than 50% was considered as borderline stenosis, and stenosis over 60% as significant. Revascularization of CA with borderline stenosis was identified as a possible cause of ITA graft malfunction. CDUS is a useful non-invasive diagnostic tool that can functionally assess ITA graft [19].

By comparing the ITA graft patency verified by angiography one year after CABG with the severity of CA stenosis verified preoperatively by Fractional Flow Reserve (FFR), the authors established 91.1% graft patency (target CA with significant stenosis) compared to 78.6% graft patency (target CA with borderline stenosis [20]).

The ITA grafts, as opposed to the venous grafts, are not sensitive to the size of the lumen of the target CA. This can be interpreted by the comparable diameter between ITA graft and coronary blood vessel. On the other hand, the ITA graft with its inherited autonomous flow regulation has the ability to adapt to the native CA peripheral flow.

After the introduction of percutaneous interventions in the treatment of coronary disease, the profile of patients undergoing CABG significantly changed. Cardiac surgeons are frequently faced with the diffuse atheromatous lesions of the CA, which are more technically demanding and increase both operative

and postoperative early and late morbidity and mortality.

The quality of the CA, which are designated for surgical revascularization, progressively deteriorates, which is detected by preoperative angiography (minor, poorly visible periphery, diffuse distal atheromatous changes). In this group of patients, the operative mortality is increased while the long-term survival is shortened [21]. Corbineau and associates observed diffuse distal CA disease with minor lumen and poor run off as predictors of the operative mortality [22]. For this reason, angiographic findings should be scored according to the severity of CA pathology. One such scoring model is based on the intra-operatively verified size of the CA distal to anastomosis and characteristics of distal lesions, which are estimated by means of angiography [23]. Increased mortality in the group of patients with small coronary arteries is explained by the increased risk of coronary thrombosis, technical challenge in creating the anastomosis of small CA, and the short- and long-term graft patency. CASS (Coronary Artery Surgery Study) study found that the operative mortality was in invert relation to the mean diameter of CA [24].

Shah and associates analyzed the factors that influence the long-term ITA graft patency in order to optimize the surgical approach. According to 2117 analyzed grafts (1482 ITAs and 635 RITAs), there is no significant influence of either graft or the native CA diameter on the long-term graft patency [25].

All published studies aimed at analyzing the ITA patency by means of clinical parameters, angiographic and ultrasound examinations unanimously confirmed its superiority even in patients with smaller diameter of coronary arteries and diffuse distal coronary disease. In this group of patients, vein grafting is characterized by the low short-term and long-term graft patency and increased operative and early and late postoperative morbidity and mortality.

### Study limitations

The retrospective nature of this study with all the disadvantages of patient selection and possible bias is a major limiting factor. The higher percentage of occluded grafts and grafts with significant stenosis compared to literature data is explained by the fact that only the patients with postoperative anginous pain and positive stress tests were scheduled to undergo coronary and graft angiography.

### Conclusion

The long-term venous graft patency is partly influenced by the diameter of the peripheral segment of the target coronary artery. There is a significantly higher percentage of occluded venous grafts in the group of patients with diffuse distal coronary disease and diameter of the peripheral segment of the revascularized coronary artery less than 1.5 mm. The degree of stenosis of proximal native coronary



artery has no significant influence on the venous graft patency. There is no statistically significant difference in the long-term patency of internal thoracic artery graft in relation to the diameter of the peripheral segment of the target coronary artery. In the new era of coronary surgery, when the patients with diffuse distal coronary disease not suitable for stenting are referred to cardiac surgeons, internal thoracic artery is

a graft of choice. On the other hand, it has been documented that the internal thoracic artery graft patency is significantly lower in the case of revascularization of the target coronary artery with moderate stenosis, which indicates the importance of the selective approach in the implementation of internal thoracic artery graft.

## References

1. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. The radial artery in reoperative coronary bypass surgery: a 5-year experience. *J Card Surg* 2004;19:296-302.
2. Buxton BF, Fuller JA, Tatoulis J. Evolution of complete arterial grafting. *Tex Heart Inst J* 1998;25:17-23.
3. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. The radial artery in coronary re-operations. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:266-73.
4. Redžek A, Jonjev Ž. Radijalna arterija u revascularizaciji miokarda. *Med Pregl* 2009;62(5-6):241-7.
5. Nasu M, Akasaka T, Okazaki T, Shinkai M, Fujiwara H, Sono J, et al. Postoperative flow characteristics of left internal thoracic artery grafts. *Ann Thorac Surg* 1995;59:145-62.
6. Berger A, MacCarthy PA, Siebert U, Carlier S, Wijns W, Heyndrickx G, et al. Long-term patency of internal mammary artery bypass grafts: relationship with preoperative severity of the native coronary artery stenosis. *Circulation* 2004;110(Suppl II):36-40.
7. Barner HB. Status of the radial artery: where does it fit? *J Card Surg* 2006;21:115.
8. Shah PJ, Gordon I, Fuller J, Seevanayagam S, Rosalion A, Tatoulis J, et al. Factors affecting saphenous vein graft patency: clinical and angiographic study in 1402 symptomatic patients operated on between 1977 and 1999. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1972-7.
9. Bach RG, Kern MJ, Donohue TJ, Afuirre FV, Caracciolo EA. Comparison of phasic blood flow velocity characteristics of arterial and venous coronary artery bypass conduits. *Circulation* 1993;88:133-40.
10. Gupta S, Murgatroyd F, Widenka K, Spyt TJ, De Bono DP. Role of transcutaneous ultrasound in evaluation of graft patency following minimally invasive coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;14:88-92.
11. Katz WE, Zenati M, Mandarion WA, Cohen HA, Gorcsan J. Assessment of left internal mammary artery graft patency and flow reserve after minimally invasive direct coronary artery bypass. *Am J Cardiol* 1999;84(7):795-801.
12. Takagi T, Yoshikawa J, Yoshida K, Akasaka T. Noninvasive assessment of left internal mammary artery graft patency using duplex doppler echocardiography from supraclavicular fossa. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(6):1647-52.
13. Dincer B, Barnar HB. The occluded internal mammary artery graft: restoration of patency after apparent occlusion associated with progression of coronary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;85:318-20.
14. Seki T, Kitamura S, Kawachi K, Morita R, Kawata T, Mizuguchi K, et al. A quantitative study of postoperative luminal narrowing of the internal thoracic artery graft in coronary artery bypass surgery. *J Throac Cardiovasc Surg* 1992;104:1532-8.
15. Villareal RP, Mathur VS. The string phenomenon: an important cause of internal mammary artery graft failure. *Tex Heart Inst J* 2000;27:346-9.
16. van Son JA, Skotnicki SH, Peters MB, Pijsl NH, Noyez L, van Asten WN. Noninvasive hemodynamic assessment of the internal mammary artery in myocardial revascularisation. *Ann Thorac Surg* 1993;55:404-9.
17. Singh RN, Sosa JA. Internal mammary artery – coronary artery anastomosis: influence of the side branches on surgical result. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;82:909-14.
18. Olinger GN, Mulder DG, Maloney JV, Buckberg GD. Phasic coronary flow: intraoperative evaluation of flow distribution, myocardial function and reactive hyperemic response. *Ann Thorac Surg* 1976;21:397-404.
19. Madaric J, Mistrik A, Riecanaky I, Vulev I, Pacak J, Verhamme K, et al. Left internal mammary artery bypass dysfunction after revascularisation of moderately narrowed coronary lesions: colour-duplex ultrasound versus angiography study. *Eur J Echocardiogr* 2008;9(2):273-7.
20. Botman JC, Schonberger J, Koolen S, Penn O, Botman H, Dib N, et al. Does stenosis severity of native vessels influence bypass graft patency? A prospective fractional flow reserve guided study. *Ann Thorac Surg* 2007;83:2093-7.
21. Mickleborough LL, Carson S, Ivanov J. Gender differences in quality of distal vessels: effect on results of coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:950-8.
22. Corbineau H, Lebreton H, Langanay T, Logeais Y, Leguerrier A. Prospective evaluation of coronary arteries: influence on operative risk in coronary artery surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:429-34.
23. Jalal A. An objective method for grading of distal disease in the grafted coronary arteries. *Interact CardioVasc Surg* 2007;6:451-5.
24. Fisher LD, Kennedy JW, Davis KB, Maynard C, Fritz JK, Kaiser G, et al. Association of sex, physical size and operative mortality after coronary artery surgery study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1982;84:334-41.
25. Shas PJ, Durarai M, Gordon I, Fullera J, Rosalion A, Seevanayagam S, et al. Factors affecting patency of internal thoracic artery graft: clinical and angiographic study in 1434 symptomatic patients operated between 1982 and 2002. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26(1):118-24.

### Sažetak

#### Uvod

Dugogodišnji rezultati hirurške revaskularizacije miokarda uslovljeni su kvalitetom implantiranih graftova i brzinom progresije ateroskleroze na nativnim koronarnim arterijama. Cilj ove studije bio je da ispita uticaj hemodinamičkih karakteristika koronarnih arterija na prohodnost grafta a. thoracicae internae i grafta v. saphenae magnae.

#### Materijal i metode

Retrospektivnom analizom je obuhvaćeno 383 bolesnika podvrgnuta koronarnoj hirurgiji i postoperativnoj reangiografiji. Prohodnost graftova a. thoracicae internae i v. saphenae magnae je analizirana u odnosu na angiografski verifikovan stepen stenozе i intraoperativno verifikovan dijametar revaskularizovane koronarne arterije. Graftovi su podeljeni u četiri grupe: grupa I – stenozа ciljne koronarne arterije < 75%, grupa II – stenozа koronarne arterije > 75%, grupa III – dijametar koronarne arterije < 1,5 mm, grupa IV – dijametar koronarne arterije > 1,5 mm.

**Ključne reči:** Bajpas koronarne arterije; Miokardijalna revaskularizacija; Okluzija vaskularnih graftova; Mamarne arterije; Anastomoza mamarije interne i koronarne arterije; Vaskularna prohodnost; Koronarna stenozа

Rad je primljen 4. V 2010.

Prihvaćen za štampu 15. XI 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:3-4:137-142.

#### Rezultati

Studijom je analizirano 913 graftova (185 graftova a. thoracicae internae i 728 graftova v. saphenae magnae). Prohodnost graftova v. saphenae magnae grupe I i II je bila 45% (75/167), odnosno 52% ( $p=0,34$ ). Prohodnost graftova a. thoracicae internae grupe I i II je bila 41% (18/44), odnosno 91% (128/141) ( $p<0,05$ ). Prohodnost graftova v. saphenae magnae grupe III i IV bila je 25% (28/113) i 55% (335/611) ( $p<0,05$ ). Prohodnost graftova a. thoracicae internae grupe III i IV bila je 82% (18/22) i 78% (127/163) ( $p=0,095$ ).

#### Zaključak

Dugoročna prohodnost graftova v. saphenae magnae je uslovljena dijametrom periferije ciljne koronarne arterije. Na dugoročnu prohodnost graftova a. thoracicae internae značajan uticaj ima stepen stenozе revaskularizovane koronarne arterije. Graftovi a. thoracicae internae se smatraju superiornim u koronarnoj hirurgiji, međutim niska prohodnost u uslovima granične stenozе koronarne arterije ističe značaj selektivnog pristupa u njihovoj primeni.

Univerzitet u Banjaluci, Bosna i Hercegovina  
 Medicinski fakultet  
 Zavod za anatomiju

Originalni naučni rad  
*Original study*  
 UDK 611.815  
 DOI: 10.2298/MPNS1104143S

## KVANTITATIVNA ANALIZA VASKULARNE MREŽE JEDARA OKULOGIRNIH ŽIVACA

### QUANTITATIVE ANALYSIS OF VASCULAR NETWORK OF OCULOGYRIC NERVE NUCLEI

Igor SLADOJEVIĆ, Zdenka KRIVOKUĆA, Tatjana BUĆMA i Vesna GAJANIN

**Sažetak** – Na 30 moždanih stabala odraslih lica, oba pola, bez dijagnostikovanih neuroloških oboljenja određivali smo kvantitativne karakteristike vaskularne mreže jedara okulogirnih živaca (*nucleus nervi oculomotorii principalis*, *nucleus nervi trochlearis* i *nucleus nervi abducentis*). Stratume debljine 3 milimetra smo uzimali u transferzalnoj ravni i rezali u semiserijske rezove debljine 0,3 mikrometra koji su bojeni Mallory metodom. Fotografije istraživanih jedara analizirane su softverom *ImageJ* uz korišćenje mrežice A 100. Statistički značajna razlika ( $p < 0,05$ ) postoji u volumenskoj i površinskoj gustini krvnih sudova *nucleus nervi oculomotorii principalis* i *nucleus nervi trochlearis*, odnosno *nucleus nervi trochlearis* i *nucleus nervi abducentis*. U dužinskoj gustini krvnih sudova nije bilo statistički značajne razlike. Krvni sudovi *nucleus nervi oculomotorii principalis* i *nucleus nervi abducentis* su sličnih dimenzija i imaju približno isti obrazac arborizacije, dok su krvni sudovi *nucleus nervi trochlearis* značajno manjih dimenzija i gustine.

**Ključne reči:** Okulomotorni nerv + krvotok; Trohlearni nerv + krvotok; Abducens nerv + krvotok; Moždano stablo + krvotok

#### Uvod

Jedra okulogirnih živaca (*nucleus nervi oculomotorii principalis*, *nucleus nervi trochlearis* i *nucleus nervi abducentis*), uz aferentna senzitivna jedra i nukleuse povezane sa neocerebelumom, najgušće su vaskularizovana jedra u moždanom stablu čoveka [1]. *Nc. n. oculomotorii principalis* vaskularizuju duge, srednje grane anteromedijalnih arterija srednjeg mozga koje su najčešće grane *a. cerebri posterior*, kao i duge paramedijane grane mezencefalčkih perforantnih arterija koje se odvajaju od interpedunkularnih perforantnih grana proksimalnog segmenta *a. cerebri posterior* [2]. Barton [3] navodi da su za snabdevanje krvlju ovog jedra zadužene srednje perforantne grane koje potiču iz bazilarne arterije ili iz proksimalnih delova *a. cerebelli superior* i *a. cerebri posterior*, dok tu ulogu, prema Arslanu [4], vrše paramedijane grane zadnje cerebralne i zadnje komunikantne arterije. Pearse [5] navodi da jedra trećeg i četvrtog kranijalnog nerva vaskularizuju zadnje talamoperforantne arterije, koje nastaju iz posteriorne ili posterosuperiorne strane  $P_1$  segmenta *a. cerebri posterior*.

*Nc. n. trochlearis* vaskularizuju duge arterije srednje grupe, grane anteromedijalnih arterija srednjeg mozga koje najčešće nastaju od  $P_1$  segmenta *a. cerebri posterior*, kao i lateralne grane anteromedijalnih arterija mezencefalona koje su najčešće grane  $P_1$  segmenta *a. cerebri posterior*, mada mogu da nastanu i od *a. cerebelli superior*, *a. collicularis* i *a. choroideae posterior medialis* [2]. Makki i Newman [6] navode da jedro vaskularizuju paramedijane grane bazilarne bifurkacije, a osim ovih grana Haines [7] naglašava i postojanje medijalnih grana *a. cerebri posterior* i *a. communicans posterior* i kratkih cirkumfleksnih grana *a. cerebri posterior*.

Vaskularizaciju *nc. n. abducentis* vrše duge anteromedijalne grane prednjih pontinih arterija (potiču od *a. basilaris*), penetrantne grančice ventrolateralne arterije koje pripadaju lateralnoj grupi pontinih arterija (poreklom iz *a. basilaris*), kao i medijalne kaudolateralne arterije, grane *a. cerebelli inferior anterior* [2]. Prema Duvernoyu [1], najveći deo ovog jedra vaskularizuju duge anteromedijalne arterije, koje nastaju iz površinskih arterija *foramen caecum-a*, dok su za njegov spoljašnji deo zadužene grane lateralnih pontinih arterija, koje nastaju od *a. cerebelli inferior anterior*.

Najčešći uzrok oštećenja jedara okulogirnih živaca (nukleusne oftalmoplegije) je ishemija [8,9]. Lezije u vaskularnim teritorijama srednjeg mozga najčešće se događaju u anteromedijalnoj arterijskoj teritoriji, u kojoj su smešteni *nc. n. oculomotorii principalis* i *nc. n. trochlearis* [10]. Kompletna unilateralna lezija *nc. n. oculomotorii principalis* dovodi do bilateralnih oštećenja [8]: totalne ipsilateralne oftalmoplegije, binokularne pareze elevacije i bilateralne ptoze [11]. U slučaju oštećenja *nc. n. trochlearis* zahvaćeno oko je u položaju hipertropije i ekstorzije [12] sa vertikalnom diplopijom koja je najizraženija pri pogledu ka dole i medijalno [13]. Govoreći o ishemijskim lezijama *pons-a*, Kumral i saradnici [14] navode da su one najčešće u anteromedijalnoj arterijskoj teritoriji (58% slučajeva), u kojoj se nalazi i *nc. n. abducentis*. Lezije ovog jedra dovode do paralize ipsilateralnog *m. rectus lateralis-a* i pareze adukcije kontralateralnog oka pri pokušaju horizontalnog pogleda prema strani lezije [15].

S obzirom na to da je za preciznu interpretaciju navedenih kliničkih simptoma neophodno poznavati karakteristike vaskularne mreže jedara okulogirnih nerava, cilj ovog istraživanja bio je da se obavi kvantitativna analiza pomenute vaskularne mreže.

## Materijal i metode

Ispitivanje je obavljeno na 30 mozгова odraslih lica oba pola (11 žena i 19 muškaraca), starosti od 21 do 83 godine života (prosečna starost 57,07 godina) koji su umrli bez dijagnostikovanih neuroloških oboljenja. Materijal je skupljan u Službi za patološku anatomiju Opšte bolnice u Doboju i u Zavodu za patologiju Kliničkog centra u Banjaluci. Uobičajenom obdukcijom tehnikom mozgovu su vađeni iz kranijalne duplje, a zatim potapani u 10% rastvor formalina, gde su fiksirani.

Za određivanje kvantitativnih karakteristika vaskularne mreže jedara okulogirnih živaca koristili smo stereološke metode. Stereologija je trodimenzionalno tumačenje ravnih površina, preseka, pomoću kriterijuma geometrijske verovatnoće. To je multidisciplinarni pristup kojim se iz dvodimenzionalnih preseka nekog tela kvantitativno, trodimenzionalno procenjuje njegova unutrašnja građa. Glavni ciljevi su da se iz preseka odrede trodimenzionalni oblici, zapremine i zapreminski odnosi, površine i površinsko-zapreminski odnosi, veličina raspodele čestica, broj čestica u jedinici zapremine i dužine zakrivljenih linearnih elemenata [16].

Za izvođenje kvantitativne analize potrebno je napraviti histološke preparate ispitivanih struktura. Da bi se došlo do uzoraka jedara okulogirnih živaca bilo je neophodno odvojiti moždano stablo od prednjeg mozga, presecanjem moždanih masa u nivou zadnje ivice bradavičastih tijela (*corpora mamillaria hypothalami*) i malog mozga, presecanjem krakova malog mozga (*pedunculus cerebellaris superior, medius et inferior*).

Nakon fiksacije, moždana stabla su rezana u tri stratuma u transferzalnoj ravni (debljine 3 mm – stratificirano uzorčenje), i to prema kaudalno od nivoa:

1. sredine gornjih kvržica mezencefalona (*nc. n. oculomotorii principalis*),
2. kaudalne granice gornjih kolikula mezencefalona (*nc. n. trochlearis*) i
3. donje ivice facijalnih kvržica (*nc. n. abducentis*) [7].

Od dobijenih stratuma pravljene su semiserijski rezovi (za *nc. n. oculomotorii principalis* i *nc. n. abducentis* – 5, 10, ..., 100; za *nc. n. trochlearis* – 5, 10, ..., 120), debljine 0,3 μm, koji su bojani Mallory metodom. Referentni prostor našeg istraživanja u svim slučajevima bila su jedra okulogirnih nerava, a proučavana faza krvni sudovi.

Fotografije objekata istraživanja su slikane pomoću kamere Leica EC3 (*Leica Microsystems CMS GmbH, Wetzlar, Germany*), RGB formata, 24-bitne, rezolucije 2 048 x 1 536 piksela, pri povećanju 400 x svetlosnog mikroskopa Leica DM 1000 (*Leica Microsystems CMS GmbH, Wetzlar, Germany*). Pri odabiranju uzoraka korišćeno je svako drugo polje, a veličina uzoraka, tj. potreban broj merenja za svako jedro i za svaki parametar određivan je prema De Hoffovoj formuli [17]:

$$n = (200/y \cdot s/\bar{x})^2$$

(n – broj polja koje treba analizirati;  $\bar{x}$  – aritmetička sredina orijentacijskog uzorka; s – standardna devijacija orijentacijskog uzorka; y – dopušteno odstupanje od rezultata aritmetičke sredine).

Za kvantitativnu analizu korišćen je softver *ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda, USA)*, verzija 1.42 e. Pre izvođenja analize urađena je spacijalna kalibracija pomoću objektnog mikrometra, a potom su određeni parametri testnog sistema A 100 na osnovu kojih je, uz pomoć opcije *grid* formiran mrežasti test sistem A 100 (**Tabela 1**).

$$L_t = P_t \cdot d \cdot 2 \quad A_t = P_t \cdot d^2$$

**Tabela 1.** Osnovni parametri testnog sistema A 100

**Table 1.** Basic parameters of test system A 100

Parametar testnog sistema <i>Test system variable</i>	Vrednost za objektiv 40x <i>Value for 40x magnification of objective</i>
P <sub>t</sub>	100
D	0,020386 mm
L <sub>t</sub>	4,0772 mm <sub>2</sub>
A <sub>t</sub>	0,04156 mm

(P<sub>t</sub> – broj tačaka testnog sistema; d – dužina jedne linije testnog sistema; L<sub>t</sub> – dužina testnih linija; A<sub>t</sub> – površina testnog područja)

(P<sub>t</sub> – number of points of the test system; d – length of one line of test system; L<sub>t</sub> – length of test lines; A<sub>t</sub> – surface of test area)

Nakon postavljanja mrežastog testnog sistema, slika je analizirana uz pomoć alatke za brojanje ćelija (*cell counter*). Za kvantitativnu analizu krvnih sudova korišćeni su sledeći stereološki parametri: volumenska, površinska i dužinska gustina. Za pomenuta ispitivanja upotrebljene su konvencionalne stereološke procedure [18-20]. Broj ispitanih testnih polja za svaku ispitivanu strukturu prikazan je u **Tabeli 2**.

**Tabela 2.** Broj ispitanih testnih polja za svaku ispitivanu strukturu

**Table 2.** Number of analyzed test areas for each analyzed structure

<i>Nucleus nervi oculomotorii principalis</i> <i>Principal oculomotor nucleus</i>	2 060
<i>Nucleus nervi trochlearis/Trochlear nucleus</i>	2 354
<i>Nucleus nervi abducentis/Abducentis nucleus</i>	2 080

Za izračunavanje volumenske gustine (V<sub>v</sub>), koja pokazuje koliki deo ukupnog prostora pripada proučavanoj fazi, korišćena je sledeća formula [17]:

$$V_v = P_f/P_t \text{ (mm}^0\text{)}$$

(P<sub>f</sub> – broj pogodaka testnih tačaka koje padaju na proučavanu fazu; P<sub>t</sub> – ukupan broj tačaka unutar testnog sistema A 100).

Drugi ispitivani parametar, površinska gustina (S<sub>v</sub>), ukazuje kolika je veličina neke određene unutrašnje ili spoljašnje površine u jedinici zapremine. Određivana je na osnovu formule [16,17]:

$$S_v = 2xI_f/L_t \text{ (mm}^{-1}\text{)}$$

(I<sub>f</sub> – broj preseka ocrta ispitivane faze sa testnim linijama; L<sub>t</sub> – ukupna dužina testnih linija).

Dužinska gustina (L<sub>v</sub>) je relativna stereološka veličina koja obaveštava o dužini određene krive u jedinici zapremine. Njena vrednost je određivana prema formuli [16,17]:

$$L_v = 2 \times Q_f/A_t \text{ (mm}^{-2}\text{)}$$



(Qf – broj probodišta ispitivane strukture na testnom arealu; At – površina testnog areala)

Statistička analiza dobijenih rezultata urađena je pomoću softvera SPSS (SPSS Inc, Chicago, USA), verzija 16.0. Upotrebom Studentovog t-testa poredili smo međusobno stereološke parametre krvnih sudova jedara okulogirnih živaca. Statistička značajnost ispitivana je za nivo značajnosti razlike od 5%.

## Rezultati

Volumenska gustina krvnih sudova jedara okulogirnih živaca bila je najveća kod *nc. n. oculomotorii principalis*, potom kod *nc. n. abducentis*, dok je najmanja bila kod *nc. n. trochlearis* (Tabela 3).

**Tabela 3.** Vrednosti volumenske gustine (Vv) krvnih sudova jedara okulogirnih živaca

**Table 3.** Values of volume density (Vv) of blood vessels of oculogyric nerve nuclei

Jedro/Nucleus	Vrednost Vv/Vv value $\bar{X} \pm SE$ (mm <sup>0</sup> )
<i>Nc. n. oculomotorii principalis</i> Principal oculomotor nucleus	0,0307±0,0014
<i>Nc. n. trochlearis/Trochlear nucleus</i>	0,0240±0,0011
<i>Nc. n. abducentis/Abducens nucleus</i>	0,0291±0,0014

Statistički značajna razlika ( $p < 0,05$ ) u volumenskoj gustini krvnih sudova postojala je između *nc. n. oculomotorii principalis* i *nc. n. trochlearis*, kao i između *nc. n. trochlearis* i *nc. n. abducentis*.

Slično volumenskoj, površinska gustina krvnih sudova je najviše vrednosti imala kod *nc. n. oculomotorii principalis*, nešto niže kod *nc. n. abducentis*, dok su najniže vrednosti zabeležene za krvne sudove *nc. n. trochlearis* (Tabela 4).

**Tabela 4.** Vrednosti površinske gustine (Sv) krvnih sudova jedara okulogirnih nerava

**Table 4.** Values of surface density (Sv) of blood vessels of oculogyric nerve nuclei

Jedro/Nucleus	Vrednost Sv/Sv value $\bar{X} \pm SE$ (mm <sup>-1</sup> )
<i>Nc. n. oculomotorii principalis</i> Principal oculomotor nucleus	8,3513±0,2003
<i>Nc. n. trochlearis/Trochlear nucleus</i>	7,2718±0,0952
<i>Nc. n. abducentis/Abducens nucleus</i>	8,3503±0,2858

Statistički značajna razlika ( $p < 0,05$ ) u površinskoj gustini krvnih sudova postojala je između *nc. n. oculomotorii principalis* i *nc. n. trochlearis*, odnosno između *nc. n. trochlearis* i *nc. n. abducentis*.

Treći određivani parametar krvnih sudova jedara okulogirnih živaca, dužinska gustina, najveću vrednost imala je kod *nc. n. abducentis*, nešto manja vrednost bila je kod *nc. n. oculomotorii principalis*, dok je najmanja vrednost zabeležena kod krvnih sudova *nc. n. trochlearis* (Tabela 5).

Studentov t-test pokazao je da nema statistički značajne razlike ( $p > 0,05$ ) u dužinskoj gustini krvnih sudova jedara okulogirnih živaca.

**Tabela 5.** Vrednosti dužinske gustine (Lv) krvnih sudova jedara okulogirnih živaca

**Table 5.** Values of length density (Lv) of blood vessels of oculogyric nerve nuclei

Jedro/Nucleus	Vrednost Lv/Lv value $\bar{X} \pm SE$ (mm <sup>-2</sup> )
<i>Nc. n. oculomotorii principalis</i> Principal oculomotor nucleus	359,8020±8,4790
<i>Nc. n. trochlearis/Trochlear nucleus</i>	353,9710±17,2159
<i>Nc. n. abducentis/Abducens nucleus</i>	368,9511±14,2381

## Diskusija

Promene na krvnim sudovima mozga i njihove posledice široko su rasprostranjene [21,22]. Zbog kompleksnosti i učestalosti simptoma u slučaju vaskularnih lezija jedara okulogirnih živaca [8-13,23-28], cilj ovog rada bio da je utvrdimo kvantitativne karakteristike vaskularne mreže ovih jedara. Dobijene vrednosti stereoloških parametara vaskularne mreže ispitivanih struktura poredili smo međusobno da bismo istakli sličnosti, ali i prikazali eventualne razlike među jedrima okulogirnih živaca. U ovom istraživanju korišćeni su preparati bojani Mallory metodom, koja boji zid krvnih sudova i na ovaj način su stereološki parametri vaskularne mreže određivani na lumen i zid krvnog suda, čime smo pokušali izbeći uticaj eventualnih aterosklerotskih promena intimalne strane zida krvnog suda i eliminisati uticaj starosnih promena. Poređenjem vrednosti stereoloških parametara vaskularne mreže jedara okulogirnih živaca vidimo da su krvni sudovi *nc. n. oculomotorii principalis* nešto većeg kalibra u odnosu na krvne sudove *nc. n. abducentis*, dok *nc. n. trochlearis* vaskularizuju sudovi manje gustine i manjeg kalibra. Na osnovu ovih rezultata, zaključujemo da je najveće vaskularno korito ima *nc. n. oculomotorii principalis*, nešto manje *nc. n. abducentis*, a najmanje *nc. n. trochlearis*. Ovakvi rezultati potvrđuju navode Duvernoya [1] koji je, prema opadajućoj gustini vaskularizacije, ova tri jedra kategorisao na isti način. Češća zahvaćenost *nc. n. abducentis* u slučaju prvog ishemijskog udara [29] mogla bi da se objasni činjenicom da ovo jedro pripada grupi najgušće vaskularizovanih struktura donjeg nivoa pontinog tegmentuma i da su anteromedijalne arterije (koje ga najvećim delom vaskularizuju) vijugavog toka, dok se grane arterija koje ishranjuju ostala dva jedra okulogirnih živaca pružaju ascendentno gotovo pravolinijski [1]. Ovo potvrđuju i dobijene vrednosti dužinske gustine krvnih sudova jedara okulogirnih živaca.

Govoreći o vaskularnoj arhitekturi u donjem delu tegmentuma *mesencephalon*-a, Duvernoy [1] navodi da su najgušće vaskularizovane strukture *nc. n. oculomotorii principalis*, *nc. n. trochlearis* i *substantia nigra*. Rezultati naših prethodnih istraživanja [30] pokazuju da volumenska gustina vaskularne mreže *substantiae nigrae* iznosi 0,02778 mm<sup>0</sup>, a površinska gustina 14,5607 mm<sup>-1</sup>, što potvrđuje Duvernoyevu tvrdnju, ali i ukazuje na to da supstanciju nigru va-



skularizuje manji broj većih krvnih sudova. Isti autor [1] navodi i da je kapilarna mreža *nc. n. oculomotorii principalis* gušća nego kod *nc. n. trochlearis*, što su rezultati ovog istraživanja i potvrdili.

Analiza gustine vaskularne mreže *gyrus-a precentralis-a* [31] pokazala je da je prosečna vrednost volumenske gustine  $0,037938 \text{ mm}^0$ , a prosečna vrednost površinske gustine  $21,756 \text{ mm}^{-1}$ , što ukazuje na to da je vaskularno korito *gyrus-a precentralis-a* veće od onog u jedrima okulogirnih živaca. Rezultati procuavanja vaskularizacije vestibulokohlearnih jedara [32] pokazuju da volumenska gustina vaskularne mreže vestibularnog jedarnog kompleksa iznosi  $0,02611 \text{ mm}^0$ , površinska gustina  $10,13731 \text{ mm}^{-1}$  i dužinska gustina  $469,17509 \text{ mm}^{-2}$ , dok je vrednost volumenske gustine vaskularne mreže kohlearnih jedara  $0,02650 \text{ mm}^0$ , površinske gustine  $8,00315 \text{ mm}^{-1}$  i dužinske gustine  $231,11087 \text{ mm}^{-2}$ . U poređenju sa parametrima vaskularne mreže jedara okulogirnih živaca, vidimo da *nc. n. oculomotorii principalis* i *nc. n. abducentis* imaju veću vrednost volumenske gustine u odnosu na vestibularna i kohlearna jedra, ali da vestibularna jedra imaju značajno veću površinsku i dužinsku gustinu. Kod kohlearnih jedara samo vrednost

površinske gustine približno odgovara vrednosti istog parametra kod *nc. n. oculomotorii principalis* i *nc. n. abducentis*. Navedeno ukazuje na to da *nc. n. oculomotorii principalis* i *nucleus nervi abducentis* vaskularizuje manji broj većih krvnih sudova u odnosu na sudove vestibularnih jedara, dok su krvni sudovi kohlearnih jedara manji po broju i dimenzijama.

### Zaključak

Kvantitativna analiza krvnih sudova jedara okulogirnih živaca je pokazala da nema razlike u veličini vaskularnog korita *nc. n. oculomotorii principalis* i *nc. n. abducentis* i da su njihovi krvni sudovi sličnih dimenzija i približno istog obrasca arborizacije. S obzirom na značajnu razliku u veličini vaskularnog korita između *nc. n. oculomotorii principalis* i *nc. n. trochlearis*, odnosno između *nc. n. trochlearis* i *nc. n. abducentis*, zaključujemo da su krvni sudovi *nc. n. trochlearis* značajno manjih dimenzija i manje gustine. Zbog veličine vaskularnog korita, u krvnim sudovima *nc. n. oculomotorii principalis* i *nc. n. abducentis* protok krvi je sporiji i češća je posledična staza i infarkcija.

### Literatura

- Duvernoy HM. Human brain stem vessels. 2nd ed. New York: Springer; 2003. p. 42-3, 147-9.
- Marinković S, Milisavljević M, Antunović V. Arterije mozga i kičmene moždine. Beograd: Bit inženjering; 2001. str. 55-7.
- Barton JJS. Neuroophthalmology III: eye movements. In: Joynt R, Griggs R, eds. Baker's clinical neurology on CD-ROM. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002.
- Arslan O. Neuroanatomical basis of clinical neurology. New York: The Parthenon Publishing Group Inc; 2001. p. 62.
- Pearse MP. The posterior cerebral artery. In: Pearse MP, ed. Practical neuroangiography. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 228.
- Makki AA, Newman NJ. A trochlear stroke. Neurology 2005;55:65.
- Haines DE. Neuroanatomy: an atlas of structures, sections and systems. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 130-1.
- Sargent JC. Nuclear and infranuclear ocular motility disorders. In: Miller NR, Newman NJ, eds. Walsh & Hoyt's clinical neuro-ophthalmology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 973-1016.
- Thomke F. Brainstem diseases causing isolated ocular motor nerve palsies. Neuroophthalmology 2002;28(2):53-67.
- Kumral E, Bayulkem G, Akyol A, Yuntun N, Sirin H, Sagduyu A. Mesencephalic and associated posterior circulation infarcts. Stroke 2002;33(9):2224-31.
- Isikay CT, Yucesan C, Yucemen N, Culcuoglu A, Mutluer N. Isolated nuclear oculomotor nerve syndrome due to mesencephalic hematoma. Acta Neurol Belg 2000;100:248-51.
- Hejtmancik JF, Fitz Gibbon EJ, Caruso RC. Extraocular motor nuclei. In: Conn M, ed. Neuroscience in medicine. 3rd ed. Totowa: Humana Press; 2008. p. 556-69.
- Buttner-Ennevr JA, Horn AKE. Reticular formation: eye movements, gaze and blinks. In: Paxinos G, Mai JK, eds. The human nervous system. 2nd ed. San Diego: Elsevier Academic Press; 2004. p. 486.
- Kumral E, Bayulkem G, Evyapan D. Clinical spectrum of pontine infarction: clinical-MRI correlations. J Neurol 2002; 249(12):1659-70.
- Hirose G, Furui K, Yoshioka A, Sakai K. Unilateral conjugate gaze palsy due to a lesion of the abducens nucleus. Clinical and neuroradiological correlations. J Clin Neuroophthalmol 1993;13(1):54-8.
- Gudović R, Matavulj M, Stefanović N, Lozanov-Crvenković Z. Osnovi stereologije. Folia Anat 1994;21/22(2):1-25.
- Kališnik M. Temelji stereologije. Acta Stereologica 1985; 4(1):1-148.
- Bogataj M, Kališnik M. Matematične osnove stereologije. Stereol Jugosl 1978;1:157-68.
- Čepar D. Statistično iz vrednotenje stereoloških meritev z računalnikom. Stereol Jugosl 1978;1:207-30.
- Durst-Živković B. Stereologija u Jugoslaviji. Stereol Jugosl 1980;2:117-27.
- WHO. Global burden of stroke. (Cited 2010 July 22). Available from: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/cvd\\_atlas\\_15\\_burden\\_stroke.pdf](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf).
- Slankamenac P, Stefanović D, Žikić M. Neurologija danas. Med Pregl 2007;60(11-12):629-35.
- Donzelli R, Marinkovic S, Brigante L, Nikodijević I, Maiuri F, De Divitiis O. The oculomotor nuclear complex in humans: microanatomy and clinical significance. Surg Radiol Anat 1998;20(1):7-12.
- Moncayo J, Bogousslavsky J. Vertebro-basilar syndromes causing oculomotor disorders. Curr Opin Neurol 2003;16:45-50.
- Castilo M. Imaging of the upper cranial nerves I. III-VI-II, and the cavernous sinuses. Neuroimag Clin North Am 2004;14(4):579-93.
- Lhermitte F, Pagès M. Abducens nucleus syndrome due to pontine haemorrhage. Cerebrovasc Dis 2006;22:284-5.

27. Thomke F, Gutmann L, Stoeter P, Hopf HC. Cerebrovascular diseases with isolated cranial nerve palsies. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:147-55.

28. Lee SH, Park SW, Kim BC, Kim MK, Cho KH, Kim JS. Isolated trochlear palsy due to midbrain stroke. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112(1):68-71.

29. Burger KM, Tuhim S, Naidich TP. Brainstem vascular stroke anatomy. *Neuroimag Clin North Am* 2005;15:297-324.

30. Krivokuća Z, Bućma T, Gajanin V. Stereologic analysis of vascular net of human brain's substantia nigra. *Folia Anat* 2001;29(1):42.

31. Krivokuća Z, Bućma T, Gajanin V. Quantitative analysis of vascular net of human brain's gyrus precentralis. XII Congress of the Association of Serbia and Montenegro pathologists with international participation. 2006, Palić. *Materia Med* 2006;22(Suppl 1):50.

32. Bućma T. Proučavanje vaskularizacije i histoloških elemenata cisternalnog segmenta vestibulokohlearnog živca i njegovih jedara (doktorska disertacija). Banjaluka, Bosna i Hercegovina: Medicinski fakultet; 2005.

### Summary

#### Introduction

*Nuclei of oculogyric nerves (principal oculomotor nucleus, trochlear nucleus and abducens nucleus) are densely vascularized brainstem structures. The aim of this study was to determine quantitative characteristics of the vascular network of these nuclei.*

#### Material and methods

*The study was done on 30 adult brainstems, both male and female, without diagnosed neurological disturbances. Three-millimetre-thick stratum were taken in transversal plane and cut in 0.3 micrometer semi-serial sections stained with Mallory method. The images of studied nuclei were taken with „Leica” DM 1000 microscope and „Leica” EC3 digital camera under 400x magnification, and analyzed by ImageJ software with A 100 grid. The statistical analysis was performed by Statistical Package for the Social Sciences software with 5% level of significance.*

#### Results

*A statistically significant difference was found in the volume and surface density between principal oculomotor nucleus and troch-*

*lear nucleus, and between trochlear nucleus and abducens nucleus. No difference was found in the length density.*

#### Discussion

*The results of this research match the results of studies on characteristics of vascular network of oculogyric nerve nuclei, while the comparison of vascular networks of these nuclei, substantia nigra, vestibulocochlear nuclei and precentral gyrus illustrates differences in quantitative characteristics of blood vessels in these structures.*

#### Conclusion

*Blood vessels of principal oculomotor nucleus and abducens nucleus have similar dimensions and approximately the same arborization pattern, while vessels of trochlear nucleus have significantly smaller dimensions and density.*

**Key words:** *Oculomotor Nerve + blood supply; Trochlear Nerve + blood supply; Abducens Nerve + blood supply; Brain Stem + blood supply*

Rad je primljen 26. VII 2010.

Prihvaćen za štampu 8. IX 2010.

BIBLID.0025-8105(2011):LXIV:3-4:143-147.

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad  
 Klinika za plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju<sup>1</sup>  
 Zavod za zdravstvenu zaštitu radnika, Novi Sad<sup>2</sup>  
 Opšta bolnica „Dr Radivoj Simonović”, Sombor  
 Urološko odeljenje<sup>3</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
 UDK 616.717.7-001.5-057  
 DOI: 10.2298/MPNS1104148M

## NAJČEŠĆA POVREDA PRILIKOM MAŠINSKE BERBE KUKURUZA – MOGUĆNOST PREVENICIJE

### THE MOST FREQUENT INJURY WITH MECHANICAL CORN PICKER DURING HARVEST – POSSIBILITY OF PREVENTION

Dragan MOMČILOVIĆ<sup>1</sup>, Bela PROKEŠ<sup>2</sup> i Nikola SLAVNIĆ<sup>3</sup>

**Sažetak** – Povrede izazvane poljoprivrednim mašinama predstavljaju izuzetno teške povrede koje ostavljaju trajni invaliditet, čak postoji mogućnost smrtnog ishoda. Cilj rada je da se ukaže na učestalost i karakteristike povređivanja prilikom rada sa beračem kukuruza, te na neophodnost obavljanja obuke za rad na takvim mašinama radi prevencije traumatizma i posledičnih socijalno-ekonomskih gubitaka. Analizirane su 43 povrede šake, nastale pri berbi kukuruza; lečene u periodu 2006-2009. godine. Najčešće su šaku povređivali muškarci, rukovaoci beračem kukuruza; najveći broj povređenih imali su između 21 i 59 godina starosti; najveći broj povreda je nastao u oktobru; preko polovina povreda dogodila se u poslepodnevnim satima. Dominira zdrobljavanje šake, a najčešće su zahvaćeni prsti šake. Prosečna dužina lečenja iznosila je 14,37 dana. Najveći broj pacijenata je bolnički lečen do 14 dana. Podaci o izvršenoj obuci za rad ukazali su da 93,2% povređenih nije završilo nikakvu obuku za rad na mašini, a 37,12% nije koristilo nikakve lične mere zaštite na radu.

**Ključne reči:** Rane i povrede; Zemljoradnja; Sistemi čovek-mašina; Povrede šake; Muško; Odrasli

#### Uvod

Zbog povoljnih prirodnih uslova, klime i zemljišta, poljoprivredna proizvodnja spada u jednu od glavnih privrednih delatnosti u Republici Srbiji i njome se bavi oko 21% stanovništva [1].

Savremena dostignuća poljoprivredne tehnike i opšti napredak društva značajno su poboljšali uslove rada, omogućili bolju iskorišćenost raspoloživog obradivog zemljišta i olakšali rad na njivi.

Ubrzani razvoj opšte tehnike, kao i primena savsivim novih materijala, elektronike i informatičkih tehnologija imala je značajan uticaj na razvoj poljoprivredne tehnike. Ovome treba dodati izuzetne promene u smislu razvoja mehanizacije sa povećanim potencijalima u produkcionom smislu. Mašine velikih zahvata i povećanih tehnoloških brzina kretanja u velikoj meri su povećale produktivnost tehnološke eksploatacije. Pojava visokoproduktivnih mašina je prosto iznuđena, jer se samo u takvim mašinama mogu pojaviti najsavremenija tehničko-tehnološka rešenja. Samo visokoproduktivne mašine imaju dovoljno razloga da imaju visoku nabavnu vrednost, a tada se u njih mogu ugraditi i sva moderna tehnička dostignuća [2-5].

Takve mašine moraju da zadovolje stroge, i iz godine u godinu sve strože, sigurnosne standarde, tako da je i konstrukcija svih potencijalno opasnih mašinskih delova (oštrih, pokretnih) izvedena tako da postoje odgovarajuće zaštitne strukture koje sprečavaju slučajni kontakt rukovaoca i ovih elemenata. Nepažljivo rukovanje mašinama, višecasovan, monoton, tehnologijom i razvojnim procesom biljaka uslovljen rad, dovodi do

zamora rukovaoca mašinom i smanjenja pažnje, što stvara uslove za povređivanje.

Značajan razlog povređivanja je i taj da savremenim mašinskim sistemima veoma često rukuju neobučene osobe, pogotovo u seoskim sredinama, na privatnim gazdinstvima, sa malim zemljišnim fondom, a koje dominiraju u Vojvodini i Srbiji [1].

Ovakva, sve veća, automatizacija i mehanizacija proizvodnog procesa uslovlila je potrebu da se i rukovaoci takvim sistemima obuču za rad na sve složenijim i zahtevnijim poljoprivrednim mašinama.

Povrede koje nastaju u radu sa poljoprivrednim mašinama predstavljaju izuzetno teške povrede koje ostavljaju trajni invaliditet, a mogu se završiti i smrtnim ishodom.

Među najčešćim povredama uzrokovanim poljoprivrednim mašinama jesu povrede šake.

Među poljoprivrednim mašinama kao najčešći izvor povreda šake su berači kukuruza (jednoredni i dvoredni).

Povrede šake pri berbi kukuruza nisu česte u odnosu na ukupne povrede šake, ali imaju specifičan mehanizam nastanka i, kada se dogode, izuzetno su teške.

Mehanizam nastanka povrede je, manje-više, sličan. Prilikom berbe dolazi do zaglavljivanja stabljike kukuruza između valjaka (tzv. uvlakača) kod berača kukuruza. Rukovalac mašinom tada pokuša, što je ključna pogreška, da bez zaustavljanja pogonskog mehanizma, izvuče zaglavljenu stabljiku. Rukovalac zaglavljenu stabljiku obično hvata na udaljenosti od oko pola metra od valjaka. Zbog tehničkih karakteristika samog berača (brzina okretanja valjka) sama šaka, ili delovi rukava radne odeće, veoma često, bi-

vaju zahvaćeni pomenutim valjcima i brzinom od oko 3,5 m/s uvućeni u mehanizam. Ta brzina je tolika da ni radnik sa najizraženijim refleksima nije u mogućnosti da na vreme reaguje. To se dešava jer vreme reakcije, od saznanja da je mašina zahvatila deo šake ili rukava odeće, do pokušaja povlačenja ruke, iznosi za zdravog čoveka oko 0,3 sekunde. Za to vreme stabiljika je prešla put koji se dobija množenjem obimne brzine valjka i vremena, odnosno  $3,5 \text{ m/s} \times 0,3 \text{ s} = 1,05 \text{ metara}$ . Šaka koja je od valjka bila udaljena pola metra biva uvućena za oko 0,15 sekundi, dakle mnogo pre nego što čovek sa normalnim refleksima može uopšte i da reaguje [6].

Povrede šake nastale ovakvim mehanizom su najčešće po principu zdrobljavanja koštanih struktura i teških oštećenja mekih delova šake (mišića, tetivnog aparata, nerava, krvnih sudova i kožnog pokrivača). Karakteriše ih razaranje svih tkivnih struktura, sa čestim defektima tkiva i traumatskim amputacijama delova šake, pod dejstvom snažne mehaničke sile [7,8]. Osim mehaničke sile, kod ovakvih povreda deluje i visoka temperatura nastala trenjem, tako da se radi o udruženoj mehaničkoj i termičkoj povredi [9].

Cilj rada je da se prikazom broja povređenih rukovalaca beračem kukuruza (jednorednim i dvorednim), karakteristika njihovih povreda i primenjenih mera zaštite (izvršene obuke za rad sa mašinom i korišćenja ličnih mera zaštite), ukaže na učestalost povređivanja prilikom rada s tom vrstom poljoprivrednih mašina, te na neophodnost obavljanja obuke za rad na takvim mašinama radi prevencije budućeg traumatizma i posledičnih socijalno-ekonomskih gubitaka.

### Materijal i metode

U radu su analizirane 43 povrede šake, nastale pri berbi kukuruza korišćenjem berača kukuruza, lečenih u periodu 2006-2009. godine na Klinici za plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju Instituta za hirurgiju Kliničkog centra Novi Sad.

U radu su praćeni sledeći podaci: pol povređenih osoba, starosna struktura, sezonski karakter povreda, tip povreda, zahvaćenost delova šake i dužina lečenja u danima.

Prilikom uzimanja podataka o nastanku povrede, posebno su traženi podaci iz radne anamneze (istorije) o obavljenoj obuci za rad na beraču kukuruza, kao i podatak o korišćenim merama lične zaštite na radu.

S obzirom da se gotovo isključivo radilo o individualnim poljoprivrednim proizvođačima – rukovaocima beračem kukuruza, nije bilo moguće dobiti precizne informacije o tehničkoj ispravnosti mašine, kao ni o stanju, konstrukcijom mašine predviđenih, zaštitnih elemenata. U skladu s tim, ovaj podatak nije ni razmatran u radu kao mogući uzrok povreda.

### Rezultati

U pomenutom četvorogodišnjem periodu, najčešće su šaku povređivali rukovaoci beračem kukuruza

muškog pola, njih 38 (88,37%), dok je žena bilo 5 (11,63%).

Analizom starosne strukture utvrđeno je da je najveći broj povređenih – 35 (81,4%), bilo u dobu između 21 i 59 godina starosti, dok je u grupi ispitanika sa preko 60 godina starosti bilo 8 (18,6%) povređenih osoba.

Ovakav tip povreda ima izrazito sezonski karakter i najveći broj povreda nastao je u mesecu oktobru – 28 (65,12%), dok je u septembru bilo 10 povreda, novembru 3 i decembru 2 povrede.

U poslepodnevnim satima dogodilo se 25 (58,14%) povreda.

Po tipu povreda, dominiraju zdrobljavanje šake kod 25 (58,14%) povređenih, otkidanje šake kod 5 (11,63%), povrede samo mekih tkiva šake kod 9 (20,93%) i udružene povrede kod 4 (9,3%) povređena rukovaoca mašinom.

Najčešće su zahvaćeni prsti šake, u 9 (20,93%) slučajeva, šaka (prsti i dlan) u 29 (67,44%), ručni zglob u 1 (2,33%) i podlaktica u 4 (9,3%) slučajeva.

Konačno zbrinjavanje povređene šake obavljeno je samo jednim operativnim zahvatom kod 40 (93,02%) povređenih i sa dva operativna zahvata kod 3 (6,98%) povređena radnika.

Prosečna dužina lečenja iznosila je 14,37 dana, a najveći broj pacijenata je bolnički lečen do 14 dana, čak njih 40 (93,02%).

Podaci o izvršenoj obuci za rad na beraču kukuruza i korišćenju mera i sredstava zaštite na radu ukazali su da 93,2% povređenih nije završilo nikakvu obuku za rad na mašini, a 37,12% nije koristilo nikakve mere zaštite na radu.

### Diskusija

Povrede šake nastale pri berbi kukuruza, u posmatranom četvorogodišnjem periodu (2006-2009. godine), na teritoriji koja gravitira Kliničkom centru Vojvodine, događale su se prosečno 10,75 puta godišnje, što je znatno manje nego što je utvrđeno u jednom ranijem istraživanju istih autora [10], kada je utvrđeno da je šaku, radeći na beraču kukuruza, povređivalo u proseku 17 rukovalaca te mašine tokom godine. Interesantno je, ovom prilikom, spomenuti da je na istoj klinici, u ranijem petogodišnjem periodu (1986-1990. godine), lečeno 104 povrede šake nastale prilikom obavljanja bilo kojih poljoprivrednih radova [9]. To je činilo prosečno 20,8 povreda šake godišnje. Ukoliko se ovi brojevi međusobno uporede, uočava se činjenica da se najveći broj povreda šake kod poljoprivrednih radova događa kao posledica rada na beraču kukuruza.

Iako se broj povreda šake beračem kukuruza u periodu 2006-2009. godine izrazito smanjio u odnosu na prethodni period, specifičan način nastanka ovakvih povreda, njihova obimnost i težina, manji ili veći stepen trajnog invaliditeta kao posledice, ukazuje na potrebu da se ovakvim povredama mora pristupiti na odgovarajući način.

Izuzetan značaj ovakvih povreda se ogleda i u činjenici da je najveći broj povređenih iz grupe radno aktivnog stanovništva (21-59 godina), što, uz predočenu



obimnost i težinu povrede, zahteva duže odsustvovanje sa posla, a kao posledicu, ovakve povrede najčešće ostavljaju trajni invaliditet, manje ili više izražen.

Važno je napomenuti da je broj operativnih zahvata, potrebnih za konačno lečenje povrede, prilikom bolničkog lečenja povređenih smanjen u odnosu na podatke iznete u ranijim istraživanjima nekih autora [9-11]. Smanjenje broja operativnih zahvata proističe iz izmenjenih stavova hirurške doktrine, odnosno pristupa povredi. Princip da se primenjuje energičniji i radikalniji pristup primarnoj obradi povređenog ekstremiteta smanjuje mogućnost pojave postoperativnih komplikacija (odumiranja tkiva i infekcije), koje mogu dovesti do potrebe za daljim operativnim zahvatima. Takođe, ovakvim pristupom znatno je smanjena prosečna dužina bolničkog lečenja, u odnosu na rezultate date u prethodnim istraživanjima [7].

U rezultatima je istaknuto da je utvrđeno da čak 93,2% povređenih nije prošlo nikakvu obuku za rad na beraču kukuruza, što predstavlja neznatno smanjenje broja neobučanih radnika za rad na ovoj mašini, u odnosu na ranija istraživanja, kada je zabeležen podatak da 96,40% radnika nije prošlo obuku [10].

Od povređenih radnika, praćenih u ovom radu, njih 37,12% reklo je da tokom rada nije koristilo nikakve mere lične zaštite, što je, međutim, znatno manje nego u prethodnom istraživanju istih autora, kada je čak 63,30% povređenih izjavilo da nisu koristili nikakve mere lične zaštite na radu [10].

Iz prethodne rasprave može se zaključiti da su povrede šake pri berbi kukuruza rezultat delovanja snažnih mehaničkih sila; izrazito su teške po karakteru i obimne

po zahvaćenim delovima šake, a kao posledicu često imaju izražen trajni invaliditet. Mada je u poslednje četiri godine zabeležen pad broja povreda šaka kod ručnovalaca beračem kukuruza, i dalje je srazmerno veliki broj povređenih, kao i karakter takvih povreda, te sezonska distribucija ovakvih povreda ukazuje na potrebu preventivnog delovanja kod poljoprivrednika, pogotovo onih van poljoprivrednih radnih organizacija. Ovo treba sprovesti pre svega putem sredstava javnog informisanja, ali i organizovanjem stručnih predavanja i tribina u mestima prebivanja takvih poljoprivrednika. Veoma korisno bi bilo, mada je to teško izvodljivo, obavezati prodavca mašine da pre njene isporuke obavi makar minimalnu obuku budućeg korisnika, o čemu će postojati odgovarajući zapis. Kod poljoprivrednih radnika zaposlenih u poljoprivrednim radnim organizacijama obuka za rad na beračima kukuruza, ali i ostalom poljoprivrednom mehanizacijom, trebalo bi da se sprovedi redovno, kako to, pored ostalog, zahteva i Zakon o bezbednosti i zdravlju na radu [12]. Takođe je potrebno veće angažovanje zdravstvene službe u poljoprivrednim regionima na zdravstvenom prosvetavanju poljoprivrednika, odnosno njihovog upoznavanja sa uzrocima i posledicama ovakvog tipa povreda. Broj ovakvih povreda šake dalje se može smanjiti primenom sve savremenijih konstrukcionih rešenja na poljoprivrednim mašinama, njihovim redovnim održavanjem i korišćenjem isključivo za namene za koje su konstruisane i proizvedene. Izuzetno je važno i da se bezbedonosne konstrukcije strukture ne uklanjaju radi navodnog „lakšeg” i efikasnijeg rada.

## Literatura

1. Nikolić J, Janjić Z. Povreda šake u radu sa beračem kukuruza. Traktori i pogonske mašine 2008;13(3):64-71.
2. Furman T, Nikolić R, Gligorić R, Savin LR, Tomić M. Održavanje, remont i prodaja poljoprivredne tehnike. Traktori i pogonske mašine 2000;5(2):7-14.
3. Malinović N, Mehandžić R. Stanje i potrebe mehanizacije u proizvodnji kukuruza. Savrem Poljopr Teh 2001;27(1-2):33-42.
4. Turan J, Lazić V. Maseni učinak kombajna u žetvi pšenice i kukuruza. Savrem Poljopr Teh 2002;28(3-4):61-9.
5. Malinović N, Mehandžić R. Mehanizacija za profitabilnu poljoprivrednu proizvodnju. Savrem Poljopr Teh 2006;32(3-4):132-42.
6. Tešić M, Momčilović D, Veselinov B. Ko je kriv za povredjene i amputirane prste i šake. Traktori i pogonske mašine 1999;4(2):224-30.
7. Nikolić J, Janjić Z. Specifičnosti poljoprivrednog traumatizma šake. Vojnosanit Pregl 2009;66(10):802-6.
8. Del-Piñal F. Severe mutilating injuries to the hand: guidelines for organizing the chaos. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2007;60(7):816-27.
9. Momčilović D. Karakteristika povreda šake poljoprivrednika i mogućnosti savremenog hirurškog lečenja (magistarski rad). Novi Sad: Medicinski fakultet; 1999.
10. Momčilović D, Prokeš B, Janjić Z. Povrede šake nastale beračem za kukuruz. Med Pregl 2005;58(9-10):479-82.
11. Pisarev-Šoć M, Bogdanov B, Obradović S, Obradović M. Rekonstruktivni zahvati u povređenih poljoprivrednika. Beograd: SANU; 1986. str. 339-42.
12. Zakon o bezbednosti i zdravlju na radu. Služ Glas Repub Srb 2005;(101).

## Summary

### Introduction

*Inappropriate machine operating, long work hours and decreased concentration of machine operators create conditions for getting injured. A corn picker is the most often cause of hand injuries among agricultural machineries.*

### Material and methods

*The study included 43 persons with hand injuries during corn harvest, treated in the four-year period (2006-2009).*

*The study subjects were analysed by sex, age, season, type of injury, affected parts of the hands, length of treatment and data on being trained to work with the corn picker.*

### Results

*In the observed period hand injuries caused by a corn picker occurred 10.75 times a year on average on the territory gravitating to the Clinical Centre of Vojvodina. The most frequent hand injuries were recorded in male operators, most of them aged 21-59, and the greatest number of injuries happened in October.*



*According to the type, crushing of hand was the dominant type of injury. Fingers of hand were most frequently grabbed. The average duration of treatment was 14.37 days, and the majority of patients were treated in hospital up to 14 days.*

**Discussion and Conclusion**

*The average occurrence of hand injuries reported in this paper is significantly lower than it was reported in one study conduc-*

*ted earlier. The data regarding training to operate the respective machinery indicate that 93.2% of the injured have not been trained appropriately, and 37.12% did not have any personal protective devices. Training of farmers to operate agricultural machinery should be carried out continually in future, as it has been regulated by the Law on Safety at Work and Health.*

**Key words:** *Wounds and Injuries; Agriculture; Man-Machine Systems; Hand Injuries; Male; Adult*

Rad je primljen 20. IV 2010.

Prihvaćen za štampu 26. IV 2010.

BIBLID.0025-8105;(2011);LXIV:3-4:148-151.

Clinical Centre Banjaluka, Bosnia and Herzegovina  
 Department of Neurology<sup>1</sup>  
 Clinical Centre Vojvodina, Novi Sad  
 Institute of Neurology<sup>2</sup>

Originalni naučni rad  
 Original study  
 UDK 616.892.3-005  
 DOI: 10.2298/MPNS1104152R

## VASCULAR DEMENTIA: CLINICAL AND NEURORADIOLOGICAL CORRELATION

### VASKULARNA DEMENCIJA – KLINIČKA I NEURORADIOLOŠKA KORELACIJA

Duško RAČIĆ<sup>1</sup>, Petar SLANKAMENAC<sup>2</sup>, Zoran VUJKOVIĆ<sup>1</sup>, Siniša MILJKOVIĆ<sup>1</sup>,  
 Vlado ĐAJIĆ<sup>1</sup> and Aleksandra DOMINOVIĆ KOVAČEVIĆ<sup>1</sup>

**Summary** – All stroke patients admitted to Banjaluka Clinical Centre during one year were evaluated by the standard protocol during the hospitalization and three months after the stroke. It included clinical, functional and neuropsychological examination and neuroimaging. Dementia was diagnosed according to the criteria of National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences. Demographic and clinical variables were examined. After the exclusion of the patients who died (n=139) and those who refused to be interviewed during the 3-month follow up (n=52) and those with pre-stroke dementia (n=22), a total of 273 (58.8%) patients underwent neuropsychological examination 3 months after the stroke. Forty-nine (19.52%) of them met the criteria for vascular dementia. The predictors of vascular dementia were age, atrial fibrillation, cognitive and functional impairment on admission and functional outcome, subcortical lacunar infarctions, leukoaraiosis, multiple and bilateral brain lesions. Dementia is frequent after stroke and it cannot be determined by a single factor. A combination of several factors increases the critical threshold for cognitive decline.

**Key words:** Dementia, Vascular; Cognition Disorders; Personality Disorders; Quality of Life; Stroke; Neuropsychological Tests

### Introduction

Vascular dementia (VaD) is an acquired decline in cognitive, emotional skills and/or disorder caused by vascular factors, pronounced enough to interfere with daily functioning and quality of life [1].

VaD is the second most frequent of dementias in Western Europe and the United States [2]. The prevalence in the general population over 65 years of age is estimated to be about 1.6%, a meta-analysis of European studies showed the incidence of 17.6% [3]. In Japan, Russia, Finland, Venezuela and other countries VaD is the most common dementia.

Vascular changes, such as lesions of the white mass, are often present in almost all other types of dementia; therefore, they are probably the leading cause of cognitive dysfunction [4]. Vascular causes of dementia are ischemia, haemorrhage, and anoxia. The diagnostic procedure must confirm the existence of dementia, vascular factors and their causal relationship [5]. A special problem occurs later in life when a large number of people develop both dementia and vascular disorders. Hence, various diagnostic criteria have been designed in order to differentiate VaD successfully, and the most widely used today are National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN) criteria [6].

### Material and methods

The prospective study included all patients treated for stroke during one-year-period at the Clinic of Neurology of the Clinical Centre of Banja Luka. The diagnosis of stroke was based on the rapid development of focal signs of brain damage lasting for more 24 ho-

urs and on additional diagnostic tests, including computed tomography and magnetic resonance of the head.

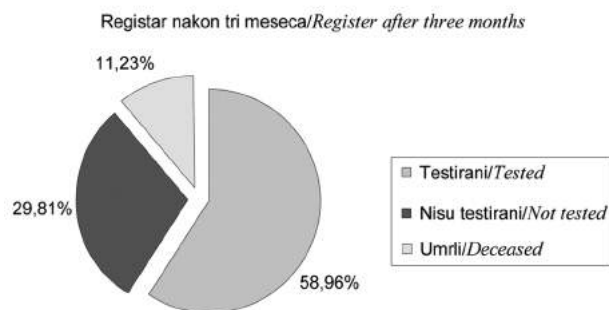
During the first hospitalization all patients were entered into the corresponding register in Microsoft Access; the file for each patient included demographic data, previous diseases and habits, previous cognitive status (measured by Blased Dementia Scale), clinical, functional and cognitive status on admission, which were measured by National Institute of Health National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NIH-NINDS), score Mini Mental State Examination Score (MMSE), and Hachinski Ischemic Score (HIS), type of stroke (TOAST classification-The Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment criteria) and functional status at discharge (measured by the Barthel index). Three months later, the surviving patients were subjected to neuropsychological testing according to the protocol standardized for our population and the diagnosis of vascular dementia was made according to the NINDS-AIREN criteria. All data were statistically processed by appropriate statistical tests in Microsoft Excel.

### Results

In the follow-up period, out of 463 patients, who had been treated at our Clinic with the diagnosis of stroke, 138 (29.8%) died and 325 (70.2%) survived. Out of the total number of the surviving patients, 273 (84% of survivors or 58.8% of the total number) were tested after three months. Fifty-two patients (16% of survivors, or 11.21% of the total number) were not tested either due to not responding to be tested or due to having severe aphasia after stroke (**Figure 1**).

**Abbreviations**

- VaD – vascular dementia
- NINDS-AIREN – National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences
- MMSE – Mini Mental State Examination Score
- HIS – Hachinski Ischemic Score
- NIH-NINDS – National Institute of Health National Institute of Neurological Disorders and Stroke



**Fig. 1.** Register at the end of the follow-up period  
*Slika 1.* Registar na kraju perioda praćenja

Out of of 273 patients tested, 22 (8.05%) were demented before the stroke (Blased Dementia Scale >= 2.5) and they were excluded from further analysis.

*Analysis of the tested patients*

Out of the remaining 251 patients, 49 (19.52%) patients met the criteria for vascular dementia three months after the stroke and, according to the results of neuropsychological testing, all patients were divided into two groups: group I - demented patients (n = 49; 19.52%) and group II - non-demented patients (n = 202; 80.48%) (**Table 1**).

**Table 1.** Demented vs. non-demented patients

**Tabela 1.** Odnos dementnih i nedementnih bolesnika

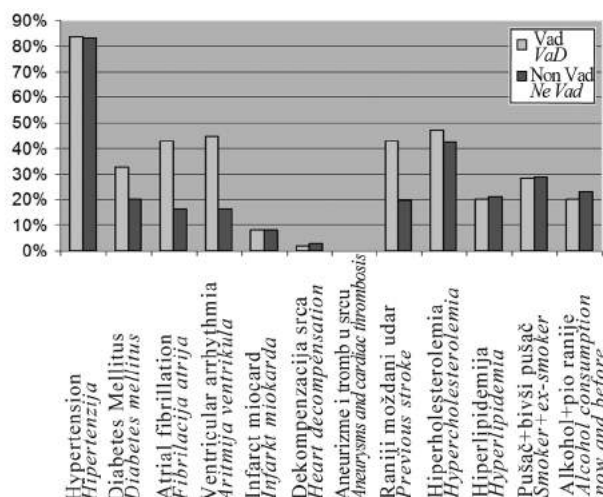
Vascular dementia <i>Vaskularna demencija</i>	Case Processing/Obrada slučajeva			
	Cases/Slučajevi			Total/Ukupno
	Valid/Ispravni	Missing/Nedostajući	Total/Ukupno	
No/Ne	202	0	202	80,48%
Yes/Da	49	0	49	19,52%

*Analysis of vascular risk factors*

The demented patients had a statistically significant presence of both atrial fibrillation and ventricular arrhythmias (p<0.01) and previous stroke (p<0.05) compared with the non-demented patients. There were no statistically significant differences observed in other vascular risk factors (hypertension, diabetes, previous myocardial infarction, heart decompensation, hypercholesterolemia, hyperlipidemia, cigarette smoking and alcohol consumption) between the two groups of patients (**Figure 2**).

*Type of stroke*

Among the demented patients, 89.8% (n=44) had ischemic and 10.2% (n=5) hemorrhagic stroke in contrast to 88.1% (n=178) of ischemic and 11.9% (n=24) he-

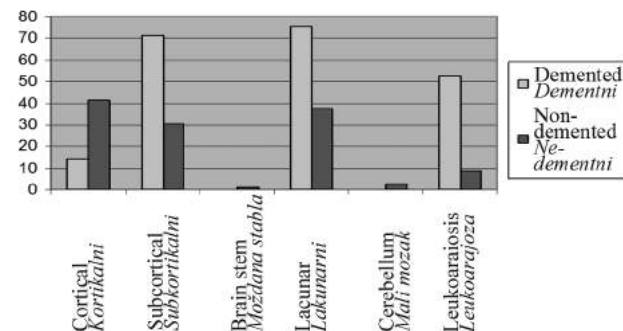


**Fig. 2.** Vascular risk factors  
*Slika 2.* Vaskularni faktori rizika

morrhagic stroke among the non-demented patients. There was no statistically significant difference in this parameter between the two groups of patients (p>0.05).

*Subtypes of ischemic stroke*

Subcortical and lacunar infarctions with leukoaraiosis were significantly more highly represented in the demented patients, whereas cortical stroke was more frequent in the non-demented patients (**Figure 3**).



**Fig. 3.** Ischemic stroke subtypes  
*Slika 3.* Podtipovi ishemijskog moždanog udara

The percentage, i.e. the number of multiple and individual lesions in the demented patients was 77.2% (n=32) and 27.3% (n=12), respectively; whereas these figures for the non-demented patients were 38.8% (n=69) and 61.2% (n=109), respectively. A statistically significant difference was demonstrated in the presence of multiple lesions in the demented patients (p<0.01).

A statistically significant difference was demonstrated in the presence of bilateral lesions in the demented patients (p<0.01).

*The functional status of demented and non-demented patients on admission*

The mean value of the NIH-NINDS scores in the demented patients was 16.61 with SD ± 8.33 and the confidence interval from 14.22 to 19.01.

The mean value of the NIH-NINDS scores in the non-demented patients was 11.93 with  $SD\pm 6.37$  and confidence interval from 11.05 to 12.81. A statistically significant difference was demonstrated in the NIH-NINDS scores between the demented and the non-demented patients ( $t=4.330$ ,  $p<0.01$ ).

#### *The cognitive status on admission*

The mean value of MMSE scores in the demented patients was 15.51 with  $SD\pm 6.05$  and the confidence interval from 13.77 to 17.25.

The mean value of MMSE scores in the non-demented patients was 25.98 with  $SD\pm 7.47$  and the confidence interval from 24.94 to 27.01. A statistically significant difference was demonstrated in the MMSE scores between the demented and non-demented patients ( $t=9.109$ ,  $p<0.01$ ).

