

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

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

PREDSEDNICI PODRUŽNICA

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

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

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

Sremska Mitrovica - Šid - dr SLAVKO ARBANAS

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

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

Zrenjanin - dr SVETLANA DETKI

ČLANOVI PREDSEDNIŠTVA

Bačka Palanka - dr NEBOJŠA KOLAROV
Bačka Topola - dr LIVIA VARGA
Bečej - dr SINIŠA ŠJAJIĆ
Kikinda - dr BOJAN MARKOVIĆ
Kovin - dr ANĐELKA MITIĆ
Kula - prof. dr VELIBOR VASOVIĆ
Novi Sad - prof. dr MARIJA JEVTIĆ
Novi Sad - prof. dr SINIŠA MIRKOVIĆ
Odžaci - dr STANKA PROTIC
Pančevo - dr JASMINA SAVKOVIĆ
Pančevo - dr MIRJANA MARKOVIĆ LAZIĆ
Pančevo - dr RODIKA MIHAJLOV
Ruma - dr BILJANA LALIĆ-OGNJENKOVIĆ
Senta - dr MARGIT PAJOR
Sombor - Apatin - dr MILAN GRBA
Sombor - Apatin - dr DRAGANA MRĐENOV
Sremska Mitrovica - Šid - dr ZORAN BELOMARKOVIĆ
Sremska Mitrovica - Šid - dr DAVOR PENJAŠKOVIĆ
Stara Pazova - Indija - dr NADA BRKIĆ MIŠIĆ
Subotica - dr MARIJA ĐURIC
Subotica - dr RADMILA PAVIĆ
Subotica - dr BOJAN BAGI
Temerin - dr TANJA RADOVAŃNOVIĆ
Vrbas - dr GORDANA VUKIĆEVIĆ
Vršac, Plandište i Bela Crkva - dr LJUBINKA BARBIROVIĆ
Vršac, Plandište i Bela Crkva - dr STEVAN JOKIĆ
Zrenjanin - dr SVETLANA DETKI
Zrenjanin - prim. dr NEDELJKA BOŠKOV
Zrenjanin - dr VERA TAPADO
Zrenjanin - mr sc. med. GORAN PUDAR

PREDSEDNICI SPECIJALISTIČKIH SEKCIJA I AKTIVA

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

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

VOJVOĐANSKI OGRANAK

AKADEMIJE MEDICINSKIH NAUKA SLD

Prof. dr SVETOLIK AVRAMOV
Prof. dr MIHAJLO BAJIĆ
Prof. dr STOJAN BERBER
Prof. dr RADOŠLAV BOROTA
Prof. dr MILAN BREBERINA
Prof. dr RADOVAN CVIJANOVIĆ
Prof. dr BRANISLAV DANIČIĆ
Prof. dr PETAR DRAČA
Prof. dr ERVIN GEBAUER
Prof. dr BRANIMIR GUDURIĆ
Prof. dr LJILJANA GVOZDENOVIĆ
Prof. dr TATJANA IVKOVIĆ LAZAR
Prof. dr ĐORĐE JAKOVLJEVIĆ
Prof. dr VERA JERANT PATIĆ
Prim. dr VLADIMIR JOKANOVIĆ
Prof. dr MARINA JOVANOVIĆ
Prof. dr JOVAN POPOVIĆ
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 PROTIC-BANIĆ
Prof. dr STEVAN POPOVIĆ
Akad. NINOSLAV RADOVANOVIĆ
Prof. dr NEVENKA RONČEVIĆ
Prof. dr MILIĆ STANIŠIĆ
Prof. dr MILAN STANULOVIĆ
Prof. dr ĐURICA STOJŠIĆ
Prof. dr JOVAN STOJKOV
Prof. dr ĐORĐE TABORI
Prof. dr RADIVOJ TOPOLAC
Prof. dr TIHOMIR VEJNOVIĆ
Prof. dr BORIŠA VUKOVIĆ

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

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

Glavni i odgovorni urednik
Prof. dr LJILJA MIJATOV UKROPINA

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

REDAKCIJSKI ODBOR

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

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

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

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

MEDICINSKI PREGLED izlazi dvomesečno (šest dvobroja godišnje), u tiražu od 700 primeraka. Pretplata za pojedince sa teritorije Srbije za 2012. godinu iznosi 3.000,00 dinara (sa uračunatim PDV-om), a 4.000,00 dinara za pojedince van teritorije Srbije, a za ustanove 8.000,00 dinara (uz dodavanje PDV-a). Uplate se vrše na račun broj 340-1861-70 ili 115-13858-06, s naznakom „Dodatna članarina za Medicinski pregled“.
Copyright © Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva Novi Sad 1998.

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

Štamparija: Uprava za zajedničke poslove pokrajinskih organa - Odsek za poslove štamparije

SADRŽAJ

UVODNIK

Milan Breberina TUMORI ANALNOG KANALA – SAVREMENA DIJAGNOSTIKA I LEČENJE.....	91-96
--	-------

ORIGINALNI NAUČNI RADOVI

Miloš Pantelić, Srđan Đurđević, Dragan Nikolić i Marko Maksimović HIRURŠKO LEČENJE INVAZIVNOG KARCINOMA VULVE.....	97-101
Mihaela Močko Kačanski, Aleksandra Levakov, Matilda Đolai, Snežana Božanić i Jelena Amidžić MORFOLOŠKE I IMUNOHISTOHEMIJSKE KARAKTERISTIKE STRUMALNOG KARCINOIDA JAJNIKA.....	102-105
Velimir Kostić, Maja Jovanović, Jelena Radović i Stevan Vujić NEŽELJENA DEJSTVA ANTIVIRUSNE TERAPIJE BOLESNIKA SA HRONIČNOM INFEKCIJOM VIRUSOM HEPATITISA C.....	106-110
Nadežda N. Radošić, Dragana A. Kastratović, Snježana D. Tomić, Milica K. Terzić, Srđan Z. Marković i Branko D. Milaković DETEKCIJA BUDNOSTI TOKOM ANESTEZIJE U OTORINO-MAKSILOFACIJALNOJ HIRURGIJI PRIMENOM BISPEKTRALNE ANALIZE ELEKTROENCEFALOGRAMA.....	111-114
Milica Premović, Bojana Ramić, Igor Stojanac, Milan Drobac i Ljubomir Petrović JEDNOGODIŠNJE KLINIČKO ISPITIVANJE KOMPOMERNIH ISPUNA U TERAPIJI DENTALNIH CERVICALNIH LEZIJA RAZLIČITE ETIOLOGIJE.....	115-121

PRETHODNA SAOPŠTENJA

Aleksandra Novakov Mikić, Đorđe Ilić, Tihomir Vejnović, Vesna Kopitović, Aleksandra Kapamadžija i Slobodan Sekulić PRENATALNI ULTRAZVUČNI PREGLED – USLOVI ZA OSNOVNI NIVO PREGLEDA.....	123-127
---	---------

PREGLEDNI ČLANCI

Dušan Backović i Marija Jevtić BURNOUT SINDROM KAO PROBLEM MENTALNOG ZDRAVLJA STUDENATA MEDICINE.....	129-132
--	---------

STRUČNI ČLANCI

Veljko Crnobrnja, Biljana Srdić, Edita Stokić, Ferenc Dujmović i Bojana Andrejić ANALIZA UČESTALOSTI RIZIČNIH OBLIKA GOJAZNOSTI KOD STUDENATA NOVOSADSKOG UNIVERZITETA..	133-137
Dajana Lendak, Dunja Mihajlović, Vesna Turkulov, Sandra Stefan Mikić i Slavica Tomić OSPA U PRIMARNOJ INFEKCIJI EPŠTAJN–BAROVIM VIRUSOM.....	138-141
Božana Nikolić TRENDOVI U UPOTREBI INJEKCIJONIH LEKOVA U DOMU ZDRAVLJA NOVI SAD.....	142-145
Kristina Tot Vereš PREŽIVLJAVANJE OBOLELIH OD HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA U TERMINALNOM STADIJUMU BOLESTI U ZAVISNOSTI OD NAVIKE PUŠENJA.....	146-151
Snežana Tešić Rajković, Biljana Radovanović Dinić i Tatjana Jevtović Stoimenov ULOGA I ZNAČAJ BIOHEMIJSKIH MARKERA U DIJAGNOZI ALKOHOLNOG AKUTNOG PANKREATITISA....	152-157
Milan Mandić FUNKCIONALNI OPORAVAK PACIJENATA SA HEMIPAREZOM POSLE CEREBROVASKULARNOG INSULTA RAZLIČITE ETIOLOGIJE.....	158-162

PRIKAZI SLUČAJEVA

Ljiljana Strajnić i Branka Mišković KOMPJUTERIZOVANA RENDGENKRANIOMETRIJSKA EVALUACIJA PROMENA NAKON TERAPIJE TOTALNIM PROTEZAMA.....	163-167
Snežana Medić i Vladimir Petrović NEŽELJENE REAKCIJE POSLE IMUNIZACIJE – PRIKAZ SLUČAJEVA.....	168-172

ISTORIJA MEDICINE

Vladimir Gajić EUTANAZIJA KROZ ISTORIJU I RELIGIJU.....	173-177
--	---------

IN MEMORIAM	179-180
--------------------------	---------

CONTENTS

EDITORIAL

Milan Breberina

ANAL CANCER - MODERN DIAGNOSTICS AND TREATMENT.....	91-96
---	-------

ORIGINAL STUDY

Miloš Pantelić, Srđan Đurđević, Dragan Nikolić and Marko Maksimović

SURGICAL TREATMENT OF INVASIVE VULVAR CANCER.....	97-101
---	--------

Mihaela Mocko Kačanski, Aleksandra Levakov, Matilda Đolai, Snežana Božanić and Jelena Amidžić

MORPHOLOGY AND IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDIES OF OVARIAN STRUMAL CARCINOID.....	102-105
--	---------

Velimir Kostić, Maja Jovanović, Jelena Radović and Stevan Vujić

SIDE EFFECTS OF ANTIVIRAL THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C INFECTION.....	106-110
---	---------

Nadežda N. Radošić, Dragana A. Kastratović, Snježana D. Tomić, Milica K. Terzić, Srđan Z. Marković and Branko D. Milaković

AWARENESS DETECTION IN ANAESTHESIA DURING OTORHINO-MAXILLOFACIAL SURGERY USING BISPECTRAL INDEX (BIS)-MONITORING TECHNOLOGY.....	111-114
--	---------

Milica Premović, Bojana Ramić, Igor Stojanac, Milan Drobac and Ljubomir Petrović

ONE-YEAR CLINICAL EVALUATION OF COMPOMER RESTORATIONS IN CERVICAL LESIONS OF DIFFERENT AETIOLOGY.....	115-151
---	---------

Milica Premović, Bojana Ramić, Igor Stojanac, Milan Drobac and Ljubomir Petrović

ONE-YEAR CLINICAL EVALUATION OF COMPOMER RESTORATIONS IN CERVICAL LESIONS OF DIFFERENT AETIOLOGY.....	115-151
---	---------

PRELIMINARY REPORTS

Aleksandra Novakov Mikić, Đorđe Ilić, Tihomir Vejnović, Vesna Kopitović, Aleksandra Kapamadžija and Slobodan Sekulić

FETAL ULTRASOUND SCAN - PREROGATIVES FOR THE BASIC LEVEL.....	123-127
---	---------

REVIEW ARTICLES

Dušan Backović and Marija Jevtić

BURNOUT SYNDROM AS A MENTAL HEALTH PROBLEM AMONG MEDICAL STUDENTS.....	129-132
--	---------

PROFESSIONAL ARTICLES

Veljko Crnobrnja, Biljana Srdić, Edita Stokić, Ferenc Dujmović and Bojana Andrejić

ANALYSIS OF OBESITY PREVALENCE IN STUDENTS FROM NOVI SAD.....	133-137
---	---------

Dajana Lendak, Dunja Mihajlović, Vesna Turkulov, Sandra Stefan Mikić and Slavica Tomić

RASH IN PRIMARY EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION.....	138-141
---	---------

Božana Nikolić

TRENDS IN USE OF INJECTION DRUGS IN THE HEALTH CENTRE NOVI SAD.....	142-145
---	---------

Kristina Tot Vereš

SURVIVAL OF PATIENTS WITH END-STAGE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN RELATION TO.....	146-151
---	---------

SMOKING HABITS

Snežana Tešić Rajković, Biljana Radovanović Dinić and Tatjana Jevtović Stoimenov

THE ROLE AND IMPORTANCE OF BIOCHEMICAL MARKERS IN DIAGNOSIS OF ALCOHOLIC ACUTE PANCREATITIS	152-157
---	---------

Milan Mandić

FUNCTIONAL RECOVERY OF POST STROKE PATIENTS WITH HEMIPARESIS AFTER STROKE OF DIFFERENT AETIOLOGY.....	158-162
---	---------

FUNCTIONAL RECOVERY OF POST STROKE PATIENTS WITH HEMIPARESIS AFTER STROKE OF DIFFERENT AETIOLOGY.....	158-162
---	---------

CASE REPORT

Ljiljana Strajnić and Branka Mišković

COMPUTERIZED CEPHALOMETRIC EVALUATION OF CHANGES FOLLOWING TREATMENT WITH COMPLETE DENTURES.....	163-167
--	---------

Snežana Medić and Vladimir Petrović

ADVERSE EVENTS DUE TO THE IMMUNIZATION - CASE REPORT.....	168-172
---	---------

ADVERSE EVENTS DUE TO THE IMMUNIZATION - CASE REPORT.....	168-172
---	---------

HISTORY OF MEDICINE

Vladimir Gajić

EUTHANASIA THROUGH HISTORY AND RELIGION.....	173-177
--	---------

IN MEMORIAM.....	179-180
------------------	---------



Štampu ovog časopisa "Medicinski pregled"
pomogla je **Vlada AP Vojvodine**



Printing of this journal "Medical Review"
has been supported by
the Government of the AP of Vojvodina

UVODNIK

EDITORIAL

Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica
Klinika za operativnu onkologiju

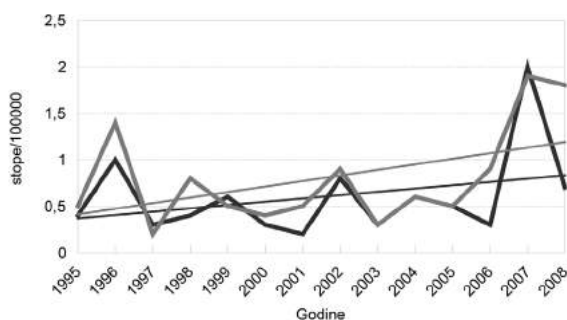
Uvodnik
Editorial
UDK 616.352-006.6-07/-08

TUMORI ANALNOG KANALA – SAVREMENA DIJAGNOSTIKA I LEČENJE

ANAL CANCER - MODERN DIAGNOSTICS AND TREATMENT

Milan BREBERINA

Karcinom analnog kanala (AK) spada u rede maligne tumore, mada verovatno kod prijavljivanja i šifriranja ovog tumora, prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti, kod mnogih lekara postoje određene nedoumice i izjednačavanje karcinoma analnog kanala (C 21) sa niskim karcinomom rektuma (C 20) ili perianalnim skvamoznim karcinomom kože (C 44), tako da je učestalost AK verovatno nešto veća nego što se smatra [1]. Na vrlo ilustrativan način na tu činjenicu ukazuju i statistički podaci Registra za rak Vojvodine (**grafikoni 1 i 2**) [2], gde se vidi, da krive incidencije i mortaliteta u funkciji vremena nemaju određenu i pravilnu tendenciju, odnosno da se čak isprepliću, tj. da u nekim godinama ima više umrlih nego novoobolelih od karcinoma analnog kanala.



Registar za rak Vojvodine —inc—trend —mt—trend
Grafikon 1. Stope incidencije i mortaliteta karcinoma anusa i analnog kanala kod muškaraca u Vojvodini 1995–2008.

Graph 1. Incidence and mortality rates of anal cancer in males in Vojvodina 1995–2008 years

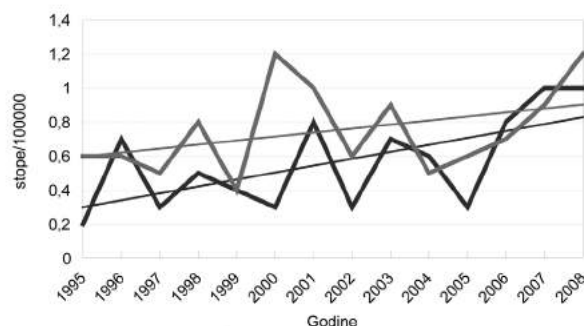
Etiologija i epidemiologija

Kao i za druge maligne tumore, tako i za AK nisu poznati pouzdani i jasni etiološki faktori. Geografske varijacije u incidenciji su vrlo velike, od 0,2/100 000 na Filipinima do 3,6/100 000 u Ženevi (Švajcarska), s tim da u zemljama u kojima je incidencija analnog karcinoma visoka (npr. Poljska, Brazil) postoji i visoka incidencija karcinoma grlića ma-

terice, vulve i penisa, što bi moglo ukazivati na zajednički etiološki faktor – infekciju humanim papiloma virusima (HPV) [1].

Drugi etiološki faktor, o kojem se mnogo već godinama diskutuje, jeste HIV infekcija, na što su posebno ukazali autori iz Danske još pre skoro dve decenije [3]. S tog aspekta, naročita pažnja u literaturi posvećuje se homoseksualnoj populaciji, tj. osobama koje upražnjavaju analne seksualne odnose. Smatra se da je kod takvih osoba rizik od obolevanja od AK čak 33 puta veći nego kod ostale populacije [4].

Poznato je da osobe na imunosupresivnoj terapiji, najčešće one sa transplantiranim organima, češće obolevaju od različitih malignih tumora, pa tako i od analnog karcinoma [5]. I ovdje se govori o infekciji HPV-om, pa je utvrđeno da su u smislu razvijanja genitalnih karcinoma (grlić materice, vulva, penis), ali i AK, najopasniji tipovi HPV-a 16, 18, 31 i 33, dok su tipovi 1 i 2 karakteristični za banalne kožne bradavice dece i omladine, koje se najčešće javljaju na šakama i stopalima [6].



Registar za rak Vojvodine —inc—trend —mt—trend
Grafikon 2. Stope incidencije i mortaliteta karcinoma anusa i analnog kanala, kod žena u Vojvodini, 1995–2008.

Graph 2. Incidence and mortality rates of anal cancer in females in Vojvodina 1995–2008 years

Načelno se smatra da su svega oko 4% malignih tumora debelog creva analni karcinomi, a da su 80% AK skvamozni karcinomi, oko 5–10% adenokarci-

Skraćenice

AK	– karcinom analnog kanala
HPV	– humani papiloma virus
SCC	– karcinom skvamoznih ćelija
CT	– kompjuterizovana tomografija
MRI	– magnetna rezonancija
UZ	– ultrazvuk
TNM	– tumor (T) nodus (N) metastase (M)

nomi, a preostalih oko 10% melanomi, limfomi, sarkomi i drugi ređi tumori [7].

Klasifikacija tumora analnog kanala

Histološku klasifikaciju tumora analnog kanala dala je Svetska zdravstvena organizacija 2000. godine (Tabela 1) [8]:

Tabela 1. Histološka klasifikacija tumora analnog kanala

Table 1. Histological classification of anal cancer

- Epitelni tumori/*Epithelial tumors*
 - Intraepitelna neoplazija 1 (displazija)/*Intraepithelial neoplasia (dysplasia)*
 - Skvamozni ili tranzicioni epitel/*Squamous or transitional epithelium*
 - Glandularni/*Glandular*
 - Padžetova bolest/*Paget's disease*
 - Karcinom/*Carcinoma*
 - Karcinom skvamoznih ćelija (SCC)/*Squamous cell carcinoma*
 - Adenokarcinom/*Adenocarcinoma*
 - Rektalni tip/*Rectal type*
 - Porekla analnih žlezdi/*Of anal gland origin*
 - U anorektalnoj fistuli/*In the anorectal fistula*
 - Mucinozni adenokarcinom/*Mucinous adenocarcinoma*
 - Sitnoćelijski karcinom/*Small cell carcinoma*
 - Nediferentovani karcinom/*Undifferentiated carcinoma*
 - Ostali/*Others*
 - Karcinoid tumor/*Carcinoid tumor*
2. Maligni melanom/*Malignant melanoma*
3. Neepitelijalni tumori/*Non-epithelial tumors*

Na jedan oblik skvamoznog karcinoma analnog kanala treba posebno skrenuti pažnju, a to je verukozni karcinom (gigantski kondilom ili *Buschke – Löwenstein* tumor) analne ivice, koji liči na veliki kondilom, ali je veći i obično ne reaguje na konzervativnu terapiju, a kod svega oko polovine slučajeva i jeste maligni tumor [9].

Premaligna stanja, teška displazija i *in situ* karcinom, vidaju se u oko 80% slučajeva karcinoma skvamoznih ćelija (SCC) analnog kanala, kao što se i HPV-16 nalazi u oko 80% karcinoma analnog kanala sa aberantnom ekspresijom p53 i *c-myc* [10]. S druge strane, u običnim bradavicama (*verruca vulgaris*) i u zdravom epitelu kože vrlo retko ćelije iskazuju ekspresiju p53 [11].

Histološka gradacija SCC, prema kojoj se određuje stepen maligniteta tumora, slična je gradacijama drugih tumora [12]:

- Gr X – stepen se ne može proceniti
- Gr 1 – dobro diferentovan tumor
- Gr 2 – srednje diferentovan tumor
- Gr 3 – loše diferentovan tumor

Sem histološke gradacije, tj. stepena maligniteta, smatra se da je najznačajniji prognostički faktor za ishod lečenja karcinoma analnog kanala veličina primarnog tumora, te se u ove svrhe koristi i klasifikacija tumora (T) nodus (N) metastase (M) (TNM) [13]:

Ovde se T1 odnosi na tumore do 2 cm u najvećem promeru, T2 na tumore veličine 2–5 cm, T3 su tumori

veći od 5 cm, dok se T4 odnosi na tumore bilo koje veličine, koji infiltrišu okolne organe (vagina, uretra, mokraćna bešika). Što se tiče limfnih čvorova, N1 se odnosi na prisustvo metastaza u perirektalnim limfnim čvorovima, N2 na prisustvo metastaza u unilateralnim limfnim čvorovima oko unutrašnjih ilijakalnih krvnih sudova i/ili ingvinalnim limfnim čvorovima, dok se N3 odnosi na prisustvo metastaza u istim limfnim čvorovima kao i N2, ali bilateralno. M1 označava prisustvo metastaza u bilo kom udaljenom organu, bilo koje veličine ili broja.

Kada je tumor veličine T1–2, odnosno kada nije zahvatio analne sfinktere, učestalost lokalnih recidiva je 23%, a ako je već zahvatio sfinktere, onda je učestalost lokalnih recidiva više nego dvostruko češća – 52% [14].

Dijagnostika karcinoma analnog kanala

Postavljanje dijagnoze AK se odnosi kako na prepoznavanje same lokalne bolesti, tako i na određivanje stadijuma razvoja bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze (stejdžing), što direktno određuje redosled postupaka u lečenju.

Što se tiče otkrivanja AK u ranom stadijumu razvoja, odnosno masovnog pregleda zdrave populacije (skrining), danas se smatra da nema mesta za ovu metodu u odnosu na AK, s jedne strane jer je tumor relativno ređak, a s druge strane, jer ne postoji odgovarajući, dovoljno precizan metod za rano otkrivanje ovog tumora. Eventualno bi jedini izuzetak bile visokorizične grupe, te postoje početna ispitivanja vrednosti skrininga sa citološkim brisom analnog kanala ove populacije u Velikoj Britaniji, ali rezultati još uvek nisu objavljeni [15].

Simptomatologija

Simptomi AK, barem u početku, nekarakteristični su i nespecifični. Obično pacijenti u početku osećaju neku vrstu iritacije u analnom kanalu, koja ih najčešće ni ne navodi da posete lekara. Kasnije se javljaju sledeći simptomi: bol u anusu, krvavi iscedak kroz anus, svrab u/oko anusa i pojava rane – ulkusa u anusu.

Kada tumor zahvati i analne sfinktere, glavne tegobe su pojava iscetka neugodnog mirisa kroz anus, a kasnije i inkontinencija i tenezmi. Kod lokalno uznapredovalog tumora se mogu pojaviti i perianalne infekcije i fistule. Uvećani, palpabilni limfni čvorovi u ingvinumu se registruju pri prvom pregledu kod 16–25% pacijenata, a udaljene metastaze kod oko 5% pacijenata [16].

Dijagnostički postupci

Prvi dijagnostički postupak, nakon uzimanja detaljne anamneze, jeste klinički pregled: inspekcija perineuma, rektalni tuše, anoskopija i pregled ingvinuma.

Posebno se mora obratiti pažnja na lokalizaciju tumora, odnosno da li je tumor smešten u samom analnom kanalu ili u tzv. analnoj margini, dakle ispod ivice anusa (*anal verge* anglosaksonskih autora). Limfna drenaža analnog kanala zavisi od lokalizacije, deo ispod zupčaste linije se drenira u ingvinalne limfne čvorove, a onaj iznad te linije u mezorektalne, lateralne pelvične i donje

mezenterične limfne čvorove. Karcinomi analne margine se ne svrstavaju u AK (šifra C 21 Međunarodne klasifikacije bolesti) već u karcinome kože (šifra C 44).

Ako se nakon ovih prvih dijagnostičkih postupaka posumnja na AK, sledeći korak je biopsija promene sa PH pregledom. Karcinomi manji od 1 cm, sa jasnim ivicama, pogodni su za lokalnu eksciziju u celosti, dok se veći tumori biopiraju samo parcijalno radi postavljanja dijagnoze [17].

Nakon postavljanja PH dijagnoze AK, sledi postupak tzv. stejdžinga, odnosno određivanja stadijuma razvoja bolesti. Redosled postupaka je sledeći [17]:

1. Pregled grudnog koša i trbuha kompjuterizovanom tomografijom (CT), radi utvrđivanja prisustva/odsustva udaljenih metastaza. Nažalost, u svakodnevnoj praksi u našoj zemlji umesto ovih pregleda rade se klasični rendgenski snimak pluća i UZ gornjeg abdomena, što nikako ne može da zameni CT pregled.

2. Pregled karlice magnetnom rezonancijom (MRI), kojim utvrđujemo stepen lokalne proširenosti tumora.

3. Endoanalni UZ pregled može dati kvalitetne podatke o dubini penetracije tumora kroz sfinktere, mada su rezultati bolji kod manjih tumora (T1–2). Takođe ovom metodom podaci o zahvaćenosti dubljih limfnih čvorova, u mezorektumu, nisu uvek najbolji [18].

4. Eventualno prisutni uvećani limfni čvorovi mogu se punktirati i dobijeni materijal pregledati citološki. U praksi se najčešće lekari rukovode veličinom limfnih čvorova, pa je uobičajeno smatrati da čvorovi manji od 1 cm nisu suspekti na metastaze. Međutim, već odavno je poznat podatak da su metastaze u ingvinalnim limfnim čvorovima kod AK u čak 44% slučajeva nađene kod limfnih čvorova manjih od 5 mm [19]!

5. Kod žena je obavezan i ginekološki pregled.

6. U slučaju nesigurnih, odnosno nedovoljno pouzdanih nalaza CT i MRI, može se uraditi i pozitronsko emisiona tomografija (PET).

Sagledavajući rezultate svih gorenavedenih metoda, stadijum bolesti klasifikujemo prema TNM i određujemo način lečenja.

Lečenje karcinoma analnog kanala

Za razliku od većine solidnih tumora, kod kojih je osnovni vid lečenja hirurgija, kod AK je osnovni i primarni vid lečenja radioterapija ili kombinovana hemioradioterapija, dok je hirurško lečenje rezervisano samo za rešavanje lokalnih recidiva. Metastaze se, kao što je već navedeno, kod prvog pregleda javljaju kod svega oko 5% pacijenata, za razliku od kolorektalnog karcinoma gde su 4 puta češće, i ostaju retke sem u slučajevima pojave lokalnog recidiva. Stoga je uspostavljen lokalne kontrole bolesti od presudnog značaja za opšti uspeh lečenja AK.

Hemioradioterapija

Ukoliko se preterapijskim dijagnostičkim postupcima ustanovi transmuralni proboj tumora u vaginu, sa pretećom anorekto-vaginalnom fistulom, ili stenoza analnog kanala većeg stepena sa otežanom defekacijom ili inkontinencijom, pre planirane hemio-

radioterapije neophodno je kreirati protektivnu kolo-stomu [20–22].

Radioterapija se može sprovesti sama, bez prapratne hemioterapije, najčešće kod malih tumora, stadijuma T1, bolje u kombinaciji spoljašnja radioterapija sa intersticijalnom brahiterapijom. Ipak, i kod ovako malih tumora pokazalo se da konkomitantna hemioradioterapija daje bolje rezultate od radioterapije same [23]. Ranije je korišćena radioterapijska doza od 30 Gy sa standardnom frakcionacijom, dok se danas koriste mnogo veće doze, 50,4 Gy u 28 frakcija i to u kombinaciji sa hemioterapijom (mitomicin i 5 FU). Na ovakvu terapiju dobijen je trogodišnji slobodni interval bez bolesti (*disease free survival*) kod 75% pacijenata, mada su veći tumori, T3-4, imali slabiji odgovor od svega 45–60% [24]. U principu, kada se sprovodi radioterapija sama, frakcije su 2 Gy dnevno, dok kod prapratne hemioterapije dnevne frakcije se smanjuju na 1,8 Gy. Zračno polje obuhvata ceo donji deo karlice, od promontorijuma nadole, obuhvatajući ingvinalne limfne čvorove kao i limfne čvorove oko spoljašnjih i unutrašnjih ilijakalnih krvnih sudova.

Prapratna hemioterapija se sprovodi prema sledećem režimu [24,25]:

- 5FU 1 000 mg/m² prva 4 dana i poslednja 4 dana
- Mitomicin 12 mg m² i.v. bolus 1. i 29. dan.

Cisplatin se daje samo u slučaju nepodnošenja mitomicina

Komplikacije radioterapije su sledeće [25]:

- dijareja,
- perinealni dermatitis,
- dispareunija,
- impotencija,
- analni ulkus, analna stenoza, nekroza i
- fraktura kostiju karlice kod starijih pacijenata.

Hirurško lečenje

Hirurško lečenje AK koristi se ili kod vrlo malih tumora, do 1 cm u najvećem prečniku, kada se radi lokalna ekscizija tumora, ili kod lokalnih recidiva, odnosno neuspeha hemioradioterapije. Da bi uopšte hirurško lečenje imalo smisla, neophodno je da pacijenti nakon sprovedene hemioradioterapije budu uključeni u standardni protokol praćenja i kontrola kako bi se eventualni recidiv otkrio ranije. Ukoliko se recidiv hirurški uspešno odstrani, takvi pacijenti imaju petogodišnje preživljavanje nakon operacije 40–60%, dok je u slučaju inoperabilnosti trogodišnje preživljavanje oko 5% [26,27].

U većini slučajeva hirurško lečenje lokalnog recidiva AK vrši se obavljanjem abdomino-perinealne amputacije rektuma po Majlsu (Miles), dok se samo u manjem broju slučajeva može pribeći lokalnoj eksciziji tumora [26,28,29]. Mora se voditi računa, da se Majlsova operacija kod rešavanja lokalnog recidiva AK razlikuje u nekoliko detalja od klasične operacije kod niskih karcinoma rektuma [26]:

Resekcija kože perineuma je izdašnija, te se kreira veći kožni defekt. Na ovo utiču kako sama priroda bolesti, tako i posledice prethodne radioterapije.



Slika 1. Recidiv analnog karcinoma (Klinika za operativnu onkologiju, Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica) [30]
Fig. 1. Anal cancer recurrence (Department of Operative Oncology, Institute of Oncology of Vojvodina) [30]

Važan momenat je biti dovoljno radikalno u širinu u nivou *tuberositas ossis ischii*.

Češće se rade resekcije susjednih organa. Tako npr. kod žena se u 70% slučajeva mora uraditi zadnja vaginektomija.

Skoro uvek se mora načiniti rekonstrukcija perineuma (npr. *m. rectus abdominis* na vaskularnoj peteljci).

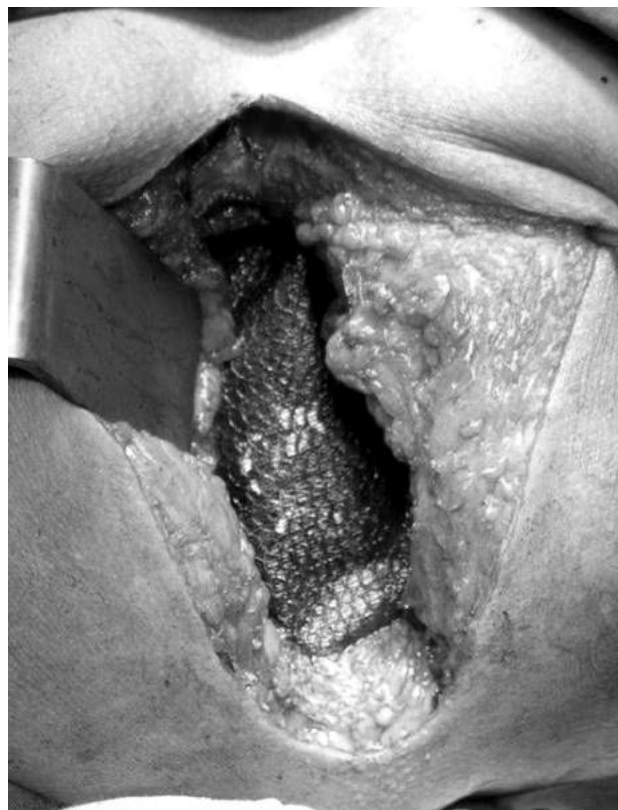
Ilustracija ovakvih zahvata se vidi na slikama 1 i 2.

Mortalitet kod ovakvih „spasavajućih“ (*salvage*) operacija recidiva AK ipak je nešto viši nego kod standardnih operacija karcinoma rektuma i iznosi čak i do 3%.

Poznato je, da je učestalost komplikacija kod ovih operacija vrlo visoka (otežano zarastanje perinealne rane 40 – 70%, perinealna hernija 15%, opšte komplikacije – kardiovaskularne itd. 15 – 25%) [26]. Stoga je vrlo važno proceniti preoperativno operativni rizik u saradnji sa anesteziologom.

Postterapijske kontrole – praćenje pacijenata

Kao i kod drugih malignih tumora, završetkom primarnog dijagnostičko-terapijskog postupka ne završava se i kontakt pacijenta sa zdravstvenom, odnosno onkološkom službom, već se, zbog opasnosti od pojave lokalnih recidiva i/ili udaljenih metastaza, mora nastaviti sa višegodišnjim praćenjem i kontrolama pacijenata.



Slika 2. Defekt perineuma nakon radikalne operacije sa resekcijom kokciksa i dela sakruma zbog recidiva analnog karcinoma, pacijent sa Slike 1. (Klinika za operativnu onkologiju, Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica) [30]

Fig. 2. Perineal defect after radical operation with resection of coccyx and a part of sacrum due to recurrence of anal cancer – patient from the Figure No 1 (Department of Operative Oncology, Institute of Oncology of Vojvodina) [30]

Tabela 2. Plan postterapijskih kontrola pacijenata sa AK [28]

Table 2. Follow up of patients with anal cancer

Godina/Year	1	2	3	4	5
Klin. pregled/ anoskopija <i>Clinical exams and anoscopy</i>	6	4	2	2	2
Sigmoidoskopija/Sigmoidoscopy	1	0 (1)	0	0	0
CT gr. koš&abd/CT scan of thorax and abd	1	0 (1)	0 (1)	0	0
MRI karlice/MRI of pelvis	1 (2)	0 (2)	0 (2)	0	0
PET	0 (*)	0 (*)	0	0	0
ERUS	0 (*)	0 (*)	0	0	0
Biopsy/Biopsy	0 (*)	0 (*)	0	0	0

• označava preglede koji su potrebni samo u slučaju da se posumnja na lokalni recidiv.

() Zagrade označavaju preglede koji se obavljaju kod visokorizičnih pacijenata

• designates examinations necessary only if a local recurrence is suspected

() brackets designate examinations performed in patients at high risk

Nekoliko činjenica se mora imati na umu kada se pravi plan kontrola pacijenata lečenih od AK. Pre svega, većina lokalnih recidiva se javlja unutar prve tri godine nakon inicijalne terapije, te u tom periodu kontrole moraju da budu češće, mada je i činjenica, da do sada ne postoji konsenzus u vezi sa načinom i učestalošću kontrolnih pregleda [31]. Posebna radna grupa Udruženja koloproktologa Velike Britanije i Irske

izradila je i objavila neku vrstu prednacrtu i dala predlog za praćenje i kontrole [31], što je i prikazano u **Tabeli 2**.

Iz **Tabele** se vidi da se prve godine klinički pregledi obavljaju 6 puta godišnje, odnosno svaka dva meseca, u drugoj godini četiri puta, odnosno na tri meseca, a od treće do pete godine dva puta godišnje, odnosno na 6 meseci. Pošto su recidivi nakon pete godine retki, pacijent se može iz onkološko – hirurške službe vratiti na godišnje kontrole svom lekaru opšte medicine. Svaki klinički pregled sem anamneze o eventualnim tegobama pacijenta obavezno uključuje inspekciju perinealne regije i digito rektalni pregled – rektalni tuše.

Magnetnarezonantni i CT pregledi dokazali su svoju vrednost u prepoznavanju lokalnih recidiva i udaljenih metastaza, mada je njihova senzitivnost i specifičnost ipak na nivou 70–80% i to u rukama dobro edukovanih radiologa [32].

Što se PET pregleda tiče, on se u ovom trenutku u našoj zemlji sprovodi samo u Beogradu i Sremskoj Kamenici. Dosadašnja iskustva pokazuju da PET nema dovoljno preciznosti u preoperativnoj proceni lokalne proširenosti AK, ali da može imati svoje mesto u tražanju za lokalnim recidivima i udaljenim metastazama, mada se najviše koristi da se isključe udaljene metastaze pred planirano hirurško lečenje recidiva [31].

Endorektalni UZ pregled (ERUS) jednostavna je i praktična metoda, mada je u postterapijskom postupku praćenja manje značajan nego u preterapijskom. Na kraju krajeva, svaka klinička sumnja na lokalni recidiv mora se potvrditi biopsijom i PH pregledom [31].

Što se tiče onkomarkera, njihovu vrednost i inače više cene pacijenti i lekari koji nisu onkolozi nego onkolozi, pa je tako i u slučaju AK, gde je iskustvo pokazalo da nema korelacije između nivoa CEA i AK [33].

Tokom kontrola i praćenja pacijenata neretko može doći do različitih dilema i nejasnoća:

Vreme reakcije na zračnu terapiju, odnosno kada će tumor nestati nakon zračenja. Za ovo je potrebno obično 6–8 nedelja od završetka zračenja, mada ponekad treba i do 6 meseci. Stoga pacijente u prvoj godini po ozračivanju i treba kontrolisati svaka dva meseca, da bi se procenili efekti terapije [31].

Fibroza, ostatak tumora ili recidiv? Ovo je vrlo često pitanje, koje lekari sami sebi postavljaju, pogotovo kod pacijenata koji su imali lokalno uznapredovali tumor i/ili inflamaciju lokalno. Ovde nam mogu pomoći MRI, PET ili, u krajnjem slučaju, biopsije sa PH pregledom.

Pojava udaljenih metastaza. Udaljene metastaze se javljaju kod oko 40% pacijenata [34]. Najčešće su multiple i resekcija jetre i/ili pluća nije preporučljiva kao kod kolorektalnog karcinoma. Nažalost, trenutno ne postoji ni drugi red hemioterapije za takve slučajeve, te je njihova prognoza loša [34].

Imunodeficientne i osobe sa visokim rizikom. Pacijenti, koji su nosioci HIV ili su na drugi način imunodeficitarni (npr. osobe sa transplantiranim organom) nisu pogodni za lečenje hemioterapijom jer je teško podnose [31]. Stoga su i podložniji većoj incidenciji lokalnih recidiva, odnosno ranijem hirurškom lečenju.

Kontrole nakon hirurškog lečenja. Ako je nakon hemioradioterapije došlo do lokalnog relapsa bolesti i sledstvenog hirurškog lečenja, nastavljaju se ponovo kontrolni pregledi u istom ritmu i istim metodama kao i nakon inicijalnog lečenja [31].

Zaključak

Karcinom analnog kanala spada u rede maligne tumore samog digestivnog trakta, a i uopšte. Ipak, to nije raretetna bolest, smrtnost joj je podjednako visoka kao i kod drugih malignoma, a potencijalno loši efekti na kvalitet života pacijenata su pogubni. Mogućnosti lečenja su dobre, ali se bolest lako previdi ako se problemu prilazi olako i površno te moramo, po ko zna koji put, da se podsećamo da se i u ordinaciji lekara opšte medicine, a pogotovo kod iskusnog hirurga, osnovana sumnja na ovu bolest može postaviti u roku od nekoliko sekundi, samo ako se lekar ne libi da uradi trivijalno jednostavan test: digitorektalni pregled, odnosno rektalni tuše.

Literatura

- Scholefield JH, Nugent KP. Anal cancer. position statement of the Association of coloproctology of Great Britain and Ireland introduction. *Colorect Dis* 2011;13(Suppl 1):1-2.
- Miladinov-Mikov M, Gudurić B. Epidemiologija raka debelog creva i rektuma u Vojvodini. U: Gudurić B, Breberina M, Jovanović D, urednici. *Rak debelog creva u Vojvodini*. Novi Sad: VANU; Institut za onkologiju; 2009. str. 9-17.
- Frische M, Melbye M Trends in the incidence of anal carcinoma in Denmark. *Br Med J* 1993;306:419-22.
- Daling J, Weiss N, Hislop T, et al. Sexual practices, sexually transmitted diseases and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med* 1987;317:973-7.
- Ogunbiyi OA, Scholefield JH, Raftery AT, et al. Prevalence of anal human papilloma virus infection and intra-epithelial neoplasia in renal allograft recipients. *Br J Surg* 1994;81:365-7.
- Palmer JG, Scholefield JH, Shepherd N, et al. Anal cancer and human papillomaviruses. *Dis Colon Rectum* 1989;32:1016-22.
- Parkin DM The global health burden of infection associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006;118:3030-44.
- Fenger C, Frisch M, Marti MC, Parc R. Tumours of the anal canal. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. *WHO pathology and genetics: tumours of the digestive system*. Lyon: IARC Press; 2000. p. 147-55.
- Haboubi NY, Edilbe MW, Hill J. Justification for staging of epidermoid anal carcinoma after salvage surgery: a pathological guideline. *Colorect Dis* 2007;9:238-44.
- Jakate SM, Saclarides TJ. Immunohistochemical detection of mutant p53 protein and human papillomavirus – related E6 protein in anal cancers. *Dis Colon Rectum* 1993;36:1026-9.
- Mullerat J, Deroide F, Winslet MC, Perret CW. Proliferation and p53 expression in anal cancer precursor lesions. *Anti-cancer Res* 2003;23:2995-9.
- Salmo E, Haboubi N. Anal cancer: pathology, staging and evidence based minimum data set. *Colorect Dis* 2011;13(Suppl 1):11-20.