#### *The functional status at discharge*

The mean value of the Barthel index in the demented patients was 71.63 with  $SD\pm 19.67$  and the confidence interval from 65.98 to 77.28.

The mean value of the Barthel index in non-demented patients was 88.66 with  $SD\pm 12.65$  and the confidence interval from 86.91 to 90.42. A statistically significant difference was demonstrated in the Barthel Index between the demented and non-demented patients ( $t=7.491$ ,  $p<0.01$ ).

### **Discussion**

This study presented a large series of patients with non-selected stroke who had been treated at a tertiary level referent health institution located in an urban region without an alternative health centre in which such patients could be managed. The proximity of a hospital as well as the absence of economic constraints in the treatment of these patients exclude an error in the process of sampling. In order to avoid further possible errors in the analysis, all patients were prospectively registered, without excluding hemorrhagic or recurrent stroke. The NINDS-AIREN research criteria were used as the most reliable ones to find out if there had been previous dementia. The most frequent reason for not being included into the final group of patients to be tested was the fatal outcome, and a small group of patients not having been tested for other reasons did not differ significantly from the tested patients.

Our study has been the first one to be conducted not only on the territory of former Yugoslavia but also in Eastern Europe and it has showed that almost one fifth of patients develop dementia three months after stroke. This finding is in accordance with previously published data [6-8].

The study has also showed that a significant percentage of patients have dementia due to degenerative and/or pathological vascular events even before clinically manifest stroke. It has also been shown that 8.05% of patients had dementia prior to the stroke, which is consistent with previously published

data and very close to those published in the studies of Tatemichi et al (9.6%) [9], Helsinki Stroke Aging Memory Study Cohort (9.2%) [10], Intizaria et al. (11.5%) [11] and Henon et al (16.3%) [12]. In these studies, a retrospective diagnosis of previous dementia was based on the same standardized questionnaire as used in our study and we agree with the opinion of the above mentioned authors stating that previous dementia considerably increases the risk of developing dementia after stroke.

Although the high level of previous education was highlighted as a protective factor for VaD in numerous older studies [13], the absence of correlation between vascular dementia and the level of previous education has been a constant finding in the majority of recent studies [14]. Our study has shown this correlation. Alternatively, education, as an indicator of socio-economic status, may be a marker for other factors that may affect the risk for vascular dementia, for example, dietary habits [15].

As in previous studies [13,16] we have shown that there is a correlation between the age and vascular dementia of the patients. By comparing the average age of our patients with those from studies conducted in Finland (70.2 $\pm$ 7.7 years), the United States (72 $\pm$ 8.3 years) and Spain (69 $\pm$ 13 years), it can be seen that the average age of the demented patients was higher in our study (73.24 $\pm$ 8.79 years). One possible reason for this difference is that absolutely everyone, even the oldest patients, with stroke were treated at our clinic. A study performed in Hong Kong [13] showed the average age of patients suffering from dementia to be 75 $\pm$ 8.5 years, in Canada 78.1 $\pm$ 6.04 years [7], while the lowest average age of patients suffering from dementia of 64.4 $\pm$ 8.4 years was observed in a study from Taiwan [17].

Our study has demonstrated a limited influence of traditional cardiovascular risk factors on the development of dementia after stroke. The Framingham study states that although none of the individual factors increases the risk of developing dementia significantly, their combination may increase the risk of developing dementia by increasing the risk of having a stroke [16].

Previous stroke was presented as an independent predictor for the development of vascular dementia more consistently [7,17,18], as shown in our study, noting that this factor has not reached any high statistical significance. Although the risk of dementia is maximally expressed in the first three months after stroke, studies have shown that 7-30% of patients who were not demented three months after stroke become demented over the next three years [19,20]. In most cases, dementia is associated with the recurrent stroke, which further emphasizes the importance of this risk factor.

In addition, cognitive and functional deficits on admission and functional status of patients at discharge were highly statistically associated with vascular dementia in our study. The results of our study indicate that an initial MMSE and NIH-NINDS score



as well as the Barthel index at discharge can indicate the possibility of developing dementia three months after the stroke and this finding may help to simplify identification of these patients. The importance of cognitive and functional status of patients is a well known predictor of developing dementia, which has been demonstrated in studies of Lina et al [17], Tang and colleagues [13] and Raquela and associates [18].

Our study has not shown a statistically significant difference in the incidence of vascular dementia regarding the stroke type (ischemic vs. hemorrhagic), but the importance of the characteristics of ischemic stroke has been stressed. The presence of subcortical, multiple and bilateral lacunar infarctions with leukoaraiosis showed the existence of high statistical significance in patients with vascular dementia. In their study, Miya et al. [21] showed that the prevalence of dementia was higher in patients with leukoaraiosis after the first lacunar infarction. The importance of leukoaraiosis as an independent predictor of vascular dementia was demonstrated in a study of Henon et al [20]. In the *Stroke Data Bank* [22]

the risk for vascular dementia increased with the number and size of ischemic lesions.

### Conclusion

Dementia after stroke is frequent and occurs in almost one fifth of patients (19.52%). A significant percentage (8.05%) of patients had dementia before clinically overt stroke. The predictors of vascular dementia identified in this study were age, atrial fibrillation, cognitive and functional status on admission, subcortical lacunar infarctions, leukoaraiosis, and multiple and bilateral lesions. A limited influence of vascular risk factors on the development of vascular dementia has been demonstrated. Our results show that there is no simple explanation for vascular dementia as well as that multiple factors, which include both the characteristics of stroke and of the patients themselves, contribute to dementia, each of them independently. In addition to brain damage due to stroke, the co-existent degenerative pathology may be significant.

### References

1. Konno S, Mayer JS, Terayama Y, et al. Classification, diagnosis and treatment of vascular dementia. *Drugs Aging* 1997; 11:361-73.
2. Chui H. Dementia due to subcortical ischemic vascular disease. *Clin Cornerstone* 2001;3:40-51.
3. Rabi-Žikić T, Zarkov M, Nedic A, Slankamenac P, Zivanovic z, Dobrenov d. Depression as a cause and consequence of cerebrovascular diseases. *Med Pregl* 2007;60(5-6):255-60.
4. Hachinski V. Preventable senility: a call for action against the vascular dementia. *Lancet* 1992;340:645-8.
5. Sachdev PS, Brodaty H, Looi JCL. Vascular dementia: diagnosis, management and possible prevention. *Med J Aust* 1999;170: 81-5.
6. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000;54(11):4-9.
7. Hebert R, Lindsay J, Verrault R, et al. Vascular dementia: incidence and risk factors in the Canadian Study of Health and Aging. *Stroke* 2000;31(7):1487-93.
8. Knopman D, Rocca WA, Cha RH, et al. Incidence of vascular dementia in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *Arch Neurol* 2002;59:1605-10.
9. Tatemichi TK, Paik M, Bagiella E, Desmond DW, Stern Y, Sano M. Risk of dementia after stroke in a hospitalized cohort: results of a longitudinal study. *Neurology* 1994;44:1885-91.
10. Pohjasvaara T, Mäntylä R, Erkinjuntti T, Ylikoski R. Clinical and radiological determinants of prestroke cognitive decline in a stroke cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:742-8.
11. Inzitari D, Di Carlo A, Pragucci G, et al. Incidence and determinants poststroke of dementia as defined by an informant interview method in a hospital-based stroke registry. *Stroke* 1998;29:2087-93.
12. Henon H, Durieu I, Lucas C, Godefroy O, Pasquier F, Leys D. Prevalence of preexisting dementia in consecutive stroke patients. *Neurology* 1996;47:852-3.
13. Tang WK, Chan S, Chiu H, et al. Frequency and determinants poststroke of dementia in Chinese. *Stroke* 2004;35:930-93.
14. Vojvodić S, Popović S. Neaterosklerotske arteriopatije kao uzrok ishemijskog moždanog udara kod mladih ljudi. *Med Pregl* 2010;63(5-6):324-32.
15. Lindsay J, Hebert R, Rockwood K. The Canadian Study of Health and Aging: risk factors for vascular dementia. *Stroke* 1997;28:526-30.
16. Ivan CS, Seshadri S, Beiser A, et al. Dementia after stroke. The Framingham Study. *Stroke* 2004;35:1264-9.
17. Lin JH, Lin RT, Tai CT, et al. Prediction of poststroke dementia. *Neurology* 2003;61:343-8.
18. Raquel B, Martinez S, Rodriguez E, et al. Poststroke dementia: clinical features and risk factors. *Stroke* 2000;31(7):1494-501.
19. Tatemichi TK, Paik M, Bagiella E, Desmond DW, Pirro M, Hanzava LK. Dementia after stroke is a predictor of long-term survival. *Stroke* 1994;25:1915-9.
20. Henon H, Durieu I, Guerouaou D, Lembert F, Pasquier F, Leys D. Poststroke dementia: incidence and relationship to pre-stroke cognitive decline. *Neurology* 2001;57:1216-22.
21. Miya S, Takano A, Teramoto J, Takahashi A. Leukoaraiosis in relation to prognosis for patients with lacunar infarction. *Stroke* 1992;23:1434-8.
22. Tatemichi TK, Foulkes MA, Mohr JP, et al. Dementia in stroke survivors in the Stroke Data Bank cohort: prevalence, incidence, risk factors and computed tomographic findings. *Stroke* 1990a;21:858-66.



### Summary

#### Uvod

Vaskularna demencija je stečeni pad kognitivnih, emocionalnih sposobnosti i/ili poremećaj ličnosti uzrokovan vaskularnim faktorima, izražen u dovoljnoj meri da ometa svakodnevno funkcionisanje i kvalitet života.

#### Materijal i metode

Svi bolesnici sa moždanim udarom ( $n=463$ ) lečeni tokom godinu dana na Neurološkoj klinici Kliničkog centra Banjaluka ispitani su pomoću standardizovanog protokola prilikom boravka u bolnici i ponovo nakon tri meseca. Protokol je obuhvatao klinička, funkcionalna, neuroradiološka i neuropsihološka ispitivanja. Dijagnoza vaskularne demencije je postavljena pomoću kriterijuma National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences. Pored toga, ispitane su i mnoge demografske i kliničke varijable.

#### Rezultati

Nakon isključenja iz studije umrlih bolesnika ( $n=139$ ; 29,8%), onih koji se nisu odazvali na intervju na tromesečnom praćenju

**Glavne reči:** Vaskularna demencija; Kognitivni poremećaji; Poremećaji ličnosti; Kvalitet života; Moždani udar; Neuropsihološki testovi

Rad je primljen 24. III 2010.

Prihvaćen za štampu 20. IV 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:3-4:152-156.

( $n=52$ ; 11,2%) i onih sa prisutnom demencijom i pre moždanog udara ( $n=22$ ; 8,05%), ukupno 273 (58,8%) pristupilo je neuropsihološkom testiranju tri meseca nakon moždanog udara. Četrdeset devet (19,52%) bolesnika je ispunilo kriterijume za vaskularnu demenciju.

#### Diskusija

Prediktori vaskularne demencije u statističkoj analizi bili su starost, atrijalna fibrilacija, kognitivni i funkcionalni status na prijemu, funkcionalni status pri otpustu, supkortikalni lakunarni infarkti, leukoaraijoza, multiple i obostrane lezije mozga.

#### Zaključak

Demencija je česta nakon moždanog udara i njen razvoj nije određen samo jednim faktorom. Multipli faktori koji uključuju osobine moždanog udara i osobine samog bolesnika svaki nezavisno doprinose demenciji i na neke od njih može da se deluje preventivno. Kao dodatak oštećenju mozga usled moždanog udara, koegzistentna degenerativna patologija takođe može da bude faktor.

Medicinski fakultet Novi Sad,  
Klinika za stomatologiju Vojvodine  
Odeljenje oralne hirurgije<sup>1</sup>  
Klinički centar Vojvodine, Novi Sad  
Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju<sup>2</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
UDK 616.31-001:615.46  
DOI: 10.2298/MPNS1104157M

## UTICAJ HIRURŠKOG ŠAVNOG MATERIJALA NA POJAVU MEHANIČKIH OŠTEĆENJA SLUZOKOŽE USNE DUPLJE

### INFLUENCE OF DIFFERENT TYPES OF SURGICAL SUTURE MATERIALS ON MECHANICAL DAMAGE OF ORAL MUCOSA

Siniša MIRKOVIĆ<sup>1</sup> i Tatjana ĐURĐEVIĆ MIRKOVIĆ<sup>2</sup>

**Sažetak** – Istorijski gledano, za zatvaranje i zašivanje hirurških rana korišćeni su najrazličitiji šavni materijali. U stručnoj medicinskoj literaturi opisane su četiri osnovne karakteristike šavnog materijala: sigurnost čvorova, zatezna snaga, tkivna reakcija i sigurnost rane. Tkivna reakcija prikazana je inflamatornom reakcijom koja se, makar i minimalna javlja tokom prva dva do sedam dana nakon aplikacije šavova u tkivo. Cilj istraživanja bio je da se ispita da li upotreba različitih materija za šivenje utiče na pojavu dekubitusnih oštećenja sluzokože usne duplje, koja u značajnoj meri mogu kompromitovati proces zarastanja rane. Ispitivanje predstavlja prospektivnu kliničku studiju, sprovedenu na 150 pacijenata oba pola starosti između 25 i 60 godina. Pacijenti su podeljeni u tri grupe od po 50 osoba. Prva grupa je kontrolna i kod nje se kao šavni materijal koristio *Black Silk*, a druge dve su eksperimentalne i kod njih se kao šavni materijal koristio *Nylon* (druga grupa), odnosno *Vicryl* (treća grupa). Za praćenje uticaja odabranih materijala za šivenje na sluzokožu usne duplje korišćen je parametar dekubitusnih oštećenja okolnih mekih tkiva. Komparirajući dobijene rezultate ispitivanih šavnih materijala, nakon suturiranja sluzokože usne šupljine, mogla bi se dati izvesna prednost sintetskim monofilamentnim šavnim materijalima.

**Ključne reči:** Sluzokoža usta; Šavovi; Dehiscencija hirurškog šava; Najloni; Vicryl; Svila; Testiranje materijala; Srednje godine

#### Uvod

Hirurgija je stara koliko i čovečanstvo. Upotreba konać datira koliko i ljudska spoznaja o hirurgiji [1-5].

Istorijski gledano, za zatvaranje i zašivanje hirurških rana korišćeni su najrazličitiji šavni materijali. Najstariji šavni materijali podrazumevali su primenu životinjskih tetiva i dlake, lanenih niti, kudelje, konoplje i najrazličitijih trava. Na egipatskim papirusima, od pre 5 000 godina, prikazano je zašivanje rana lanenim koncima. Čuveni rimski lekar Galen uvodi u hirurgiju konce napravljene od životinjskih creva [1-5].

Od doba renesanse pa do 1940. godine nije bilo bitnije promene u sastavu hirurškog šavnog materijala koji je uključivao primenu *catgut-a*, pamuka i hiruške svile. Tokom 1940. godine proizvedeni su najlon i poliester, koji postaju prvi sintetski šavni materijali. Ubrzo zatim pronađeni su polietilen i polipropilen. Godine 1970. na scenu stupa poliglikolna kiselina, poznatija po zaštićenom imenu *Dexon (Davies+Geck inc., V. Britanija)*. U toku 1975. godine u promet je stavljen i poliglaktin 910, koji čini osnovnu komponentu *Vicryl-a (Ethicon Inc., V. Britanija)* [1-5].

Opisane su četiri osnovne karakteristike šavnog materijala: sigurnost čvorova, zatezna snaga, tkivna reakcija i sigurnost rane. Sigurnost čvora podrazumeva sposobnost šavnog materijala da zadrži snagu ili jačinu postavljenog čvora, i to bez popuštanja u jedinici vremena. Ona je obrnuto proporcionalna debljini materijala, a direktno proporcionalna njegovom kvalitetu i radnim karakteristikama. Zatezna snaga karakteriše šavni materijal putem jačine zatezne snage po jedinici površine. Sigurnost rane poredi se sa snagom šavnog materijala,

koja je potrebna za njeno bezbedno zarastanje. Tkivna reakcija prikazana je inflamatornom reakcijom, koja se, makar minimalna, javlja tokom prva dva do sedam dana posle aplikacije šavova u tkivo [1-5].

Sa stanovišta oralno-hirurške prakse postoji nekoliko izuzetno važnih kliničkih parametara na koje utiče odabir hirurškog šavnog materijala: a) akumulacija mekih naslaga na šavnom materijalu, b) dekubitus okolnih mekih tkiva, c) dehiscencija rane.

Pobrojani klinički parametri su u međusobnoj povezanosti tako da eksponiranje jednog direktno utiče na druge, a svi zajedno utiču na proces zarastanja rane u usnoj šupljini [6-9].

Suture aplikovane u usnoj šupljini predstavljaju predilekciono mesto za retenciju mekih naslaga i ostataka hrane. Akumulirane naslage mehanički, svojim prisustvom, kao i hemijskim delovanjem (enzimi, toksini) oštećuju susedno tkivo i na taj način direktno kompromituju proces zarastanja rane [6-9].

Hirurški čvor i odsećeni krajevi konca svojom mehaničkom iritacijom mogu da dovedu do pojave dekubitusnih rana okolnih mekih tkiva i delova rane uz inciziju što može da dovede do dehiscencije operativne rane [6-9].

Cilj istraživanja bio je da se ispita da li upotreba različitih materija za šivenje utiče na pojavu mehaničkih oštećenja sluzokože usne duplje, koja u značajnoj meri mogu kompromitovati proces zarastanja rane.

#### Materijal i metode

Ispitivanje predstavlja prospektivnu kliničku studiju, sprovedenu na 150 pacijenata oba pola starosti iz-

među 25 i 60 godina. Pacijenti su podeljeni u tri grupe od po 50 osoba. Prosečna starost pacijenata u grupama iznosila je 38 godina, a oba pola su bila podjednako zastupljena. Prva grupa je kontrolna i kod nje se kao šavni materijal koristio *Black Silk*, a druge dve su eksperimentalne i kod njih se kao šavni materijal koristio *Nylon* (druga grupa), odnosno *Vicryl* (treća grupa).

Hirurškom procedurom predviđeno je da se kod svakog pacijenta učini resekcija (apikotomija) vrha korena zuba u interkaninom sektoru gornje vilice. Dizajniranje flapa vršilo se mukoperiostalnom incizijom trapezastog oblika i to, horizontalnom u pripojnoj gingivi i dve vertikalne relaksacione pod uglom od 45 stepeni prema fornixu. Za inciziju koristio se nožić br. 15 na držaču br. 3. Mobilizacija režnja vršila se *Freer*-ovim raspatorijumom, a režanj se ekartirao *Farabef*-ovim ekarterom. Kod svakog pacijenta vršila se trepanacija korteksa maksile interkaninog sektora okruglim čeličnim borerom promera 3 mm brzrotirajućom bušilicom, uz obilno polivanje svrdla i radne površine sterilnim fiziološkim rastvorom. Nakon završenog operativnog postupka na zubno-koštanim strukturama režanj je vraćen na mesto i šiven sa pet pojedinačnih šavova. Šavovi su plasirani na uglove režnja, po jedan na svaku relaksacionu inciziju i jedan na horizontalni deo incizije. Korišćen je klasičan klizeći hirurški čvor (2+1+1).

Za šivenje korišćeni su sledeći šavni materijali:

*Black silk*, polifilamentni materijal prirodnog porekla, debljine 5-0, sa iglom okruglog preseka, zašiljenog vrha, sa koncem inkorporiranim u telo igle (atraumatski) dužine 25 mm i kurvaturom 3/8 kruga „DR 25”.

*Nylon*, monofilamentni materijal veštačkog porekla, debljine 5-0, sa iglom okruglog preseka, zašiljenog vrha, sa koncem inkorporiranim u telo igle (atraumatski) dužine 25 mm. i kurvaturom 3/8 kruga „DR 25”.

*Vicryl*, polifilamentni resorptivni šavni materijal veštačkog porekla, debljine 5-0, sa iglom okruglog preseka, zašiljenog vrha, sa koncem inkorporiranim u telo igle (atraumatski) dužine 25 mm i kurvaturom 3/8 kruga „DR 25”. Svim pacijentima je postoperativno savetovano redovno održavanje oralne higijene (četkicom i pastom za zube), posle svakog obroka, uz izbegavanje ispiranja usne šupljine čajevima i različitim rastvorima. Predložena je mešovita ishrana sa jednakom zastupljenošću meke i čvrste hrane.

U drugom delu ispitivanja pacijenti su zakazivani drugog, petog i sedmog postoperativnog dana kada je praćen uticaj aplikovanih sutura na zarastanje rane. Utvrđivanje uticaja korišćenih šavnih materijala vršeno je *ad oculi*.

Za praćenje uticaja odabranih materijala za suturiranje korišćen je sledeći parametar:

Razlikujemo 3 vrste dekubitusa: 0 – dekubitus tkiva nije uočljiv; 1 – dekubitus tkiva oko incizije; 2 – dekubitus okolnih mekih tkiva (sluznica forniksa, usne).

Statistička analiza rezultata vršena je skaliranjem neparametrijskih podataka primenom Lankasterovih tabela kontigencije, multivarijantnom i univarijan-

tnom analizom (MANOVA i ANOVA) i Studentovim t-testom na proporcijama.

## Rezultati i diskusija

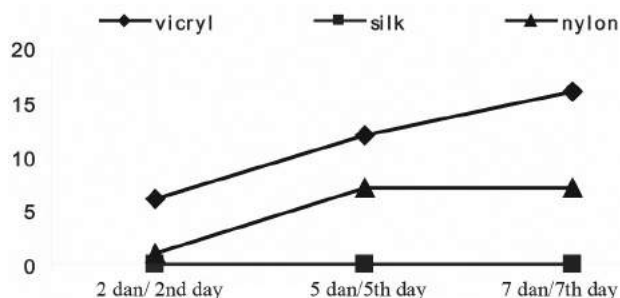
Međusobnim poređenjem dobijenih rezultata upotrebljenih hirurških konaca uočilo se da postoje značajne statističke razlike između pojedinih grupa u pogledu prisustva dekubitusa mekih tkiva drugog, petog i sedmog postoperativnog dana. Razlike su uočene između sve tri ispitivane grupe (**Tabela 1**).

**Tabela 1.** Značajnost razlike između ispitivanih grupa kod uticaja aplikovanih sutura na pojavu dekubitusnih oštećenja mekih tkiva 2, 5. i 7. postoperativnog dana (dku)

**Table 1.** Significance of the difference between groups in development of the adjacent tissue decubitus (dku) caused by the applied suture material on the 2<sup>nd</sup>, 5<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> postoperative day

	Cj	R	F	p
dku2	.242	.249	4.886	.009
dku5	.292	.298	7.196	.001
dku7	.360	.378	12.372	.000

Analizirajući pojavu dekubitusa mekih tkiva u toku sedmodnevnog postoperativnog perioda, uočeno je njegovo prisustvo kod 7 pacijenata drugog postoperativnog dana, kod 19 pacijenata petog, a kod 22 pacijenta sedmog postoperativnog dana (**Tabela 2**). Rezultati pokazuju da sa porastom postoperativnih dana raste i incidencija pojave promena na mekim tkivima (**tabela 3, 4, 5, Grafikon 1**).



**Grafikon 1.** Prikaz dekubitusnih oštećenja okolnih mekih tkiva u toku sedmodnevnog postoperativnog perioda

**Graph 1.** Review of decubitus of the adjacent soft tissues during a 7-day-postoperative period

Posmatrajući navedeni parametar u odnosu na vrstu upotrebljenog šavnog materijala, uočilo se, da u kontrolnoj grupi kod koje je kao materijal za šivenje korišćen *Silk*, potpuno odsustvo oštećenja okolnih mekih tkiva ispitanika. Ovo se objašnjava činjenicom da fine svilene niti upredene u polifilamentni *Silk* imaju izuzetnu savitljivost i elastičnost, sa mogućnošću lakog prilagođavanja uslovima u usnoj duplji, što sprečava pojavu dekubita mekih tkiva [10-13].

*Vicryl* i *Nylon* su konci manje elastičnosti i savitljivosti u odnosu na *Silk*, zahtevaju vezivanje sa više čvorova [5-7 čvorova], kraci konca su oštriji i samim tim češće dovode do pojave oštećenja okolnih mekih tkiva.

**Tabela 2.** Brojčani prikaz parametra dekubitusa mekih tkiva (dku) sa rasponom i zastupljenošću klasa 2, 5 i 7. postoperativnog dana

**Table 2.** Numeric review of the adjacent soft tissue decubitus parameters (dku) showing their range and classes on the 2<sup>nd</sup>, 5<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> postoperative day

Drugi dan/2nd day	dku2	Peti dan/5th day	dku5	Sedmi dan/7th day	dku7
Nije uočljiv Not visible	143	Nije uočljiv Not visible	131	Nije uočljiv Not visible	128
Dekubitus tkiva oko incizije/Decubitus of the tissue around the incision	7	Dekubitus tkiva oko incizije/Decubitus of the tissue around the incision	18	Dekubitus tkiva oko incizije/Decubitus of the tissue around the incision	18
Dekubitus okolnih mekih tkiva Decubitus of adja- cent tissue	0	Dekubitus okolnih mekih tkiva Decubitus of adja- cent tissue	1	Dekubitus okolnih mekih tkiva Decubitus of adja- cent tissue	4

**Tabela 3.** Brojčane (n) i procentualne (%) zastupljenosti uticaja aplikovanih sutura na pojavu dekubitusa mekih tkiva ispitanika po danima (drugog, petog i sedmog) i po šavnom materijalu, drugog postoperativnog dana

**Table 3.** Influence of the applied suture on the development of the soft tissue decubitus expressed in numbers (no) and percents (%) by postoperative days (2<sup>nd</sup>, 5<sup>th</sup>, 7<sup>th</sup>) and suture material, on the 2<sup>nd</sup> postoperative day

	Dekubitus nije uočljiv Not visible		Dekubitus tkiva oko incizije Decubitus of the tissue around the incision	
	n	%	n	%
Vicryl	44	88	6	12
Silk	50	100	0	0
Nylon	49	98	1	2

U zavisnosti od lokalizacije, specifičnosti i stanja tkiva koje se ušiva, vrši se i odabir vrste i debljine hirurškog šavnog materijala. Materijal za šivenje se nakon implantacije ponaša kao strano telo što izaziva lokalnu reakciju tkiva. Ovo je naročito izraženo kod suturiranja u usnoj šupljini, gde postoje specifični uslovi sredine kao što su stalna vlažnost i prisustvo velikog broja mikroorganizama [10-13].

Svetski proizvođači hirurških konaca danas na tržištu nude izuzetno veliki broj materijala za šivenje širokog dijapazona fizičko-hemijskih karakteristika. S obzirom na raznovrsnost ponude, savremeni hirurzi pored stručno medicinskih znanja, moraju imati i adekvatne informacije o poreklu, svrsi i karakteristikama hirurških šavnih materijala [14-17]. Međutim, razvoj savremenih tehnologija i novih naučnih saznanja podrazumevaju razbijanje postojećih dogmi i razmišljanja o uvođenju novih šavnih materijala u oralnoj hirurgiji. Kao moguće alternative, pojedini autori navode Nylon i Vicryl, jer su se na osnovu sprovedenih ispitivanja pokazali svrsishodniji (intenzitet tkivne reakcije manji, eliminisan efekat kapilarosti, smanjena akumulacija

**Tabela 4.** Brojčane (n) i procentualne (%) zastupljenosti uticaja aplikovanih sutura na pojavu dekubitusa mekih tkiva ispitanika po danima (drugog, petog i sedmog) i po šavnom materijalu, petog postoperativnog dana

**Table 4.** Influence of the applied suture on the development of the soft tissue decubitus expressed in numbers (no) and percents (%) by postoperative days (2<sup>nd</sup>, 5<sup>th</sup>, 7<sup>th</sup>) and suture material, on the 5<sup>th</sup> postoperative day

	Dekubitus nije uočljiv Not visible		Dekubitus tkiva oko inci- zije/Decubitus of the ti- ssue around the incision		Dekubitus okolnih me- kih tkiva/Decubitus of the adjacent tissue	
	n	%	n	%	n	%
Vicryl	38	76	11	22	1	2
Silk	50	100	0	0	0	0
Nylon	43	86	7	14	0	0

mekih naslaga na šavovima, laka prolaznost kroz suturirana tkiva, i pre svega smanjen efekat uticaja stranog tela na zarastanje rane) i samim tim umnogome smanjili

**Tabela 5.** Brojčane (n) i procentualne (%) zastupljenosti uticaja aplikovanih sutura na pojavu dekubitusa mekih tkiva ispitanika po danima (drugog, petog i sedmog) i po šavnom materijalu, sedmog postoperativnog dana

**Table 5.** Influence of the applied suture on the development of the soft tissue decubitus expressed in numbers (no) and percents (%) by postoperative days (2<sup>nd</sup>, 5<sup>th</sup>, 7<sup>th</sup>) and suture material, on the 7<sup>th</sup> postoperative day

	Dekubitus nije uočljiv Not visible		Dekubitus tkiva oko inci- zije/Decubitus of the ti- ssue around the incision		Dekubitus okolnih me- kih tkiva/Decubitus of the adjacent tissue	
	n	%	n	%	n	%
Vicryl	34	68	14	28	2	4
Silk	50	100	0	0	0	0
Nylon	43	88	5	8	2	4

mogućnost postoperativnih komplikacija [14-17].

Pregledom literature uočava se izuzetno mali broj naučnih radova koji se bave problematikom odnosa upotrebljenog šavnog materijala i zarastanja rane. S obzirom na izneto, u oralnoj hirurgiji postoje izvesna lutanja u pogledu odabira adekvatnog šavnog materijala [14-17].

## Zaključak

Komparirajući dobijene rezultate ispitivanih šavnih materijala, nakon suturiranja sluzokože usne šupljine, mogla bi se dati izvesna prednost sintetskim monofilamentnim šavnim materijalima. Sagledavajući sve činjenice, idealni šavni materijal ne postoji, pa su potrebna stalna istraživanja koja će kliničarima pomoći da spoznaju sve dobre i loše osobine materijala za šavove, sa naglaskom na biološke, jer ih svaki proizvođač definiše vrlo koncizno i bez naglašavanja razlike u ponašanju pri implantaciji u različita humana tkiva.



### Literatura

1. Alexandar JW, Kaplan JZ, Altemeier WA. Role of suture materials in the development of wound infection. *Ann Surg.* 1967;165:192-9.
2. Castelli WA, Nasjeti CF, Diaz-Perez R, Caffesse RG. Cheek mucosa response to silk, cotton, and nylon suture materials. *Oral Surg.* 1978;45:186-9.
3. Dorfman S, Dorfman D, Leonardi R, Maroso J, Cardozo J, Durán A. Comparison of hemp and cotton fiber implants in muscle rat tissue. Study of the inflammatory response. *Invest Clin.* 1994;35:35-40.
4. Lily GE. Reaction of oral tissues to suture materials. *Oral Surg.* 1968;26:128-33.
5. Madsen ET. An experimental and clinical evaluation of surgical suture materials - III. *Surg Gynecol Obstet.* 1958;106:216-24.
14. Mirković S. Uticaj šavnog materijala na zarastanje rane posle mukoperiostalne incizije (magistarski rad). Novi Sad: Medicinski fakultet; 2000.
15. Selaković S, Džambas Lj, Mirković S, Đurić M, Puškar T, Strajnić Lj, i sar. Naučna stomatološka misao u Vojvodini: aktuelna saznanja. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu; 2003. str. 151-79.
16. Mirković S, Selaković S. Uticaj kliničkih parametara na izbor hirurškog šavnog materijala. *Bilt Oral Hir Srb.* 2002;4:34-8.
17. Mitrović M. Upotreba šavnog materijala u hirurgiji. Beograd: BIGZ; 1993.
6. Okamoto T, Russo MC. Wound healing following tooth extraction: histochemical study in rats. *Rev Fac Odont Aracatuba.* 1973;2:253-68.
7. Okamoto T, Gabrielli MFR, Gabrielli MAC. Influence of different types of non-resorbable suture materials on the healing of extraction wounds: a histological study in rats. *J Nihon Univ Sch Dent* 1990;32:104-15.
8. Quesada G, Diago V, Redondo L, Rodriguez-Toves L, Vaguero C. Histologic effects of different suture materials in microsurgical anastomosis of the rat uterine horn. *J Reprod Med.* 1995;40:579-84.
9. Smit IB, Witte E, Brand R, Trimbos JB. Tissue reaction to suture materials revised: is there argument to change our views. *Eur Surg Res.* 1991;23:347-54.
10. Spotnitz WD, Falstom JK, Rodeheaver GT. The role of sutures and fibrin sealant in wound healing. *Surg Clin North Am.* 1997;77:651-69.
11. Van Rijssel EJ, Brand R, Admiraal C, Smit I, Trimbos JB. Tissue reaction and surgical knots: the effect of suture size, knot configuration, and knot volume. *Obstet Gynecol.* 1989;74:64-8.
12. Aberg C. Strength of suture thread, suture knot, and tissues. Linköping University Medical Diss. No. 38. Linköping, Sweden: Univesity Medical; 1976.
13. Harrison JW. Surgical wound healing. *Surgical endodontics.* Boston: Blackwell Scientific Publications, 1991. p. 300-47.

### Summary

#### Introduction

Throughout history many kinds of different suture materials have been used for closing and suturing surgical wounds. Medical literature describes four basic characteristics of suture material: knot safety, tensile strength, tissue reaction and wound safety. The tissue reaction is reflected in an inflammatory response, which, though minimal, occurs during first two to seven days after implanting suture into the tissue.

The aim of this research was to investigate whether different suture materials affect the development of decubital damage of oral mucosa, which to a great extent can compromise the process of wound healing.

**Key words:** Mouth Mucosa; Sutures; Surgical Wound Dehiscence; Nylons; Polyglactin 910; Silk; Wound Healing; Materials Testing; Adult; Middle Aged

Rad je primljen 2. II 2010.

Prihvaćen za štampu 15. XI 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:3-4:157-160.

#### Material and methods

The investigation was designed as a prospective clinical study including 150 patients of both genders, aged between 25 and 60. The patients were distributed into three groups of 50 persons. The suture Black Silk was used in the first group, designated as a control group. Nylon and Vicril were used in the second and third group, i.e. experimental groups, respectively. Decubital damage of the surrounding soft tissues was the main parameter for monitoring the effects of selected suture materials on the oral mucosa.

#### Conclusion

The comparison of results obtained for the investigated suture materials after suturing oral mucosa revealed that certain advantage could be given to synthetic monofilament suture materials.

Dom zdravlja Doljevac, Doljevac<sup>1</sup>  
Klinički centar Niš  
Institut za javno zdravlje Niš<sup>2</sup>  
Hitna pomoć Despotovac, Despotovac<sup>3</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
UDK 616.831-005.1-02:613.86  
DOI: 10.2298/MPNS1104161A

## STRES KAO FAKTOR RIZIKA U NASTANKU MOŽDANOG UDARA

### STRESS AS A RISK FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF BRAIN STROKE

Ivan ANTIĆ<sup>1,3</sup>, Branislav PETROVIĆ<sup>2</sup> i Nataša RANČIĆ<sup>2</sup>

**Sažetak** – U mnogim zemljama u razvoju i zemljama u tranziciji uočen je porast obolevanja od cerebrovaskularnih bolesti. Cilj rada bio je utvrđivanje uloge akutnog i hroničnog stresa na nastanak moždanog udara i ponovno javljanje ove bolesti. U ispitivanje su bili uključeni svi registrovani slučajevi cerebrovaskularnih bolesti u opštini Doljevac u periodu 2005-2007. godine (230 obolelih), kao i 230 osoba u kontrolnoj grupi. Metodom intervjua ispitivana je učestalost hroničnih stresnih situacija, kao i postojanje akutnih stresnih situacija 24 h pre pojave akutnog moždanog udara, i recidiva ove bolesti. U grupi obolelih lica registrovan je veći broj ispitanika sa akutnim stresom 24 h pre nastanka bolesti, a kao statistički značajan izdvojio se stres usled problema sa članovima porodice ( $\chi^2 = 4,03$ ;  $p = 0,04$ ). Svi hronični stresori bili su učestaliji u grupi obolelih nego u kontrolnoj grupi, a kao statistički značajni izdvojili su se stresne situacije u porodici i na poslu. Kod osoba sa recidivom registrovano je veće prisustvo akutnih i hroničnih stresora, ali statistička značajnost nije dokazana na ponovno javljanje ove bolesti. Kod ispitanika grupe obolelih registrovano je veće prisustvo akutnih stresora 24 h pre nastanka bolesti. Dejstvo akutnih i hroničnih stresora na pojavu recidiva moždanog udara nije statistički dokazano.

**Cljučne reči:** Moždani udar; Stres; Faktori rizika; Rekurencija

#### Uvod

Kraj XX i početak XXI veka karakteriše veliki porast broja obolelih od cerebrovaskularnih bolesti u nerazvijenim i zemljama u razvoju. Ove bolesti su i dalje vodeći uzrok morbiditeta, invaliditeta i mortaliteta u svetu [1].

Cerebrovaskularne bolesti (CVB) rezultat su interakcije različitih somatskih, bihevioralnih činilaca i činilaca sredine. Brojni su faktori odgovorni za nastanak CVB (arterijska hipertenzija, ateroskleroza, povećanje lipida u krvi, dijabetes melitus, fizička neaktivnost, i dr.) [2,3]. Pored ovih, dobro poznatih faktora rizika, psihološki faktori rizika su takođe značajni. Oni mogu biti jedini, ili kombinovani sa drugim faktorima rizika (hipertenzija, nepravilan način života i dr.). Poznavanje ovih faktora rizika kao i načina na koji ličnost reaguje na stres imalo bi uticaj na efikasniji tretman ovih bolesnika [4,5].

Stres je veoma važan faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti (KVB), a samim tim i moždanog udara, međutim upoređujući sa ostalim faktorima rizika, psihosocijalne varijabile, kao što je stres, teško je definisati objektivno, a njihovo dejstvo se sastoji iz nekoliko različitih (i međusobno povezanih) elemenata [6]. Dejstvo stresa povezano je sa dejstvom hipertenzije, procesa ateroskleroze, nivoa fizičke aktivnosti, socijalno-ekonomskog statusa [4,7]. Istovremeno prisustvo većeg broja stresora iscrpljuje adaptivne mehanizme i dovodi lakše do štetnih posledica.

Intezitet stresne reakcije kao i njen ishod uslovljeni su, između ostalog, i karakteristikama stresora. Izrazito nepovoljno deluje ono što ranije nije doživljeno, kao i ono što je neočekivano. Stresori visokog inteziteta i dugog trajanja deluju, takođe, nepovoljno

zato što izazivaju jaču stresnu situaciju i lakše dovode do sloma adaptivnih snaga. Posebno stresogeno deluju one situacije čiju evoluciju i dužinu trajanja je teško i nemoguće predvideti [5].

Akutni životni događaji mogu da prouzrokuju nastanak CVB, mada je veoma teško izračunati i kvantifikovati veličinu njihovog efekta, pa ne postoji još uvek precizna procena samo o uticaju stresa na nastanak CVB. Akutni mentalni stres ubrzava koagulaciju krvi, izaziva poremećaj srčanog ritma, izaziva naglo povećanje krvnog pritiska, uzrokuje vazokonstrikciju krvnih sudova vitalnih organa (bubrega, mozga, abdomena i dr.) [4,8].

Hronični stresor može da ima različite forme, i može da potiče iz spoljašne sredine, da predstavlja interakciju individue i okruženja ili da potiče iz same individue. Hronični stres ima negativan uticaj na glavne faktore rizika za nastanak CVB (na krvni pritisak, na nivo lipida u serumu, nivo šećera, dovodi do promene telesne težine individue, nastanak aritmija, hiperkoagulabilnosti krvi, nastanak migrene) i dovodi do promene u ponašanju (pušenje, promena u ishrani, fizička aktivnost, alkoholizam, ritam spavanja) [9-11].

Najznačajniji životni događaji (stresori), kritični događaji ili promene u životu neke osobe koji imaju potencijal da u organizmu pokrenu stresnu situaciju jesu: problemi u bračnim i vanbračnim odnosima, odnosi između roditelja i dece, sukobi na radnom mestu, gubitak posla i nezaposlenost, gubitak drage osobe, gubitak socijalne podrške, elementarne katastrofe, povrede (saobraćajne, na radnom mestu), ratna dešavanja, nedovoljna finansijska sredstva za život, problemi sa zakonom kao i razvojni problemi (adolescencija) [12].

Odgovor na dejstvo stresora je individualan i on umnogome zavisi od naslednih faktora (polimorfi-

**Skraćenice**

CVB	– cerebrovaskularne bolesti
KVB	– kardiovaskularne bolesti
TIA	– tranzitorni ishemički atak
SZO	– Svetska zdravstvena organizacija
MONICA	– <i>Monitoring of trend and determinants of Cardiovascular diseases</i>

zam 5HTTLPR alela) tj. funkcije centralnog nervnog sistema i egzogenih faktora odnosno od socijalnih faktora i prethodnog iskustva [13].

Imajući u vidu činjenicu da današnji tempo života i prilike u kojima ljudi žive jednostavno obiluju stresorima i uznemiravajućim situacijama, cilj rada bio je da se utvrdi neposredno dejstvo akutnih i hroničnih stresora, kao i njihovo udruženo dejstvo na nastanak i recidiv CVB.

Pretpostavlja se da prisustvo akutnih i hroničnih stresora, kao i konfliktnih situacija značajno utiče na nastanak kako prvog tako i ponovnog moždanog udara.

**Materijal i metode**

Ispitivanje je obuhvatilo 460 ispitanika koji su podeljeni u grupu obolelih i kontrolnu grupu od po 230 ispitanika. Grupu obolelih sačinjavali su svi incidentni slučajevi (230 ispitanika) obolelih od CVB koji su prospektivnim ispitivanjem registrovani na teritoriji opštine Doljevac u vremenskom periodu od 2005. do kraja 2007. godine.

Kontrolnu grupu sačinjavalo je 230 ispitanika koji na osnovu anamneze i zdravstvene dokumentacije nisu bolovali od CVB, a koji su žitelji opštine Doljevac, druge komšije obolelih (*second door*) odgovarajućeg pola i uzrasta ( $\pm 3$  godine). Uzorak je obuhvatio ispitanike starije od 32 godine (jer je najmlađi oboleli imao 32 godine).

Za prikupljanje podataka o životnim događajima koji su prethodili pojavi moždanog udara korišćena je skala životnih događaja po Pajkelu (*Paykel ES, Scaling of life event, 1971.*) koju su modifikovali srpski autori (Dimitrijević Stijačić V, Obradović, 1997.), a primenjena je u skladu sa ispitivanom populacijom i vremenom ispitivanja.

Svi instrumenti su primenjeni u obliku intervjua koji je objavio autor rada. Anketiranje je sprovedeno od početka 2005. do kraja 2009. godine.

Kao akutni stresori uzeti su u obzir svi događaji koji su bili u stanju da izazovu nagli vegetativno-biohemijski odgovor bolesnika, a desili su se do 24 časa pre moždanog udara ili tranzitornog ishemijskog ataka (TIA). Oni su razvrstani kao: smrt najbližih, teža oboljenja najbližih, problemi u braku ili sa osobom sa kojom žive, gubitak posla i drugo.

Kao hroničan stres ispitivana je izloženost konfliktnim situacijama na poslu, u porodici, sa drugim ljudima i finansijski problemi. Ispitanici su u okviru pitanja za hronični stres odgovarali sa: „Nikada”, „Povremeno” i „Svakodnevno”.

Za utvrđivanje dejstva stresa na pojavu recidiva CVB obolelu grupu sačinjavale su sve osobe sa prvim moždanim udarom kod kojih je registrovan re-

cidiv u periodu 2005-2009. godine (39 osoba), a kontrolnu grupu 39 obolelih osoba od CVB kod kojih nije bilo recidiva, poredenih po polu, uzrastu i ustavnosti u kojoj su lečeni.

Za utvrđivanje statističke značajne razlike korišćen je Studentov t test,  $\chi^2$  test i Fišerov test egzaktne verovatnoće kada je neka od očekivanih frekvencija obeležja bila niža od pet. Kao prag statističke značajnosti korišćen je nivo greške manji od 5% ( $p < 0,05$ ).

**Rezultati**

Ispitane grupe sačinjavalo je po 103 muškaraca i 127 žena. Najmlađi oboleo imao je 32 godine, a najstariji 87 godina. Jedna trećina obolelih osoba bila je mlađa od 65 godina. Najveći rizik za oba pola da obole registrovan je kod osoba starijih od 70 godina. Kontrolnu grupu činile su osobe koje, na osnovu anamnestičkih podataka i medicinske dokumentacije, nisu bolovali od bolesti krvnih sudova mozga u trenutku anketiranja. Prosečna starost grupe obolelih iznosila je 69,04, kontrolne grupe 68,95 godina, pa ne postoji statistički značajna razlika između ove dve grupe ( $t=0,18$  i  $p > 0,05$ ). Demografske karakteristike ispitanika prikazane su u **Tabeli 1**.

**Tabela 1.** Pol i uzrast ispitanika**Table 1.** Age and gender of the examinees

Uzrast Age	Grupa obolelih/Stroke victims			Kontrolna grupa/Healthy controls		
	Muškarci Men	Žene Women	Ukupno Total	Muškarci Men	Žene Women	Ukupno Total
30-39	2	1	3	2	1	3
40-49	5	5	10	5	5	10
50-59	11	13	24	11	13	24
60-69	21	31	52	21	31	52
70-79	40	54	94	40	54	94
80+	24	23	47	24	23	47
Parametar Parameter						
(n)	103	127	230	103	127	230
Xsr	67,98	69,88	69,04	67,71	69,94	68,95
SD	8,78	9,27	9,02	9,2	10,19	9,65

Multivarijatna logistička regresiona analiza pokazala je da su sledeće bolesti i bolesna stanja, kao i sledeći faktori rizika, povezani sa stilom života značajni za nastanak moždanog udara: hipertenzija, povišen nivo lipida u serumu, ateroskleroza, godine konzumiranja alkoholnog pića, upotreba svinjskog mesa više od tri puta nedeljno, kao i nekorišćenje voća u ishrani ( $p < 0,05$ ).

Učestalost najznačajnijih stresnih životnih događaja koji su se dogodili unutar 24 h od nastanka moždanog udara prikazana je u **Tabeli 2**.

Veći broj ispitanika iz obolele grupe pre pojave bolesti bio je izložen akutnom stresu. Svi akutni stresori su bili učestaliji kod obolelih lica. Jedini statistički značajan stresni životni događaj (kada se uzmu u obzir i ostali faktori rizika) koji je prethodio nastanku moždanog udara jeste sukob sa ostalim

**Tabela 2.** Učestalost stresnih životnih događaja u oboleloj i kontrolnoj grupi (stresori 24 časa pre nastanka moždanog udara)

**Table 2.** The frequency of stressful life events in the stroke victims and in healthy controls (stressors-24 hours prior to the development of the brain stroke)

Stresni životni događaj Stressful life event	Oboleli		Kontrola		$\chi^2$	p	OR	95% CI
	Patients		Controls					
	Broj %	Broj %	Broj %	Broj %				
Smrt najbližih Death of the next-of-kin	5	2,17	3	1,30	0,13	0,72	1,68	0,35-8,98
Teža oboljenja najbližih/Severe diseases of the next-of-kin	5	2,61	3	1,30	0,13	0,72	1,68	0,35-8,98
Osuđivanje i drugi problemi sa zakonom/Convictions and other law problems	3	1,30	3	1,30	0,17	0,68	1,00	0,16-6,26
Problemi u braku ili sa osobom sa kojom živate/Problems with the spouse or cohabitant	12	5,21	7	3,04	1,37	0,24	1,76	0,63-5,03
Problemi sa ostalim članovima porodice/Problems with other family members	15	6,52	6	2,60	4,03	0,04	2,60	0,93-7,67
Problemi na poslu, nezaposlenost/Problems at work, unemployment	12	5,21	7	3,04	1,37	0,24	1,76	0,63-5,03
Veliki finansijski problemi/Serious financial problems	8	3,47	6	2,60	0,34	0,55	1,41	0,40-5,21
Nasilna promena mesta stanovanja/Violent change of residence	3	1,30	3	1,30	0,17	0,68	1,00	0,16-6,26
Odvajanje od drage osobe/Separation from a loved one	6	2,60	4	1,73	0,10	0,74	1,51	0,37-6,47
<b>Ukupno/Total</b>	<b>69</b>	<b>30,0</b>	<b>42</b>	<b>18,2</b>	<b>8,64</b>	<b>0,00</b>	<b>1,92</b>	<b>1,21-3,04</b>

članovima porodice ( $\chi^2=4,03$ ;  $p=0,04$ ). Sagledano u celini, osobe sa akutnim stresnim životnim događajem su 2 puta sklonije obolevanju od moždanog udara (OR=1,92; 95%CI: 1,21-3,04;  $\chi^2=8,64$ ;  $p=0,003$ ) (Tabela 2).

Dejstvo hroničnog stresora na ispitanike sagledano je kroz izloženost konfliktnim situacijama u porodici, na poslu i zbog finansijskih poteškoća (Tabela 3).

Najveći broj ispitanika obe grupe bio je povremeno i svakodnevno izložen konfliktnim situacijama u porodici i zbog finansijskih poteškoća. Kao statistički značajni faktori rizika od nastanka CVB izdvojili su se: svakodnevni konflikti na poslu ( $\chi^2=4,14$ ;  $p=0,04$ ) i svakodnevni konflikti u okviru porodice ( $\chi^2=4,33$ ;  $p=0,03$ ). Osobe koje su svakodnevno izložene uznemirujućim situacijama na poslu su 3,1 put sklonije obolevanju od moždanog udara, a sklonost ka obolevanju od moždanog udara osoba koje su svakodnevno izložene konfliktima u porodici je 2,1 put. Osobe izložene hroničnom stresu imaju 1,76 puta veći rizik da obole od CVB ( $\chi^2=6,70$ ;  $p=0,009$ ; OR=0,60; 95%CI: 1,12 – 2,77).

Udruženo delovanje većeg broja stresora svakodnevno, predstavlja statistički znatno veći rizik od nastanka CVB od pojedinačnog, tako da statistički signifikatna razlika raste kako se broj stresora povećava. Osobe koje u porodici i na poslu imaju hronične stresne situacije, imaju 1,9 puta povećan rizik od nastanka CVB (OR=1,9; 95% CI: 1,00-3,66;  $\chi^2=4,39$ ;  $p=0,03$ ). Osobe koje u porodici imaju hronične stre-

**Tabela 3.** Izloženost konfliktnim situacijama kod ispitanika obolele i kontrolne grupe

**Table 3.** Exposure to conflict situations in the stroke victims and controls

Konfliktne situacije Conflict situations	Grupa		$\chi^2$	p	OR	95% CI
	Kontrolna					
	obolelih Stroke victims	grupa Control group				
<b>Konflikt na poslu/Conflict at work</b>						
Nikada/Never	5	8	0,73	0,39	0,56	0,16-1,93
Ponekad/Occasionally	21	26	0,59	0,44	0,79	0,41-1,50
Svakodnevno/Every day	12	4	4,14	0,04	3,11	0,91-11,6
<b>Konflikt u porodici/Conflict in the family</b>						
Nikada/Never	36	54	4,47	0,03	0,60	0,37-0,99
Ponekad/Occasionally	170	164	0,39	0,53	1,14	0,74-1,75
Svakodnevno/Every day	24	12	4,33	0,03	2,12	0,98-4,62
<b>Finansijske poteškoće/Financial difficulties</b>						
Nikada/Never	4	7	0,84	0,36	0,56	0,14-2,18
Ponekad/Occasionally	123	130	0,43	0,51	0,88	0,60-1,30
Svakodnevno/Every day	103	93	0,89	0,34	1,19	0,81-1,76

sne situacije ali i finansijske poteškoće imaju 1,66 puta veći rizik (OR=1,66; 95%CI: 1,07-2,56;  $\chi^2=5,74$ ;  $p=0,01$ ). Ispitanici koji imaju stresnu situaciju u porodici, na poslu i finansijske poteškoće, imaju 2,10 puta povećan rizik da obole od CVB (OR=2,10; 95%CI: 1,09-4,07;  $\chi^2=5,73$ ;  $p=0,01$ ) (Tabela 4).

Od ukupnog broja obolelih osoba (230 osoba) recidiv moždanog udara unutar 2 godine od obolevanja imalo je 39 osoba odnosno 17% obolelih lica (17 muškaraca-16,50% i 22 žene-17,32%).

Uticao akutnih stresora na ponovno javljanje moždanog udara kod obolelih lica prikazan je u Tabeli 5.

Veće prisustvo akutnih stresora registrovano je u grupi obolelih osoba sa recidivom, nego bez recidiva (OR=6,46; 95%CI: 1,87-23,60;  $\chi^2=11,65$ ;  $p=0,0006$ ). Međutim dejstvo pojedinačnih akutnih stresogenih događaja na nastanak recidiva nije statistički dokazano. Povećan rizik, ali ne i statistički značajan, predstavljaju: teža oboljenja najbližih (OR=4,34;  $\chi^2=0,85$ ;  $p=0,17$ ), problem sa ostalim članovima porodice (OR=2,63;  $\chi^2=1,03$ ;  $p=0,30$ ) i nasilna promena mesta stanovanja (OR=2,05;  $\chi^2=0,00$ ;  $p=1,00$ ).

Rezultati uticaja hroničnog stresa u grupi osoba sa recidivitetom i bez recidiviteta posle preležanog akutnog moždanog udara prikazani su u Tabeli 6.

Najveći broj ispitanika iz obe podgrupe je kao hronični stres označilo uznemirujuće situacije u porodici (OR=1,62; 95%CI: 0,5-4,81;  $\chi^2=0,95$ ;  $p=0,32$ ) i finansijske poteškoće (OR=1,31; 95%CI: 0,42-4,10;  $\chi^2=1,74$ ;  $p=0,18$ ), međutim dobijene razlike nisu statistički značajne. Hroničan stres predstavlja faktor rizika za nastanak recidiva od 3,60, ali nije statistički značajan (95%CI: 0,79-22,17;  $\chi^2=3,50$ ;  $p=0,06$ ).

## Diskusija

Životni događaji, kritični događaji ili promene u životu neke osobe su značajne za pojavu mnogih bolesti, pa i CVB. Međutim, postoje velike individualne razlike u reagovanju na iste stresne situacije čak i



**Tabela 4.** Multifaktorijalnost hroničnih stresora na nastanak CVB  
**Table 4.** Influence of multi-factorial nature of chronic stressors on the development of CVD

Konfliktne situacije <i>Conflict situations</i>	Grupa obolelih <i>Stroke victims</i>	Kontrolna grupa <i>Control group</i>	$\chi^2$	p	OR	95%CI
U porodici, na poslu <i>In the family, at work</i>	32	18	4,39	0,03	1,90	1,00-3,66
U porodici i finansijske poteškoće/ <i>In the family and financial difficulties</i>	178	155	5,74	0,01	1,66	1,07-2,56
Na poslu, finansijske poteškoće <i>At work, financial difficulties</i>	30	27	0,18	0,67	1,13	0,62-2,04
U porodici, na poslu, finansijske poteškoće/ <i>In the family, at work, financial difficulties</i>	33	17	5,73	0,01	2,10	1,09-4,07

istog inteziteta, što u velikoj meri zavisi od karakteristika ličnosti, tipa ličnosti, kao i naslednih predispozicija reagovanja na stresne situacije. Stres je visoko personalizovan proces, pa istovetni stresori mogu da izazovu različite stresne reakcije kod različitih osoba, čak i kod iste osobe, zavisno od trenutnog stanja i uslova [13,14].

Poslednjih godina u Srbiji je došlo do pojačanog dejstva stresora (rat, tranzicija, nezaposlenost, finansijska kriza), činilaca koji ozbiljno remete ravnotežu organizma i koji mogu da dovedu do učestalije pojave psihosomatskih oboljenja. Pojačano dejstvo stresora u našoj zemlji se ogledalo u znatno učestalijoj pojavi sledećih oboljenja: KVB (infarkta miokarda, moždanog udara), malignih oboljenja, psihoza i neuroza [1,5].

Relativno je mali broj istraživanja koja su ispitivala dejstvo akutnog – neposrednog stresa na pojavu CVB, kao i uopšte uticaj stresora na pojavu moždanog udara. U ovom istraživanju pošlo se od ideje da je svaki stres psihološki stres, jer je određen ne samo karakteristikama stresora već i karakteristikama ličnosti [15].

U ovom istraživanju ispitivano je dejstvo akutnih stresora i stresora koji su u dužem vremenskom periodu delovali na ispitanike, odnosno stresora povezanih sa svakodnevnim životom. Kao akutni stresor uzeti su u obzir svi događaji koji su bili u stanju da u bolesniku izazovu nagli vegetativno-biohemijski odgovor a desili su se 24 h pre nastanka moždanog udara.

U ovom radu akutni stresni životni događaji bili su statistički značajno učestaliji u grupi obolelih nego u kontrolnoj grupi. Kao jedini statistički dokazani pojedinačni faktor rizika za nastanak CVB izdvojio se neposredni sukob sa ostalim članovima porodice, dok kod ostalih akutnih stresnih životnih događaja statistička značajnost nije nađena. Akutni stres i psihosomatske posledice koje on izaziva (ubrzavanje koagulacije krvi, hiperkoagulabilnost, povećanje krvnog pritiska, srčane aritmije) uz sadejstvo sa ostalim faktorima rizika (hipertenzija, ateroskleroza i dr.) čini ove osobe dva puta sklonijim oboljevanju od moždanog udara.

Uticaj stresa na nastanak CVB prikazan je u radu Petrovića i saradnika (2005) koji navode primer sredovečnog radnika iz Prištine koji nakon terorističkih

**Tabela 5.** Stresni životni događaji kod obolelih osoba sa recidivitetom i bez recidiviteta

**Table 5.** Stressful life events in patients with and without relapse

Stresni događaj <i>Stressful event</i>	Obolele osobe sa recidivom <i>Patients with the relapse</i>		Obolele osobe bez recidiva <i>Patients without the relapse</i>		$\chi^2$	p	OR	95%CI
	Broj <i>No</i>	%	Broj <i>No</i>	%				
Smrt najbližih/ <i>Death of the next-of-kin</i>	3	7,6	2	5,1	0,00	1,00	1,54	0,19-14,18
Teža oboljenja najbližih/ <i>Severe diseases of the next-of-kin</i>	4	10,2	1	2,6	0,85	0,35	4,34	0,42-107,19
Problemi u braku ili sa osobom sa kojom živi/ <i>Problems with the spouse or cohabitant</i>	4	10,2	3	7,7	0,00	1,00	1,37	0,23-8,46
Problemi sa ostalim članovima porodice <i>Problems with other family members</i>	7	17,9	3	7,7	1,03	0,30	2,63	0,54-14,16
Problemi na poslu, nezaposlenost <i>Problems at work, unemployment</i>	6	15,4	4	10,2	0,11	0,73	1,59	0,35-7,50
Veliki finansijski problemi/ <i>Serious financial problems</i>	5	12,8	4	10,2	0,00	0,05	1,29	0,27-6,35
Nasilna promena mesta stanovanja/ <i>Violent change of residence</i>	2	5,1	1	2,6	0,00	1,00	2,05	0,10-100,32
Odvajanje od drage osobe/ <i>Separation from a loved one</i>	3	7,6	2	5,1	0,00	1,00	1,54	0,19-14,18
Nije imalo/ <i>None</i>	5	12,8	19	48,7	11,6	0,00	6,46	1,87-23,60

eksplozija i rušenja ulaznih vrata kuće, doživljava motornu disfaziju sa desnostranom hemiparezom [5].

U studiji Truelsena i saradnika dokazan je uticaj svakodnevnog i nedeljnog stresa na povećanu fatalnost moždanog udara u roku od 28 dana od obolenja, u odnosu na obolele osobe bez stresa [4].

Studija koja je obuhvatila uzorak od 2 303 muškaraca u populaciji Finske sa 11-godišnjim praćenjem, utvrdila je da populacija sa preteranom reakcijom krvnog pritiska na stresnu situaciju ima 72% veći rizik od cerebrovaskularnog događaja bilo koje vrste. U istoj studiji, gde je ispitivana populacija bila izložena stresnoj situaciji tolerancije fizičkog opterećenja, rizik od ishemijskog moždanog udara je 87% veći u odnosu na one koje nemaju preterano povećanje krvnog pritiska kao odgovor na stres. Everson i saradnici su na ovoj populaciji utvrdili i rizik u odnosu na socijalno-ekonomski status (određivan na osnovu stepena edukacije) gde je pronađeno da preterani reaktori i manje obrazovani imaju tri puta veću mogućnost oboljevanja nego slabi reaktori i visoko edukovani [16].

**Tabela 6.** Uticaj hroničnog stresa na ponovno javljanje moždanog udara kod obolelih lica

**Table 6.** Influence of chronic stress on the recurrence of the brain stroke in patients

Uznemiravajuće situacije <i>Disturbing situations</i>	Osobe sa recidivom <i>Individuals with relapse</i>		Osobe bez recidiva/ <i>Individuals without relapse</i>		$\chi^2$	p	OR	95%CI
	Broj	%	Broj	%				
	No		No					
U porodici/ <i>In the family</i>	14	35,89	10	25,64	0,95	0,32	1,62	0,51-4,81
Sa drugim ljudima <i>With other people</i>	6	15,38	6	15,38	0,00	1,00	1,00	0,25-4,39
Finansijskih poteškoća <i>Financial problems</i>	11	28,20	9	23,07	1,74	0,18	1,31	0,42-4,10
Na poslu, nezaposlenost <i>At work, unemployment</i>	5	12,82	5	12,82	0,11	0,73	1,00	0,22-4,48
Nije imalo/ <i>None</i>	3	2,56	9	23,07	2,46	0,11	0,28	0,05-1,27

Fiziološki procesi tokom stresa u stanju su dugo da se održavaju i kad je dejstvo stresa odavno prošlo. Dugo nakon stresa zaostaje rezistentna hipertenzija, poremećaji srčanog ritma, a posebno anksioznost. Atmosfera u kojoj osoba živi doživljava se kao stresogena jer ugrožava njen fizički i psihčki integritet. Dejstvo hroničnih stresora iscrpljuje adaptivne mehanizme organizma i lakše dovodi do nastanka oboljenja. Dejstvo hroničnih stresora na pojavu moždanog udara ogleda se i u sadejstvu sa drugim značajnim faktorima rizika od nastanka CVB (hipertenzija, hiperlipidemija, gojaznost, dijabetes, pušenje i dr.) [6,18].

U ovom radu, veći broj ispitanika iz grupe obolelih statistički značajno je bio izložen dejstvu hroničnih stresora. Kao statistički značajni faktori rizika za nastanak CVB izdvojili su se sledeći hronični stresori: svakodnevni konflikti na poslu i konflikti u krugu porodice. Osobe koje su bile svakodnevno izložene konfliktima na poslu su tri puta podložnije nastanku CVB, dok osobe koje su izložene svakodnevnim konfliktima u krugu porodice dva puta su podložnije nastanku CVB.

U ovom radu, akutni stres je mnogo manje zastupljen kao prethodnica moždanog udara u odnosu na hronični stres.

U studiji Ohlina i saradnika dokazan je uticaj hroničnog stresa kao nezavisnog faktora za nastanak KVB, a posebno na težinu moždanog udara kod sredovečnih muškaraca i to kao samostalnog faktora rizika ili povezanog sa ostalim dobro poznatim faktorima rizika [18].

Studija Andre-Petersona i saradnika koja je pratila 238 muškaraca sa hipertenzijom, upoređivanjem adaptacije na stres utemeljenoj na četiri obrasca (stabilni, kumulativni, disocijativni i kumulativno disocijativni) registrovala je najveću stopu moždanog udara na 100 individua godišnje u poslednjoj grupi [19]. Uticaj hroničnih stresora na nastanak KVB prikazan je i u radu Pickeringa 2001. godine. Kao hronične stresore Pickering navodi probleme i konflikte na poslu, ali i negativne emocije. U svom istraživanju potvrdio je početnu hipotezu da je naprezanje na poslu, koje definiše kao kombinaciju niske kontrole i velikih perso-

nalnih zahteva, dovelo do povećanja krvnog pritiska i nastanka KVB. U razvoju ovih bolesti istu ulogu, po ovom autoru, imaju negativne emocije, kao što je depresija, anksioznost, ljutnja ili hostilnost [7].

U radu Kadojića i Baraca dokazano je dejstvo stresa na nastanak moždanih hemoragija. Ovo autori objašnjavaju direktnim dejstvom stresa na krvne sudove izazivajući vazokonstrikciju krvnih sudova, nastanak hipertenzije koja oštećuje endotel i uzrokuje nastanak srčanog, moždanog udara i iznenadne smrti [20]. U radu Slankamca [21] nije nađen statistički značajan odnos između stresa i moždanog udara kod mlađih osoba životnog doba 25-50 godina.

U radu je pokazano da udruženo delovanje više stresora predstavlja znatno veći rizik od pojedinačnog, tako da statistički signifikantna razlika raste kako se broj hroničnih stresora povećava. Kombinacija sledećih konfliktnih situacija – u porodici i na poslu, u porodici i finansijske poteškoće, u porodici, na poslu i finansijske poteškoće predstavlja veći rizik nego svaki hronični stres pojedinačno. Ovo se može objasniti time da istovremeno delovanje većeg broja stresora brže iscrpljuje adaptivne mehanizme i dovodi lakše do štetnih posledica [12].

Istraživanje sprovedeno u okviru programa Svetske zdravstvene organizacije *MONICA – psiho* u periodu 1994-2002. koristeći slučajni reprezentativni uzorak muškaraca, starosti 25-64 godina regrutovanih iz jednog okruga u gradu Novosibirsku, ukazalo je na povećan relativni rizik (RR) od moždanog udara: kod muškaraca sa depresijom 5,9 puta, sa životnom iscrpljenošću 3 puta, sa niskim indeksom u bliskoj vezi 3 puta, sa niskim indeksom u društvenim odnosima 4 puta, sa poremećajem spavanja 2,7 puta, sa stresnim događajem u porodici 2 puta, sa stresnim događajima na poslu 4 puta. Visok stepen neprijateljstva ne predstavlja bilo kakav uticaj na razvoj moždanog udara. Najčešće do moždanog udara dolazilo je kod muškaraca sa više psihosocijalnih negativnih faktora, odnosno udovaca, razvedenih, osoba sa osnovnim i srednjim stepenom obrazovanja, osoba koja se bave teškim i umereno teškim fizičkim poslovima, kod penzionera i pojedinaca sa niskom socijalnom podrškom [22].

U studiji Jooda i saradnika istraživana je povezanost moždanog udara i doživljenog psihološkog stresa. Studija je pokazala da doživljeni psihološki stres tokom poslednjih godinu dana ili duže predstavlja samostalni faktor rizika za nastanak moždanog udara (RR-3,49; 95%CI: 2,06-5,93). Studija nije dokazala dejstvo stresogenih događaja na nastanak kardiombolijskog moždanog udara [17].

Analiza akutnih stresnih životnih događaja koji su prethodili nastanku recidiva pokazala je da su ovi stresori bili više zastupljeniji kod osoba sa recidivom, ali statistička značajnost nije dokazana. U grupi obolelih osoba bez recidiva registrovan je veći broj ispitanika bez akutnog stresogenog događaja. Kod ovih osoba zabeležen je 3 puta manji rizik od ponovnog javljanja moždanog udara.

Prisustvo hroničnih stresnih situacija u podgrupama obolelih osoba nije pokazalo statističku zna-

čajnost u nastanku recidiva moždanog udara. Ponovno javljanje moždanog udara kod obolelih lica može se objasniti drugim faktorima rizika.

Neki autori reakciju na stres objašnjavaju naslednom genozom. Studija koja je imala za cilj da proceni uticaj serotoninske funkcije na kardiovaskularnu reaktivnost posle mentalnog stresa, dobija rezultate da se 50% veća koncentracija serotoninskih metabolita 5-hidroksiindolacetata (5HIAA) u cerebrospinalnoj tečnosti pronalazi kod individua sa jednim ili dva duga 5HTTLPR alela koji je promotorni region serotoninskog transporta. Kod ovih individua beleži se veći odgovor krvnog pritiska i otkucaja srca na protokol mentalnog stresa i veći rizik od nastanka vaskularne bolesti [13].

U ovom radu od ukupnog broja obolelih lica (230 osoba), recidiv unutar dve godine od nastanka bolesti imalo je 17,3% obolelih, odnosno 39 osoba. Slične rezultate dobio je Warlow, koji je registrovao sličnu sklonost ka ponovnom javljanju – jedna trećina bolesnika imala je recidiv u periodu od pet godina [23].

U ovom istraživanju potvrđena je početna hipoteza da akutni i hronični stres predstavljaju značajan faktor rizika od nastanka akutnog moždanog udara. U studiji je potvrđena i početna hipoteza da akutni stres predstavlja značajan faktor rizika, dok hronični stres nije dokazan kao značajan faktor rizika od nastanka recidiva moždanog udara.

Prednost ove studije je ta što je vršeno ispitivanje dejstva akutnih stresora – stresora koji su bili u stanju da u bolesniku izazovu nagli vegetativno-biohemijski odgovor, u vremenu do 24 časa pre moždanog

udara ili recidiva bolesti. Ograničenje ove studije je to što nisu sagledani i ostali faktori rizika koji su osim akutnog i hroničnog stresa uzrokovali pojavu recidiva moždanog udara.

### Zaključak

Akutni stres predstavlja značajan faktor rizika od nastanka cerebrovaskularne bolesti (OR=1,92), a među akutnim stresorima poseban značaj ima sukob sa ostalim članovima porodice.