13. Sobin L, Gospodarowicz, Wittekind C. TBN classification of malignant tumours. 7th ed. New York: Wiley-Liss; 2009. p. 106-9.
14. Boman BM, Moertel CG, O'Connell MJ, et al. Carcinoma of the anal canal: a clinical and pathological study of 188 cases. *Cancer* 1984;54:114-25.
15. Scholefield JH, Harris D, Radcliffe A. Guidelines for management of anal intraepithelial neoplasia. *Colorect Dis* 2011;13(Suppl 1):3-10.
16. Nilsson PJ, Svensson C, Goldman S, et al. Epidermoid anal cancer: a review of a population based series of 308 consecutive patients treated according to prospective protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:92-102.
17. Renehan AG, O'Dwyer ST. Initial management through the anal cancer multidisciplinary team meeting. *Colorect Dis* 2011;13(Suppl 1):21-8.
18. Radovanović Z, Radovanović D, Breberina M, Petrović T, Golubović A, Bokorov B. Mesto endorektalnog zvuka u dijagnostici karcinoma rektuma, *Med Pregl* 2008;61(11-12):557-61.
19. Wade DS, Herrera L, Castillo NB, Petrelli NJ. Metastases to the lymph nodes in epidermoid carcinoma of the anal canal studied by the cleared technique *Surg Gynaecol Obstet* 1989; 169:238-42.
20. Breberina M. Kolostome. U: Breberina M, Skrička T, urednici. *Stome*. Sremska Kamenica: Grafoofset; 2002. str. 25-46.
21. Popović M, Marković V. Tipovi kolostoma i indikacije za kolostomu u digestivnoj hirurgiji. U: Krivokapić ZV, Marković VA, urednici. *Stome*. Novi Sad: Psihopolis institut; 2007. str. 35-42.
22. Breberina M. Kolostome u tretmanu karcinoma debelog creva. U: Gudurić B, Breberina M, Jovanović D, urednici. *Rak debelog creva u Vojvodini*. Novi Sad: VANU; Institut za onkologiju; 2009. str. 155-80.
23. Kronfli M, Glynne-Jones R. Chemoradiotherapy in anal cancer. *Colorect Dis* 2011;13(Suppl 1):33-8.
24. James R, Wan S, Glynne-Jones R, et al. A randomised trial of chemoirradiation using Mytomycin or cisplatin, with or without maintenance cisplatin/5FU in squamous cell carcinoma of the anus. *J Clin Oncol* 2009;27(18s):797.
25. Vujošević B. Protokol za radioterapiju tumora analne regije. Banja Luka: International Medical Center; 2011.
26. Renehan AG, O'Dwyer ST. Management of local disease relapse. *Colorect Dis* 2011;13(Suppl 1):44-52.
27. Breberina M. Neoadjuvantno lečenje karcinoma rektuma. *Med Pregl* 2005;58(3-4):117-22.
28. Breberina M. Hirurški principi lečenja malignih neoplazmi. U: Jovanović D, ur. *Osnovi onkologije i palijativna nega onkoloških bolesnika*. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2008. str. 227-42.
29. Breberina M, Petrović T, Radovanović Z. Hirurško lečenje karcinoma debelog creva i rektuma. U: Gudurić B, Breberina M, Jovanović D, urednici. *Rak debelog creva u Vojvodini*. Novi Sad: VANU; Institut za onkologiju; 2009. str. 181-208.
30. Breberina M, Petrović T, Radovanović Z, et al. Some advances in the treatment of colorectal cancer. *Letovice Care International Congress: book of abstracts*. Letovice, Czech republic; 2011.
31. Myint AS. Follow up. *Colorect Dis* 2011;13(Suppl 1):39-43.
32. Roach SC, Hulse PA, Moulding FJ, et al. Magnetic resonance imaging of anal cancer. *Clin Radiol* 2005;60:1111-9.
33. Myint AS. Anal cancer follow up. In: Johnson F, Virgo K, eds. *Cancer patient follow up*. St. Louis: Mosby; 1997.
34. UKCCCR. UK Coordinating Committee on cancer Research. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5 – fluorouracil, mitomycin. *Lancet* 1996;348:1049-54.

Rad je primljen 23. I 2012.

Prihvaćen za štampu 23. I 2012.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:3-4:91-96.

ORIGINALNI NAUČNI RADOVI ORIGINAL STUDIES

Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad
Department of Gynecology and Obstetrics¹
Department of Vascular and Transplantation Surgery²

Originalni naučni rad
Original study
UDK 618.16-006.6-089
DOI:10.2298/MPNS1204097P

SURGICAL TREATMENT OF INVASIVE VULVAR CANCER

HIRURŠKO LEČENJE INVAZIVNOG KARCINOMA VULVE

Miloš PANTELIĆ¹, Srđan ĐURĐEVIĆ¹, Dragan NIKOLIĆ² and Marko MAKSIMOVIĆ¹

Summary – This paper presents the surgical treatment of invasive cancer of the vulva at the Department of Gynecology and Obstetrics in Novi Sad in the period from 2000 to 2010. Forty-one patients underwent different surgical procedures depending on their stage of the disease, age and general physical condition assessed according to the International Federation of Gynecologists and Obstetricians: wide excision to the healthy area with negative edges of 10 mm, simplex - radical vulvectomy or hemivulvectomy, block dissection of the vulva by Way, one-sided or bilateral lymphadenectomy and skin-muscle flap to cover the resulting skin defects. The number of removed lymph nodes on one side ranged from 8 to 19, the average being 12.6. Various postoperative complications (inflammation and wound dehiscence, lymphorrhoea, lymphocyst and limb lymphedema) developed in 9 (21.9%) and the local regional recurrence was recorded in 7 (17%) patients. The outcome was lethal in 4 (9.8%) surgically treated women. The primary surgical procedure is always individually planned and the choice of individual plans depends on three main factors: the size and position of the primary tumor in relation to the center line of the vulva (clitoral area - anus) and the involvement of regional lymph nodes. In order to reduce the psychosexual morbidity the preference is nowadays widely given to the local excision with adequate and histopathologically confirmed negative edges of the tumor together with determining the presence of metastases in sentinel lymph nodes.

Key words: Vulvar Neoplasms; Surgical Procedures, Operative + methods; Female; Neoplasm Staging; Postoperative Complications; Mortality; Lymph Node Excision; Sentinel Lymph Node Biopsy

Introduction

Cancers of the vulva come to 3-5% of all malignant tumors of the female genital system and usually occur after the age of 60 years. Squamous cell carcinoma accounts for about 90% of all malignant tumors of the vulva, malignant melanoma makes 3-5%, while adenocarcinoma of Bartholin gland, sarcoma, and basal cell carcinomas rarely occur [1, 2]. It is clinically manifested in the form of exofitic mass, or ulceration or hyperpigmented whitish changes above the skin. In about 5-10% of cases, malignant lesions develop on the previously altered skin of the vulva in patients with extensive dystrophic changes, which have not been adequately treated [3]. The risk factors include human papillomavirus (HPV) infection of the lower genital system, the presence of associated "non neoplastic" epithelial lesions (dystrophy) or intraepithelial neoplasia (VIN), early menopause and old age [4]. The definitive diagnosis is made according to the histological examination after the targeted and multifocal biotically obtained tissue samples with adequate depth of several mm. When cancer of the vulva is in question, there is no concept of micro-invasive cancer as the invasion means any penetration of over 1 mm in depth. The most important independent prognostic factor is the presence of metastases in the lymph nodes [5]. The new system of International Federa-

tion of Gynecologists and Obstetricians (FIGO) classification of cancer of the vulva has been applied since 2009 and the biggest changes are related to stage III of the disease, which is based on accurate histopathological findings [6]. The concept of surgical treatment of vulvar cancer always involves an individual approach to each patient with the choice of procedure depending on three main factors: the size of the primary tumor, regional lymph node involvement and tumor position in relation to the center line of the vulva seen from the middle of the clitoris to the anus [7]. The aim of study was to review the various surgical procedures and the overall results of surgical treatment of vulvar cancer performed at the Surgical Ward, Department of Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Vojvodina in Novi Sad (2000-2010) and compare the results of treatment from the previous period (1985-1999).

Material and Methods

Forty-one women were operated for invasive cancer of the vulva at the Surgical Ward, Department of Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Vojvodina in Novi Sad in the period from 2000 to 2010. The definitive diagnosis was based on the histological examination of biotically samples of vulva. The age of the operated patients ranged from 38 to 89 years, the average being 66.3 years. The length of hospitalization

Abbreviations

FIGO – International Federation of Gynaecologists and Obstetricians

was from 5 to 55 days, i.e. 12.6 days on average. The distribution by the FIGO staging system of disease was as follows: stage I - 21 (54%), stage II - 9 (21.9%), stage III - 9 (21.9%) and stage IV - 2 (4.8%). In relation to the histopathological type there were 39 (95.12%) patients with squamous cell carcinoma and one (2.44%) with malignant melanoma and basal cell carcinoma (2.44%), each. Surgical treatment was carried out after the thorough preoperative preparation which included the control of laboratory analysis of blood and urine, lung X-ray, ultrasound inguinal examination with probe for soft tissues and pelvic computerized tomography examination, anesthetic, and internist examination. The main criteria for surgical treatment were: histopathologically confirmed cancer of the vulva, a written report by internal medicine specialist and anesthesiologist stating that the patient had no contraindications for surgical treatment and the patient's written consent to accept the proposed treatment. Surgical procedures were applied separately to the external genitalia (vulva) and in the area of one or both inguinums depending on the histological type, size and position of the primary tumor in relation to the center line of the vulva (clitoris-anus). The following procedures were performed on the vulva: wide excision into the healthy area with 10 mm negative edges, "simplex" vulvectomy, radical hemivulvectomy, radical vulvectomy, V-Y or a local skin transpositioned flap. Unilateral or bilateral superficial and/or deep inguino-femoral lymphadenectomy with removal of superficial and deep inguinal lymph node group and ligation or preservation of the large veins grafts (*v. saphena magna*) were done in the inguinal area. Only one patient with packages of bilaterally enlarged and fixed lymph nodes underwent block dissection of vulva with inguinal lymphadenectomy, the technique by Way. The adequate surgical procedure carried out on the vulva included histological confirmation of the presence of negative edges around the primary tumor of 10 mm. When performing inguino-femoral lymphadenectomy we used the so-called "S" section taken from the opus of plastic surgery and described into details in a previously published study [3]. Before surgery, all patients received antibiotic and anticoagulant prevention (1.0 g

Table 1. Type of operative approaches in surgical treatment of vulvar cancer

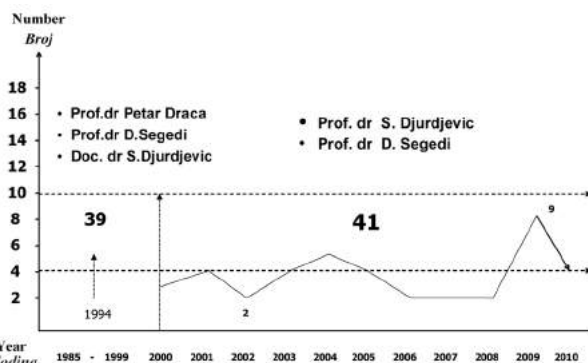
Tabela 1. Vrsta operativnih postupaka u hirurškom lečenju karcinoma vulve

Type of Operation Vrsta operacije	Period 1985–1999 : 39 operations 1985–1999 godine : 39 operacija			Period 2000–2010 : 41 operations 2000–2010 godine : 41 operacija		
	Bilateral	One sided	No lymphad	Bilateral	One sided	No lymphad
	Obostrana	Jednostrana	Bez limf	Obostrana	Jednostrana	Bez limf
radical vulvectomy/radikalna vulvektomija	6	-	-	13	-	2
blok dissection of vulva s.Way/blok disekcija vulve po Way-u	20	-	-	1	-	-
radical hemivulvectomy/radikalna hemivulvektomija	-	2	-	3	4	2
simple vulvectomy/simpleks vulvektomija	1	1	3	-	1	1
tumor excision/ekscizija tumora	-	-	3	-	3	3
V-Y plastic of cutan lobus/V-Y kožni reznjevi	-	-	-	1	2	2
tumor excision + TCT irradiation/ekscizija tumora+TCT zračenje	-	-	3	-	-	3
Total/Ukupno	27	3	9	18	10	13

iv of cephalosporin 30 min. before surgery, Fraxiparin 0.3 ml sc. 2 hours before surgery) and had the lower limbs bandaged. The statistical analysis was performed by software package SPSS version 17.0. In addition to the methods of descriptive statistics for the incidence of surgically treated patients with vulvar cancer, complications and lethal outcome in the period 2000-2010 and comparison with the period 1985-1999, we used Fisher's exact indicator of the likelihood and Pearson's chi-squared test (χ^2). A significant difference was defined for p value less than 0.05.

Results

The **Graph 1** shows the number of surgically treated patients and the incidence of cancer of the vulva at the Department of Gynecology and Obstetrics in Novi Sad in the period from 1985 to 2010. There is a statistically significant difference ($\chi^2=9777$, $df=1$, $p=0.002$) between the two studied periods in the number of women operated for cancer of the vulva. The type of surgical procedures conducted in the period 2000-2010 is presented in **Table 1**. The most frequently applied operating procedure was radical vulvectomy with bilateral inguino-femoral lymphadenectomy, which was done in 13 (31.7%)



Graph 1. Incidence of female patients operated at the Department of Gynecology and Obstetrics of the Clinical Center of Novi Sad due to invasive vulvar carcinoma (1985-2010)

Grafikon 1. Incidencija hirurški lečenih pacijentkinja zbog invazivnog karcinoma vulve na operativnom odeljenju Klinike sa ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu (1985-1999)

Table 2. Distribution of postoperative complications after primary surgical treatment

Tabela 2. Distribucija postoperativnih komplikacija posle primarnog hirurškog lečenja

Type of complications Vrsta komplikacije	Period/Period 1985–1999	Period/Period 2000–2010
Wound dehiscence/Dehiscencija rane		
Partial/Delimična	9	5
Complete/Potpuna	5	0
Lymphocyst/Limfocista	0	1
Lymph edema of leg/Limfedem noge	2	2
Lymphorrhoea longer than 15 days Limforeja duže of 15 dana	0	1
Tromboemboly of lungs/Tromboembolija pluća	2	0
Stricture of vulva and vagina Striktura vulve i vagine	1	0
Uretrovaginal fistula/Uretrovaginalna fistula	1	0
Total/Ukupno	20 (51.3%)	9 (21.9%)

patients and their number was significantly reduced ($\chi^2=9777$, $df=1$, $p=0.002$) compared to the period from 1985 to 1999 if we include the number of radical vulvectomy by Way. **Table 2** shows the type and frequency of complications after surgery. There is a statistically significant difference ($\chi^2=7441$, $df=1$, $p=0.006$) between the two studied periods in the number of complications. The number of removed lymph nodes on one side ranged between 8 and 19 and the average number of removed lymph nodes in the overall sample was 12.6. The average number of removed lymph nodes during the period 1985-1999 was 16.3, of which one in seven (26.9%) cases was positive. Lethal outcome in the postoperative period was recorded in 4 patients operated in both periods (**Table 3**). Fisher's exact test demonstrated no statistically significant difference ($p=0.615$) in lethal outcome between these two periods. **Figure 1** illustrates the deep inguinofemoral lymphadenectomy showing elements of Scarp triangle, and **Figure 2** shows V-Y skin flaps placed on both sides to cover the resulting defects.

Table 3. Extirpated lymph nodes, recurrence rate, mortality and 5 year survival

Tabela 3. Odstranjeni limfni čvorovi, recidivi, letalni ishod i preživljavanje

Examined parameters Ispitivani parametri	Period 1985–1999	Period 2000–2010
Average number of removed lymph nodes Prosečan broj odstranjenih limfnih čvorova	16.3	12.6
Recurrences/Recidivi	5 (12.8%)	7 (17 %)
Lethal outcome/Letalni ishod	4 (10.3%)	4 (9.8 %)
Total five year survival Ukupno petogodišnje preživljavanje	65.3 %	85.4%

Discussion

Radical vulvectomy with bilateral lymphadenectomy was first described by Bassett in 1912, and in 1948 Sir Stanley Way introduced the modifications in the form of block dissection of the vulva and inguinal

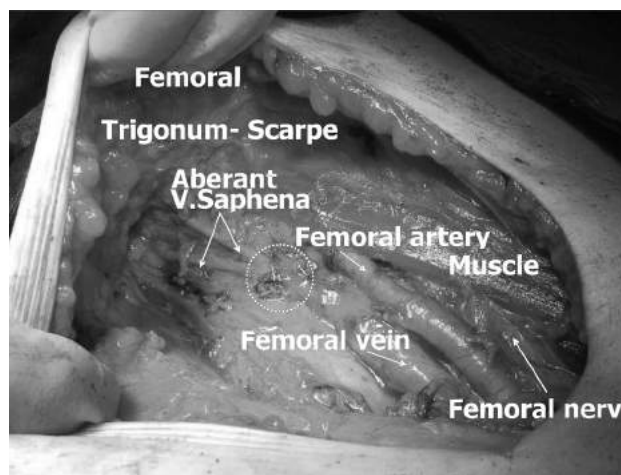


Fig. 1. Deep inguinofemoral lymphadenectomy with elements of Scarp's triangle

Slika 1. Duboka ingvinofemoralna limfadenektomija sa elementima Skarpvog trougla

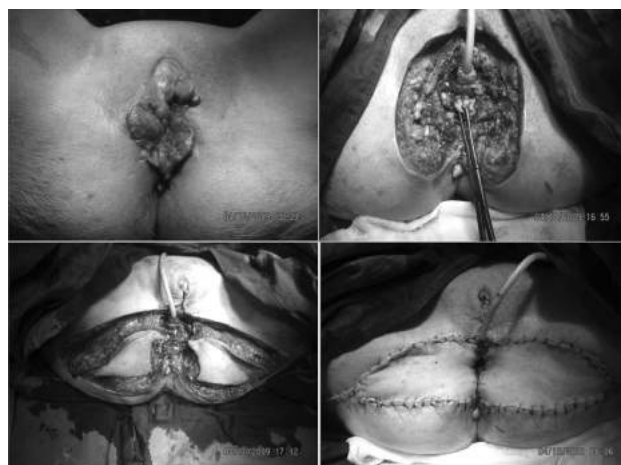


Fig. 2. Covering defects after radical vulvectomy using V-Y skin flaps

Slika 2. Pokrivanje defekta posle radikalne vulvektomije primenom V-Y kožnih režnjeva

regions in the shape of a butterfly. Due to the large skin defect and approaching the edge of the wound by expressed tensile force this surgical procedure caused a high percentage of postoperative dehiscence with the formation of extensive scars [8,9]. Since the removal of lymph nodes is performed in flexible inguinal region, various surgical techniques have been applied to reduce morbidity. In 1981 Hacker introduced separate inguinal incisions, which led to reduction in the percentage of total wound dehiscence from 50 to 14% and this is one of the most important modifications in surgical treatment of invasive carcinoma of the vulva [10]. In the same year, Iversen proved that the unilateral localized cancer of the vulva had bilateral lymphogenic metastases in 15%; whereas Stehman suggested inguinofemoral unilateral lymphadenectomy to be performed after wide excision of the tumor with negative edges [11,12]. Bilateral inguinofemoral lymph

hadenectomy is performed when cancers are closer to the center line of the vulva with the localization of the clitoris or perineum, and the depth of invasion is over 1 mm, while unilateral lymphadenectomy is indicated in well-differentiated tumors without penetration into the lymphatic and vascular system with negative lymph nodes on the side of the tumor [13-15]. This study presents the results of surgical treatment of invasive cancer of the vulva performed at the Surgical Ward, Department of Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Vojvodina in Novi Sad in the period from 2000 to 2010 and compares them with the results obtained at the same institution in the period from 1985 to 1999 [2]. Twenty-six (66.7%) out of 39 patients surgically treated in the latter period underwent radical vulvectomy with bilateral lymphadenectomy, which was performed by the Way method in 20 (51.3%) and by Hacker in 6 (15.3%) patients. Operative wound dehiscence was recorded in 14 (36%) patients. In the period after 2000, there has been an increase in the total number of surgically treated patients and a decrease in the number of vulvectomy with bilateral lymphadenectomy to 13 (31.7%). The number of radical excision of tumor and hemivulvectomy were increased. Partial dehiscence of the inguinum was recorded in 4 cases and of the vulva (12.2%) in 1 case, which was a significant reduction in morbidity by 20% compared to the previous period. A significant decrease of postoperative morbidity was achieved by the application of separate inguinal incision in the shape of the letter "S", sharp surgical preparation to form the sharp edges of the wound with a part of the subcutaneous tissue that provides adequate nutrition of the skin, application of vacuum drains and suturing skin with synthetic seaming materials under minimally expressed tension. According to the cumulative results from the literature the total percentage of recurrence after surgical treatment of vulvar cancer ranges from 15 to 40% and is related to the size, depth of invasion of malignant lesions and positive regional lymph nodes [16-18]. In our study, recurrences were recorded in 7 (17%) patients, which is slightly higher than in the previous period when five (12.8%) cases were recorded. The increase in the number of relapses can be interpreted by statistically significant reduction in the number of radical surgeries (block dissection of vulva by Way), which resulted

in the reduction of morbidity and improvement of quality of life; however, there was a slight increase in recurrences by 4.2%. It should be noted that locoregional relapse was treated on two occasions by a wide excision and V-Y flaps on both sides and by external TCT radiation in one patient. The outcome was lethal in 4 (9.8%) patients, which is slightly less than in the previous period when it was 10.3%. There were no recorded cases of intrahospital mortality in the period from 2000 to 2010; whereas 2 cases were recorded in the period from 1985 to 1999. Three patients died because of early recurrence and metastases dissolution in the period of 6-12 months after surgery with additional radiation therapy applied, and one patient died 4 years after surgery. In the period 1985-1999, two patients died because pulmonary thromboembolism developed on the 25th and 50th postoperative day, and the condition was aggravated by the expressed risk factors (obesity, hypertension, varices of the lower extremities) and long bed confinement due to wound dehiscence and two women died because of diffuse metastases dissolution in the first and fourth postoperative year [2]. Treatment of invasive cancer of the vulva always includes an individual approach, which should be adapted to each patient. Maximally conservative surgical procedure should always be opted for in treatment which would result in healing and control of disease [19,20].

Conclusion

An increase in the total number of patients operated for cancer of the vulva was recorded in the last ten years (2000-2010) at the Department of Gynecology in Novi Sad in comparison to the previous period (1985-1999), with the peak in 2009 when 9 patients were operated. The number of radical vulvectomy with bilateral lymphadenectomy was reduced in the same period from 66.6% to 31.7%, and the number of radical excision of tumor and hemivulvectomy increased. The postoperative complications, which had amounted to 51.3% in the period from 1985 to 1999, were significantly decreased by 29.3% in the period from 2000 to 2010. Five-year survival was 65.3% in the period from 1985 to 1999 and 85.4% in the period from 2000 to 2010. Lethal outcome was almost the same in both time periods, and there was no statistically significant difference.

References

1. Đurđević S, Devaja O, Hadžić B. Malignant potential of gigantic condylomatous lesions of the vulva. *Eur J Gynecol Oncol* 1999;20(1):63-7.
2. Đurđević S, Janjić Z, Hadžić B, Petrović Đ. Radikalna vulvektomija sa ingvinalnom limfadenektomijom u hirurškom lečenju karcinoma vulve. *Med Pregl* 2000;53(11-12):607-12.
3. Đurđević S, Segedi D. Blok-disekcija ingvinofemoralnih limfnih žlezda primenom odvojenih "S" rezova u hirurškom lečenju karcinoma vulve. *Med Pregl* 2004;57(7-8):343-8.
4. Đurđević S. Maligni tumori vulve. U: Đurđević S, Kesic V, ur. *Ginekološka onkologija*. Novi Sad: Scan studio; 2009. str. 74-91.
5. Hofmann MS, Cavanagh D. Malignancies of the vulva. In: Rock JA, Thompson JD, eds. *The Linde operative gynaecology*. Philadelphia: Lippincot-Raven; 1996. p. 1331-83.
6. Mc Cluge G. Revised FIGO staging system for gynaecological cancers. *Int J Gynecol Oncol* 2009;105:103-4.
7. Janda M, Obermair A, Cellas D, et al. Vulvar cancer patients quality of life: a qualitative assessment. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:875-81.

8. Bassett T. Traitement chirurgical operatoire de l'épithélioma primitif du clitoris. Rev Chir Orthop 1912;45:546.
9. Way S. The anatomy of the lymphatic drainage of the vulva and its influence on the radical operation for carcinoma. Ann R Coll Surg Engl 1948;3:187.
10. Hacker NF, Leucher RS, Berek JS. Radical vulvectomy and bilateral inguinal lymphadenectomy through separate groin incisions. Obstet Gynecol 1981;58:574.
11. Iversen T. Squamous cell carcinoma of the vulva: localization of the primary tumor and lymph node metastasis. Acta Obstet Gynecol Scand 1981;60:211.
12. Stehman FB, Bundy BN, Dvoretzky PM. Early stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy: a prospective study of the gynecologic oncology group. Obstet Gynecol 1992;79:490.
13. Monaghan JM. Carcinoma of the vulva and vagina. In: Hirsch HA, Kaser O, Ikle FA, eds. Atlas of gynecologic surgery. Stuttgart – New York: Thieme; 1997. p. 411-4.
14. Oonk MHM, Hollema H, de Hullu JA, et al. Prediction of lymph node metastases in vulvar cancer: a review. Int J Gynecol Cancer 2006;16:963-71.
15. Preti M, Ronco F, Ghiringhello B, et al. Recurrent squamous cell carcinoma of the vulva. Cancer 2000;88:1869-76.
16. Groenen SMA, Timmers PJ, Burger CW. Recurrence rate in vulvar carcinoma in relation to pathological margin distance. Int J Gynecol Cancer 2010;20:869-73.
17. Tantipalakorn C, Robertson G, Marsden DE, et al. Outcome and patterns of recurrence for International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stages I and II squamous cell vulvar cancer. Obstet Gynecol 2009;113:895-901.
18. Chan JK, Sugiyama V, Pham H, et al. Margin distance and other clinico-pathologic prognostic factors in vulvar carcinoma: a multivariate analysis. Gynecol Oncol 2007;104:636-41.
19. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. J Clin Oncol 2008;26:884-9.
20. Riebe E, Ohlinger R, Thele F, Köhler G. Polypropylene mesh implantation in combination with vacuum-assisted closure in the management of metastatic or locally recurrent vulvar cancer. Int J Gynecol Cancer 2010;20:179-83.

Sažetak

Uvod

Karcinomi vulve čine 3–5% svih malignih tumora ženskog genitalnog sistema. Primarni hirurški postupak uvek se planira individualno a izbor zavisi od tri glavna faktora: veličine i položaja primarnog tumora u odnosu na centralnu liniju vulve i zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova. Cilj rada je prikaz različitih hirurških postupaka i ukupnih rezultata hirurškog lečenja invazivnog karcinoma vulve na ginekološko-akušerskoj Klinici u Novom Sadu, od 2000. do 2010. godine i njihova komparacija sa rezultatima iz perioda 1985–1999. godine na Klinici.

Materijal i metode

U periodu 2000–2010, lečena je ukupno 41 žena zbog invazivnog karcinoma vulve. Sprovedeni su sledeći hirurški postupci: široka ekscizija do u zdravo sa negativnim ivicama od 10 mm, simpleks radikalna vulvektomija ili hemivulvektomija, blok disekcija vulve po Way-u, jednostrana ili obostrana limfadenektomija i kožno-mišićni režnjevi za pokrivanje nastalih kožnih defekata.

Rezultati

Najčešće primenjen operativni postupak bila je radikalna vulvektomija sa obostranom inguinofemoralnom limfadenektomijom kod 13 ili 31,7% pacijentkinja. Broj odstranjenih limfnih čvorova po jednoj strani iznosio je 8–19, prosečno 12,6. Različite postoperativne komplikacije bile su zastupljene kod 9 (21,9%) a pojava lokoregionalnog recidiva zabeležena je kod 7 pacijentkinja. Letalni ishod evidentiran je kod 4 ili 9,7% operisanih žena.

Zaključak
U periodu 2000-2010. godine na Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu, u odnosu na period 1985–2000. godine povećan je broj ukupno operisanih pacijentkinja od karcinoma vulve. Smanjen je broj radikalnih vulvektomija sa obostranom limfadenektomijom sa 66,6% na 31,7% uz povećanje broja radikalnih hemivulvektomija i ekscizija tumora. Značajno su smanjene postoperativne komplikacije za 29,3%. Sa ciljem smanjenja psihoseksualnog morbiditeta, danas se prednost daje širokoj lokalnoj eksciziji tumora sa adekvatnim i patohistološki potvrđenim negativnim ivicama u zajednici sa određivanjem prisustva metastaza u sentinealnim limfnim čvorovima.

Ključne reči: Karcinomi vulve; Operativne hirurške procedure + metode; Žensko; FIGO klasifikacija tumora; Postoperativne komplikacije; Mortalitet; Ekscizija limfnih čvorova; Biopsija sentinel limfnog čvora

Rad je primljen 12. IV 2011.

Prihvaćen za štampu 22. VIII 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:3-4:97-101.

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
Centar za patologiju i histologiju

Originalni naučni rad
Original study

UDK 618.11-006.6-091.8

DOI: 10.2298/MPNS1204102M

MORFOLOŠKE I IMUNOHISTOHEMIJSKE KARAKTERISTIKE STRUMALNOG KARCINOIDA JAJNIKA

MORPHOLOGY AND IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDIES OF OVARIAN STRUMAL CARCINOID

Mihaela MOCKO KAĆANSKI, Aleksandra LEVAKOV, Matilda ĐOLAI,
Snežana BOŽANIĆ i Jelena AMIDŽIĆ

Sažetak – Teratomi su tumori porekla germinativnih ćelija i najčešće se javljaju u jajnicima. Strumalni karcinoid je u grupi monodermalnih teratoma, relativno benignog kliničkog toka građen od tkiva štitne žlezde uz komponente karcinoida. Pacijentkinja stara 52 godine primljena je na operativno lečenje zbog tumorske mase na jajniku prečnika 26 cm. Tumorska promena na jajniku je glatke površine na preseku bilokularnog cističnog izgleda sa solidnim centralnim delom. Patohistološkim pregledom cistični delovi su odgovarali dermoidnoj i mucinoznoj cisti. Solidni delovi su bili građeni od dugih vijugavih traka cilindričnih ćelija fokalno u dvostrukom nizu, sa elongiranim hiperhromatičnim jedrima tipičnog *salt and pepper* hromatina. Manji delovi pokazuju folikularne formacije sa eozinofilnim koloidom u lumenima. Invazija kapsule ili angiolimfatična invazija nisu nađene. Imunohistohemijski profil tumora je potvrdio dijagnozu strumalnog karcinoida sa izraženom pozitivnošću na hromogranin i sinaptofizin, dok je fokalno nađena pozitivnost na tiroglobulin i tiroidni transkriptivni faktor-1. Proliferativna i mitotska aktivnost su minimalne. Pacijentkinja je tri godine bez recidiva.

Cljučne reči: Karcinomi jajnika; Teratom; Karcinoidni tumor; Strumalni karcinoid; Imunohistohemija; Žensko; Srednjih godina; Dijagnoza

Uvod

Teratomi su tumori porekla germinativne ćelije sa mogućnošću diferenciranja u tkiva iz sva tri razvojna embrionalna klicina lista. Teratomi vode poreklo iz izmenjene jajne ćelije ili iz fuzije jajne ćelije sa sekundarnim polarnim telom ili supresije sekundarne mejoitičke deobe [1,2]. Teratomi se najčešće javljaju na jajnicima i testisima ali i na drugim lokalizacijama kao što su vrat, medijastinum, sakrokokcigealna regija i abdominalna duplja [1,3–5]. Često su cistični i određena tkiva se nalaze češće u njima i to u 90% slučajeva prisutna je koža sa folikulima dlake, lojnim i znojnim žlezdama dok oko 50% stvara nervno tkivo, glatko mišićno tkivo, hrskavica, kost, zubi, limfno tkivo ili epitel respiratornog sistema [1–3].

Teratomi su podeljeni u tri grupe i to zrele, nezrele i monodermalne teratome. Monodermalni teratomi su sačinjeni isključivo od tkiva iz jednog klicinog lista. U monodermalnim teratomima se nalazi struma jajnika, neuroektodermalni tumori, sebacealni tumori, tumori respiratornog epitela i karcinoidi [1,3]. Karcinoidi su tumori porekla neuroendokrinih ćelija i podeljeni su na insularne, trabekularne, mucinozne, strumalne karcinoide i mešane. Strumalni karcinoid predstavlja izuzetno retku neoplazmu jajnika, benignog toka, koja je građena iz tkiva štitne žlezde uz komponente malignog tumora tipa karcinoida. Obično se javlja unilateralno, u perimenopauznom ili postmenopauznom periodu [1,2]. Najčešće se pacijentkinje javljaju zbog osećaja težine u donjem delu stomaka zbog značajne veličine ovih tumora a izuzetno retko se žale na hipertirozne tegobe ili karcinoidni sindrom [8–10]. U dijagnostici uvek se mora primarno isključiti metastatski karcinoid iz gastrointestinalnog trakta [6,11,12].

Prikaz slučaja

Pacijentkinja stara 52 godine primljena je na Kliniku za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu zbog ultrazvučno otkrivene tumorske mase lokalizovane na desnom jajniku. Od pacijentkinje je anamnestički dobijen podatak da je pre 5 godina imala poslednju menstruaciju a u poslednjih 6 meseci ima uporne opstipacije. Za vreme operacije urađena je i *ex tempore* analiza tumorske promene gde je histomorfološki nalaz brzomrznutih rezova ukazivao na malignitet.

S obzirom na malignu *ex tempore* dijagnozu, urađena je i kompletna histerektomija sa adnektomijom te resekcijom dela omentuma. U telu materice je nađen jedan lejomiom prečnika 4 cm kao i više fokusa koji su odgovarali adenomiozi dok je endometrijum pokazivao regresivne cistične promene. Leva adneksa je bila uobičajenih histomorfoloških karakteristika za godine i menopauzni status žene. U omentumu nije bilo znakova tumorskih depozita a nađeno je i nekoliko reaktivno izmenjenih limfnih čvorova.

Tumorska promena na desnom jajniku bila je dimenzija 26 x 17 x 10 cm glatke i sjajne spoljašnje površine. Na poprečnom preseku su se isticala dva cistična područja i jedan jasno izdvojeni solidni deo koji je zauzimao gotovo polovinu tumorske mase. U jednom cističnom području bila je cista prečnika 6 cm ispunjena dlakama i lojnim sadržajem (dermoidna cista) dok je drugi deo cističnog dela tumora prečnika 10,5 cm bio ispunjen seroznom tečnošću glatke i sjajne unutrašnje površine (Slika 1). Solidni deo je bio beličasto žućkaste boje sa fokusima tamnije mrke prebojenosti.

Iz tumora su uzeti isečci za patohistološku obradu, koji su bojeni metodama hematoksilin-eozin (HE), *periodic acid shif* (PAS), Grimelijus kao i bojenjem na

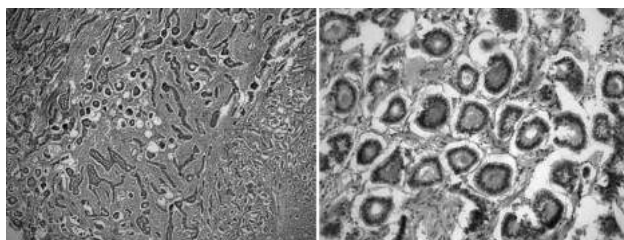
Skraćenice

HE	– hematoksilin eozin
PAS	– <i>periodic acid shif</i>
NSE	– neuron specifična enolaza
TTF	– tiroidni transkriptivni faktor
EMA	– epitelni membranski antigen



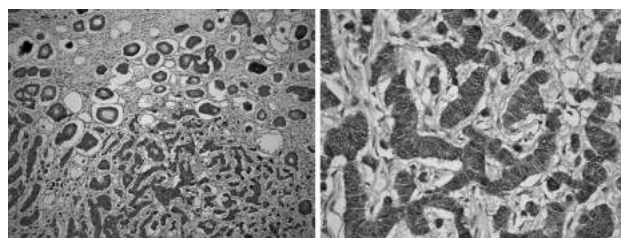
Slika 1. Intraoperativni nalaz tumorske promene
Fig. 1. Intraoperative finding of tumor mass

retikulin. Ujedno, primenjene su i imunohistohemijske metode bojenja. Histološki, cistični delovi tumora su odgovarali dermoidnoj i mucinoznoj cisti. Solidni delovi su bili građeni od dugih vijugavih ili pravih traka cilindričnih ćelija fokalno u dvostrukom nizu, sa elongiranim hiperhromatičnim jedrima tipičnog *salt and pepper* hromatina (**Slika 2**). Stroma je bila fokalno obilna, mestimično izraženo hijalinizovana. U područjima gde su se ćelije redale u trabekularnom rasporedu pojavljivale su se i mucinozne žlezdane formacije koje su bile obložene peharastim ćelijama sa prisutnom argirofilijom.



Slika 2. Histološki izgled tumora (HE x10 i x40)
Fig. 2. Microscopic appearance of tumor (HE x10 and x40).

U području tumora nalazila su se i područja gde su se tumorske ćelije aranžirale u manja ostrvca koja su bila okružena gustom fibroznom stromom. Tumorske ćelije su pokazivale samo blagu mitotsku aktivnost. Izuzetno mali delovi tumora su pokazivali neujednačene folikuloidne formacije sa eozinofilnim koloidnim materijalom u lumenima te periferno postavljenim retrakcionim vakuolama. Invazija kapsule ni u jednom delu tumora nije nađena, kao ni angiolimfatična invazija. S obzirom na ovakav histomorfološki nalaz kao i pozitivnost Grimelijusove reakcije na argirofiliju ćelija posumnjano je na stru-



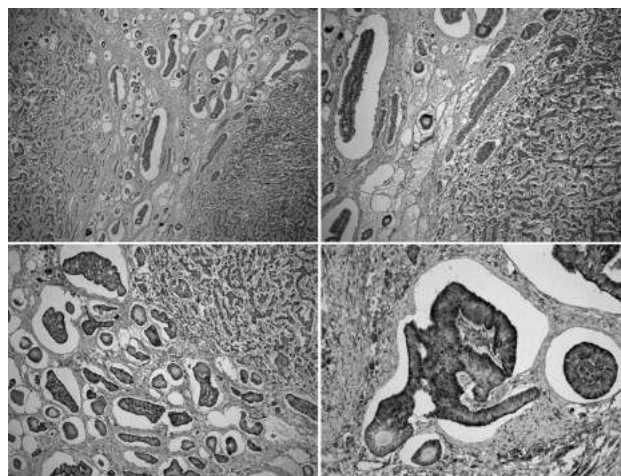
Slika 3. Imunohistohemijski profil tumora (Chromogranin A i Synaptophysin x10 i x40)

Fig. 3. Immunohistochemical profile of tumor (Chromogranin A and Synaptophysin x10 and x40).

malni karcinoidni tumor jajnika te se pristupilo imunohistohemijskoj obradi materijala.

Primenjena su sledeća monoklonalna antitela hromogranin A, sinaptofizin, neuron specifična enolaza (NSE), tiroglobulin, tiroidni transkriptivni faktor (TTF-1), vimentin, epitelni membranski antigen (EMA), inhibin te citokeratin 7 i 20. Proliferativna aktivnost na ki67 antitelu iznosila je manje od 1%. Analizom primenjenih imunohistohemijskih metoda bojenja dobijen je nalaz difuzne pozitivnosti na hromogranin A (**Slika 3**), sinaptofizin (**Slika 3**), NSE, EMA i vimentin dok su bojenja na citokeratin 7, citokeratin 20, tiroglobulin i TTF-1 pokazivali fokalnu pozitivnost (**Slika 4**). Inhibin je bio u potpunosti negativan.

U sledeće tri godine bolesnici su redovno radene laboratorijske, ultrazvučne i kompjuterizovane tomografske analize bez nalaza recidiva ili diseminacije oboljenja.



Slika 4. Imunohistohemijski profil tumora (a. TTF-1 x5, b. NSE x10, c. Vimentin x10, d. Vimentin x20)

Fig. 4. Immunohistochemical profile of tumor (a. TTF-1 x5, b. NSE x10, c. Vimentin x10, d. Vimentin x20).

Diskusija

Strumalni karcinoid jajnika je izuzetno retka neoplazma sa incidencijom manjom od 0,3% svih neoplazmi jajnika [1,2]. Radi adekvatne dijagnostike, neophodno je isključivanje metastatskih karcinoidnih depozita u područje jajnika sa drugih lokalizacija [3,6].

O primarnom karcinoidu jajnika po prvi put je pisao 1939. godine Stewart sa saradnicima i do danas je ostao zabeležen u udžbenicima kao izuzetno retka neoplazma [7]. U tankom crevu i apendiksu javlja se 90% karcinoida, dok je preosatalih 10% rezervisano za jajnik, testise, sakrokocigealnu regiju, medijastinum, retroperitoneum, pod usne duplje [1,2,4,5,11,12]. Karcinoid jajnika je podeljan na četiri tipa: insularni, trabekularni, mucinozni i strumalni tip. Strumalni karcinoid je po nekim autorima na drugom mestu učestalosti pojavljivanja od sva četiri tipa [1,2,8,13,14]. Pojedini autori smatraju da je strumalni karcinoid čisti karcinoid tumor sa samo primesama tumorskih formacija koje sličje tkivu štitne žlezde. Upravo se u pojedinim delovima ovih tumora gubi pozitivnost na tiroglobulin antitelo i to na mestima gde su prisutne tiroidno-folikuloidne formacije. Iz tih razloga neophodno je primeniti TTF-1 antitelo koje potvrđuje vezu sa tkivom štitne žlezde kao ishodištem tumorskog proliferata [1,3,8,9].

Još uvek je nejasno u celosti poreklo strumalnog karcinoida. Zna se da u strumi jajnika mora postojati diferentovani folikuli štitne žlezde koji će imati identične histološke, citološke, histohemijske, imunohistohemijske i ultrastrukturne osobine kao i folikuli koji se nalaze u štitnoj žlezdi [1,8,9,15]. Folikularne ćelije mogu proliferisati u pravcu benignog tumora (apudoma) ili ka tipičnom tiroidnom karcinomu. Parafolikularne ćelije mogu dati C-ćelijsku hiperplaziju sa amiloidnim depozitima u stromi kao i najverovatnije strumalni karcinoid. Iz navedenog proizilazi da strumalni karcinoidi imaju endokrinu i neuroendokrinu diferencijaciju, odnosno dva su funkcionalna puta diferencijacije čak i unutar pojedinačnih tumorskih ćelija [3,13].

Primarni karcinoidi jajnika ne moraju biti u vezi sa pojavom karcinoidnog sindroma koji se u velikom procentu javlja kod karcinoida gastrointestinalnog sistema. Ipak, ukoliko dugo ostanu nedijagnostikovani, ovi tumori dovode do karcinoidnog sindroma koji najčešće podrazumeva crvenilo kože po tipu valunga, promene na koži lica (*spider-like* vene na koži nosa i gornje usne), dugotrajne i uporne prolive kao i tegobe u disanju koje su slične astmi. Karcinoidni sindrom nastaje usled sposobnosti tumora da luči

vazoaktivne supstancije tipa serotonin, kalikreina (bradikinina), kateholamina kao i drugih kao što je peptid YY koji se često „krivi“ za upornu opstipaciju, a što je slučaj i sa ovom pacijentkinjom [9,10,14].