Osobe izložene hroničnom stresu imaju 1,67 puta veći rizik u odnosu na osobe koje nisu izložene. Najznačajniji hronični stresori su: svakodnevni sukobi u porodici i na poslu.

Udruženo delovanje većeg broja stresora povećava rizik od nastanka cerebrovaskularne bolesti.

Recidive moždanog udara unutar dve godine imalo je 39 osoba (17%).

U celini posmatrano akutni stres značajno doprinosi nastanku recidiva moždanog udara, a među njima su najznačajniji, mada ne i statistički značajni, teža oboljenja najbližih, nasilna promena mesta stanovanja i problem sa članovima porodice.

Hronični stres takođe doprinosi nastanku recidiva moždanog udara, mada nije statistički značajan.

S obzirom na činjenicu da stresori deluju zajedno sa drugim faktorima rizika (hipertenzija, srčana oboljenja, dijabetes, gojaznost, hiperlipidemija i dr.) neophodno je detaljno ispitivanje njihovog zajedničkog efekta na pojavu cerebrovaskularne bolesti i njihovih recidiva.

### Literatura

1. Antić I. Epidemioško ispitivanje cerebrovaskularnih bolesti u opštini Doljevac (magistarski rad). Niš: Medicinski fakultet Niš; 2009.
2. Živković M, Šternić N, Kostić SV. Ishemička bolest mozga. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2000.
3. Savić D, Savić Lj. Cerebellar infarction in vascular territory of arteria cerebelli superior. *Med Pregl* 2010;63(1-2):27-32.
4. Truelsen T, Nielsen N, Boysen G. Stress and risk of stroke. *Stroke*. 2003;34:856-62.
5. Petrović NT, Petrović IN, Ristić AJ, Marčetić ZP. Stres i cerebrovaskularne bolesti. III Simpozijum SCG o moždanom udaru; 2005 sept. 8-11; Tara, Srbija. U: Živković M, ur. Niške sveske. Niš: Medicinski fakultet; 2005.
6. Neal B. Managing the global burden of cardiovascular disease. *Eur Heart J Suppl* 2002;4(Suppl F):F2-F6.
7. Pickering TG. Mental stress as a causal factor in development of hypertension and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep*. 2001;3(3):249-54.
8. Schneek JM. Is Psychological stress a risk factor for cerebrovascular disease? *Neuroepidemiology* 1997;16:174-9.
9. Nešić M, i sar. Psihoendokrinologija stresa. Niš: Medicinski fakultet Niš; 2005.
10. Jonsson D, Johansson S, Rosengren A, Lappas G, Wilhelmson L. Stres, psychosocial factors and work. 2003;19(3):149-62.
11. Eqqers AE. A chronic dysfunctional stress response can cause stroke by stimulating platelet activation, migraine, and hypertension. *Med Hypotheses* 2005;65(3):542-5.
12. Kristensen ST, Kornitzer M, et al. Social factors, work, stress and cardiovascular disease prevention in the European Union. Brussels, Belgium: European Heart Network; 1998.
13. Williams RB, Marchuk DA, Gadde KM, Barefoot JC, Grichnik K, Helms MJ, et al. Central nervous system serotonin function and cardiovascular response to stress. *Psychosom Med* 2001;63:300-5.
14. Kaličanin P, Toševski-Lečić D. Knjiga o stresu. Beograd: Medicinska knjiga; 1994.
15. Vljaković V. Životne krize i njihovo prevazilaženje. Beograd: Nolit; 1992.
16. Everson SA, Lynch JW, Kaplan GA, Lakka TA, Sivenius J, Salonen JT. Stress-induced blood pressure reactivity and incident stroke in middle-aged men. *Stroke* 2001;32(6):1263-70.
17. Jood K, Redfors P, Rosengren A, Blomstrand Ch, Jern Ch. Psychological stress and ischemic stroke: a case-control study. *BMC Med*. 2009;7:53.
18. Öhlin B, Nilsson PM, Nilsson JA, Berglund G. Chronic psychosocial stress predicts long-term cardiovascular morbidity and mortality in middle-aged men. *Eur Heart J* 2004;25(10):867-73.
19. Andre-Peterson L, Engrstrom G, Hagberg B, Janzon L, Steen G. Adaptive behavior in stressful situation and stroke incidence in hypertensive men: results from prospective cohort study "men born in 1914" in Malmo, Sweden. *Stroke* 2001;32(8):1712-20.
20. Kadojić D, Barac B. Stress as a triggering mechanism for the appearance of subarachnoid hemorrhage. *Neuroepidemiology* 2001;20:45-6.

21. Slankamenac P. Moždani udar u osoba životnog doba od 25-50 godina (magistarski rad). Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad; 1991.

22. Gafarov VV, Gromova A, Gagulin IV, Pilipenko PI. A study of the risk factors of stroke development in the framework

of WHO program „MONICA-psychosocial”. Zh Nevrolpatol Psihiatr 2005;(Suppl 13):36-41.

23. Warlow CP. Epidemiology of stroke. Lancet. 1998;352 (Suppl III):1-4.

### Summary

#### Introduction

*In many developing countries and in countries in transition, an increased incidence of cerebrovascular disease has been observed. The aim of this study was to determine the influence of acute and chronic stress on the development of acute brain stroke and its relapse.*

#### Material and methods

*The study included all recorded cases of cerebrovascular disease in the municipality of Doljevac in the period 2005-2007 (the stroke victims), and 230 healthy controls. By using the method of interview, the frequency of chronic stress situations was examined, as well as the occurrence of acute stress situations 24 hours prior to the acute brain stroke and its relapse.*

#### Results

*In the group which consisted of stroke victims, a large number of subjects was found to have had an acute stress 24 hours prior*

**Key words:** Stroke; Stress; Risk Factors; Recurrence

*to the onset of the disease, and the type of stress which proved to be statistically significant was the one which had been provoked by problems between family members ( $\chi^2=4,03$ ;  $p=0,04$ ). All of the chronic stressors were more frequent in the group consisting of stroke victims than in the control group and among the statistically significant stressors were stressful situations in the family and at work. In recidivists, a greater presence of acute and chronic stressors was observed, but the statistical significance was not proved when this disease occurred again.*

#### Conclusion

*The presence of acute stressors was found to have been more frequent in the group of stroke victims 24 hours prior to the onset of the disease. The effect of acute and chronic stressors upon the brain stroke recidivism has not been statistically proved yet.*

Rad je primljen 17. II 2010.

Prihvaćen za štampu 15. XI 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:3-4:161-167.



Medicinski fakultet, Priština – Kosovska Mitrovica  
 Institut za socijalnu medicinu<sup>1</sup>  
 Medicinski fakultet, Beograd,  
 Institut za socijalnu medicinu<sup>2</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
 UDK 613.86:351.78(497.115)  
 DOI: 10.2298/MPNS1104168M

## PREDIKTORI SAMOPROCENJENOG ZDRAVSTVENOG STANJA STANOVNIKA NA POLITIČKO-BEZBEDNOSNO UGROŽENOJ TERITORIJI

*PREDICTORS OF SELF-RATED HEALTH OF CITIZENS ON THE TERRITORY OF ENDANGERED POLITICAL SECURITY*

Momčilo MIRKOVIĆ<sup>1</sup> i Snežana SIMIĆ<sup>2</sup>

**Sažetak** – Samoprocenjeno zdravstveno stanje je generalno prihvaćeno od istraživača kao pouzdan pokazatelj zdravstvenog stanja. Ciljevi ovog rada bili su da se utvrdi kako stanovnici severnog dela Kosovske Mitrovice procenjuju svoje zdravlje i da se utvrdi koje su promenljive povezane sa samoprocenjenim zdravstvenim stanjem. Istraživanje je urađeno kao studija preseka na reprezentativnom uzorku odraslih stanovnika severnog dela Kosovske Mitrovice. Obuhvaćeno je 318 ispitanika. Kao instrument istraživanja korišćen je upitnik koji se koristio u ispitivanju zdravlja stanovnika Republike Srbije prilagođen lokalnim uslovima. Nezavisne promenljive određene su faktorskom analizom. Za utvrđivanje povezanosti rađena je višestruka linearna regresija. Više od polovine ispitanika (54,7%) svoje zdravlje je procenilo kao veoma dobro ili dobro. Samoprocenjeno zdravstveno stanje povezano je sa polom, problemima sa raspoloženjem, infarktom miokarda, hroničnim bronhitisom, psihičkim i nervnim poremećajima, reumatološkim oboljenjima zglobova, povišenim šećerom u krvi, korišćenjem usluga privatnog ginekologa i plaćanjem za dijagnostičke usluge. Loše i veoma loše samoprocenjeno zdravstveno stanje povezano je sa ženskim polom, problemima sa raspoloženjem, infarktom miokarda, hroničnim bronhitisom, psihičkim i nervnim poremećajima, reumatološkim oboljenjem zglobova, povišenim šećerom u krvi. Sa druge strane, korišćenje usluga privatnog ginekologa i plaćanje za dijagnostičke usluge povezano je sa dobrim i veoma dobrim samoprocenjenim zdravstvenim stanjem.

**Ključne reči:** Zdravstveno stanje; Samoprocena; Upitnici; Muško; Žensko; Odrasli  
 Ne Meš: Kosovska Mitrovica

### Uvod

Samoprocenjeno zdravstveno stanje je generalno prihvaćeno od istraživača kao pouzdan pokazatelj zdravstvenog stanja [1]. Ustanovljeno je da je samoprocenjeno zdravstveno stanje snažan prediktor obolevanja, funkcionalnog kapaciteta i naročito nezavisan prediktor smrtnosti [2-7]. Meta-analiza Idera i Benjaminija [8] pokazala je da u 23 od 27 studija samoprocenjeno zdravstveno stanje pouzdano predviđa preživljavanje, odnosno životni vek. Takođe, istraživanjima je utvrđeno da može da posluži i kao prediktor opadanja funkcionalnih aktivnosti [9-12] i korišćenja službe zdravstvene zaštite i hospitalizacije [12-14].

Zbog ovakvog značaja ovog pokazatelja, neophodno je istraživati i šta to utiče na ispitanike prilikom procenjivanja sopstvenog zdravlja. Razumevanje povezanosti samoprocenjenog zdravstvenog stanja sa determinantama zdravlja može pomoći zdravstvenim profesionalcima da prilagode zdravstvenopromotivne i preventivne aktivnosti u skladu sa potrebama populacije [15].

U poslednjih 15 godina vršena su ispitivanja zdravlja i kod onih stanovnika koji su pretrpeli različite nesreće i katastrofe: cunami [16], zemljotrese [17], uragane [18], tehnološke nesreće [19], požare [20] i eksplozije [21]. Međutim, retka su istraživanja ovog tipa u kojima se ispitivalo i samoprocenjeno zdravstveno stanje. Tako su Crightona i saradnici [22] ispitivali samoprocenjeno zdravstveno stanje

kod stanovnika koji žive u oblasti Aralskog mora koje je pogođeno velikom zagađenošću zemlje i vazduha. Ahmad i saradnici [23] istraživali su samoprocenu zdravstvenog stanja u Pakistanu, koji je, pored toga što se karakteriše izuzetno lošim pokazateljima zdravstvenog stanja stanovnika [24], i često poprište oružanih sukoba. Iz navedenog proizilazi da postoji mali broj istraživanja koja ispituju samoprocenjeno zdravstveno stanje stanovnika koji žive na ugroženim područjima. Ovaj rad upravo predstavlja doprinos popunjavanju te praznine i odnosi se na samoprocenjeno zdravstveno stanje stanovnika severnog dela Kosovske Mitrovice.

Severna Kosovska Mitrovica je deo nekadašnje opštine Kosovska Mitrovica, koja se nalazi na severu Kosova i Metohije. Zbog oružanih sukoba na ovom području 24. marta 1999. godine počelo je bombardovanje tadašnje Savezne Republike Jugoslavije, koje je trajalo do 12. juna iste godine. Kao posledica ratnih dešavanja, Kosovska Mitrovica je postala simbol etničke podeljenosti na Kosovu i Metohiji. Skoro svi Srbi napustili su južni i naselili se u severnom delu grada. U severnom delu Srbi su ostali da žive sa manjim brojem Albanaca i muslimana. Kosovska Mitrovica je postala žarište etničkih sukoba između dve zajednice. Most koji spaja dva dela Kosovske Mitrovice čuvaju armijske snage kako bi sprečile upade suprotstavljenih građana. Međutim, nasilje i uznemiravanje suprotstavljenih strana se nastavilo. Građani severne Kosovske Mitrovice žive

pod delimičnom upravom Republike Srbije (zdravstvena zaštita i obrazovanje) i Ujedinjenih nacija (UNMIK) (sudstvo i policija). U ovako komplikovanoj političkoj situaciji, mnogi od sistema ne funkcionišu efektivno. To se posebno odnosi na javno zdravlje. Popis stanovništva nije sproveden od 1981. godine. Podaci o zdravstvenom stanju stanovnika su oskudni. Izračunavanje pokazatelja zdravstvenog stanja stanovnika nije moguće zbog nedostatka podataka o broju i strukturi stanovnika. Takođe, nedostaju podaci o obolevanju i umiranju. U takvoj situaciji podaci koji se dobijaju ispitivanjem zdravlja su značajni, zato što doprinose poboljšanju slike o zdravstvenom stanju stanovnika.

Ciljevi ovog rada bili su da se utvrdi kako stanovnici severnog dela Kosovske Mitrovice procenjuju svoje zdravlje i koje su varijable povezane sa samoprocenjenim zdravstvenim stanjem stanovnika severnog dela Kosovske Mitrovice.

### Materijal i metode

Podaci potiču iz istraživanja „Procena zdravstvenog stanja i zdravstvenih potreba stanovnika na socijalno-ekonomski i političko-bezbednosno ugroženoj teritoriji”, koje je sproveo autor za potrebe svog magistarskog rada. Istraživanje je urađeno kao studija preseka na reprezentativnom uzorku odraslih stanovnika (starijih od 18 godina) severnog dela Kosovske Mitrovice u 2006. godini.

Kao osnov za izbor uzorka poslužio je spisak biračkih jedinica sa brojem glasača za svaku izbornu jedinicu i spiskom ulica koje biračke jedinice obuhvataju. Navedeni podaci su deo biračkog spiska za predsedničke izbore u Srbiji 2004. godine. Ukupan broj birača u severnom delu Kosovske Mitrovice iznosio je 10 626 stanovnika. Od ovog broja, u uzorak je ušlo 3% stanovnika, što ukupno iznosi 318 stanovnika. Za anketiranje na terenu izabran je metod brze epidemiološke procene (*rapid epigemiological assessment*) [25].

U ovom istraživanju zavisno promenljiva je samoprocenjeno zdravstveno stanje, koja je dobijena pitanjem: „Kako biste procenili svoje zdravstveno stanje?”, pri čemu je ponuđeno 5 odgovora: *Veoma loše*, *Loše*, *Srednje*, *Dobro* i *Veoma dobro* (kategorije od 1 do 5). Nezavisne promenljive određene su faktorskom analizom iz nekoliko grupa pitanja, i to: socijalno-ekonomske i demografske karakteristike ispitanika; mentalno zdravlje; karakteristike socijalne interakcije; mogućnosti obavljanja aktivnosti svakodnevnog života; ponašanje i navike u vezi sa zdravljem; oboljenja, povrede i trovanja i korišćenje usluga zdravstvene zaštite, zadovoljstvo i plaćanje za njih.

Kao instrument istraživanja za prikupljanje podataka korišćen je upitnik koji se sastoji od 77 pitanja. Kao osnova za sastavljanje upitnika korišćen je upitnik SZO za ispitivanje zdravlja [25]. Ovaj upitnik je korišćen u ispitivanju zdravlja stanovnika Srbije u 2006. godini, kada je ispitivana njegova pouzdanost [27].

Anketiranje je sprovodio tim anketara, od tri člana. Pre početka istraživanja, izvršeno je pretestiranje kako bi se utvrdilo da li ispitanici shvataju pitanja u upitniku, da li su jasno formulisana i da se utvrdi koliko je vremena, prosečno, potrebno za popunjavanje upitnika. Pretestiranjem je obuhvaćeno 20 ispitanika. Za svaku ulicu se prethodno odredio broj ispitanika koje treba anketirati i polazilo se od prve zgrade ili kuće sa desne strane početka ulice. Ukoliko je bila u pitanju zgrada, prvo su anketirane osobe iz prvog stana a zatim iz svakog drugog, tj. jedan stan se preskakao. U slučaju odbijanja saradnje prelazilo se na sledeći stan, prema rednom broju. U slučaju da je na početku ulice bila kuća, anketiranje je vršeno u svakoj drugoj kući. Ukupno 22 osobe (6,9%) su odbile da učestvuju u istraživanju. Anketiranje u jednoj ulici je završavano kada je anketiran onoliki broj ispitanika koji je prethodno utvrđen. Anketiranje je sprovedeno metodom „lice u lice”. Upitnik su popunjavali lično ispitanici ili je anketar čitao pitanja i beležio odgovore, što je bio znatno ređi slučaj, uglavnom kod starijih osoba. Ukoliko neki od punoletnih ukućana nije bio prisutan, anketar je ponavljao posetu u dogovorenom terminu. Na ovaj način anketirano je 318 punoletnih ispitanika. Za statističku analizu korišćene su metode deskriptivne statistike: aritmetička sredina, standardna devijacija i 95% interval poverenja. Za svaku grupu pitanja rađena je faktorska analiza, i to faktorska analiza koja se koristi sa ciljem redukcije podataka, odnosno, promenljivih. Za utvrđivanje povezanosti između samoprocenjenog zdravstvenog stanja i niza nezavisnih promenljivih koje su iz početnog skupa identifikovane faktorskom analizom rađena je višestruka linearna regresija uz korišćenje procedure korak po korak. Određivan je koeficijent regresije ( $b$ ), a potom je pomoću  $t$ -testa ispitivano da li se on značajno razlikuje od nule (sa verovatnoćom rizika od 0,05). Sve promenljive čiji se koeficijent regresije značajno razlikuje od nule ( $p < 0,05$ ) označene su kao prediktori zavisne promenljive.

### Rezultati

U **Tabeli 1** prikazane su osnovne karakteristike uzorka, kao i distribucija odgovora o samoprocenjenom zdravstvenom stanju. Više od polovine ispitanika (54,7%) u ovom istraživanju je odgovorilo da je njihovo zdravlje veoma dobro ili dobro.

U ovom istraživanju veoma dobro i dobro samoprocenjeno zdravstveno stanje povezano je sa mladim životnim dobom, muškim polom, veoma dobrim i dobrim samoprocenjenim materijalnim stanjem, zadovoljavajućom socijalnom podrškom, sa manjim brojem nedostajućih zuba, nekorišćenjem usluga privatnog lekara opšte medicine, korišćenjem usluga privatnog ginekologa i plaćanjem za dijagnostičke usluge. S druge strane, veoma loše i loše samoprocenjeno zdravstveno stanje povezano je sa problemima u vezi sa raspoloženjem u prethodnih 30 dana, postojanjem telesnog oštećenja i mnogo problema u vezi sa radom ili kućnim poslovima u proteklih 30

**Tabela 1.** Demografske i socijalno-ekonomske karakteristike ispitanika**Table 1.** Demographic and socio-economic characteristics of participants

Karakteristike Characteristics	Samoprocenjeno zdravstveno stanje/Self-rated Health										Ukupno Total	
	Veoma loše Very bad		Loše Bad		Srednje Fair		Dobro Good		Veoma dobro Very good			
	br.	%	br.	%	br.	%	br.	%	br.	%	br.	%
<b>Pol/Gender</b>												
Muški/Male	3	2	16	10,6	43	28,5	45	29,8	44	29,1	151	47,5
Ženski/Female	7	4,2	25	15	50	29,9	38	22,8	47	28,1	167	52,5
<b>Starost/Age</b>												
18-44	0	0	6	3,2	23	12,3	67	35,8	91	48,7	187	58,8
45-64	5	4,5	27	24,3	63	56,8	16	14,4	0	0	111	34,9
65+	5	25	8	40	7	35	0	0	0	0	20	6,3
<b>Broj godina školovanja/Number of years of schooling</b>												
1-4	0	0	1	50	1	50	0	0	0	0	2	0,6
5-8	5	38,5	3	23,1	5	38,5	0	0	0	0	13	4,1
9-12	3	2,1	23	15,8	46	31,5	36	24,7	38	26	146	45,9
13-16	2	1,3	14	8,9	41	26,1	47	29,9	53	33,8	157	49,4
<b>Bračno stanje/Marital status</b>												
Oženjen/Married	8	4	33	16,4	82	40,8	53	26,4	25	12,4	201	63,2
Neoženjen/Single	0	0	2	2	5	5,1	25	25,5	66	67,3	98	30,8
Razveden Divorced	0	0	1	20	0	0	4	80	0	0	5	1,6
Udovac/Widowed	2	16,7	5	41,7	4	33,3	1	8,3	0	0	12	3,8
Vanbračna zajednica Out-of-wedlock	0	0	0	0	2	100	0	0	0	0	2	0,6
<b>Samoprocenjeno materijalno stanje/Self-rated financial state</b>												
Veoma loše Very bad	0	0	1	16,7	0	0	2	33,3	3	50	6	1,9
Loše/Bad	1	10	0	0	1	10	6	60	2	20	10	3,1
Srednje/Fair	7	5	24	17,3	46	33,1	27	19,4	35	25,2	139	43,7
Dobro/Good	2	1,3	15	10	43	28,7	44	29,3	46	30,7	150	47,2
Veoma dobro Very good	0	0	1	7,7	3	23,1	4	30,8	5	38,5	13	4,1
Ukupno/Total	10	3,1	41	12,9	93	29,2	83	26,1	91	28,6	318	100

dana, pušenjem, ređim bavljenjem umerenom ili težom fizičkom aktivnošću i u vezi sa slobodnim vremenom provedenim u radu u kući ili oko nje, oboljenjima: infarkt miokarda, povišeni krvni pritisak, hronični bronhitis, bronhijalna astma, psihički i nervni poremećaji, reumatološka oboljenja zglobova, povišen šećer u krvi, čir dvanaestopalačnog creva i/ili želuca i maligna oboljenja. A kada je kao zavisna promenljiva navedena varijabla samoprocenjeno zdravstveno stanje, a kao nezavisne promenljive sve pomenute, kao prediktori samoprocenjenog zdravstvenog stanja izdvojene su sledeće promenljive: pol, problemi sa raspoloženjem, infarkt miokarda, hronični bronhitis, psihički i nervni poremećaji, reumatološka oboljenja zglobova, povišeni šećer u krvi, korišćenje usluga privatnog ginekologa i plaćanje za dijagnostičke usluge. Loše i veoma loše samoprocenjeno zdravstveno stanje povezano je sa ženskim polom, problemima sa raspoloženjem, infarktom miokarda, hroničnim bronhitisom, psihičkim i nervnim poremećajima, reumatološkim oboljenjem zglobova, povišenim šećerom u krvi. Sa druge strane, korišće-

nje usluga privatnog ginekologa i plaćanje za dijagnostičke usluge povezano je sa dobrim i veoma dobrim samoprocenjenim zdravstvenim stanjem (**Tabela 2**).

**Tabela 2.** Višestruki linearni regresioni model (korak po korak) za samoprocenu zdravlja u odnosu na promenljive koje su prethodno određene kao prediktori**Table 2.** Multiple linear regression model (step by step) for self-rated health in relation to the variables previously identified as predictors

Eksplanatorne promenljive (prediktori) Explanatory variables (predictors)	Nestandardizovani koeficijent Non-standardized coefficient		Standardizovani koeficijent Standardized coefficient		t	P
	b	SE	β			
Pol (ženski)/Sex (female)	-0,05	0,01	-0,592		-14,0	0,000
Problemi sa raspoloženjem Problems with mood	-0,23	0,07	-0,129		-3,4	0,001
Infarkt miokarda Myocardial infarction	-0,55	0,19	-0,102		-2,8	0,005
Hronični bronhitis Chronic bronchitis	-0,50	0,10	-0,179		-4,8	0,000
Psihički i nervni poremećaji Mental and nervous disorders	-0,65	0,16	-0,149		-4,1	0,000
Reumatološka oboljenja zglobova/ Rheumatic diseases of joints	-0,25	0,06	-0,175		-4,3	0,000
Povišeni šećer u krvi/Diabetes	-0,42	0,12	-0,125		-3,4	0,001
Nekorišćenje usluga privatnog ginekologa/Non-use of services of private gynaecologists	0,54	0,19	0,105		2,8	0,005
Plaćanje za dijagnostičke usluge Payment for diagnostic services	0,18	0,07	0,106		2,7	0,009
Konstanta/Constant	60,61	0,63			10,5	0,000

## Diskusija

Najveći deo ispitanika u ovom istraživanju svoje zdravlje procenilo je kao dobro i veoma dobro (54,7%), značajno više nego ispitanici u Srbiji bez Kosova i Metohije. Prilikom analize ove razlike treba uzeti u obzir starost ispitanika i okolnosti pod kojima stanovnici ove dve teritorije žive, s obzirom da se radi o subjektivnoj proceni sopstvenog zdravlja. Ispitanici u severnom delu Kosovske Mitrovice su značajno mlađi od ispitanika u Srbiji bez Kosova i Metohije. Severna Kosovska Mitrovica je naseljena značajnim brojem raseljenih lica iz ostalih delova Kosova i Metohije. Pri tome, mlađi stanovnici su ostajali u severnoj Kosovskoj Mitrovici, dok su stariji, koji bi teže podneli nestabilnu političko-bezbednosnu situaciju, nastavljali prema uož Srbiji. Iz istog razloga odrasli stanovnici su napustili severni deo Kosovske Mitrovice.

Stanovnici severnog dela Kosovske Mitrovice žive u stalnoj opasnosti od mogućih sukoba i u nezvesnosti oko svoje dalje sudbine u vezi sa opstankom na toj teritoriji, pa zdravlje za njih nema jednaku vrednost kao što ima za stanovnike ostalog dela Srbije. To stvara i razlike u percepciji sopstvenog zdravlja, odnosno u razlikovanju dobrog od prosečnog ili lošeg zdravlja.

Procena sopstvenog zdravlja kao lošeg i veoma lošeg u ovom istraživanju povezana je sa ženskim polom, problemima sa raspoloženjem, sa sledećim bolestima: infarktom miokarda, hroničnim bronhitisom, psihičkim i nervnim poremećajima, reumatološkim oboljenjima zglobova, povišenim šećerom u krvi. Veoma dobro i dobro samoprocenjeno zdravstveno stanje povezano je sa korišćenjem usluga privatnog ginekologa i plaćanjem za dijagnostičke usluge. Ovi rezultati se poklapaju sa mnogim prethodnim istraživanjima. Kod stanovnika Teksasa loše ili veoma loše zdravstveno stanje povezano je sa starijim životnim dobom, ženskim polom, pripadnošću latinoameričkim narodima, lošim materijalnim stanjem, gojaznošću, nedovoljnom fizičkom aktivnošću i nedostatkom zdravstvenog osiguranja [15]. U istraživanju koje su sproveli Peri i saradnici među crncima u SAD, loše i veoma loše zdravlje povezano je sa ženskim polom, starošću iznad 45 godina, lošim materijalnim stanjem, ograničenjima u obavljanju svakodnevnih aktivnosti i radu, pušenjem, kao i hipertenzijom i dijabetesom [28]. Često je ispitivana i povezanost hroničnih oboljenja i samoprocene zdravstvenog stanja. Tako su Pan i saradnici utvrdili da odrasle osobe obolele od dijabetesa svoje zdravstveno stanje najčešće opisuju kao prosečno ili loše [29]. Da je prisustvo neke hronične bolesti povezano sa lošim ili veoma lošim samo-

procenjenim zdravljem utvrđeno je i u drugim istraživanjima [30-32].

Kada su podaci o zdravstvenom stanju oskudni, kao što je slučaj u severnom delu Kosovske Mitrovice, mogu biti veoma značajni. Podaci o povezanosti samoprocenjenog zdravlja sa determinantama zdravlja mogu pomoći zdravstvenim radnicima da prilagode svoje zdravstveno-promotivne i preventivne intervencije specifičnim potrebama populacije. Ovi podaci se, takođe, mogu iskoristiti za predviđanje obolevanja, umiranja i korišćenja službe zdravstvene zaštite.

### Zaključak

Najveći deo ispitanika u severnom delu Kosovske Mitrovice svoje zdravstveno stanje je procenio kao dobro ili veoma dobro.

Loše i veoma loše samoprocenjeno zdravstveno stanje povezano je sa ženskim polom, problemima sa raspoloženjem, infarktom miokarda, hroničnim bronhitisom, psihičkim i nervnim poremećajima, reumatološkim oboljenjem zglobova, povišenim šećerom u krvi. Sa druge strane, korišćenje usluga privatnog ginekologa i plaćanje za dijagnostičke usluge povezano je sa dobrim i veoma dobrim samoprocenjenim zdravstvenim stanjem.

### Literatura

- Okosun IS, Choi S, Matamoros T, Dever GE. Obesity is associated with reduced self-rated general health status: evidence from a representative sample of white, black, and Hispanic Americans. *Prev Med* 2001;32:429-36.
- Bond J, Dickinson HO, Matthews F, Jagger C, Brayne C. Self-rated health status as a predictor of death, functional and cognitive impairment: a longitudinal cohort study. *Eur J Ageing* 2006;3:193-206.
- Bath PA. Differences between older men and women in the self-rated health: mortality relationship. *Gerontologist* 2003;43:387-95.
- Idler EL. Discussion: gender differences in self-rated health, in mortality, and in the relationship between the two gender. *Gerontologist* 2003;43:372-5.
- Ford J, Spallek M, Dobson A. Self-rated health and a healthy lifestyle are the most important predictors of survival in elderly women. *Age Ageing* 2008;37:194-200.
- Burström B, Fredlund P. Self-rated health: is it as good a predictor of subsequent mortality among adults in lower as well as in higher social classes? *J Epidemiol Community Health* 2001;55:836-40.
- Norekval TM, Fridlund B, Rokne B, Segadal L, Wentzel-Larsen T, Nordrehaug JE. Patient-reported outcomes as predictors of 10-year survival in women after acute myocardial infarction. *Health Qual Life Outcomes* 2010;8(1):140-4.
- Idler EL, Benyamini Y. Self-rated health and mortality: a review of twenty-seven community studies. *J Health Soc Behav* 1997;38:21-37.
- Idler EL, Hudson SV, Leventhal H. The meanings of self-ratings of health. a qualitative and quantitative approach. *Res Aging* 1999;21:458-76.
- Kaplan G, Baron-Epel O. What lies behind the subjective evaluation of health status? *Soc Sci Med* 2003;56:1669-76.
- Mansson NO, Rastam L. Self-rated health as a predictor of disability pension and death: a prospective study of middle-aged men. *Scand J Public Health* 2001;29:151-8.
- Menec VH, Chipperfield JG. A prospective analysis of the relation between self-rated health and health care use among elderly Canadians. *Can J Aging* 2001;20:293-306.
- Wolinsky FD, Culler SD, Callahan CM, Johnson RJ. Hospital resource consumption among older adults: a prospective analysis of episodes, length of stay, and changes over a seven-year period. *J Gerontol* 1994;49:240-52.
- DeSalvo KB, Fan VS, McDonell M, Stephan F. Predicting mortality and health care utilization with a single question. *Health Serv Res* 2005;40:1234-46.
- Phillips LJ, Hammock RL, Blanton JM. Predictors of self-rated health status among Texas residents. *Prev Chronic Dis [serial online]* 2005 Oct [date cited]. Available from: URL: [http://www.cdc.gov/pcd/issues/2005/oct/04\\_0147.htm](http://www.cdc.gov/pcd/issues/2005/oct/04_0147.htm).
- Ahern M, Kovats RS, Wilkinson P. Global health impacts of floods: epidemiologic evidence. *Epidemiol Rev* 2005;27:36-46.
- Asarnow J, Glynn S, Pynoos R. When the earth stops shaking: earthquake sequelae among children diagnosed for pre-earthquake psychopathology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:1016-23.
- Warheit G, Zimmerman R, Khoury E. Disaster related stresses, depressive signs and symptoms, and suicidal ideation among a multi-racial/ethnic sample of adolescents: a longitudinal analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 1996;37:435-44.
- Godeau E, Vignes C, Navarro F. Effects of a large-scale industrial disaster on rates of symptoms consistent with posttraumatic stress disorders among school children in Toulouse. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:579-84.



20. Dirkzwager A, Kerssens JJ, Yzermans CJ, Health problems in children and adolescents before and after a man-made disaster. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:94-103.

21. Roorda J, van Stiphout WA, Huijsman-Rubingh RR. Post-disaster health effects: strategies for investigation and data collection. Experiences from the Enschede firework disaster. *J Epidemiol Community Health* 2004;58:982-7.

22. Crightona EJ, Elliott SJ, Upshura R, Van der Meerc J, Small I. The Aral Sea disaster and self-rated health. *Health Place* 2003;9:73-82.

23. Ahmad K, Jafar TH, Chaturvedi N. Self-rated health in Pakistan: results of a national health survey. *BMC Public Health* 2005;5:51.

24. Bhutta ZA, Gupta I, de'Silva H. Maternal and child health: is South Asia ready for change?. *BMJ* 2004;328:816-9.

25. MacIntyre K. Rapid assessment and sample surveys: trade-offs in precision and cost. *Health Policy Plan* 1999;14:363-73.

26. WHO. World Health Survey. Geneva: WHO. (2006) Available from URL: <http://www.who.int/healthinfo/survey/eu/index.html>

27. Ministry of health of Republic of Serbia. National health Survey, Serbia, 2006, Key findings [in Serbian]. Belgrade: Ministry of health of Republic of Serbia, 2007.

28. Perry M, Tasheff J, Marmet P, Miller C, Potsic S, Pezzino G. Factors associated with self-perceived excellent and very good health among blacks. *Morb Mort Wkly Rep* 1996;45:906-11.

29. Pan L, Mukhtar Q, Geiss SL, Rivera M, Alfaro-Correa A, Sniegowski R. Self-rated fair or poor health among adults with diabetes—United States, 1996-2005. *JAMA* 2006;296:2919-20.

30. Blaum CS, Liang J, Liu X. The relationship of chronic diseases and health status to the health services utilization of older Americans. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:1087-93.

31. Damian J, Ruigomez A, Pastor V, Martin-Moreno JM. Determinants of self-assessed health among spanish older people living at home. *J Epidemiol Community Health* 1999;53:412-6.

32. Ferraro KF, Farmer MM, Wybraniec JA. Health trajectories: long-term dynamics among black and white adults. *J Health Soc Behav* 1997;38:38-54.

### Summary

#### Introduction

Self-rated health is generally accepted by researchers as a valid measure of health status. The aims of the study were to investigate how the adult inhabitants of northern Kosovska Mitrovica described their health and which variables were the predictors of self-rated health status among that population.

#### Method

The research was done as a cross-sectional study on the representative sample of 318 adult inhabitants of northern Kosovska Mitrovica in 2006. The instrument of research was a questionnaire containing questions about self-rated health and demographic and socio-economic characteristics, mental health, social interaction, possibilities of performing everyday activities, health behaviour and habits, diseases and injuries, utilization of health care service. The independent variables were defined through the factor analysis taken from these groups of questions. The multivariate stepwise linear regression was done to deter-

mine the correlation between self-rated health and independent variables.

#### Results

More than half of the respondents (54.7%) assessed their health as good or very good. The predictors of self-rated health were gender, mood problems, myocardial infarction, chronic bronchitis, psychic and neurotic disorders, rheumatic arthritis, high blood sugar, utilization of private gynaecologist service and paying for diagnostic service.

#### Conclusion

Most of the respondents from northern Kosovska Mitrovica assessed their own health as good or very good. Bad and very bad health was significantly associated with females, problems with mood, myocardial infarction, chronic bronchitis, psychic or neurotic disorders, rheumatoid arthritis and high blood sugar. Good and very good health was significantly associated with utilization of private gynaecologist service and paying for diagnostic service.

**Key words:** Health Status; Self-Assessment; Questionnaires; Male; Female; Adult; Non Mesh: Kosovska Mitrovica

Rad je primljen 25. VI 2010.

Prihvaćen za štampu 9. X 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:3-4:168-172.

Clinical Center Vojvodina, Novi Sad  
 Department of Urology<sup>1</sup>  
 Department of Dermatology<sup>2</sup>  
 089.168

Originalni naučni rad  
 Original study  
 UDK 616.61-006.6-089.87:616-  
 DOI: 10.2298/MPNS1104173L

## POSTOPERATIVE INFLUENCE OF INTERFERON ALPHA ON PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA

POSTOPERATIVNI UTICAJ INTERFERONA NA PACIJENTE SA KARCINOMOM BUBREŽNIH ĆELIJA

Ivan LEVAKOV<sup>1</sup>, Saša VOJINOV<sup>1</sup>, Dimitrije JEREMIĆ<sup>1</sup>, Jasenko ĐOZIĆ<sup>1</sup> and Olivera VIGNJEVIĆ<sup>2</sup>

**Summary** – The aim of this study was to show whether immunotherapy should be administered in patients with renal cell carcinoma after radical nephrectomy in N0 and N1 stage of disease. The research was conducted in 60 patients with renal adenocarcinoma after radical nephrectomy. The study group included two subgroups of patients: the treatment group consisted of 30 patients receiving immunotherapy, of whom 15 had N1 disease stage and 15 had N0 disease stage; and the observation group consisted of 30 patients who did not receive immunotherapy, of whom 15 had N1 disease stage and 15 had N0 disease stage. It was shown that the administration of immunotherapy in N0 stage neither improved the overall survival nor postponed the appearance of metastases and that immunotherapy in N1 stage even worsened the prognosis in overall survival as compared with the observation group. There is no benefit of administering immunotherapy in patients with N0 and N1 stage of disease after radical nephrectomy.

**Key words:** Interferon-alpha; Carcinoma, Renal Cell; Nephrectomy; Immunotherapy; Treatment Outcome

### Introduction

The definition of a kidney tumour does not vary significantly from the definition of a tumour in general. It refers to new growth(s) in a tissue that stand out from the normal tissue architectonics. Robins defines neoplasm as a "new growth" [1]. Kidney cancer is the third most common cancer of the genitourinary tract after prostate and bladder cancer [2]. Of all malignancies in adults, 3% fall into the category of renal cell carcinoma (RCC). Only 4% of these tumours are considered hereditary. They can appear at any age, though they most often occur in older individuals (people in their fifties and sixties). Tumours rarely appear during the adolescence, but a few cases have been observed in patients in their twenties and thirties [3]. Nearly 30,000 new occurrences of this disease are reported every year in the United States, 12,000 of which result in death [4]. Thanks to advancements in technology, and the widespread use of diagnostic methods such as computed tomography (CT), ultrasonography, and magnetic resonance imaging (MRI), the incidence of these tumours dramatically increased during the 1970s [5,6]. At the same time, the number of patients with a five-year survival rate grew significantly. What causes the appearance of malignant tumours remains unknown. RCC is no exception, but it has been observed that RCC presents more frequently in individuals who live in urban environments, those who are of poor socioeconomic status and are obese. At this time, the only generally accepted risk factor is smoking [3].

In the widest sense, treatment of kidney tumours can be divided into:

1. surgical
2. medicamentous

- a) immunotherapy
- b) polychemotherapy (cytostatic therapy)
- c) hormone therapy
- d) angiogenesis inhibitor therapy
3. radiation therapy

Today, radical tumour nephrectomy is the "gold standard" in the treatment of localized kidney tumours. The goal of this procedure is to remove the tumour as a whole. The basic principle of a radical nephrectomy involves binding the renal arteries and veins, then removing the kidney *en block* together with the gerotis fascia, ipsilateral adrenal glands, the proximal half of one ureter, gonadal vessels, and regional lymph glands [7,8].

The body's immune system has both a ureter, gonadal and a cellular component. The immunoglobulins (IgA, IgG, IgM, IgD, and IgE) are responsible for humoral immunity. Immunoglobulin molecules produce antibodies. Macrophages, lymphocytes, lymphokines, and cytokines are responsible for the cellular immunity [9].

Interferons belong to the group of cytokines which, physiologically speaking, are present in the body in small amounts. Their secretion is caused by viruses, bacteria, rickettsia, bacterial toxins, tumours, etc. [9].

Three groups of interferons are distinguished:

- *Interferon alpha*, which is made by leukocytes
- *Interferon beta*, which is made by fibroblasts
- *Interferon gamma*, which is made by T lymphocytes

The clinical significance of Interferon beta and gamma in treating RCC has not been shown [10-12].

Binding of interferons to specific receptors results in the synthesis of numerous proteins and enzymes through which interferons act as modulators of biologi-

**Abbreviations**

CT	– computer tomography
RCC	– renal cell carcinoma
INF-alpha	– interferon alpha
PH+	– positive lymph nodes (N1 stadium)
PH-	– negative lymph nodes (N0 stadium)
TH+	– treated group
TH-	– observed group

cal response. They have a direct anti-proliferative effect on tumour cells, inhibiting their growth and prolonging each reproductive cycle. What is more, interferons have an indirect effect on tumour cells through their influence on host cells. Interferons increase the efficacy of all immune cells capable of destroying tumour cells, and improve the cytotoxicity of T lymphocytes [3,9].

Studies have shown that an increase in the number of regulatory T cells in patients who had undergone treatment with interferon alpha led to stagnation in the progression of the disease [13].

Natural interferon alpha (Sumiferon) was shown to have a positive effect on lessening the diameter of pulmonary metastases resulting from RCC [14].

Perfusion of pulmonary metastases was shown to be a good indicator of disease progression. Interferon alpha did not significantly influence tumour perfusion. Therefore, the conclusion can be drawn that interferon has poor angiogenic activity [15].

Side effects of interferon vary according to a dosage, the most common being flu-like symptoms, an elevated body temperature, gastrointestinal discomfort, myalgia, leukopenia, anorexia, asthenia, exhaustion, peripheral neuropathy, elevated liver enzymes, an increase in nitrogenous matter in the blood, and bronchial spasm [9].

**Material and methods**

The study included 60 patients who had undergone radical nephrectomies to treat adenocarcinomatous kidney cells. All patients had clinically enlarged local-regional lymph glands. Having been conducted over a three-year period, the study is prospective and partly retrospective.

The patients were divided into two groups:

– *Group One* consisted of 30 patients who had undergone surgery to remove adenocarcinomatous kidney cells. The pathophysiological examination revealed the existence of metastatic changes in local-regional lymph glands. All patients in this group were in the N1 stage of the disease.

– *Group Two* included 30 patients who had also undergone radical nephrectomies to treat adenocarcinomatous kidney cells, but the pathophysiological examination did not reveal metastatic changes in local-regional lymph nodes (the patients exhibited reactive lymphadenopathy).

– thirty patients from the treatment (experimental) group received immunotherapy postoperatively.

– thirty patients from the observation (control) group did not.

Each group was divided into two subgroups, each consisting of those who had and had not received im-

muno-therapy. The subgroups that had not received an adjuvant immunotherapy represented the control group in the second part of the study.

Interferon alpha treatment protocol for the control group:

– A twice weekly dose of between 6-9 mil.J/m<sup>2</sup> for a total dose of 180 mil.J/m<sup>2</sup>.

Recombinant interferon alpha-2a (INF-alpha-2a) was given intramuscularly or subcutaneously according to a scheme of increasing doses, from 3 MIU per day to 9 MIU per day twice or three times per week; the maximum weekly dose was 18 MIU.

Those patients who tolerated the treatment well were given a total of 180 MIU.

All patients who had undergone surgery were treated at the Department of Urology of the Clinical Centre in Novi Sad. The data sources were the di-sease histories of these patients.

In our study, the patients were observed over a three-year period. The appearance of metastases was verified by regularly scheduled examinations; the survival rate was also recorded.

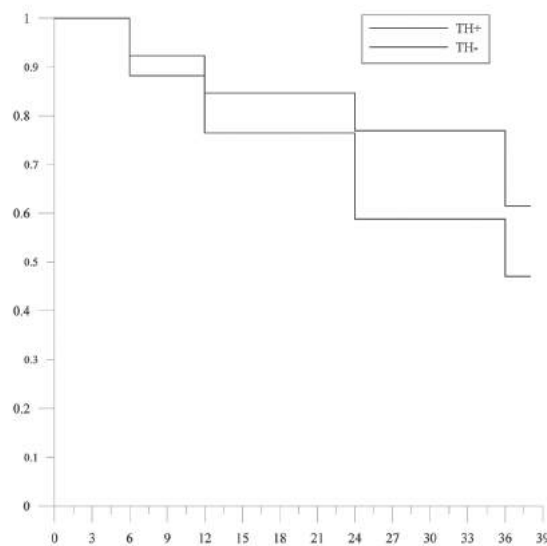
– RTG diagnostics meant postoperative observation after 3, 6, 12, 24, and 36 months, aimed at verifying possible metastases.

– U/S diagnostics was conducted after 3, 6, 12, 24, and 36 months, postoperatively, to verify the existence of metastatic changes.

– CT diagnostics was conducted postoperatively after 6, 12, 24, and 36 months to verify the existence of metastatic changes.

– In all cases, a pathohistological examination was done at the Institute of Pathology of the Clinical Centre in Novi Sad.

– In all of the described cases, immunotherapy was conducted at the Institute of Oncology in Sremska Kamenica.



**Graph 1.** Overall survival in groups with PH+  
**Grafikon 1.** Sveukupno preživljavanje u grupama sa PH+

**Results**

The analysis of the overall survival rate in the group of patients with positive lymphocytes (PH+) regarding receiving/not receiving immunotherapy, expressed in months

Since  $p=0.047$ , it may be said that there was a difference in the length of survival, i.e. the patients who had received immunotherapy had a shorter survival rate than those in the control group (**Graph 1**).

The analysis of the overall survival rate in the patients with negative lymphocytes (PH-) regarding receiving/not receiving immunotherapy, expressed in months.

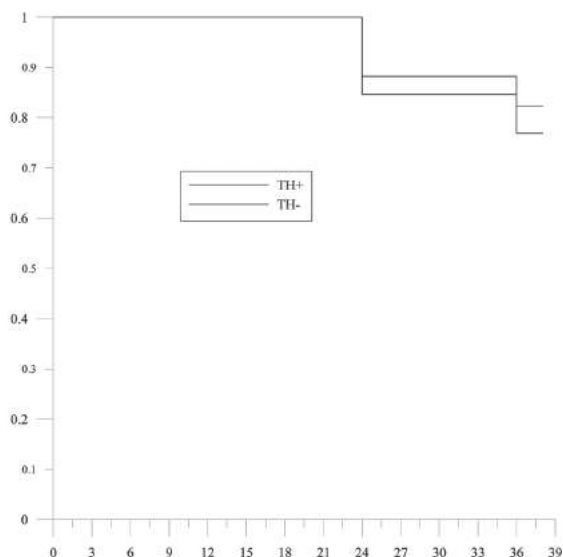
– Since  $p=0.235$ , it may be said that there was no difference between the length of survival in the two groups, i.e. that immunotherapy had no significant influence on the survival rate in the experimental group of patients when compared to that of those in the control group (**Graph 2**).

The analysis of the survival rate without metastases in the group of patients with positive lymphocytes regarding receiving/ not receiving immunotherapy, expressed in months

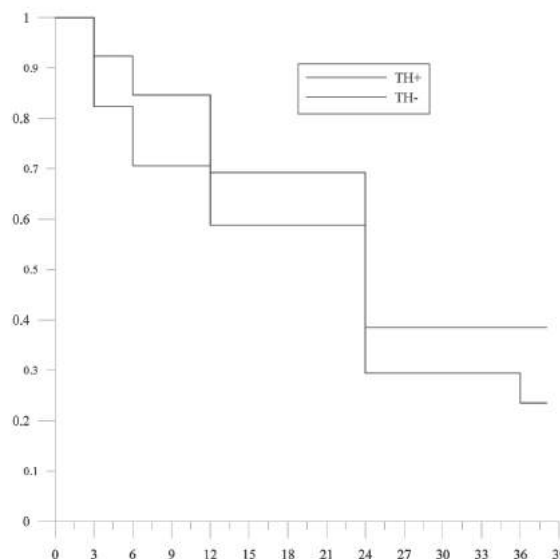
– Since  $p=0.035$ , it may be said that there was a difference between the groups regarding the length of survival without metastases, i.e. that the experimental group of patients who had received immunotherapy had, on average, a shorter survival rate without metastases in comparison to the control group (**Graph 3**).

The analysis of the survival rate without metastases in the patients with negative lymphocytes regarding receiving/not receiving immunotherapy, expressed in months

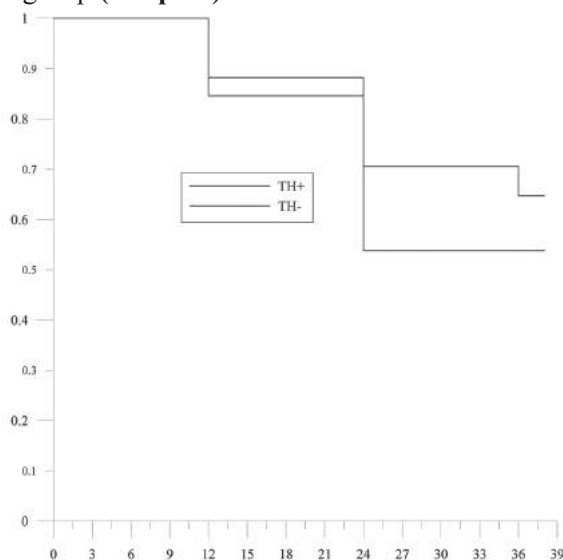
Since  $p=0.235$ , it can be said that there was no difference in the length of survival among the groups, i.e. that immunotherapy did not significantly influence the survival rate in the experimental group of



**Graph 2.** Overall survival in groups with PH-  
**Grafikon 2.** Sveukupno preživljavanje u grupama sa PH-



**Graph 3.** Metastases free survival in groups with PH+  
**Grafikon 3.** Preživljavanje bez metastaza u grupama sa PH+ patients when compared to that of those in the control group (**Graph 4**).



**Graph 4.** Metastases free survival in groups with PH-  
**Grafikon 4.** Preživljavanje bez metastaza u grupama sa PH-

**Discussion**

RCC is the most representative of malignant kidney diseases. Over the last fifty years, the number of incidence of this disease has grown. RCC is the third-most-frequent of all urogenital tumours, and this type of tumour accounts for 3% of all malignant diseases.

Radical nephrectomy is the "gold standard" in the treatment of this disease. Its goal is the complete removal of the tumour. The preoperative evaluation of the patient should include RTG diagnostics of the lungs, an U/S and CT of the abdomen in order to de-



termine the current phase of the disease and detect possible development of metastases [16].

Traditional methods of treating malignant diseases (radiation and chemotherapy) had a negligible efficacy rate in the treatment of RCC, only 2-6%.

During the observation of spontaneous remission of advanced-stage RCC, immune mechanisms were supposed to play a significant role in the developmental process of the tumour itself. Today, numerous kinds of non-specific cytokines are used to treat advanced-stage RCC. The most common among them are interferon alpha and interleukin-2. They are used individually, or in combination with 13-cis-retinoic acid and 5-fluorouracil. Since the objective clinical response was on average 15%, this type of therapy has attained significant status in the treatment of RCC. At the same time, it is important to mention that the toxic effect of this medicine is also significant [17].

Edward et al. (2003) published a study in which a group of 294 patients had been observed following radical nephrectomies, without verification of further metastases. All of the patients were in the T2, T3, or T4a stages of the disease, with or without local-regional metastases in their lymph glands (N0, N1). The experimental group underwent immunotherapy with interferon alpha-NL, over a five-day period every three weeks for a total of 12 cycles [18].

The study covered a period of 10 years in which both the overall survival rate and the appearance of further metastases were observed.

On average, the group of patients who had not received immunotherapy had an overall two-year survival rate of 77%, and a five-year survival rate of 62%, while the group of patients who had received immunotherapy had a 70% overall two-year survival rate, and a five-year survival rate of 51%.

After two years, 56% of the patients in the first group were without metastases, after five years, this number was 41%. In the second group (which had received immunotherapy), 51% of the patients were without metastases after two years, and 37% were without metastases after 5 years.

They came to the conclusion that patients who had received adjuvant immunotherapy did not have a longer survival rate, nor was the appearance of metastases less frequent in comparison with the control group [19,20].

We obtained similar results in our study, in which we had observed survival rates regarding receiving/not receiving immunotherapy postoperatively.

All sixty patients included in our study had enlarged local-regional lymph glands, which were identified during a surgical procedure. Each patient underwent a radical nephrectomy, followed by a lymphadenectomy to treat RCC.

In the group of patients with positive local-regional lymph glands, a significant statistical difference compared to the survival rate of the existing groups ( $p=0.047$ ) was observed. The patients who did not receive adjuvant immunotherapy had a better survival rate than those patients who had. The three-year survival rate in the group of patients who had received

immunotherapy was 47.1%, while the three-year survival rate of the control group was 61.5%.

In the group of patients with negative local-regional lymphocytes, there was not a statistically significant difference ( $p=0.235$ ) in the overall survival rate compared to the existing groups. Despite postoperative immunotherapy, there was no difference in the survival rate. In the first group (the patients who had not received the adjuvant immunotherapy), 82.4% were still alive after 3 years, while in the control group, that percentage was 76.9%.

In a study published in 2003, Messing et al. attempted to justify the application of adjuvant immunotherapy in the patients having the T3 and T4 stages of RCC with or without metastases. The study included 283 patients, and followed the appearance of metastases as well as the overall survival rate over a ten-year period after the radical nephrectomy. The average survival rate of patients in the experimental group was 5.1 years compared to 7.4 in the control group. The authors concluded that immunotherapy did not have a positive effect on the patients' survival rates [21].

In 2005, J. Atzpodien et al. published a study in which they had observed patients over the course of 10 years following a radical nephrectomy. The study included 203 patients in stages T3b/c and T4, with or without metastases in local-regional lymph glands (N0, N1). This study observed the overall survival rates as well as the appearance of additional metastases regarding receiving/ not receiving immunotherapy postoperatively. As in the previous study, the adjuvant immunotherapy did not prove to be beneficial. The authors concluded that the group of patients who had not received immunotherapy had a better survival rate than those in the experimental group [22].

By following two experimental groups of patients over a two-year period, this study attempted to answer the question of whether or not postoperative immunotherapy (i.e. treating or not treating with immunotherapy) influenced the development of additional metastases, and if so, to what extent.

In the group of patients with positive lymph glands, it was evident that those patients who had received postoperative immunotherapy had earlier instances of verified metastases than those who had not.

In the experimental group, the average survival rate without metastases was 20.29 months, whereas in the control group, this rate was 23.77 months. This means that only 23.5% of patients in the experimental group were without metastases after 3 years, whereas in the control group, the same was true of 38.5% of the patients. One can clearly see that the overall survival rate within the control groups of patients follows these statistics as well. In addition, a statistically significant difference ( $p=0.04$ ) confirms that the prognosis for the experimental group was worse than that for the control group.

In the group of patients with negative lymph glands, immunotherapy did not influence the survival rate without metastases. The group of patients who had received immunotherapy had an average survival rate of 34.15

months, while the survival rate in the control group was 34.59 months. The three-year survival rate in the experimental group was 76.9% compared to 82.4% in the control group ( $p=0.433$ ).

According to these results, it could be concluded that patients did not benefit from postoperative immunotherapy. This is true of all of the control groups, including those patients in the T stages of RCC. It is important to mention that postoperative immunotherapy even proved to be counterproductive in patients in the N1 phase, because metastases appeared more frequently than in the controls.

## Conclusions

Treating N0- and N1-stage patients with adjuvant immunotherapy is not justified, it may even be counterproductive.

This study did not confirm any later or earlier occurrence of metastases in N0-stage patients who had received immunotherapy, and immunotherapy proved to be counterproductive in N1-stage patients.

Considering the above-mentioned conclusions, and keeping in mind the chemo-resistance of these tumours, it becomes apparent that surgery is still the treatment of choice when the disease is detected early.

## References

- Robins LS. Patologijske osnove bolesti. Zagreb: Školska knjiga; 1985.
- Vojinov S, Marušić G, Levakov I, Popadić Gaćeša J. Uticaj hormonske terapije na nivo PSA kod bolesnika sa uznapredovalim karcinomom prostate. Med Pregl 2010;63(7-8):479-82.
- Dreicer R, Williams DR. Renal parenchymal neoplasms. In: Tanagho EA, McAninch JW, editors. Smith's general urology. New York: McGraw-Hill; 2000. p. 380.
- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 2000. CA Cancer J Clin 1999;49:8-31.
- Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni Jr JF. Rising incidence of renal cell cancer in the USA. JAMA 1999;281:1628-31.
- Mathew A, Devesa SS, Fraumeni JF, Chow WH. Global increases in kidney cancer incidence, 1973-1992. Eur J Cancer Prev 2002;11:171-8.
- Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for RCC. J Urol 1969;101:297-301.
- Skinner DG, Vermillion CD, Colvin RB. The surgical management of RCC. J Urol 1972;107:705-11.
- Marković V. Tumori bubrega. U: Davidović M, ur. Urologija: hirurgija mokraćnih organa. Beograd: Službeni list SRJ; 1997. str. 465-535.
- Gleave ME, Elhilali M, Fradet Y, Davis I, Venner P, Saad F, et al. Interferon gamma -1b compared with placebo in metastatic RCC. N Engl J Med 1998;338(18):1265-71.
- De Mulder PH, Oosterhof G, Bouffieux C. Randomised phase study with recombinant interferon alpha and recombinant interferon alpha and gamma in patients with advanced RCC. Br J Cancer 1995;71(2):371-5.
- Mani S, Todd M, Poo WJ. Recombinant beta interferon in the treatment of patients with metastatic RCC. Am J Clin Oncol 1996;19(2):187-9.
- Tatsugami K, Eto M, Naito S. Influence of immunotherapy with interferon-alpha on regulatory T cells in renal cell carcinoma patients. J Interferon Cytokine Res. 2010;30(1):43-8.
- Miwa S, Kadono Y, Sugata T, Mizohami H, Namih M. Successful treatment from renal cell carcinoma with alternation of interferon-alpha subtypes. Int J Clin Oncol. 2010;15(1):97-100.
- Ng CS, Wang X, Faria SC, Lin E, Charrisangavej C, Tannir NM. Perfusion CT in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with interferon. AJR 2010;194(1):166-71.
- Van Poppel H, et al. Open surgical treatment of localised renal cell cancer. EAU Update Series 2003;1(4):220-5.
- Margolin KA, Rayner AA, Hawkins MJ, Atkins MB, et al. Interleukin-2 and lymphokine-activated killer cell therapy of solid tumors: analysis of toxicity and management guidelines. J Clin Oncol 1989;7(4):486-98.
- Strokel S, Elbe JN, Adlakha K, Amin M, et al. Classification of renal cell carcinoma. Cancer 1997;80:987-9.
- Messing EM, Manola J, Wilding G, et al. Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2003;21:1214-22.
- Messing EM, Manola J, Wilding G, Propert K, et al. Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. J Clin Oncol. 2003;21(7):1193-4.
- Atzpodić J, Schmitt AE, Gertenbach U, et al. Adjuvant treatment with interleukin-2 and interferon-alpha-2a-based chemioimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). Br J Cancer 2005;92:843-6.

## Sažetak

### Rezultati

Ispitivana grupa u N1 stadijumu imala je lošije preživljavanje od kontrolne grupe bolesnika, kao i kraći period preživljavanja bez metastaza u odnosu na kontrolnu grupu. Kod bolesnika u N0 stadijumu nije bilo značajne razlike u sveukupnom preživljavanju, niti u dužini preživljavanja bez metastaza između ispitivane i kontrolne grupe.

### Zaključak

Ne postoji opravdanost postoperativnog davanja imunoterapije bolesnicima u N0 i N1 stadijumu karcinoma bubrežnih ćelija.

### Uvod

Ispitivana je opravdanost davanja imunoterapije bolesnicima nakon radikalne nefrektomije u N1 i N0 stadijumu.

### Materijal i metode

Studija je obuhvatila 60 bolesnika, koji su podvrgnuti radikalnoj nefrektomiji radi lečenja adenokarcinoma bubrežnih ćelija. U studiju su uključene dve grupe bolesnika: Prva grupa od 30 bolesnika u N1 i N0 stadijumu bolesti, koja je primala imunoterapiju (po 15 bolesnika u oba stadijuma) i druga grupa od 30 bolesnika u N1 i N0 stadijumu bolesti, koja nije primala imunoterapiju (po 15 bolesnika u oba stadijuma).

**ključne reči:** Interferon alfa; Karcinom bubrežnih ćelija; Nefrektomija; Imunoterapija; Ishod lečenja

Rad je primljen 26. V 2010.

Prihvaćen za štampu 22. VI 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:3-4:173-178.

Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica<sup>1</sup>  
 Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica<sup>2</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
 UDK 616.24-008.4-085:615.33.036  
 DOI: 10.2298/MPNS1104178A

## KLINIČKA EFIKASNOST ANTIBIOTIKA KOAMOKSIKLAVA (CO-AMOXICLAV 2X) KOD PACIJENATA HOSPITALIZOVANIH SA AKUTNIM POGORŠANJEM HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA

*TREATMENT EFFECTS OF CO-AMOXICLAV (AMOXICLAV 2x) IN ACUTE EXACERBATION  
 OF SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: CLINICAL EVALUATION*

Ilija ANDRIJEVIĆ<sup>1</sup>, Đorđe POVAŽAN<sup>1</sup>, Ljiljana ANDRIJEVIĆ<sup>2</sup>,  
 Anika POVAŽAN<sup>1</sup> i Senka MILUTINOV<sup>1</sup>

**Sažetak** – Egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća najčešće je uzrokovana infekcijom koja je u više od 50% slučajeva bakterijskog porekla ili kombinovana sa virusima. Cilj rada je ispitivanje kliničke efikasnosti antibiotika ko-amoksiklava u bolničkom lečenju pacijenata zbog teškog pogoršanja hronične opstruktivne bolesti pluća (forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi <50%). Ispitivanje je sprovedeno na 38 pacijenata Instituta za plućne bolesti Vojvodine. Klinički efekti terapije praćeni su analizom laboratorijskih nalaza, mikrobiološkom analizom sputuma i poboljšanjem subjektivnih tegoba. Po završetku terapije zabeležen je značajan pad svih markera inflamacije i poboljšanje subjektivnih tegoba. Mikrobiološki pozitivnih sputuma bilo je 13,58% (*Hemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Streptococcus pneumoniae*). Trećeg dana postignuta je eradikacija uzročnika. Prosečna dužina terapije bila je 7,07±0,91. Nije bilo neželjenih efekata. Primena antibiotičke terapije u inicijalnom tretmanu pacijenata u teškoj egzacerbaciji hronične opstruktivne bolesti pluća je opravdana, a kao lek prvog izbora u većini farmakoterapijskih vodiča navodi se amoksicilin sa klavulonskom kiselinom.

**Ključne reči:** Co Amoksiklav; Hronična opstruktivna plućna bolest; Progresija bolesti; Ishod lečenja; Srednje godine; Stari

### Uvod

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) je bolest koju karakteriše ograničenje protoka vazduha koje nije potpuno reverzibilno; obično je progresivno i udruženo sa poremećenim inflamacijskim odgovorom pluća na štetne čestice ili gasove.

Egzacerbacije HOBP se definišu povećanjem dispeje koja je udružena sa zviždanjem i teskobom u grudima, povećanjem kašlja i iskašljavanja, promenom boje i/ili gustine sputuma i povišenom temperaturom.

Egzacerbacije mogu, takođe, biti praćene brojnim nespecifičnim tegobama kao što su nelagodnost, pospanost, nesаница, umor, depresija i konfuzija.

Egzacerbacije HOBP su česte. One smanjuju kvalitet života obolelog, povećavaju broj njihovih bolničkih lečenja, dovode do većeg i bržeg pada plućne funkcije uzrokujući nastanak respiratorne insuficijencije i povećavajući mortalitet ovih bolesnika. Bolnička smrtnost pacijenata hospitalizovanih zbog akutne egzacerbacije HOBP iznosi približno 10%, a dugotrajno preživljavanje je slabo. Smrtnost dostiže 40% u toku jedne godine, čak i više (do 59%) kod bolesnika starijih od 65 godina. Ovi parametri variraju od zemlje do zemlje i zavise od organizacije zdravstvene službe i broja postelja u jedinicama za intenzivnu negu [1].

Najčešći uzroci egzacerbacije HOBP mogu se podeliti na:

- primarne: traheobronhijalne infekcije i aerozagađenje i
- sekundarne: pneumonije, plućne embolije, pneumotoraks, traume grudnog koša, neadekvatno korišće-

nje sedativa, narkotika i beta blokatora kao i insuficijencija desnog i/ili levog srca, aritmije.

Prema podacima iz literature procenat egzacerbacije HOBP zbog bakterijske infekcije je raznolik. Sreću se podaci sa manjim učešćem bakterijske infekcije – 19% [2] kao i oni sa dosta velikom zastupljenošću – 69,9% [3]. Najčešće bakterije koje se izoluju iz donjih disajnih puteva bolesnika sa HOBP, i u stabilnoj fazi bolesti i u pogoršanju su: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis*. Studije su pokazale da stepen težine HOBP determiniše vrstu bakterija koje uzrokuju egzacerbaciju HOBP. Kod bolesnika sa teškom HOBP (forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV<sub>1</sub>)<50%), naročito ako je FEV<sub>1</sub><35%, izoluju se Gram-negativne bakterije, najčešće *Pseudomonas aeruginosa* i enterobakterije [4]. Pored teške HOBP, učestale egzacerbacije (više od tri u toku jedne godine), upotreba sistemskih glikokortikosteroida i antibiotika u toku protekla tri meseca su precipitirajući faktori za infekciju Gram-negativnim bakterijama [5].

Cilj primene antibiotika u lečenju akutne egzacerbacije HOBP je eradikacija uzročnog patogena, tj. dekontaminacija traheobronhijalnog stabla. Uspešno antibiotičko lečenje produžava period do nove akutne egzacerbacije i smanjuje verovatnoću komplikacija (pneumonije). Manji broj mikroorganizama znači i niži nivo upalne reakcije u disajnim putevima, ublažavanje simptoma i sporu progresiju bolesti. Izbor leka bi trebalo da bude prema lokalnim podacima osetljivosti *S. pneumoniae*, *H. influenzae* i *M. catarrhalis* na antibiotike.

Cilj rada bio je ispitivanje kliničke efikasnosti antibiotika koamoksiklava (amoksicilin sa klavulon-



**Skraćenice**

HOBP	– hronična opstruktivna bolest pluća
FEV <sub>1</sub>	– forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi
SE	– sedimentacija eritrocita
CRP	– C-reaktivni protein
Le	– leukociti
GOLD	– <i>Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease</i> (Globalna inicijativa za hroničnu opstruktivnu bolest pluća)
AE	– akutna egzacerbacija
PA	– <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

skom kiselinom – Amoksiklav 2x a 1 000 mg) u lečenju pacijenata smeštenih u bolnicu zbog teškog pogoršanja hronične opstruktivne bolesti pluća.

**Materijal i metode**

Ispitivanje je sprovedeno na 38 pacijenata koji su zbog teškog pogoršanja HOBP (FEV<sub>1</sub> <50%) hospitalizovani u Institutu za plućne bolesti Vojvodine.

Dijagnoza egzacerbacije HOBP postavljena je na osnovu *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease* (GOLD) kriterijuma, a težina egzacerbacije na osnovu funkcionalnog ispitivanja respiratornog sistema: spirometrija, pletizmografija i gasna analiza arteijske krvi.

Metodom slučajnog izbora pacijentima je ordinirana antibiotska terapija: tablete Amoksiklav 2x na 12 h, a klinički efekti terapije praćeni su analizom laboratorijskih nalaza sedimentacije (SE), leukocita (Le) i C-reaktivnog proteina (CRP) (markera inflamacije) na početku lečenja (prvi dan), petog dana i na kraju lečenja, zatim mikrobiološkom analizom sputuma kao i poboljšanjem subjektivnih tegoba.

Radena je mikrobiološka dijagnostika uzoraka sputuma bolesnika uzetih pri prijemu na bolničko lečenje. Uzorci sputuma su ispitivani mikroskopski nakon bojenja tehnikom po Gramu i kultivisanjem na odgovarajućim bakteriološkim podlogama radi tačnije identifikacije i diferencijacije bakterijske vrste. Pozitivnim je smatran nalaz više od 10<sup>4</sup> bakterija.

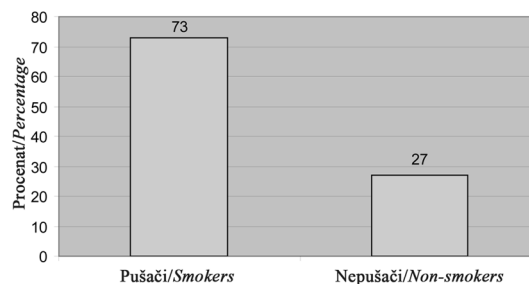
**Rezultati**

Među ispitivanim pacijentima bilo je 65% muškaraca i 34% žena, prosečne starosti 66,4±8,87 (IQR 50-85), većinom pušača (73%) a 47% pacijenata imali su HOBP preko 10 godina.

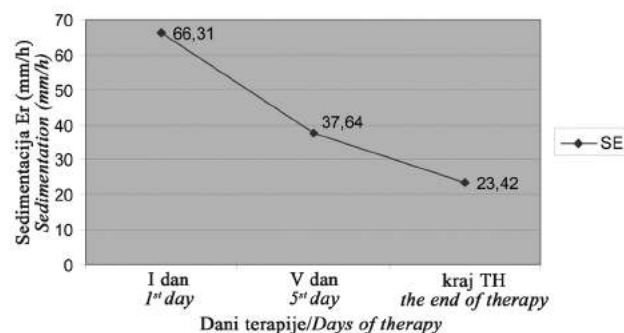
Zastupljenost pušenja među ispitivanim pacijentima prikazana je na **Grafikonu 1**.