Karcinoidi jajnika se svrstavaju u grupu tumora niskog stepena maligniteta jer relativno retko metastaziraju, dugo rastu a u našem slučaju s obzirom da nije bilo znakova metastaza, invazije kapsule niti angiolimfatične invazije, tumor je proglašen za nosioca niskog stepena malignosti [1,2,8].

Dijagnostika tumora na brzozmrznutim rezovima u ovakvim slučajevima je izuzetno rizična jer se histološke i citološke karakteristike ne mogu jasno proceniti a diferencijalno-dijagnostički dolazi u obzir veliki broj neoplazmi [2,8]. Područja tumora, pogotovo ovako velikih, mogu drastično međusobno varirati te je u ovom slučaju dolazilo osim karcinoida u obzir loše diferentovani serozni, granulozna ćelijski kao i *Sertoli-Leidig* tumor.

Strumalni karcinoidi, iako se klasifikuju kao maligne neoplazme, tumori su kod kojih je prognoza izuzetno dobra jer relativno retko daju metastaze a nakon ekscizije samog tumora ne zahtevaju dalju terapiju. Postoje slučajevi sa verifikovanim metastazama ili promenama na drugim organima koje su izazvane primarno zbog lučenja vazoaktivnih supstancija (karcinoidni sindrom) te se zbrinjavanje tih slučajeva svodi na uzročno-posledični terapijski protokol [8,9,13].

Zaključak

U preoperativnoj dijagnostici neophodna je tesna saradnja patologa, hirurga onkologa te radiologa radi utvrđivanja primarnog odnosno metastatskog karcinoidnog procesa. Intraoperativno, uz detaljno i celokupno uklanjanje tumorski izmenjenog jajnika, potrebno je pregledati tanko crevo, apendiks i dostupne organe uz isključenje prisustva tumora na drugim lokalizacijama. Patohistološka dijagnostika mora biti finalizirana adekvatnim panelom imunohistohemijskih antitela sa ciljem potvrde ovog oboljenja. Laboratorijsku dijagnostiku raspadnih metaboličkih produkata, vazoaktivnih supstancija koje luče karcinoidi, takođe je poželjno uraditi.

Literatura

1. Talerman A. Germ cell tumors of the ovary. In: Kurman RJ, ed. Blaustein's pathology of the female genital tract. New York: Springer-Verlag; 2002. p. 967-1033.
2. Baker PM, Oliva E. Germ cell tumors of the ovary. In: Nucci MR, Oliva E. Gynecologic pathology. London: Elsevier, Churchill Livingstone; 2009. p. 501-38.
3. Tavassoli FA, Devilee P, editors. World health organization classification of tumors: tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press; 2003.
4. Cvijanović R, Ivanov D, Živojinov M. Torakoabdominalni teratom: retka lokalizacija. Med Pregl 2011;64(1-2):89-92.
5. Vučković N, Vučković D. Cistični teratom vrata. Med Pregl 1991;44(1-2):39-40.
6. Strosberg J, Nasir A, Cragun J, et al. Metastatic carcinoid tumor to the ovary: a clinicopathologic analysis of seventeen cases. Gynecol Oncol 2007;106:65-8.
7. Stewart MJ, Willis RA, Saram GSW. Argentaffin carcinoma (carcinoid tumour) arising in ovarian teratomas: report of two cases. J Pathol Bacteriol 1939;49:207-12.
8. Robboy SJ, Scully RE. Strumal carcinoid of the ovary: an analysis of 50 cases of a distinctive tumor composed of thyroid tissue and carcinoid. Cancer 1980;46:2019-34.
9. Snyder RR, Tavassoli FA. Ovarian strumal carcinoid: immunohistochemical, ultrastructural and clinicopathologic observations. Int J Gynecol Pathol 1986;5:187.

10. Motoyama T, Kafayama Y, Watanabe H, Okazaki E, Shibuya H. Functioning ovarian carcinoids induce severe constipation. *Cancer* 1992;70:513-8.

11. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997;79:813-29.

12. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97(4):934-59.

13. Davis KP, Hartmann LK, Keeney GL, Shapiro H. Primary ovarian carcinoid tumors. *Gynecol Oncol* 1996;61:259-65.

14. Sastre-Garau X, Gorin I. Strumal carcinoid tumor of the ovary. *J Clin Oncol*. 2008;26(16):2780-1.

15. Roth LM, Talerman A. The enigma of struma ovarii. *Pathology* 2007;39:139-46.

Summary

Introduction

Teratomas are tumors derived from pluripotent germ cells, and they appear most frequently in ovaries. Strumal carcinoid belongs to the group of monodermal teratomas. Strumal carcinoid is characterized by the presence of carcinoid tumor, intermingled with thyroid tissue.

Case report

A 52-year-old postmenopausal woman was referred to the Department of Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad with complex right adnexal mass for surgery. Laparotomy revealed tumor arising from the right ovary, of firm consistency and intact capsule. On gross examination, yellowish brown tumor was 26 x 17 x 10 cm, with vague nodularity. The cut sections revealed predominantly solid mass with two cystic areas, and one of the cysts showed a tuft of hair. On histopathological examination, the cystic spaces were lined with skin and mucinous epithelium. The solid areas showed a population of

monomorphic cells with eosinophilic cytoplasm and nuclei with "salt and pepper" chromatin, arranged in acinar and trabecular patterns, respectively. In addition, focally follicular structures with central eosinophilic colloid-like material were seen. Based on the presence of these two components, a diagnosis of Strumal Carcinoid was made and confirmed on immunohistochemistry. The tumor cells were diffusely immunopositive for synaptophysin, chromogranin, and the follicles including the central colloid were immunopositive for thyroglobulin and Thyroid transcription factor-1. Neither proliferative or mitotic activity nor capsular or angiolymphatic invasion were noticed. At 3 year follow up the patient was disease free.

Conclusion

In order to diagnose this rare tumor a team, consisting of a pathologist, surgeon and radiologist, is needed. Diagnosis of strumal carcinoid has to be confirmed on immunohistochemistry.

Key words: Ovarian Neoplasms; Teratoma; Carcinoid Tumor; Struma Ovarii; Immunohistochemistry; Female; Middle Aged; Diagnosis

Rad je primljen 14. IX 2011.

Prihvaćen za štampu 22. IX 2011.

BIBLID.0025-8105.(2012):LXV:3-4:102-105.

Klinički centar Niš¹
 Klinika za infektivne bolesti
 Medicinski fakultet, Niš²

Originalni naučni rad
Original study
 UDK 616.36-002:615.281.06
 DOI: 10.2298/MPNS1204106K

NEŽELJENA DEJSTVA ANTIVIRUSNE TERAPIJE BOLESNIKA SA HRONIČNOM INFEKCIJOM VIRUSOM HEPATITISA C

SIDE EFFECTS OF ANTIVIRAL THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C INFECTION

Velimir KOSTIĆ¹, Maja JOVANOVIĆ¹, Jelena RADOVIĆ² i Stevan VUJIĆ²

Sažetak – Hronični hepatitis C predstavlja globalni zdravstveni problem. Cilj rada bio je određivanje nusfekata antivirusne terapije osoba sa hroničnim hepatitisom C i utvrđivanje njihovog uticaja na tok i trajanje terapije. Ispitivano je 88 bolesnika sa hroničnim hepatitisom C, podeljenih u tri grupe: bolesnici bez pridruženih oboljenja, bolesnici na hemodijalizi i bolesnici sa hemofilijom. Značajna razlika je nađena u procentu postignutog stabilnog virusološkog odgovora između bolesnika na hemodijalizi i ostalih bolesnika ($p < 0,05$). Utvrdili smo i značajno veći pad broja eritrocita, hemoglobina i hematokrita kod bolesnika na dijalizi u odnosu na ostale bolesnike ($p < 0,01$). Bolesnici na hemodijalizi su dominantno imali anemiju i leukopeniju, dok je trombocitopenija bila jednako prisutna u svim grupama. Kod više od polovine bolesnika je bio prisutan gripozni sindrom. Značajni pad vrednosti svih praćenih hematoloških parametara je postojao u svim grupama bolesnika. Nusfekti su bili prisutni kod 60% bolesnika, ali su doveli samo do modifikacije doze lekova.

Cljučne reči: Hronični hepatitis C; Antivirusna terapija + neželjeni efekti; Interferon alfa; Ribavirin; Anemija + hemijski izazvana; Leukopenija + hemijski izazvana; Trombocitopenija + hemijski izazvana

Uvod

Infekcija virusom hepatitisa C (HCV) predstavlja široko rasprostranjen zdravstveni problem u svetu [1]. Veruje se da je oko 160–200 miliona ljudi zaraženo ovim virusom. Prevalencija infekcije je različita, sa 1% inficiranih ljudi u Evropi i 5,3% u Africi. Prevalencija infekcije je različita i u samoj Evropi, počev od Finske sa 0,1% do Italije sa 3,5% inficiranih osoba [2]. Virus hepatitisa C ima značajnu ulogu u razvoju hroničnog hepatitisa, ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma. Vreme razvoja ovih promena zavisi od više faktora: pridružene infekcije virusom hepatitisa B, infekcije virusom humane imunodeficijencije, alkoholizma i drugih [3–5]. U Sjedinjenim Američkim Državama hronični hepatitis C izaziva do 40% svih hroničnih oboljenja jetre, najčešća je indikacija za transplantaciju jetre i dovodi do 8–10 hiljada smrtnih ishoda godišnje [6]. Bolesnici sa infekcijom HCV-om u svojoj anamnezi najčešće navode podatke o zloupotrebi droga i kontakt sa krvnim derivatima (pre 1989. godine) [4]. Prema analizi virusnih genotipova u Evropi, primećeno je da je genotip 1, sa „a” i „b” suptipovima, dominantan u centralnom, južnom i istočnom delu, dok je genotip 3 dominantan u severnom delu kontinenta [2].

Uvođenje pegilovanog interferona alfa-2a (PEG-IFN) i ribavirina, kao standardne terapije hronične infekcije HCV, dovelo je do značajnog napretka u lečenju ovih bolesnika, eradikacije virusa i poboljšanja histoloških nalaza jetre [7]. Bolesnici sa virusnim genotipovima 2 i 3 leče se 24 nedelje davanjem 180 µg PEG-IFN jednom nedeljno i 800 mg ribavirina dnevno, što uglavnom dovodi do stabilnog virusološkog odgovora (SVR) kod 80% bolesnika. Međutim, kod bolesnika sa virusnim genotipom 1, 4, 5

ili 6 lečenje se sprovodi 48 nedelja uz veću dozu ribavirina (1 000–1 200 mg/dnevno), a procenjeni SVR je oko 50%. Radi poboljšanja terapijskog odgovora kod bolesnika sa ovim genotipovima, danas se u terapiju uvodi i treći lek iz grupe inhibitora proteaze [3].

Ponekad je potrebno tokom terapije smanjiti doze lekova, zbog teškoća u podnošljivosti, i to PEG-IFN za 25–50% u zavisnosti od broja neutrofila i trombocita, i doze ribavirina u zavisnosti od koncentracije hemoglobina [8]. Tokom tretmana neželjeni efekti mogu biti prisutni kod 60–98% bolesnika [6,9]. Ubrzo nakon prve administracije leka može se javiti gripozni sindrom (umor, povišena temperatura, glavobolja, mučnina, mijalgija i artralgijska). Pored toga, druga neželjena dejstva mogu biti: gubitak težine, depresija, nesаница, samoubilačke ideje, intoksikacija koštane srži, poremećaji centralnog nervnog sistema, kardiovaskularna i bubrežna oštećenja, poremećaj fertiliteta i drugo [9].

Cilj našeg istraživanja bio je određivanje mogućih neželjenih dejstava (kliničkih i laboratorijskih) antivirusne terapije osoba sa hroničnom infekcijom HCV, kao i utvrđivanje uticaja neželjenih dejstava na tok i trajanje terapije.

Materijal i metode

U studiju je bilo uključeno 88 bolesnika sa dijagnozom hroničnog hepatitisa C, lečenih između 2006. i 2009. godine na Klinici za infektivne bolesti Kliničkog centra u Nišu. Bolesnici su podeljeni u tri grupe, u zavisnosti od pridruženih bolesti: I grupu su činili bolesnici bez drugih bolesti (58 bolesnika), II grupu su činili bolesnici sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom na dijalizi (17 bolesnika) i III grupu bolesnici sa hemofilijom (13 bolesnika). Studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom za kliničke studije [10].

Skraćenice

HCV	– virus hepatitisa C
PEG-IFN	– pegilovani interferon alfa-2a
SVR	– stabilni virusološki odgovor
PCR	– lančana reakcija polimeraze
RNA	– ribonukleinska kiselina
WBC	– bela krvna zrnca
NE	– neutrofili
RBC	– crvena krvna zrnca
HGB	– hemoglobin
HCT	– hematokrit
PLT	– trombociti

Hronična infekcija HCV-om dijagnostifikovana je nalazom prisustva anti-HCV antitela u serumu bolesnika, povišene aktivnosti enzima jetre u krvi, kao i ultrasonografskim pregledom gornjeg abdomena. Prisustvo HCV potvrđeno je testom lančane reakcije polimeraze (PCR) (*Amplicor Monitor Assay; Roche Molecular Systems, Branchburg, NJ 08876, USA*) za hepatitis C virusnu ribonukleinsku kiselinu (RNK).

Patohistološki pregled jetre je izveden kod svih bolesnika izuzev bolesnika sa hemofilijom i jednog broja bolesnika na hemodijalizi (n = 11). Terapija je sprovedena po standardnom protokolu za tretman hepatitisa C: Pegasys® (*Pegylated interferon alfa-2a; Hoffmann-La Roche Inc. 340 Kingsland Street. Nutley, NJ, USA*) i Copegus® (*Ribavirin; Hoffmann-La Roche Inc. 340 Kingsland Street. Nutley, NJ, USA*). Doze lekova su prilagođene preporučenim smernicama: za virus genotip 1 i 4, PEG-IFN u dozi od 180 µg jednom nedeljno i ribavirin u dozi 1 000–1 200 mg dnevno, tokom 48 nedelja; za genotip 2 i 3 - PEG-IFN u dozi od 180 µg jednom nedeljno i ribavirin u dozi 800–1 000 mg dnevno, u trajanju od 24 nedelje. Bolesnici sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom na dijalizi su primali monoterapiju: PEG-IFN u dozi od 135 µg jednom nedeljno. Bolesnici prethodno nisu bili lečeni pegilovanim interferonom i ribavirinom, ili su (u slučaju 17% bolesnika) bili na terapiji *Roferonom*® (*Interferon alfa-2a, recombinant; Hoffmann-La Roche Inc., 340 Kingsland Street. Nutley, NJ, USA*).

Uspeh terapije procenjivan je PCR testom na HCV-RNK nakon 24 ili 48 nedelja, od početka terapije, i 24 nedelje nakon završetka terapije. Neželjeni efekti su podeljeni na kliničke i laboratorijske. Mi smo analizirali sledeće laboratorijske parametre: leukocite (WBC), neutrofile (NE), eritrocite (RBC), hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT) i trombocite (PLT).

Rezultati su izraženi kao relativni brojevi i srednja vrednost ± standardna devijacija. Statistička značajnost je određivana Studentovim t-testom; verovatnoća (p) manja od 0,05 je smatrana značajnom. Analiza podataka je izvršena korišćenjem *Microsoft Office Excel 2003* programskog paketa u *Windows XP professional* okruženju.

Rezultati

Ispitivani bolesnici su bili između 21 i 64 godine starosti, u 66% slučajeva muškog pola. Histološka analiza biopsiranih uzoraka tkiva jetre pokazala je umereni do teški stepen nekroinflamatorne aktivno-

sti ukupnog Knodels skora: 5-12. Među bolesnicima sa patohistološkim pregledom jetre, stepen fibroze jetre 3 bio je najčešći (23,8%), iako je nešto veća grupa bolesnika bila bez histološkog pregleda (hemofilija i delom bolesnici sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, 27,2%). Bolesnici su imali različiti broj kopija HCV-RNK u serumu, ali najčešće manje od milion kopija po mililitru. Korišćenjem testa genotipizacije virusa kao najčešći genotip utvrđen je genotip 1 virusa, kod čak 64,8% bolesnika (**Tabela 1**). Analizom mogućih puteva nastanka infekcije dobili smo podatak o najčešće nepoznatom putu infekcije (30,1%), potom je sledila intravenska zloupotreba droga (29,5%) (**Tabela 2**). Statistički značajna razlika u zavisnosti od postignutog SVR nađena je između bolesnika na hemodijalizi (II grupa) i ostalih bolesnika (I i III grupa), $p < 0,05$ (**Grafikon 1**).

Tabela 1. Distribucija hepatitis C virusnih genotipova među bolesnicima

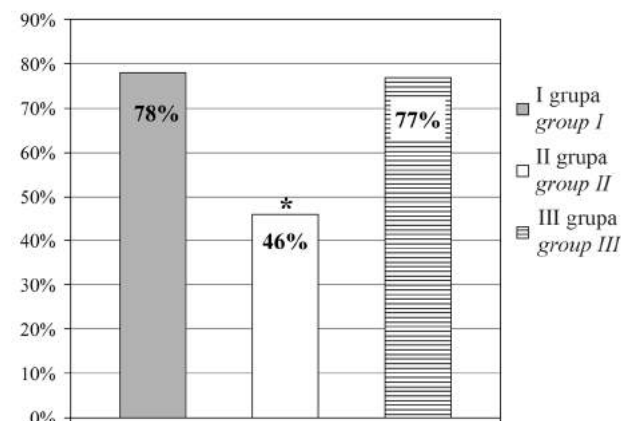
Table 1. Distribution of Hepatitis C viral genotypes among patients

Grupe Groups	Virusni genotipovi/Virus genotypes				
	1	2	3	4	Kombinovana infekcija Combined infection
	N	N	N	N	N
I grupa/group I (n=58)	35	1	18	1	3
II grupa/group II (n=17)	15	0	0	1	1
III grupa/group III (n=13)	7	1	4	0	1

Tabela 2. Način nastanka infekcije virusom hepatitisa C među bolesnicima

Table 2. The way of developing hepatic C infection among patients

Način nastanka infekcije Way of infection	N	%
Nepoznati/Unknown	30	30,1
Hemodijaliza/Hemodialysis	17	19,3
Intravenozna zloupotreba droga Intravenous drug abuse	26	29,5
Transfuzija/Transfusion	15	17,1



* $p < 0,05$ prema grupi I i III/* $p < 0,05$ vs. groups I and III

Grafikon 1. Procenat postignutog stabilnog virusološkog odgovora po grupama bolesnika

Graph 1. The percentage of stable virusological response by groups of patients

Tabela 3. Praćeni hematološki parametri bolesnika, pre i nakon poslednje doze lekova

Table 3. Hematological parameters in patients, before and after the last medication dose

Grupe Groups	WBC ($\times 10^9/L$)	NE ($\times 10^9/L$)	RBC ($\times 10^{12}/L$)	HGB (g/L)	HCT (%)	PLT ($\times 10^9/L$)
I grupa group I	5,83±2,45	3,35±1,98	4,6±1,01	138±20,7	41,5±6,16	184±74
II grupa group II	4,09±1,57*	2,20±1,20*	3,9±0,93*	123±19,1*	36,5±7,02*	143±39,7*
III grupa group III	4,13±1**	2,68±1	3,5±0,47	107,5±13**	31,4±4,8**	144,9±36,7
	6,46±2,6	3,98±2	4,93±0,53	137,2±22,5	42,4±6,5	217,6±68
	4±1,92†	2,13±1,43†	4,45±0,8**	129±22,5	38,5±6,8	156±39**

Vrednosti su prikazane kao srednja vrednost ± standardna devijacija, pre i nakon terapije/The values are shown as mean value ± standard deviation, before and after the therapy;

* u poređenju sa vrednostima pre terapije, $p < 0,001$./* in comparison to the values before the therapy, $p < 0,001$;

** u poređenju sa vrednostima pre terapije, $p < 0,05$./** in comparison to the values before the therapy, $p < 0,05$;

† u poređenju sa vrednostima pre terapije, $p < 0,01$./† in comparison to the values before the therapy, $p < 0,01$.

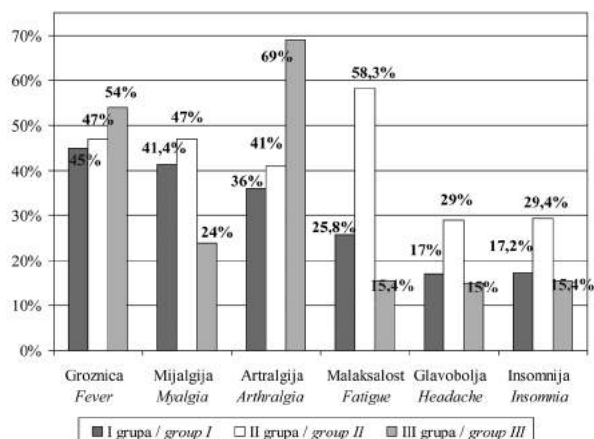
Neželjeni efekti terapije zabeleženi su kod 60% bolesnika. Analizom laboratorijskih parametara, pre i posle terapije, utvrdili smo sledeće rezultate: I grupa je imala smanjenje svih praćenih hematoloških parametara ($p < 0,001$), II grupa bolesnika je imala smanjenje vrednosti WBC, HGB i HCT ($p < 0,05$), dok su bolesnici sa hemofilijom (grupa III) imali smanjenje broja WBC i NE za $p < 0,01$, i RBC i PLT za $p < 0,05$ (Tabela 3). Značajno veći pad RBC, HGB i HCT vrednosti nakon terapije je primećen u grupi bolesnika na dijalizi, u poređenju sa I i III grupom ($p < 0,01$). Takođe, značajno veći pad broja RBC bio je prisutan u I grupi bolesnika nego u III grupi, $p < 0,05$. Istovremeno je značajno više bolesnika na dijalizi imalo pad broja RBC od bolesnika III grupe ($p < 0,05$), kao i veće smanjenje HGB od bolesnika I i III grupe ($p < 0,01$). Veći broj bolesnika na dijalizi je imao anemiju od bolesnika sa hemofilijom, $p < 0,01$ (Tabela 4).