Prosečno izmerena brzina SE na početku terapije iznosila je 66,31 mm/h, petog dana terapije 37,64 mm/h a na kraju terapije 23,42 mm/h (**Grafikon 2**).

Svi ispitivani pacijenti sa egzacerbacijom HOBP su na dan prijema imali leukocitozu a prosečno izmeren broj Le iznosio je 13,5 x 10<sup>9</sup>. Petog dana terapije broj Le pada na 11,190 x 10<sup>9</sup> da bi na kraju terapije došlo do normalizovanja broja Le i prosečno izmerene vrednosti su iznosile 8,45 x 10<sup>9</sup> (**Grafikon 3**).

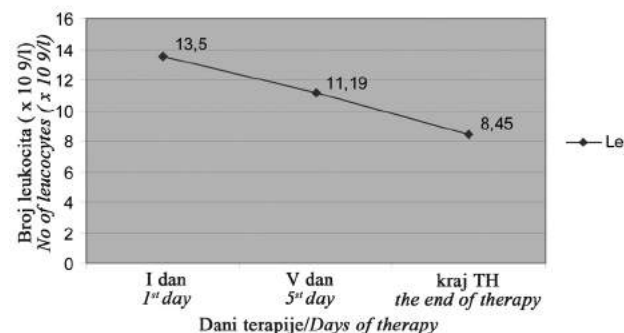


**Grafikon 1.** Zastupljenost navike pušenja kod ispitivanih pacijenta  
**Graph 1.** Smoking habit in study patients



**Grafikon 2.** Brzina sedimentacije eritrocita u toku lečenja  
**Graph 2.** The erythrocyte sedimentation rate during the treatment

Vrednosti CRP bile su na početku lečenja povišene a prosečno izmerene vrednosti su iznosile 71,26 mg/l. Petog dana dolazi do značajnog pada CRP i tada prosečno izmerena vrednost iznosi 41,2 mg/l a na kraju lečenja vrednost CRP je bila 8,72 mg/l. Vrednosti CRP u toku terapije prikazane su na **Grafikonu 4**.



**Grafikon 3.** Vrednost broja leukocita u toku lečenja  
**Graph 3.** A white blood cell count during the treatment

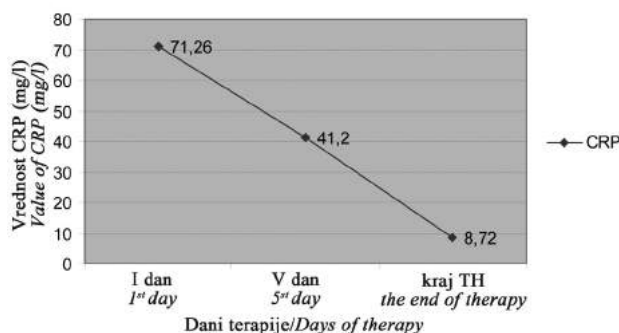
U toku lečenja zabeležen je pad broja eritrocita i hemoglobina što je prikazano na **Grafikonu 5**.

Mikrobiološki pozitivnih sputuma bilo je 5 (13,58%) (*Hemophilus influenzae* 2, *Pseudomonas aeruginosa* 2 i *Streptococcus pneumoniae* 1).

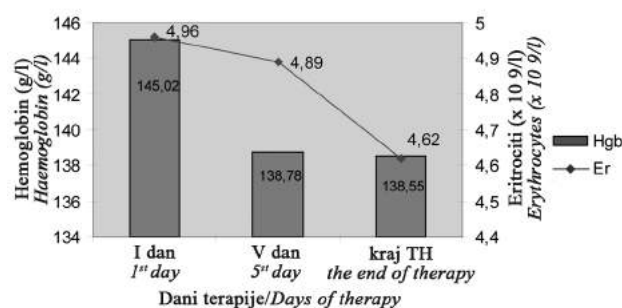
Trećeg dana terapije amoksiklavom postignuta je eradikacija uzročnika a prosečna dužina terapije je bila 7,07±0,91.

U toku antibiotskog tretmana nismo registrovali neželjene efekte terapije.





Grafikon 4. Vrednost C-reaktivnog proteina u toku lečenja  
Graph 4. C reactive protein level during the treatment



Grafikon 5. Vrednost broja eritrocita i hemoglobina u toku lečenja  
Graph 5. Red blood cell count and haemoglobin concentration during the treatment

### Diskusija

Hronična opstruktivna bolest pluća je galvni uzrok hroničnog morbiditeta i mortaliteta širom sveta. HOBP je danas vodeći uzrok smrti u svetu, a s obzirom na široko rasprostranjenu naviku pušenja i sve veću izloženost različitim polutantima iz vazduha očekuje se dalji porast morbiditeta i mortaliteta od ove bolesti u narednoj deceniji. Da bi se ove tendencije izmenili, neophodan je međunarodno objedinjeni napor [1].

Egzacerbacije HOBP su česte. One smanjuju kvalitet života obolelog, povećavaju broj njihovih bolničkih lečenja, dovode do većeg i bržeg pada plućne funkcije uzrokujući nastanak respiratorne insuficijencije i povećavajući mortalitet ovih bolesnika. Bolnički mortalitet ovih pacijenata (HOBP sa respiratornom insuficijencijom tip II – globalnom respiratornom insuficijencijom) je oko 10%, a tri godine nakon prve hospitalizacije mortalitet je veći od 49%. Mortalitet povećavaju starije životno doba, teži stepen poremećaja plućne funkcije i portovanje pridruženih bolesti.

Najčešći uzrok egzacerbacije HOBP je infekcija traheobronhijalnog stabla (bakterijska ili virusna). Virusna infekcija se nalazi u 10-20% egzacerbacija, a najčešći uzrok je virus *Influenzae* [6].

Uloga bakterijske infekcije u egzacerbaciji HOBP je kontroverzna. Novije studije u kojima je korišćeno bronhološko ispitivanje su pokazale da najmanje 50% bolesnika sa egzacerbacijom HOBP ima bakterijsku infekciju donjih disajnih puteva [1]. Međutim, značajan broj bolesnika ima bakterijsku kolonizaciju donjih di-

sajnih puteva u stabilnoj fazi bolesti. Kod oko 25-29% bolesnika sa stabilnom HOBP nađena je bakterijska traheobronhijalna kolonizacija, najčešće *Hemophilus influenzae* i *Pseudomonas aeruginosa* [7].

Prema podacima iz literature, procenat egzacerbacije HOBP zbog bakterijske infekcije je raznolik. Sreću se podaci sa manjim učešćem bakterijske infekcije – 19% kao i oni sa dosta velikom zastupljenošću – 69,9% [2,3]. Bakterije koje najčešće uzrokuju egzacerbaciju HOBP i koje se tada dijagnostikuju u sputumu bolesnika su *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* i *Moraxella catharalis*.

U našem radu procenat pozitivnog nalaza u sputumu iznosio je 13,58%. *Haemophilus influenzae* smo imali u dva uzorka, takođe i *Pseudomonas aeruginosa* u dva, a u jednom smo detektovali *Streptococcus pneumoniae*. Ovakav, „mali” procenat pozitivnosti objašnjavamo prethodnim antibiotskim tretmanom ispitivanih bolesnika.

Broj i vrsta bakterijskih uzročnika akutnih pogoršanja HOBP, kao i njihova osetljivost na antibiotike uveliko zavise od geografskog regiona ispitivane populacije bolesnika.

Pfaller i saradnici su, analizirajući uzorke sputuma 4 779 bolesnika sa akutnim pogoršanjem HOBP iz svih geografskih područja Sjedinjenih Američkih Država, pokazali da je *Haemophilus influenzae* bio najčešći uzročnik (35% slučajeva), a zatim *Streptococcus pneumoniae* (13%). Primetili su velike geografske razlike u rezistentnosti *Streptococcus pneumoniae* prema penicilinima (ukupno 16%) i makrolidima (32-35%). Među ispitivanim antibioticima najmanja rezistencija je bila prema fluorokinolonima.

Potpuno drugačija situacija je bila u Moskvi, gde je Bogdanov sa saradnicima među 232 otkrivene patogene akutne egzacerbacije HOBP identifikovao kao najčešćeg uzročnika *Streptococcus pneumoniae* (35,5%), dok je *Haemophilus influenzae* bio prisutan u samo 16,8% [8,9]. Studije su pokazale da stepen težine HOBP determiniše vrstu bakterija koje uzrokuju egzacerbaciju HOBP [1]. Pri odluci o propisivanju antibiotika u akutnoj egzacerbaciji (AE) treba uzeti u obzir i težinu HOBP. Akceptirajući težinu bolesti možemo razlikovati tri kategorije AE:

AE kod bolesnika s blagim HOBP (GOLD I);

AE kod bolesnika sa umereno teškim ili teškim HOBP (GOLD II-IV), bez rizika od infekcije *Pseudomonas-om aeruginosa* (PA);

AE kod bolesnika s umereno teškim ili teškim HOBP kod kojih je prisutan rizik od infekcije PA (nedavna hospitalizacija zbog akutne egzacerbacije HOBP, nedavna primena antibiotika, ranije verifikovana kolonizacija donjih disajnih puteva ovim patogenom i FEV<sub>1</sub> <50%).

Kod bolesnika prve grupe moguća je infekcija ranije navedenim najčešćim uzročnicima AE. U drugoj grupi uz ove treba misliti i na Gram-negativne anaerobne crevne bakterije, a u trećoj grupi i na PA. Kod bolesnika druge i treće grupe treba uložiti maksimalni napor sa ciljem detekcije etiološkog činioca. U slučaju negativnih rezultata, za empirijski odabir antibiotika treba uzeti u obzir navedene činjenice.

Cilj primene antibiotika u lečenju akutne egzacerbacije HOBP je eradikacija uzročnog patogena, tj. dekontaminacija traheobronhijalnog stabla. Uspešno antibiotsko lečenje produžava period do nove akutne egzacerbacije i smanjuje verovatnoću komplikacija (pneumonije). Manji broj mikroorganizama znači i niži nivo upalne reakcije disajnih puteva, ublažavanje simptoma i sporu progresiju bolesti.

Pre odluke o uvođenju antibiotika u lečenje akutne egzacerbacije potrebno je proceniti da li je njihova primena potrebna. Metaanalize kliničkih ispitivanja ukazuju na korist od antibiotika [9]. Evidentno je da je korist od antibiotika utoliko veća što je akutna egzacerbacija teža. Na osnovu ove činjenice opšte je prihvaćeno da je bolesniku potrebno propisati antibiotik ako zadovoljava kriterijume srednje teške ili teške egzacerbacije. Efekat antibiotika kod bolesnika s blagom egzacerbacijom je pod znakom pitanja, naročito ako iskašljaj nije purulentan. U tim slučajevima treba razmotriti mogućnost infekcije neinfektivne ili virusne etiologije akutne egzacerbacije HOBP. Pri odluci o uvođenju antibiotika obično se koristi nalaz CRP, Le a odnedavno se u tu svrhu uspešno koristi prokalcitonin [10].

U našem ispitivanju vrednosti CRP bile su na početku lečenja povišene, a prosečno izmerene vrednosti iznosile su 71,26 mg/l. Petog dana dolazi do značajnog pada CRP i tada prosečno izmerena vrednost iznosi 41,2 mg/l a na kraju lečenja vrednost CRP je bila 8,72 mg/l. Takođe, svi ispitivani pacijenti su na dan prijema imali leukocitozu a prosečno izmeren broj leukocita iznosio je  $13,5 \times 10^9$ . Petog dana terapije broj Le pada na  $11,19 \times 10^9$  da bi na kraju terapije došlo do normalizovanja broja Le a prosečno izmerene vrednosti su iznosile  $8,45 \times 10^9$ .

Odabir antibiotika temelji se i na poznavanju lokalnih podataka o najčešćim etiološkim činiocima akutne egzacerbacije HOBP i njihovoj rezistenciji na antibiotike, naročito na beta laktame i makrolide. Treba istaći da je antibiotska terapija akutne egzacerbacije HOBP najčešće ipak empirijska [11]. Upotreba antibiotika u egzacerbaciji HOBP:

- smanjuje broj kasnijih pogoršanja HOBP;
- produžava vreme između pojedinih pogoršanja;
- skraćuje trajanje simptoma;
- smanjuje potrebu za hospitalizacijama;
- najveću korist imaju bolesnici sa težim stepenom pogoršanja.

U svetu se u vanbolničkom lečenju akutne egzacerbacije HOBP najčešće koriste doksiciklin, amoksicilin, makrolidi (azitromicin i klaritromicin), cefalosporini II generacije i hinoloni. Doksiciklin i amoksiciklin preporučuju se samo u blažim akutnim egzacerbacijama, dok se u težim prednost daje makrolidima, amoksicilinu/klavulonskoj kiselini i fluorohinolonomima. U slučaju kliničke sumnje ili dokazanog PA, potrebno je primeniti ciprofloksacin i druge antibiotike koji deluju na pseudomonas (i.v).

Pri odluci o primeni aminopencilina važno je poznavanje lokalnih podataka o penicilinskoj rezistenciji. Ovi podaci znatno variraju čak i u bliskim geografskim područjima, a često su posledica lokalnih navika u propisivanju antibiotika. Uopšteno, vredi podatak da je rezistencija širom sveta u porastu, a neki autori navode do 35% izolata *Streptococcus-a pneumoniae* rezistentnih na penicilin. Podatak o rezistenciji na penicilin može poslužiti kao marker rezistencije i na druge klase antibiotika uključujući cefalosporine, makrolide, kombinacije beta laktama i inhibitora beta laktamaze i tetraciklina.

Kliničkom studijom kojom je obuhvaćeno 967 pacijenata (ispitivan je uspeh lečenja klaritromicina u odnosu na amoksiklav), patogeni uzročnik je izolovan kod 378 ispitanika. Kod 24 pacijenta uzročnik je *Streptococcus pneumoniae*, dok je kod 62 uzročnik *Haemophilus influenzae*. Uspeh lečenja klaritromicinom u odnosu na amoksiklav bio je 93:90% (klaritromicinom je izlečeno 134 pacijenata (93%) a amoksiklavom 128 (90%)), što ne predstavlja statistički značajnu razliku, te se oba leka mogu preporučiti za kliničku upotrebu [12].

U lečenju AE HOBP koamoksiklav je znatno bolji izbor nego amoksicilin, naročito za bolesnike koji su nedavno lečeni amoksicilinom. U značajnom je porastu rezistencija *Haemophilus-a influenzae* na amoksicilin, a više od 90% sojeva *Moraxellae catarrhalis* izlučuje beta laktamaze.

S obzirom na rastući medicinski interes za HOBP, u toku su brojna klinička ispitivanja efikasnosti antibiotika u lečenju akutne egzacerbacije HOBP. Dobijeni rezultati će verovatno uticati na racionalan odabir antibiotika u lečenju akutne egzacerbacije HOBP.

### Zaključak

Bakterijska infekcija (pozitivan nalaz sputuma) bila je prisutna kod 13,57% ispitanika sa akutnom egzacerbacijom hronične opstruktivne bolesti pluća.

Akutna egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća bila je praćena povećanjem markera inflamacije (C-reaktivnog proteina, sedimentacije eritrocita i leukocitozom).

Trećeg dana terapije koamoksiklavom postignuta je eradikacija bakterijskog uzročnika a prosečna dužina terapije bila je  $7,07 \pm 0,91$ .

Petog dana terapije dolazi do značajnog pada markera inflamacije a potpuna normalizacija sedmog dana.

Primena antibiotske terapije u inicijalnom tretmanu pacijenata sa teškom egzacerbacijom hronične opstruktivne bolesti pluća je opravdana, a amoksicilin sa klavulonskom kiselinom je racionalan izbor. Preporučeni i kao lek prvog izbora u većini farmakoterapijskih vodiča.

### Literatura

1. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: executive summary. Available from: <http://www.goldcopd.org/2008/January>.
2. Van der Valk P, Monninkhof E, Van der Pale J, et al. Clinical predictors of bacterial involvement in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis*. 2004;39(7):980-6.
3. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a meta-analysis. *J Am Med Assoc*. 1995;273:957-60.
4. Allegra L, Blasi F, Diano P, Cosentini R, Tarsia P, et al. Sputum color as a marker of acute bacterial exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2005;99(6):742-7.
5. Lode H, Allewelt M, Balk S, et al. A prediction model for bacterial etiology in acute exacerbations of COPD. *Infection*. 2007;35(3):143-9.
6. Sharma S, Anthonisen N. Role of antimicrobial agents in management of exacerbations of COPD. *Treat Respir Med*. 2005;4(3):153-67.
7. Scjafer H, Ewig S. Acute exacerbations in COPD: microbial patterns and risk factors. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2000;55(5):415-9.
8. Pfaller MA, Ehrharst AF, Jones RN. Frequency of pathogen occurrence and antimicrobial susceptibility among community/acquired respiratory tract infections in the respiratory disease. *Ann Intern Med*. 1987;106(2):196-204.
9. Bogdanov MB, Chernenkaia TV. Microbiological evaluation of antibiotics for empirical therapy of community/acquired infections of the lower respiratory tract. *Antibiot Khimioter*. 2000;45(10):15-8.
10. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin: guidance with standard therapy. *Chest* 2007;131:9-19.
11. Tudorić N, Kuzman I. Azitromicin u liječenju akutnih egzacerbacija KOBP-a. *Medicus*. 2008;17(2):37-43.
12. Kutlešić-Stević S, Jandrić K. Antibiotici u liječenju Hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP). *Med Danas* 2005;4(1-2):33-8.

### Summary

#### Introduction

The exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease is most often induced by an infection of bacterial origin in over 50% of the cases (or mixed bacterial and viral infection). This study was aimed at evaluating clinical effects of antibiotics co-amoxiclav. Amoxicillin with clavulanic acid in the treatment of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbation.

#### Material and Methods

The investigation included 38 patients with severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbation hospitalized at the Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica. The patients were randomly selected for the antibiotic treatment with Amoxiclav twice a day in 12 hour intervals. The clinical effects of the applied treatment were evaluated by analyzing certain laboratory findings, microbiological sputum findings and improvement of subjective symptoms.

#### Results

Of the examined subjects, 65% were males and 35% were females, their mean age being  $66.4 \pm 8.86$ , and who were mostly smokers (73%). After the completion of applied antibiotic treatment, a significant reduction and normalization of all inflammation markers were recorded, as well as a significant improvement of the patients' subjective symptoms. The positive microbiological sputum findings (*Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Streptococcus pneumoniae*) were recorded in 13.58% of the patients. The bacterial agent was eradicated on the third day of the applied treatment. The mean length of the treatment was  $7.07 \pm 0.91$  days, with no undesirable treatment side effects observed.

#### Conclusion

The antibiotic therapy is justifiable as the initial treatment regimen of severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and amoxicillin with clavulanic acid is reported as the first-line antibiotic drug in most pharmacotherapy guidelines.

**Key words:** Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination; Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Disease Progression; Treatment Outcome; Middle Aged; Aged

Rad je primljen 3. IX 2010.

Prihvaćen za štampu 15. XI 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:3-4:178-182.

## PREGLEDNI ČLANCI

### REVIEW ARTICLES

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad  
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma

Pregledni članci  
Review article  
UDK 616.441-097  
DOI: 10.2298/MPNS1104183T

## AUTOIMUNA BOLEST ŠTITASTE ŽLEZDE I DRUGE NEENDOKRINOLOŠKE AUTOIMUNE BOLESTI

*AUTOIMMUNE THYROID DISEASE AND OTHER NON-ENDOCRINE AUTOIMMUNE DISEASES*

Ljiljana TODOROVIĆ ĐILAS, Tijana IČIN, Jovanka NOVAKOVIĆ PARO i Ivana BAJKIN

**Sažetak** – Autoimune bolesti se definišu kao hronična stanja inicirana gubitkom imunološke tolerancije na autoantigene i čine heterogenu grupu poremećaja, kod kojih različite promene u imunom sistemu mogu rezultovati spektrom različitih sindroma koje zahvataju samo specifičan organ, ili sistemski utiču na ceo organizam. Autoimune bolesti štitaste žlezde spadaju u red najčešćih autoimunih bolesti često su udružene sa mnogim autoimunim poremećajima za određene organe i nespecifičnim za određene organe. U kliničkom radu, preporučuje se skrining na autoimune bolesti štitaste žlezde kod obolelih od neke druge autoimune bolesti. Kod obolelih od autoimune bolesti štitaste žlezde nije svrshodan skrining na druge autoimune bolesti, iako kod ovih pacijenata treba misliti na mogućnost da se neka od autoimunih bolesti razvije tokom vremena. U danima sofisticirane ekonomske analize zdravstva, udruženja endokrinologa treba da razmotre, da li je ipak nepristrasan pristup skriningu na autoimune bolesti štitaste žlezde zasnovan na medicinskim dokazima, sa posebnim osvrtom na analizu ekonomičnosti, danas prekopotreban umesto dosadašnjeg oslanjanja na iskustvo i procenu kliničara.

**Ključne reči:** Autoimune bolesti; Tiroidne bolesti; Skrining + ekonomija; Kost-benefit analiza; Autoantigeni

### Uvod

Autoimune bolesti se definišu ili kao klinički sindromi uzrokovani aktivacijom T-ćelija i B-ćelija, ili jednom od njih, u odsustvu infekcije ili drugog primetnog uzroka, ili kao hronična stanja inicirana gubitkom imunološke tolerancije na auto-antigene. One čine heterogenu grupu poremećaja, kod kojih različite promene u imunom sistemu mogu rezultovati čitavim spektrom različitih sindroma koji zahvataju samo specifičan organ, ili sistemski utiču na ceo organizam [1,2]. Hronična priroda autoimunih bolesti utiče na korišćenje zdravstvene zaštite, direktne i indirektne ekonomske troškove kao i na kvalitet života. Skoro sve autoimune bolesti su najčešće kod žena srednjih godina i jedan su od vodećih uzroka smrtnosti u ovoj grupi pacijenata. Ispoljavaju se kao blaga, supklinička ili kao teška, čak i po život opasna stanja.

Termin „kaleidoskop autoimunosti” koristi se da opiše mogućnost prelaska jedne autoimune bolesti u drugu kao i činjenicu da može postojati više od jedne autoimune bolesti kod istog pacijenta ili u jednoj porodici [3,4]. Ispitivanja kod dece i adolescenata sa Hašimoto tiroiditisom pokazala su da značajan broj dece, pored Hašimoto tiroiditisa ima i drugu autoimunu bolest [5]. Skorašnje epidemiološke studije pokazale su da one osobe koje već boluju od jedne autoimune bolesti imaju značajno povećanu prijemčivost za razvoj druge autoimune bolesti. Značajno povećan relativni rizik za obolevanje od druge autoimune bolesti može biti uzrokovan genetskom prijemčivosti koja utiče na obe bolesti,

okidačem iz okoline koji bi mogao inicirati obe bolesti, poremećajem homeostaze u organizmu uzrokovane prvom bolesti koja bi dovela do razvoja prijemčivosti za nastanak druge bolesti ili nekim drugim još nedefinisanim mehanizmom nastanka [6].

Postoji nekoliko nivoa dokaza o zajedničkom poretku svih autoimunih bolesti. Jedan od njih se bazira na sličnom patofiziološkom mehanizmu svih autoimunih bolesti koji je prikazan na **Shemi 1**, u kome apoptoza zauzima jednu od centralnih uloga u samom nastanku autoimunih bolesti [7,8].

Multipli autoimuni sindrom (MAS) je entitet koji su opisali Imber (Humbert) i Dipon (Dupond) još 1988. godine, kao sindrom koji se sastoji od tri ili više autoimunih bolesti kod jednog pacijenta. Tokom ispitivanja ovih sindroma došli su do zaključka da postoji nekoliko tipova MAS:

Tip I: miastenija gravis, timom, dermatopolimiozitis i autoimuni miokarditis;

Tip II: Sjegrenov sindrom, reumatoidni artritis, primarna bilijarna ciroza, sistemska skleroza i autoimuna tiroidna bolest;

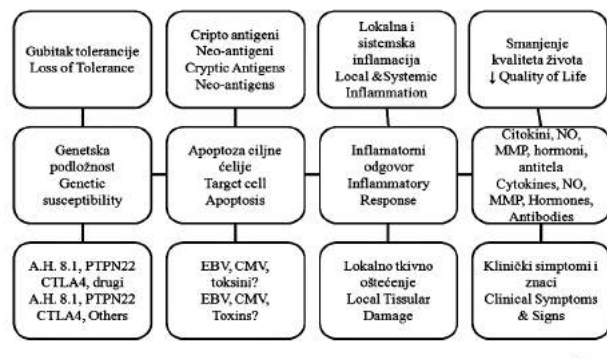
Tip III: autoimuna bolest štitaste žlezde, miastenija gravis i/ili timom, sistemska skleroza, perniciozna anemija, idiopatska trombocitopenijska purpura, Adisonova bolest, tip I dijabetesa, vitiligo, autoimuna hemolitička anemija i sistemski lupus eritematosus [9].

Značaj ovakvog koncepta je u tome da verovatnoća da se kod jednog pacijenta pojavi tri ili više autoimunih bolesti značajno prevazilazi sve statističke reference. Dalja ispitivanja ovog entiteta pokazala su da



**Skraćenice**

AITD	– autoimune thyroid disease
DNA	– dezoksiribonukleinska kiselina
MAS	– multipli autoimuni sindrom
SLE	– sistemski lupus eritematozus
TPO	– tiroidna peroksidaza



**Shema 1.** Cetvorostepeni model patofiziologije autoimunih bolesti  
**Scheme 1.** Fourth-stage model for the pathophysiology of autoimmune diseases

Legenda: A.H. 8.1: nasledni haplotip 8.1. (HLA-A1, cw7, B8, TNFAB\*a2b3, TNFN\*S, C2\*C, bf\*s, C4A\*Q0, C4B\*1, DRB1\*0301, DRB3\*0101, DQA1\*0501, DQB1\*0201). PTPN22: protein tirozin fosfataze, ne receptorni tip 22, CTLA4: citotoksični T-limfocitni antigen, EBV: Epštajn-Bar virus, CMV: Citomegalovirus, NO: azot monoksid, MMP: metaloproteinaze.

Legend: A.H. 8.1: ancestral haplotype 8.1. (HLA-A1, cw7, B8, TNFAB\*a2b3, TNFN\*S, C2\*C, bf\*s, C4A\*Q0, C4B\*1, DRB1\*0301, DRB3\*0101, DQA1\*0501, DQB1\*0201). PTPN22: Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22, CTLA4: Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4, EBV: Epstein-Barr virus, CMV: Cytomegalovirus, NO: nitric oxide, MMP: metalloproteinases.

postoje tri bazične autoimune bolesti koje se po učestalosti značajno ističu iz miljea autoimunih bolesti, a to su: sistemski lupus eritematozus, sistemska skleroza i autoimuna bolest štitaste žlezde (AITD) [4].

Kao što se iz navedenog može zaključiti, AITD je povezana sa mnogim autoimunim poremećajima specifičnim i nespecifičnim za određene organe. S obzirom da je klinička simptomatologija AITD često ista ili slična sa simptomatologijom već postojećeg autoimunog oboljenja, dijagnoza AITD može biti postavljena jedino u slučaju da se aktivno radi skrining na AITD kod bolesnika sa drugim autoimunim oboljenjima. Takođe, s obzirom da je AITD veoma rasprostranjena, a neki drugi autoimuni poremećaji zaista retki, korisnije je ispitivati AITD kod pacijenata koji već imaju neku autoimunu bolest, nego posmatrati sve obolele od AITD i tražiti pojavu druge autoimune bolesti.

Postoje neke autoimune bolesti za koje je utvrđeno da imaju veću povezanost sa AITD u odnosu na druge autoimune bolesti, kao i da kod tih bolesti češće srećemo visok titar anti-TPO antitela (antitela na tiroidnu peroksidazu), koje su prikazane u **Tabeli 1** [10].

### AITD i druge neendokrinološke autoimune bolesti specifične za određene organe

#### AITD i perniciozna anemija

Pojam „tirogastrične autoimunosti” bio je jedan od prvih prepoznatih udruženih autoimunih pore-

**Tabela 1.** Povezanost AITD sa drugim neendokrinim autoimunim bolestima

**Table 1.** Main correlation of disease with AITD

Bolest Disease	Prevalencija anti-TPO anti- tela (%) / Prevalence of anti- TPO antibodies (%)	Prevalencija autoimune tiro- tela (%) / Prevalence of autoimmune thyroid disease (%)
	Alopecija areata <i>Alopecia areata</i>	5-15
Celijakija <i>Celiac disease</i>	5-50	5
Perniciozna anemija <i>Pernicious anaemia</i>	50	10-25
Primarna bilijarna ciroza / <i>Primary bili- ary cirrhosis</i>	30-40	20-30
Reumatoidni artritis <i>Rheumatoid arthritis</i>	10-30	5-10
Sjogrenov sindrom <i>Sjögren's syndrome</i>	50	20-30
Sistemski lupus eri- tematozus / <i>Systemic lupus erythematosus</i>	15-50	5-10
Vitiligo / <i>Vitiligo</i>	30	10-20

mećaja. Još tokom šezdesetih i sedamdesetih godina prošlog veka utvrđeno je da 1,7-2,3% bolesnika sa Graves-Bazedovljevom bolesti imaju i pernicioznu anemiju, dok 4,2-12,3% bolesnih sa autoimunim hipotiroidizmom takođe imaju pernicioznu anemiju. Ova prevalencija značajno prevazilazi prevalenciju perniciozne anemije u opštoj populaciji koja iznosi oko 0,15%. Takođe, kod pacijenata sa AITD postoji značajan porast u frekvenciji javljanja antitela na unutrašnji faktor i želudačne parijetalne ćelije. Učestalost javljanja udružene perniciozne anemije i AITD je posebno povećana kod pacijenata sa dijabetesom melitusom tip 1 (8,5%). Skrining na pernicioznu anemiju je verovatno svrsishodan kod pacijenata sa AITD i tipom 1 šećerne bolesti, kao što je i skrining na AITD kod pacijenata sa već potvrđenom pernicioznom anemijom [11,12].

#### AITD i vitiligo

Vitiligo je još jedno stanje često udruženo sa AITD. Godine 2003. na osnovu upitnika kod 2 624 pacijenata sa vitiligom u SAD i Velikoj Britaniji, ustanovljeno je da je kod 17% (21% žena i 6% muškaraca), zabeleženo i postojanje AITD, što je bilo oko 8 puta više nego u kontrolnoj grupi bez vitiliga. Samo dve trećine ispitanika definisalo je i tačnu AITD, i to oko 88% ispitanika naveli su hipotiroidizam. U drugoj studiji sprovedenoj u Nemačkoj na 321 pacijentu sa vitiligom, dobijen je podatak da 7,8% boluje od AITD, što je i dalje značajno više od očekivanog za opštu populaciju. U Austriji je kod 106 pacijenata sa vitiligom urađen ultrasonografski pregled štitaste žlezde i kod 21% nađeno je prisustvo limfocitnog tiroiditisa. U kliničkom radu kod pacijenata sa vitiligom treba uraditi i skrining na AITD, što je i opravdano prema napred navedenim istraživanjima [13-15].

#### AITD i celijačna bolest

Danas se zna da je celijačna bolest mnogo učestalija nego što se ranije mislilo i da se može manifestovati na različite načine tokom čitavog života.

Skrining za celijačnu bolest značajno je unapređen dostupnim laboratorijskim metodama za određivanje antitela: endomizijalnih, na tkivnu transglutaminazu i antiglijadinskih. Nema sumnje da je AITD povezana sa celijačnom bolesti. Prema istraživanjima autora iz SAD, sprovedenim na 136 ispitanika sa AITD, procenjena je učestalost 2-4,8% celijačne bolesti kod obolelih od AITD [16]. Sprovedeno istraživanje u Italiji na 220 ispitanika, pokazalo je prevalenciju celijačne bolesti kod AITD u 3,2% slučajeva, u odnosu na 0,4% u kontrolnoj grupi. Ova grupa istraživača predložila je i skrining na AITD kod obolelih od celijačne bolesti [17].

#### *AITD i autoimuna bolest jetre*

Primarna bilijarna ciroza je još jedna od bolesti čija je učestalost bila potcenjena. Nekoliko manjih studija pokazalo je da skoro svaki peti pacijent sa primarnom bilijarnom cirozom ima i AITD. Međutim, skorašnja istraživanja sprovedena na 160 ispitanika pokazala su učestalost od 23% AITD kod obolelih od primarne bilijarne ciroze, što se nije značajno razlikovalo od učestalosti kod opšte populacije [18]. Za sada se ne može izvesti jasan zaključak o učestalosti i povezanosti AITD i autoimunih bolesti jetre. Postoji potreba za kontrolisanim randomiziranim ispitivanjima na većem broju ispitanika koja bi dala odgovor na ovo pitanje.

#### *AITD i miastenija gravis*

Veza između miastenije gravis i Graves-Bazedovljeve bolesti odavno je poznata. Pretpostavljalo se da se AITD javlja kod 5-10% pacijenata sa miastenijom gravis. Kada je udružena sa AITD miastenija gravis se često javlja u blažem obliku, većinom sa pojavom znakova na očima, manjom frekvencijom pojavljivanja promena u timusu, kao i antitela na acetilholinski receptor. Nekoliko skorašnjih studija pokazuje učestalost od 7,3 od 11,6% AITD kod pacijenata sa miastenijom gravis. Skrining na AITD preporučuje se kod pacijenata sa miastenijom gravis [19-21].

#### *AITD i alopecija areata*

Nekoliko nekontrolisanih studija ukazalo je na moguću povezanost alopecije areate sa AITD, dok kontrolisana studija ispitanika sa alopecijom areatom u Maleziji nije pokazala porast mikrozomalnih antitela [22]. Međutim ispitivanje sprovedeno na 80 dece u Kuvajtu sa alopecijom areatom, pokazalo je da čak 17,5% dece ima poremećaj funkcije tiroidne žlezde ili povišene vrednosti tiroidnih antitela [23]. Ovi podaci ponovo podržavaju hipotezu o povezanosti ove dve bolesti.

#### *AITD i multipla skleroza*

Približno trećina pacijenata koji su tretirani monoklonskim antitelima na T-ćelije razviju Graves-Bazedovljevu bolest, što je ukazivalo na to da su pacijenti sa multiplom sklerozom predisponirani za nastanak AITD. Međutim, dalja ispitivanja utvrdila su da ne postoji veća učestalost AITD kod bolesnika sa multiplom sklerozom, a da su ispitanici muškog pola imali nešto veću

učestalost AITD u odnosu na zdravu populaciju. Druga ispitivanja pokazuju da postoji izvesna veza između udruženog javljanja multiple skleroze i Graves-Bazedovljeve bolesti kao i Hašimoto tiroiditisa, ali da učestalost javljanja AITD nije statistički značajno različita u odnosu na opštu populaciju. Takođe je pokazano da rođaci prvog stepena obolelih od multiple skleroze imaju veću šansu da obole od Graves-Bazedovljeve bolesti. Preporučuje se skrining na AITD kod bolesnika sa multiplom sklerozom samo u slučaju da se primenjuje imunomodulatorna terapija [24-27].

#### **AITD i druge neendokrinološke autoimune bolesti nespecifične za određene organe**

Danas se odnos između autoimunih bolesti specifičnih i nespecifičnih za određene organe čini još manje jasnim nego što je to bilo pre 30 godina. Netiroidna antitela, uključujući i antiglatkomišićna, kardiolipinska, antitela na dezoksiribuonukleinsku kiselinu i druga, često se nalaze kod pacijenata sa AITD. Postojanje ovih antitela ne znači i isključivo postojanje autoimune bolesti, ali postoje prilično čvrsti dokazi da kod pacijenata sa autoimunim stanjima nespecifičnim za određeni organ postoji porast učestalosti AITD. Među pacijentima sa AITD, čak 30% njih ima i još neku autoimunu bolest. Pacijenti koji boluju od neke od sistemskih bolesti vezivnog tkiva u statistički značajno većem broju imaju povišene nivoe tiroidnih antitela, kao i postojanje klinički manifestnog poremećaja funkcije štitažlezde. Najčešće se radi o supkliničkom ili klinički manifestnom hipotiroidizmu [28].

#### *AITD i reumatoidni artritis*

U nekoliko studija potvrđeno je da postoji oko tri puta više tiroidnih disfunkcija, najčešće na račun hipotiroidizma i Hašimoto tiroiditisa, kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom, uz takođe i veću učestalost visokog titra anti-TPO antitela. Čini se da veza između AITD i reumatoidnog artritisa leži u postojanju genetskog polimorfizma. Međutim, u skorašnjoj studiji tokom koje je praćeno 189 pacijenata (72 sa reumatoidnim artritisom i 117 sa neautoimunim reumatskim bolestima), nije nađena korelacija između AITD i reumatskih faktora, antinuklearnih antitela, lekova koji modifikuju tok bolesti, upotrebe kortikosteroidne terapije ili same aktivnosti bolesti [29,30].

#### *AITD i sistemski eritemski lupus*

Povezanost između AITD i sistemskog eritemskog lupusa (SLE) je jasno poznata. Oba poremećaja dele glavni kompleks histokompatibilnosti (HLA-DR3) kao genetski faktor za pojavu ovih bolesti. U nekoliko studija je pokazano da postoji veća prevalencija supkliničkog i kliničkog hipotiroidizma (11% i 13%) kod pacijenata sa SLE, što je statistički značajno više nego u kontrolnoj grupi. Hipertiroidizam se javlja sa istom učestalosti kod SLE kao i u kontrolnoj grupi, dok je pozitivna antitiroidna antitela imalo značajno više ispitanika u grupi sa SLE. Relativni rizik za pacijente sa SLE da razviju tiroidnu disfunkciju je 1,6. Čini se da nema povezanosti iz-

među tiroidnih poremećaja sa stepenom aktivnosti SLE, upotrebom imunosupresiva i dužinom trajanja SLE [31, 32].

#### *AITD i Sjegrenov sindrom*

Nekoliko studija je izvelo zaključak da postoji veza između AITD i Sjegrenovog sindroma. AITD su bile značajno učestalije u grupi pacijenata sa Sjegrenovim sindromom i to oko 30% u odnosu na 4% u kontrolnoj grupi, kao i anti-TPO antitela koja su u grupi sa Sjegrenovim sindromom bila pozitivna kod 11% pacijenata a u kontrolnoj grupi kod 3%. Ovi podaci nam ukazuju da je kod pacijenata sa Sjegrenovim sindromom potreban skrining na postojanje AITD [33].

#### *AITD, sistemska skleroza i mešovita bolest vezivnog tkiva*

Porast hipotiroidizma i anti-TPO antitela primećen je i kod sistemske skleroze. Mešovita bolest vezivnog tkiva i sistemska skleroza su i najčešće bolesti udružene sa AITD i to u 24% i 10% slučajeva. Hipotiroidizam se javlja oko 220 puta češće kod sistemske skleroze i oko 556 puta češće kod mešovite bolesti vezivnog tkiva nego u opštoj populaciji. Graves-Bazedovljeva bolest se javlja oko 102 puta češće kod sistemske skleroze i oko 76 puta češće kod mešovite bolesti vezivnog tkiva. Zbog ovih podataka potrebno je da se pacijentima sa sistemskom

sklerozom i mešanom bolesti vezivnog tkiva uradi skrining na AITD [34].

#### **Zaključak**

Autoimune tiroidne bolesti spadaju u red najčešćih autoimunih bolesti. Takođe, autoimune bolesti štitaste žlezde su udružene sa mnogim autoimunim poremećajima specifičnim i nespecifičnim za određene organe. U svakodnevnom kliničkom radu, treba preporučiti skrining na autoimune bolesti štitaste žlezde, kod obolelih od neke druge autoimune bolesti specifične i nespecifične za određene organe. Međutim, kod obolelih od autoimune tiroidne bolesti, nije svrsishodno tražiti skrining na sve druge autoimune bolesti kod svih pacijenata, iako kod ovih pacijenata uvek treba misliti na mogućnost da se neka od autoimunih bolesti razvije tokom vremena.

U danima sofisticirane ekonomske analize zdravlja, endokrinolozi treba da razmotre da li je ipak nepristrasan pristup skriningu na autoimune bolesti štitaste žlezde zasnovan na medicinskim dokazima, sa posebnim osvrtom na analizu ekonomičnosti, danas prekopotreban umesto dosadašnjeg oslanjanja na iskustvo i procenu kliničara.

#### **Literatura**

- Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med* 2001;345:340-50.
- Anaya JM, Shoenfeld Y, Correa PA, Garcia-Carrasco M, Cervera R. Autoimmunity and autoimmune disease. *Medellin: CIB; 2005.*
- Lorber M, Gershwin ME, Shoenfeld Y. The coexistence of systemic lupus erythematosus with other autoimmune diseases: the kaleidoscope of autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24:105-13.
- Anaya JM, Corena R, Castiblanco J, Rojas-Villaraga A, Shoenfeld Y. The kaleidoscope of autoimmunity: multiple syndromes and familial autoimmunity. *Exp Rev Clin Immunol* 2007;3:623-35.
- Marković S, Kostić G, Igrutinović Z, Vuletić B. Hašimotov tiroiditis kod dece i adolescenata. *Srp Arh Celok Lek* 2008; 136(5-6):262-6.
- Sloka S. Observations on recent studies showing increased co-occurrence of autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2002;18:251-7.
- Anaya JM, Gomez LM, Castiblanco J. Is there a common basis for autoimmune diseases? *Clin Dev Immunol* 2006;13:185-95.
- Stojanović J, i sar. Uloga apoptoze u patogenezi tiroiditisa. *Med Pregl* 2009;62(1-2):49-52.
- Humbert P, Dupond JL. Multiple autoimmune syndromes. *Ann Med Interne (Paris)* 1988;139:159-68.
- Weetman AP. The spectrum of autoimmunity in thyroid disease. *Thyroid Int* 2005;1:6.
- Burman P, Ma JY, Karlson FA. Autoimmune gastritis and pernicious anaemia. In: Weetman AP, ed. *Endocrine autoimmunity and associated conditions*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1998. p. 243-67.
- Perros P, Singh RK, Ludlam CA, Frier BM. Prevalence of pernicious anaemia in patients with type I diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease. *Diab Med* 2000;17:749-51.
- Alkatheeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res* 2003; 16:208-14.
- Schallreuter KU, et al. Vitiligo and other diseases: coexistence or true association? *Dermatology* 1994;188:269-75.
- Zetting G, Tanew A, Fischer G, Mayr W, Dudczak R, Weissel M. Autoimmune diseases in vitiligo: do anti-nuclear antibodies decrease thyroid volume? *Clin Exp Immunol* 2003;131:347-54.
- Kumar V, Rajadkyaksha M, Wortsman J. Celiac disease-associated autoimmune endocrinopathies. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:678-85.
- Volta U, Ravaglia G, Granito A, et al. Coeliac disease in patients with autoimmune thyroiditis. *Digestion* 2001;64:61-5.
- Watt FE, James OFW, Jones DEJ, et al. Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: a population-based cohort study. *Q J Med* 2004;97:397-406.
- Lavrnic D, Jarebinski M, Rakocevic-Stojanovic V, et al. Epidemiological and clinical characteristics of myasthenia gravis in Belgrade. Yugoslavia (1983-1992). *Acta Neurol Scand* 1999;100:168-74.
- Potagas C, Dellatolas G, Tavernarakis A, et al. Myasthenia gravis changes observed in a 30-years retrospective clinical study of a hospital-based population. *J Neurol* 2004;251:116-7.
- Weissel M. Mild clinical expression of myasthenia gravis associated with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3905.
- Puavilai S, Puavilai G, Charuwichitratana S, Sakuntabhai A, Sriprachya-Anunt S. Prevalence of thyroid diseases in patients with alopecia areata. *Int J Dermatol* 1994;33:632-3.
- Nanda A, Alsaleh QA, Al-Hasawi F, Al-Muzarai I. Thyroid function, autoantibodies and HLA tissue typing in children with alopecia areata. *Pediatr Dermatol* 2002;19:486-91.

24. Sloka JS, Pryse-WEM Phillips, Stefanelli M, Joyce C. Co-occurrence of autoimmune thyroid disease in a multiple sclerosis cohort. *J Autoimmun Dis* 2005;2:9.
25. Coles AJ, Wing M, Smith M, et al. Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis. *Lancet* 1999;354:1691-5.
26. Niederweiser G, Wolfgang B, Raphael MB, et al. Prevalence of autoimmune thyroiditis and non-immune thyroid disease in multiple sclerosis. *J Neurol* 2003;250:672-5.
27. Broadley SA, Deans J, Sawcer SJ, Clayton D, Compston DAS. Autoimmune disease in first-degree relatives of patients with multiple sclerosis: a UK survey. *Brain* 2000;123:1102-11.
28. Kostić I, Živančević-Simonović S, Buklica M, Dimitrijević Lj. Funkcija štitaste žlezde i prisustvo antitireoidnih autoantitela kod bolesnika sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva. *Medicus* 2006;7(2):61-4.
29. Andonopoulos AP, Siambi V, Makri M, Christofidou M, Markou C, Vagenakis AG. Thyroid function and immune profile in rheumatoid arthritis: a controlled study. *Clin Rheum* 1996;15:599-603.
30. Goncalves FT, Feibelmann TCM, Ranza R, Daud MS, Taliberti BHB, Pinto RMC. Autoimmune thyroiditis and rheumatoid arthritis: is there really an association? *Endocrinologist*. 2009;19(1):31-4.
31. Viggiano DPPO, Montandon AOS, Barbosa VS, Silva NA. Thyroid autoimmune diseases in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2008;67(II):492.
32. Isenberg PD. Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2002;61:70-2.
33. d'Arbonneau F, Ansart S, Le Berre R, Dueymes M, Youinou P, Penneç YL. Thyroid dysfunction in primary Sjögren's syndrome: a long term follow-up study. *Arthritis Care Res* 2003;49:804-9.
34. Biro E, Szekaneç Z, Czirjak L, Danko K, Kiss E, Szabo NA, et al. Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clin Rheumatol*. 2006;25(2):240-5.

### Summary

#### Introduction

Autoimmune diseases are chronic conditions initiated by the loss of immunological tolerance to self-antigens. They constitute heterogeneous group of disorders, in which multiple alterations in the immune system result in a spectrum of syndromes that either target specific organs or affect the body systematically. Recent epidemiological studies have shown a possible shift of one autoimmune disease to another or the fact that more than one autoimmune disease may coexist in a single patient or in the same family. Numerous autoimmune diseases have been shown to coexist frequently with thyroid autoimmune diseases.

#### Autoimmune thyroid disease and other organ specific non-endocrine autoimmune diseases

This part of the study reviews the prevalence of autoimmune thyroid disease coexisting with: pernicious anaemia, vitiligo, celiac disease, autoimmune liver disease, miastenia gravis, alopecia areata and sclerosis multiplex, and several recommendations for screening have been given.

**Key words:** Autoimmune Diseases; Thyroid Diseases; Mass Screening + economis; Cost-Benefit Analysis; Autoantigens

Rad je primljen 19. I 2010.

Prihvaćen za štampu 15. XI 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:3-4:183-187.

#### Autoimmune thyroid disease and other organ non-specific non-endocrine autoimmune diseases

Special attention is given to the correlation between autoimmune thyroid disease and rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, syndrome Sjögren, systemic sclerosis and mixed connective tissue disease.

#### Conclusions

Screening for autoimmune thyroid diseases should be recommended in everyday clinical practice, in patients with primary organ-specific or organ non-specific autoimmune disease. Otherwise, in patients with primary thyroid autoimmune disease, there is no good reason of seeking for all other autoimmune diseases, although these patients have a greater risk of developing other autoimmune disease. Economic aspects of medicine require further analyzing of these data, from cost/benefit point of view to justified either mandatory screening or medical practitioner judgment.



Medicinski fakultet, Beograd  
 Klinički centar Srbije, Beograd  
 Institut za ginekologiju i akušerstvo

Pregledni članci  
*Review article*  
 UDK 618.1/3-006.2-092  
 DOI: 10.2298/MPNS1104188M

## GESTACIJSKE TROFOBLASTNE BOLESTI – PREGLED LITERATURE

### GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASE – LITERATURE REVIEW

Vera MILENKOVIĆ i Biljana LAZOVIĆ

**Sažetak** – Gestacijske trofoblastne bolesti čine neoplazme trofoblasta i stanja koja su predispozicija za neoplazmu. U ovu grupu bolesti ubrajamo hidatiformnu molu, invazivnu molu, gestacijski horiokarcinom i trofoblastni tumor placentnog ležišta. Veoma je bitno razumeti patofiziologiju i prirodu nastanka ovih bolesti, radi bržeg prepoznavanja i efikasnijeg lečenja. U svim slučajevima, prisustvo i praćenje bolesti može se pratiti kroz kvantitativno određivanje nivoa humanog horionskog gonadotropina. Klinički znaci i simptomi su često nedovoljni za postavljanje dijagnoze i predviđanje stepena bolesti. Zahvaljujući savremenoj tehnologiji, danas su gestacijske trofoblastne bolesti najbolje lečeni ginekološki malignitet.

**Cljučne reči:** Gestacijske trofoblastne neoplazme; Trofoblastne neoplazme; Horiokarcinom; Horionski gonadotropin; Žensko

#### Istorijat

Gestacijske trofoblastne bolesti poznate su još od davnina. Hipokrat je, četiri veka pre nove ere, opisao hidatiformnu molu (HM) kao vodenu bolest uterusa i njen nastanak pripisao nezdravoj vodi [1]. U šestom veku nove ere, Aetius iz Amide, prvi je upotrebio izraz *hydatis*. Grofica od Heneberga, Margaret, 1276. godine rodila je „365-oro dece” na Veliki petak. U vreme kada je bišop hteo svaku vezikulu da krsti kao Josip ili Marija, grofica je umrla od masivne hemoragije. Ovo je bio jasan primer kompletne hidatiformne mole [2]. Međutim, kasnije, sve do srednjeg veka, vrlo je malo podataka o ovim oboljenjima. Pariska babica, Marie Anne Victoire Boivin (1773-1841), prva je jasno tvrdila da je hidatiformna mola horionskog porekla.

Najverovatnije je Hans Chiari iz Beča, 1871. godine opisao prve prave primere horiokarcinoma, za koje se do tada mislilo da su neuobičajeni primeri primarnog karcinoma uterusa kod mladih žena, udruženi sa skorašnjom trudnoćom. Chiari je ove lezije prepoznao kao epitelijalne tumore, različite od sarkoma, ali nije znao da one vode poreklo od trofoblasta [1].

Tek 1898. godine, Felix Marchand, profesor patologije iz Marburga, opisuje i ilustruje poreklo ovih tumora, tvrdeći da oni ne nastaju iz decidue, već iz trofoblasta [3]. Marchandovo mišljenje brzo je prihvaćeno u Evropi.

Ubrzo posle otkrića gonadotropnih hormona, 1920. godine, postalo je jasno da pituitarni gonadotropini nisu sasvim isti kao horionski. Uskoro je uveden i čuveni Asheim-Zondekov test za utvrđivanje trudnoće, za koji se kasnije pokazalo da je i prvi test za prisustvo tumorskog markera – humanog horionskog gonadotropina (hCG), u gestacijskim trofoblastnim bolestima (GTB). Uvođenje tehnike merenja beta subjedinice hCG 1972. godine, dovelo je do napretka u otkrivanju i praćenju efekata lečenja GTB [3].

Posle mnogo decenija, doprinos morfologiji trofoblastnih bolesti dao je 1976. godine Kurman sa sa-

radnicima, identifikujući trofoblastni tumor placentnog ležišta.

Krajem sedamdesetih godina, Szulman i Surtia definisali su dva jasna oblika HM: parcijalnu, u kojoj postoji fetus i triploidni kariotip i kompletnu molu bez embriona ili fetusa, sa diploidnim kariotipom [1].

Sve do sredine pedesetih godina 20. veka, kada su Li i saradnici opisali prvu kompletnu i produženu remisiju kod pacijentkinje sa horiokarcinomom, lečene metotreksatom, prognoza ovih bolesti bila je veoma loša, čak fatalna kod 90-95% slučajeva. Od tada su stečena mnoga znanja i iskustva koja su gestacijske trofoblastne bolesti svrstale među najuspešnije lečeni ginekološki malignitet [1,3].

#### Epidemiologija

Gestacijske trofoblastne bolesti doskora su nedovoljno privlačile pažnju epidemiologa. Međutim, veliki broj studija sprovedenih tokom poslednjih nekoliko decenija, doprineo je da se utvrdi geografska distribucija ovih oboljenja i istovremeno veliki broj potencijalnih faktora rizika. Najveći podsticaj za ponovnu aktivnost na ovom polju dala su nova otkrića mehanizma nastanka ovih oboljenja [4].

Razumevanje epidemiologije gestacijskih trofoblastnih bolesti ni danas nije potpuno. Najznačajniji metodološki problemi, koji u dosad objavljenim radovima, ograničavaju interpretaciju podataka o incidenciji su: definicija oboljenja, registrovanje slučajeva oboljenja i identifikacija rizične populacije.

Incidencija hidatiformne mole je najviša u Jugoistočnoj Aziji i kreće se od 1-2/1 000 trudnoća u Japanu i Kini, do 12/1 000 trudnoća u Indoneziji, Indiji i Turskoj [5,6]. Incidencija HM u Severnoj Americi [7], Evropi [8] i Okeaniji [9,10] približno se kreće 0,5-1/1 000 trudnoća. Podaci iz Južne Amerike [11] i Afrike, osim Nigerije [12,13] prilično su oskudni. Nedavne studije su pokazale značajan pad incidencije GTB u Koreji, sa 4,4/1 000 trudnoća u šezdesetim go-

**Skraćenice**

hCG	– humani horionski gonadotropin
GTB	– gestacijska trofoblastna bolest
HM	– hidatiformna mola
FIGO	– <i>International Federation of Gynecology and Obstetric</i>

dinama ovoga veka na 1,6/1 000 u devedesetim [14, 15]. Podaci iz Japana su slični, incidencija je sa 4,9/1 000 000 stanovnika 1974. godine opala na 1,9/1 000 000 u 1993. godini [16]. Tendencija opadanja broja obolelih približna je i u Tajvanu.

Incidencija horiokarcinoma izražena je kao procenat incidencije HM i varira od 19,1/1 000 trudnoća u Indiji, do 0,2-0,7/1 000 trudnoća u Severnoj Americi, Evropi i Aziji [17]. Slično kao i HM, incidencija horiokarcinoma ima opadajući katakter, što se pripisuje poboljšanju socijalno-ekonomskih uslova života.

Veliki broj autora pokušao je da definiše faktore rizika GTB. Jedan od najpostojanijih nalaza je starost majke. Incidencija HM je povećana na granicama reproduktivnog perioda. Najrizičnije grupe su pacijentkinje mlađe od 20 godina i starije od 40 godina, koje čak imaju petostruko veći rizik od žena koje imaju 35 godina. Abnormalna gametogeneza i starenje jajne ćelije može biti objašnjenje povećanog rizika kod starijih pacijentkinja [18,19].

Tvrđnja da ishrana siromašna proteinima predstavlja faktor rizika za GTB je odbačena [20].

Dugo je smatrano da se HM češće javlja kod žena sa većim brojem porođaja. Međutim, ispostavilo se da je povezanost bila više privremena nego povezana sa porođajima [21].

Žene sa prethodnom molarnom trudnoćom su pod 4-50 puta većem riziku da je imaju sa sledećom trudnoćom. Veći broj molarnih trudnoća povećava rizik. Rizik se smanjuje ukoliko posle molarne trudnoće sledi normalna, kao i ukoliko je veći razmak između trudnoća [22].

Citogenetika HM je dobro poznata. Triploidija, kao postojanje jednog ekstrahaploidnog seta hromozoma, očevo je porekla. Stoga, dispermija vodi abnormalnoj trudnoći, uključujući HM. Zbog toga se u uslovima *in vitro* fertilizacije, nastoji smanjiti količina sperme radi inseminacije [23,24].

Velike razlike u incidenciji HM utvrđene su među različitim etničkim grupama. Studija sprovedena na Havajima, pokazala je da je incidencija HM viša kod Japanki i Filipinki, a niža kod pripadnica bele rase i nativnih Havajki [25]. U SAD 1970-1977. godine incidencija HM bila je upola manja kod crnkinja u odnosu na žene ostalih rasa [6]. U Singapuru je za period 1963-1965. godine utvrđeno da su žene evroazijskog porekla imale dva puta veću incidenciju mole nego Kineskinje, Malajke ili Indijke [26], a prema istraživanjima iz Izraela, 1955-1965. godine Jevrejke stare 45 godina i više, rođene u Evropi, značajno češće su obolevale od ove bolesti, nego one rođene u Aziji, Africi ili Izraelu [27].

Do veoma sličnih nalaza došlo se prilikom ispitivanja povezanosti između etničke pripadnosti i nastanka horiokarcinoma [28].

Dostupnost kontraceptivnih sredstava smanjio je broj neželjenih trudnoća, a samim tim i učestalost

HM. Ovaj podatak navodi na povezanost oralnih kontraceptiva i nastanka GTB. Relativni rizik je 1,9 (interval poverenja je 1,2-3) s najvećim rizikom kod žena koje koriste oralne kontraceptive.

Povezanost intrauterinih kontraceptivnih sredstava i GTB oprečnih je mišljenja [29,30].

**Etiologija i patogeneza**

Fundamentalna znanja o GTB postavila su klinička i patohistološka istraživanja, ali tek razvojem i primenom novih tehnika iz oblasti citogenetike, olakšano je razumevanje posebnih molarnih entiteta [31]. Ipak, patogeneza ovih bolesti, a posebno HM, ostaje kontroverzna tema.

Park i Lees [32] etiologiju GTB pripisuju prekomernom rastu viloznog trofoblasta, čija sekrecija vodi daljem bubrežju resica, vaskularne obliteracije i oštećenju ovuma. Hertig i Edmonds [33] tvrde da je inicijalni proces u nastanku GTB rana smrt embriona, a nemogućnost razvoja fetalne cirkulacije dovodi do prekomernog bujanja horionskih resica kod HM [33,34].

Analiza kariotipa HM otkrila je očevo poreklo lezije i pomogla u klasifikaciji molarnih trudnoća na kompletne i parcijalne [35].

Kompletna HM je konceptus bez embriona ili fetusa, sa generalizovanim edemom placentarnih resica i izraženom trofoblastnom hiperplazijom. Nastaje kao produkt složene greške u vreme fertilizacije. Jedno „prazno jajašce“ koje je izgubilo maternalni haploidni set hromozoma, oplodeno je normalnim spermatozoidom koji nosi 23 X set hromozoma. Ovaj paternalni set hromozoma duplikuje se bez udružene ćelijske citokineze, kako bi se obezbedio zigot s potrebnim brojem od 46 hromozoma. Tako formiran genom potpuno je homozigotan i sastav hromozoma u njemu je uvek XX, jer fertilizacija sa jednim Y hromozomom daje ćeliju YY koja ne može da opstane. Za oko 4-8% kompletnih mola utvrđeno je da poseduju kariotip 46 XY, koji je nastao kada su „prazno jajašce“ oplodila dva spermatozoida (dispermija) koji nose X, odnosno Y hromozom. Izuzetno retko, oplodjenje mogu izvršiti tri spermatozoida (trispermija) i kariotip ovakve mole biće 69 XXY [35-37].

Parcijalna HM je konceptus sa utvrđenim fetusom, delimičnom hidatiformnom promenom i blagom fokalnom trofoblastnom hiperplazijom. Kao i kod kompletne mole, genetska greška se javlja u fertilizaciji. Jajašce koje sadrži uobičajen maternalni haploidni set hromozoma 23 X, oplodila su dva, umesto jedan spermatozoid, što daje ukupno 69 hromozoma. Tipične parcijalne mole, imaju triploidni kariotip XXY u 59% slučajeva, XXX u 40% i XYY u 2% slučajeva [35,36]. Opisano je i nekoliko slučajeva tetraploidnih konceptusa (92 hromozoma) sa morfologijom parcijalne mole, koji su bili triandrični, odnosno imali su tri paternalna i jedan maternalni haploidni set hromozoma. Pretpostavlja se da je mehanizam nastanka ovih mola trispermija [35,36].

Osnovna razlika između kompletne i parcijalne mole je perzistencija maternalnog hromozomskog seta u par-

cijalnoj moli, koji verovatno sa kliničkog i morfološkog aspekta, dovodi do nastanka „blaže” forme molarne trudnoće.

Zbog androgenog porekla HM, Kajii i Ohama [38] su ukazali na recesivnu mutaciju. Kada je mutacija homozigotna, mehanizam kontrole nad ćelijskim rastom se gubi. Ova hipoteza je potvrđena prilikom proučavanja faktora rizika GTB. Hidatiformna mola se najčešće javlja pre dvadesete i posle četrdesete godine, a obično joj prethodi spontani pobačaj. Isto tako, žene koje su prethodno imale HM, pod većim su rizikom za ponovljenu molaru trudnoću, za razliku od onih sa terminskom trudnoćom i živorođenim detetom. Ova opservacija podržava hipotezu da je HM trudnoća sa hromozomskim anomalijama [39].

Patogeneza horiokarcinoma je veoma raznovrsna. Horiokarcinom najčešće nastaje iz prethodne kompletne HM u 50% slučajeva, dok ostalih 50% čine abortusi, terminska ili ektopična trudnoća. Za etiologiju postmolarog horiokarcinoma navode se dve mogućnosti: metastaza neprepoznatog intramolarnog fokusa horiokarcinoma, ili da on može nastati direktno iz maligne promene implantiranog trofoblasta oplodnog ovuma [40]. Horiokarcinom histološki karakteriše anaplastični citotrofoblast i sinciotrofoblast, bez horionskih resica [41].

Trofoblastni tumor placentnog ležišta može nastati iz HM, parcijalne i kompletne, kao i iz terminske trudnoće. Citološke analize Lathropa i saradnika, pokazale su diploidan kariotip. Tumor je pretežno sastavljen od intermedijalnog trofoblasta. Histološki, razlikuje se od horiokarcinoma po odsustvu uobičajenog bifaznog izgleda sinciotrofoblasta i citotrofoblasta. Celije porekla citotrofoblasta infiltrišu deciduu, miometrijum i spiralne arterije, lučeći humani placentalni laktogen (HPL) u višim koncentracijama od hCG-a [42].

Ostale gestacijske trofoblastne neoplazije zabeležene su samo u nekoliko slučajeva, pa je teško suditi o njihovom biološkom poreklu i malignom ponašanju.

### Klasifikacija

Tokom godina stvarani su različiti sistemi klasifikacija GTB. Sa novim saznanjima revidirane su i dopunjavane, a sve radi efikasnijeg lečenja obolelih pacijentkinja [43].

Prema klasifikaciji koju je 1983. godine dala Svetska zdravstvena organizacija (*World Health Organization* - WHO), pod terminom GTB podrazumevaju se četiri kliničko-patološke forme poremećaja rasta humanog trofoblasta:

1. hidatiformna mola (kompletna i parcijalna),
2. invazivna mola,
3. horiokarcinom,
4. trofoblastni tumor placentnog ležišta.

Svetska zdravstvena organizacija u saradnji sa Međunarodnim udruženjem za ginekološku patologiju, 1994. godine revidirala je gorenavedenu klasifikaciju na:

1. hidatiformna mola:
  - a) parcijalna hidatiformna mola,
  - b) kompletna hidatiformna mola;
2. invazivna mola;

3. horiokarcinom;
4. epiteloidni trofoblastni tumor;
5. trofoblastni tumor placentnog ležišta;
6. trofoblastne lezije:
  - a) prenaplašena reakcija placentnog ležišta,
  - b) nodus ili plak placentnog ležišta;
  - c) neklasifikovane trofoblastne lezije.

Sistem klasifikacije *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) (*staging*), koji datira iz 1982. godine, zasnovan je na anatomskim kriterijumima i prilagođen je sistemima klasifikacije koji se koriste za sve ostale maligne tumore ginekološke lokalizacije. Ipak, prema nekim analizama stadijum klasifikacije prema FIGO klasifikaciji u oko 13% slučajeva nije odgovarao kategoriji rizika bolesti prema prognostičkom skoru.

**Tabela 1.** Anatomska (FIGO) klasifikacija gestacijskih trofoblastnih bolesti

**Table 1.** Anatomic (FIGO) classification of gestational trophoblastic diseases

Stadijum/Stage	Definicija/Definition
I	Bolest ograničena striktno na telo uterusa <i>The disease is limited strictly to the body of the uterus</i>
II	Bolest proširena na genitalne strukture <i>The disease is spread to the genital structures</i>
III	Metastaze u plućima, sa ili bez zahvaćenosti genitalnog sistema/ <i>Metastases in the lungs, with or without involving the genital system</i>
IV	Udaljene metastaze/ <i>Distant metastases</i>

Međunarodno udruženje za ginekološku kancerologiju (IGCS) i Međunarodno udruženje za proučavanje trofoblastnih bolesti (ISSRD) predložilo je da se WHO i FIGO sistem, kao kombinovani, uvede u upotrebu, što je kao doktrinu prihvatio *FIGO Staging Commity* [44]. Prognostički skoring indeks zasnovan je na bodovnom sistemu 0-4, a u zavisnosti od prisustva prognostičkih faktora:

Na XVI FIGO svetskom kongresu ginekologije i opstetricije 2000. godine u Vašingtonu, za klasifikaciju gestacijskih trofoblastnih neoplazija, prihvaćen je kombinovani *staging/scoring* sistem, poznatiji kao FIGO/WHO sistem. *Staging* sistem zasnovan je na anatomskim kriterijumima koji ove bolesti razvrstava u četiri stadijuma, a svaki stadijum je dalje podeljen na osnovu prognostičkog skoring indeksa na podstadijum A ili B. Ukoliko faktori rizika nisu poznati, nema podele na podstadijume. Ako je prognostični skor 4 ili manje, podstadijum je A, dok podstadijum B odgovara prognostičnom skoru 5 ili više.

WHO/FIGO sistem upotpunjen je i kliničkom klasifikacijom prema prognostičkim faktorima na grupu sa niskim i visokim rizikom. Za bolest niskog rizika smatra se stanje sa WHO skorom 4 ili manje, a visokog rizika sa skorom 5 ili više. Klinička klasifikacija je osnova na kojoj većina velikih centara za trofoblastne bolesti u Americi određuje način lečenja i vrši procenu postignutih rezultata [43,44]. Prema ovoj klasifikaciji pacijentkinje sa gestacijskim trofoblastnim tumorima su podeljene u tri grupe:



**Tabela 2.** Kombinovani FIGO staging i WHO scoring sistem  
**Table 2.** Combined FIGO staging and WHO scoring system

	0	1	2	4	□
Godine/Age	39	39			
Prethodna trudnoća/Previous pregnancy	Hidatiformna mola <i>Hydatidiform mole</i>	Abortus/Abortion	Terminska trudnoća <i>Full term pregnancy</i>		
Interval od indeksne trudnoće (meseci) <i>Interval from the index pregnancy (months)</i>	4	4 - 6	7 - 12	> 12	
Beta hCG pre tretmana (iu/ml)/Beta hCG before the treatment (iu/ml)	10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup>	10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup>	>10 <sup>5</sup>	
Najveći tumor uključujući uterus/The biggest tumour including the uterus		3-4cm	5 cm		
Mesta metastaza/Sites of metastases		Slezina, bubreg <i>Spleen kidney</i>	GIT	Mozak, jetra <i>Brain, liver</i>	
Broj identifikovanih metastaza/Number of identified metastases		1 - 4	4 - 8	> 8	
Prethodno neuspela hemioterapija/Previous unsuccessful chemotherapy			Singl/Single	Dva ili više lekova <i>Two or more drugs</i>	

- 1) sa nemetastatskom bolešću,
- 2) sa metastatskom bolešću niskog rizika,
- 3) sa metastatskom bolešću visokog rizika.

Visoki rizik se odnosi na one pacijentkinje za koje nije verovatno da će biti izlečene *singl-agens* hemioterapijom i koje su pod najvećim rizikom od neuspeha lečenja [44,45].

Kriterijumi za dijagnostikovanje postmolarog trofoblastnog tumora uključuju sledeće [45]:

1. Plato održavanja vrednosti hCG tokom tri uzastopna određivanja u toku dve nedelje;

Rastuće nivo hCG-a u dva uzastopna određivanja u razmaku od nedelju dana;

Nivo hCG-a veće od 20 000 iu/ml četiri nedelje posle evakuacije;

Perzistentno povišen nivo hCG-a šest meseci posle evakuacije;

Detekciju metastaza;

Histopatološku dijagnozu horiokarcinoma ili trofoblastnog tumora placentnog ležišta.

Utvrđeni su i kriterijumi za postavljanje dijagnoze metastaza [45]:

1. Rendgenski snimak grudnog koša za utvrđivanje metastaze na plućima, kao i za brojanje plućnih metastaza radi evaluacije rizičnog skora (*risk score*);

2. Metastaze na jetri se dijagnostikuju ultrazvukom ili kompjuterizovanom tomografijom;

3. Metastaze na mozgu se utvrđuju nuklearnom magnetnom rezonancijom (MRI) ili kompjuterizovanom tomografijom.

### Kliničke manifestacije

Iako postoje izvesne kliničke sličnosti među gestacijskim trofoblastnim bolestima, ova oboljenja imaju i svoje posebne kliničke znake i simptome.

Kod najvećeg broja pacijentkinja, parcijalna mola se klinički manifestuje spontanom pobačajima. Do pobačaja dolazi između 9. i 22. nedelje, prosečno sa 14,5 nedelja. Oko 45% parcijalnih mola (sem onih utvrđenih na selektivnim abortusima) prolazi nedijagnostifikovano do drugog trimestra trudnoće jer je uterino krvarenje slabo i javlja se kasno, a uterus je uvek "mali za datum". Klinički i sonografski ovakve trudnoće se dijagnostikuju kao *missed abortion* [46,47].

Osnovna klinička odlika kod kompletne mole je uterino krvarenje koje se javlja između 6. i 16. nedelje gestacije, kod više od 95% pacijentkinja. Uterus je uvećan više nego što se očekuje po amenoreji. Samo jedna trećina pacijentkinja ima spontani pobačaj, jer obično jednostavno postavljanje dijagnoze ultrazvučnim pregledom omogućava i ranu terapijsku intervenciju. Toksemija i hiperemeza se u prvom i drugom trimestru javljaju kod četvrtine pacijentkinja [47,48].

Uterino krvarenje posle evakuacije mole je najčešći simptom invazivne mole. Izračunato je da oko 15% do 40% invazivnih mola daje metastaze. One najčešće zahvataju pluća, vaginu, cerviks, vulvu i široku materičnu vezu, što je posledica lakoće kojom molarne resice ulaze u velike, u trudnoći prisutne, venske pleksuse miometrija i male karlice [49]. Zna se da pre ere hemioterapije, smrtni slučajevi kod invazivne mole uglavnom nisu bili posledica metastatske ili maligne bolesti, već sepse, krvarenja, perforacije uterusa, ili komplikacija posle hiruških intervencija [47]. I u uterusu i u metastatskim ognjištima, invazivna mola ima tendenciju spontane regresije i retko dovodi do smrtnog ishoda.

Horiokarcinom može nastati iz bilo kog tipa trudnoće; u 50% slučajeva prethodi mu molarna trudnoća, 25% abortus, 23% terminska trudnoća i 3% ektopična trudnoća [49]. Klinička prezentacija horiokarcinoma može varirati, ali u većini slučajeva povezana je sa destrukcijom tkiva ili krvarenjem. Stoga je u 64% slučajeva, abnormalno uterino krvarenje, posle bilo koje trudnoće, osnovni znak i simptom bolesti. Nekada su simptomi povezani sa metastazama, jer tumorske ćelije iz primarne uterine lezije lako ulaze u venske kanale miometrija i kreću se uterinim i ovarijalnim venama. Pluća su najčešće mesto lezija čija se diseminacija odigrava hematogenim putem. Smrt kod horiokarcinoma najčešće nastaje zbog krvarenja i/ili pulmonalne insuficijencije. Fatalne hemoragije obično nastaju u centralnom nervnom sistemu ili plućima (43%), jetri (94%), gastrointestinalnom traktu (4%) i peritoneumu (3%). Pulmonalna insuficijencija može biti uzrokovana velikom tumorskom masom, kao i efektima iradijacije i citotoksične hemioterapije [49-51].

Trofoblastni tumor placentnog ležišta (*placental site trophoblastic tumor - PSTT*) obično je benignan, ali može postati i visoko maligna neoplazma. Osnovni klinički simptomi su amenoreja ili abnormalno vaginalno krva-



renje, često udruženo sa uvećanim uterusom; tada se veruje da se radi o trudnoći. Rezultati testa na trudnoću gotovo su uvek pozitivni. Ukoliko se progresivno uvećanje uterusa zaustavi, sumnja se na *missed abortion* [50,51]. Većina slučajeva trofoblastnih tumora placentnog ležišta ograničena je na uterus, ali ima i nekoliko izveštaja o njegovom malignom ponašanju, koje podseća na horiokarcinom, bez adekvatnog odgovora na hemioterapiju [52].

### Metode za dijagnostiku

Horiokarcinom, koji je do 1956. godine za 90% pacijentkinja bio fatalan, danas ima potpuno suprotnu prognozu – izlečiv je u 90% slučajeva, što predstavlja najzapaženiji uspeh u lečenju malignih bolesti. Ovako zna-

čajan klinički uspeh u vezi je sa tehničkim napretkom u merenju serumskog i urinarnog hCG-a, čije određivanje i praćenje danas predstavlja osnovni dodatak tretmanu GTB.

Transvaginalna dopler ultrasonografija je metoda izbora u dijagnostici molarog tkiva, protruzije malignog trofoblasta u zid uterusa, kao i neovaskularizacije u malignom tkivu [53-55], ali sa ograničenom ulogom u monitoringu i praćenju pacijentkinja [56,57]. Kada se koristi uz određivanje serumskog hCG-a, tačnost ove metode dostiže i 90%. Histopatološka analiza se primenjuje u slučaju neodređenosti prethodnih ispitivanja [58].

Za dijagnostiku metastaza GTB koriste se rendgen, kompjuterizovana tomografija i nuklearna magnetna rezonancija [59,60].

### Literatura

- Di Saia JP, Creasman TW. Clinical gynecologic oncology. 3rd ed. St Louis: C.V. Mosby Co; 1989.
- Marchand F. Uber die sogenanntem 'deciduelen geschwulste' in anschluss an normale beburten. Gynaekologe 1895;1:419-38, 531-62.
- Kohorn EI. Dynamic staging and risk factor scoring for gestational trophoblastic disease. Int J Gynecol Cancer 2007;17 (5):1124-30.
- Goldstein DP. Gestational trophoblastic neoplasia in the 1990s. Yale J Biol Med 1991;64(6):639-51.
- Prabha B, Molykutty J, Krishnan MN. Gestational trophoblastic diseases as a clinical entity: a review. J Exp Clin Cancer Res 1995;14:239-46.
- Gu T, Yilmazturk A. A review of trophoblastic diseases at the medical school of Dicle University. Eurn J Obstet Gynaecol Reprod Biol 1997;74:37-40.
- Atrash HK, Hogue CJR, Grimes DA. Epidemiology of hydatidiform mole during early gestation. Am J Obstet Gynecol 1986; 154:906-9.
- Flam F, Lundstrom-Lindstedt V, Rutqvist LE. Incidence of gestational trophoblastic disease in Stockholm County. Eur J Epidemiol 1992;8:173-7.
- Duff GB. Gestational trophoblastic disease in New Zealand, 1980-1986. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1989;29:139-42.
- Paksoy N, Reich B. The occurrence of trophoblastic disease in Western Samoa. N Z Med J 1989;102:162-3.
- Rolon PA, Lopez BH. Epidemiological aspects of hydatidiform mole in the Republic of Paraguay (South America). Br J Obstet Gynaecol 1977;84:862-4.
- Diejomaoh FM, Omu AE, Okpere EE, et al. Problems of management of gestational neoplasms at the University of Benin Teaching Hospital, Benin City, Nigeria. Adv Exp Med Biol 1984; 176:417-42.
- Egwuatu VE, Ozumba BC. Observations on molar pregnancy in Enugu, Nigeria. Int J Gynaecol Obstet 1989;29:219-25.
- Martin BH, Kim JH. Changes in gestational trophoblastic tumours over four decades: a Korean experience. J Reprod Med 1998;43:60-8.
- Kim SJ, Bae SN, Kim JH, et al. Epidemiology and time trends of gestational trophoblastic disease in Korea. Int J Gynaecol Obstet 1998;60(1):33-8.
- Hando T, Ohno M, Kurose T. Recent aspects of gestational trophoblastic disease in Japan. Int J Gynaecol Obstet 1998;60(1): 71-6.
- Baykal C, Tulunay G, Bulbul D, Boran N, Kose MF. Primary choriocarcinoma of the uterine cervix in a postmenopausal patient: a case report. Gynecol Oncol 2003;90:667-9.
- 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.
- Wenzel LB, Berkowitz RS, Robinson S, Goldstein DP, Bernstein MR. Psychological, social and sexual effects of gestational trophoblastic disease on patients and their partners. J Reprod Med 1994;39:163-7.
- Reza MP, Agheli N, Baghefi SB. Serum creatinine, urea and protein level changes in hydatidiform mole. JAMA 1974; 230:580-1.
- Berkowitz RS, Goldstein DP. Pathogenesis of gestational trophoblastic neoplasms. Pathobiol Annu 1981;11:391-41.
- 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.
- Zaragoza MV, Surt U, Redline RW. Parental origin and phenotype of triploidy in spontaneous abortions: predominance of diandry and association with partial hydatidiform mole. Am J Hum Genet 2000;66:1807-20.
- Pal L, Toth TL, Leykin L, Isaacson KB. High incidence of triploidy in in-vitro fertilised oocytes from a patient with a previous history of recurrent gestational trophoblastic disease. Hum Reprod 1996;11:1529-32.
- Matsuura J, Chiu D, Jacobs PA, et al. Complete hydatidiform mole in Hawaii: an epidemiological study. Genet Epidemiol 1984;1:271-84.
- Teoh ES, Dawood MY, Ratnam SS. Epidemiology of hydatidiform mole in Singapore. Am J Obstet Gynecol 1971;110: 415-20.
- Matalon M, Modam B. Epidemiological aspects of hydatidiform mole in Israel. Am J Obstet Gynecol 1972;112:107-11.
- Matalon M, Paz B, Modam M, Modam B. Malignant trophoblastic disorders. Am J Obstet Gynecol 1972;112:10-106.
- Berkowitz S, Cramer DW, Bernstein MR, et al. Risk factors for complete molar pregnancy from a case control study. Am J Obstet Gynecol 1985;152:1016-20.

30. Messerli ML, Lilienfeld AM, Parmley T, et al. Risk factors for gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:294-300.
31. Soper JT. Gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 2006;108:176-87.
32. Park WW, Lees JC. Choriocarcinoma. A general review with an analysis of 516 cases. *Arch Pathol* 1936;160:205-41.
33. Hertig AT, Edmonds HW. Genesis of hydatidiform mole. *Arch Pathol* 1940;30:260-1.
34. Reynolds SR. Hydatidiform mole: a vascular congenital anomaly. *Obstet Gynecol* 1976;47:244-50.
35. Kajii T, Ohama K. Androgenetic origin of hydatidiform mole. *Nature* 1977;265:633-4.
36. Shih IM, Kurman RJ. Molecular basis of gestational trophoblastic diseases. *Curr Mol Med* 2002;2:1-12.
37. Shih IM. Gestational trophoblastic neoplasia: pathogenesis and potential therapeutic targets. *Lancet Oncol* 2007;8(7):642-50.
38. Berkowitz RS, Cramer DW, Bernstein MR. Risk factors for complete molar pregnancy from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;152:1016-20.
39. Palmer JR. Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 1994;39:55-162.
40. Fukunaga M, Nomura K, Ushigome S, et al. Choriocarcinoma in situ at a first trimester: report of two cases indicating an origin of trophoblast of a stem villus. *Virchows Arch*. 1996;429: 185-8.
41. Mao TL, Kurman RJ, Huang CC, Lin MC, Shih IM. Immunohistochemistry of choriocarcinoma: an aid in differential diagnosis and in elucidating pathogenesis. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(11):1726-32.
42. Behtash N, Ghaemmaghami F, Hasanzadeh M. Long term remission of metastatic placental site trophoblastic tumor (PSTT): case report and review of literature. *World J Surg Oncol*. 2005;3(1): 34.
43. Hancock BW. Staging and classification of gestational trophoblastic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(6): 869-83.
44. Soper JT, Evans AC, Conaway Mr, et al. Evaluation of prognostic factors and staging in gestational tumor. *Obstet Gynecol* 1994; 84(6):969-73.
45. FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;77(3):285-7.
46. Szulman AE, Surti U. The clinicopathologic profile of the partial hydatidiform mole. *Obstet Gynecol* 1982;59:597-602.
47. Szulman AE, Buchbaum JH. Gestational trophoblastic disease: clinical perspectives in obstetrics and gynecology. New York: Springer-Verlag; 1987.
48. Milenković V, i sar. Ginekologija i akušerstvo: udžbenik za studente medicine. Beograd: CIBID; 2005. str. 432.
49. Wells M. The pathology of gestational trophoblastic disease: recent advances. *Pathology* 2007;39(1):88-96.
50. Shih LM, Mazur MT, Kurman RJ. Gestational trophoblastic disease and related lesions. In: Kurman RJ, ed. Blaustein's pathology of the female genital tract. 5th ed. New York: Sringer; 2002. p. 1193-247.
51. Jeremic K, Gojnic M, Milenkovic V, Boskovic V, Berisavac M, Zecević N. Placental site trophoblastic tumor: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006;27(1):98-100.
52. Behtash N, Karimi Zarchi M. Placental site trophoblastic tumor. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134(1):1-6.
53. Nikolic B, Lukic R. Choriocarcinoma: postdisease ultrasonographic findings. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14(4):677-9.
54. Milenković V, Sparić R, Atanacković J. Screening methods for malignant ovarian tumors in adult women. *Srp Arh Celok Lek* 2005;133(1-2):72-5.
55. Čurčić A, Djurdjević S, Mladenović-Segeđi L, Grujić Z, Višnjevac N. Ultrasound in screening of endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women. *Med Pregl* 2009;62(5-6): 263-7.
56. Yalcin OT, Ozalp SS, Tanir HM. Assessment of gestational trophoblastic disease by Doppler ultrasonography. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;103(1):83-7.
57. Ivanovic G, Ivanovic D, Kadija S, Milenkovic V, Petkovic SV, Radovic M, et al. Correlation of descriptive sonographic criteria for adnexal tumors and ovarian malignancies. *Int J Gynecol Obstet* 2000;70(4):110-1.
58. Lindholm H, Flam F. The diagnosis of molar pregnancy by sonography and gross morphology. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:6-9.
59. Green CL, Angtuaco TL, Shah HR, Parmley TH. Gestational trophoblastic disease: a spectrum of radiologic diagnosis. *Radiographics*. 1996;16(6):1371-84.
60. Milenkovic V, Lazovic B. Pulmonary metastasis in patients with gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Obstet* 2011;112(2):145.

### Summary

*Gestational trophoblastic disease is characterized by abnormal proliferation of pregnancy-associated trophoblastic tissue with malignant potential. Gestational trophoblastic disease covers a spectrum of conditions including hydatidiform mole, invasive mole, choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumour. It is very important to understand the pathophysiology and natural history of the disease in order to achieve faster recognition and effective treatment. The presence and course of the disease can be monitored with quantitative*

*levels of human chorionic gonadotrophin in all cases. Clinical signs and symptoms are usually insufficient to diagnose and predict the extent of disease. Nowadays, gestational trophoblastic diseases are the best treated gynaecological malignancy thanks to modern technology. This review covers various aspects of gestational trophoblastic disease: its development, epidemiology, aetiology and pathogenesis, as well as its classification, clinical manifestations and diagnostic methods.*

**Key words:** Gestational Trophoblastic Neoplasms; Trophoblastic Neoplasms; Choriocarcinoma; Chorionic Gonadotropin; Female

Rad je primljen 4. V 2010.

Prihvaćen za štampu 25. VI 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:3-4:188-193.

Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica <sup>1</sup>  
Klinika za kardiologiju, Niš <sup>2</sup>

Pregledni članci  
Review article  
UDK 616.11-002-083.98  
DOI: 10.2298/MPNS1104194S

## PERIKARDITIS I TAMPONADA SRCA – URGENTNO STANJE NE SAMO U KARDIOLOGIJI

*PERICARDITIS AND CARDIAC TAMPONADE: URGENT CONDITION NOT ONLY IN CARDIOLOGY*

Dejan SAKAČ<sup>1</sup>, Dragan V. KOVAČEVIĆ<sup>1</sup> i Goran KORAČEVIĆ<sup>2</sup>

**Sažetak** – Perikarditis označava upalu perikarda, iako većina tih stanja nisu infektivna a mnoga nisu ni zapaljenska. Perikarditis po toku može biti akutan, subakutan, hroničan zatim rekurentan i recidivantan. Pored idiopatskog, uzroci perikarditisa su mnogobrojni, pa pored zapaljen-skih procesa (najčešće uzrokovan virusima) to mogu biti i neoplazme, bolesti vezivnog tkiva, vaskulitisi, različite alergijske reakcije, zračenje, miksedem, uremija, disekcija aorte i dr. Akumulacija izliva u perikardu u količini dovoljnoj da uzrokuje značajnu opstrukciju utoka krvi u ko-more rezultuje tamponadom srca, koja ukoliko se odmah ne leči, može imati fatalan ishod. Najčešći uzroci su neoplazme, virusi ili uremija. Na tamponadu srca treba posumnjati kada se kod pacijenta registruje pad sistemskog krvnog pritiska, odnosno hipotenzija, tahikardija uz tihe, jedva čujne srčane tonove, porast sistemskog venskog pritiska (Bekov trijas), a elektrokardiografski se pored tahikardije najčešće registruje mala voltaža QRS kompleksa. Količina izliva se potvrđuje ehokardiografskim pregledom.

**Ključne reči:** Perikarditis; Tamponada srca; Perikardijalni izliv; Hipovolemija; Tahikardija; Ekg; Ehokardiografija; Centralni venski pritisak

### Uvod

Perikarditis je inflamacija perikarda i po kliničkom toku, odnosno dužini trajanja inflamatornog procesa, može biti akutni, subakutni, hronični i rekurentni. U zavisnosti da li je praćen prisustvom izliva u perikardu ili ne, može biti fibrozni (suvi – sicca) ili efuzivni, zatim može biti restriktivni ili adhezivni. Izliv može biti serozan, purulentan ili hemoragijski. Akutni perikarditis je najčešći patološki proces i može se javiti kao izolovani klinički problem ili u sklopu drugih, sistemskih bolesti.

Kao izolovani klinički problem, u najvećem broju slučajeva radi se o idiopatskom perikarditisu (učestalost i do 50%), infektivnom perikarditisu, najčešće uzrokovan virusima – *coksacki A* i *B*, ehovirus, adenovirus, Epstein-Barr, mumps, HIV (učestalost oko 30-50%) ili neoplastičkom perikarditisu – karcinom dojke, melanom, leukemije, tumori pluća (učestalost oko 35%), dok se kao ostali uzroci javljaju:

- ostali infektivni agensi (*Mycobacterium tuberculosis*, bakterije, gljivice, paraziti);
- sistemska autoimuna oboljenja (sistemski lupus eritematosus, reumatoidni artritis, sklerodermija, poliarteritis nodoza);
- perikarditis u sklopu drugih inflamatornih oboljenja (sarkoidoza, amiloidoza);
- perikarditis usled neželjenih dejstava lekova (hidralazin, izonijazid, prokainamid);
- bolesti susednih organa (akutni infarkt miokarda, Dresslerov sindrom, bolesti jednjaka, pneumonije);
- perikarditis u sklopu metaboličkih poremećaja (uremija, miksedem);
- nakon oštećenja – trauma miokarda i perikarda (povrede grudnog koša, disekantna aneurizma aorte, ruptura jednjaka, perikardne fistule);

– postiradijacioni perikarditis.

Prava incidencija i prevalencija ove bolesti je nepoznata jer veliki broj slučajeva ostaje nedijagnostikovani, što ukazuje da bolest često prolazi nezapaženo ili uz minimalne tegobe. Ipak, može se računati da se javlja u 5% slučajeva kod pacijenta sa bolom u grudima. Incidencija akutnog perikarditisa na autopsijskim serijama iznosi 2-6%.

Izolovana lezija perikarda je prilično retka, obično je udružena sa bolestima srca (posle akutnog infarkta miokarda, kardiohiruške intervencije) i okolnih organa (pneumonije, pleuritis i dr.) ili sistemskim oboljenjima (uremija, sistemski eritemski lupus, reumatska groznica, metastaze malignih oboljenja i dr.) [1-6].

### Klinička slika

Perikarditis može uzrokovati neposredne hemodinamičke komplikacije ukoliko postoji signifikantan izliv, a može proći bez sekvela ili progredirati u hronični fibrozni proces. Najkarakterističniji simptom je bol u grudima, zatim suv kašalj a mogu se javiti štucaanje, vrtoglavica, nesvestica, mučnina i gubitak apetita.

U kliničkoj slici mogu da se registruju: povišena telesna temperatura, groznica, drhtavica, anoreksija, odinofagija, gubitak na telesnoj težini, slabost, malaksalost, depresija i bledilo. Perikardno trenje je najvažniji fizički znak, koji može imati jednu (oko 10% bolesnika), dve (oko 40% bolesnika) ili tri komponente (oko 50% bolesnika) u svakom srčanom ciklusu, visoke je frekvencije i podseća na grebanje ili gaženje po suvom snegu (zvuk škripanja).

U elektrokardiogramu u akutnom perikarditisu bez velikog izliva, obično se registruje difuzna elevacija ST segmenta, konkavna nagore, praktično u većini odvoda, sa recipročnom depresijom samo u aVR i



ponekad u V1, bez značajnih promena QRS kompleksa. Posle nekoliko dana, ST segment se vraća na normalu a registruje se inverzija T-talasa. Nakon nekog vremena dolazi do reverzije T-talasa iako ona može i trajno perzistirati. Kod izliva, registruje se tahikardija uz evidentno sniženje, odnosno malu voltažu QRS kompleksa i električni alternans.

Rendgenski snimak grudnog koša obično ima malu dijagnostičku vrednost u nekomplikovanom akutnom perikarditisu. Međutim, on može ukazati na osnovno oboljenje koje je dovelo do perikarditisa kao što je malignitet ili tuberkuloza. Obično se registruje uvećanje srčane siluete, zaravnjivanje ili obliteracija normalnih granica srčanih šupljina i velikih krvnih sudova uz prepunjenost sistemskih vena a srčana silueta dobija oblik kruške ili boce [6-9].

Ehokardiografski se prisustvo perikardnog izliva registruje transtorakalnom ehokardiografijom, kao razdvajanje perikardnih listova tokom celog srčanog ciklusa. Relativno prazan prostor iza posteriornog zida leve komore i njegovo odsustvo ispred prednjeg zida desne komore upućuje na prisustvo malog izliva (<1 cm tj. <100 ml), nakupljanje i ispred desne komore na prisustvo srednje velikog izliva (<1 cm tj. 100-500 ml), a nakupljanje i ispred prednjeg zida desne komore na prisustvo velikog izliva (>1 cm tj. >500 ml). Postoji više ehokardiografskih znakova preteće tamponade srca pa se tako 2D-mod prikazom može registrovati povećanje desne komore u ekspirijumu i kolaps desne pretkomore u inspirijumu, kolaps desne pretkomore u sistoli u trajanju dužem od trećine trajanja sistole, paradokсни pokreti interventrikularnog septuma i kolaps desne komore u dijastoli [10-13].

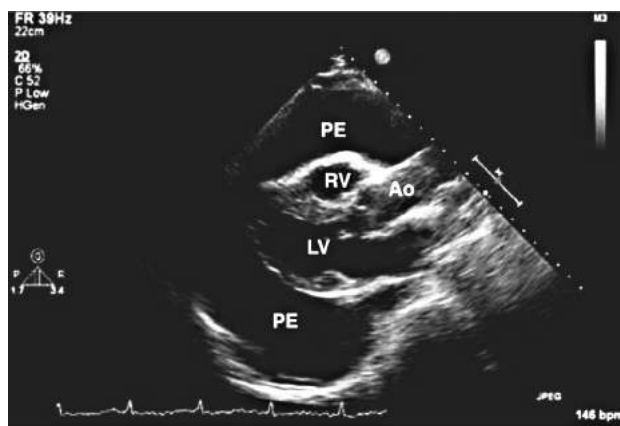
Dijagnoza perikardnog izliva ili zadebljanja perikarda može biti potvrđena i kompjuterizovanom tomografijom ili magnetnom rezonancijom. Perikardna tečnost se može aspirirati u dijagnostičke i/ili terapijske svrhe.

Akumulacija tečnosti u perikardu, u količini dovoljnoj da uzrokuje značajnu opstrukciju utoka krvi u komore, dovodi do tamponade srca, teške komplikacije koja može biti fatalna ukoliko se brzo ne leči. Najčešći uzroci tamponade su neoplazme, virusni (idiopatski) perikarditis i uremija, ali ona, takođe, može da nastane zbog krvarenja u perikardni prostor tokom kardiohirurških operacija, traume (uključujući perforaciju srca tokom dijagnostičkih procedura),



Slika 1. EKG u srčanoj tamponadi: mikrovoltaza i električni alternans

Fig. 1. ECG in cardiac tamponade: micro-voltage and electrical alternans



Slika 2. 2D ehokardiogram velikog perikardnog izliva. PE-perikardni izliv; LV – leva komora; Ao – aorta; RV – desna komora

Fig. 2. 2D Echocardiogram of a profuse pericardial effusion; PE – pericardial effusion, LV – left ventricle, Ao – aorta, RV – right ventricle

tuberkuloze i hemoperikarda (akutni perikarditis kod bolesnika na antikoagulantnoj terapiji).

Najvažnije karakteristike tamponade su povećanje intrakardijalnih pritisaka, ograničenje punjenja komora u dijastoli i redukcija udarnog volumena. Nastanak povišenog intraperikardnog pritiska zavisi od sledećih faktora: apsolutnog volumena izliva, brzine njegovog nakupljanja i karakteristika samog perikarda. Ukoliko se tečnost polako akumulira u perikardnom prostoru može biti prisutno i preko 1 000 ml, a da ne dođe do tamponade srca. Nasuprot tome, brzo nakupljanje i manje količine tečnosti mogu da dovedu do značajnog povećanja intrakardijalnih pritisaka, odnosno i do akutne tamponade srca.

U kliničkoj slici akutne tamponade srca registruje se pad sistemskog krvnog pritiska, hipotenzija, porast sistemskog venskog pritiska, tahikardija uz tihe, jedva čujne srčane tonove (Bekov trijas), paradokсни puls. Kada se izliv postepeno nakuplja tada klinički nalaz može da podseća na srčanu insuficijenciju sa tahikardijom, dispneom, ortopneom, uvećanjem jetre i nabreklih vena na vratu. Bolesnik može biti agitiran ili izmenjenog stanja svesti, hladnih i vlažnih ekstremiteta i u anuriji. Dijagnoza se potvrđuje ehokardiografski, a hemodinamičke i kliničke manifestacije se popravljaju posle perikardiocenteze. Aspiracija perikardnog izliva dovodi do inicijalnog smanjenja intraperikardnog pritiska i izjednačenih pritisaka u desnoj pretkomori, desnoj komori i dijastolnog pritiska u levoj komori. Pošto je perikardna kriva pritisak–volumen strma, aspiracija i malih količina izliva dovodi do značajnog pada intraperikardnog pritiska, popravljanja sistolnog arterijskog pritiska i udarnog volumena. Ovo obično uzrokuje povećanje diureze, kako zbog popravljavanja minutnog volumena, tako i zbog lučenja atrijalnog natriuretskog faktora [1-7,10-19].

## Lečenje

U slučajevima kada nije potrebna perikardiocenteza, perikarditis sa izlivom ili bez izliva se tretira medika-



mentno. Terapija je uvek etiološka. Osim toga, nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) osnova su medikamentozne terapije, posebno zbog njihovog svojstva da inhibiraju intraperikardnu sintezu prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>). Aspirin u dozi 300-900 mg svakih 4–6 sati obično je dovoljan, ali se mogu koristiti i drugi lekovi ove grupe. Treba izbegavati primenu indometacina, sem ukoliko se svi drugi lekovi pokažu neefikasnim, zbog moguće redukcije koronarnog protoka. Od raspoloživih lekova, ibuprofen ima dobra svojstva imajući u vidu njegovu efikasnost, inicijalna doza je u zavisnosti od simptoma 400–600 mg svakih 6-8 sati, uz obaveznu zaštitu sluznice želuca. Najveći broj bolesnika povoljno reaguje na ovakav tretman posle nekoliko dana primene. U poslednje vreme sve je više studija koje ukazuju na primenu kohlicina zajedno sa nesteroidnim antiinflamatornim lekovima ili kao monoterapiju u lečenju akutnog perikarditisa i prevenciji recidiva (inicijalna doza 2–3 mg dnevno uz dozu održavanja svakih 8–12 sati po 0,5 mg). Primenu kortikosteroida treba izbegavati sem ukoliko je usmerena na specifično osnovno oboljenje (npr. kolagenoze) ili ukoliko su svi drugi lekovi bez rezultata. Kortikosteroidi se, takođe, mogu primeniti ukoliko je bol u grudima jak i ne prolazi na visoke doze nesteroidnih antiinflamatornih lekova posle više od 2–3 dana primene. Da bi se primenili glukokortikoidi, purulentni i tuberkulozni perikarditis moraju biti prethodno isključeni.

Primena kortikosteroida uvek nosi rizik od povećanja multiplikacije i virulencije virusa, supresije eo-

zinoofilije i maskiranja kliničke slike kod parazitoza, kao i pojave recidiva bolesti pri svakom pokušaju uklanjanja kortikosteroidne terapije.

Ukoliko se bol u inicijalnoj fazi ne umanjuje primenom nesteroidnih antiinflamatornih lekova, kod bolesnika sa izraženim tegobama mogu se dati opijati. Bolesnici koji moraju primati antikoagulantnu terapiju (veštačke valvule i sl.) prevode se na heparin, uz pažljivo praćenje sve dok traje akutni perikarditis.

Ukoliko su recidivi perikarditisa česti, značajno remete kvalitet života i traju više od dve godine, indikovana je perikardiektomija [6-19].

### Zaključak

Uvek treba tragati za uzrokom perikarditisa a, s druge strane, kod praćenja i lečenja navedenih mnogobrojnih oboljenja i stanja, koja su čest uzrok perikarditisa, treba na vreme posumnjati i otkriti postojanje perikardnog izliva ili tamponade. Pravovremena intervencija – perikardiocenteza može da spreči fatalni ishod. Osim primene nesteroidnih antiinflamatornih lekova, rezultati mnogih sprovedenih prospektivnih, randomizovanih studija predlažu primenu kohlicina kao dodatak konvencionalnoj terapiji.

Prilikom izbora tretmana za perikarditis, potrebno je uzeti u obzir prognozu, favorizovati manje toksične lekove, naročito u rekurentnom obliku oboljenja.

### Literatura

1. LeWinter M, Kabbani S. Pericardial diseases. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 7th ed. Philadelphia, USA: Elsevier Saunders; 2005. p. 1757-80.
2. Nedeljković S, Kanjuh V, Vukotić M, ur. Kardiologija. Beograd: Zavod za izdavačku delatnost; 2000.
3. Soler-Soler J, Sagrista-Sauleda J, Permanyer-Miralda G. Relapsing pericarditis. *Heart* 2004;90:1364-8.
4. Imazio M, Trincherio R, Shabetai R. Pathogenesis, management and prevention of recurrent pericarditis. *J Cardiovasc Med* 2007;8:404-10.
5. Bertog S, Thambidorai S, Parakh K, et al. Constrictive pericarditis: etiology and cause-specific survival after pericardiectomy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1445-52.
6. Maisch B, Seferovic P, Ristic A, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases, executive summary. *Eur Heart J* 2004;25(7):587-610.
7. Bruch C, Schmermund A, Dages N, et al. Changes in QRS voltage in cardiac tamponade and pericardial effusion: reversibility after pericardiocentesis and after anti-inflammatory drug treatment. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(1):219-26.
8. Bonnefoy E, Godon P, Kirkorian G, Fatemi M, Chevalier P, Touboul P. Serum cardiac troponin I and ST-segment elevation in patients with acute pericarditis. *Eur Heart J* 2000;21(10):832-6.
9. Brandt RR, Filzmaier K, Hanrath P. Circulating cardiac troponin I in acute pericarditis. *Am J Cardiol* 2001;87(11):1326-8.
10. Chiles C, Woodard PK, Gutierrez FR, et al. Metastatic involvement of the heart and pericardium: CT and MR imaging. *Radiographics* 2001;21(2):439-49.
11. Tsang TS, Enriquez-Sarano M, Freeman WK, et al. Consecutive 1127 therapeutic echocardiographically guided pericardiocenteses: clinical profile, practice patterns, and outcomes spanning 21 years. *Mayo Clin Proc* 2002;77(5):429-36.
12. Jurilj R, Božić I, ur. Bolesti perikarda. U: Ehokardiografija. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 305-16.
13. Mijailović Ž, Čanović P, Gajvić O, Tomašević S. Mioperikarditis u toku akutne Epstein-Barr virusne infekcije: prikaz bolesnika. *Med Pregl* 2006;59(9-10):490-3.
14. Imazio M, Demichelis B, Parrini I, Cecchi E, Demarie D, Ghisio A, et al. Management, risk factors, and outcomes in recurrent pericarditis. *Am J Cardiol* 2005;96:736-9.
15. Talreja D, Nishimura R, Oh J, Holmes D. Constrictive pericarditis in the modern era: novel criteria for diagnosis in the cardiac catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:315-9.
16. Imazio M, Brucato A, Trincherio A, Spodick D, Adler Y. Colchicine for pericarditis: hype or hope? *Eur Heart J* 2009;30:532-9.
17. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the colchicine for acute pericarditis (COPE) trial. *Circulation* 2005;112:2012-6.
18. Brucato A, Brambilla G, Adler Y, Spodick DH, Canesi B. Therapy for recurrent acute pericarditis: a rheumatological solution? *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:45-50.
19. Cornily JC, Pennec PY, Castellat P, et al. Tamponade in medical patients: a 10-year follow up survey. *Cardiology* 2008; 111:197-201.

### Summary

#### Introduction

Pericarditis is a condition with inflammation of the pericardium; however, most of these conditions are not infective and many of them are not even inflammatory. Pericarditis by its development can be acute, sub-acute and chronic, and later, recurring or relapsing. Apart from idiopathic, the causes of pericarditis are numerous, very often inflammatory, most frequently caused by viruses, or tumours and neoplasms, diseases of connective tissue, vasculitis, different allergic reactions, radiation, thyroid gland diseases, uraemia, dissection of aorta etc.

#### Clinical picture

Accumulation of fluid in the pericardium in the amount sufficient to cause significant obstruction of blood inflow in chambers can cause cardiac tamponade. If it is not treated immediately, the outcome may be fatal. The most common causes are tumours, viruses or uraemia. Cardiac tamponade should be suspected in patients with a

**Key words:** Pericarditis; Cardiac Tamponade; Pericardial Effusion; Hypovolemia; Tachycardia; Electrocardiography; Echocardiography; Central Venous Pressure

Rad je primljen 7. IV 2010.

Prihvaćen za štampu 1. V 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:3-4:194-197.

decrease in systemic arterial pressure or presence of hypotension, tachycardia, silent and discreet heart beats, increase in systemic venous pressure (Beck triad). Electrocardiogram may result in tachycardia, QRS complex is of smaller voltage, often of reversed polarity. The amount of effusion is estimated by echocardiography.

#### Conclusion

The cause of pericarditis should always be searched for. On the other hand, during monitoring or treatment of numerous conditions which could be a frequent cause of pericarditis, the presence of pericardial effusion or cardiac tamponade should be suspected and detected in due time. A timely intervention – pericardiocentesis, can prevent the fatal outcome. Besides non-steroid anti-inflammatory medication, many prospective randomised studies propose colchicine as addition to the standard therapy. When opting for the proper treatment for pericarditis always keep in mind the current diagnosis and cause of this condition.

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad  
Klinika za neurologiju

Pregledni članci  
Review article  
UDK 616.83-005:616.133  
DOI: 10.2298/MPNS1104198D

## PREDISPONIRAJUĆI FAKTORI DISEKCIJE CERVICALNE ARTERIJE

### FACTORS PREDISPOSING TO CERVICAL ARTERY DISSECTION

Ivana DIVJAK, Petar SLANKAMENAC, Mirjana JOVIĆEVIĆ,  
Tamara RABI ŽIKIĆ i Nemanja POPOVIĆ

**Sažetak** – Disekcija cervikalne arterije je osnovni uzrok cerebralne ishemije u populaciji mlađeg i srednjeg životnog doba i može da uzrokuje različite kliničke simptome. U okviru benignih simptoma javljaju se glavobolja, bol u vratu, Hornerov sindrom i pareza kranijalnih nerava, ali većina pacijenta pokazuje znake moždanog udara ili tranzitornog ishemijskog ataka. Pored traume vrata i drugi faktori rizika su sugerisani kao uzrok disekcije cervikalne arterije: infekcija, migrena, hiperhomocisteinemija i 677TT genotip 5,10-metilen-tetrahidrofolat reduktaza, mada u aktuelnim saznanjima nema dovoljno dokaza. Izgleda da arteriopatija koja delimično može biti genetski determinisana ima ulogu u nastanku disekcije cervikalne arterije. Incidencija disekcije cervikalne arterije je u opštoj populaciji potcenjena. Mortalitet i recidivi u kratkom vremenskom periodu su niski, ali verovatno su isto potcenjeni. Buduća istraživanja su neophodna da bi se poboljšalo naše razumevanje patofiziologije koja je u osnovi bolesti, da bismo procenili ishod u dužem vremenskom periodu i konačno obezbedili tretman i strategiju prevencije.

**Ključne reči:** Moždana ishemija; Znaci i simptomi; Disekcija unutrašnje karotidne arterije; Disekcija vertebralne arterije; Faktori rizika

#### Uvod

Disekcija cervikalne arterije (DCA) je definisana postojanjem hematoma lokalizovanog u zidu krvnog suda. Većinom nastaje u arteriji karotis interni na oko 2 cm iznad bifurkacije, a može da nastane i u vertebralnoj arteriji. Iako klinička prezentacija može biti benigna u slučajevima izolovanog bola ili Hornerovog sindroma, disekcije su glavni uzrok ishemijskog moždanog udara kod mladih i odraslih srednjih godina. Zato su rano prepoznavanje, odgovarajući i hitan tretman pacijenata veoma značajni.

#### Epidemiologija

Incidencija DCA u opštoj populaciji je niska i procenjuje se da bi mogla biti 2,6 (1,9-3,3) na 100 000 stanovnika godišnje kako je prezentovano u novoj studiji u populaciji Severne Amerike [1]. Ovaj broj je verovatno potcenjen jer se suptilni slučajevi DCA ili slučajevi DCA bez kliničkih znakova ne dijagnostikuju. Incidencija disekcije karotidne arterije je neznatno viša u gradovima: 3 na 100 000 godišnje u Ročesteru i 2,9 na 100 000 godišnje u Dižonu [2], verovatno zato što stanovnici gradova imaju bolje uslove za dijagnostiku. Disekcija vertebralne arterije (DVA) je manje zastupljena nego karotidna disekcija: 1 na 100 000 stanovnika godišnje (0,5-1,4 vs 1,7 (1,1-2,3) u Olmsted regiji u Minesoti, mada je ova razlika smanjena povećanom dostupnošću magnetne rezonancije (MRI), koja omogućava neinvazivnu i tačnu dijagnozu disekcije vertebralne arterije. U 13-16% slučajeva nastaju multiple disekcije cervikalnih arterija [1,3,4].

U studiji populacije Severne Amerike DCA nastaje u životnom dobu srednje vrednosti od 45,8 godina, što je slično rezultatima dve multicentrične se-

rije u evropskoj populaciji. Srednja vrednost životnog doba bila je 44 godine u seriji od 459 pacijenata [3] i 45,3 godine u seriji od 696 pacijenata [4].

U studiji populacije Severne Amerike [1] i u dve velike serije bolničkih pacijenata sa disekcijom cervikalne arterije, 50-52% pacijenata su ženskog pola [5,6], a neznatna predominacija osoba muškog pola saopštena je u evropskoj multicentričnoj bolničkoj studiji (53-57%) [3,4].

U bolničkoj seriji od 22 pacijenta u periodu od januara 2001. do februara 2010. godine na Klinici za neurologiju u Novom Sadu prosečni uzrast pacijenata sa disekcijom karotidne arterije (DKA) bio je 39,02 godine, u rasponu od 14 do 59 godina. Nađena je minimalna predominacija osoba ženskog pola (54,54%). Multiple disekcije su dijagnostikovane u tri slučaja (13,63%). Kod dva pacijenta je dijagnostikovana bilateralna DKA, a kod jednog DKA i vertebralne arterije [7]. Do 2006. godine smo u proseku dijagnostikovali jednog do dva pacijenta godišnje, a nakon 2006. godine četiri do pet pacijenata sa DKA godišnje.

Mortalitet u akutnoj fazi u publikovanim serijama je nizak, manji od 5% [1,3,5], mada je visoka stopa mortaliteta, do 23%, saopštena u ranijim serijama kod pacijenata sa teškom DCA, kao što je DCA sa arterijskom okluzijom ili ishemijskim moždanim udarom [6,8]. Mortalitet pacijenata sa DCA može biti potcenjen zato što pacijenti sa izraženim formama umiru pre primene neuroimidžing metoda. Disekcija karotidne arterije može biti uzrok akutnog malignog cerebralnog infarkta u slivu arterije cerebri medije. U našoj seriji bolničkih pacijenata nije registrovan letalni ishod kod pacijenata sa dijagnostikovanom disekcijom karotidne arterije.

**Skraćenice**

CADISP	– Cervical Artery Dissections and Ischemic Stroke Patients
DCA	– disekcija cervikalne arterije
DKA	– disekcija karotidne arterije
DVA	– disekcija vertebralne arterije
CT	– kompjuterizovana tomografija
MRI	– magnetna rezonancija
MTHFR	– metilentetrahidrofolat-reduktaza

**Patofiziologija**

Razumevanje patofiziologije DCA za sada nije zadovoljavajuće. Neki istraživači su pretpostavljali da pacijenti sa DCA mogu imati konstitucionalnu i delimično genetski determinisanu slabost zida krvnog suda, a da drugi faktori kao što je infekcija ili manja trauma mogu biti okidač [9,10]. Na postojanje vaskulopatije kod pacijenata sa DCA ukazuje činjenica da pacijenti sa DCA često prezentuju konkomitantnu arterijsku anomaliju, kao što su fibromuskularna displazija [11], dilatacija ušodne aorte [12], prekomerna rastegnutosť i povećana neelastičnost arterijskog zida [13] i narušena spontana i endotelno zavisna vazodilatacija [14].

Nevedene su i udružene intrakranijalne aneurizme i histološke promene temporalne arterije [15]. Oko 50% pacijenata sa DCA imaju nepravilnosti vezivnog tkiva u koži [9,16], uključujući koncentraciju kolagenih vlakana i fragmentaciju elastičnih vlakana. Izgleda da se ove anomalije izdvajaju u porodica sa autozomno dominantnom slikom [17,18], što upućuje da je u osnovi bolesti nasledna bolest vezivnog tkiva, koja oštećuje kožu i krvne sudove. Drugi faktor koji podržava postojanje ekstracelularnog defekta matriksa je visoka koncentracija proteaze u plazmi, posebno metaloproteinaze 2 kod pacijenata sa DCA [19].

**Predisponirajući faktori**

Uticaji spoljašnjih faktora podrazumevaju traume, koje su značajni predisponirajući faktori za nastanak DCA. Traumatska DCA može da nastane kao posledica penetrirajuće i nepenetrirajuće traume [20]. U publikovanim radovima je saopšteno da DCA nastaje u 1-2% slučajeva kod pacijenata koji su imali tupu traumu i da je rizik povišen kod politrauma, kao što su facijalne frakture, frakture baze lobanje i traumatske povrede mozga. Rizik od DKA povećan je kod velikih povreda toraksa, a rizik od DVA povišen je kod fraktura cervikalne kičme ili povreda medule spinalis [21].

Spontana DCA može biti udružena sa blažom traumom, kao što su kiropraktička manipulacija, različite sportske aktivnosti, trzajne povrede, zatezajući i nagli pokreti glave i jako kašljanje. Za ove blaže traume uobičajeno su karakteristične: hiperekstenzija, rotacija i lateroverzija vrata. DCA nastaje nakon navedenih trauma samo u manjem broju slučajeva. Zbog toga je uzročno-posledičnu vezu između blage traume i DCA često teško utvrditi, a s obzirom da mnogo slučajeva DCA nastane bez bilo kakve trau-

me, najverovatnije da i drugi predisponirajući faktori imaju ulogu u razvoju ove bolesti.

U našoj seriji, disekciji karotidne arterije je prethodila trauma kod 7 (32%) pacijenata (kod jednog pacijenta dok je istovario džakove kukuruza, kod jednog nakon iznenadnog okreta glave, kod dva nakon bavljenja sportom, kod jednog nakon seksualnog odnosa i kod dva nakon saobraćajnog udesa), a kod 15 (88%) pacijenata je dijagnostikovana spontana DKA [7].

Objavljena je udruženost DCA sa svežom infekcijom [22], što ukazuje na mogućnost da se DCA kod pojedinih osoba razvije preko povrede endotela ili protromboznih mehanizama. U nekoliko studija su zabeležene visoke frekvencije hiperhomocisteinemije [23-25] i migrene kod pacijenata sa ovim poremećajem. Niska koncentracija alfa 1 antitripsina je isto saopštena [26], ali ova hipoteza nije do sada potvrđena. U jednoj studiji signifikantno više pacijentkinja je bilo na oralnim kontraceptivima u odnosu na one koje ih nisu uzimale [27]. Sezonska slika u incidenciji DCA je isto evidentirana, sa višom frekvencijom tokom jeseni i zime. Ova pojava je uglavnom pripisivana češćim infekcijama ili vremenski uzrokovanim promenama u krvnom pritisku, koagulacionim parametrima i fizičkoj aktivnosti [28,29].

U jednoj studiji vaskularni faktori rizika su bili manje prisutni kod pacijenata sa DCA u odnosu na mlade pacijente sa ishemijskim moždanim udarom [30]. U samo nekoliko studija je poređena prevalencija vaskularnih faktora rizika između pacijenata sa DCA i zdravih osoba. Jedna studija nije našla udruženost sa vaskularnim faktorima rizika [31], a druga je našla redukovani indeks telesne mase kod pacijenata sa DCA [30]. Ove dve studije su zabeležile povišenu prevalenciju hipertenzije kod pacijenata sa ovim poremećajem, mada je udruženost bila signifikantna samo za pacijente sa DCA koji su imali ishemijski moždani udar u jednoj od ove dve studije [30].

**Genetski faktori**

Genetski faktori mogu imati ulogu u patofiziologiji DCA uglavnom kao deo multifaktorske predispozicije [32,33]. Aktualna teorija je da je DCA multifaktorska bolest čiji uzroci su nekoliko genetskih varijanti i faktori okoline od kojih svaki verovatno ima manji i potencijalno sinergistički uticaj. Manje od 2% slučajeva DCA bilo je udruženo sa bolešću vezivnog tkiva, uglavnom sa monogenским Ehler–Danlovim sindromom [32,33]. Pojava DCA kod pacijenata sa Marfanovim sindromom je druga poznata monogenska bolest vezivnog tkiva, a *osteogenesis imperfecta* izgleda da je mnogo ređa u odnosu na vaskularni Ehlers–Danlov sindrom [32,33]. Publikovana su pojedinačna saopštenja DCA kod pacijenata sa drugim monogenским poremećajima kao što su autozomno dominantna policistična bolest bubrega, alfa 1 antitripsin deficiencija i hereditarna hemohromatoza. Konkomitantna pojava ovih poremećaja je viša nego što se očekuje i ove retke monogenske bolesti se smatraju rizikom za DCA. Slični komentari se odnose na



saopštenja pojave DCA kod pacijenata sa retkim hromozomskim poremećajima, kao što je Tanerov sindrom i Vilijamsov sindrom. U sporadičnim DCA, nekoliko argumenata ukazuju na to da genetski faktori takođe imaju ulogu kao deo multifaktorske predispozicije [33]. Prvo, saopšteni su familijarni slučajevi DCA bez poznate bolesti vezivnog tkiva. Drugo, do polovine pacijenata sa DCA imaju poremećaje vezivnog tkiva i kože, koji prate sliku autozomno dominantnog nasleđivanja [30,31]. Treće, pacijenti sa ovim poremećajem često pokazuju abnormalnosti arterije, što ukazuje na to da može postojati u osnovi konstitucionalna arteriopatija.

U većini studija koje su ispitivale kandidate za gensku mutaciju i vezu sa familijarnom DCA ili nasledne bolesti kože i vezivnog tkiva došlo se do negativnih rezultata [32,33]. U pet studija navedena je udruženost sa varijacijama u tri različita gena: ICAM1 (intracelularna adhezija molekula 1), COL3A1 (kolagen, tip III alfa 1) i MTHFR (5,10 metilentetrahidrofolat reduktaza) [25,34-37]. U tri studije, od kojih se dve delimično preklapaju

[25,38], istaknuta je udruženost sa 677TT genotipom MTHFR [25,34,38], ali u druge tri ovaj nalaz nije potvrđen [24,39,40]. U našem istraživanju u seriji od 22 pacijenta sa disekcijom karotidne arterije ustanovili smo udruženost sa 677TT genotipom kod 3 pacijenta, uzimajući u obzir naknadno uvođenje metode [7]. Disekcija karotidne arterije je bila najčešći uzrok ishemijskog moždanog udara u našoj bolničkoj seriji od 100 pacijenata uzrasta do 45 godina u periodu 2001-2005. godine [41].

### Zaključak

Cilj istraživanja je da se poboljša razumevanje o predisponirajućim faktorima za nastanak disekcije cervikalne arterije. Do sada svi publikovani radovi o genetskoj povezanosti sa disekcijom cervikalne arterije nisu zadovoljili statističke kriterijume za zaključivanje. Tačni podaci o genetskim faktorima rizika za disekciju cervikalne arterije se mogu dobiti jedino iz mnogo većih multicentričnih studija.

### Literatura

- Lee VH, Brown RD, Mandrekar JN, Mokri B. Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population based study. *Neurology* 2006;67:1809-12.
- Giroud M, Fazolle H, Andre N, et al. Incidence of internal carotid artery dissection in the community of Dijon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1443.
- 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.
- Arnold M, Kappeler I, Georgiadis D. Gender differences in spontaneous cervical artery dissection. *Neurology* 2006;67:1050-2.
- Arauz A, Hoyos L, Espinoza C, Cantu C, Barinagarrementeria F, Roman G. Dissection of cervical arteries: long-term follow-up study of 130 consecutive cases. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:150-4.
- Bogoslavsky J, Despland PA, Regli F. Spontaneous carotid dissection with acute stroke. *Arch Neurol* 1987;44:137-40.
- Divjak I, Slankamenac O, Jovičević M, Rabi Žikić T, Lučić Prokin A, Jovanović A. Klinička prezentacija disekcije karotidne arterije u seriji od 22 pacijenta. *Med. Pregled* 2011 (u štampi).
- Pozzati E, Giuliani G, Acciarri N, Nuzzo G. Long-term follow-up of occlusive cervical carotid dissection. *Stroke* 1990;21:528-31.
- Brandt T, Orberk E, Weber R. Pathogenesis of cervical artery dissections: association with connective tissue abnormalities. *Neurology* 2001;57:24-30.
- Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med* 2001;344:898-906.
- de Bray JM, Marc G, Pautov V, et al. Fibromuscular dysplasia may herald symptomatic recurrence of cervical artery dissection. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:448-52.
- Tyouriou C, Cohen A, Lamisse N, Biousse V, Bousser MG. Aortic root dilatation in patients with spontaneous cervical artery dissection. *Circulation* 1997;95:2351-3.
- Guillon B, Tzourio C, Biousse V, Adrai V, Bousser MG, Touboul PJ. Atrial wall properties in carotid artery dissection: an ultrasound study. *Neurology* 2000;55:663-6.
- Baracchini C, Tonello S, Vitaliani R, Giometto B, Meneghetti G, Ballota E. Vasomotion in multiple spontaneous cervical artery dissections. *Stroke* 2008;39:1148-51.
- Schievink WI, Mokri B, Piepgras DG. Angiographic frequency of saccular intracranial aneurysms in patients with spontaneous cervical artery dissection. *J Neurosurg* 1992;76:62-6.
- Uhligh P, Bruckner P, Dittrich R, Ringelstein EB, Kuhlenbaumer G, Hansen U. Aberrations of dermal connective tissue in patients with cervical artery dissection (sCAD). *J Neurol* 2008;255:340-6.
- Grond-Ginsbach C, Klima B, Weber R, et al. Exclusion mapping of the genetic predisposition for cervical artery dissection by linkage analysis. *Ann Neurol* 2002;52:359-64.
- Wiest T, Hyrenbach S, Bambul P, et al. Genetic analysis of familial connective suggests locus heterogeneity. *Stroke* 2006;37:1697-702.
- Guillon B, Peznet J, Bertrand M, Benslamia L, Bousser MG, Tzourio C. Do extracellular-matrix-regulating enzymes play a role in cervical artery dissections? *Cerebrovasc Dis* 2007;23:1697-702.
- Biffi WL, Raz CE, Moore EE, et al. Treatment-related outcomes from blunt cerebrovascular injuries: importance of routine follow-up arteriography. *Ann Surg* 2002;235:699-706.
- Stein DM, Boswell S, Sliker CW, Lui FZ, Scalea TM. Blunt cerebrovascular injuries: does treatment always matter? *J Trauma* 2009;66:132-8.
- Guillon B, Berthert K, Benslamia L, Bertrand M, Bousser MG, Tzourio C. Infection and the risk of spontaneous cervical artery dissection: a case-control study. *Stroke* 2003;34:e79-81.
- Benninger DH, Herrmann FR, Georgiadis D, et al. Increased prevalence of hyperhomocysteinemia in cervical artery dissection causing stroke: a case control study. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:241-6.
- Gallai V, Caso V, Paciaroni M, et al. Mild hyperhomocyst(e)inemia: a possible risk factor for cervical artery dissection. *Stroke* 2001;32:714-8.
- Pezzini A, Del Zotto E, Archetti S, et al. Plasma homocysteine concentration, C677T MTHFR genotype, and 844ins68bp CBS genotype in young adults with spontaneous cervical artery dissection and arthothrombotic stroke. *Stroke* 2002;33:664-9.

26. Vila N, Millan M, Ferrer X, Riutort N, Escudero D. Levels of alpha1-antitrypsin in plasma and risk of spontaneous cervical artery dissections: a case-control study. *Stroke* 2003;34:E168-9.
27. D'Anglejan-Chatillom J, Ribeiro V, Mas JL, Youl BD, Bousser MG. Migraine: a risk factor for dissection of cervical arteries. *Headache* 1989;29:560-1.
28. Paciaroni M, Georgiadis D, Arnold M, et al. Seasonal variability in spontaneous cervical artery dissection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:677-9.
29. Schevink WI, Wijdicks EF, Kuiper JD. Seasonal pattern of spontaneous cervical artery dissection. *J Neurosurg* 1998;89:101-3.
30. Arnold M, Pannier B, Chabriat H. Vascular risk factors and morphometric data in cervical artery dissection: a case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:232-4.
31. Pezzini A, Caso V, Zanferrari C. Arterial hypertension as risk factor for spontaneous cervical artery dissection: a case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:95-7.
32. Grond-Ginsbach C, Debette S. The association of connective tissue disorders with cervical artery dissections. *Curr Mol Med* 2009;9:210-4.
33. Debette S, Markus HS. The genetics of cervical artery dissections: a systematic review. *Stroke* 2009;40:e459-66.
34. Arauz A, Hoyos L, Cantu C. Mild hyperhomocysteinemia and low folate concentration as risk factors for cervical arterial dissection. *Cerebrovasc Dis* 2009;24:210-4.
35. Longoni M, Grond-Ginsbach C, Grau AJ, et al. The ICAM-1 E469K gene polymorphism is a risk factor for spontaneous cervical artery dissection. *Neurology* 2006;66:1273-5.
36. von Pein F, Valkkila M, Schwarz R, et al. Analysis of the COL3A1 gene in patients with spontaneous cervical artery dissections. *J Neurol* 2002;249:862-6.
37. Wagner S, Kiuge B, Koziol JA, Grau AJ, Grond-Ginsbach C. MMP-9 polymorphisms are not associated with spontaneous cervical artery dissection. *Stroke* 2004;35:e62-4.
38. Pezzini A, Grassi M, Del Zotto E. Migraine mediates the influence of G688T MTHFR genotypes on ischemic stroke risk with a stroke subtype effect. *Stroke* 2007;38:3145-51.
39. Konrad C, Muller GA, Langer C, et al. Plasma homocysteine, MTHFR C677T, CBS 844ins68bp, and MTHFD1 G1958A polymorphisms in spontaneous cervical artery dissections. *J Neurol* 2004;251:1242-8.
40. Kloss M, Wiest T, Hyrenbach S, et al. MTHFR 677TT genotype increases the risk for cervical artery dissections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:951-2.
41. Jovičević M, Divjak I, Slankamenac P, Jovanović A, Ružička S, Dickov A. Neaterosklerotske arteropatije kao uzrok ishemičnog moždanog udara kod mladih ljudi. *Med. Pregl* 2010;63:324-32.

### Summary

#### Introduction

Cervical artery dissection is a major cause of cerebral ischemia in young adults and can lead to various clinical symptoms, some of which are benign (e.g. headache, neck pain, Horner's syndrome, and cranial nerve palsy). However, most patients have a stroke or transient ischemic attack.

#### Epidemiology

The incidence of cervical artery dissection is low and is estimated to be around 2.6 per 100,000 inhabitants. Mortality and short-term recurrence rates are low; however, they may have been underestimated.

#### Pathophysiology

Although the pathophysiology is still unclear, constitutional and partly genetic susceptibility of the arterial wall has been proposed as a causal factor, triggered by infection or minor trauma.

#### Predisposing factors

In addition to the trauma to the neck, other risk factors have been suggested, such as infection, migraine, hyperhomocysteinemia, and

the 67TT genotype of the 5,10-methylene-tetrahydrofolate reductase gene although evidence is sparse.

#### Genetic factors

Cervical artery dissection is now considered a multifactorial disease caused by several genetic abnormalities and environmental factors acting synergistically.

#### Conclusion

Research aimed at improving our understanding of the environmental and genetic factors predisposing to cervical artery dissection and assessment of long-term outcomes of this disease is needed. Better understanding of the underlying pathophysiology and the natural history of the disease through large prospective multicentre cohorts could also be helpful to improve therapeutic and preventive strategies. Several multicentre efforts are already under way to meet these needs.

**Key words:** Brain Ischemia; Signs and Symptoms; Carotid Artery, Internal, Dissection; Vertebral Artery Dissection; Adult; Risk Factors

Rad je primljen 11. V 2010.

Prihvaćen za štampu 18. V 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:3-4:198-201.

Institut za javno zdravlje Kragujevac<sup>1</sup>  
 Medicinski fakultet Kragujevac<sup>2</sup>

Pregledni članci  
 Review article  
 UDK 616.89-008.441.44:551.58  
 DOI: 10.2298/MPNS1104202M

## KLIMATSKE VARIJACIJE – FAKTOR RIZIKA ZA NASTANAK SUICIDA

### CLIMATE VARIATIONS – RISK FACTOR OF COMMITTING SUICIDE

Časlav MILIĆ<sup>1,2</sup>, Sanja KOCIĆ<sup>1,2</sup> i Snežana RADOVANOVIĆ<sup>1,2</sup>

**Sažetak** – U poslednje vreme ima sve više pokušaja da se učestalost suicida poveže i s klimatskim faktorima. Velik broj autora se slaže u tome da su suicidi meteorotropnog karaktera, te da su vremenske prilike provocirajući faktor za osobe sklone ovoj pojavi. Suicidi se najčešće dešavaju kad je vreme toplo, stabilno i sunčano, za vreme padavina, oblačnosti, visoke vlažnosti, a najmanje kad postoji pad barometarskog pritiska, pad temperature vazduha i vetar. Muškarci samoubice pokazuju znatnu pozitivnu vezu s indikatorima izloženosti suncu, a negativnu vezu s indikatorima vlažnosti i padavina. Žene samoubice pokazuju manje značajnu povezanost s klimatskim promenama, indikatorima. Na osnovu istraživanja toga da li su nasilna ili nenasilna samoubistva povezana s klimatskim faktorima dokazano je da je broj nasilnih samoubistava znatno pozitivno povezan s okolnom temperaturom, dužinom sunčanih intervala, porastom temperature. Veće okolne temperature i porast vazdušne temperature u poslednjih nekoliko nedelja bili su najznačajniji klimatski faktori koji utiču na stopu nasilnih samoubistava.

**Ključne reči:** Klimatske promene; Faktori rizika; Samoubistvo; Pokušaj samoubistva; Muško; Žensko

#### Uvod

Veliki broj autora se slaže u tome da su suicidi ili pokušaji suicida meteorotropnog karaktera, te da su vremenske prilike provocirajući faktor za osobe sklone ovoj pojavi. Na osnovu postojećih saznanja izdvojen je čitav niz oboljenja u čijem nastajanju ili pogoršanju nagle vremenske promene mogu da imaju ulogu doprinosnih činilaca. Sva ova oboljenja nazivaju se meteorotropnim, a meteorološke promene za koje se smatra da ih izazivaju poznate su kao biotropne vremenske situacije. Biotropne vremenske situacije mogu biti jednostavne i složene, koje, u poređenju s onim prostim, mogu imati znatno nepovoljniji efekat na ljudski organizam. Jednostavne biotropne vremenske situacije su velika vrućina i hladnoća, nagle promene barometarskog pritiska, vetrovi, globalno sunčano zračenje, oblačnost, padavine i jonizacija atmosfere, a sreću se gotovo svakodnevno na svim meridijanima na Zemlji. Složene biotropne vremenske situacije sreću se znatno ređe i predstavljene su kompleksom jednostavnih vremenskih situacija u obliku meteorološkog fronta, to jest većih vazdušnih masa određenih karakteristika, koje se premeštaju s jednog na drugo područje zemljine površine. Znatno opasnije, ali vrlo retke, jesu takozvane potencirane biotropne vremenske situacije, kod kojih se na meteorološke činioce nadovezuju i neki drugi, kao što je slučaj sa zagađenošću atmosfere. Mnogi autori, proučavajući dejstvo kompleksa meteoroloških činilaca na ljudski organizam, napravili su svoju klasifikaciju vremenskih stanja i određivali biotropizam pojedinih klasa. Za potrebe istraživanja uticaja klimatskih faktora na suicidalno ponašanje, definisano je sedam biotropnih vremenskih stanja:

1. Okludovani front;
2. Hladni front;

3. Pad barometarskog pritiska, porast temperature, jak vetar;
4. Porast barometarskog pritiska, porast temperature vazduha, porast relativne vlažnosti vazduha;
5. Pad barometarskog pritiska, pad temperature vazduha, vetar;
6. Padavine, oblačnost, visoka vlažnost;
7. Stabilno vreme, toplo i sunčano.

U odnosu na definisana biotropna vremenska stanja, suicidi se najčešće dešavaju kad je vreme toplo, stabilno i sunčano (72,6%), zatim za vreme padavina, oblačnosti, visoke vlažnosti, a najmanje kad je vreme označeno kao 1 i 5 (prethodna klasifikacija) [1–6].

#### Klimatske varijacije i suicidi

U desetogodišnjoj analizi dnevnih suicida u Grčkoj i solarne radijacije, pomoću logističke regresivne analize dokazano je da incidencija suicida dostiže pik tokom ranog leta. Isto tako, sunčana radijacija tokom dana pre suicidalnog događaja znatno je povezana s povećanjem suicidalnog rizika. Procenat sunčane radijacije tokom četiri dana takođe je bio povezan s povećanjem suicidalnog rizika. Postoji razlika među polovima. Da bi sunce bilo okidač, kod muškaraca je potrebno duže izlaganje nego kod žena. Postoji povećanje suicidalnog rizika u junu u poređenju s decembrom [7].

Nekoliko evropskih studija bavilo se uticajem temperature na suicide, posmatrajući povezanost između mesečnih ili nedeljnih suicida i temperature. Međutim, nijedna od ovih studija nije koristila dnevnu visinu temperature, iako je ona poželjnija mera izlaganja jer su dejstva prekomerne toplote lako uočljiva. Analiza koja se odnosi na suicide u Engleskoj i Velsu pokazuje da su tri četvrtine ukupnog broja suicida počinili muškarci, slično ostalim studijama.

Žene su brojnije u pokušajima. Rezultati pokazuju da je veza između temperature i suicida slična za samoubistva muškaraca i žena. Grafikon suicida žena prikazuje *pliću* krivu nego grafikon suicida muškaraca, s pozitivnim gradijentom od oko 15° C. Porast procenta suicida iznad 18° C sličan je za oba pola. Međutim, ima pomešanih rezultata iz analiza u vreme velikih vrućina. Tako je veliki talas toplote 1995. godine povezan s kratkoročnim porastom mortaliteta od suicida, dok za vreme toplotnog talasa 2003. godine nije bilo vidljivih promena u mortalitetu. U ovoj studiji, pojavljuju se dokazi o malom, ali značajnom efektu temperature na broj suicida. Pri kvantifikovanju efekta visokih spoljašnjih temperatura (prosečno >18° C) dokazano je povećanje relativnog rizika od suicida sa svakim povećanjem temperature od 1° C.

Dalje analize ne otkrivaju jasne razlike u relativnom riziku od suicida muškaraca i suicida žena pri visokim temperaturama. Rezultati ove studije ne potvrđuju saznanje o prolećnom ili letnjem vrhuncu u broju suicida. Suicidi su ovde najčešći u januaru. Uprkos nepostojanju sezonskog efekta na suicide, moguće je pokazati da temperatura ima kratkoročni efekat na broj suicida. Studija pokazuje efekat temperature na broj suicida što bi moglo postati važnije sa nastavljanjem globalnog zagrevanja. Pretpostavlja se da bi se populacija Engleske i Velsa mogla prilagoditi na porast temperature, mada bi globalno zagrevanje moglo biti preveliko da bi došlo do adaptacije. Posebno su izdvojene osobe sa mentalnim poremećajima kao rizična grupa. Ova saznanja su bitna i za ostale nacije i zemlje. Pokazalo se da je sezonski efekat na suicide najčešći u severnoevropskim zemljama, a nije poznat efekat temperature na suicide u drugim regijama (gde su visoke temperature češće) [8].

U studiji *Vremenski uslovi i samoubistvo: predstaviti sadašnje znanje o vezi meteoroloških faktora sa suicidalnim ponašanjem* analizira se raspoloživa literatura o vezi između dnevne i dugoročne vremenske prognoze i incidencije pokušanih i izvršenih suicida. Analizirano je ukupno 27 studija koje su istraživale povezanost izvršenih i pokušanih suicida s vremenskim i klimatskim uslovima. Najveći broj studija govori o uticaju suicida i najmanje jednog faktora vremena. Međutim, mora se priznati da su rezultati neuverljivi i kontradiktorni. Naime, postoje velike varijacije u metodološkom pristupu studijama i nemoguće je utvrditi pojedinačno koji vremenski uslovi imaju najveći uticaj na suicide. I u ovoj studiji se tvrdi da vremenski i sezonski efekti mogu da deluju povezano jedan s drugim. Spoljašnji efekti i vremenski uslovi deluju uzajamno na ljude i mogu da utiču na suicidalno ponašanje [9].

Uticaj promena temperature na suicide, istraživan u pet regiona SAD, u periodu od 1991. do 2001. godine imao je za cilj da suicide stavi u korelaciju s bioklimatskim oscilacijama. Navedena analiza urađena u SAD koristi prosečne mesečne temperature, s obzirom na to da su bili dostupni samo podaci o mesecu kad se suicid desio, a ne i datum. U pet okruga za pe-

riod od 11 godina registrovano je 3 355 slučajeva suicida. Registrovane su različite učestalosti suicida po okruzima. Na svim područjima registrovani su pikovi (maksimumi) u toku čitave godine, te sezonske varijacije nisu jasno izražene u posmatranim regijama. Međutim, generalno posmatrano, uočava se maksimum suicida među muškarcima u proleće. Samo jedan okrug (regija) pokazuje pik među osobama ženskog pola u kasno proleće. Na osnovu analize svih suicidanata, može se zaključiti da su suicidi među muškarcima učestaliji i verovatniji u proleće i jesen, a među ženama u leto i zimi. Meteorološki parametri variraju od klime svake regije pojedinačno. Rasponi temperatura, kao i najniža i najviša temperatura razlikuju se po regijama. Jednostavna linearna regresija pokazuje veoma slab statistički značajan odnos između srednje mesečne temperature i stepena samoubistava za sve pojedinačne regije, to jest studije. Ovaj odnos je poprilično nasumičan, sem blagih pikova u stepenu samoubistava oko 14° C. Ako se posmatraju lokacije u odnosu na prosečnu temperaturu, dobijaju se podaci da ona područja koja beleže višu temperaturu imaju i veću incidenciju suicida u odnosu na hladnija područja. Ipak, sve ovo ukazuje na to da odnos između samoubistva i temperature, to jest da zavisnost ove dve varijable, nije sasvim pouzdan faktor. Naime, registrovano je da meseci s natprosečnom i meseci s temperaturom ispod proseka beleže istu verovatnoću incidencije suicida. Autori ove studije navode čak i mogućnost da se određene sezonske tendencije mogu dešavati u zavisnosti od nekih drugih faktora osim temperature. Sve ovo je bilo i ranije naznačeno (u drugim studijama). S druge strane, temperature su u direktnoj korelaciji s godišnjim dobima, pa ih je, istina, vrlo teško i razdvojiti. Nažalost, mora se konstatovati da i ova studija, koja i pored toga što obuhvata jedanaestogodišnji period, pet različitih regija (s različitim klimatskim karakteristikama) i nije ni blizu Evropi (odakle je ovde prikazano najviše studija), jasno ukazuje na to da ne postoji direktna veza između temperature i učestalosti suicida [10].