Tabela 4. Zastupljenost citopenija po grupama bolesnika

Table 4. Cytopenias distribution among patient groups

Grupe Groups	Anemija Anemia		Leukopenija Leucopenia		Neutropenija Neutropenia		Trombocitopenija Thrombocytopenia	
	N	%	N	%	N	%	N	%
I grupa/group I (n=58)	31	53	30	52	28	48	34	58
II grupa/group II (n=17)	14	82	12	73	8	46	9	55
III grupa/group III (n=13)	5	39	8	62	9	69	7	54

Najčešći rani (pre 12. nedelje) klinički neželjeni efekti terapije kod naših bolesnika bili su: groznica (65,9%), mialgija (57,9%), artralgiya (55,7%), glavobolja (23,9%) i malaksalost (29,5%); a nakon 12. nedelje: anksioznost (41%), insomnija (23,6%), alopecija (21,6%), gubitak telesne težine (16%), respiratorna insuficijencija (2,8%) i žutica (2,8%). Najčešći rani neželjeni efekti po grupama prikazani su na **Grafikonu 2.**



Grafikon 2. Distribucija ranih kliničkih neželjenih reakcija u grupama bolesnika

Graph 2. Distribution of early clinical adverse effects in patient groups

Diskusija

Ispitivani bolesnici su bili podeljeni u tri grupe, na osnovu postojanja drugih oboljenja ili stanja, pored hroničnog hepatitisa C. Zajedničko za sve tri grupe bolesnika jeste to da prethodno nisu bili lećeni, sa izuzetkom 17% bolesnika koji su prethodno lećeni monoterapijom rekombinantnim interferonom alfa-2a ili kombinovano sa ribavirinom.

Ispitivanjem genotipa HCV kod bolesnika smo utvrdili da je genotip 1 bio dominantan u svim grupama, što je slično nalazima drugih studija [2]. Korišćenjem epidemiološkog ispitivanja došli smo do zaključka da su bolesnici I grupe uglavnom u svojoj anamnezi navodili podatke o zloupotrebi intravenjskih droga ili je način infekcije bio nepoznat. I ovaj epidemiološki zaključak je gotovo identičan nalazima drugih studija [2,6]. Najslabiji terapijski odgovor (SVR) registrovan je kod bolesnika II grupe (46%), što je u korelaciji sa distribucijom virusnog genotipa među bolesnicima (najčešći – HCV genotip 1).

Pegilovani interferon alfa-2a i alfa-2b u kombinaciji sa ribavirinom imaju fundamentalnu ulogu u lećenju bolesnika sa hroničnom infekcijom HCV [11–13], što je potvrđeno tokom lećenja naših bolesnika. Tokom terapije, pozitivan efekat lećenja bio je dominantan u svim grupama bolesnika, međutim, prateće neželjeni efekti su takođe registrovani u značajnom procentu bolesnika (60%). Negativni efekti antivirusne terapije se mogu klasifikovati kao laboratorijski i klinički nusefekti. Laboratorijski neželjeni efekti terapije bili su leukopenija, anemija, neutropenija, trombocitopenija, slično nalazima drugih autora [1,9,12,14]. Značajan pad hematoloških parametara utvrđen je kod svih grupa bolesnika ($p < 0,05$, $p < 0,01$ i $p < 0,001$), slično kao u drugim istraživanjima [1,12,13]. Zbog značajnog smanjenja broja neutrofila dva bolesnika iz I i III grupe su primili faktor stimulacije granulocitnih kolonija. Jedan bolesnik u I grupi je razvio tešku trombocitopeniju sa hemoragijom.

gijskim sindromom i morao je da primi transfuziju trombocita.

Klinička rana neželjena reakcija ove kombinovane terapije je gripozni sindrom (povišena temperatura, umor, glavobolja, mijalgije, artralgijske, mučnina), dok kasne manifestacije najčešće mogu biti: gubitak težine, alopecija, nesanicna, razdražljivost i drugo. Neželjena dejstva su najčešće registrovana kod naših bolesnika sa hemodijalizi (nesanicna, umor, glavobolja i drugo). Neželjeni efekti u vidu depresije i psihoze nisu bili registrovani, u toku tri godine praćenja naših bolesnika, što su opisali i drugi autori [13,15] i što je moglo biti razlog za prekid terapije. Zbog laboratorijskih i kliničkih nusfekata smo morali da promenimo doze PEG-IFN i ribavirina kod nekih bolesnika, slično procedurama drugih autora [8,13,16]. Modifikacije lekova su trajale sve do nestanka neželjenih efekata.

Neželjeni efekti, kao što su disfunkcija štitne žlezde [17] ili razvoj psorijaze [18] nisu bili prisutni kod naših bolesnika. Što se tiče kožnih promena, kod pojedinih bolesnika je postojala lokalna kožna reakcija na mestu uboda PEG-IFN injekcije. Kardiovaskularne i bubrežne promene takođe nisu zabeležene (osim kod bolesnika na hemodijalizi). Zbog moguće teratogenosti terapije (konkretno ribavirina), bolesnici oba pola su upozoreni da ne smeju „učestvovati“ u začeću za vreme lečenja i 6 meseci nakon prestanka uzimanja lekova, slično kao u studiji Rustigi K. i saradnika [9]. Bolesnici sa hemofilijom su češće imali krvare-

nja. Majkl V. Frid je dokazao da se neželjena dejstva češće sreću kod bolesnika lečenih pegilovanim interferonom alfa-2b nego alfa-2a, ali o ovome ne možemo diskutovati usled nedostatka iskustva sa pegilovanim interferonom alfa-2b [13]. Takođe, bolesnicima koji nisu postigli stabilni odgovor predlaže se dodatak boceprevira, oralnog inhibitora HCV proteaze, standardnoj terapiji. Ali i u ovom slučaju dolazi do razvoja neželjenih reakcija kombinovane terapije [19–21].

Zaključak

Učestalost stabilnog virusološkog odgovora bila je značajno manja u grupi bolesnika na hemodijalizi (46%) u odnosu na ostale bolesnike. Statističkom analizom hematoloških parametara, pre i nakon terapije, utvrdili smo značajni pad vrednosti svih praćenih parametara, u svim grupama bolesnika za verovatnoću $p < 0,05$; $p < 0,01$ i $p < 0,001$. Klinički nusfekti su bili prisutni kod čak 60% bolesnika i su bili različito distribuirani među grupama. Diskontinuitet terapije usled laboratorijskih i kliničkih nusfekata nije bila potrebna ni kod jednog bolesnika, već samo modifikacija doze lekova. Očekivani stabilni virusološki odgovor nije bio narušen korekcijama doze lekova. Da bi se završio protokol terapije kod bolesnika sa hroničnom infekcijom virusom hepatitisa C, neophodan je aktivni monitoring bolesnika i iskustvo lekara.

Literatura

- Halász T, Farkas A, Tolvaj G, Horváth G. Side effect of pegylated-interferon treatment in chronic C hepatitis: agranulocytosis. *Orv Hetil* 2006;147(7):321-4.
- Esteban JI, Sualed S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008;48(1):148-62.
- Poo JL, Sánchez AF, Kershenovich D, Samper XG, Torres-Ibarra R, Gongora J, et al. Efficacy of triple therapy with thymalfasin, peginterferon alpha-2a, and ribavirin for the treatment of hispanic chronic HCV nonresponders. *Ann Hepatol* 2008;7(4):369-75.
- Hughes CA, Shafran SD. Chronic hepatitis C virus management: 2000-2005 update. *Ann Pharmacother* 2006;40(1):74-82.
- Kostić V, Jovanović M, Konstantinović L, Kostić E, Mihailović V. Oštećenje jetre izazvano udruženim dejstvom hepatitis C virusne infekcije i etil alkohola. *Vojnosanit Pregl* 2006;63(4):393-6.
- Bacus LI, Boothroyd DB, Phillip BR, Mole LA. Predictors of response of U.S. veterans to treatment for the hepatitis C virus. *Hepatology* 2007;46(1):37-47.
- Delić D. Efikasnost i sigurnost primene peginterferona alfa2a i ribavirina kod pacijenata sa hroničnom hepatitis C virusnom infekcijom. *Med Pregl* 2006;59(9-10):415-9.
- Reddy RK, Shiffman ML, Morgan TR, Zeuzem S, Hadziyannis S, Hamzeh FM, et al. Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(1):124-9.
- Rustigi VK. Thymalfasin for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1112:357-67.
- WMA Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. World Medical Association, Inc. [Internet] 2011 [cited June 2011] Available from: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>.
- Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343(23):1673-80.
- Snoeck E, Wade JR, Duff F, Lamb M, Jorga K. Predicting sustained virological response and anaemia in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62(6):699-709.
- Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):237-44.
- Schmid M, Kreil A, Jessner W, Homoncik M, Datz C, Gangl A, et al. Suppression of haematopoiesis during therapy of chronic hepatitis C with different interferon alpha mono and combination therapy regimens. *Gut* 2005;54(7):1014-20.
- Hauser P. Neuropsychiatric side effects of HCV therapy and their treatment: focus on IFN alpha-induced depression. *Gastroenterol Clin North Am* 2004;33(1 Suppl):35-50.
- Kostić V, Đorđević M, Popović L, Kostić E, Đorđević J, Govedarević N. Efficiency of antiviral therapy in patients with hemophilia and hepatitis C virus infection. *Med Pregl* 2009;62(3-4):129-32.
- Tomer Y, Blackard JT, Akena N. Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36(4):1051-66.
- Citro V, Fristachi R, Tarantino G. Extensive psoriasis induced by pegylated interferon: a case report. *J Med Case Rep* 2007;1:86.
- Poordad F, McCone Jr J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-206.

20. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364(13):1207-17.

21. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Solá R, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007;357(2):124-34.

Summary

Introduction

Chronic hepatitis C currently represents a global health problem, which is expected to be reduced by pegylated-interferon and ribavirin therapy.

Material and Methods

We examined 88 patients with chronic hepatitis C, divided into three groups according to their comorbidity: the patients without comorbidity were in group I, group II included the patients on dialysis, and group III included the patients with hemophilia.

Results

A significant difference was found in the percentage of achieved sustained virological response between the patients on dialysis and other patients, $p < 0.05$. Having analyzed the therapy adverse effects, we observed a significantly higher decrease of erythrocytes count, hemoglobin and hematocrit levels in dialysis patients compared to others ($p < 0.01$). The patients on hemodialysis predominantly had anemia and leukopenia, while thrombocyto-

penia was equally present in all groups. The dominant clinical side effect was flu-like syndrome, present in more than a half of patients.

Discussion

The therapy positive effect is usually accompanied with adverse effects. The lowest therapeutic response was recorded in group II, due to the virus genotype 1. A significant decrease in hematological parameters was determined in all patients. The most common clinical adverse effect was flu-like syndrome, later manifestations included: weight loss, alopecia, insomnia and irritability. Side effects like psychosis, thyroid gland dysfunction or psoriasis were not recorded.

Conclusion

A significant decrease in the value of all these hematological parameters was found in all groups of patients. Clinical side effects were present in 60% of patients. Side effects did not lead to discontinuation of therapy, but only to modification of drug doses.

Key words: Hepatitis C, Chronic; Antiviral Agents + adverse effects; Interferon-alpha; Ribavirin; Anemia + chemically induced; Leukopenia + chemically induced; Thrombocytopenia + chemically induced

Rad je primljen 20. VI 2011.

Prihvaćen za štampu 25. VII 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:3-4:106-110.

Klinički centar Srbije, Beograd
 Centar za anesteziju¹
 Služba za kliničku farmakologiju²
 Medicinski fakultet Beograd³

Originalni naučni rad
Original study
 UDK 616.2-089.5 i 616.716-089.5
 DOI: 10.2298/MPNS1204111R

DETEKCIJA BUDNOSTI TOKOM ANESTEZIJE U OTORINO-MAKSILOFACIJALNOJ HIRURGIJI PRIMENOM BISPEKTRALNE ANALIZE ELEKTROENCEFALOGRAMA

AWARENESS DETECTION IN ANAESTHESIA DURING OTORHINO-MAXILLOFACIAL SURGERY USING BISPECTRAL INDEX - MONITORING TECHNOLOGY

Nadežda N. RADOŠIĆ¹, Dragana A. KASTRATOVIĆ², Snježana D. TOMIĆ¹, Milica K. TERZIĆ¹, Srđan Z. MARKOVIĆ³ i Branko D. MILAKOVIĆ¹

Sažetak – Budnost u anesteziji podrazumeva intraoperativno prisustvo svesti i sećanja na događaje koji su se dogodili tokom opšte anestezije. Pronalaženje epizode budnosti. Evaluirano je 40 pacijenata (T-propofol i E-sevofluran grupa) Klinike za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju podvrgnutih opštoj anesteziji. Tokom hiruškog zahvata procena dubine anestezije praćena je standardnim kliničkim monitoringom – krvni pritisak, puls, saturacija kiseonika, elektrokardiogram, kapnometrija. Uvid u vrednosti bispektralnog indeksa bio je moguć, prema dizajnu istraživanja, tek po završetku operacije. Brice modifikovan upitnik primenjen je kod sumnje na budnost. Sudeći po vrednostima hemodinamičkih parametara kod svih 40 anesteziranih pacijenata, nismo očekivali nijedan slučaj budnosti. Odmah po završetku svake operacije analizirali smo vrednosti zabeleženog grafičkog i numeričkog prikaza bispektralnog indeksa tokom anestezije. Kod jednog pacijenta iz T-grupe evidentirane vrednosti bispektralnog indeksa bile su veće od ciljnih (> 60). Bez monitoringa bispektralnog indeksa moguće je propustiti epizodu budnosti tokom opšte anestezije. Monitoring bispektralnog indeksa treba da bude standard u opštoj anesteziji.

Ključne reči: Opšta anestezija; Intraoperativna svesnost; Budnost; Intraoperativni monitoring + metode; Hemodinamika; Operativne hirurške procedure

Uvod

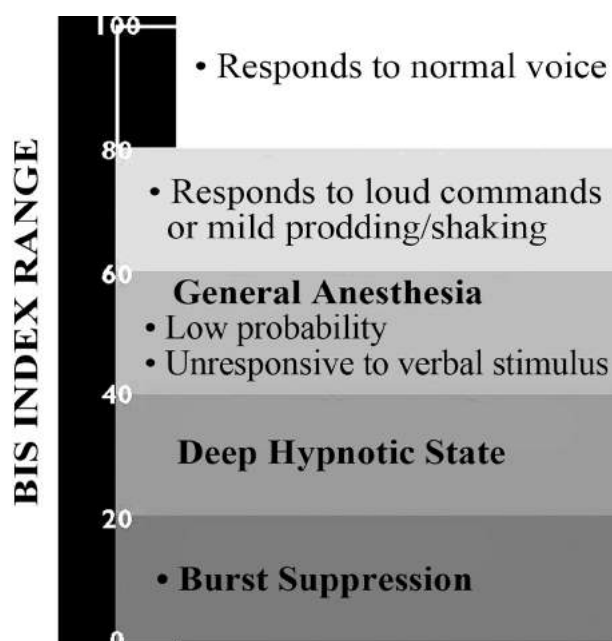
Budnost u anesteziji (engl. *awareness*) podrazumeva intraoperativno prisustvo svesti i sećanja na događaje koji su se dogodili tokom opšte anestezije. Problemom budnosti u anesteziji danas se bave mnogi anesteziolozi uprkos činjenici da se radi o niskoj incidenciji (0,1-2%) [1].

Veliki značaj koji anesteziolozi pridaju ovom problemu u svojim istraživanjima tiče se uzročno-posledične povezanosti površne anestezije sa ispoljavanjem PTSD (*post traumatic stress disorder*) [2-4], koji može biti predmet sudsko-medicinske odgovornosti anesteziologa. S tim ciljem, do sada je sproveden veliki broj multicentričnih studija, a detekcija epizoda budnosti obavljana je postoperativno primenom intervjua u različitim vremenskim intervalima. Zahvaljujući rezultatima istraživanja unapređen je kvalitet rada anesteziologa. Iz ukupne populacije hirurških pacijenata izdvojene su rizične grupe bolesnika, specifične hirurške grane, kao i tehnike anestezije kod kojih je zabeležena veća incidencija ovih epizoda [4].

S obzirom da se pacijentov subjektivni doživljaj budnosti morao objektivizirati, od 1997. godine u kliničkoj praksi primenjuje se tehnologija bispektralne analize elektroencefalograma (BIS tehnologija), koja predstavlja prvu direktnu meru intraoperativnog nivoa svesti [5].¹

Bispektralni indeks (BIS) predstavlja monitoring dubine anestezije, nastao bispektralnom analizom ele-

ktroencefalograma, direktna mera efekata anestetika i sedativa na mozak, novi „vitalni znak” koji dozvoljava kliničarima da vode anesteziju sa mnogo više preciznosti, da procene i reaguju efikasnije na promene kliničkog stanja pacijenta tokom hiruškog zahvata [6]. Numeričke vrednosti BIS-a kreću se od 100 do 0, pri



Slika 1. BIS numerička skala
 Fig 1. Bispectral index numerical scale

¹ BIS tehnologiju su u Klinički centar Srbije 2007. godine uveli Vučović D, Kastratović D.A, Radošić N.N.

Skraćenice

PTSD	– posttraumatioc stress disorders
BIS	– bispektralni indeks
ORL	– otorinolaringologija
MFH	– maksilofacijalna hirurgija
MBI	– modifikovani <i>Brice</i> intervju

čemu vrednostima u rasponu od 60 do 40 postizemo opštu anesteziju (**Slika 1**).

Sudeći po podacima iz literature, jako malo istraživanja posvećeno je *awareness*-u u otorinolaringologiji (ORL) i maksilofacijalnoj hirurgiji (MFH). Da bi anesteziolog izveo uspešnu anesteziju u ovoj hirurgiji mora dobro da poznaje njene karakteristike. Specifičnosti anestezije za ORL i MFH su primena hipotenzivnih tehnika anestezije (hirurgija uva i sinusa) koje treba da obezbede hirurgu „beskrvno operativno polje”. Prisutna je izražena refleksna nadražljivost (laringotrahealna hirurgija), jake su bolne stimulacije tokom operativnih procedura (operativno polje u zoni završetaka kranijalnih nerava). Po završetku operacije potreban je brz oporavak od opšte anestezije uz očuvane zaštitne reflekse. Nemoguće je proceniti dubinu anestezije na osnovu kliničkih znakova zato što su glava i vrat pokriveni tokom operacije. U hirurgiji vrata (radikalna blok disekcija vrata), prisutne su česte vagalne stimulacije. Polovinu naših pacijenata čini starija populacija sa ozbiljnim komorbiditetom. Kod nekih operacija (frontalni sinusi) nemoguće je primeniti BIS tehnologiju zato što se pozicija BIS elektroda poklapa sa operativnim poljem.

Cilj rada je pronalaženje moguće epizode budnosti, naknadnim postoperativnim uvidom u BIS vrednosti tokom opštih endotrahealnih anestezija (OETA) koje primenjujemo u svakodnevnoj kliničkoj praksi za ORL i MFH hirurške procedure.

Materijal i metode

Ovaj rad je deo prospektivne akademske (nekomercijalne) studije IV faze, koja se sprovodi u Kliničkom centru Srbije (KCS) na Klinici ORL/MFH. Studija ima odobrenje Etičkog komiteta KCS i sprovodi se u skladu sa *EU Directive* o kliničkim ispitivanjima [7]. Evaluirano je 40 pacijenata sa Klinike ORL/MFH za različite hirurške procedure (ASA I-III). Kod 20 pacijenata (grupa T) bila je primenjena TIVA sa propofolom (Recofol[®], Bayer) korišćenjem Bristolskog režima doziranja [8], kojim se želi postići *target* koncentracija propofola od 3 do 4 µg/ml, remifentanilom (Ultiva[®], Glaxo–Smith Cline) i vekuronijumom (Esmeron[®], Organon). Propofol je davan preko *Diprifuzor Pilot 2* infuzione pumpe, a remifentanil preko *Dial-a-FloTM* infuzionog sistema. Tokom ove tehnike nije korišćen azot-oksidul. Kod drugih 20 pacijenata (grupa E) balansirana anestezija je održavana sevofluranom (Sevoran[®] Abott), sa *target* ETAG 0,7 – 1,3 MAC [9]. Svi pacijenti su za premedikaciju primali midazolam (Flormidal[®], Galenika) a u koindukciji fentanil (Fentanyl[®], Janssen Pharmaceutica). Anestezija je vođena prema postojećim protokolima svakodnevnog kliničkog rada.

Tokom operativnih zahvata procena dubine anestezije praćena je standardnim kliničkim monitoringom – TA, P, SpO₂, EKG, kapnometrija. BIS monitoring (*BIS modul – Aspect[®]* i monitor *Infinitive Delta[®] – Drager*) korišćen je, ali je uvid u vrednosti BIS-a bio moguć, prema dizajnu istraživanja, tek po završetku operacije, kada je kompariran sa hemodinamičkim parametrima.

Postoperativno je kod pacijenata kod kojih je postojala sumnja na budnost, bio primenjen *Brice* modifikovan intervju [10,11].