### **Klimatske varijacije kod nasilnih i nenasilnih suicida**

Postoje brojna istraživanja koja ukazuju na uzajamnu vezu nasilnih i nenasilnih suicida s izraženim klimatskim promenama. Muškarci, nasilne samoubice, pokazuju znatnu pozitivnu vezu s indikatorima temperature i izloženosti suncu, a znatnu negativnu vezu s indikatorima vlažnosti i padavina. Žene samoubice pak pokazuju manje značajnu povezanost s klimatskim promenama, indikatorima. Dalje, istražujući da li su nasilni ili nenasilni suicidi povezani s atmosferskim i geomagnetnim aktivnostima, pronađena je veza između nedeljnog broja samoubistva ili ubistva za celu Belgiju u periodu od 1979. do 1987. godine i spoljašnje temperature, relativne vlažnosti i vazdušnog pritiska, brojem sati sunčanog vremena, padavina tokom dana, brzine vetra i geomagnetnog indeksa. Takođe, dokazano je da je broj nasilnih suicida znatno i pozitivno po-



vezan s okolnom temperaturom, dužinom sunčanih intervala, porastom temperature u poslednjih nekoliko nedelja, a negativno je povezan s ubistvima. Veće okolne temperature i porast vazdušne temperature u poslednjih nekoliko nedelja bili su najznačajniji klimatski faktori koji utiču na stopu nasilnih suicida [11].

Tokom sedmogodišnje analize na Tajvanu, istraživača je veza suicida s meteorološkim faktorima. Analiziran je period između 1997. i 2003. godine, s posebnim osvrtom na nasilne i nenasilne suicide. Sarina test je statistički značajan za oba pola ( $p < 0,001$ ) za nasilne, ali ne i za nenasilne suicide. Isto tako, dokazan je porast suicida s porastom sobne temperature [12].

Studija *Efekat nekih klimatskih faktora na nasilna i nenasilna samoubistva u Belgiji* ukazuje na to da neki klimatski faktori, kao što su temperatura, atmosferski pritisak, dužina sunčanih dana i stepen vlažnosti, utiču na vremensku distribuciju nasilnih i nenasilnih samoubistava. Dokazano je da su temperatura i dužina sunčanih dana posebno povezani s mogućnošću nasilnih suicida, dok suicidi uzrokovani nenasilnim uzrocima ne pokazuju ovu povezanost [13].

Uglavnom, studije pokazuju da nasilna samoubistva pokazuju jaču sezonsku fluktuaciju nego nenasilna [8].

## Zaključak

Uticaj meteoroloških karakteristika na samoubistva očigledno je dokazan i poznat. Većina studija ukazuje na činjenicu da se ona najčešće dešavaju u proleće, što se povezuje s povećanjem temperature. Navedena su mnoga ograničenja ovakvih ali i sličnih tvrdnji. Malo je studija koje su uspele da prevaziđu navedene nedostatke koji eventualno mogu sa sigurnošću da ukažu na vezu suicida i meteoroloških karakteristika. Činjenica je da posmatranjem samo jedne karakteristike (recimo temperature) ili mnogo njih odjednom (preko 50) ne ukazuje na sigurne statistički značajne veze. Isto tako, sve ovo treba korelirati s udruženim dejstvom drugih socijalno-ekonomskih i biopatoloških faktora koji mogu da utiču na učestalije javljanje suicida. Ipak, nebrojene zavisnosti zdravlja (pa i suicida) od promene vremena beleži istorija, istina bez statističke korelacije koje nisu nužno ekvivalentne uzročnim zavisnostima, tako da će istraživanje uticaja meteoroloških faktora na suicide i nadalje predstavljati izazov za mnoge istraživače, u nadi da će ovaj problem biti shvaćen kao kompleksan, fiziopatološki, vođen ne samo biološkim varijablama, već i odnosima pojedinaca i okoline.

## Literatura

1. Milić ČT. Samoubistva: ko, kako, kada i zašto. Beograd: Zadužbina Andrejević; 1997.
2. Kocić SS, Milić ČT, Grbić GG, Plašić AH, Tatić ZV. Godine starosti kao faktor rizika od suicida. *Vojnosanit Pregl* 2008;65(5):371-5.
3. Milić ČT. Životno doba kao faktor suicidalnog rizika. *Vojnosanit Pregl* 2000;57(2):221-5.
4. Milić ČT. Opšte karakteristike suicida na teritoriji grada Kragujevca. *Vojnosanit Pregl* 2000;57(6):188-94.
5. Milić ČT. Pol kao faktor od suicida. *Vojnosanit Pregl* 2000;57(5):547-51.
6. Milić ČT. Socijalnomedicinski faktori suicidalnog rizika (doktorska disertacija). Kragujevac: Medicinski fakultet Kragujevac; 1996.
7. Papadopoulos FC, Frangakis CE, Skalkidou A, Petridou E, Stevens RG, Trichopoulos D. Exploring lag and duration effect of sunshine in triggering suicide. *J Affect Disord*. 2005;88(3):287-97.
8. Page LA. Relationship between daily suicide counts and temperature in England and Wales. *Br J Psychiatry*. 2007;191:106-12.
9. Deisenhammer EA. Weather and suicide: the present state of knowledge on the association of meteorological factors with suicidal behaviour. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;108(6):402-9.
10. Dixon. PG, McDonald N, Scheitlin KN, Stapleton JE, Allen JS, Carter MW, et al. Effects of temperature variation in suicide in five U.S. counties, 1991-2001. *Int J Biometeorol* 2007;51:395-403.
11. Maes M, De Meyer F, Thompson P, Peeters D, Cosyns P. Synchronised annual rhythms in violent suicide rate, ambient temperature and the light-dark span. *Acta Psychiatr Scand*. 1994;90(5):391-6.
12. Lin HC, Chen CS, Xirasagar S, Lee HC. Seasonality and climatic associations with violent and nonviolent suicide: a population-based study. *Neuropsychobiology*. 2008;57(1-2):32-7.
13. Preti A, Miotto P. Seasonality in suicides: the influence of suicide method, gender and age on suicide distribution in Italy. *Psychiatry Res*. 1998;81(2):219-31.

## Summary

### Introduction

Recently there have been more and more attempts at getting into connection the frequency of suicide with climate factors, humidity changes, atmospheric pressure. A large number of authors agree that suicide has meteorological character and that weather can be a provoking factor in suicidal persons. Suicides happen most frequently when the weather is warm, stable, and sunny; then, when it is rainy, cloudy and with high humidity, and least frequently when the atmospheric pressure and temperature are decreased accompanied with wind.

### Climate variations and suicide

Men who commit suicide show a significant, positive connection with indicators of temperature and exposure to sun, and a signifi-

cant, negative connection with indicators of humidity and rainfall. Women who commit suicide show a less significant connection with climate variations – indicators.

### Violent and non-violent suicide

Regarding violent and nonviolent suicide, it has been proved that violent suicide is affected by environmental temperature, sunny intervals, raise in temperature in the previous few weeks. Higher environmental temperature and increase in air temperature in the previous few weeks are the most significant climate factors influencing the violent suicide rate. In addition, each degree exceeding 18°C increases the violent suicide rate by 3.8 - 5%.

**Conclusion**

*The result of many investigations of the influence of climate factors on committing suicide is that the suicide incidence reaches its peak during early summer. Also, the sun radiation the day*

*before suicidal event is significantly connected with the increased suicidal risk. There is a difference between sexes. If the sun were a trigger, men would have to be exposed to it for a longer time than women.*

**Key words:** *Climate Change; Risk Factors; Suicide; Suicide, Attempted; Male; Female*

Rad je primljen 30. IV 2009.

Prihvaćen za štampu 25. V 2009.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:3-4:202-205.



## STRUČNI ČLANCI PROFESSIONAL ARTICLES

Klinika za infektivne i tropske bolesti, Beograd

Stručni članak  
Professional article  
UDK 616.98-08:615.33  
DOI: 10.2298/MPNS1104207K

### TERAPIJSKI PRISTUP AKTINOMIKOZI – ISKUSTVA SA KLINIKE ZA INFEKTIVNE I TROPSKE BOLESTI BEOGRAD

*THERAPEUTIC APPROACH TO ACTINOMYCOSIS - EXPERIENCE GAINED AT THE DEPARTMENT OF INFECTIOUS AND TROPICAL DISEASES*

**Nataša KATANIĆ, Milorad PAVLOVIĆ, Ksenija BOJOVIĆ, Olga DULOVIĆ,  
Eleonora GVOZDENOVIĆ i Jasmina SIMONOVIĆ**

**Sažetak** – Aktinomikoza je hronična infektivna bolest koju prouzrokuju anaerobni, Gram-pozitivni mikroorganizmi iz roda *Actinomyces* ili *Propionobacterium*. Bolest se najčešće manifestuje u cervikofacijalnom, ređe u torakalnom i abdominalnom obliku. Dat je prikaz kliničkih manifestacija i terapijskog pristupa bolesnicima s aktinomikozom. Analizirano je četvero bolesnika s različitim kliničkim lokalizacijama aktinomikoze lečenih u Institutu za infektivne i tropske bolesti u Beogradu, 2002, 2003, 2006. i 2008. godine. U pomenutom periodu lečeno je četvero bolesnika pod kliničkom slikom aktinomikoze. Jedan bolesnik je lečen od aktinomikoze bubrega kod koga se u daljem toku bolesti razvila generalizovana aktinomikoza. Dva bolesnika su imala najčešći, cervikalni oblik bolesti, dok je kod jednog evidentiran abdominalni oblik. Kod svih bolesnika je primenjen penicilin G, potom ampicilin, u trajanju od najmanje 4 nedelje do godinu dana. Aktinomikoza je retka bolest koja zadaje velike diferencijalno-dijagnostičke dileme. U lečenju ove bolesti je indikovana dugotrajna antibiotska terapija.

**Ključne reči:** Aktinomikoza; Cervikofacijalna aktinomikoza; Penicilin G; Antibakterijski agensi

#### Uvod

Aktinomikoza je hronična infektivna bolest koju prouzrokuju Gram-pozitivni anaerobni mikroorganizmi iz roda *Actinomyces*. Karakteristična lezija je indurirano područje multiplih, malih, međusobno povezanih apscesa, okruženih granulacionim tkivom. Tkivne lezije imaju tendenciju stvaranja fistula koje komuniciraju s kožom i iz kojih se drenira gnojni iscedak koji sadrži žute „sumporne granule”. Infekcija se širi na okolna tkiva, a samo retko hematogeno. Bolest se javlja u nekoliko oblika. Najčešći su cervikofacijalni (50%), abdominalni (20%) i torakalni (15%), dok su ređe zastupljeni karlični, generalizovani, kao i lokalizovani oblik na CNS, kostima i tonzilama [1-6].

Dijagnoza aktinomikoze se postavlja izolacijom aktinomikoza iz sputuma, gnoja, ali najčešće iz uzoraka biopata. U ovim uzorcima mikroorganizmi izgledaju kao zamršene grupice razgranatih i nerazgranatih tala-sastih filamenata ili kao sumporne granule (sastoje se od centralne mase zamršenih bakterijskih filamenata, čelija gnoja i tkivnog detritusa) [1].

Aktinomikoza se leči najmanje 8 nedelja do godinu dana, a nekada i duže, visokim dozama penicilina G 12-18 M IU/dn a potom peroralnim penicilinom V. Delotvorni su i širokospektralni penicilini, tetraciklini, makrolidi. Nekada su potrebni i hirurški zahvati (aspiriranje ili dreniranje apscesa, ili hirurško otklanjanje fistula, kao i druge intervencije) [1].

Cilj rada je da prikazemo četiri bolesnika sa različitim kliničkim lokalizacijama ove bolesti, kao i da ukažemo na teškoće u dijagnostici i terapiji ove bolesti.

#### Prikaz bolesnika

*Prikaz 1.* Bolesnica stara 63 godine razbolela se mesec dana pre prijema, s bolovima u guši, povišenom temperaturom, otežanim gutanjem, otokom ne levoj strani vrata. Nedelju dana po savetu nadležnog lekara doma zdravlja, primala je deksametazon i eritromicin, te je narednih 6 dana bila bez tegoba. Potom ponovo dolazi do skoka temperature, a otok na vratu je i dalje prisutan. Upućena je otorinolaringologu; urađena je epifaringoskopiija i uzorak tkiva je uzet za patohistološku analizu. Urađena je i kompjuterizovana tomografija (CT) vrata koji ukazuje na epifaringealni i parafaringealni tumor levo, sa infiltracijom baze jezika i metastazama u regionalne limfne čvorove. Po prispeću patohistološkog nalaza (PH) koji je ukazivao na postojanje aktinomikoze, bolesnica je upućena na Kliniku za infektivne i tropske bolesti. U laboratorijskim analizama ubrzana sedimentacija, dok su hematološke i biohemijske analize u granici referentnih vrednosti. Antitela na virus humane imunodeficijencije (Anti HIV), površinski antigen hepatitis B virusa (HBsAg), kao i serologija na toksoplazmozom su negativni. Na ultrasonografskom pregledu (EHO) abdomena lako uvećana i steatotična jetra uz kalkulozu žučne kese. Ultrasonografski nalaz srca, kao i CT endokra-



**Skraćenice**

CT	– kompjuterizovana tomografija
PH	– patohistološki
EHO	– ultrasonografija
Rtg	– radiografija
CRP	– C-reaktivni protein
TEE	– transezofagealni EHO

nijuma su uredni. Na CT abdomena videna je sklerotična aorta dok je ostali nalaz uredan. Sprovedena je antibiotska terapija ampicilinom 3x2 g i.v. u trajanju od 4 nedelje a potom je još dva meseca uzimala amoksicilin. Nakon primenjene terapije došlo je do potpune regresije tumefakta na vratu, pri čemu je sve vreme i afebrilna.

**Prikaz 2.** Bolesnik star 25 godina preveden iz Infektivnog odeljenja valjevske bolnice gde je mesec dana lečen pod dijagnozom aktinomikoze. Tri nedelje pre prijema na infektivno odeljenje urađena je levostrana nefrektomija zbog tumora levog bubrega. Patohistološki nalaz je ukazivao na aktinomikozu bubrega i nadbubrežne žlezde, te je na Infektivnom odeljenju valjevske bolnice mesec dana lečen benzilpenicilinom. Na kontrolnom pregledu (dve nedelje nakon otpusta), žali se na bolove u levoj polovini grudnog koša i temperaturu. Urađena je radiografija (RTG) pluća, koja je ukazivala na postojanje pleuralnih adhezija levo. Na CT grudnog koša viđen je izliv u organizaciji i tri nodozne promene u desnom gornjem režnju u visini luka aorte, najveća do 1 cm. Slična promena je opisana i subpleuralno. S obzirom na opisane tegobe i radiološke promene, upućen je na Kliniku za infektivne i tropske bolesti u Beogradu. Na prijemu je adinamičan, afebrilan, oslabljenog disajnog šuma u celini levo, čujnog šuma nad prekordijumom, bez hepatosplenomegalije. Na abdomenu, duž linee albe, prisutan postoperativni ožiljak. U projekciji rebara levo, palpabilan tumefakt veličine kokošijeg jajeta, palpatorno neosetljiv. Koža iznad tumefakta nepromenjena.

U laboratorijskim analizama ubrzana sedimentacija, povišen C-reaktivni protein (CRP), dok su ostale analize u granicama referentnih vrednosti. RTG pluća b.o. elektrokardiografija (EKG) b.o. EHO abdomena prikazuje neznatno uvećanu jetru, a u loži levog bubrega nehomogen, hiperehogen i hipoehogen sadržaj bez znakova jasnih tečnih kolekcija. U levom slabinskom predelu (pod kožom) videna je hipoehogena formacija račvastog izgleda (55 mm) koja se spušta prema polu slezine. Ostali EHO nalaz uredan. EHO srca prikazuje vegetaciju 16x8 mm u šupljini leve komore koja može da odgovara pokretnoj vegetaciji i homogenu hiperehogenu kružnu formaciju u septumu (15x19 mm), te je postavljena indikacija za transezofagealni EHO pregled (TEE). TEE je ukazivao da ranije videna promena ima dinamičan karakter, tj. veća je i izduženija i ne može da se izdiferencira da li se radi o vegetaciji ili trombu na prethodno izmenjenom endokardu (endomiokarditis). Imajući u vidu potrebu daljeg praćenja i eventualnu primenu heparinske terapije, odlučeno je da se pacijent, sada u dobrom opštem stanju, prevede u koronarnu jedinicu.

U toku lečenja u koronarnoj jedinici dobija intenzivnu glavobolju i fokalne neurološke deficite, te je CT pregledom endokranijuma postavljena dijagnoza apscesa

mozga. Operisan je na neurohirurgiji. Iz sadržaja promene kultivisan je *Actinomyces israelii*.

Zbog postojanja opisanog tumefakta u abdomenu, predložena je njegova ekstirpacija zbog bolje penetracije antibiotika, međutim nije u daljem toku lečenja urađena jer se promena povukla uz primenu antibiotika. Pacijent je godinu dana lečen antibiotskom terapijom (benzilpenicilin, amoksicilin, cefalosporini, meronem, imipenem).

**Prikaz 3.** Bolesnik star 61 godinu, bolestan je mesec dana pre prijema u našu ustanovu. Bolest su karakterisali pojava bolnog otoka u predelu leve strane vrata i otežanim gutanjem. Tri nedelje je lečen na ORL klinici pod dijagnozom *TU colli lat sin*. Operativnim zahvatom je odstranjena tumorska masa i regionalni limfni čvorovi. Patohistološki nalaz je odgovarao aktinomikotičnom zapaljenju mekih tkiva i limfnih čvorova, te je upućen u našu ustanovu. Pri prijemu objektivno, sem prisutnog postoperativnog ožiljka na vratu, nalaz uredan. U laboratorijskim analizama mirna sedimentacija, uredna krvna slika, biohemijske analize u granicama referentnih vrednosti. Urađeni su takođe i RTG pluća, eho abdomena, eho srca i opisani kao uredni. Pacijent je mesec dana primao ampicilin 3x2 g i.v., a potom još mesec dana benzilpenicilin 4x1,2 M IJ p.o. Sve vreme je afebrilan i bez subjektivnih tegoba.

**Prikaz 4.** Bolesnica stara 52 godine. Dva meseca pre prijema u našu ustanovu kod pacijentkinje je zbog intenzivnih bolova u trbuhu, kao i palpabilne tumefakcije u trbuhu urađena hirurška intervencija pod sumnjom na karcinom debelog creva. Otpusna dijagnoza pre prispeća PH nalaza: *TU coli ascendens infiltrans ad tegmenti abdominis Meta in hepate suspecta*. PH nalaz je ukazao da nema elemenata malignog tumora, već da se pseudotumorska inflamatorna proliferacija javlja u okviru organizovane apscedirajuće inflamacije. Histološki su opisane prisutne „sulfurne granule”. Pacijentkinja je potom upućena u našu ustanovu gde je i zadržana na lečenju. Na prijemu je svesna, orijentisana, afebrilna, anikterična, bleđa, gojazna, pokretna, dobro hidratizovana, bez ospe i znakova hemoragijskog sindroma, bez uvećanja limfnih čvorova. Duž *lineje albe* prisutan postoperativan ožiljak sa sekrecijom ružičastog sadržaja. Levo paraumbilikalno *stoma-anus praeter*. Na CT abdomena je videna manja cista u jetri i kalkulus u desnom bubregu. EHO srca opisan je kao uredan. U laboratorijskim analizama ubrzana sedimentacija, povišen CRP i fibrinogen, nisko serumsko Fe, dok su ostale u granicama referentnih vrednosti. U brisu rane metcilin rezistentan *Staphylococcus aureus*. Lečena je najpre benzilpenicilinom potom ampicilinom i ceftriaksonom. Takođe je primala i metronidasol. Tokom hospitalizacije sve vreme je afebrilna. Sprovedena je terapija u trajanju od godinu dana.

**Diskusija**

Aktinomikoza je, i pored sveopšte prisutnosti uzročnika na sluzokoži čoveka, jedno od najneprepoznatljivijih oboljenja, s obzirom da je karakteriše različita simptomatologija, tj. predstavlja „velikog imitatora različitih bolesti”. Izazivaju je filamentozne, Gram-pozitivne, nesporogene bakterije roda *Actinomyces*. Ove bakterije ra-

stu u anaerobnim i mikroaerofilnim uslovima formirajući kolonije. Najčešće izolovani specijesi su: *Actinomyces israeli*, *Actinomyces gerencseriae*, *Actinomyces turicensis*, *Actinomyces radingae*, i *Actinomyces europaeus*, potom *Actinomyces naeslundii*, *Actinomyces odontolyticus*, *Actinomyces viscosus*, *Actinomyces meyeri*, i *Propionibacterium propionicum* [7-9]. Dugo se smatralo da predstavljaju vrstu gljivica, s obzirom da na grčkom jeziku *aktinomyces* u prevodu znači zrakasta gljivica [10].

Aktinomicete su prisutne u sastavu normalne flore usne šupljine, ređe donjih partija gastrointestinalnog trakta kao i genitalnog trakta kod žena. Čovek je rezervoar i izvor infekcije ovim mikroorganizmom, što znači da se radi o endogenoj infekciji. S obzirom da ovi mikroorganizmi nisu virulentni, za razvoj bolesti je potrebno narušavanje anatomskog integriteta sluzokože, kao i postojanje devitalizovanog tkiva. Aktinomikoza predstavlja polimikrobnu infekciju, te se u svakom izolatu identifikuje najmanje 5-10 različitih bakterijskih specijesa. Značaj ovih kopatogena je u povećavanju relativno niske invazivnosti aktinomiceta, te se smatra da je za ispoljavanje njihove patogenosti neophodna koinfekcija pre svih *Streptococcus*-om *spp.* i *Eikinellom corodens* [9-11].

U akutnoj fazi ove bolesti javlja se bol i otok zahvaćene regije, a ako je zahvaćena i koža – znaci celulitisa. Prelaskom u hroničnu fazu, zapaljenska lezija postaje fibrotična, otok postaje tvrd, sporo raste, zahvata okolne strukture rušeći granicu prema okolnim zdravim tkivima, navodeći diferencijalno-dijagnostički na postojanje maligniteta, što je i bio sličaj kod svih naših prikazanih bolesnika. U odmakloj evoluciji javlja se centralna supuracija, a zatim sledi kolikvacija i najzad fistulizacija. Infekcija se prevažashodno širi *per continuitatem*, hematogena diseminacija je moguća u svakoj fazi bolesti, dok je limfatična izuzetno retka [1,12].

Bolest se javlja u nekoliko oblika. Najčešći su cervikofacijalni (50%), abdominalni (20%) i torakalni (15%), dok su ređe zastupljeni karlični, generalizovani, kao i lokalizovani oblik na CNS, kostima i tonzilama. Kod cervikofacijalnog oblika bolesti najčešće ulazno mesto je kariozan zub, u abdominalnom oštećenje sluznice divertikuluma i apendiksa, dok je plućna bolest uglavnom posledica aspiracije oralnog sekreta.

*Cervikofacijalna aktinomikoza* je najčešća lokalizacija i javlja se u 50% pa čak i do 70% slučajeva. Kod nas je opisana kod dva bolesnika. Tipično se javlja nakon hirurških intervencija u usnoj duplji ili usled slabe dentalne higijene. Obično počne kao mali, pločast, tvrd otok perimandibularne regije koji može da bude bolan. Ubrzo se ovo područje razmekša i nastanu fistule iz kojih se cedi karakterističan sekret koji sadrži „sumporne granule“ (okrugle, obično žućkaste granule, promera do 1 mm). Ukoliko se ne leči, može doći do invazije kranijuma ili hematogene diseminacije [11]. Oba naša prikazana bolesnika s ovom lokalizacijom su dijagnostikovana nakon jednogmesecnog trajanja bolesti. Kod prvog (Prikaz 1) bolest je sanirana nakon tromesečne antibiotiske terapije i nije bila indikovana hirurška intervencija. Kod drugog bolesnika (Prikaz 3) dijagnoza je postavljena patohistološkim pregledom tkiva nakon hirurške radikalne intervencije jer je postojala sumnja na postojanje

nje maligniteta u regiji vrata i metastazama u okolne limfne čvorove. Lečen je antibioticima dva meseca i u potpunosti se oporavio.

Nešto ređe se javlja *aktinomikoza abdomena* (10-20%). Ovoj lokalizaciji najčešće prethodi hirurška intervencija (perforirani akutni apendicitis, perforirani divertikulum kolona i sl.), ili povreda (gutanje stranog tela – riblja ili pileća kost), što dovodi do prodora aktinomiceta u dublje slojeve tkiva. Klinički, karakteristični su: bol u truhu, temperatura, povraćanje, zatvor ili proliv, mršavljenje. Takođe mogu da nastanu fistule do prednjeg trbušnog zida. Najčešće je zahvaćena ileocekalna regija i tada se bolest tipično manifestuje znacima spororastućeg tumora. Dijagnoza se obično postavi nakon operacije ili eksplorativne laparotomije zbog sumnje na malignitet. Kod naše bolesnice (Prikaz 4) klinička i radiološka dijagnoza su upućivale na postojanje maligniteta ascendentnog kolona, te je u tom smislu i urađena operativna hirurška intervencija. Patohistološki nalaz je opovrgao ovu sumnju, upućivao je na postojanje aktinomikoze, te je bolesnica u daljem toku bolesti uspešno izlečena dugotrajnom primenom antibiotiske terapije [13,14].

*Torakalna aktinomikoza* se javlja u 15-20% slučajeva. Najčešći mehanizam infekcije je aspiracija orofaringealnog sekreta koji sadrži aktinomicete. Takođe nastaje prodorom mikroorganizma usled ezofagealne perforacije, direktnim širenjem aktinomikotičnog procesa iz vrata ili abdomena, ili hematogeno iz udaljenih lezija. Torakalna aktinomikoza se obično manifestuje plućnim infiltratima ili tumefaktima, i ukoliko se ne leči zahvata pleuru, perikard, zid grudnog koša uz formiranje sinusa iz kojih se secerniraju sulfurne granule. Klinički, karakterističan je bol u grudima, temperatura i produktivni kašalj [15,16].

*Kod generalizovanog oblika*, infekcija se širi hematogeno, te mogu da budu zahvaćeni gotovo svi sistemi organa: koža, jetra, bubrezi, karlica itd. [17,18]. Kod našeg bolesnika (Prikaz 2) aktinomikoza je zahvatila levi bubrež i nadbubrežnu žlezdu, pluća, pleuru, endomikard, mozak. Dijagnoza je postavljena takođe patohistološki nakon nefrektomije, kao i kultivacijom uzročnika iz sadržaja apscesa. Lečen je godinu dana antibiotskom terapijom, te se bolest bez drugih operativnih intervencija povukla s ostalih regija.

Kod svih prikazanih bolesnika dijagnoza je postavljena patohistološkim pregledom tkiva zahvaćenih organa, a kod jednog je postavljena i mikrobiološka dijagnoza kultivacijom uzročnika. Za mikrobiološku dijagnostiku je potrebno misliti na ovo oboljenje jer je neophodno slati uzorke za kultivaciju u anaerobnim uslovima. Ipak je mnogo češća histološka potvrda bolesti, nakon ekstirpacije tumora, ili uzimanjem uzoraka tkiva u toku endoskopske procedure, što je i bio slučaj kod svih naših bolesnika. Patognomoničan histološki nalaz su sulfurne granule, koje predstavljaju konglomerate mikroorganizama koji se formiraju samo *in vivo*, a ne javljaju se prilikom kultivacije na podlogama [8,10,12].

U terapiji aktinomikoze postoje dva važna principa a odnose se na primenu visokih doza antibiotika (2-6 nedelja), kada se terapija primenjuje parenteralno, i dužinu trajanja terapije (6 do 12 meseci). Aktinomicete su

*in vitro* osetljive na mnoge antibiotike. Kliničko iskustvo nalaže primenu penicilina G, kao leka izbora, u visokim dozama, uz dugotrajnu primenu da bi se izbegla pojava relapsa. Primenjuje se u dozi 18-24 miliona jedinica/dnevno, u periodu od 2 do 6 nedelja, a potom se nastavlja primena peroralnog penicilina ili amoksicilina narednih 6 do 12 meseci. Kod pacijenata alergičnih na penicilin, primenjuju se doksiciklin, tetraciklin, klindamicin, eritromicin i cefalosporini [12,19,20]. Kod naših pacijenata sa cervikalnom lokalizacijom bolesti terapija je trajala 3, odnosno 4 meseca dok smo bolesnike s abdominalnom i generalizovanom aktinomikozom lečili godinu dana. Osim primene antibiotika često je indikovani i operativni tretman koji podrazumeva inciziju ili drenažu apscesa, resekciju nekrotičnih tkiva, kiretažu kostiju i sl.

Prognoza kod lečenih infekcija je dobra ukoliko se prepoznaju u ranoj fazi. Smrtnost iznosi 0-28% u zavisnosti od lokalizacije i vremena postavljanja dijagnoze.

### Zaključak

Aktinomikoza još uvek predstavlja bolest koja zadaje velike diferencijalno-dijagnostičke dileme kao i bolest na koju se malo misli s obzirom da je za njen početak karakterističan podmakao tok, a dalja klinička slika je usmerena na simptome zahvaćenih organa. U ogromnom procentu „imitira” tumore s metastazama u susedne limfne čvorove. Prognoza kod lečenih bolesnika je odlična ukoliko se bolest prepoznaje na samom početku. Zahteva dugotrajno i uporno lečenje visokim dozama penicilina.

### Literatura

1. Russo T. Actinomycosis. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 937-9.
2. Rothschild B, Naples V, Barbian L. Bone manifestations of actinomycosis. *Ann Diagn Pathol* 2006;10:24-7.
3. Das N, Lee J, Madden M, Elliot CS, Bateson P, Gilliland R. A rare case of abdominal actinomycosis presenting as an inflammatory pseudotumor. *Int J Colorectal Dis* 2006;21:483-4.
4. Lunca S, Romeada N. Actinomycosis of the appendix: case report. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2004;108:640-3.
5. Hefny AF, Torab FC, Joshi S, Sebastian M, Abu-Zidan FM. Actinomycosis of the gallbladder: case report and review of the literature. *Asian J Surg* 2005;28:230-2.
6. Phargava D, Bhusnurmath B, Sundaram KR, Raman R, Al-Okbi HM, Al-Abri R. Date tonsillar actinomycosis: a clinicopathological study. *Acta Tropica* 2001;80(2):163-8.
7. Bittencourt AJ, Andreis EL, Lima EL, Dorn DE, Muller V. Actinomycosis simulating malignant large bowel obstruction. *Braz J Infect Dis* 2004;8:186-9.
8. Sumer Y, Yilmaz B, Emre B, Ugur C. Abdominal mass secondary to actinomyces infection: an unusual presentation and its treatment. *J Postgrad Med* 2004;50:115-7.
9. Filippou D, Psimitis I, Zizi D, Rizos S. A rare case of ascending colon actinomycosis mimicking cancer. *BMC Gastroenterol* 2005;5:1.
10. Đokić M, Begović V, Lončarević S, Vulović R, Dimitrijević J, Popović S, i dr. Aktinomikoza-multidisciplinarni pristup kliničkom problemu. *Vojnosanit Pregl* 2004;61(3):315-9.
11. Miller M, Haddad AJ. Cervical actinomycosis. *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85:496-508.
12. Russo TA. Agents of actinomycosis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 2645-54.
13. Wagenlehner FM, Mohren B, Naber KG, Mannl HF. Abdominal actinomycosis. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:881-5.
14. Sharma M, Briski LE, Khatib R. Hepatic actinomycosis: an overview of salient features and outcome of therapy. *Scand J Infect Dis* 2002;34:386-91.
15. Rizzi A, Rocco G, Della Pona C, Robustellini M, Rossi G, Massera F, et al. Pulmonary actinomycosis: surgical considerations. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996;51:369-72.
16. Fife T, Finegold SM, Grennan T. Pericardial actinomycosis: case report and review. *Rev Infect Dis* 1991;13:120-6.
17. Louerat C, Depagne C, Nesme P, Biron F, Guerin JC. Disseminated actinomycosis. *Rev Mal Respir* 2005;22:473-6.
18. Smego RA. Actinomycosis of the central nervous system. *Rev Infect Dis* 1987;9:855-5.
19. Trutnovsky G, Tamussino K, Reich O. Short-term antibiotic treatment of pelvic actinomycosis. *Int J Gynecol Obstet* 2008;101(2):203-4.
20. Hsu YH. Pelvic actinomycosis. *Tzu Chi Med J* 2009;21(4):359-60.

### Summary

#### Introduction

Actinomycosis is a chronic infectious disease caused by anaerobic, gram-positive microorganisms from the order of Actinomycetes or *Propionibacterium*. The disease manifests itself mostly in cervicofacial form and less frequently in thoracic and abdominal form. The study was aimed at reviewing clinical manifestations and therapeutic approaches in treatment of patients with Actinomycosis.

#### Material and methods

The study sample consisted of four patients with different clinical manifestations of Actinomycosis, who had been treated at the Institute for Infectious and Tropical Diseases in Belgrade in 2002, 2003, 2006 and 2008.

**Key words:** Actinomycosis; Actinomycosis, Cervicofacial; Penicillin G; Antibacterial Agents

Rad je primljen 26. II 2010.

Prihvaćen za štampu 24. V 2010.

BIBLID.0025-8105.(2011):LXIV:3-4:207-210.

#### Results

Four patients with Actinomycosis were treated during the above mentioned periods of time. One patient had kidney Actinomycosis, which developed into generalized Actinomycosis. Two patients had the most common cervicofacial form, while the fourth one had abdominal form; all patients received Penicillin G followed by Ampicillin, during the period of four weeks up to a year.

#### Conclusion

Actinomycosis is a rare disease, which imposes great diagnostic dilemmas. The treatment of this disease requires long term use of antibiotics.



Clinical Centre Vojvodina, Novi Sad  
Department of Eye Diseases

Stručni članak  
Professional article  
UDK 617.7-007.681-089  
DOI: 10.2298/MPNS1104211A

## DIODE LASER TRABECULOPLASTY IN OPEN ANGLE GLAUCOMA: 50 $\mu$ vs. 100 $\mu$ SPOT SIZE

*TRABEKULOPLASTIKA KOD GLAUKOMA OTVORENOG UGLA SA 50 $\mu$  i 100 $\mu$  LASERSKOM TAČKOM*

**Veljko ANDREIĆ, Aleksandar MILJKOVIĆ and Nikola BABIĆ**

**Summary** – The study was aimed at evaluating the efficacy of diode laser trabeculoplasty in lowering intraocular pressure in patients with both primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma by using different size of laser spot. This six-month, unmasked, controlled, prospective study included sixty-two patients with the same number of eyes, who were divided into two groups. Trabeculoplasty was performed with 50  $\mu$  and 100  $\mu$  laser spot size in the group I and group II, respectively. Other laser parameters were the same for both groups: the wave length of 532 nm, 0.1 second single emission with the power of 600-1200 mW was applied on the 180 degrees of the trabeculum. The mean intraocular pressure decrease in the 50  $\mu$  group (group I) on day 7 was 24% from the baseline and after six-month follow-up period the intraocular pressure decrease was 29.8% ( $p < 0.001$ ). In the 100 $\mu$  group (group II), the mean intraocular pressure decrease on day 7 was 26.5% and after six months it was 39% ( $p < 0.001$ ).

**Key words:** Trabeculectomy; Glaucoma, Open-Angle; Lasers, Semiconductor; Intraocular Pressure; Laser Therapy

### Introduction

Laser trabeculoplasty is the effective therapeutic approach for intraocular pressure-lowering, as primary or adjunctive treatment. Different laser cores could be used for trabeculoplasty – Argone (ALT), Diode (DLT) and frequency doubled Nd:YAG, better known as Selective Laser Trabeculoplasty (SLT). SLT is equivalent to ALT in terms of intraocular pressure-lowering in primary open-angle glaucoma (POAG) one year after the treatment [1-3]. DLT and ALT are equally effective in lowering intraocular pressure (IOP) over a 5-year period [4]. There are studies confirming 25-30% of IOP decrease after laser trabeculoplasty. Within the first two years 56-80% of patients respond in the mentioned manner [2,5-7]. Three to five years after laser trabeculoplasty, a fading effect on IOP begins in some patients [8-10]. Laser trabeculoplasty can be used to treat the following open-angle glaucomas: POAG, exfoliation glaucoma (XFG) and pigmentary glaucoma. Laser trabeculoplasty is not indicated in angle-closure glaucoma, secondary glaucoma, juvenile glaucoma and in patients under the age of 40 (except in pigmentary glaucoma and XFG) [11].

The majority of DLT studies were done with 50  $\mu$  or 100 $\mu$  laser spot size. They were performed with different exposure time, varying from 0.1-0.5 seconds. According to our knowledge, comparative studies were done with lasers of different wave lengths, usually comparing DLT and ALT or SLT. The data from comparative studies concerning magnitude of IOP decrease, six months after the DLT, are presented in **Table 1**.

Although argon laser trabeculoplasty guidelines recommend a 50  $\mu$  spot size, certain trabeculoplasty treatment recommendations for diode lasers suggest

the larger spot size of 100  $\mu$  [12]. The purpose of this study was to use the same wave length, exposure time and energy, and to determine whether the difference in the laser spot size affected DLT outcome.

### Material and methods

A six-month, unmasked, controlled, prospective study was conducted between January and June 2008. The IOP-lowering efficacy of DLT was compared in POAG and XFG patients. Sixty-two eyes (POAG=33, XFG=27) were included in the study. One eye of each patient was treated. All patients provided the informed consent. This study was approved by the Ethical Committee of Medical Faculty in Novi Sad, Serbia in 2007.

The inclusion criteria for patients were the age  $\geq 30$  years, subjects of both sexes, previously diagnosed POAG and/or XFG, treatment consisting of one to maximum three anti-glaucoma medications, average IOP value of 18-30 mmHg in at least two consecutive IOP measurements at 8 a.m., during the previous 2 months, using the Goldmann applanation tonometry.

The exclusion criteria were: no visual acuity (no light perception); angle measured by gonioscopy - grade less than 2 (Shaffer classification); C/D (cup/disc ratio) greater than 0.9; a history of chronic and recurrent inflammatory eye disease, severe retinal disease or any abnormality of the cornea preventing reliable applanation tonometry; and/or decrease of transparency; ocular trauma and eyes with prior filtering or cataract surgery. The patients with IOP remaining greater than 21 mmHg for 30 days after DLT were also excluded on the basis of potential safety risks. The patients with severely unstable or uncontrolled cardiovascular, hepatic and renal diseases, pregnancy or the history of significant hypersensitivity to  $\alpha$ -agonists were also excluded.



### Abbreviations

Nd:YAG	– neodymium doped yttrium aluminium garnet
ALT	– argon laser trabeculoplasty
DLT	– diode laser trabeculoplasty
SLT	– selective laser trabeculoplasty
POAG	– primary open-angle glaucoma
IOP	– intraocular pressure
XFG	– exfoliation glaucoma
C/D	– cup/disc ratio
MD	– mean deviation
ANOVA	– analysis of variance
CI	– confidence interval
EMGT	– Early Manifest Glaucoma Trial.

The patients from both groups were administered anti-glaucoma drugs in the same number and of the same class ( $\beta$ -blockers, prostaglandin analogues or carbonhydrase inhibitors). There were no changes in medication during the follow-up period. The patients included in the study did not have laser trabeculoplasty before. The following eligibility evaluations were conducted and documented for each patient as diagnosis criteria: best corrected visual acuity better than 0.1 (log MAR scale), bio-microscopy, gonioscopy (open angle), detailed fundus examinations, cup ratio  $>0.4$ , and repeatable glaucoma visual field defects, which were not explained by other causes, with two or more points on Humphrey<sup>®</sup> automated perimetry, mean deviation (MD) range from  $-4$  dB to  $-28$  dB.

The  $\alpha$ -agonists brimonidine 0.1% had been applied as topical premedication 40 minutes before the intervention. The DLT was performed with Zeiss Visulas 532s diode laser system, 0.1 second single emission of 600–1200 mW. A laser beam was applied through gonioscopy lens on the anterior third of trabecular meshwork (TM) using 12x bio-microscopy magnification. The DLT was limited on inferior  $180^\circ$  of trabecular meshwork, always making 40–50 burns and remaining 100  $\mu$  space between the neighbouring two. The laser power was adjusted for each patient according to trabecular tissue reaction end point, which was minimal blanching [13]. All patients were administered 1% dexamethasone qid 7 days after the DLT to prevent potential inflammatory reaction.

The eligible patients were enrolled into two treatment groups. One group (group I) was treated with DLT of 50  $\mu$  spot size and the other one (group II) with a 100  $\mu$  spot size. The follow-up examinations for safety and efficacy evaluations after DLT were done on days 7, 30, 90 and 180. The IOP measurements were taken at 8 a.m. The observers were masked when measuring IOP. Ocular side effects (blurred vision, ciliary hyperemia, iritis, elevated IOP) were documented during six months follow-up period on scheduled check-ups. Potential post-trabeculoplasty IOP spikes were not collected in the first 24 hours because the authors did not find them relevant enough in the final outcome of IOP decrease magnitude.

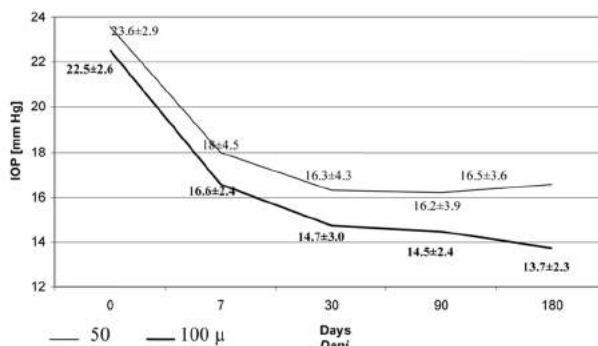
A statistical analysis was performed using Anova Data Analysis (ANOVA) and t-test in MS Excel with 95% confidence interval (CI). ANOVA was used to analyze the variance inside the 50  $\mu$  and 100  $\mu$  groups,

comparing the baseline IOP with the values on day 7, 30, 90 and 180. The same method was used to compare the 50  $\mu$  group with the 100  $\mu$  group on the same control day. T-test was used to evaluate the age, gender, visual acuity, C/D and laser power.

### Results

Two of sixty-two patients enrolled in the study were excluded (did not come for the scheduled check-up). Two groups were homogenous regarding sex, age, best corrected visual acuity, horizontal and vertical cup/disc ratio of optic nerve and baseline IOP. The average laser power was  $767 \pm 133$  mW and  $770 \pm 57$  mW ( $X \pm 2SD$ ) for the 50  $\mu$  group and 100  $\mu$  group, respectively.

In addition, there were no statistically significant differences of the baseline IOP:  $23.58 \pm 2.89$  mmHg and  $22.51 \pm 2.57$  mmHg in the 50  $\mu$  group and 100  $\mu$  group, respectively ( $p > 0.1$ ). Fluctuations of the IOP in both groups during six month follow-up period are shown as average values (**Graph 1**).



**Graph 1.** IOP fluctuations after DLT in open angle glaucoma during the six-month follow-up

**Grafikon 1.** Fluktuacija IOP nakon DLT kod glaucoma otvorenog ugla u periodu od 6 meseci.

In the 50  $\mu$  group, IOP on day 7 was reduced by 24% from the baseline ( $p=0.000922$ ), on day 30 it was decreased by 30.8% from the baseline ( $p=6.21 \cdot 10^{-7}$ ), on day 90 it was reduced by 31.4% from the baseline ( $p=1.78 \cdot 10^{-7}$ ), and on day 180 it was decreased by 29.8% from the baseline ( $p=2 \cdot 10^{-7}$ ).

In the 100  $\mu$  group, IOP on day 7 was reduced by 26.5% from the baseline ( $p=8.41 \cdot 10^{-6}$ ), on day 30 it was decreased by 34.6% from the baseline ( $p=1.9 \cdot 10^{-5}$ ), on day 90 it was reduced by 35.7% from the baseline ( $p=1.09 \cdot 10^{-5}$ ) and on day 180 it was decreased by 39% from the baseline ( $p=5.51 \cdot 10^{-7}$ ).

ANOVA data analysis shows statistically significant difference among the patients inside 50  $\mu$  group and 100  $\mu$  group, as well as between 50  $\mu$  group and 100  $\mu$  group (**Table 2**).

In the group treated with 50  $\mu$  laser spot, ciliary hyperemia was evident in two eyes on day 7. In the group treated with 100  $\mu$  laser spot, one eye did not show any change in IOP during the six-month follow-up period.

**Table 1.** Magnitude of IOP decrease when using a different laser spot size - DLT

**Tabela 1.** Magnituda sniženja IOP korišćenjem različite veličine laserske tačke - DLT

Studies Studije	50 µ laser spot 50 µ laserska tačka	100 µ laser spot 100 µ laserska tačka
Moriarty17	6.36 (±2.3) mmHg (ALT)	7.42 (±2.36) mmHg (DLT) after 6 months/nakon 6 meseci
McHugh18	/	9.55±3.4 mmHg (DLT) after 6 months/nakon 6 meseci
Ghazzawy19	/	5.85±1.6 (DLT) after 4 months/nakon 4 meseca
This study	7.0±3.2	8.8±2.4 mmHg after 6 months/nakon 6 meseci

**Discussion**

In this prospective study, the efficacy and safety of DLT were evaluated in patients with POAG and XFG. No serious ocular side effects were documented after DLT.

The baseline IOP in the group treated with 100 µ laser spot was 1.0±0.3 mmHg lower than in the 50 µ group. After six months, the 100µ group had 2.8±0.6 mmHg lower IOP. In our opinion, the small difference in the baseline IOP could not significantly affect the magnitude of IOP-decrease. Both groups reached safe IOP in six months. The IOP was significantly lower than the baseline IOP levels in both groups on each check-up during the six-month period. The results of this study do not differ significantly from the results of other authors who used DLT or ALT (Table 1).

The Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT) showed a 25% of IOP decrease from the baseline on day 90 [14]. That study was performed with ALT and 50 µ laser spots. Compared to EMGT, our study showed a slightly better result with 29.8% of IOP reduction from the baseline in the 50 µ group. Another study performed with 50 µ laser spots showed a 22% of IOP reduction from the baseline after six months [15].

In the 6-month SLT clinical trial of Damji et al. [1] the average IOP at baseline was 22.8 mmHg, 20.1 mmHg, 19.3 mmHg, and 17.8 mmHg in the first, third, and six month, respectively. In the ALT group, the average IOP at baseline was 22.5 mmHg, 19.5 mmHg, 19.6 mmHg, and 17.7 mmHg in the first,

**Table 2.** DLT - ANOVA Data Analysis

**Tabela 2.** DLT – ANOVA analiza podataka

	F Value F Vrednost	F critical F kritična	p Value p Vrednost
Within 50 µ group (Day 0,7,30,90,180) Unutar 50 µ grupe (Dan 0,7,30,90,180)	11.76907	2.472927	(9.86)-8
Within 100 µ group (Day 7,30,90,180) Unutar 100 µ grupe (Dan 7,30,90,180)	12.09112	2.539689	(4.04)-7
50 µ : 100 µ-Day 7/50 µ : 100 µ-Dan 7	5.054358	4.182964	0.032335
50 µ : 100 µ-Day 30/50 µ : 100 µ-Dan 30	4.767263	4.182964	0.037244
50 µ : 100 µ-Day 90/50 µ : 100 µ-Dan 90	1.6635	4.182964	0.207323
50 µ:100 µ-Day 180/50 µ:100 µ-Dan 180	14.60197	4.182964	0.000649

F- F test/F critical-Critical value of F-test/F kritična-Kritična vrednost F-test

third, and six month, respectively. The SLT showed the IOP-lowering magnitude of 21.9% after 6 months; the similar was ALT with 21.3% decrease from the baseline. Compared to these results, better IOP-decrease was reached after 6 months, i.e. 29.8% in the 50µ group and 39% in the 100µ in our study. In our opinion, this difference can be explained by more XFG eyes in our study, which can give higher magnitude of IOP decrease than POAG eyes, due to the excessive pigmentation of trabeculum. Our study dealt with 45% of XFG eyes, compared to the study of Damji et al. in which there were 38% of XFG and pigmentary glaucoma in SLT group and 33% in ALT group. Our study showed a higher magnitude of IOP decrease in XFG eyes than in POAG eyes, in both 50 µ and 100 µ groups after 6 months.

Other SLT study of Lanzetta P et al. showed 39.9% of IOP decrease from the baseline after 6 weeks [16].

**Conclusion**

This study suggests that the diode laser trabeculoplasty is more effective when a 100 µ laser spot is used. Compared with 50 µ diode laser trabeculoplasty, the 100 µ laser treatment also shows more consistent reduction of the intraocular pressure during six months period and, possibly, afterwards. This study found a statistically significant difference in the reduction of the intraocular pressure between 50 µ and 100 µ treatment on day 7, 30 and 180. On day 90 there was no statistically significant difference between the groups.

**References**

1. Damji KF, Bovell AM, Hodge WG, et al. Selective laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty: results from a 1-year randomised clinical trial. Br J Ophthalmol 2006;90:1490-4.
2. Damji KF, Shah KC, Rock WJ, et al. Selective laser trabeculoplasty v argon laser trabeculoplasty: a prospective randomized clinical trial. Br J Ophthalmol 1999;83:718-22.
3. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 3rd ed. Savona, Italy: DOGMA; 2008.
4. Chung PY, Schuman JS, Netland PA, et al. Five-year results of a randomized, prospective, clinical trial of diode vs argon laser trabeculoplasty for open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol 1998;126:185-90.
5. Odberg T, Sandvik L. The medium and long-term efficacy of primary argon laser trabeculoplasty in avoiding topical medication in open angle glaucoma. Acta Ophthalmol Scand 1999; 77:176-81.
6. Agarwal H, Sihota R. Role of argon laser trabeculoplasty as primary and secondary therapy in open angle glaucoma in Indian patients. Br J Ophthalmol 2002;86:733-6.
7. Martinez-de-la-Casa J, Garcia-Feijoo J, Castillo A, et al. Selective vs argon laser trabeculoplasty: hypotensive efficacy, anterior chamber inflammation, and postoperative pain. Eye 2004;18:498-502.

8. Shingleton BJ, Richter CU. Long-term efficacy of argon laser trabeculoplasty. *Ophthalmology* 1987;94:1513-8.

9. Glaucoma laser trial research group. The glaucoma laser trial (GLT) and glaucoma laser trial follow-up study. *Am J Ophthalmol* 1995;120:718-31.

10. Hodge WG, Damji KF, Rock W, et al. Baseline IOP predicts selective laser trabeculoplasty success at 1 year post-treatment: results from a randomised clinical trial *Br J Ophthalmol* 2005;89(9): 1157-60.

11. Robert N, Weinreb J, Crowston G. Open angle glaucoma, glaucoma surgery. Hague, Netherlands: Kugler Publications; 2005. p. 21-40.

12. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 2nd ed. Savona, Italy: DOGMA; 2003.

13. Schwartz AL, Whitten ME, Bleiman B, et al. Argon laser trabeculoplasty in uncontrolled phakic open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1981;88:203-12.

14. Early Manifest Glaucoma Trial. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment. *Arch Ophthalmol* 2003;121:48-56.

15. Latina MA, Larson L. IOP reduction 6 months after treatment with SLT or ALT compared with baseline. *Ophthalmology* 1998;105:2082-90.

16. Lanzetta P, Menchini U, Virgili G. Immediate intraocular pressure response to selective laser trabeculoplasty. *Br J Ophthalmol* 1999;83:29-32.

### Sažetak

#### Uvod

Laserska trabekuloplastika je efikasan terapijski pristup u lečenju povećanog intraokularnog pritiska. U radu smo ispitivali efikasnost laserske trabekuloplastike na snižavanje intraokularnog pritiska kod glaukoma otvorenog ugla korišćenjem različite veličine laserske tačke.

#### Materijal i metode

Otvorena kontrolisana prospektivna studija u trajanju od 6 meseci. Uključeno 62 oka i isti broj pacijenata, u dve jednake grupe. Trabekuloplastika je rađena na diodnom laseru, u prvoj grupi sa tačkom veličine 50  $\mu$  a u drugoj grupi sa tačkom od 100  $\mu$ . Ostali laserski parametri bili su jednaki u obe grupe: talasna

dužina 532 nm, snaga 600-1200 mW, ekspozicija 0,1 sekunda. Pacijenti su kontrolisani 7, 30, 90 i 180 dana nakon intervencije.

#### Rezultati

Dva pacijenta su isključena iz studije a samo kod jednog nije došlo do sniženja intraokularnog pritiska nakon 6 meseci od intervencije. Srednje sniženje intraokularnog pritiska u odnosu na početne vrednosti u prvoj grupi bilo je: 24% (7 dan) i 29,8% [ $p < 0,01$ ] (180. dan). U drugoj grupi sniženje intraokularnog pritiska bilo je 26,5% (7. dan) i 39% [ $p < 0,01$ ] (180. dan).

#### Zaključak

Ova studija je pokazala veću efikasnost u sniženju intraokularnog pritiska pri korišćenju laserske tačke od 100  $\mu$ .

**Ključne reči:** Trabekulotomija; Glaukom otvorenog ugla; Laser diode; Intraokularni pritisak

Rad je primljen 7. V 2010.

Prihvaćen za štampu 15. XI 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:3-4:211-214.

## PRIKAZI SLUČAJEVA

### CASE REPORTS

Institute of Cardiovascular Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica  
 Department of Cardiovascular Surgery<sup>1</sup>  
 Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad, Institute of Radiology<sup>2</sup>  
 Institute of Cardiovascular Diseases, Sremska Kamenica  
 Department of Cardiology<sup>3</sup>

Prikaz slučaja  
*Case report*  
 UDK 616.132.2/.133-004.6-089  
 DOI: 10.2298/MPNS1104215K

#### AN UNUSUAL ORIGIN OF PROXIMAL CORONARY BYPASS ANASTOMOSIS IN A PATIENT WITH PORCELAIN AORTA: HOW WE SOLVED THE PROBLEM

*NEUOBIČAJENA PROKSIMALNA KORONARNA ANASTOMOZA KOD PACIJENTA SA PORCELANSKOM AORTOM: KAKO SMO REŠILI PROBLEM*

**Pavle KOVAČEVIĆ<sup>1</sup>, Lazar VELICKI<sup>1</sup>, Aleksandar REDŽEK<sup>1</sup>, Miodrag GOLUBOVIĆ<sup>1</sup>, Viktor TILL<sup>2</sup> and Vladimir IVANOVIĆ<sup>3</sup>**

**Summary** – Severe calcification of the ascending aorta (porcelain aorta) is a very difficult condition in cardiac surgery because of a high embolization potential during the process of cannulation, aortic cross-clamping and a particular difficulty to suture the proximal anastomosis. We described a case of a 68-year-old female referred to our Institute due to unstable angina. Further diagnostics revealed a severe high grade, multilevel fibrolipid symptomatic carotid stenosis and ostial left main coronary artery stenosis and a highly calcified ascending aorta and aortic arch. We performed simultaneous carotid segment replacement with the Dacron prosthesis and revascularisation of the left anterior descending coronary artery. Proximal venous anastomosis was created in the Dacron prosthesis of the right carotid artery. Perfusion of the patient was achieved via the graft sutured at the right subclavian artery due to impossibility of direct aortic cannulation.

**Key words:** Aorta + pathology; Aorta, Thoracic; Aortic Diseases + surgery; Calcinosi; Thoracic Surgery; Female; Aged; Coronary Artery Bypass; Myocardial Revascularization; Atherosclerosis

#### Introduction

Neurological complications constitute a major cause of morbidity and mortality following coronary artery bypass grafting [1,2]. Extensive atherosclerosis of the aortic arch and carotid artery disease are associated with a high incidence of stroke. Carotid artery stenosis is frequently associated with severe aortic atherosclerosis with a positive predictive value of 16-57% [3].

Severe calcification of the ascending aorta (*porcelain aorta*) is a very difficult condition in cardiac surgery due to high embolization risk during aortic cannulation and aortic cross-clamping [4]. On the other hand, porcelain aorta presents a technically challenging finding, especially during the process of the proximal anastomosis suturing. The risk is mainly due to cerebral embolism as well as to a high risk of aortic dissection.

The incidence of significant atheromatous disease of the ascending aorta in patients younger than 70 years undergoing cardiac operations varies between 14-29% [5,6]. In older patients, the incidence is significantly higher 33-55% [7]. For this reason, the routine use of transesophageal echocardiography (TEE) or, preferably, epi-aortic ultrasound was suggested during cardiac surgery [8]. Several studies have found that the most frequent localization of the aortic atheroma is in the distal aortic arch, followed by the proximal aortic arch, whereas the lowest incidence was in the ascending aorta [3, 9,10]. These findings are in concordance with the au-

topsy study of 1486 patients by Sternby, who found severe atherosclerotic disease more commonly located in the aortic arch and descending thoracic aorta [2]. Atherosclerotic ulcerations are seen 4 to 5 times more frequently in the descending aorta and aortic arch than in the rest of the aorta.

Several manoeuvres have been recognized as critical during coronary artery bypass grafting (CABG) which can cause atheromatous embolization from the diseased ascending aorta: cannulation of the aorta, aortic cross-clamping and partial aortic clamping for the construction of the proximal anastomosis. On the other hand, several techniques have been proposed in order to reduce the risk of atheroembolism in such patients: single clamp technique, placement of proximal saphenous vein grafts to the internal mammary artery (IMA) or the innominate artery, complete arterial revascularization with pedicled arterial grafts, hypothermic fibrillatory arrest avoiding clamping of the ascending aorta, replacement of the ascending aorta, aortic endarterectomy, patch aortoplasty and arterial cannulation of the axillary artery [11-15]. There are several "aorta no touch" protocols developed in order to avoid manipulation with a severely calcified ascending aorta and aortic arch. These protocols are mainly a mixture of the above-mentioned techniques and include: arterial cannulation of the axillary artery, hypothermic fibrillatory arrest for performing the distal anastomosis and construction of the proximal anastomosis to the innominate artery



### Abbreviations

TEE	– transesophageal echocardiography
CABG	– coronary artery bypass grafting
IMA	– internal mammary artery
MRI	– magnetic resonance imaging
CEA	– carotid endarterectomy
CPB	– cardiopulmonary bypass
LAD	– left anterior descendent

**Table 1.** TEE classification of the aortic atherosclerotic lesions [10]

**Table 1.** TEE klasifikacija aterosklerotskih lezija aorte [10]

Grade I	Simple smooth surfaced plaques, focal increase in echo density and thickening of intima extending less than 5 mm into the aortic lumen
Stepen I	Jednostavni plakovi glatke površine, fokalno povećanje eho denziteta i zadebljanje intime koje se proteže za manje od 5 mm u lumen aorte
Grade II	Marked irregularity of intimal surface, focal increase in echo density and thickening of adjoining intima with overlying shaggy echogenic material extending more than 5 mm into the aortic lumen/Naznačene neregularnosti površine intime, fokalno uvećanje eho denziteta i zadebljanje intime sa pokrivačim ehogenim materijalom koji se proteže za više od 5 mm u aortni lumen
Stepen II	
Grade III	Plaques with mobile elements
Stepen III	Plakovi sa mobilnim elementima

before the beginning of cardiopulmonary bypass or to a disease free area of the ascending aorta during hypothermic circulatory arrest in patients with concomitant severe atherosclerosis of the innominate artery [16,17].

One should bear in mind that the majority of these patients were defined as inoperable due to a high risk of postoperative complications before the era of beating heart surgery and coronary artery stenting.

### Case report

A 68-year-old female patient was referred to our Institute with a history of unstable angina, multiple previous cerebral infarctions with minor neurological deficits, but without hemiparesis and diabetes mellitus. Coronarography demonstrated a significant ostial stenosis of the left main coronary artery. Endocranial magnetic resonance imaging (MRI) revealed multiple cerebral ischemic regions. Carotid duplex scan examination detected severe multilevel right carotid artery stenosis with friable fibrolipid plaques.

Because of concomitant coronary and carotid artery disease and the severity of the patient's status, we decided to perform carotid artery endarterectomy (CEA) and CABG procedure simultaneously. Firstly, right CEA was performed through the anterior cervicotomy. Due to a very long and narrow stenosis with friable fibrolipid plaques, we decided to replace the whole internal carotid artery with Dacron prosthesis (10 mm). The procedure was completed with the cerebral protection of a Javid shunt.

During the aortic palpation, severe aortic calcifications of the complete ascending aorta and the aortic arch were detected. Because of the high risk of embolization during aortic cannulation, we decided to perform the chimney type of Dacron tube anastomosis to the right subclavian artery using a continuous 5-0 polypropylene suture through which the cardiopulmonary bypass (CPB) was instituted.



**Fig. 1.** Intra-operative finding – the right internal carotid artery replaced with the Dacron tube graft. The axillar artery cannulated through the tube graft. Proximal anastomosis of the vein graft to the Dacron tube graft of the right carotid artery.

**Slika 1.** Intraoperativni nalaz – desna unutrašnja karotidna arterija zamenjena Dakronskim tubus graftom. Arterijska kanilacija aksilarne arterije preko tubus grafta. Proksimalna anastomoza venskog grafta na Dakronski tubus graft desne karotidne arterije.

The harvested IMA was of a poor quality, so it was decided to perform saphenous vein bypass. The aortic cross-clamping was performed at the lowest possible level where we found the region spared from atherosclerotic process. During the CPB, we observed a high pressure (250 mmHg) in the pump while the systemic pressure was low (40-50 mmHg). Because of this, we decided to perform just a single CABG at the left anterior descendent (LAD) during 9 minutes of the cardioplegic arrest (**Figure 1**).

The aorta was de-clamped and the heart retook the spontaneous activity. The saphenous vein graft was passed behind the innominate artery and proximal anastomosis was performed directly into the carotid Dacron prosthesis during a short total carotid artery clamping (3 minutes) (**Figure 2, 3**).

The patient was discharged in a good condition on the 10<sup>th</sup> postoperative day.

### Discussion

In order to establish the diagnosis of porcelain aorta, several diagnostic approaches are available: chest x-ray, cineangiography, echocardiography (transthoracic, transesophageal, epiaortic), computed tomography, magnetic resonance imaging (MRI). The direct aortic palpation during cardiac surgery underestimates the incidence of severe ascending aortic atherosclerosis [4]. Significant atherosclerotic disease of the ascending aorta was detected by ultrasound scanning in 14-29% of patients undergoing cardiac operation [7].

The significance of atheroemboli resulting from severe atherosclerosis of the ascending aorta was highlighted by Mills and Everson who described an extraordinarily high incidence of stroke after cannulation and

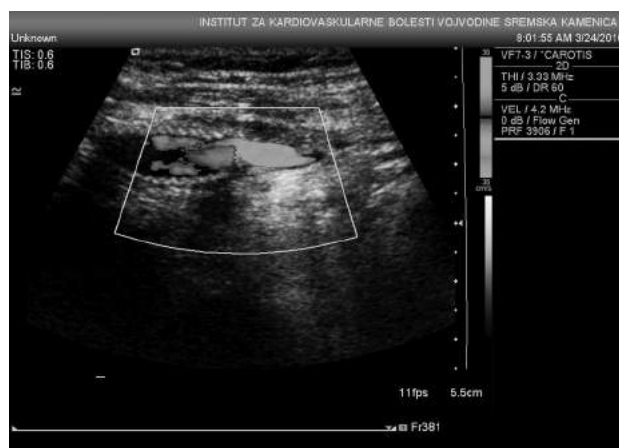


**Fig. 2.** CT scan reconstruction of the aorta. Severe calcifications of the ascending aorta and aortic arch. The vein graft attached to the right carotid artery and LAD distally.

*Slika 2.* Rekonstrukcija aorte na bazi CT skena. Naglašene kalcifikacije ascendentne aorte i luka aorte. Venski graft sa polazištem na desnoj karotidnoj arteriji do nivoa silazne grane leve koronarne arterije.

clamping of a severe atherosclerotic ascending aorta, the incidence being 45% [9].

On the basis of all these findings, modifications of the standard surgical techniques are mandatory in patients with severe atherosclerosis of the ascending aorta in order to avoid atheroembolism. In most proposed surgical modifications, aortic cannulation is either performed through the aortic arch or the femoral arteries. However, coexisting aortic arch atherosclerosis is a problem and cannulation of the aortic arch may again result in embolism [8]. Culliford et al reported dislodgement of the atherosclerotic particles in 2 of 12 patients with severe atherosclerosis of the ascending aorta after cannulation of the distal ascending aorta or the aortic arch in the area assumed by palpation to be free of atherosclerotic changes [13]. Several authors expressed their opinion that neither ascending aorta nor the aortic arch should be touched at all if possible in patients with severe atherosclerosis of the ascending aorta [17,18]. High incidence of abdominal aortic and iliofemoral artery disease in patients with coronary artery disease can result in the failure to cannulate femoral arteries. The retrograde blood flow through a diseased aorta carries a high risk of retrograde atheroemboli, as well.



**Fig. 3.** Ultrasonographic view of the carotid artery and the proximal anastomosis

*Slika 3.* Ultrazvučni prikaz karotidne arterije sa proksimalnom anastomozom

An alternative site for arterial cannulation, which avoids manipulation of the ascending aorta and aortic arch and provides antegrade flow, is the axillary artery. Sabik et al demonstrated that axillary artery cannulation is an effective and safe site for arterial cannulation for CPB in patients with severe aortic atherosclerosis [17]. However, even in this technique, as described in our case, there should be some limitations concerning stenosis of the right subclavian artery.

Another problem regarding the "aorta no touch" techniques is the place of the proximal coronary graft anastomosis. Several solutions have been proposed: hypothermic circulatory arrest with endarterectomy, patch aortoplasty or replacement of the ascending aorta [1, 6,13]. However, these surgically demanding approaches expose the patient to an extended surgical procedure with an overall increased perioperative risk. Anastomosis of the proximal vein grafts to the innominate artery has been described [15]. The prevalence of atherosclerotic plaques in the innominate artery varies between 21-30% in patients with severe atherosclerosis of the ascending aorta.

In addition, there is a question of concomitant carotid artery disease that should be treated at the same time with the CABG procedure. According to Hertzler's randomized study, the results of simultaneous operative approach in patients with severe carotid and coronary artery disease are superior to a staged approach [19] as demonstrated by our experience [20,21].

## Conclusion

As demonstrated in this case, it is important to recognize the patients at high risk of postoperative stroke, and they are the ones with severely calcified aorta with or without high grade carotid artery stenosis. The operative risk may also be increased. The decision making regarding operative strategy requires individual approach, depending on the coronary anatomy, the location and extent of aortic atherosclerosis and associated systemic diseases.

## References

1. Blauth CI, Cosgrove DM, Webb BW, Ratliff NB, Boylan M, Piedmonte MR, et al. Atheroembolism from the ascending aorta: an emerging problem in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103(6):1104-11.
2. Sternby NH. Atherosclerosis in a defined population: an autopsy survey in Malmo, Sweden. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1968;194(Suppl):5-216.
3. Beique FA, Joffe D, Tousignant G, Konstadt S. Echocardiography-based assessment and management of atherosclerotic disease of the thoracic aorta. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998;12(2):206-20.
4. Kouchoukos NT, Wareing TH, Daily BB, Murphy SF. Management of the severely atherosclerotic aorta during cardiac operations. *J Cardiac Surg* 1994;9(5):490-4.
5. Davila-Roman VG, Barzilai B, Wareing TH, Murphy SF, Schechtman KB, Kouchoukos NT. Atherosclerosis of the ascending aorta: prevalence and role as an independent predictor of cerebrovascular events in cardiac patients. *Stroke* 1994;25(10):2010-6.
6. Wareing TH, Davila-Roman VG, Barzilai B, Murphy SF, Kouchoukos NT. Management of the severely atherosclerotic ascending aorta during cardiac operations: a strategy for detection and treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103(3):453-62.
7. Davila-Roman VG, Barzilai B, Wareing TH, Murphy SF, Kouchoukos NT. Intraoperative ultrasonographic evaluation of the ascending aorta in 100 consecutive patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* 1991;84(5 Suppl):III47-III53.
8. Ribakove GH, Katz ES, Galloway AC, Grossi EA, Esposito RA, Baumann FG, et al. Surgical implications of transesophageal echocardiography to grade the atheromatous aortic arch. *Ann Thorac Surg* 1992;53(5):758-61.
9. Mills NL, Everson CT. Atherosclerosis of the ascending aorta and coronary artery bypass: pathology, clinical correlates, and operative management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102(4):546-53.
10. Velicki L, Milosavljevic A, Majin M, Vujin B, Kovacevic P. Postpartal right ventricular thrombosis. *Herz* 2008;33(7):532-4.
11. Mihajlović B, Nićin S, Čemerlić-Adić N, Pavlović K, Dođić S, Velicki L, et al. Trendovi faktora rizika u koronarnoj hirurgiji. *Srp Arh Celok Lek* 2010;138(9-10):570-6.
12. Aranki SF, Rizzo RJ, Adams DH, Couper GS, Kinchla NM, Gildea JS, et al. Single-clamp technique: an important adjunct to myocardial and cerebral protection in coronary operations. *Ann Thorac Surg* 1994;58(2):296-302.
13. Culliford AT, Colvin SB, Rohrer K, Baumann FG, Spencer FC. The atherosclerotic ascending aorta and transverse arch: a new technique to prevent cerebral injury during bypass: experience with 13 patients. *Ann Thorac Surg* 1986;41(1):27-35.
14. Kovacevic P, Velicki L, Redzek A. Surgical treatment of coronary artery-pulmonary artery fistula with coronary disease. *J Card Surg* 2009;24(6):670-2.
15. Weinstein G, Killen DA. Innominate artery-coronary artery bypass graft in a patient with calcific aortitis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;79(2):312-3.
16. Leyh RG, Bartels C, Notzold A, Sievers HH. Management of porcelain aorta during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999;67(4):986-8.
17. Sabik JF, Lytle BW, McCarthy PM, Cosgrove DM. Axillary artery: an alternative site of arterial cannulation for patients with extensive aortic and peripheral vascular disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109(5):885-90.
18. Reddy DD, Floten HS, Gately HL. CABG in calcified aorta under circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1995;59(6):1571-3.
19. Hertzner NR, Loop FD, Beven EG, O'Hara PJ, Krajewski LP. Surgical staging for simultaneous coronary and carotid disease: a study including prospective randomization. *J Vasc Med Biol* 1989;9(3):455-63.
20. Kovačević P, Fabri M, Radovanović N. Coronary and carotid occlusive disease - surgical techniques and results. *Med Pregl* 1997;50(9-10):369-74.
21. Redžek A, Jonjev Ž. Radijalna arterija u revaskularizaciji miokarda. *Med Pregl* 2009;62(5-6):241-7.

## Sažetak

## Uvod

Neurološke komplikacije predstavljaju najčešće uzročnike morbiditeta i mortaliteta nakon hirurške revaskularizacije miokarda. Aterosklerotski proces koji se širi i zahvata luk aorte kao i bolest karotidnih arterija povezani su sa visokom incidencijom cerebrovaskularnog infarkta. Masivne kalcifikacije ushodne aorte (porcelanska aorta) predstavljaju veoma teško stanje u kardiohirurgiji zbog visokog embolizacionog potencijala tokom procesa kanulacije i klemovanja aorte, a posebno zbog veoma teškog šivenja proksimalne anastomoze. Najveći je rizik od cerebralne embolizacije, ali isto tako i od potencijalne disekcije aorte.

## Prikaz slučaja

Prikazan je slučaj 68-godišnje bolesnice koja je primljena u Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine pod dijagnozom nestabilne angine pectoris. Dijagnostičkim postupcima ustanovljena je stenoza

**KLjučne reči:** Aorta + patologija; Grudna aorta; Bolesti aorte + hirurgija; Kalcinoza; Grudna hirurgija; Žensko; Stariji; Bajpas koronarne arterije; Miokardijalna revaskularizacija; Ateroskleroza

Rad je primljen 4. V 2010.

Prihvaćen za štampu 15. XI 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:1-2:215-218.

karotidne arterije visokog stepena sa prisutnim fibrolipidnim plakom kao i značajna stenoza glavnog stabla leve koronarne arterije. Osnovni problem koji se javio tokom operacije bila je izrazita kalcifikacija ascendentne aorte i luka aorte koja je onemogućavala operativni tretman uz upotrebu ekstrakorporalne cirkulacije. Nakon protetske zamene segmenta unutrašnje karotidne arterije, pristupili smo hirurškoj revaskularizaciji miokarda jednostrukim venskim bajpasom. Proksimalna anastomoza načinjena je na dakronskom grafu desne karotidne arterije, dok je distalna anastomoza načinjena na prednjoj silaznoj grani leve koronarne arterije. Perfuzija bolesnice izvedena je kroz arterijsku kanilaciju kroz graft prišiven na desnu potključnu arteriju, zbog nemogućnosti kanilacije luka aorte.

## Zaključak

Ovaj slučaj prikazuje alternativni pristup u tretmanu pacijenata sa teškim kalcifikacijama ushodne aorte.



Klinički centar Niš  
 Klinika za očne bolesti<sup>1</sup>  
 Medicinski fakultet Niš  
 Institut za anatomiju<sup>2</sup>

Prikaz slučaja  
*Case report*  
 UDK 617.72-092  
 DOI: 10.2298/MPNS1104219C

## MULTIFOKALNI HOROIDOPATSKI SINDROMI – PRIKAZ SLUČAJA

### MULTIFOCAL CHOROIDOPATHY SYNDROME – A CASE REPORT

Sonja CEKIĆ<sup>1</sup>, Gordana STANKOVIĆ BABIĆ<sup>1</sup> i Ivan JOVANOVIĆ<sup>2</sup>

**Sažetak** – Multifokalni horoidopatski sindromi su grupa retkih poremećaja kod kojih se primarni patološki proces pojavljuje u nivou pigmentnog epitela retine, sa zahvatanjem ili bez zahvatanja horiokapilarisa. Etiopatogeneza multifokalnih horoidopatskih sindroma nije poznata. U radu prikazujemo slučaj pacijentkinje starosti 54 godine, lečene na Očnoj klinici u Nišu zbog smanjenja vidne oštine, osećaja bola u očima praćenog metamorfopsijom, treperenjem, svetlucanjem pred očima i skotomima. U toku hospitalizacije urađen je kompletan oftalmološki pregled koji je obuhvatio proveru vidne oštine, biomikroskopiju prednjeg i zadnjeg segmenta, kolor i crno beli fotofundus; urađena je fluoresceinska angiografija. Načinjena su biohemijska ispitivanja krvi i urina, virusološka dijagnostika, imunološka ispitivanja i tipizacija humanog leukocitnog antigena. Fluoresceinska angiografija pokazala je ranu blokadu fluoresceince horoidee aktivnim upalnim ognjištima, kao i tipično kasno bojenje. Biohemijskim ispitivanjem dokazani su povišeni nivo glukoze u krvi, C-reaktivni protein, holesterol i frakcije holesterola kao i trigliceridi. Imunološkim ispitivanjima dokazano je smanjenje C3 i C4 komponente komplementa, i porast cirkulišućih imunih kompleksa. ELIZA testom su dokazani visoki titri imunoglobulina klase G antitela na citomegalovirus, herpes simpleks virus i varicela zoster virus. Rezultati tipizacije humanog leukocitnog antigena bili su A1:A2, A2: A24(9), B1:B44(12), B2:B60(40), C1:Cw3 C2: Cw 5. Rendgenografija pluća, serološka ispitivanja na treponemu, toksokaru i toksoplazmu kao i magnetna rezonancija endokranijuma i orbite su takođe urađeni. Povišen nivo cirkulišućih antitela, C3 i C4 komponente komplementa, serumskog amiloida A, utvrđeni imunološkim analizama govore u prilog autoimunom mehanizmu nastanka oboljenja. Aktivacija autoimunog procesa najverovatnije je pokrenuta infektivnim tj. virusnim agensom, s obzirom na višestruku virusnu afekciju kod naše pacijentkinje.

**Ključne reči:** Uveitis; Fluoresceinska angiografija; Autoantitela; Virusi; Horoidni pleksus; Epitel retinalnog pigmenta; Znaci i simptomi

### Uvod

Multifokalni horoidopatski sindromi (MCP) je grupa retkih poremećaja kod kojih se primarni patološki proces pojavljuje u nivou ili blizu pigmentnog epitela retine (RPE), sa ili bez zahvatanja horiokapilarisa. Pretpostavlja se da ovaj poremećaj nastaje ili kao posledica vaskularne opstrukcije horiokapilarisa sa sekundarnom infarkceracijom RPE ili imunološkog odgovora na RPE.

Entiteti ovog sindroma su: multifokalni horoiditis i panuveitis (MCP), sindrom difuzne subretinalne fibroze (DSFS), akutna multifokalna pigmentna epiteliopatija (AMPPE), unutrašnja punktiiformna horoidopatija (PIC), akutni retinalni pigmentni epitelitis (Morbus Kriell), sindrom multiplih belih nestajajućih tačkica, *Birdshot* retinohoroidopatija, serpinginozni horoiditis, difuzni unilateralni subakutni neuroretinitis [1-4].

Zajedničke karakteristike ovih entiteta su: minimalne promene na očnom dnu u početnom stadijumu, u vidu više ili manje jasno ograničenih beličastih plaža, napredovanjem proces dovodi do degeneracije retine i horoidee, neki od entiteta imaju spontani oporavak, dok su neki agresivnog toka. Mnoge kliničke karakteristike pojedinih entiteta se preklapaju uzrokujući često konfuziju.

Diferencijalno-dijagnostički je značajno imati na umu atipične horoiditise kao što su tuberkuloza, histoplazmoza, sifilis, zadnji skleritis, sarkom retikularnih ćelija, difuzni unilateralni subakutni neuroretinitis, lajmska bolest, centralna serozna retinohoroidopatija, sarkoidoza, *Koyanagi-Harada* sindrom i simpatička oftalmija [5-8].

Cilj našeg rada je da pacijentkinje sa multifokalnim horioretinalnim sindromom.

### Prikaz slučaja

Pacijentkinja, starosti 54 godine, hospitalizovana je na Očnoj klinici u Nišu zbog zamućenja vida, bola u očima slabog intenziteta praćenog metamorfopsijama, treperenjem, svetlucanjem pred očima i skotomima. U toku hospitalizacije urađeni su sledeći pregledi: subjektivna vidna oština, biomikroskopija prednjeg i zadnjeg segmenta oka, direktna i indirektna oftalmoskopija, aplanaciona tonometrija, kolor i crno beli fotofundus i fluoresceinska angiografija. Od dopunskih, laboratorijskih procedura urađene su: biohemijska ispitivanja krvi i urina, virusološka dijagnostika, imunološka ispitivanja i tipizacija humanog leukocitnog antigena (HLA), serološka ispitivanja na treponemu (Wassermanova reakcija), toksoplazmu i toksokaru, kao i serum-konvertirajući enzim A. Radi postavljanja dijagnoze, kao i diferencijalne dijagnoze, urađena su sledeća ispitivanja: radiografija srca i pluća, *Mantoux* proba kao i magnetna rezonancija endokranijuma i orbite po standardnom protokolu.

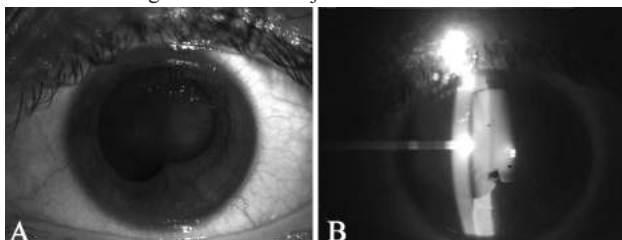
Slike korišćene za morfološku i morfometrijsku analizu načinjene su *Visucam Lite-Zeiss fundus* kamerom. Veličina lezija merena je Image J (<http://rsbweb.nih.gov/ij/>). Veličina piksela korišćena za softversku specijalnu kalibraciju bila je 17,717,7 µm (prema uputstvu proizvođača).

Vidna oština proveravana je indirektnom metodom korišćenjem Pflügerovih kuka. Na prijemu, subjektivna



**Skraćenice**

- MCP – multifokalni horoidiopatski sindromi  
 RPE – pigmentni epitel retine  
 DSFS – sindrom difuzne subretinalne fibroze  
 AMPPE – akutna multifokalna pigmentna epiteliopatija  
 HLA – *human leucocyte antigen*  
 SAA – serum amiloid A  
 MR – magnetna rezonancija

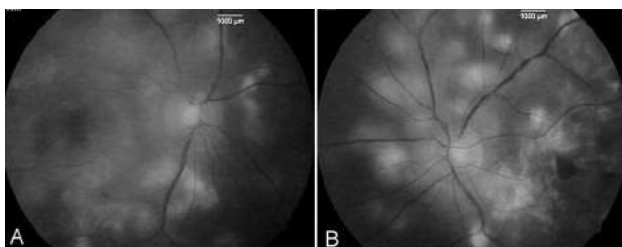


**Slika 1.** Biomikroskopija prednjeg segmenta (Hag Strat, Bern)  
**Fig. 1.** Biomicroscopy of the anterior segment (Hag Strat, Bern)

vidna oštrina na desnom oku (VOD) bila je 1/60, a na levom (VOS) 0,3. Intraokularni pritisak meren je aplacionom tonometrijom i iznosio je obostrano 20 mmHg.

Pregledom prednjeg segmenta obostrano (Hag Strat, Bern), uočeni su precipitati na endotelu rožnjače, mali do srednje veličine, zadnje sinehije i parcijalna atrofija irisa (**Slika 1**). U prednjoj komori bila je prisutna blaga do srednje izražena eksudacija sa pozitivnim Tyndall fenomenom do ++.

Indirektnom oftalmoskopijom (*Volk Super Field NC Lens*) uočene su brojne male žuto-bele promene ovalnog do okruglog oblika, različite veličine locirane u nivou horiakapilarisa i RPE. Neke od ovih promena bile su atrofične okružene hiperpigmentovanom ivicom (**Slika 2**). Veličina lezija merena je ImageJ. Prosečan Fervetov dijametar bio je 647,12  $\mu\text{m}$  (sa intervalom konfidence IC od 551,92 do 742,94  $\mu\text{m}$ ).

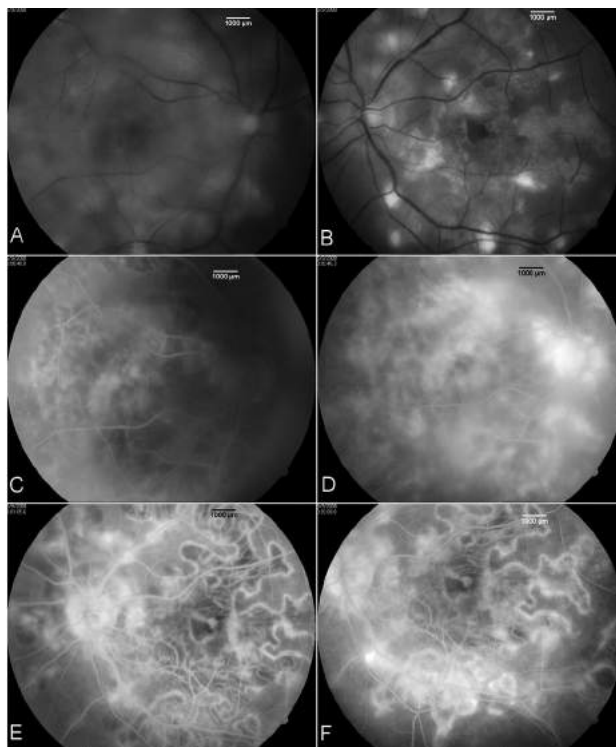


**Slika 2.** Fotofundus A desno oko B levo oko (Fundus kamera Visucam lite Zeiss)

**Fig. 2.** A photography of the fundus A – right eye B – left eye (Fundus camera Visucam lite Zeiss)

Fluoresceinskom angiografijom uočena je blokada rane fluorescencije uz kasno bojenje u području aktivnih lezija. Stare, inaktivne lezije manifestovale su se prozorskom fluorescencijom (**Slika 3**).

Biohemijski ispitivanjem krvi uočene su povišene vrednosti glukoze u serumu 11,9 mmol/l, C reaktivni protein 6,0 mg/l, holesterol 7,52 mmol/l, HDL frakcija holesterola 1,58 mmol/l, LDL frakcija hole-



**Slika 3.** Green mode fluoresceinska angiografija očnog dna levog i desnog oka, A crno-bela fotografija desnog oka, B crnobela fotografija levog oka, C i D fluoresceinska angiografija desnog oka, E i F fluoresceinska angiografija levog oka (Fundus kamera Visucam lite Zeiss)

**Fig. 3.** Green mode and fluorescein angiography of the right and left fundus, A–black-and-white photography of the right eye, B–black-and-white photography of the left eye C and D fluorescein angiography of the right eye E and F fluorescein angiography of the left eye (Fundus camera Visucam lite Zeiss)

sterola 4,99 mmol/l i triglicerida 2,10 mmol/l. Sedimentacija krvi u prvom satu 28/h.

Imunološkim ispitivanjem je uočeno da su vrednosti C3 (0,630) i C4 (0,158) komponente komplementa (C3=0,630 i C4 =0,158) bile snižene, cirkulišući imunokompleksi povišeni (171 mg%), kao i vrednosti serumskog amiloida A (SAA=280). Imunološka ispitivanja sprovedena u pravcu reumatoidnog artritisa (IgM i IgG Reuma faktor) i sistemskog lupusa bila su negativna (ANA, antiDNA, lupus koagulans). ELISA test dokazani su visoki titri IgG antitela na citomegalovirus, herpes simpleks virus i varicela zoster virus.

Nalaz HLA tipizacije bio je HLA A1:A2, HLA A2:A24(29), HLA B1:B44(12,) HLA B2:B60(40) HLAC1:Cw3 HLA C2:Cw5.

Radiografija srca i pluća ukazala je na naglašenu bronhijalnu šaru, što je protumačeno kao posledica ožiljnih promena ranije preležanih bronhitisa, a hilarni limfni čvorovi su bili uobičajne veličine i bez kalcifikacija.

Vrednost serum-konvertirajućeg enzima A bila je u okviru referentnih vrednosti, Mantoux proba (7 mm)

negativna kao i serumska reakcija na treponemu, toksoplazmu i toksokaru.

MRI endokranijuma i orbite po standardnom protokolu uočene su brojne lezije bele mase objašnjene brojnim mikroinfarktima bez posebnog kliničkog značaja.

U toku hospitalizacije primenjena je opšta i lokalna terapija. Zbog uznapredovalosti procesa kao i loše vidne oštine primenjena je kombinacija visokih doza kortikosteroida (240 mg metilprednizolon-natrijum sukcinata) po šemi do doza održavanja od 1 mg/kg telesne mase, i methotrexata (12,5 mg nedeljno). Lokalno su primenjivane kapi kortikosteroida (fluoromelon acetata 0,1%, suspenzija) u prvih 48 sati, jedna kap u prvih 5 minuta a potom na svakih sat vremena, i 1% rastvora atropina, kao midrijatika i oftalmoplegika sa antiinflamatornim dejstvom, 4 puta u toku 24 sata.

Na primenjenju terapiju znaci upalnog procesa na prednjem segmentu oka su nestali, sem iris pigmenta na prednjoj kapsuli sočiva. Zamućenja u staklastom telu su manjeg intenziteta, a upalni proces na nivou horioretine stavljen je pod kontrolu. Na otpustu pacijentkinja je bila subjektivno bolje, vidna oština na desnom oku bila je 3/60, a na levom 0,7. Na desnom oku u području makule fluoresceinskom angiografijom je potvrđeno prisustvo cistoidnog edema, koji dovodi do značajnog pada vidne oštine.

Atrofične plaže horioretine, zamućenje u staklastom telu kao i prisustvo cistoidnog edema u makuli govore u prilog agresivnog i verovatno hroničnog procesa.

## Diskusija

Iako su Nozik i Dorsch još 1973. godine prvi put opisali multifokalni horioidopatski sindrom, etiologija i patogeneza ovog poremećaja su ostali nepoznati [1,2,9,10]. Kod 25% pacijenata sa MPC pozitivna je reakcija na histoplazmin kožni test [8]. Pozitivna serološka reakcija na treponemu opisana je u 27% svih slučajeva dijagnostikovanih kao MPC. Međutim, primena penicilina u terapiji ovih pacijenata nije dala očekivane rezultate [1,12,13].

Kod približno 20% pacijenata sa dijagnozom MPC bio je pozitivan *Mantoux* test. Infekcije herpes simpleks virusom, herpes zoster virusom, *West Nile* virusom, *Epstein-Barr* virusom, lajmska bolest i infestacija *Toxocarom canis* smata se da su udružene sa MCP [6,7,14].

Serološka ispitivanja na antigene treponeme, toksokare i toksoplazmoze, u slučaju naše pacijentkinje, osta-

la su negativna. Mogućnost udruženosti sa sarkoidozom je isključena rezultatima radiografije srca i pluća i negativnim vrednostima serum konvertirajućeg enzima A.

U prikazanom slučaju, višestruka virusna afekcija, udružena sa imunološkim abnormalnostima, povišenim nivoom cirkulišućih antitela, smanjenjem nivoa C3 i C4 komponente komplementa, nivo SAA koji ukazuju da autoimuni mehanizam, pokrenut infektivnim, najverovatnije virusnim agensom, leži u osnovi pojave MPC. Uloga imunološkog mehanizma u nastanku MPC potkrepljena je i asocijacijom sa humanim leukocitnim antigenom A2 i A29, prisutnim i kod naše pacijentkinje.

Histološki proučavanjem tkivnih uzoraka oka pacijenata sa MPC, uočeno je prisustvo horoidalnih i horio-kapilarnih infiltrata, pretežno sastavljenih od B-limfocita i plazma ćelija [8,10,13]. Uočeni su i depoziti komplementa i imunoglobulina u nivou ili ispod Bruchove membrane.

Dakle najverovatnije, II i IV tip hipersenzitivnosti imaju ulogu u nastanku ovog sindroma.

Lečenje MCP je složeno. Primena imunomodulatorne terapije azotioprinom, metotreksatom i ciklosporinom, rezultuje dobrom kontrolom inflamacije i očuvanjem preostale vidne oštine [12,15,16]. Kod pojave subretinalne neovaskularizacije primenjuje se konvencionalna ili fotodinamska laserska fotokoagulacija (PTD) [16]. Hirurško lečenje subretinalne neovaskularizacije sa ograničenom makularnom translokacijom je opisano.

## Zaključak

Multifokalni horioidopatski sindromi je grupa retkih poremećaja. Mnoge kliničke karakteristike pojedinih entiteta se preklapaju uzrokujući često konfuziju.

Diferencijalno-dijagnostički je značajno imati na umu atipične horoiditise kao što su tuberkuloza, histoplazmoza, sifilis, zadnji skleritis, sarkom retikularnih ćelija, difuzni unilateralni subakutni neurorretinitis, lajmska bolest, centralna serozna retinohorioidopatija, sarkoidoza, *Koyanagi-Harada* sindrom i simpatička oftalmija.

Lečenje multifokalnog horioidopatskog sindroma je složeno. Nekada dolazi do spontane regresije. Primena imunomodulatorne terapije azotioprinom, metotreksatom i ciklosporinom, rezultuje dobrom kontrolom inflamacije i očuvanjem preostale vidne oštine.

## Literatura

1. Nozik RA, Dorsch W. A new chorioretinopathy associated with anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 1973;76(5):758-62.
2. Morgan CM, Schatz H. Recurrent multifocal chorioiditis. *Ophthalmology* 1986;93(3).
3. Cekić S, Višnjik Z, Stanković-Babić G. Akutna multifokalna plakoidna pigmentna epitelopatija: prikaz slučaja. *Acta Ophthalmol* 2007;33:42-5.
4. Amaro HM, Mucioli C, Dos Motta Santos MM. Progressive multifocal subretinal fibrosis and multifocal granulomatous Arq Bras Oftalmol. 2006;69(3):413-5.
5. Mennel S, Meyer CH, Schroeder FM. Multifocal chorioretinitis, papillitis, and recurrent optic neuritis in cat-scratch disease. *J Frans d'Ophthalmol*. 2005;10(28):1120-4.
6. Čapo I, Rokvić N. Neuropatološke karakteristike eksperimentalne toksokarijaze kod sirijskog zlatnog hrčka. *Med Pregl* 2009;62(11-12):603-7.
7. Stanković-Babić G, Zlatanović G, Đorđević-Jocić J, Kostovska V, Cekić S. Ocular toxocariasis: a case report. *Acta Fac Med Naiss* 2007;24(3):121-4.
8. Parnell JR, Jampol LM, Yannuzzi LA, et al. Differentiation between presumed ocular histoplasmosis syndrome and multifocal

chorioiditis with panuveitis based on morphology of photographe lesions and fluorescein angiography. Arch Ophthalmol 2001;119(2):208-12.

9. Salvador F, Garcia-Arumi J, Mateo C, et al. Multifocal chorioiditis with progressive subretinal fibrosis: report of two cases. Ophthalmologica 1994;208(3):163-7.

10. Vadala M, Lodato G, Cilliano S. Multifocal chorioiditis: indocyanine green angiographic features. Ophthalmologica 2001;215(1):16-21.

11. Vianna RN, Ozdal PC, Filho JP, et al. Longterm follow-up of patients with multifocal chorioretinopathy syndromes and panuveitis. Acta Ophthalmol Scand 2004;82(6):748-53.

12. Zlatanović G, Stanković Babić G, Jovanović P, Vujanović M, Živković S. Savremena terapija vaskulitisa retine. Acta Med 2001;4:69-78.

13. Palestine AG, Nusenblatt RB, Chan CC, et al. Histopathology of the subretinal of the subretinal fibrosis. Ophthalmol 1985;92(6):838-44.

14. Spaide RF, Sugan S, Yannuzzi LA, DeRosa JT. Epstein-Barr virus antibodies in multifocal chorioiditis and panuveitis. Am J Ophthalmol 1991;112(4):410-3.

15. Michel SS, Ekong A, Baltatzis S, Forester CS. Multifocal chorioiditis and panuveitis immunomodulatory therapy. Ophthalmol 2002;109(2):378-83.

16. Gallagher MJ, Yilmaz T, Cervantes Castada RA, Foster CS. Patterns of macular oedema. Br J Ophthalmol.2007;91(12):1680-5.

### Summary

#### Introduction

Multifocal choroidopathy syndromes are a group of rare disorders, which involve a primary pathologic process occurring at or near the level of the retinal pigment epithelium, with or without choriocapillaris involvement. The aetiology of multifocal choroidopathy syndrome is still unknown.

#### A case report

We present a case of multifocal choroidopathy syndrome. A 54-year-old woman was referred to our department with blurred vision on both eyes, mild ocular pain, accompanied by metamorphopsia, floaters, scotomas and photopsia. The anterior segment examination showed small to medium size keratic precipitates, posterior synechiae, and iris atrophy. Mild to moderate aqueous inflammation with cells and flair was present in the anterior chamber. The fundus examination showed multiple small yellow-white spots, round-shaped changes located at the level of the retinal pigment epithelium and choriocapillaris. According to the fluorescein angiography the active lesions exhibited blockage of the early choroidal fluorescence followed by late staining. The old inactive

lesions corresponded to the retinal pigment epithelium windows defects. The laboratory examination showed high level of blood glucose, C reactive protein, cholesterol HDL, LDL, triglycerides. According to the immunological examination the C3 component of complement was lower (0.630), as well as the C4 component of complement (0.158), and the immunological complex in blood was elevated (171). ELISA test on viral infection showed Citomegalo viruses IgG positive, Herpes Simplex Virus IgG positive, Varicella Zoster Virus IgG positive. The results of human leucocyte antigen typization were human leucocyte antigen A1:A2, human leucocyte antigen A2:A24(9), human leucocyte antigen B1:B44(12), human leucocyte antigen B2:B60(40), human leucocyte antigen C1:Cw3, human leucocyte antigen C2:Cw5. The radiological examination of lungs, the Mantoux test, Treponemal serology, Toxocara and Toxoplasma serology, magnetic resonance of endocranium and orbit were also performed. The multiple viral infection, which was detected in our patient with immunological abnormalities pointed to an underlying autoimmune mechanism, possibly triggered by an infectious agent, a virus.

**Key words:** Uveitis; Fluorescein Angiography; Autoantibodies; Viruses; Choroid Plexus; Retinal Pigment Epithelium; Signs and Symptoms

Rad je primljen 13. II 2009.

Prihvaćen za štampu 15. XI 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:3-4:219-222.

## SEMINAR ZA LEKARE U PRAKSI SEMINAR FOR PHISICIANS

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad  
Klinika za neurologiju

Seminar za lekare u praksi  
*Seminar for phisicians*  
UDK 616.831-005.1-07/-08-053.2

### ISHEMIJSKI MOŽDANI UDAR KOD DECE – DIJAGNOSTIČKE I TERAPIJSKE SPECIFIČNOSTI

*ISHAEMIC STROKE IN CHILDREN: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC SPECIFICITY*

Slobodan GVOZDENOVIĆ, Ksenija BOŽIĆ, Marija ŽARKOV, Petar SLANKAMENAC, Ksenija  
GEBAUER BUKUROV i Slađana SAKAČ

**Sažetak** – Iako redak, moždani udar je značajan uzrok smrtnosti i hroničnog morbiditeta kod dece. S obzirom na varijabilnu i nespecifičnu simptomatologiju i na brojnost i preklapanje faktora rizika, utvrđivanje dijagnoze ishemijskog moždanog udara u detinjstvu predstavlja poseban izazov. Više od polovine dece sa ishemijskim moždanim udarom razvije doživotni kognitivni ili motorni invaliditet, a kod jedne trećine će se ishemijski moždani udar ponoviti. Zbrinjavanje i prevencija ishemijskog moždanog udara kod dece nisu sistematski istraživani i aktuelne preporuke se zasnivaju na rezultatima studija kod odraslih, na nerandomiziranim studijama ili na mišljenjima eksperata. Radi unapređenja lečenja i preventivnih strategija ishemijskog moždanog udara kod dece, postoji potreba za sprovođenjem studija u različitim populacijama, koje bi koristile uniforman sistem klasifikacije i standardizovanu evaluaciju faktora rizika i rezultata. Dat je kratak pregled aktuelnih saznanja i stavova koji se odnose na epidemiologiju, faktore rizika, dijagnostiku i lečenje ishemijskog moždanog udara kod dece.

**Ključne reči:** Ishemija mozga; Moždani udar; Dete; Dijagnoza; Faktori rizika; Epidemiologija; Vodiči

#### Uvod

Kada se govori o moždanom udaru (MU) kod dece, po inerciji se insistira na analogiji sa MU kod odraslih i po pravilu se dolazi do zaključka da takav pristup nije od velike koristi. Moždani udar kod dece je jedan složen i specifičan neurološki problem koji se od MU kod odraslih bitno razlikuje po učestalosti, kliničkim manifestacijama i etiološkim faktorima. Navedene razlike imaju ozbiljne dijagnostičke i terapijske implikacije.

Za razliku od odrasle populacije, učestalost MU kod dece je mala i najčešće se procenjuje na 2,5-3-3/100 000 na godišnjem nivou [1,2]. Ishemijski moždani udar (IMU) čini polovinu svih MU kod dece (vs 80% kod odraslih). Druga, važna razlika je u kliničkoj prezentaciji MU. Inicijalni simptomi su često nespecifični (glavobolja i/ili mučnina) i ne pobuđuju sumnju na MU. Kod dece može da izostane nagli, abruptni početak koji je toliko karakterističan za MU kod odraslih. Znaci žarišne cerebralne disfunkcije mogu da budu blagi ili mogu i da izostanu. Smetnje govora, posebno disfazija, teško se prepoznaju, prvenstveno kod mlađe dece koja nisu još u potpunosti razvila govorne sposobnosti, zbog čega je otežana verbalizacija a samim tim i prepoznavanje drugih tegoba.

Najvažniju razliku čini brojnost i raznovrsnost bolesti i patoloških stanja kod dece koja mogu dovesti do MU kojih, prema pojedinim autorima, ima i više od sto. Upravo ova brojnost faktora rizika u dečijem dobu čini da ih pri prvom pregledu ne prepo-

znamo kao moguće prediktore MU. Velika etiološka heterogenost onemogućava i definisanje većih, etiopatogenetskih homogenih grupa, što je preduslov za velika, randomizirana istraživanja, koja bi mogla da daju pouzdane, opšteprihvaćene dijagnostičke i terapijske smernice, kao što je to slučaj sa MU kod odraslih.

Sve ove razlike, uz činjenicu da je u svesti običnih ljudi, ali i lekara, MU ekskluzivna „privilegija” starijih ljudi, čine da se IMU kod dece teško i kasno prepoznaje. To potvrđuju i rezultati skorašnjih bolničkih studija [3-5]. Autori nalaze da je jedan od glavnih razloga za kasno postavljanje dijagnoze MU kod dece dugo „lutanje” roditelja u traženju adekvatne medicinske pomoći i kasno upućivanje deteta u referentnu ustanovu gde bi se dijagoza najbrže mogla postaviti. Kasno postavljanje dijagnoze uslovljava i kasnu primenu bilo koje terapijske opcije a onemogućava primenu trombolitičke terapije, koja je suverena u tretmanu akutnog IMU kod odraslih.

Izuzev gorenavedenih razlika, postoji još jedna koja se odnosi na samo terminološko određenje IMU kod dece. Dok se kod odraslih terminom IMU označava samo infarkt mozga usled tromboembolijske opstrukcije arterijskog krvnog suda, u dečjoj patologiji je ovaj pojam širi i uključuje dva različita tipa IMU: arterijski IMU (AIMU) i cerebralnu vensku trombozu (CVT). Pored ove podele uobičajena je i podela IMU kod dece prema uzrastu javljanja, na perinatalni (kada se cerebrovaskularni akcident dešava od 20. meseca gestacije do 28. dana života) i



**Skraćenice**

MU	– moždani udar
IMU	– ishemijski moždani udar
AIMU	– arterijski ishemijski moždani udar
CVT	– cerebralna venska tromboza
MRI	– magnetno rezonantni imidžing
MRA	– magnetna angiografija
MRV	– magnetna venografija
CT	– kompjuterizovana tomografija
CTA	– CT angiografija
CTV	– CT venografija
DWI	– <i>diffusion-weighted imaging</i>
CCAD	– cervikocefalna disekcija
TCA	– tranzitorna cerebralna arteriopatija
FMD	– fibromuskularna displazija
ACI	– <i>a. carotis interna</i>
ACA	– <i>a. cerebri anterior</i>
ACM	– <i>a. cerebri media</i>
MTHFR	– metilentetrahidrofolat reduktaza
LMWH	– <i>Low-molecular-weight Heparin</i>
UFH	– <i>Unfractionated Heparin</i>
CNS	– centralni nervni sistem

IMU kod odojčadi i dece do 18. godine života. Navedena dva tipa IMU se ne razlikuju samo prema uzastu javljanja već i prema uzrocima i kliničkim manifestacijama.

**Epidemiologija**

Ishemijski moždani udar kod dece je retka bolest. Incidencija pokazuje značajne etničke i geografske varijacije a zavisi i od samog definisanja problema i obima dijagnostičke obrade kojoj su deca bila podvrgnuta. U različitim studijama se godišnja incidencija MU kreće u rasponu 0,6-7,9/100 000 a IMU čini oko 55% svih MU [7-9]. Prosečno životno doba dece sa MU iznosi 7-8 godina pri čemu se 1/3 svih IMU desi u prvoj godini života [10,11]. Prema rezultatima dve novije populacione studije, IMU se 17 puta češće javljao u perinatalnom periodu nego kasnije u detinjstvu [12]. Procenjuje se da se jedan IMU javlja kod 4 000 ročne novorođenčadi što je približno incidenciji aterotrombotskog IMU kod odraslih [11].

I pored relativno niske incidencije, MU je među prvih deset uzroka smrti kod dece u Velikoj Britaniji i SAD [13, 10]. Mortalitet od MU, kod dece uzrasta 1-15 godina, iznosi 0,6/100 000. Procenjuje se da je zbog MU, u SAD u 2001. godini, izgubljeno 280 000 potencijalnih godina života kod osoba mladih od 28 godina [10,13].

**Etiologija**

Do sada je evidentirano preko sto bolesti i patoloških stanja koja su faktor rizika za IMU kod dece [10]. Smatra se da manje od 50% dece sa MU ima prethodno poznat bar jedan faktor rizika, a da se kod preostale 2/3 otkrije još jedan ili više nakon kompletne dijagnostičke obrade [14].

Sve faktore rizika, Lynch (2004) razvrstava u pet velikih grupa poremećaja i bolesti: kardijalni pore-

mećaji, neaterosklerotske arteriopatije, koagulopatije i hematološki poremećaji, metabolički poremećaji i infekcije [10].

Kardijalni faktori rizika su najčešći i prema kanadskom pedijatrijskom registru za MU nalaze se kod 25%, a u SAD kod 27% dece sa IMU [15,16]. Sa IMU su najčešće udružene srčane mane, aritmije, valvularne mane, kardiomiopatije i terapijske i dijagnostičke intervencije na srcu. Rizik od MU zavisi od tipa mane, od dijagnostičkih i terapijskih intervencija kojima je dete podvrgnuto i od pridruženih faktora rizika [17]. Važno je znati da terapijske i dijagnostičke intervencije na srcu i same mogu da dovedu do MU. To potvrđuju i rezultati škorašnje studije u kojoj su poređeni nalazi preoperativnog i postoperativnog magnetno-rezonantnog imidžinga (MRI) mozga. Autori nalaze da se tokom operacije na srcu, kod 67% dece pogoršavaju stare ili javljaju nove moždane lezije [18].

Aterosklerotska arteriopatija kod dece je izuzetno retka, ali se zahvaljujući neinvazivnoj neuroimidžing dijagnostici, neaterosklerotske arteriopatije sve češće (43-63%) prepoznaju kao faktor rizika za IMU kod dece [14].

Brojne su arteriopatije koje mogu da dovedu do IMU a među njima se, svojom učestalošću i značajem, svakako ističu cervikocefalna arterijska disekcija (CCAD), moyamoya (*Moyamoya*) bolest, cerebralni vaskulitisi, postvaricelozna i tranzitorna cerebralna arteriopatija (TCA) i hipoplazija i agenezija cervikalnih arterija. CCAD je čest ali i često neprepoznat uzrok IMU. Regstruje se kod 7,5-11% dece sa MU, obično između 8. i 11. godine života [19, 20]. Javlja se na ekstrakranijalnom segmentu arterije karotis interne (ACI) ali se kod dece može javiti i na endokranijalnim krvnim sudovima. Pojavu CCAD favorizuju brojna stanja, a među njima su najznačajnija fibromuskularna displazija (FMD), Marfanov sindrom, policistična bolest i tip IV Ehlers-Danolsovog sindroma.

Poslednjih godina se kao mogući uzrok IMU, sve više prepoznaju TCA i postvaricelozna arteriopatija koje spadaju u grupu monofaznih, neprogresivnih, unilaterlnih arteriopatija sa zahvatanjem distalnog segmenta ACI i proksimalnog segmenta arterije cerebri anterior (ACA) i arterije cerebri medije (ACM), dovodeći do segmentnih stenoza ili okluzija sa posledničnim dubokim infraktom u teritoriji lentikularnih arterija. Ove arterijske abnormalnosti se tokom vremena popravljaju ili u potpunosti iščezavaju. Rezultati studije Sabire i saradnika potvrđuju da varicelozna infekcija ima ulogu u nastanku IMU. Autori nalaze da je prethodnu variceloznu infekciju imalo 63% dece sa idiopatskim IMU, a samo 9% dece u kontrolnoj grupi [21].

U dostupnoj literaturi velika pažnja se posvećuje *Moyamoya* bolesti zbog tipičnog angiografskog nalaza ali i zbog visokog rizika od IMU. Za ovu bolest karakteristične su bilateralne stenoze distalnog dela ACI i proksimalnog dela ACM i ACA sa razvojem bazalnih kolateralala koje na angiografskom nalazu izgledaju kao „oblak dima od cigarete koji se podiže u vazduh” što inače reč *moyamoya* na japanskom i

znači. Saopštavana godišnja incidencija u Evropi iznosi 0,3/100 000. Smatra se da je približno 6% IMU posledica ove arteriopatije pri čemu će više od polovine dece imati MU pre 10. godine života [22-24].

Poseban dijagnostički problem predstavljaju cerebralni vaskulitisi, ne samo zbog svoje brojnosti već i zbog činjenice da su klasični angiografski znaci nespecifični a mnogi pacijenti nemaju jasne kliničke i laboratorijske znake inflamacije. Ipak, na cerebralni vaskulitis treba posumnjati kod rekurentnog MU, kod MU koji je udružen sa encefalopatijom i kod MU koji je praćen hiperpireksijom, nejasnim kožnim promenama, glomerulonefritisom i ubrzanom sedimentacijom.

Prema brojnim autorima jedan ili više protromboznih poremećaja se registruje kod 20-50% dece sa IMU, odnosno kod 33-90% sa CVT [25]. Većina ovih hiperkoagulabilnih stanja kod dece je urođena. Najčešći su deficit proteina C, faktor V *Leiden* mutacija, G20210A mutacija gena za protrombin i prisustvo termolabilne forme metilentetrahidrofolat reduktaze (MTHFR). Na protrombozni poremećaj treba posumnjati kod dece sa ponavljanim epizodama venskih tromboza, sa rekurentnim plućnim embolijama i sa pozitivnom porodičnom anamnezom.

Poznato je da se IMU kod dece može javiti i kao komplikacija brojnih infekcija – pre svega meningitisa, encefalitisa, apscesa mozga, septičkih stanja, HIV infekcije, varicelozne infekcije i infekcije parvovirusom B 19. Infekcija dovodi do IMU direktnim oštećenjem endotela ali i kroz sistemski inflamatorni odgovor za koji su karakteristične hiperfibrinogenemija i pleocitoza.

Među metaboličkim poremećajima koji dovode do IMU treba spomenuti CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*), MELAS (*mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*), Anderson–Fabrijevu bolest, retikulokohlearnu vaskulopatiju (Susacov sindrom) i hereditarnu endotelopatiju.

Kada je u pitanju CVT jedan ili više protromboznih poremećaja nalazi se kod 22% do 75% dece sa ovim tipom IMU pri čemu ovi poremećaji mogu biti stečeni ali su znatno češće urođeni [16,26]. Među njima najvažniji su homozigotni deficit proteina C, povišen nivo faktora VIII, G20210A mutacija gena za protrombin i prisustvo termolabilne forme MTHFR i homocistinurija. Do razvoja CVT češće dovode infekcije sinusa, srednjeg uva, vrata i meningeja a favorizuju je i sva patološka stanja koja dovode do dehidratacije.

### Klinička slika

Klinička prezentacija IMU kod dece uglavnom zavisi od uzrasta deteta i od veličine i lokalizacije lezije. Dominantan simptom kod novorođenčadi i odojčadi su žarišni epileptički napadi koji često zahvataju jedan ekstremitet a potom hipotonija i smetnje disanja, odnosno apnea. Kod starije dece najčešći su žarišni neurološki znaci (hemipareza, disfazija, ispadi u vidnom polju) a potom epileptički napadi i izmene stanja svesti i kognitivnog funkcionisanja.

Klinička prezentacija CVT je često diskretna i ne zavisi od uzrasta deteta. Dominantni simptomi su glavobolja, mučnina i povraćanje, epileptički napadi, izmena stanja svesti i žarišni neurološki znaci u slučaju razvoja venskog infarkta, intracerebralnog ili subduralnog krvarenja.

### Dijagnostička evaluacija

Za sada ne postoje publikovane, opšteprihvaćene, preporuke za dijagnostičku evaluaciju kod dece sa sumnjom na IMU. U dostupnoj literaturi se najčešće citiraju preporuke britanske pedijatrijske asocijacije (*Pediatric Stroke Working Group British Pediatric Association*) publikovane 2004. godine i Američke kardiološke asocijacije iz 2008. godine (*American Heart Association Stroke Council*) [9].

Cilj dijagnostičke evaluacije dece sa sumnjom na IMU je potvrda dijagnoze, odnosno isključenje drugih, nevaskularnih uzroka koji mogu da imitiraju IMU, a zatim i etiološka dijagnoza. Dijagnoza IMU se zasniva na anamnezi, somatskom i neurološkom pregledu i na rezultatima dopunskih dijagnostičkih metoda.

U anamnezi treba obratiti pažnju na početak i dinamiku razvoja simptoma, na prisustvo ranijih srčanih poremećaja, povreda glave i vrata kao i na hereditarno cerebrovaskularno opterećenje.

U somatskom pregledu, neophodna je korektna kardiološka elaboracija kao i pregled karotidnih arterija (puls i auskultacija), dok u neurološkom nalazu treba obratiti pažnju na svaku asimetriju u motilitetu koja može biti znak žarišne cerebralne disfunkcije.

Među dijagnostičkim protokolima za MU ističe se protokol Lyncha iz 2004. godine koji predstavlja dijagnostički algoritam sa precizno utvrđenim redosledom dijagnostičkih postupaka koji treba da omoguće postavljanje etiološke dijagnoze [5]. Prema ovom protokolu, prvi dijagnostički korak kod sumnje na IMU je imidžing mozga i to MRI mozga. Ipak, u svakodnevnom radu smo, zbog pristupačnosti metode, upućeni na kompjuterizovanu tomografiju (CT) mozga koja omogućava razlikovanje infarktne od hemoragijske ili lezija druge etiologije i može biti alternativna metoda ukoliko MRI mozga ne može da se uradi tokom prvih 24 časa. Metoda izbora je svakako MRI mozga sa različitim sekvencama jer omogućava detekciju lezija u zadnjoj lobanjskoj jami (koje se najčešće ne vide na CT mozga) i omogućava ranu detekciju ishemijske lezije (posebno upotrebom DWI sekvenci). Ukoliko MRI mozga potvrđi da se radi o IMU, prvi sledeći korak je neinvazivna angiografska obrada (magnetna angiografija (MRA) i CT angiografija (CTA) cervikalnih i proksimalnih endokranijalnih krvnih sudova. Kod sumnje na CCAD ovu obradu treba uraditi tokom prvih 48 sati. S obzirom na učestalost kardijalnih poremećaja kod dece sa IMU, transtorakalnu (TT) a po potrebi i transezofagealnu (TE) ehokardiografiju treba obaviti unutar prvih 48 sati.

Čak i kada se napred sprovedenim dijagnostičkim postupkom utvrdi uzrok IMU neophodna je analiza markera trombofilije koagulacionom i genetskom me-

todom s obzirom na čestu udruženost trombofilije sa srčanim i vaskularnim poremećajima.

Ukoliko uzrok IMU nije utvrđen primenom napred navedenih dijagnostičkih postupaka, indikovani su laboratorijski, imunološki i metabolički skrining radi detekcije vaskulitisa ili metaboličkih poremećaja koji mogu da dovedu do MU.

Kod sumnje na CVT metode izbora su magnetno-rezonantna venografija (MRV) ili CT venografija (CTV). Sumnju na CVT može postaviti i nativni CT mozga prikazom lineranog hiperdenziteta koji potiče od tromboziranog venskog sinusa. CT mozga sa kontrastom može ukazati na trombozu sinus sagitalis superiora (SSS) sa tipičnim *empty delta* znakom. Uz neuroimidžing neophodno je i ispitivanje u pravcu svih onih stanja koja dovode do CVT, a to su koagulopatije, infekcije CNS, inflamatorne bolesti creva, sistemske bolesti i malignitet.

### Terapija

Ne postoje publikovane, opšteprihvaćene terapijske preporuke koje bi bile rezultat velikih, randomiziranih, placebo kontrolisanih studija. Tretman se uglavnom zasniva na rezultatima istraživanja kod odraslih, a rezultatima nerandomiziranih istraživanja kod dece i na preporukama eksperata. Terapija obuhvata suportativne mere, antitrombotsku terapiju u akutnoj fazi bolesti i mere sekundarne prevencije.

Među suportativnim merama najznačajnije su kontrola telesne temperature i korekcija febrilnosti, održavanje normalne oksigenacije, preveniranje i lečenje infekcija, preveniranje dubokih venskih tromboza, kontrola krvnog pritiska i korekcija hipertenzije i hipotenzije, korekcija hiperglikemije i hipoglikemije, kontrola intrakranijalnog pritiska (IKP) i kupiranje epileptičkih napada. U odsustvu kliničkih i elektroencefalografskih (EEG) znakova epileptičke aktivnosti, primena antiepileptika nije opravdana, kao što nema dokaza da je oksigenoterapija korisna u odsustvu hipoksemije.

Kada postoji imidžing potvrda da se radi o IMU osnovna antitrombotska terapija je aspirin u dozi od 5mg/kg/dan, a u slučaju pojave znakova gastrointestinalne iritacije, doza se koriguje na 1-3 mg/kg/dan [2,9,10,27]. Ukoliko postoje kontraindikacije za primenu aspirina, savetuje se klopidogrel u dozi od 1mg/kg/dan. Kada se radi o kardioembolizaciji, CCAD ili IMU

nejasne etiologije savetuje se primena niskomolekularnog (LWMH) ili nefrakcionisanog heparina (UFH). Preporučene doze Enoxaparina i nadroparina, koji se nalaze i na našem tržištu, su 1 mg/kg na 12 h/sc.

U sekundarnoj prevenciji IMU primenjuje se takođe aspirin u dozi 3-5 mg/kg/dan pri čemu i dugotrajna primena u ovoj dozi nije udružena sa češćom pojavom Reyeovog sindroma i hemoragijskih komplikacija. Dužina aplikacije aspirina u sekundarnoj prevenciji je još uvek diskutabilna, ali po pravilu nije kraća od dve godine.

Kada je u pitanju kardioembolijski MU, CCAD, CVT, definisane koagulopatije ili rekurentni MU i pored primene aspirina, sa ciljem sekundarne prevencije, primenjuje se oralni antikoagulans prema telesnoj težini ili ređe LWMH u dozi od 0,5 mg/kg na 12 sati.

Kod CVT suportativne mere u prvom redu obuhvataju korektnu rehidraciju, lečenje infekcija koje su čest uzrok CVT i kontrolu epileptičkih napada i intrakranijalnog pritiska. Antikoagulantna terapija sa LWMH ili UFH u terapijskim dozama je terapija izbora CVT. Kod pacijenata sa izraženom kliničkom deterioracijom ili radiološkim znacima progresije tromboze i pored primene heparina dolazi u obzir trombolitička terapija sa rekombinantnim aktivatorom tkivnog plazminogena (rTPA).

### Zaključak

Kod dece ishemijski moždani udar, u prvom redu, karakteriše kasno postavljanje dijagnoze. Razlozi su brojni, a kliničke i radiološke manifestacije nisu podložne korekciji. Ipak, postoje aktivnosti koje u značajnoj meri mogu da skrate vreme potrebno za postavljanje dijagnoze: 1) aktualizacija činjenice u svesti lekara i građana da ishemijski moždani udar kod dece postoji, kroz osmišljene edukativne programe; 2) obezbeđenje urgentnog transporta dece sa sumnjom na moždani udar u adekvatnu zdravstvenu ustanovu; 3) formiranje specijalnih timova za moždani udar pri pedijatrijskim zdravstvenim ustanovama i 4) izrada specifičnih neuroimidžing protokola za ranu detekciju ishemijskog moždanog udara. Sve ove mere mogu značajno da ubrzaju dijagnozu ishemijskog moždanog udara i time omoguće primenu trombolitičke terapije koja je znatno poboljšala ishod ishemijskog moždanog udara kod odraslih.

### Literatura

1. DeVeber G, Roach ES, Riela AR, Wiznitzer M. Stroke in children: recognition, treatment and future directions. *Semin Pediatr Neurol* 2000;7:309-17.
2. Lynch JK, Hertz DG, DeVeber G, et al. Report on the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop on Perinatal and Childhood Stroke. *Pediatrics* 2002;109:116-23.
3. Gabis LV, Yangala R, Lenn NJ. Time lag to diagnosis of stroke in children. *Pediatrics* 2002;110:924-8.
4. Braub KPJ, et al. Diagnostics pitfalls in pediatric ischaemic stroke. *Dev Med Child Neurol* 2006;48:985-90.
5. Rafay MF, Pontigon AM, Chiang J, et al. Delay to diagnosis in acute pediatric arterial ischaemic stroke. *Stroke* 2009;40:58-64.
6. Morris DL, Rosamond W, Madden K, et al. Prehospital and emergency department delays after acute stroke: the Genentech Stroke Presentation Survey. *Stroke* 2000;31:2585-90.
7. Schoenberg BS, Mellinger JF, Schoenberg DG. Cerebrovascular disease in infants and children: a study of incidence, clinical features and survival. *Neurology* 1978;28:763-8.
8. Giroud M, Lemesie M, Gouyon JB, Nivelon JL, Milan C, Dumas R. Cerebrovascular disease in children under 16 years of age in the city of Dijon, France: a study of incidence and clinical features from 1985. to 1993. *J Clin Epidemiol* 1995;48:1343-8.
9. Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a special wri-



ting group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Stroke 2008; 39:2644-91.

10. Lynch JK. Cerebrovascular disorders in children. Curr Neurol Neurosci Reps 2004;4:129-38.

11. Nelson KB, Lynch JK. Stroke in newborn infants. Lancet Neurol 2004;3:150-8.

12. Nelson KB. Perinatal ischemic stroke. Stroke 2007;38(Part 2):742-5.

13. Fullerton H, Chetkovich D, Wu Y, et al. Deaths from stroke in US children, 1979, to 1998. Neurology 2002;59:34-9.

14. Ganesan V, Prengler M, McShane MA, et al. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. Ann Neurol 2003;53:167-73.

15. DeVeber G. Canadian Pediatric Stroke Registry analysis of children with arterial ischemic stroke. Amm Neurol 2000;48:526.

16. Lynch JK. The hospitalization of childhood stroke in the United States, 1979-2000. Stroke 2003;34:287.

17. Fullerton HJ, Wu YW, Zhao S, et al. Risk of stroke in children: ethnic and gender disparities. Neurology 2003;61:189-94.

18. Mahle WT, Tavani E, Zimmerman RA, et al. An MRI study of neurological injury before and after congenital heart surgery. Circulation 2002;106:1109-14.

19. Fullerton HJ, Johnston SC, Smith WS. Arterial dissection and stroke in children. Neurology 2001;57:1155-60.

20. Rafay MF, Armstrong D, DeVeber G, et al. Craniocervical arterial dissection in children: clinical and radiographic presentation and outcome. J Child Neurol 2006;21:8-16.

21. Sebire G, Meyer L, Chabrier S. Varicella as a risk factor for cerebral infarction in childhood: a case-control study. Ann Neurol 1999;45:679-80.

22. Yonekawa Y, Ogata N, Kaku Y, et al. Moyamoya disease in Europe, past and present status. Clin Neurol Neurosurg 1997; 99:S58-S60.

23. Nagaraja D, Verma A, Taly AB, Kumar MV, Jayakumar PN. Cerebrovascular disease in children. Acta Neurol Scand 1994;90: 251-5.

24. Soriano SG, Sethna NF, Scott RM. Anesthetic management of children with moyamoya syndrome. Anesth Analg 1993;77:1066-70.

25. Bames C, De Veber G. Prothrombotic abnormalities in childhood ischaemic stroke. Thromb Res 2006;118:67-74.

26. Sebire G, Tabarki B, Saunders DE, Leroy I, Liesner R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. Brain 2005;128:477-89.

27. Spasojević J, Rakić J, Rebić L, Pejin D, Gvozdenović S. Uspešno lečenje bolesnika sa tromboznom trombocitopenijskom purporem. Med Pregl 1998;51(7-8):309-13.

### Summary

#### Introduction

Although more common in older adults, stroke occurs in neonates, infants and children as well, resulting in significant morbidity and mortality.

#### Epidemiology

The incidence of childhood ischemic stroke exceeds 3.3 in 100,000 children per year. Stroke is one of the top ten causes of death in children.

#### Risk factors

Children's strokes are often caused by birth defects, infections (e.g. meningitis, encephalitis), trauma, and blood disorders. Risk factors for stroke are recognized in more than 75% of children. The most common cause of stroke in children is probably congenital or acquired heart disease.

#### Clinical presentation

Children often experience different symptoms of stroke to adults. These can include seizures, headache and fever. However, many of

the symptoms of stroke in children are similar to those experienced by adults (paralysis, speech and visual impairment).

#### Diagnostic evaluations

Urgent neuroimaging is important for confirming the diagnosis of stroke. It is necessary for clinicians to conduct a thorough investigation for possible cardiac, vascular, and hematologic risk factors in all patients.

#### Therapy

The appropriate choices for in-hospital acute treatment and secondary preventative strategies, including aspirin and anticoagulants, are controversial. The recommendations for children are based mainly upon extrapolation from studies involving adults, and the clinical experience of experts, as reflected in consensus guidelines.

#### Conclusion

Advanced forms of thrombolytic and neuroprotective agents may become more readily available to paediatric stroke patients when both the general public and medical staff become more aware of this disorder.

**Key words:** Brain Ischemia; Stroke; Child; Diagnosis; Risk Factors; Epidemiology; Guideline

Rad je primljen 5. V 2010.

Prihvaćen za štampu 18. V 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:3-4:223-227.





## ISTORIJA MEDICINE HISTORY OF MEDICINE

Klinički centar Niš  
Centar za radiologiju<sup>1</sup>  
Klinika za očne bolesti<sup>2</sup>

Istorija medicine  
History of medicine  
UDK 53/54:929Kiri-Sklodovska M.

### MARIJA SKLODOVSKA KIRI (1867-1934) – DOPRINOS RAZVOJU RADIOLOGIJE

*MARIE CURIE, née MARIA SKLODOWSKA (1867-1934) - CONTRIBUTION TO THE DEVELOPMENT OF RADIOLOGY*

Rade R. BABIĆ<sup>1</sup> i Gordana STANKOVIĆ BABIĆ<sup>2</sup>

**Sažetak** – Marija Sklodovska Kiri rođena je 7. novembra 1867. godine u Varšavi (Poljska). Život joj se ugasio 4. juna 1934. godine. Sahranjena je uz sve državne počasti u Panteonu. Marija i Pjer Kiri otkrili su radioaktivne elemente – polonijum ( $^{84}\text{Po}210$ ), torijum ( $^{90}\text{Th}232$ ), radijum ( $^{88}\text{Ra}226$ ). Marija Sklodovska Kiri bila je prva žena u Francuskoj koja je postala doktor nauka, profesor na Sorboni, član Medicinske akademije Francuske, dok je u istoriji Nobelove nagrade bila prva osoba koja je dva puta nagrađena, i jedina žena koja je Nobelovu nagradu dobila dva puta. Za vreme Prvog svetskog rata, Marija Sklodovska Kiri je pokazala i u praksi primenila kako da se u automobil instalira rendgen aparat i kako da se dinamo, koji pokreće automobil, iskoristi i za rad rendgen aparata. Pod njenim rukovodstvom nastaju pokretna „radiološka kola”. Ona je za potrebe francuske vojske opremila ovakvih 20 kola i obučila 150 ljudi da na njima radi. Marija Sklodovska Kiri je sa otkrićem radioaktivnih elemenata u medicinu uvela novu medicinsku disciplinu – radioterapiju, a sa „radiološkim kolima” je medicini dala nešto sasvim novo – mobilnu radiološku dijagnostiku.

**Ključne reči:** Istorija, 19. vek; Perniciozna anemija + istorija; Radioaktivnost; Radijacija; Fizika; Polonijum; Nobelova nagrada

#### Uvod

Marija Sklodovska Kiri (*Marie Sklodowska Curie*) rođena je 7. novembra 1867. godine u Varšavi (Poljska) kao peto dete u porodici [1-5] (**Slika 1**). U devetoj godini života ostala je bez majke. Teške materijalne prilike u porodici otežale su joj redovno školovanje, zbog čega je bila primorana da daje privatne časove iz matematike. Godine 1891. odlazi u Pariz, studira na Sorboni i diplomira 1893. na fizici, a 1894. na matematici. Nakon diplomiranja zapošljava se u Lipmanovoj laboratoriji, osek Eksperimentalna fizika. Tu Marija Sklodovska upoznaje Pjera Kirija (*Pierre Curie*) (**Slika 2**), a brak su sklopili 1895. godine.

U saobraćajnoj nesreći koja se desila 19. aprila 1906. godine stradao je Pjer Kiri. Bio je pregažen teretnim kolima u blizini Pont Neufa u Parizu, kada je zamišljen prelazio ulicu. Izgubivši životnog saputnika Marija nalazi snagu za rad u ljubavnom zavetu: „Ma šta se desilo i ako bi moralo da bude jedno telo bez duše, ipak treba raditi” [1]. Te iste godine, katedra koju je vodio Pjer Kiri je poverena Mariji, da bi dve godine kasnije Marija Sklodovska Kiri bila promovisana u profesora.

Marija Sklodovska Kiri umrla je 4. juna 1934. godine od perniciozne anemije, nastale najverovatnije od posledica štetnog dejstva radioaktivnih materija. Smrt ju je zatekla u sanatorijumu *Sancellemoz (Haute Savoie)* u koji je došla na oporavak i lečenje. Sahranjena je uz sve državne počasti u Panteonu, monumentalnom mauzoleju u Parizu, te je i po tome bila prva žena Francuske [1-5].

Rad na polju radioaktivnosti, nakon smrti roditelja, nastavila je starija ćerka Irena (*Irene Curie*, rođena 1897. godine u Parizu, Francuska) sa suprugom Frederik Žolijeom (*Frederic Joliot*, rođen 1900. godine u Parizu, Francuska), koji su 1935. godine dobili Nobelovu nagradu za hemiju, za otkriće veštačke radioaktivnosti [1-4]. Naime, oni su otkrili da kada se elementi bor ( $^{10}\text{B}$ ), magnezijum ( $^{24}\text{Mg}$ ) ili aluminijum ( $^{27}\text{Al}$ ) bombarduju alfa česticama postaju radioaktivni.

Irena Kiri umrla je u Parizu 17. marta 1956. godine od subakutne leukemije, koja je verovatno bila posledica njenog dugogodišnjeg rada sa prirodnim i veštačkim izvorima radioaktivnosti.

Na radu o veštačkoj radioaktivnosti sa Irenom i Frederikom radio je i srpski fizikohemičar Pavle Savić [1,2,4] (rođen 10. januara 1909. godine u Solunu, Tursko carstvo, a umro 30. maja 1994. u Beogradu, Jugoslavija). Akademik Pavle Savić je svetski renome stekao sa Irenom Kiri Žolio, kada su 1937. i 1938. godine otkrili izotope poznatih elemenata bombardovanjem atoma uranijuma sporim neutronima. To otkriće dovodi Ota Hana (*Otto Hahn*) i Frica Štrasmana (*Fritz Strassmann*) do novog otkrića – nuklearne fuzije. Za ovo otkriće Pavle Savić i Irena Kiri Žolio bili su predloženi za Nobelovu nagradu, koju nisu dobili već ju je dobio Oto Han.

Mlađa ćerka bračnog para Kiri, Eva Kiri (*Eva Curie*, rođena 1904. u Parizu, Francuska), muzičar i dramski pisac, udala se za američkog diplomatu i kao direktor Dečjeg fonda Ujedinjenih nacija primila je Nobelovu nagradu za mir u Oslu 1965. godine.

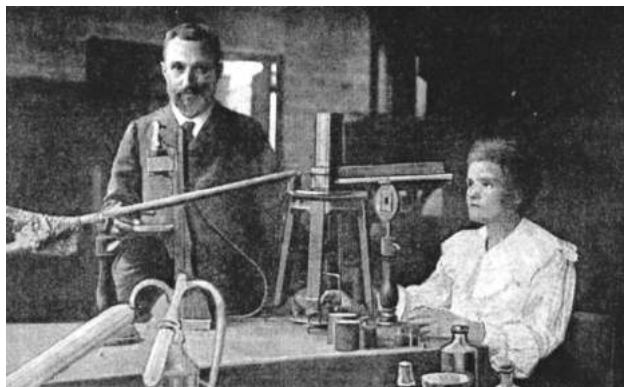
U čast porodice Kiri uvedena je u primenu jedinica za merenje radioaktivnog zračenja 1 Curie (1 Ci), kojom



**Slika 1.** Marija Sklodovska Kiri (rođena je 7. novembra 1867. godine u Varšavi (Poljska); umrla je 4. juna 1934. godine u Parizu, Francuska; dobitnik je Nobelove nagrade za fiziku i hemiju. Otkrila je radioaktivne elemente - polonijum ( ${}_{84}\text{Po}^{210}$ ), torijum ( ${}_{90}\text{Th}^{232}$ ) i radijum ( ${}_{88}\text{Ra}^{226}$ ).

**Fig. 1.** Marie Curie, née Maria Skłodowska (born on November 7, 1867 Warsaw, Poland – died on June 4, 1934 in Paris, France), received the Nobel Prize for physics and chemistry. She discovered the radioactive elements Polonium ( ${}_{84}\text{Po}^{210}$ ), Thorium ( ${}_{90}\text{Th}^{232}$ ) and Radium ( ${}_{88}\text{Ra}^{226}$ ).

se izražavao intenzitet radijacije nekog radioaktivnog izvora, a predstavljala je aktivnost 1 g radijuma sa brojem raspada od  $3,7 \cdot 10^{10}$  jezgara u 1 sekundi (jedinica je usvojena na internacionalnom kongresu radiologa održanom 1953. godine u Kebehavnu) [1-11]. Danas se ra-

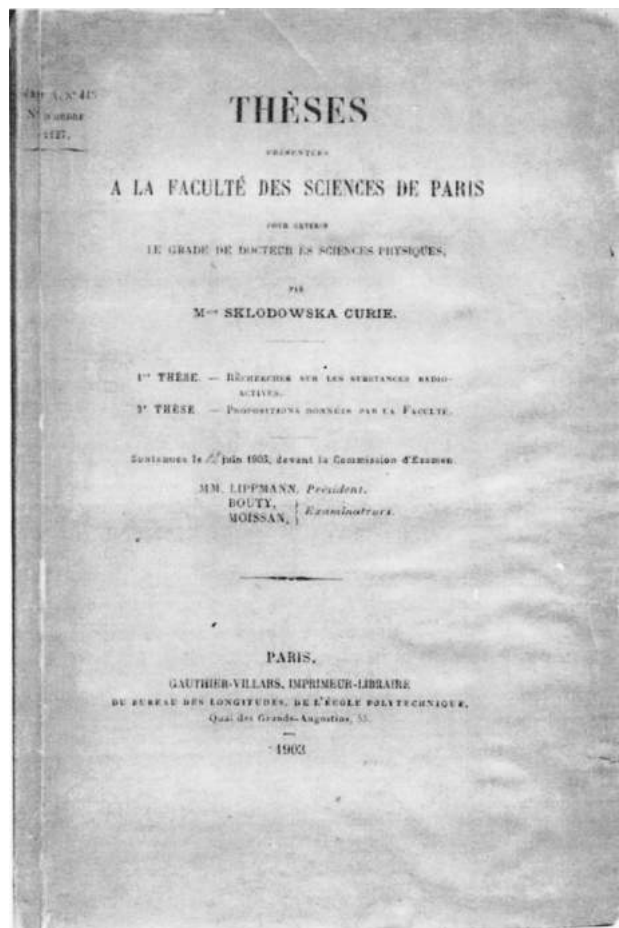


**Slika 2.** Marija Sklodovska Kiri i Pjer Kiri u laboratoriji  
**Fig. 2.** Marie Curie and Pierre Curie in the laboratory

dioaktivnost zračenja izražava sa 1 Bq (Bequerel). Bekerel je izvedena jedinica SI sistema. Bekerel je aktivnost radioaktivnih izvora u kome se dešava jedan raspad radioaktivnog jezgra u jednoj sekundi ( $1\text{Bq} = 1/1 \text{ s}$ ). Odnos stare i nove jedinice za aktivnost radioaktivnog izvora je:  $1\text{Ci} = 3,7 \cdot 10^{10} \text{ Bq}$ .

### Marija Sklodovska Kiri – naučnoistraživački rad i priznanja

Godine 1903. Marija Sklodovska Kiri je odbranila doktorsku disertaciju pod naslovom „O radioaktivnim supstancijama” (**Slika 3**). Ovim činom Marija Sklodovska Kiri je postala prva žena u Francuskoj koja je stekla naučno zvanje doktora nauka, a ujedno je bila i prva žena profesor na Sorboni (1908) [1-4].



**Slika 3.** Naslovna strana doktorske disertacije Marije Sklodovske Kiri

**Fig. 3.** The front page of the doctoral thesis of Marie Curie, née Maria Skłodowska

Marija i Pjer Kiri 1895. godine otkrili su radioaktivni element polonijum ( ${}_{84}\text{Po}^{210}$ ), 1898. torijum ( ${}_{90}\text{Th}^{232}$ ), da bi iste godine otkrili radioaktivni element radijum ( ${}_{88}\text{Ra}^{226}$ ), kojim je započeto novo poglavlje u medicini – radijum terapija.

Za naučnoistraživački rad Marija i Pjer Kiri su 1903. godine u Londonu dobili Devijevu medalju za hvaljujući čemu su postali članovi Britanskog kraljevskog društva [1-4].

Marija Sklodovska Kiri, Pjer Kiri i Anri Bekerel (*Antoine Henri Becquerel*) 1903. godine dobili su Nobelovu nagradu za fiziku, za ispitivanje radioaktivnog zračenja. Godine 1911. Marija Sklodovska Kiri dobila je drugu Nobelovu nagradu, ovog puta za hemiju, za otkriće hemijskih elemenata radijuma ( ${}_{88}\text{Ra}^{226}$ ) i polonijuma ( ${}_{84}\text{Po}^{210}$ ).

Francuska akademija medicinskih nauka 7. februara 1922. godine jednoglasno je izabrala Mariju Sklodovsku Kiri za svog člana. Ovim imenovanjem ona je postala prva žena Medicinske akademije Francuske.

Interesantno je da Marija Sklodovska Kiri nije bila izabrana za člana Francuske akademije nauka (1911), nedostajala su joj dva glasa, iako je u to vreme bila član drugih akademija nauka (u tom trenutku imala je 17 počasnih članstava akademija nauka).

Po ugledu na muža, Marija Sklodovska Kiri odbila je najveće francusko priznanje – orden Legije časti (1910).

Godine 1921. Marija Sklodovska Kiri otputovala u Ameriku, gde joj je predsednik SAD Voren Harding (*Warren Harding*) u ime američkih žena predao 1 g radijuma ( ${}_{88}\text{Ra}^{226}$ ) za naučnoistraživački rad. Na zalaganje Marije Kiri 1929. godine i *Radium institut* u Varšavi je od SAD dobio 1 g radijuma za naučnoistraživačke svrhe.

Naime, Marija Sklodovska Kiri se zalagala da se u Varšavi (Poljska) izgradi *Radium institut* koji je počeo sa radom 1932. godine. U to vreme, to je bio jedan od svetskih naučnih centara za istraživanje i lečenje raka. Prilikom svečanog otvaranja *Radium instituta* u Varšavi predsednik Poljske je Mariji Sklodovskoj Kiri uručio rešenje o nacionalnoj penziji. Bila je to ujedno i poslednja Marijina poseta Poljskoj. Poljska se zahvalila Mariji Sklodovskoj Kiri tako što je 29. maja 1932. godine *Radium institut* u Varšavi nazvan njenim imenom.

### Marija Sklodovska Kiri – otkrića radioaktivnih elemenata

Bekerel je Mariji Kiri dao u zadatak da obradi temu o radioaktivnosti raznih supstancija [1-4]. Marija Sklodovska Kiri je 12. aprila 1898. godine objavila da iz torijuma ( ${}_{90}\text{Th}^{232}$ ) i negovih jedinjenja izlaze isti zraci kao i iz uranijuma ( ${}_{92}\text{U}^{238}$ ) i njegovih jedinjenja.