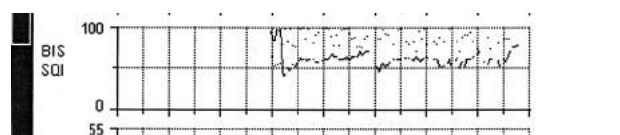
Rezultati

Sudeći po vrednostima hemodinamičkih parametara kod svih 40 anesteziranih pacijenata, nismo očekivali nijedan slučaj budnosti.

Tabela 1. Podaci o pacijentu T/SS/1 sa povišenom BIS vrednošću
Table 1. Data on the patient T/SS/1 with increased bispectral index value

IN PAC	Pol Sex	Godine Age	Težina (KG) Weight	ASA	Dužina trajanja OP (min)/Dura- tion of surgery	Vrsta OP Type of surgery	BIS Bispectral index
T/SS/1	Z F	19	55	I	90	Septorhinoplastica	> 60

Odmah po završetku svake operacije analizirali smo vrednosti zabeleženog grafičkog i numeričkog prikaza BIS-a tokom anestezije. Kod jednog pacijenta iz T-grupe (T/SS/1) evidentirane BIS vrednosti bile su veće od ciljnih (BIS>60). (**Tabela 1**). Analizom grafičkog prikaza BIS monitoringa našli smo da je epizoda budnosti registrovana u 30. minutu operacije, u trajanju od 3 minuta, kada je bolni podražaj prouzrokovan radom hirurga bio najveći (**Slika 2**). Kod ovog pacijenata primenili smo *Brice* modifikovani intervju (BMI) odmah po oporavku od anestezije, zatim nakon 24 h i nakon 72 h. Međutim, BMI nije detektovao budnost, zbog čega intervju nije ponavljan nakon 30 dana.



Slika 2. BIS monitoring zapis (numerički i krivulja) za pacijenta T/SS/1

Fig 2. Bispectral monitoring recording (numerical and curve) for the patient T/SS/1

Diskusija

S obzirom da se radi o malom broju od 40 pacijenata, koji nisu pripadali rizičnim grupama za budnost, i bili su hemodinamički stabilni, nismo očekivali da postoperativnim uvidom u BIS monitoring dobijemo vrednosti koje ukazuju na budnost ni kod jednog pacijenta.

Postoperativnom BIS-vrednovanjem dubine anestezije našli smo (BIS>60) BIS=70, kod jednog pacijenta T/SS/1, u kratkoj epizodi oko 3 minuta, u 30. minutu

operacije Ova epizoda budnosti nije potvrđena primenom *Brice* intervjua, zbog anterogradne amnezije izazvane benzodijazepinskim hipnotikom i činjenice da *Brice* beleži subjektivni doživljaj budnosti.

Preoperativno niža tenzija, koja je bila prisutna kod pacijenta T/SS/1 i perzistirala tokom anestezije, kod anesteziologa je stvarala lažan utisak dovoljne dubine anestezije (**Slika 1**). To možemo objasniti dominacijom analgetske nad hipnotičkom komponentom anestezije, za koju se anesteziolog opredelio uzimajući u obzir hemodinamičke parametre. Ovo nas je opomenulo da vodimo računa kojom farmakoterapijskom komponentom postizemo dovoljnu dubinu anestezije.

Povišena vrednost BIS-a kod ovog pacijenta u T-grupi može se objasniti činjenicom da diprifuzor pumpa za propofol ne pruža anesteziologu informaciju o tome kada je postignuta ciljna koncentracija anestetika u plazmi. Uvid u efekat anestetika na ciljni organ mozak dobija se jedino primenom BIS tehnologije tokom anestezije. Nijedan softverski farmakokinetički model ne daje rešenje za individualni dozni pristup u odnosu na efektni organ mozak [4]. Na ovo pitanje odgovor bi mogao biti dat u aktuelnoj studiji na našoj Klinici, koja kombinuje rezultate populacione farmakokinetike uz pomoć BIS tehnologije.

U grupi E ni kod jednog pacijenta nije bilo povišenih vrednosti BIS monitoringa, tj. nije bilo znakova budnosti, što je u skladu sa podacima iz literature [3].

Ostala odstupanja od ciljnih BIS monitoring vrednosti nisu prikazana u ovom radu, jer nisu ciljna tema ovoga rada. Već prvim rezultatima pokazala nam se neophodnost praćenja doza anestetika uz korišćenje BIS monitoring tehnologije, što je spontani uvod u naredni deo nase kliničke studije – korekcije doza anestetika uz primenu BIS monitoringa sa populacionom farmakokinetikom.

Incidencija budnosti PTSD može se smanjiti detektovanjem rizičnih grupa za budnost uz obaveznu

primenu BIS monitoringa, strategijom individualno-doznog pristupa svakom pacijentu uz stalnu kliničku opservaciju u timskom radu anesteziologa i bolničko-kliničkog farmakologa [12]. Posledice PTSP lečiti timski uz saradnju sa psihijatrom [13].

Zaključak

Potrebna su višegodisnja istraživanja na velikom broju pacijenata da bi se utvrdila incidencija epizoda budnosti kod pacijenata iz Srbije. Specifičnosti anestezije u otorinolaringologiji i maksilofacijalnoj hirurgiji predstavljaju razlog više za primenu monitoringa bispektralnog indeksa kao standarda u svakodnevno kliničkoj praksi. Bez primene monitoring bispektralnog indeksa tehnologije moguće je propustiti detekciju ovih epizoda tokom opšte anestezije.

Njena primena pomaže kliničarima da za svaku hiruršku proceduru pacijentu individualno prilagode anesteziološku tehniku i doze anestetika. Ovim se ostvaruje cilj savremenog timskog rada anesteziologa, hirurga i bolničkog kliničkog farmakologa.

Anesteziolog koji radi u XXI veku, mora da zna kako pacijent doživljava budnost, koje su kliničke forme ispoljavanja *post traumatic stress disorders*, koji su uzroci budnosti, u kojim fazama tokom hirurške procedure postoji verovatnoća da će se dogoditi epizoda budnosti, kada intraoperativno posumnjati na pojavu budnosti i, najzad, kako je izbeći. Tokom operacije, osim grube epizode budnosti koje se u dobro vođenoj anesteziji ne događaju, bez monitoringa bispektralnog indeksa je nemoguće detektovati ga. Takođe, korišćenjem ove tehnologije anesteziolog ima dokaz da je operacija protekla bez ovih epizoda, što je u nekim slučajevima od neprocenjivog značaja za lekare. Dakle, insistiramo na stalnoj edukaciji anesteziologa, hirurga, bolničkog kliničkog farmakologa, psihijatra.

Literatura

- Schwender D, Kunze-Kronawitter H, Dietrich P, Klasing S, Forst H, Madler C. Conscious awareness during general anesthesia: patients' perceptions, emotions, cognition and reactions. *Br J Anaesth* 1998;80:133-9.
- Leslie K, Chan MTV, Myles PS, Forbes A, McCulloch TJ. Posttraumatic stress disorder in aware Patients from the B-Aware Trial. *Anaesth Analg* 2010;110(3):823-8.
- Ghoneim M. The trauma of awareness: history, clinical features, risk factors, and cost. *Anaesth Analg* 2010;110:666-7.
- Machour JA. Posttraumatic stress disorder after intraoperative awareness and High-risk surgery. *Anaesth Analg* 2010;110(3):668-70.
- Vučović D, Kastratović DA, Radošić NN. Monitoring of anesthesia depth using bispectral technology (BIS). X Congress of anesthesiologists and intensivists of Serbia: zbornik uvodnih predavanja. Beograd: Udruženje anesteziologa Srbije; 2007. str. 167-74.
- Kelley SD. Monitoring consciousness during anaesthesia and sedation: a clinician's guide to the bispectral index. Chapt. 2-1. Newton: Aspect Medical Systems. 2003.
- European Parliament and the Council of the European Union Directive 2001/20/EC of the the approximation of the Laws, regulations and administrative provisions of the member states relating to implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medical products for human use. May, 2001. Available from: <http://www.eort.be/services/Doc/clinical-eu-directive-04-aprol-01.pdf> (accessed may16, 2003).
- Peck TE, Hill SA, Williams M. Pharmacology for anaesthesia and intensive care. 2nd ed. London: Greenwich Medical Media Ltd; 2003. p. 51-69.
- Avidans MS, et al. Anaesthesia awareness and bispectral index. *N Engl J Med* 2008;358:1097-108.
- Brice DD, Hetherington RR, Utting JE. A simple study of awareness and drimming during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1970; 42:535-42.
- Pollard RJ, Coyle JP, Gilbert RL, Beck JE. Intraoperative awareness in a regional medical system. *Anesthesiology* 2007;106: 269-74.
- Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MTV. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363(9423):1757-63.
- Osterman JE, Hopper J, Heran WJ, et al. Awareness under anesthesia and the development of posttraumatic stress disorder. *Gen Hosp Psychiatry* 2001;23:198-204.

Summary

Introduction

Awareness is characterized by intraoperative presence of consciousness and recollecting of the events occurring during general anaesthesia. The study was aimed at detecting awareness during general anaesthesia in otorhino-maxillofacial procedure.

Methods

The study is a part of a prospective, phase IV, academic study carried out at the Department for Otorhinolaryngology, Clinical Centre of Serbia, and Maxillofacial Surgery. The study was approved by the Ethics Committee of the Clinical Centre of Serbia and performed in accordance with European Union Clinical Trials Directive. The evaluation included 40 patients (T-propofol and E-sevofluran group) subjected to different surgical procedures (American Society of Anesthesiologists I-III). Depth of anaesthesia was monitored during surgical procedures according to the hemodynamic parameters (blood pressure, pulse, oxygen saturation, electrocardiography, capnometry). Bispectral index

Key words: Anesthesia, General; Intraoperative Awareness; Wakefulness; Monitoring, Intraoperative + methods; Hemodynamics; Surgical Procedures, Operative

Rad je primljen 15. V 2011.

Prihvaćen za štampu 31. V 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:3-4:111-114.

monitoring was applied; however, the insight into the obtained bispectral index values was possible only after the completion of the surgery when the comparison with hemodynamic values was performed. Modified Brice interview was postoperatively applied to the patients in whom awareness was suspected.

Results

Based on the hemodynamic parameter values obtained in 40 anesthetized patients, no cases of awareness were expected. After the completion of the surgical procedures, the recorded graphic and numeric bispectral index values obtained in the course of anaesthesia were analyzed. Higher bispectral index values (BIS > 60) were recorded in 1 T-group patient.

Conclusion

It is possible to miss an awareness episode without using bispectral index technology monitoring during general anaesthesia in otorhinolaryngology and maxillofacial surgery. Bispectral index monitoring should be the clinical standard in general anaesthesia.

Medicinski fakultet Novi Sad
Klinika za stomatologiju Vojvodine

Originalni naučni rad
Original study
UDK 616.314.11-089.27
DOI: 10.2298/MPNS1204115P

JEDNOGODIŠNJE KLINIČKO ISPITIVANJE KOMPOMERNIH ISPUNA U TERAPIJI DENTALNIH CERVICALNIH LEZIJA RAZLIČITE ETIOLOGIJE

ONE-YEAR CLINICAL EVALUATION OF COMPOMER RESTORATIONS IN CERVICAL LESIONS OF DIFFERENT AETIOLOGY

Milica PREMOVIĆ, Bojana RAMIĆ, Igor STOJANAC, Milan DROBAC i Ljubomir PETROVIĆ

Sažetak – Cilj ove jednogodišnje prospektivne kliničke studije bila je ocena kvaliteta kompomernih sistema u sanaciji cervikalnih lezija kariozne i nekariozne etiologije. Ispitivanje je obuhvatalo 30 pacijenata sa defektima u cervikalnom predelu zuba. Na defekte kariozne etiologije postavljeno je 32 ispuna i 30 ispuna na nekarijesne cervikalne lezije. Ocena terapijskog uspeha vršena je nakon šest i dvanaest meseci od postavljanja ispuna. Vrednovani su: retencija ispuna, pojava marginalne pukotine, marginalna prebojenost, trošenje ispuna, postoperativna osetljivost i pojava sekundarnog karijesa. Rezultati su statistički obrađeni koristeći Pirsonov hi kvadrat ili Fišerov egzaktni test na nivou značajnosti od $p < 0,05$. Nakon 6 i 12 meseci od postavljanja ispuna nije zabeležena statistički značajna razlika ni u jednom od ispitivanih kliničkih kriterijuma u obe grupe saniranih cervikalnih lezija. Rezultati ove studije pokazuju da su kompomeri u kombinaciji sa dvokomponentnim jednofaznim samonagrizujućim adhezivnim sistemom jedan od materijala izbora za restauraciju cervikalnih lezija kariozne i nekariozne etiologije.

Ključne reči: Kompomeri; Vrat zuba; Erozijska lezija + etiologija; Zubni karijes; Trajna zubna restauracija; Dentin + patofiziologija

Uvod

Formiranje pouzdane veze između tvrdih zubnih tkiva i savremenih restaurativnih materijala osnovni je zadatak adhezivnih sredstava u konzervativnoj stomatologiji. Faktori koji utiču na vezu materijala i zubnih tkiva pre svega su fizička i hemijska svojstva adherenta (gled i dentin) i adheziva. Uslovi oralnog okruženja, odnosno, vlažna sredina, mastikatorne sile, promene temperature i pH vrednosti salive i dijetetske navike u velikoj meri utiču na interakciju materijala i zubnih tkiva [1].

Uzimajući u obzir građu krunice zuba i morfologiju lezija krunice zuba različite etiologije, dentin je osnovni supstrat restaurativne stomatologije. Primarni, sekundarni, reparativni, sklerotičan, demineralizovan, hipermineralizovan ili kariozan dentin jesu različite forme dentina čija svojstva značajno utiču na kvalitet adhezivne veze [2].

Ostvarenje adhezivne veze sa dentinom nakon uklanjanja karijesa je otežano usled smanjene tvrdoće dentina i prisustva mineralnih depozita u dentinskim kanalčićima što rezultuje slabijim prodorom niskoviskozne smole adhezivnih sistema u dentinske tubule [1,3]. Brojne studije su utvrdile da se primenom tri različita koncepta ostvarenja adhezivne veze (samonagrizujući jednofazni, samonagrizujući dvofazni i dvofazni sa prethodnim nagrizanjem kiselinom) na dentinu nakon uklanjanja karijesa dobija niža vrednost jačine veze u odnosu na intaktan dentin za sve ispitivane adhezivne sisteme [4–6].

Pored karijesa kao etiološkog faktora gubitka tvrdih zubnih tkiva, u restaurativnoj stomatologiji poseban problem predstavljaju i nekarijesne lezije (atricije, erozije, abrazije, apfrakcije). U većini slučajeva, osnovu nekarijesnih cervikalnih lezija (NCCL) predstavlja sklerotičan i/ili staklasti dentin koji je sjajan, tamnije boje,

izrazito homogene površine i osetno tvrdi prilikom sondiranja, i denaturisani kolagen, što značajno otežava formiranje adhezivne veze [7]. Jošijami i saradnici smatraju da je kvalitet adhezije sklerotičnog dentina slabiji u odnosu na nesklerotični, jer je stepen kondicioniranja sklerotičnog dentina nepredvidiv usled višeg stepena mineralizacije i skoro potpuno obliterisanih dentinskih tubula, što ima za posledicu slabiju penetraciju adheziva unutar sklerotičnog dentina [6]. Restauracija nekarijesnih cervikalnih lezija specifična je i zbog česte lokalizacije njihovih rubova u dentinu i/ili cementu. Ova karakteristika čini cervikalni rub podložnijim mikroocurenju, uzrokujući marginalnu diskoloraciju ispuna, postoperativnu osetljivost, pojavu sekundarnog karijesa i na kraju ireverzibilna oboljenja pulpe [8,9]. U jednoj od studija samonagrizujući adheziv je korišćen kod sklerotičnog cervikalnog dentina sa ili bez nagrizanja 40-procentnim rastvorom fosforne kiseline i ustanovljeno je da bez obzira na tretman koji je primenjen, jačina veze sa nepromenjenim dentinom bila je značajno viših vrednosti u odnosu na jačinu veze koja je ostvarena sa sklerotičnim dentinom [10]. Isti autori su naveli četiri faktora koji mogu da utiču na smanjenje jačine veze sa sklerotičnim dentinom kod NCCL: 1) prisustvo hibridnog mikrobiološkog matriksa sa zarobljenim bakterijama u njemu, 2) nemogućnost samonagrizujućeg prajmera/adheziva da se razlije i infiltrira unutar površine hipermineralizovanog regiona, 3) prisustvo sloja denaturisanog kolagena na bazi hipermineralizovane zone, 4) prisustvo sklerotičnih tela koja obliterišu tubule i sprečavaju formiranje hibridnog sloja [11].

Stojanac i saradnici ispitivanjem mikropropustljivosti kompozitnih ispuna postavljenih u cervikalnom delu vestibularnih površina zuba sa ivicama u dentinu, nalaze da je mikropropustljivost gingivalnog zida kaviteta u

Skraćenice

NCCL	– nekarijesne cervikalne lezije
GJC	– glas-jonomer cement
USPHS	– <i>United States Public Health Service</i>
DyeX-Xe III/CL	– <i>Dyract[®]eXtra</i> u kombinaciji sa <i>Xeno[®] III</i> postavljen na kariozne cervikalne lezije
DyeX-Xe III/ncCL	– <i>Dyract[®]eXtra</i> u kombinaciji sa <i>Xeno[®] III</i> postavljen na nekariozne cervikalne lezije
IPK	– ivična pukotina
IPR	– ivična prebojenost
TI	– trošenje ispuna
PO	– postoperativna osetljivost
SK	– sekundarni karijes
A	– ocena <i>Alfa</i>
B	– ocena <i>Bravo</i>
C	– ocena <i>Charlie</i>

odnosu na mikropropustljivost okluzalnog zida kaviteta statistički značajno veća, što je još jedna potvrda otežanog stvaranja dobre adhezivne veze u cervikalnoj trećini krunice zuba [12]. Kod cervikalnih lezija problem u rekonstrukciji defekta adhezivnim tehnikama nije samo formiranje adhezivne veze sa sklerotičnim dentinom već i trajnost adhezivne veze u uslovima oralne sredine. Stoga je preporuka da se klinička evaluacija cervikalnih lezija izvodi nakon kraćeg vremenskog perioda [13].

Restaurativne procedure koje se koriste u zbrinjavanju cervikalnih lezija: postavljanje ispuna konvencionalnim glas-jonomer cementom (GJC), smolom – ojačanim GJC-om, kompomera, tečnih kompozita, hibridnih kompozita, mikropunjenih kompozita, kompozitnih i porcelanskih faseta, izrada inleja i metal-keramičkih ili bezmetalnih solo krunica, odnosno mostova [14,15].

Kompomeri su uvedeni u stomatološku praksu ranih devedesetih godina. Pun naziv je polikiselinski modifikovana kompozitna smola, što ukazuje na sličnost kompomera i kompozita. Modifikaciju u odnosu na kompozitne materijale predstavlja uključivanje pojedinih komponenti glas-jonomer cementa, koje omogućavaju dodatnu hemijsku vezu kompomera sa zubnim tkivom i otpuštanje fluorida odnosno karijes-protektivno dejstvo. Adhezija kompomera se zasniva na mikromehaničkoj vezi, koja se ostvaruje primenom dentin-adhezivnih sredstava kojima se modifikuje razmazni sloj. Najčešće se primenjuju kod kaviteta V klase karijesne i nekarijesne etiologije, za ispune III klase, kao i za ispune na mlečnim zubima. Brojne objavljene kliničke studije o primeni kompomera pokazale su zavidnu postojanost ovih ispuna, a mogućnost otpuštanja fluorida, jednostavno rukovanje ovim materijalom kao i dobra estetska svojstva, čine ga jednim od materijala izbora za kavitete V klase [16–18].

Cilj ove jednogodišnje prospektivne kliničke studije je ocena kvaliteta kompomernih ispuna u sanaciji NCCL i karijesom promenjenom dentinu u cervikalnom delu zuba koristeći modifikovane *United States Public Health Service* (USPHS) kriterijume.

Materijal i metode*Izbor pacijenata i zuba za sanaciju*

Istraživanje je podrazumevalo prospektivnu kliničku studiju u trajanju od 12 meseci. U studiji je učestvovalo

30 pacijenata dobrovoljaca, uzrasta 18–50 godina, oba pola. Nakon detaljnog upoznavanja sa vrstom i ciljevima istraživanja, pacijenti su dali pismeni pristanak za učešće u kliničkom istraživanju. Protokol istraživanja i pisanu saglasnost ispitanika pregledala je i odobrila Etička komisija Medicinskog fakulteta u Novom Sadu. Uzorak se sastojao od 62 kompomerna ispuna postavljena u kavitete V klase (gingivalna trećina vestibularnih površina zuba), od kojih je 32 ispuna postavljeno na cervikalnim lezijama kariozne etiologije, a 30 ispuna je postavljeno na cervikalnim defektima nekariozne etiologije. Kriterijumi za uključivanje u studiju pacijenata sa cervikalnim defektima nekarijesne etiologije bili su: zadovoljavajuća oralna higijena, nizak indeks karijesa, odsustvo parodontopatije, očuvan vitalitet zuba, bez periradikularnih promena, traumatske okluzije, bruksizma, abrazivnih faseta i bez fiksnih ili mobilnih protetskih nadoknada u neposrednom okruženju zuba koji se analizira u istraživanju. Kriterijumi za uključivanje u studiju pacijenata sa cervikalnim lezijama kariozne etiologije bili su: karijes koji se prostire isključivo na gingivalnoj trećini vestibularne površine zuba, očuvan vitalitet zuba, postojanje zuba antagonista i agonista mezijalno i distalno od ispuna, bez prisustva mobilnih ili fiksnih protetskih nadoknada u blizini i bez bruksizma ili drugih parafunkcija. Cervikalne lezije zuba podrazumevale su defekte dubine minimum 1 mm, što je u skladu sa preporukama Američke dentalne asocijacije o ispitivanju adhezivnih restaurativnih materijala u kliničkim uslovima [19].