Na osnovu ovih rezultata, bračni par Kiri otpočeo je zajednički rad na radioaktivnosti hemijskih elemenata. Njihov rad je rezultirao otkrićem nepoznatog hemijskog elementa koji je imao veću moć zračenja. Bilo im je jasno da se taj nepoznati hemijski element nalazi u neznatnim količinama u solima uranijuma koje su koristili u eksperimentima, pa im je za dalji rad bilo neophodno da nabave nove količine ovih soli. Za pomoć su se obratili austrougarskoj vladi od koje su tražili da im za naučnoistraživački rad pokloni otpad iz rudnika *Jahimov* (u to vreme bio je to najveći rudnik uranijumove rude u



Slika 4. Uranijum oksid dobijen iz rudnika Sankt Joachimstha  
Fig. 4. Uranium oxide taken from the Sankt Joachimsthal mine

Evropi), jer je upravo taj otpad imao traženi nepoznati hemijski element (Slika 4).

Naime, kada je usledila molba bračnog para Kiri, radnici u *Jahimovu* su se nalazili u lošem materijalnom položaju. Srebro je bilo iscrpljeno, a proizvodnja uranijuma nije bila unosna, jer se uranijum jedino koristio za proizvodnju žute boje. Kako je rudnik *Jahimov* raspolažao velikom količinom otpada, austrougarsko Ministarstvo poljoprivrede je poklonilo bračnom paru Kiri 60 000 kg tog otpada, koji je, kako se kasnije ustanovilo, imao 24 g radijuma.

Ovim velikodušnim gestom austrougarska vlada je omogućila jedno veliko otkriće. Naime, Marija Sklodovska Kiri i Pjer Kiri su 18. jula 1898. godine objavili da su iz otpada uranijumove rude otkrili 400 puta radioaktivniji hemijski element od uranijuma, kojeg su u čast domovine Marije Sklodovske Kiri nazvali polonijum ( ${}_{84}\text{Po}^{210}$ ).

Ubrzo je došlo do novog otkrića. Naime, Marija Sklodovska Kiri, Pjer Kiri i Gustav Bemon (*Gustave Bement*) su 26. decembra 1898. godine objavili otkriće radioaktivnog elementa radijuma ( ${}_{88}\text{Ra}^{226}$ ).

### Marija Sklodovska Kiri – rad na „radiološkim kolima”

Fantastična četvorka: Vlhelm Rendgen (*Wilhelm Conrad Röntgen*) (1845-1923), Nikola Tesla (1856-1943), Mihajlo Idvorski Pupin (1854-1935) i Marija Sklodovska Kiri (1867-1934) postavili su temelje nove grane medicine – radiologije [5,8-11].

Nuklearna medicina je rođena 1923. godine, kada je mađarski hemičar i dobitnik Nobelove ngrade Georg Haveši (*Gyorgy Havesy*) zalio biljku radioaktivnim „indikatom”, pa zatim pratio njegovo kretanje spoljašnjim merenjem i time uspostavio radioobeleživačku metodu ispitivanja živih sistema [12].

Marija Sklodovska Kiri za vreme Prvog svetskog rata radi na stvaranju mobilne sale sa X-zracima [1-3], tj. na stvaranju pokretnih „radioloških kola” (Slika 5).

U to vreme, o trošku Saveza francuskih žena, Marija Sklodovska Kiri 1914. godine konstruisala je prvi





Slika 5. Marija Sklodovska Kiri u jednom od 20 pokretnih „radioloških kola” u Prvom svetskom ratu (1915)

Fig. 5. Marie Curie in one of 20 mobile “radiological cars” in the World War I (1915)

mobilni rendgen aparat, tj. rendgen aparat koji može da se transportuje motornim vozilom. Nazvala ih je „radiološka kola”, a u narodu su prozvana *mali Kiri*.

Na njenu molbu mnogobrojne bogate Francuskinje su za odbranu i čast Francuske i spas svojih vojnika poklonile automobile kako bi se u njih ugradio rendgen aparat. Tom prilikom Marija Sklodovska Kiri je uspela da opremi 20 kola pokretnom radiološkom laboratorijom i da obuču 150 osoba da na njima rade. Od 20 „radioloških kola” Marija Sklodovska Kiri zadržala je jedna za ličnu upotrebu, kako bi mogla da obuču medicinsko osoblje da ih koriste i da stignu u zonu ratnih dejstava i snime traumatizovane vojnike u vanbolničkim uslovima.

Nesvesno, ovim genijalnim razmišljanjem i radom, Marija Sklodovska Kiri uvodi u medicinu nešto sasvim novo – mobilnu radiološku dijagnostiku.

Tako na primer vojska nekadašnjeg SSSR imala je kamione sa ugrađenim rendgen aparatima i foto-laboratorijom, koji su se između ostalog pravili i kod nas, u Elektronskoj industriji u Nišu (Srbija, Jugoslavija). Danas npr. čuveni proizvođači rendgen aparata (*Siemens, Philips* i dr.) u kamione sa prikolicama ugrađuju rendgen, CT i MR aparat (Slika 6), sa ili bez ultrasonografskog aparata, čineći ih mobilnim i dostupnim vojsci i stanovništvu u miru, ratu, prirodnim katastrofama, u svim vremenskim uslovima i sredinama.



Slika 6. Marijina ideja o „radiološkim kolima” oživela je. Na slici je prikazan mobilni magnetnorezonantni (MR) aparat - 5 Tesla. Šematski je prikazana prikolica. Slikovito su prikazani kamion sa prikolicom, sken soba i komandna soba.

Fig. 6. Marie's idea of a „radiological car” has come to life. This is a mobile magnetic resonance apparatus – 5 Tesla and a schematic outline of a trailer and the photos of a lorry with its trailer, scan room and control room.

Pa zar autobus sa fluorografskim aparatom koji se koristio za pregled stanovništva u prevenciji od tuberkuloze pluća nije ono što je zamislila i stvorila Marija Sklodovska Kiri?

Ideja o „radiološkim kolima” danas je potpuno zaživela.

### Zaključak

Od trideset i tri žene koliko ih je primilo Nobelovu nagradu, Marija Sklodovska Kiri je jedina žena na svetu, i jedina osoba uopšte, koja je Nobelovu nagradu dobila dva puta u istoriji dodeljivanja ove nagrade. Marija Sklodovska Kiri i Pjer Kiri razotkrili su enigmnu radioaktivnosti i otkrili su radioaktivne elemente polonijum ( ${}_{84}\text{Po}^{210}$ ), torijum ( ${}_{90}\text{Th}^{232}$ ) i radijum ( ${}_{88}\text{Ra}^{226}$ ), čijim otkrićem je započeto novo poglavlje u medicini – radijum terapija. „Radiološka kola” u kojima dinamom pokreće automobil i rendgen aparat, nastala za vreme Prvog svetskog rata, po ideji Marije Sklodovske Kiri, danas su zaživela i postala satavani deo našeg života, a medicini su dala nešto sasvim novo – mobilnu radiološku dijagnostiku.

### Literatura

1. Koljenšić B. Marija Kiri Sklodovska. *Med Rev* 1969;4:77-80.
2. Babić RR. Sedamdeset godina od smrti Marije Sklodovske Kiri. *Acta Med Median* 2004;3:85-6.
3. Körbler J. Maria Sklodowska Curie. *Medicinska enciklopedija*. Zagreb: Leksikografski zavod FNRJ; 1958.
4. Dimić G, Ilić D, Tomić J. *Fizika*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1975.
5. Babić RR. Marija Sklodovska Kiri (1867-1934): doprinos razvoju ratne radiologije. *Acta Med Median* 2010;49(1):70-2.
6. Mandić Lj, Korolija J, Danilović D. *Hemija*. Beograd: Zavod za udžbenike; 2009.
7. Hebrang A, Petrović F. *Radijacija i zaštita u medicinskoj dijagnostici*. Beograd/Zagreb: Medicinska knjiga; 1987.
8. Pajun D, Polak V, Simonović S, Stefanović M. *Radijacija: doze, posledice, rizici*. Beograd: Nolit; 1986.
9. Babić RR. Tesla o X-tracima. *Vojnosanit Pregl* 2006;63(11): 979-82.
10. Matić M. *Teslino proročanstvo*. Beograd: No limit books – Bata; 2001.
11. Babić RR. Povodom 155 godina od rođenja Mihajla Idivorskog Pupina. *Vojnosanit Pregl* 2009;66(5):407-10.
12. Borota R. Povodom naučnog skupa “Prošlost, sadašnjost i budućnost nuklearne medicine.” *Med Pregl* 2008;61(9-10):543-4.

### Summary

Marie Curie, née Maria Skłodowska, was born on November 7, 1867 in Warsaw (Poland). She suffered from leukaemia and died on June 4, 1934. She was buried with full honours at Pantheon. Marie Curie and her husband Pierre Curie discovered the radioactive elements Polonium ( ${}_{84}\text{Po}^{210}$ ), Thorium ( ${}_{90}\text{Th}^{232}$ ) and Radium ( ${}_{88}\text{Ra}^{226}$ ). Marie Curie introduced the term radioactivity into science. She was the first woman who got Ph.D. in France, the first woman professor at Sorbonne, Paris and Medical Academy. Of all the women who have ever won the Nobel Prize, Marie Curie was

the only who received it twice. During World War I Marie Curie designed a mobile x-ray room "radiologic car". Marie Curie had an x-ray machine installed into a car and demonstrated how to use its dynamo for electric power production necessary for the x-ray machine to work. She had 20 cars with moving radiological lab made and trained 150 people to work on them. She brought something radically new into military medicine - mobile x-ray diagnostics. With the discovery of radioactive elements a new medical branch, radiotherapy, was developed.

**Key words:** History, 19th Century; Anemia, Pernicious + history; Radioactivity; Radiation; Physics; Polonium; Nobel Prize

Rad je primljen 12. IV 2010.

Prihvaćen za štampu 21. IV 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:3-4:229-233.

Zavod za hitnu medicinsku pomoć, Kragujevac

Istorija medicine  
*History of medicine*  
UDK 615.816/.817(091)**KARDIOPULMONALNA REANIMACIJA KROZ VEKOVE***CARDIOPULMONARY RESUSCITATION THROUGH CENTURIES*

Vladimir GAJIĆ

**Sažetak** – Mnoge rane civilizacije ostavile su svedočanstvo o prohujalim vremenima, pa i o reanimaciji. Neki su to radili uspešnije, neki manje uspešno, međutim svima je bila zajednička težnja da se unesrećenom pomogne i da se vrati među žive. Prve verodostojne tragove o reanimaciji nalazimo u Bibliji, Starom zavetu, gde se vrlo realistično opisuje jedna kardiopulmonalna reanimacija deteta. Srednjovekovni naučnici Paracelsus i Vesalius opisuju prve pokušaje reanimacije pacijenata u petnaestom i šesnaestom veku. Oni su uspešno primenili metode ventilacije pacijenata uduvavanjem vazduha u usta uz pomoć kovačkog meha. Prva defibrilacija zabeležena je u osamnaestom veku u Engleskoj, koju je obavio član jednog dobrovoljačkog društva. S razvojem tehnike i mehanike uvode se i prve preteče današnjih respiratora u devetnaestom veku. Doba savremene kardiopulmonalne reanimacije nastaje sredinom dvadesetog veka, kada dr Piter Safar uvodi kombinaciju veštačke ventilacije i srčane masaže kao standarde za izvođenje reanimacije. Doktor Reding uvodi adrenalin, a dr Kuvenhoven defibrilaciju, čime započinje sprovođenje mera više životne potpore koji se uz manja unapređenja održao do danas.

**Ključne reči:** Istorija medicine; Kardiopulmonalna resuscitacija; Pulmonalna ventilacija; Masaža srca; Defibrilatori; Adrenalin

**Prapočeci**

Reč reanimacija je izvedena od latinske reči *anima*, što znači duša, pa bi reanimacija bukvalno značila *vraćanje duše*. Rane civilizacije, od sumerske, preko egipatske, pa sve do helenske opisivale su razne vrste pomoći i samopomoći. Neke su bile manje ili više uspešne i zasnivale su se uglavnom na tadašnjim verovanjima i znanjima. Međutim prvi opis reanimacije koji se može smatrati važećim i najsličnijim današnjoj kardiopulmonalnoj reanimaciji, nalazi se u Bibliji, Starom zavetu, Drugoj knjizi o carevima:

„4.32. I Jelisije uđe u kuću i gle dete mrtvo leži na njegovoj postelji.

4.33. I ušav zatvori se s detetom i pomoli se Gospodu.

4.34. Potom stade na postelju i leže na dete, metnuvši usta svoja na usta detetu, i oči svoje na oči njegove, i dlanove svoje na njegove dlanove, i pruži se nad njim, te se zagreja telo detetu.

4.35. Potom usta i pređe po kući jednom tamo i jednom amo, potom otide opet i pruži se nad detetom. I kihnu dete sedam puta i otvori dete oči svoje.”

Sličan opis reanimacije nalazimo i u Starom zavetu, Prvoj knjizi o carevima, Poglavlje 17. U rana vremena postojale su razne pretpostavke, a jedna od njih bila je da se život završava hlađenjem tela, pa je telo posipano pepelom ili je polivano vreloom vodom kako bi se zagrijalo i time vratilo u život. Osim toga korišćene su i neke surove metode kako bi se umirući „vratilo u život”, kao što su vrištanje na uvo, šibanje, batinanje, a neka plemena američkih Indijanaca uvlačila su zapaljane cigare u prirodne otvore pokojnika ne bi li ga povratili. Dugo vremena nije bilo nekih pomaka na ovom polju. Prvi značajniji pomak napravio je Paracelsus. On (Phillippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim 1493-1541), alhemičar i verovatno najveći doktor svoje-

ga vremena, probao je reanimaciju na leševima koristeći kovački meh. Do toga je došao čitajući stare arapske medicinske zapise Avicene i njegovih sledbenika [1].

Njegov savremenik, Vesalius (Andreas Vesalius 1514-1564), otac moderne anatomije, tada piše o uspešnom korišćenju kovačkog meha za oživljavanje prethodno ugušenih pasa. Osim toga, ovu metodu uduvavanja vazduha koristile su i babice za oživljavanje novorođenčadi [2]. Godine 1740. Francuska akademija nauka preporučuje ovu metodu za oživljavanje utopljenika (**Slika 1**). Ova metoda vremenom dobija sve više pobornika pa je 1670. godine, Džon Majou (John Mayow) demonstrirao da vazduh uvučen u pluća uvećava torakalnu šupljinu. On je napravio model koristeći mehove u koje je usađen mokraćni mehur. Širenje mehova uzrokuje da vazduh uđe u mehur i pritiskom na mehove vazduh se izbacuje iz mehura. Ovo je bio prvi put prikazan princip veštačke ventilacije nazvan „spoljašnja ventilacija negativnim pritiskom” koja je vodila pronalasku čeličnih pluća i drugih modela savremenih respiratora. Posle toga, čitavih 100 godina, nije bilo nekih većih otkrića. Tek je 1744. godine Tosah (Tossach) uspešno primenio tehniku usta na usta za oživljavanje utopljenika, a prvu uspešnu reanimaciju izveo je na rudaru koji je stradao u eksploziji mine u rudniku. Ali dolaskom doba puritanizma, ta tehnika se polako napušta ustupajući mesto nekim, nažalost, manje uspešnim tehnikama [3].

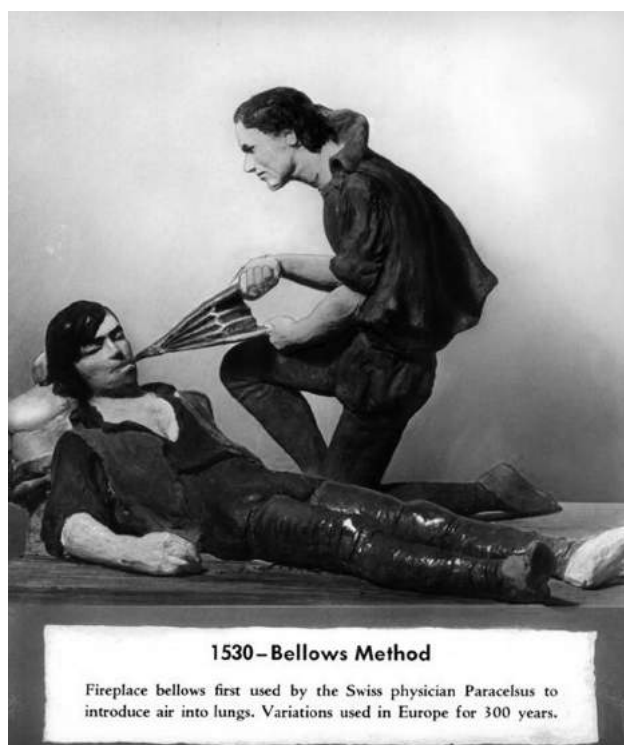
**Doba stvarnog napretka**

U vreme renesanse, a naročito u vreme baroka, bilo je moderno razmišljati i baviti se postupcima oživljavanja. O jednom takvom postupku govori ovaj citat iz državne publikacije izdate 1766. godine u Cirihi:

„Iskustvo je pokazalo da davljenici koji su proglašeni mrtvim i proveli neko vreme ispod vode, mogli su da budu oživljeni nekim pravilnim manevrima. Ovi primeri ukazuju da život davljenika nije potpuno ugašen, te postoji nada da se mogu spasti od smrti, ako se brzo izvade iz vode i hitno se primene mere pomoći.”

Zahvaljujem svojim pobratimima dr Draganu Milojeviću, dr Aleksandru Raškoviću i dr Bojanu Jovanoviću na pomoći i podršci.

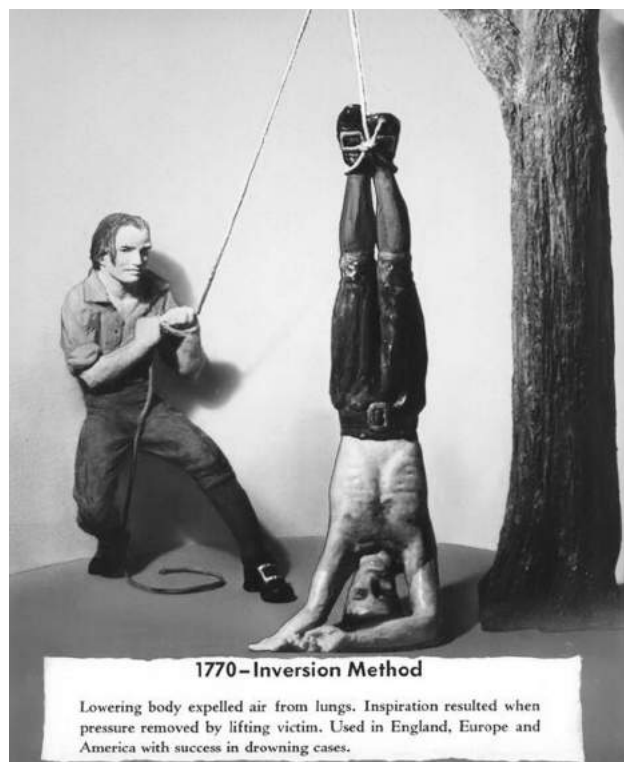
Adresa autora: Dr Vladimir Gajić, Zavod za hitnu medicinsku pomoć, 34000 Kragujevac, Zmaj Jovina 32, E-mail: drgaja@sbb.rs



Slika 1. Metoda kovačkim mehom

Fig. 1. Bellows method

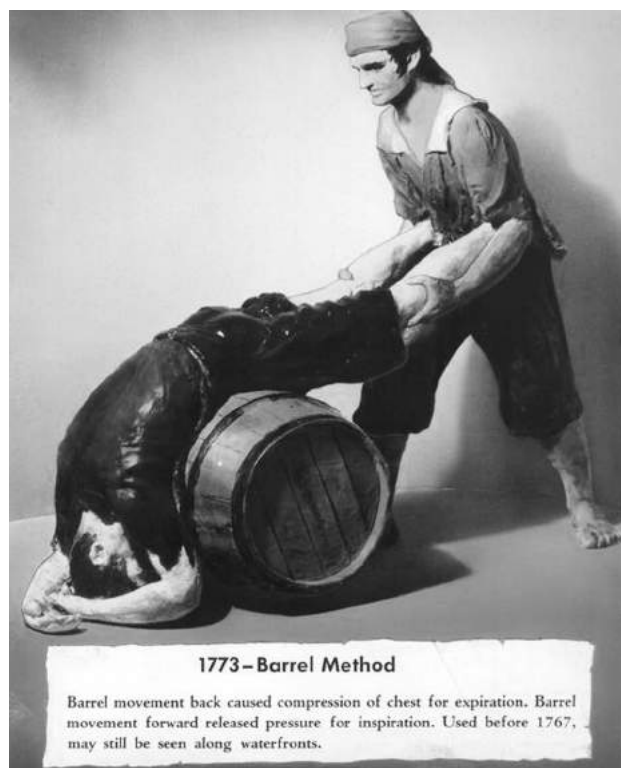
Slike preuzete sa/ *Figures taken from:* [www.texasonsitecpr.com/History.html](http://www.texasonsitecpr.com/History.html) i [www.lifesaving.com/issues/articles/10evolution.html](http://www.lifesaving.com/issues/articles/10evolution.html)



Slika 2. Inverzna metoda

Fig. 2. Inversion method

Osim toga 1770. godine opisana je inverzna metoda koja se zasnivala na tehnici koja je korišćena u Starom Egiptu pre 3 500 godina kada je pacijent vezivan za noge i podizan uvis naglavačke, pa mu je pritiskan grudni koš, čime se ostvarivao ekspirijum, a oslobađanjem od pritiska dolazilo je do pasivnog inspirijuma (Slika 2). Od 1773. u reanimaciju se uvodi veliko vinsko bure, kada pacijent leži preko bureta, a reanimator povlačenjem za noge prevlači nesrećenog napred i nazad preko bureta izazivajući kompresiju grudnog koša i ekspirijum, a zatim pasivni inspirijum (Slika 3) [3].



Slika 3. Metoda sa buretom

Fig. 3. Barrel method

Ovo vreme predstavlja i prvu značajniju stepenicu u otkrivanju preteča savremenih metoda oživljavanja pacijenata, pa lekari Vilijam Hejs (William Hawes 1736-1808) i Tomas Kogan (Thomas Cogan 1736-1818), osnivaju 1774. godine, u Londonu, društvo volontera pod nazivom „Društvo za oživljavanje davljenika” [4]. Oni su tada postavili 5 načela za rad društva:

Objavljivanje informacije o tome kako spasavati davljenike;

Plaćanje dve gvineje svakome ko pokuša spasavanje u području Vestminstera u Londonu;

Plaćanje četiri gvineje svakome ko uspešno vrati nekoga u život;

Plaćanje jedne gvineje svakom, često vlasniku krčme – paba, ako dopusti da se spasavanje odvija u njegovoj kući;

Opremanje dobrovoljnih medicinskih pomoćnika nekom opremom za spasavanje života.



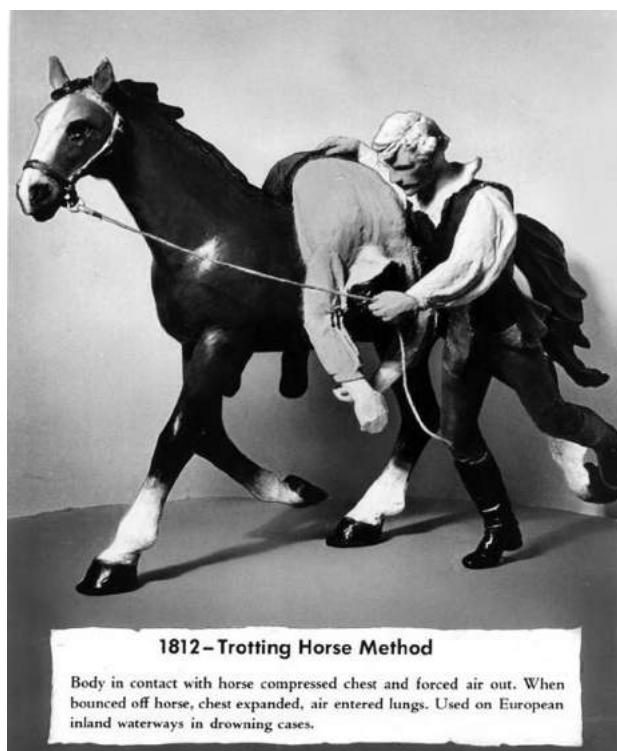
Dovoljno je napomenuti da je jedna gvineja vredela oko današnjih 77 £ sterlinga ili oko 100 €. Tri meseca po osnivanju društva jedan od članova, apotekar po imenu Skvajers (Squires) pozvan je da pruži pomoć trogodišnjem detetu (Catherine Sophie Greenhill) koje je palo sa sprata i proglašeno je mrtvim. Tokom dvadesetak minuta dao je nekoliko elektrošokova sa portabl električnim generatorom koji je poneo sa sobom i detetu se povratilo disanje i puls pa se dete potpuno oporavilo. To je verovatno prva zabeležena defibrilacija modernog doba [4,5].

Tako ovo društvo prerasta u „Kraljevsko humano društvo”, a 1788. godine Čarslu Kitu (Charles Keith), članu ovog društva, dodeljena je srebrna medalja časti koji je u to vreme reanimirao uduvavanjem vazduha kovačkim mehonom, a pri tome je intubirao pacijente raznim cevčicama. I ne samo to, takođe je razvio posebnu električnu mašinu, preteču današnjih modernih defibrilatora [5]. „Kraljevsko humano društvo” (Royal Humane Society) 1782. godine, podržalo je primenu mehova kao najbolji način za inflaciju vazduha kod veštačkog disanja. Ovaj metod je široko podržan po celoj Evropi preko 40 godina dok ga Francuz Leroy (Leroy) nije 1829. godine kritikovao zbog nedostatka kontrole prilikom korišćenja mehova i preporučivao je tip mehova koji može biti primenjen na različite pacijente, zavisno od visine i težine. Kao rezultat kritike, mehovi su izgubili podršku i postepeno su bili izbačeni, pri čemu su se lekari vratili nekim ranijim metodama. To je rezultiralo stagnacijom na polju veštačke ventilacije. A 1832. godine, dr Džon Delzil (John Dalziel) iz Škotske razvio je kutiju za ventilaciju utopljenih mornara. Četvrt veka kasnije, 1856. godine u svome delu „Asfiksija, njena racionalnost i njen lek” (*Asphyxia, its rationale and its remedy*) Maršal Hol (Marshall Hall 1790–1857) uvodi metodu okretanja unesrećenog sa stomaka na stranu 16 puta u minuti, što je takođe dovodilo do naizmeničnih kompresija i dekompresija grudnog koša. Osim toga, on je istakao da je potrebno žrtvi izvaditi jezik iz usta i pominjje disajni put i veštačko disanje kao obavezne stepenice kardiopulmonalne reanimacije [6].

Tokom ranih dana Francuske buržoaske revolucije, 8.5.1794. godine pogubljen je hemičar Antoan Lavoazije, naučnik koji je otkrio kiseonik. Svojim saradnicima je rekao da će što duže treptati očima pošto mu sečivo giljotine bude odrubilo glavu. Treptao je čitavih 15 sekundi! (i time dokazao da mozak ne može da radi bez kiseonika).

Od 1812. godine u timove za spasavanje davljenika na plažama uvode se konji. Žrtva izvučena iz vode se prebacuje preko sedla, a konj goni da trči, pa je truckanje konja dovodilo do naizmenične kompresije i relaksacije grudnog koša (Slika 4) [7].

A 1775. godine Abilgard (Peter Christian Abildgaard) eksperimentisao je na kokošima prekidajući im život jednim električnim impulsom, da bi ih potom vraćao u život elektrošokom izvršenim na sredogruđu. Godine 1849. Ludvig (Frederick Ludwig) i Hofa (Albert Hoffa) demonstrirali su mogućnost da jedan električni impuls može izazvati fibrilaciju srca. Dr Voale E. J. (Wuillez E. J.) 1876. godine dizajnirao je preteču čelič-



Slika 4. Metod kasajućeg konja

Fig. 4. Trotting horse method

nih pluća, koja je usavršio dr Drinker pola veka kasnije. Kenig (Koenig) je opisao uspešno oživljavanje posle primene kompresija zatvorenog grudnog koša 1885. godine. Veliki američki pronalazač Aleksandar Grejem Bel (Alexander Graham Bell) osamdesetih godina devetnaestog veka, čak je sagrađio test-verziju „vakuum jakne” koja je radila sa ručno-operišućim mehovima koji su mnogo nalik kasnijim čeličnim plućima. Razvoj veštačke ventilacije nastavlja se godine 1889, kada je dr Do (O.W. Doe) izvestio Ginekološko društvo Bostona o razvoju dečje reanimacione kutije izuma dr Egon Brauna iz Beča. Ova rana forma veštačkog respiratora omogućavala je životno spasavajuću veštačku ventilaciju [8].

### Moderno doba

Nov, značajniji pomak nastaje 1888. godine, kada klinički doktor Mak Vilijam (Mac William) konstatuje da naprasna srčana smrt može da nastane usled srčane fibrilacije. Godine 1892. se u Francuskoj uvodi ritmično izvlačenje i uvlačenje jezika iz usne duplje kod pacijenta sa srčanim zastojem [7]. Vođeni izveštajima Tafijeja (Tuffier) i Haliona (Hallion) 1898. godine vodeća tehnika oživljavanja postaje masaža na otvorenom grudnom košu. Profesori Prevost (Jean-Louis Prevost) i Bateli (Frederic Batelli) 1899. godine izveštavaju o prekidanju ventrikularne fibrilacije na otvorenom srcu psa primenom naizmenične struje. Početkom dvadesetog veka Krile (Crile) je opisao sračanu masažu na otvorenom i zatvorenom grudnom košu. On je istakao važ-

nost adekvatne koronarne perfuzije i vrednost epinefrina u reanimaciji. Time je srčana masaža ušla na velika vrata i postala sastavni deo kardiopulmonalne reanimacije.

Skoro istovremeno, 1926. godine Rudolf Ajzenmenger (Rudolf Eisenmenger) u Evropi i 1927. godine dr Drinker (Cecil K. Drinker) u Americi proizveli su aparat za veštačku ventilaciju. Ajzenmengerova mašina zvala se „biomotor za kompresiju/dekompresiju”, a Drinkerova „čelična pluća” (Slika 5). Ova dva vrsna naučnika prokročila su put savremenoj veštačkoj ventilaciji i svako na svoj način, pružili su ogroman doprinos nauci s obe strane Atlantika [9,10].



Slika 5. Eisenmengerov respirator  
Fig. 5. Eisenmenger respirator

Interesovanje za ventrikularnu fibrilaciju poraslo je tokom prve polovine XX veka zbog povećane upotrebe električne energije. Visoka smrtnost među električarima naterala je Kona Edisona (Con Edison) da podrži razvoj električnog defibrilatora pronalazača Hukera (Hooker), Kuvenhovea (William Bennett Kouwenhoven) i Lengvortija (Langworthy) u bolnici „Džons Hopkins” (Johns Hopkins) u Baltimoru. Tako, 1932. godine, dr Kuvehoven, razvija uređaj, preteču današnjih defibrilatora, koji je mogao da izazove srčanu defibrilaciju, električnim udarom [11]. Tako se on može smatrati ocem modernih defibrilatora. A 1947. godine, u Klivlendu (Ohajo), hirurg Klod Bek (Claude Beck) izveo je prvu uspešnu defibrilaciju na ljudskom srcu [12].

Vrtoglavi uspon kardiopulmonalna reanimacija doživljava sredinom XX veka radovima dr Ilama (James Otis Elam) i dr Safara (Peter Saffar) koji 1954. godine lansiraju ventiliranje ekspiratornim vazduhom, dr Cola (Paul Maurice Zoll) koji 1956. godine uvodi spoljašnju električnu defibrilaciju srca, Kuvenhovea 1960. godine (spoljašnja srčana masaža), Redinga (Redding) i Pirsona (Pearson) 1963. godine (uvode adrenalin u reanimaciju), dok je ključnu ulogu odigrao anesteziolog dr Piter Safar (1924-2003) (Slika 6) koji je 1961. godine uveo kombinovanje ventilacije pod pozitivnim pritiskom sa spoljašnjom srčanom masažom [14,15]. Tako su 1954. godine



Slika 6. Dr Piter Safar (1924-2003)  
Fig. 6. Peter Safar PHD (1924-2003)

Kuvenhoven i Milnor defibrilirali psa kroz zatvoreni grudni koš sa defibrilatorom na baterije. Nastavak uspona defibrilacije nastao je 1961. godine kada su Aleksander (Alexander), Klajger (Kleiger) i Loun (Lown) prvi opisali upotrebu električne struje za konverziju ventrikularne tahikardije (VT) [14,23]. Već 1967. godine, u Belfastu Pantridž (Pantridge) i Gede (Geddes) objavili su značajan porast vanhospitalnog preživljavanja pacijenata sa srčanim zastojem, uvođenjem mobilne koronarne jedinice opremljene defibrilatorom na baterije. Kasnih šezdesetih dr Mirovski (Micheal Mirowski) započeo je rad sa implantabilnim defibrilatorima. U Portlandu (Oregon) je 1969. godine paramedik izveo prvu defibrilaciju, pri čemu nije bilo lekara u blizini. Sedamdesetih godina dvadesetog veka dr Safar i njegovi saradnici inicirali su istraživanja cerebralne reanimacije kod srčanog zastoja (spuštanjem temperature), a 1979. godine dr Safar osniva Internacionalni centar za istraživanje resuscitacije (International Resuscitation Research Center) u Pitsburgu [18,19,22].

Od 1974. do 1980. doktori Daiak (Arch Diack), Rulmen (Robert Rullman) i Velborn (W. Stanley Welborn) razvili su prototip automatskog eksternog defibrilatora, a 1980. godine pojavljuje se i prototip vodiča srčanog ritma (pace-maker). Jedna od poslednjih stepenica u nizu, 1973. godine na međunarodnoj konferenciji u Vašingtonu Američko kardiloško udruženje (American Heart Association) ovlašćeno je da standardizuje mere

osnovne životne potpore (*basic life support – BLS*) i više životne potpore (*advanced life support – ALS*). Tako su 1974. godine publikovani prvi standardi CPR (*Standards for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiac Care*). Do dana današnjeg osnova tih standarda se nije mnogo promenila, mađa se na svakih 3 do 5 godina na međunarodnom nivou usklađuju sa najnovijim saznanjima iz ove oblasti. U Americi to radi Američko kardiološko udruženje (*American Heart Association*), a u Evropi Evropski savet za reanimaciju (*European Resuscitation Council*). Obe organizacije su novembra 2005. godine objavile najnovije preporuke iz oblasti CPR, sa napomenom da se ove sugestije što

pre ugrade u nacionalne vodiče kako bi se pacijentima što adekvatnije pomoglo. Ono što je vinulo reanimaciju „u nebesa” jeste potez američke kompanije *United Airlines*, koja je 1999. godine, prvi put postavila automatske defibrilatore u svojim avionima tipa boing 747.

Postupci reanimacije i dalje se razvijaju. Iako je bilo puno lutanja i traženja, pogrešnih i pravilnih postupaka, mnoge generacije lekara ostavljale su neizbrisiv trag iza sebe, krčeći put sve modernijim načinima oživljavanja pacijenata. Ovde smo pokušali da pomenemo one najvažnije, koji su dali ključni značaj veštačkoj ventilaciji ili masaži srca. Oni će ostati upamćeni po svojim delima.

### Literatura

1. Conner CD. A peoples history of science: miners, midwives and low mechanics. New York: Nation Books; 2005. p. 306.
2. Porter R. Vesalius: The biographical dictionary of scientists. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1994.
3. Baker A. Artificial respiration, the history of an idea. *Med History*. 1971;15(4):336-51.
4. Cary RJ. A brief history of the methods of resuscitation of the apparently drowned. *John Hopkins Hosp Bull* 1918;270:243-51.
5. Safar P. History of cardiopulmonary-cerebral resuscitation. In: Kaye W, Bircher N, eds. *Cardiopulmonary resuscitation*, New York: Churchill Livingstone; 1989. p. 1-53.
6. Elam JO. Rediscovery of expired air methods for emergency ventilation. In: Safar P, ed. *Advances in cardiopulmonary resuscitation*. New York: Springer Verlag; 1977. p. 263-5.
7. Karpovich PV. *Adventures in artificial respiration*. New York: Association Press; 1953.
8. Eisenberg M. The quest to reverse sudden death: a history of cardiopulmonary resuscitation. In: Paradis HH, Nowak RM, eds. *Cardiac arrest: the science and practice of resuscitation medicine*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 1-27.
9. Eisenberg M. *Life in the balance: emergency medicine and the quest to reverse sudden death*. New York: Oxford University Press; 1997.
10. Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG. Closed-chest cardiac massage. *JAMA*. 1960;173:94-7.
11. Beck CS, Pritchard WH, Feil HS. Ventricular fibrillation of long duration abolished by electric shock. *JAMA*. 1947;135: 985-6.
12. Greene N. Anesthesia and the development of surgery (1846-1896). *Anesth Analg* 1979;58(1):5-12.
13. Hammonds WD, Steinhaus SE, Crawford WL. Pioneer physician in anesthesia. *J Clin Anesth* 1993;5(5):163-7.
14. Safar P. On the history of modern resuscitation. *Crit Care Med*, 1996;24(2):S3-S11.
15. Elam JO, Elder JD. Artificial respiration by mouth-to-mask method. *N Engl J Med* 1954;250(18):749-54.
16. McIntyre J. History of Anesthesia: oropharyngeal and nasopharyngeal airways: I (1880-1995). *Can J Anaesth*. 1996;43 (6):629-35.
17. Safar P. From control of airway and breathing to cardiopulmonary-cerebral resuscitation. *Anesthesiology*. 2001;95(3):789-91.
18. Safar P, Elam JO. A comparison of the mouth-to-mouth and mouth-to-airway methods of artificial respiration with the chest-pressure arm-lift methods. *N Engl J Med* 1958;258(14):671- 7.
19. Waters RM. Artificial respiration: comparison of manual maneuvers. *Anesth Analg* 1936;15:151-4.
20. Waters R. Simple methods for performing artificial respiration. *JAMA*. 1943;123:559-61.
21. Safar P. From Vienna to Pittsburgh, for anesthesiology and acute medicine. 1st ed. In: Fink MK. *Careers in anesthesiology: an autobiographical memoir*. Park Ridge, IL: Wood Library Museum 2000.
22. Lown B. Cardioversion of arrhythmias I. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1964;33:863-8.

### Summary

#### *The Ancient Times*

Many early civilisations left testimonies about ancient times and resuscitation, as well. Some of them did it successfully and some of them did it less successfully; however, all of them wished to help a dying person and to bring him back to life. The first trustworthy note can be found in the Bible - Old Testament as a very realistic description of resuscitation of a child.

#### *The Middle Ages*

The medieval scientists, Paracelsus and Vesalius, described first successful resuscitation attempts in the 15<sup>th</sup> and 16<sup>th</sup> century. These two men successfully applied ventilation methods by air inflation with blacksmith bellows.

**Key words:** History of Medicine; Cardiopulmonary Resuscitation; Pulmonary Ventilation; Heart Massage; Defibrillators; Epinephrine

#### *The Modern Era*

The first defibrillation was recorded in the 18<sup>th</sup> century in England, which was conducted by one of the volunteer society members. With the development of mechanics and techniques, the first precursors of modern respirators were introduced in the 19<sup>th</sup> century. The age of modern cardiopulmonary resuscitation began in the middle of 20<sup>th</sup> century, when Dr Peter Safar brought in the combination of artificial ventilation and chest compressions as the standard for implementing resuscitation. Adrenalin and defibrillation were introduced into the resuscitation techniques by Dr Redding and Dr Kouwenhoven, respectively, thus beginning the advance life support administration, which has been applied, with minor changes, until today.

Rad je primljen 19. IV 2010.

Prihvaćen za štampu 22. IV 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:3-4:234-239.



## IN MEMORIAM *IN MEMORIAM*

---

### OPROŠTAJ OD PROF. DR MILOŠA TASIĆA



### Prof. dr MILOŠ TASIĆ 1941–2010.

#### Profesionalna biografija

Prof. dr Miloš Tasić, prvi diplomirani student Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, preminuo je 19. 03. 2010. godine. Rođen je 11. 12. 1941. godine u Ključu kod Valjeva u učiteljskoj porodici. Studije medicine okončao je 17.09.1965. godine. Specijalistički ispit iz sudske medicine položio je 1972. godine. Doktorsku disertaciju odbranio je 1973. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Novom Sadu. Svoj radni vek 1965-2007. godine proveo je u današnjem Centru za sudsku medicinu, toksikologiju i molekularnu genetiku Kliničkog centra Vojvodine, na čijem je čelu, u zvanju upravnika, bio od 1977. godine do penzionisanja 2007. godine. Za vreme njegovog rukovođenja, Centar je imao izrazito uspešan materijalni i kadrovski razvoj. Pored standardnih obdukcionijskih tehnika i klasične mikroskopije, uvedene su interferenskokontrastna i polarizaciona mikroskopija, laserska skening densitometrija, kompjuterizovane analitičke metode; spektrofotometrija, gasna hromatografija (GC), gasna hromatografija – masena spektrometrija (GC-MS), gasna hromatografija – infracrvena spektroskopija sa Fourierovom transformacijom (GC-FTIR), tečna hromatografija visoke performanse (HPLC), forenzičke analize nuklearne DNK i mikrosatelitskih markera Y hromozoma, klinička PCR dijagnostika za ispitivanje postojanja mutacija povezanih sa naslednom trombofilijom, emfizemom pluća i poremećajima bele krvne loze, a obezbeđene su materijalne i kadrovske pretpostavke za forenzičku analizu kontrolnih regija mitohondrijske DNK, koja je uvedena u rad 2009. godine. Pored toga, instaliran je softver za automatsku obradu podataka, a labo-

ratorija za DNK analize licencirana je 2004. godine kod Udruženja genetičkih laboratorija Evropske zajednice (GEDNAP).

Bio je član Poslovnog odbora za razvoj, a potom i direktor Instituta medicinskih službi Kliničkog centra.

Nastavnoobrazovni proces započeo je kao student demonstrator na predmetu Patološka anatomija, a kasnije je prošao sve akademske etape na predmetu Sudska medicina. Izvršio je reorganizaciju nastave po principu edukativnog rada u malim grupama i obezbedio aktuelna audio-vizuelna sredstva za izvođenje nastave. Osim neposredne nastave za studente opšte medicine, učestvovao je u nastavi za studente stomatologije i Pravnog fakulteta. Bio je mentor u izradi većeg broja magistarskih radova i deset doktorskih disertacija, odbranih na univerzitetima u Novom Sadu, Beogradu, Prištini i Tuzli.

Samaostalno i kao koautor objavio je više od 170 stručnih i naučnih publikacija. Njegova doktorska disertacija „Biolška optimalnost likvorskog sistema u neurotraumi” predstavlja multidisciplinarnu analizu mehaničke kranio-cerebralne traume. Bio je učesnik nekoliko višegodišnjih naučnih projekata – više puta nosilac naučnoistraživačkih tema, učestvovao je na brojnim domaćim i inostranim naučnim skupovima, bio je član Udruženja za sudsku medicinu Jugoslavije, Srpskog lekarskog društva – Društva lekara Vojvodine, Internacionalne akademije za sudsku medicinu i Američke akademije za forenzične nauke. Svoj celokupni stručni i naučni rad krunisao je sa saradnicima 2006. godine kapitalnim delom „Sudska medicina”.



### Nagrade i priznanja

Za svoj sveukupni rad dobio je više društvenih priznanja:

- Oktobarsku nagradu grada Novog Sada za stvaralački rad u oblasti sudske medicine 1983. godine;
- Plaketu Medicinskog fakulteta u Novom Sadu povodom dvadesetogodišnjice Fakulteta za doprinos razvoju zdravstvenog, nastavnog i naučno-istraživačkog rada 1985. godine;
- Orden rada sa zlatnim vencem ukazom Predsedništva SFRJ 1986. godine;
- Plaketu bezbednosti Saveta bezbednosti Izvršnog veća SFRJ 1990. godine;
- Zahvalnicu VMA Beograd za saradnju i doprinos razvoju VMA 1992. godine;
- Povelju Kliničkog centra Novi Sad za izuzetan doprinos i zasluge u razvoju Kliničkog centra Novi Sad.

### Oproštajna reč Dekana

Na komemorativnoj sednici, održanoj 23. 03. 2010. godine, dekan prof. dr Nikola Grujić, između ostalog, istakao je da je Miloš Tasić bio prvi diplomirani student Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, perjanica i barjaktar svoje generacije i da je pravi predstavnik naše škole.

„U godini kada slavimao 50 godina Fakulteta, sklon sam da poverujem da ljudi, kakav je bio prof. dr Miloš Tasić, odlaze tek kada zaokruže svoju misiju. Svoj radni vek proveo je kreirajući pravac razvoja novosadske sudske medicine. Tasić je otišao, a na Sudskoj medicini ostali su „Tasići”, koji su koračali njegovim stopama. Njegovo delo je ogromno, on se duboko ugradio u temelje našeg fakulteta i Pokrajinske bolnice. Kao fiziolog znam da je Miloš pod uticajem profesora Sabovljeva, inače jednog od osnivača fiziologije na našem fakultetu, bio oduševljen fiziologijom. Ne znam šta je prelomilo da se opredeli za sudsku medicinu, ali sada znam šta je sudska medicina dobila i nikada neću saznati šta je fiziologija time izgubila.

Prof. dr Miloš Tasić je bio dobronameran, duhovit, pun znanja i spreman da pomogne. Disproporcija između krhkog tela i gigantskog duha iznenadila bi svakog ko bi sa njim prvi put stupio u kontakt. Britak jezik i oštar um jednostavno bili su njegova

osnovna karakteristika. Miloš je za života učinio mnogo više od onoga što se može uraditi u tako ograničenom vremenskom intervalu. Ko to uspe taj nikada ne odlazi. Njegaš bi na ovo rekao: Blago onom ko dovijek živi imao se rašta i roditi”.

### Oproštajna reč saradnika

Davne 1965. godine, 18. septembra, u listu „Dnevnik”, u članku „Mali praznik Medicinskog fakulteta – Prvi lekar”, između ostalog, navedeno je: „Miloš Tasić završio studije medicine za pet godina sa devetkama i desetakama. Iako još nije navršio 24 godine, on je prvi student koji je diplomirao na novosadskom Medicinskom fakultetu. Presrećan i nasmejan žurio je da ovu radosnu vest saopšti svojoj supruzi, koja će takođe uskoro postati lekar. Miloš Tasić proslavio je kraj studija nekoliko dana posle proslave petogodišnjice rada Medicinskog fakulteta”.

Profesor dr Miloš Tasić je bio britka sablja, znao je da zamahne i levo i desno, retko je sekao, a kada je sekao – sekao je pravedno, uvek u korist istine i dobrobiti institucije u kojoj je radio. Bio je neobičajeno duhovit, u razgovoru je znao doskočiti, ostavljajući sagovornika zbunjenog i u neverici, što je po pravilu pratio smehom do suza, izazvajući smeh prisutnih, pa čak i sagovornika. Miloš Tasić je znao sve slabosti i vrline svojih saradnika, nikada nije zloupotrebio njihove slabosti, a vrline je nastojao da podigne do nivoa mogućeg. Neizmerno je voleo svoju suprugu Mariju i sina Vladimira, voleo je sudsku medicinu i pesme Cigana. Na zidu radnog kabineta držao je Kaporov portret Mike Antića.

Prof. dr Miloš Tasić svoj radni vek je posvetio instituciji u kojoj je radio, ostavljajući svojim saradnicima, generacijama koje dolaze i Fakultetu vrednosti dostojne poštovanja. Sa svojim saradnicima radni vek krunisao je kapitalnim delom „Sudska medicina”. U Centru za sudsku medicinu mi smo poštovali i poštovaćemo ličnost i delo profesora Miloša Tasića. Od Miloša se moglo učiti i naučiti.

Neka naš učitelj Miloš Tasić počiva u miru i neka mu je večna slava!

*Centar za sudsku medicinu, toksikologiju  
i molekularnu genetiku KC Vojvodine*

## POZIV SARADNICIMA

Pozivamo Vas da se pretplatite na časopis „Medicinski pregled”. Podsećamo Vas da je pretplata **OBAVEZNA** za sve saradnike časopisa, odnosno za sve one koji žele objavljivati svoje radove.

Molimo Vas da, ukoliko ste zainteresovani, a niste to do sada učinili, uplatite pretplatu za 2010. godinu u iznosu od **3.000,00 dinara (sa uračunatim PDV-om)** za članove sa teritorije Srbije, odnosno **4.000,00 dinara (sa uračunatim PDV-om)** za članove van teritorije Srbije uplatite direktno u Blagajni Društva lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva svakog radnog dana, ili na račun: **340-1861-70 ili 115-13858-06** s naznakom „Pretplata na časopis Medicinski pregled za 2010.” Ujedno Vas molimo da popunite donji formular i dostavite ga lično ili na adresu:

**Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva  
Za ČASOPIS „MEDICINSKI PREGLED”  
21000 NOVI SAD  
Vase Stajića 9**

### *PRETPLATNIK ČASOPISA „MEDICINSKI PREGLED”*

Ime, prezime i titula	
Adresa na poslu	
Adresa kod kuće	
Kontakt telefon	
Mobilni, E-mail adresa:	

---

*Popuniti štampanim slovima*

## UPUTSTVO SARADNICIMA

Časopis „Medicinski pregled” objavljuje radove iz različitih oblasti biomedicine, koji su namenjeni širim lekarskim krugovima. Radovi se objavljuju na srpskom jeziku sa proširenim engleskim sažetkom i priložima na srpskom i engleskom jeziku, a odabrani radovi objavljuju se u celini na engleskom jeziku sa sažetkom na srpskom jeziku. Radovi van srpskog govornog područja objavljuju se na engleskom jeziku. Autori radova moraju da budu pretplatnici Časopisa. Časopis objavljuje sledeće kategorije radova:

### 1. Uvodnici (editorijali) – do 5 stranica

Sadrže mišljenje ili diskusiju o nekoj temi važnoj za Časopis. Uobičajeno ih piše jedan autor *po pozivu*.

### 2. Originalni naučni radovi – do 12 stranica

Sadrže rezultate sopstvenih originalnih naučnih istraživanja i njihova tumačenja. Originalni naučni radovi treba da sadrže podatke koji omogućavaju proveru dobijenih rezultata i reprodukciju istraživačkog postupka.

### 3. Pregledni članci – do 10 strana

Predstavljaju sažet, celovit i kritički pregled nekog problema na osnovu već publikovanog materijala koji se analizira i raspravlja, ilustrujući trenutno stanje u jednoj oblasti istraživanja. Radovi ovog tipa biće prihvaćeni samo ukoliko autori navođenjem najmanje 5 *autocitata* potvrde da su eksperti u oblasti o kojoj pišu.

### 4. Prethodna saopštenja – do 4 stranice

Sadrže naučne rezultate čiji karakter zahteva hitno objavljivanje, ali ne mora da omogući i ponavljanje iznetih rezultata. Donosi nove naučne podatke bez detaljnijeg obrazlaganja metodologije i rezultata. Sadrži sve delove originalnog naučnog rada u skraćenom obliku.

### 5. Stručni članci – do 10 stranica

Odnose se na proveru ili reprodukciju poznatih istraživanja i predstavljaju koristan materijal u širenju znanja i prilagođavanja izvornih istraživanja potrebama nauke i prakse.

### 6. Prikazi slučajeva – do 6 stranica

Obraduju *retku* kazuistiku iz prakse, važnu lekari-ma koji vode neposrednu brigu o bolesnicima i imaju karakter stručnih radova. Prikazi slučajeva ističu neobičajene karakteristike i tok neke bolesti, neočekivane reakcije na terapiju, primenu novih dijagnostičkih postupaka ili opisuju retko ili novo oboljenje.

### 7. Istorija medicine – do 10 stranica

Pišu se na poziv uredništva Medicinskog pregleda i obraduju podatke iz prošlosti sa ciljem održavanja kontinuiteta medicinske i zdravstvene kulture, a imaju karakter stručnih radova.

**8. Druge vrste publikacija** (feljtoni, prikazi knjiga, izvodi iz strane literature, izveštaji sa kongresa i stručnih sastanaka, saopštenja o radu pojedinih zdravstvenih ustanova, podružnica i sekcija, saopštenja Uredništva, pisma Uredništvu, novine u medicini, pitanja i odgovori, stručne i staleške vesti i *In memoriam*)

#### Priprema rukopisa

Kompletan rukopis, koji uključuje tekst rada, sve priloge i propratno pismo, potrebno je poslati:

– u elektronskoj formi na adresu **dlv@neobee.net**, kao i

– odštampana 2 primerka rukopisa na adresu:

**Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva (Medicinski pregled), Vase Stajića 9, 21000 Novi Sad.**

### Propratno pismo

– Mora da sadrži svedočanstvo autora da rad predstavlja originalno delo, kao i da nije objavljivan u drugim časopisima, niti se razmatra za objavljivanje u drugim časopisima.

– Potvrditi da svi autori ispunjavaju kriterijume za autorstvo nad radom, da su potpuno saglasni sa tekstom rada, kao i da ne postoji sukob interesa.

– Navesti u koju kategoriju spada rad koji se šalje (originalni naučni rad, pregledni članak, prethodno saopštenje, stručni članak, prikaz slučaja, istorija medicine).

### Rukopis

Za pisanje teksta koristiti *Microsoft Word for Windows*. Tekst treba otkucati koristeći font *Times New Roman*, na stranici formata A4, preredom od 1,5 (i u tabelama), sa marginama od 2,5 cm i veličinom slova od 12 pt. Rukopis treba da sadrži sledeće elemente:

**1. Naslovna strana.** Naslovna strana treba da sadrži kratak i jasan naslov rada, bez skraćenica, zatim kratki naslov (do 40 karaktera), puna imena i prezimena autora (najviše 6 autora) indeksirana brojkama koje odgovaraju onima kojim se u zaglavlju navode uz pun naziv i mesta ustanova u kojima autori rade. Na dnu ove stranice navesti titulu, punu adresu, e-mail i broj telefona ili faksa autora zaduženog za korespondenciju.

**2. Sažetak.** Sažetak treba da sadrži do 150 reči, bez skraćenica, sa preciznim prikazom problematike, ciljeva, metodologije, glavnih rezultata i zaključaka. U nastavku navesti do deset ključnih reči iz spiska medicinskih predmetnih naziva (*Medical Subjects Headings, MeSH*) Američke nacionalne medicinske biblioteke.

**3. Prošireni sažetak na engleskom jeziku.** Sažetak na engleskom jeziku treba da sadrži do 250 reči, sa izdvojenim celinama koje odgovaraju poglavljljima u radu (za originalne, stručne radove i prethodna saopštenja: Uvod, Materijal i Metode, Rezultati, Diskusija i Zaključak).

### 4. Tekst rada

– Tekst originalnih članaka mora da sadrži sledeće celine: Uvod (sa jasno definisanim ciljem rada), Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključak, spisak skraćenica (ukoliko su korišćene u tekstu) i eventualna zahvalnost autora onima koji su pomogli u istraživanju i izradi rada.

– Tekst prikaza slučaja treba da sadrži sledeće celine: Uvod (sa jasno definisanim ciljem rada), Prikaz slučaja, Diskusija i Zaključak.

– Tekst treba da bude napisan u duhu srpskog jezika, oslobođen suvišnih skraćenica, čija prva upotreba zahteva navođenje punog naziva. Skraćenice ne upotrebljavati u naslovu, sažetku i zaključku. Koristiti samo opšte prihvaćene skraćenice (npr. DNA, MRI, NMR, HIV,...). Spisak skraćenice koje se navode u radu, zajedno sa objašnjenjem njihovog značenja, dostaviti na poslednjoj stranici rukopisa.

– Koristiti mere metričkog sistema prema Internacionalnom sistemu mera (*International System Units – SI*). Temperaturu izražavati u Celzijusovim stepenima (°C), a pritisak u milimetrima živinog stuba (mmHg).

– Ne navoditi imena bolesnika, inicijale ili brojeve istorija bolesti.

**Uvod** sadrži precizno definisan problem kojim se bavi studija (njegova priroda i značaj), uz navođenje relevantne literature i sa jasno definisanim ciljem istraživanja i hipotezom.

**Materijal i metode** treba da sadrže podatke o načinu dizajniranja studije (prospektivna/retrospektivna, kriterijumi za uključivanje i isključivanje, trajanje, demografski podaci, dužina praćenja). Statističke metode koje se koriste treba da budu jasne i detaljno opisane.

**Rezultati** predstavljaju detaljan prikaz podataka dobijenih tokom studije. Sve tabele, grafikoni, sheme i slike moraju da budu citirani u tekstu, a njihova numeracija treba da odgovara redosledu pominjanja u tekstu.

**Diskusija** treba da bude koncizna i jasna, sa interpretacijom osnovnih nalaza studije u poređenju sa rezultatima relevantnih studija publikovanim u svetskoj i domaćoj literaturi. Navesti da li je hipoteza istraživanja potvrđena ili opovrgnuta. Izneti prednosti i ograničenja studije.

**Zaključak** u kratkim crtama mora da odbaci ili potvrdi pogled na problem koji je naveden u Uvodu. Zaključci treba da proizilaze samo iz vlastitih rezultata i da ih čvrsto podržavaju. Uzdržati se uopštenih i nepotrebnih zaključivanja. Zaključci u tekstu moraju suštinski odgovarati onima u Sažetku.

**5. Literatura.** Literatura se u tekstu označava arapskim brojevima u uglastim zagradama, prema redosledu pojavljivanja. Izbegavati veliki broj citata u tekstu. Za naslove koristiti skraćenice prema *Index Medicus*-u (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). U popisu citirane literature koristiti Vankuverska pravila koja precizno određuju redosled podataka i znake interpunkcije kojima se oni odvajaju, kako je u nastavku dato pojedinim primerima. Navode se svi autori, a ukoliko ih je preko šest, navesti prvih šest i dodati et al.

Članci u časopisima:

\* *Standardni članak*

Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2003;1:1435-42.

\* *Organizacija kao autor*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40(5):679-86.

\* *Nisu navedena imena autora*

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ* 2002;325(7357):184.

\* *Volumen sa suplementom*

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988;20 Suppl 5:75-8.

\* *Sveska sa suplementom*

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Pame SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4 Suppl):31S-37S.

\* *Sažetak u Časopisu*

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondii* [abstract]. *Clin Res* 1987;35:475A.

Knjige i druge monografije:

\* *Jedan ili više autora*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

\* *Urednik(ci) kao autor*

Danset J, Colombani J, eds. *Histocompatibility testing* 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973:12-8.

\* *Poglavlje u knjizi*

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders; 1974. p. 457-72.

\* *Rad u zborniku radova*

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA,

Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming*. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

\* *Disertacije i teze*

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans* [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Elektronski materijal

\* *Članak u Časopisu u elektronskoj formi*

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

\* *Monografije u elektronskoj formi*

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego:CMEA;1995.

\* *Kompjuterski dokument (file)*

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

**6. Prilozi (tabele, grafikoni, sheme i fotografije).**

*Dozvoljeno je najviše šest priloga!*

– Tabele, grafikoni, sheme i fotografije dostavljaju se kao posebni dokumenti, na posebnim stranicama.

– Tabele i grafikone pripremiti u formatu koji je kompatibilan sa programom *Microsoft Word for Windows*.

– Slike pripremiti u JPG, GIF TIFF, EPS i sl. formatu

– Svaki prilog numerisati arapskim brojevima, prema redosledu njihovog pojavljivanja u tekstu.

– Naslov, tekst u tabelama, grafikonima, shemama i legendama navesti na srpskom i na engleskom jeziku.

– Objasniti sve nestandardne skraćenice u fusnotama koristeći sledeće simbole: \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡, §§.

– U legendama mikrofotografija navesti korišćenu vrstu bojenja i uvećanje na mikroskopu. Mikrofotografije treba da sadrže merne skale.

– Ukoliko se koriste tabele, grafikoni, sheme ili fotografije koji su ranije već objavljeni, u naslovu navesti izvor i poslati potpisanu izjavu autora o saglasnosti za objavljivanje.

– Svi prilozi biće štampani u crno-belom tehnici. Ukoliko autori žele štampanje u boji potrebno je da snose troškove štampe.

**7. Dodatne obaveze**

Ukoliko autor i svi koautori nisu uplatili članarinu za Medicinski pregled, rad neće biti štampan. Radovi koji nisu napisani u skladu sa pravilima Medicinskog pregleda, neće biti razmatrani. Recenzija će biti obavljena najkasnije u roku od 6 nedelja od prijema rada. Uredništvo zadržava pravo da i pored pozitivne recenzije donese odluku o štampanju rada u skladu sa politikom Medicinskog pregleda. Za sva dodatna obaveštenja obratiti se tehničkom sekretaru:

**Društvo lekara Vojvodine**

**Vase Stajića 9**

**21000 Novi Sad**

**Tel. 021/521 096; 063/81 33 875**

**E-mail: [dlv@neobee.net](mailto:dlv@neobee.net)**



## INFORMATION FOR AUTHORS

**Medical review** publishes papers from various fields of biomedicine intended for broad circles of doctors. The papers are published in Serbian language with an expanded summary in English language and contributions both in Serbian and English language, and selected papers are published in English language at full length with the summary in Serbian language. Papers coming from non-Serbian speaking regions are published in English language. The authors of the papers have to be Medical Review subscribers.

This journal publishes the following types of articles: editorials, original studies, preliminary reports, review articles, professional articles, case reports, articles from history of medicine and other types of publications.

**1. Editorials** – up to 5 pages – convey opinions or discussions on a subject relevant for the journal. Editorials are commonly written by one author by invitation.

**2. Original studies** – up to 12 pages – present the authors' own investigations and their interpretations. They should contain data which could be the basis to check the obtained results and reproduce the investigative procedure.

**3. Review articles** – up to 10 pages – provide a condensed, comprehensive and critical review of a problem on the basis of the published material being analyzed and discussed, reflecting the current situation in one area of research. Papers of this type will be accepted for publication provided that the authors confirm their expertise in the relevant area by citing at least 5 auto-citations.

**4. Preliminary reports** – up to 4 pages – contain scientific results of significant importance requiring urgent publishing; however, it need not provide detailed description for repeating the obtained results. It presents new scientific data without a detailed explanation of methods and results. It contains all parts of an original study in an abridged form.

**5. Professional articles** – up to 10 pages – examine or reproduce previous investigation and represent a valuable source of knowledge and adaption of original investigations for the needs of current science and practise.

**6. Case reports** – up to 6 pages – deal with rare casuistry from practise important for doctors in direct charge of patients and are similar to professional articles. They emphasize unusual characteristics and course of a disease, unexpected reactions to a therapy, application of new diagnostic procedures and describe a rare or new disease.

**7. History of medicine** – up to 10 pages – Articles are written by invitation extended by the Editorial Board. They deal with data from history in order to maintain the continuity of medical and health culture. They have the character of professional articles.

**8. Other types of publications** – The journal also publishes feuilletons, book reviews, extracts from foreign literature, reports from congresses and professional meetings, communications on activities of certain medical institutions, branches and sections, announcements of the Editorial Board, letters to the Editorial Board, novelties in medicine, questions and answers, professional and vocational news and In memoriam.

### Preparation of the manuscript

The complete manuscript, including the text, all supplementary material and covering letter, is to be sent

– in electronic format to the address [dlv@neabee.net](mailto:dlv@neabee.net)

– the 2 printed copy to the address

**Drustvo lekara Vojvodine, Srpskog lekarskog društva (Medicinski pregled), Vase Stajića 9, 21000 Novi Sad**

### The covering letter:

– It must contain the proof given by the author that the paper represents an original work, that it has neither been previously published in other journals nor is under consideration to be published in other journals.

– It must confirm that all the authors meet criteria set for the authorship of the paper, that they agree completely with the text and that there is no conflict of interest.

– It must state the type of the paper submitted (an original study, a review article, a preliminary report, a professional article, a case report, history of medicine)

### The manuscript:

Use Microsoft Word for Windows to type the text. The text must be typed in font Times New Roman, page format A4, space 1.5 (for tables as well), borders of 2.5 cm and font size 12pt. The manuscript should contain the following elements:

**1. The title page.** The title page should contain a concise and clear title of the paper, without abbreviations, then a short title (up to 40 characters), full names and surnames of the authors (not more than 6) indexed by numbers corresponding to those given in the heading along with the full name and place of the institutions they work for. Contact information including the academic degree(s), full address, e-mail and number of phone or fax of the corresponding author (the author responsible for correspondence) are to be given at the bottom of this page.

**2. Summary.** The summary should contain up to 150 words, without abbreviations, with the precise review of problems, objectives, methods, important results and conclusions. It is to be followed by up to 10 Key Words from the list of Medical Subject Headings, MeSH of the American National Medical Library.

**3. The expanded summary in English language.** It should contain up to 250 words, be structured into paragraphs corresponding to those in the paper (for original studies, professional articles and preliminary reports it should have: introduction, material and methods, results, discussion and conclusion).

**4. The text of the paper.** The text of original studies must contain the following: introduction (with the clearly defined objective of the study), material and methods, results, discussion, conclusion, list of abbreviations (if used in the text) and not necessarily, the acknowledgment mentioning those who have helped in the investigation and preparation of the paper.

– The text of a case report should contain the following: introduction (with clearly defined objective of the study), case report, discussion and conclusion.

– The text should be written in the spirit of Serbian language, without unnecessary abbreviations, whose first mentioning must be explained by the full term they stand for. Abbreviations should not be used in the title, summary and conclusion. Only commonly accepted abbreviations (such as DNA, MRI, NMR, HIV...) should be used. The list of abbreviations used in the text, together with the explanation of their meaning, is to be submitted at the last page of the manuscript.

– All measurements should be reported in the metric system of the International System of Units – SI. Temperature should be expressed in Celsius degrees (°C) and pressure in mmHg.

– No names, initials or case history numbers should be given.

**Introduction** contains clearly defined problem dealt with in the study (its nature and importance), with

the relevant references and clearly defined objective of the investigation and hypothesis.

**Material and methods** should contain data on design of the study (prospective/retrospective, eligibility and exclusion criteria, duration, demographic data, follow-up period). Statistical methods applied should be clear and described in details.

**Results** give a detailed review of data obtained during the study. All tables, graphs, schemes and figures must be cited in the text and numbered consecutively in the order of their first citation in the text.

**Discussion** should be concise and clear, interpreting the basic findings of the study in comparison with the results of relevant studies published in international and national literature. It should be stated whether the hypothesis has been confirmed or denied. Merits and demerits of the study should be mentioned.

**Conclusion** must deny or confirm the attitude towards the problem mentioned in the introduction. Conclusions must be based solely on the author's own results, corroborating them. Avoid generalised and unnecessary conclusions. Conclusions in the text must be in accordance with those given in the summary.

**5. References.** References are to be given in the text under Arabic numerals in parentheses consecutively in the order of their first citation. Avoid a large number of citations in the text. The title of journals should be abbreviated according to the style used in Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). Apply Vancouver Group's Criteria, which define the order of data and punctuation marks separating them. Examples of correct forms of references are given below. List all authors, but if the number exceeds six, give the names of six authors followed by 'et al'.

Articles in journals

*\* A standard article*

Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2003;1:1435-42.

*\* An organisation as the author*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40(5):679-86.

*\* No author given*

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ*. 2002;325(7357):184.

*\* A volume with supplement*

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988;20 Suppl 5:75-8.

*\* An issue with supplement*

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Pame SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4 Suppl):31S-37S.

*\* A summary in a journal*

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondi* [abstract]. *Clin Res* 1987;35:475A.

Books and other monographs

*\* One or more authors*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

*\* Editor(s) as author(s)*

Danset J, Colombani J, eds. *Histocompatibility testing* 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973:12-8.

*\* A chapter in a book*

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders; 1974. p. 457-72.

*\* A conference paper*

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland*. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

*\* A dissertation and theses*

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]*. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Electronic material

*\* A journal article in electronic format*

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [Internet]*. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

*\* Monographs in electronic format*

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego:CMEA;1995.

*\* A computer file*

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

**6. Attachments (tables, graphs, schemes and photographs).** The maximum number of attachments allowed is six!

– Tables, graphs, schemes and photographs are to be submitted as separate documents, on separate pages.

– Tables and graphs are to be prepared in the format compatible with Microsoft Word for Windows programme. Photographs are to be prepared in JPG, GIF, TIFF, EPS or similar format.

– Each attachment must be numbered by Arabic numerals consecutively in the order of their appearance in the text

– The title, text in tables, graphs, schemes and legends must be given in both Serbian and English language.

– Explain all non-standard abbreviations in footnotes using the following symbols \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, † †, ‡ ‡.

– State the type of colour used and microscope magnification in the legends of photomicrographs. Photomicrographs should have internal scale markers.

– If a table, graph, scheme or figure has been previously published, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce it.

– All attachments will be printed in black and white. If the authors wish to have the attachments in colour, they will have to pay additional cost.

**7. Additional requirements**

If the author and all co-authors have failed to pay the subscription for Medical Review, their paper will not be published.

Papers which have not met the criteria of Medical Review will not be taken into consideration. The Editorial review of the paper will be announced not later than six weeks after the submission of the paper. The Editorial Board reserves the right to make a decision regarding the publication of the paper according to the policy of Medical Review even if the review is positive. Contact the technical secretary for all additional information:

**Društvo lekara Vojvodine**

**Vase Stajića 9**

**21000 Novi Sad**

**Tel. 021/521 096; 063/81 33 875**

**E-mail: [dlv@neobee.net](mailto:dlv@neobee.net)**