Kod svih pacijenata urađena je anamneza, klinički pregled usne duplje, dentalni i parodontološki status, registracija okluzalnih odnosa, kretnji donje vilice i pregled temporomandibularnog zgloba.

Nakon formiranja uzorka i dve grupe prema navedenim kriterijumima, pristupilo se sanaciji cervikalnih lezija adhezivnim restaurativnim materijalom.

U istraživanju je korišćen kompomer (*Dyract[®]eXtra/Dentsply/De Trey, Konstanz, Germany*) u kombinaciji sa dvokomponentnim jednofaznim samonagrizujućim adhezivnim sistemom (*Xeno[®] III/Dentsply/De Trey, Konstanz, Germany*). Restauracija svake lezije urađena je uz striktno poštovanje uputstva proizvođača.

Istraživanjem je obuhvaćeno 62 ispuna podeljenih u dve grupe:

Grupa I – 32 ispuna postavljena na kariozne cervikalne lezije – korišćen materijal – *Dyract[®]eXtra (Dentsply/De Trey, Konstanz, Germany)* u kombinaciji sa *Xeno[®] III (Dentsply/De Trey, Konstanz, Germany)* u daljem tekstu *DyeX-Xe III / CL*.

Grupa II – 30 ispuna postavljena na nekariozne cervikalne lezije (NCCL) – korišćen materijal – *Dyract[®]eXtra (Dentsply/De Trey, Konstanz, Germany)* u kombinaciji sa *Xeno[®] III (Dentsply/De Trey, Konstanz, Germany)* u daljem tekstu *DyeX-Xe III/ncCL*.

Klinički protokol sanacije cervikalnih lezija*Priprema kaviteta i određivanje boje estetskog ispuna*

Neposredno pre početka restaurativnog zahvata određena je boja zuba zbog naknadne dehidracije zubnog tkiva i promene optičkih svojstava gleđi.

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

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

Kod kaviteta sa prisutnom karijesnom lezijom u cervikalnoj zoni zubne krune izvršena je minimalno invazivna preparacija kaviteta koja podrazumeva uklanjanje karijesom zahvaćenog zubnog tkiva bez preventivne ekstenzije i obezbeđivanja mehaničke retencije ispuna, u skladu sa savremenim principima adhezivne stomatologije.

Kod nekarioznih cervikalnih lezija nije vršena preparacija kaviteta, površina zuba koja učestvuje u formiranju adhezivne veze je mehanički očišćena pomoću rotirajuće četkice i profilaktičke paste bez fluorida (*Nupro® Cups without Fluoride/Dentsply/De Trey, Konstanz, Germany*).

Pre postavljanja ispuna obezbeđeno je suvo radno polje pomoću vaterolni i retrakcionog konca (*Ultradent*) koji je postavljen u gingivalni sulkus zuba koji se rekonstruiše.

Restauracija pripremljenog kaviteta kompomerom

Prethodno pripremljeni kaviteti su rekonstruisani u skladu sa preporukama proizvođača za date materijale.

Adhezivni sistem (*Xeno® III Dentsply/De Trey, Konstanz, Germany*) prethodno pripremljen mešanjem *Liquid A* i *Liquid B* u posudi za mešanje 5 sekundi, nanesen je na površinu pripremljenog (nepresušenog!) kaviteta i nakon 20 sekundi blago posušen vazдушnim sprejom. Sledila je svetlosna polimerizacija LED lampom (*SmartLite™ PS Pen-Style High-Power LED Curing Light/ Dentsply/De Trey, Konstanz, Germany*) u trajanju od 10 sekundi. Kompomer (*Dyract®eXtra Dentsply/De Trey, Konstanz, Germany*) postavljan je u kavitet slojevitom tehnikom, a svaki sloj je polimerizovan u trajanju od 20 sekundi istim svetlosnim izvorom.

Uklanjanje eventualnog viška materijala i finiranje ispuna izvršeno je dijamantskim svrdlima različite finoće zrna (najpre grubim, zatim sve finijim), u suvom radnom polju radi bolje vidljivosti i preciznosti, kako se ne bi oštetila gleđ zuba. Nakon finiranja usledilo je poliranje ispuna sistemom za poliranje (*Enhance™ Finishing and Polishing System Dentsply/De Trey, Konstanz, Germany*) koji podrazumeva

va poliranje gumicama, rotirajućim sunderima i pastama za poliranje različite finoće zrna.

Klinička evaluacija kompomernih ispuna

Kvalitet postavljenih ispuna procenjivan je neposredno po postavljanju, nakon 6 meseci i nakon godinu dana. Lekar koji je postavljao ispune nije učestvovao u daljoj kliničkoj evaluaciji rezultata ispitivanja, već su taj deo ispitivanja obavili lekari koji nisu bili upoznati sa podatkom da li je sanirana lezija bila karijesna ili nekarijesna etiologije, čineći na taj način studiju dvostruko slepom. Kontrolni pregledi su obavljani pomoću stomatološke sonde i ogledalca pod veštačkim osvetljenjem, a dobijeni rezultati uneseni su u karton za svakog ispitanika pojedinačno. Svi ispuni su fotografisani fotoaparatom prilikom svakog kontrolnog pregleda.

Vrednovanje dobijenih rezultata urađeno je primenom modifikovanih USPHS kriterijuma (**Tabela 1**), a procenjavano je: retencija ispuna (R), postojanje ivične pukotine (IPK), postojanje ivične prebojenosti (IPR), trošenja (TI), postoperativna osetljivost (PO) i pojava sekundarnog karijesa (SK). Ocena A (*Alfa*) označavala je najbolji kvalitet, ocena B (*Bravo*) početne promene, a ocena C (*Charlie*) nezadovoljavajući kvalitet ispuna. Za registraciju ocena korišćeni su namenski obrasci u kojima su beleženi: ime i prezime pacijenta, zub na koji je postavljen ispun i kriterijumi za ocenu kvaliteta ispuna. Obrasci su popunjavani neposredno nakon završne obrade ispuna i u periodu kliničke evaluacije nakon 6 i 12 meseci.

Statistička analiza svakog ispitivanog kriterijuma između cervikalnih lezija različite etiologije vršena je pomoću Pirsonovog ili Fišerovog egzaktnog testa na nivou značajnosti od 5% ($p < 0,05$).

Rezultati

Svi pacijenti su se odazvali na kontrolne preglede nakon 6 i 12 meseci. Prikupljeni podaci u vezi sa retencijom ispuna, marginalnim integritetom, marginalnom diskoloracijom, trošenjem, postoperativnom

Tabela 2. Rezultati kliničke analize saniranih cervikalnih lezija nakon 6 i 12 meseci
Table 2. Results of the clinical analysis of restorations of cervical lesions after 6 and 12 months

Kategorija Category	Materijal/Cervikalna lezija Material/Cervical lesions	Nakon 6 meseci/After 6 months			Nakon 12 meseci/After 12 months		
		Ocena/Grade			Ocena/Grade		
		A (%)	B (%)	C (%)	A (%)	B (%)	C (%)
Retencija (R) Retention	DyeX-Xe III CL	32 (100)	0 (0)	0 (0)	31 (96,9)	0 (0)	1 (3,1)
	DyeX-Xe III ncCL	28 (93,3)	0 (0)	2 (6,7)	28 (93,3)	0 (0)	2 (6,7)
		Fisher, p=0,230			Fisher, p=0,607		
Ivična pukotina (IPK) Marginal integrity	DyeX-Xe III CL	27 (84,4)	5 (15,6)	0 (0)	25 (89,3)	8 (25,8)	0 (0)
	DyeX-Xe III ncCL	26 (92,9)	2 (7,1)	0 (0)	25 (89,3)	3 (10,7)	0 (0)
		Fisher, p=0,432			Fisher, p=0,187		
Ivična prebojenost (IPR) Marginal discoloration	DyeX-Xe III CL	26 (81,3)	6 (18,7)	0 (0)	25 (80,6)	3 (9,7)	3 (9,7)
	DyeX-Xe III ncCL	26 (92,9)	2 (7,1)	0 (0)	23 (82,1)	5 (17,9)	0 (0)
		Fisher, p=0,264			Chi ² = 3,44; Fisher, p=0,179		
Trošenje ispuna (TI) Wear	DyeX-Xe III CL	32 (100)	0 (0)	0 (0)	30 (96,8)	1 (3,2)	0 (0)
	DyeX-Xe III ncCL	28 (100)	0 (0)	0 (0)	27 (96,4)	1 (3,6)	0 (0)
		Fisher, p=1,000			Fisher, p=1,000		
Postoperativna osetljivost (PO) Postoperative sensitivity	DyeX-Xe III CL	29 (90,6)	0 (0)	3 (9,4)	29 (93,5)	0 (0)	2 (6,5)
	DyeX-Xe III ncCL	28 (100)	0 (0)	0 (0)	27 (96,4)	0 (0)	1 (3,6)
		Fisher, p=0,241			Fisher, p=1,000		
Sekundarni karijes (SK) Recurrent caries	DyeX-Xe III CL	32 (100)	0 (0)	0 (0)	32 (100)	0 (0)	0 (0)
	DyeX-Xe III ncCL	30 (100)	0 (0)	0 (0)	30 (100)	0 (0)	0 (0)
		Fisher, p=1,000			Fisher, p=1,000		

osetljivošću i pojavom sekundarnog karijesa dati su u **Tabeli 2**.

Na osnovu priloženih rezultata vidi se da je nakon 6 meseci došlo do gubitka 2 ispuna postavljena na nekariozne cervikalne lezije, a nakon 12 meseci došlo je do gubitka još jednog ispuna, ali ovog puta postavljeno na ispreparisanu karioznu cervikalnu leziju. Upoređivanjem retencije ispuna može se zaključiti da procenat ispalih ispuna nije statistički značajan.

U odnosu na obeležje marginalni integritet, ocena B nakon prvog kontrolnog pregleda dodeljena je u 5 slučajeva u grupi kompomernih ispuna postavljenih na ispreparisane karijesne lezije i u 2 slučaja kod postavljenih kompomernih ispuna na nekariozne cervikalne lezije. Nakon 12 meseci ocenu B (*Bravo*) dobila su još tri ispuna iz prve grupe i jedan ispun iz druge grupe cervikalnih lezija, dok postojanje pukotine sa ekspaniranim dentinom (ocena C) nije uočeno ni kod jednog postavljenog kompomernog ispuna. Procenat ispuna sa postojanjem ivične pukotine posle perioda od 6 i 12 meseci, nije bio statistički značajan.

Na osnovu priloženih rezultata vidi se da je ocenu B (postojanje ivične prebojenosti ispuna bez aksijalne penetracije) dobilo 8 ispuna i to 6 ispuna postavljenih na cervikalne lezije kariozne etiologije i 2 ispuna postavljena na cervikalne lezije nekariozne etiologije nakon perioda od 6 meseci, a nakon 12 meseci ocenu B dobilo je 3 ispuna karijesne grupe, i 5 ispuna nekarijesne grupe. Ocenu C (postojanje ivične prebojenosti ispuna sa aksijalnom penetracijom) dobilo je 3 ispuna karijesne grupe i to su ispuni koji su nakon šestomesečnog ocenjivanja dobili lošiju ocenu (ocena B posle 6 meseci – ocena C posle 12 meseci).

Za obeležje trošenje ispuna svi kompomerni ispuni su dobili ocenu *Alfa* nakon prvog kontrolnog pregleda, a samo po jedan ispun iz obe grupe je dobio ocenu *Bravo* nakon drugog kontrolnog pregleda.

Postoperativna osetljivost zuba saniranih kompomernim ispunima dijagnostikovana je kod 3 zuba sa preparisanom karijesnom lezijom i ni u jednom slučaju kod saniranih NCCL nakon 6 meseci. Na drugom kontrolnom pregledu u grupi kompomernih ispuna postavljenih na ispreparisane karijesne lezije konstatovana je regresija postoperativne osetljivosti i promena ocene *Charlie* u ocenu *Bravo* u jednom slučaju, dok se u grupi kompomernih ispuna postavljenih na NCCL pojavio jedan slučaj sa postojanjem postoperativne osetljivosti.

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

Diskusija

Iako je najveći broj kliničkih ispitivanja adhezivnih sistema raden sa nepromenjenim dentinom, u kliničkoj praksi supstrat za vezivanje najčešće predstavlja karijesom promenjeni dentin ili sklerotični cervikalni dentin, ali nažalost, samo mali broj radova je objavljen na ovu temu.

Da bi se predvidelo ponašanje adhezivnih sistema u kliničkim uslovima, vršeni su laboratorijski testovi kao što su merenje otpornosti jačine adhezivne veze na opterećenje istezanjem i mikropropustljivost adhezivne veze između estetskih materijala i tvrdog zubnog tkiva, praćene SEM mikromorfološkom analizom spoja adhezivnog sistema i dentina [20]. Har-nirattisai i saradnici su objavili SEM studiju o površini koju formiraju adhezivne smole sa dentinom promenjenim usled karijesa, ali i sa sklerotičnim dentinom u predelu vrata zuba. Oni su došli do zaključka da su oba ispitivana supstrata pokazala zatvorene dentinske tubule koji sprečavaju penetraciju smole [21,22]. Van Meerbeek i saradnici su takođe

objavili podatke o niskom stepenu infiltracije sklerotičnog cervikalnog dentina smolom kompozita [23].

Međutim, teško je porediti rezultate brojnih studija, jer su procedure bile isuviše različite. Takođe, *in vitro* skrining testovi ne reflektuju ponašanje materijala u oralnoj sredini i samo klinički testovi predstavljaju pouzdan dokaz kvaliteta restaurativnog materijala [24].

Brz tehnološki razvoj i pojava novih restaurativnih materijala na tržištu, kao i vreme potrebno za klinička ispitivanja i publikovanje rezultata u značajnoj meri su smanjila broj objavljenih kliničkih studija koje se bave kvalitetom restaurativnih materijala. Takođe primetna je tendencija skraćivanja perioda evaluacije kvaliteta restaurativnih materijala na godinu dana.

Na osnovu pregleda raspoložive literature dolazi se do zaključka da se za ocenjivanje kvaliteta materijala za definitivne ispune koriste različiti testovi kao što su: Rygeov protokol, CDA sistem i modifikovani USPHS kriterijumi. Osnovni kriterijum za procenu kvaliteta ispuna je retencija, jer gubitak retencije predstavlja najočigledniji znak neuspešne restauracije. Takođe, on je najpouzdaniji dijagnostički evaluacioni kriterijum, s obzirom da ne zavisi od subjektivne procene ispitivača, dok drugi kriterijumi kao što su marginalni integritet, marginalne diskoloracije, boja ispuna, trošenje ispuna, pojava sekundarnog karijesa i postoperativna osetljivost saniranih zuba mogu da pokažu izrazit varijabilitet u oceni u zavisnosti od toga ko ih procenjuje [25]. Naime, forma dentina, posebno stepen skleroze dentina, varira od pacijenta do pacijenta što takođe objašnjava različitost rezultata kliničkih studija [26].

U našoj kliničkoj studiji došlo je do gubitka 3 kompomerna ispuna, ali taj podatak nema statističku značajnost u odnosu na broj zadržanih ispuna. U studiji Mustafe Demirci, u trajanju od 5 godina, procenat retencije kompomernih ispuna postavljenih na cervikalne lezije iznosio je 84%, a još manji nivo retencije od 82,8% zabeležili su Di Lenarda i saradnici nakon 48 meseci od postavljanja kompomernih ispuna. Razlike u dobijenim rezultatima mogu se pripisati razlikama u obliku i veličini restauriranih kaviteta, vrsti lezije koja se restaurirala, varijabilnosti operatora, vrsti okluzije, kao i primenjenoj tehnici postavljanja i prosvetljavanja ispuna [27,28].

Sonia Gladys i saradnici upoređivali su estetske parametre (postojanost boje, translucencija, opacitet i hrapavost površine) konvencionalnih GJC-a, smolom modifikovanih GJC-a i kompomera korišćenih za restauracije V klase u periodu od 18 meseci. Rezultati su pokazali značajan pad postojanosti boje za sva tri ispitivana materijala nakon perioda od 18 meseci. Estetska svojstva smolom modifikovanog GJC-a i kompomera bila su značajno bolja nego kod konvencionalnih GJC-a. Takođe kod nekoliko restauracija došlo je do promena u translucenciji i opacitetu verovatno zbog produžene kiselinsko-bazne reakcije koja traje mesecima nakon postavljanja ispuna i dovodi do promena u indeksu prelamanja svetlosti kako u matriksu tako i u puniocu GJC-a [29].

Vrsta korišćenog adhezivnog sistema značajno utiče na dobijene kliničke rezultate. Dvokomponentni samo-

nagrizajući adhezivni sistemi daju bolje rezultate nego trokomponentni, dok su najlošije rezultate dali jedno-komponentni samonagrizajući adhezivni sistemi.

Marco Ferrari i saradnici su ispitivali sposobnost vezivanja kompomera za tvrda zubna tkiva sa ili bez korišćenja fosforne kiseline prilikom restauracije cervikalnih lezija. Oni su zaključili da primena 37% rastvora fosforne kiseline značajno pospešuje vezu kompomera sa zubom jer se na taj način povećava njihova dodirna površina duž koje se ta veza i ostvaruje [30].

Postoje podaci da se jačina adhezivne veze pojačava čak tri puta sa potpunim nagrizanjem gleđi. U veoma opsežnoj kliničkoj studiji, Di Lenard i saradnici *in vivo* su ispitivali marginalnu diskoloraciju postavljenih estetskih ispuna i u periodu nakon 48 meseci ona je uočena kod čak 40% cervikalnih restauracija koje su postavljane bez prethodnog nagrizanja gleđi, dok je ova promena uočena kod 16,7% restauracija kada je tehnika totalnog nagrizanja gleđi primenjena, što predstavlja statistički značajnu razliku između ove dve ispitivane grupe [28].

Petogodišnja studija Mustafe Demirci pokazala je da je nakon jedne godine samo 1,1% kompomernih ispuna imalo neprihvatljivu marginalnu adaptaciju sa pojavom pukotine duž ivice ispuna i ekspanzionom dentinom, ocena C, dok je na kraju evaluacionog perioda ocenu B dobilo samo 6,6% ispuna sa klinički prihvatljivim neekspanzionom dentinom. U istoj studiji marginalna diskoloracija uočena je kod čak 60,7% ispuna, ali je u pitanju bila prebojenost gleđi koja se nije širila [27]. I u našoj studiji, pojava marginalne pukotine kao i marginalne prebojenosti dijagnostikovana je dvostruko češće u grupi kompomernih ispuna postavljenih na ispreparisanim karijesnim lezijama, što se može objasniti jače izraženom polimerizacionom kontrakcijom kod obimnijih kaviteta karijesne etiologije, kao i negativnijim navikama kod pacijenata sa dijagnostikovanim karijesom u cervikalnoj regiji. Takođe, neadekvatno finiranje i poliranje ispuna, dimenzione promene ispuna za vreme polimerizacije i/ili apsorpcije vode i higroskopska ekspanzija glas-jonomerne komponente ispuna može da uslovi pojavu marginalne pukotine. Po mišljenju Santiaga i saradnika narušavanje marginalnog integriteta može da nastane i kao rezultat fleksije saniranih zuba u funkciji što dovodi do stvaranja lokalizovanih defekata na rubovima kaviteta/ispuna [31].

U našoj studiji pojava postoperativne osetljivosti saniranih zuba je smanjena sa 9,4% nakon 6 meseci na 6,5% na kraju evaluacionog perioda od 12 meseci. Perdigao i saradnici su utvrdili da je povećana osetljivost na početku evaluacije posledica minimalne retrakcije gingive i ekspanziranja površine korena zuba, što se javlja neposredno nakon postavljanja ispuna, odnosno nakon njegovog finiranja i poliranja [32].

U našoj studiji na kraju evaluacionog perioda od godinu dana, odsustvo sekundarnog karijesa u obe ispitivane grupe može se pripisati boljem održavanju oralne higijene nakon obuke ispitivanih pacijenata i kariostat-skom delovanju glas-jonomernih komponenti kompomera.

Zaključak

Nakon jednogodišnjeg evaluacionog perioda nije zabeležena statistički značajna razlika ni u jednom od ispitivanih kliničkih kriterijuma u obe grupe saniranih cervikalnih lezija različite etiologije. Rezultati ove kliničke studije pokazuju da razlika u kvalitetu kompo-

mernih ispuna sa početka i kraja studije nema statističku značajnost, što kompomere u kombinaciji sa odgovarajućim dvokomponentnim jednofaznim samonagrijavajućim adhezivnim sistemom čini klinički prihvatljivim materijalom za terapiju cervikalnih lezija kariozne i nekariozne etiologije.

Literatura

1. Stamenković D, Obradović-Đuričić K, Beloica D. Stomatološki materijali. Beograd: ZUNS; 2003.
2. Petrović Lj. Odnos fenomena mikrocorenja i jačine veze dentin-vezujućih sredstava kompozitnih sistema. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet; 2009.
3. Petrović Lj, Atanacković T. A model for shrinkage strain in photo polymerization of dental composites. *Dent Mater.* 2008;24:556-60.
4. Ceballos L, Camejo DG, Victoria Fuentes M, Osorio R, Toledano M, Carvalho RM, et al. Microtensile bond strength of total-etch and self-etching adhesives to caries-affected dentine. *J Dent.* 2003;31:469-77.
5. Wei S, Sadr A, Shimada Y, Tagami J. Effect of caries-affected dentin hardness on the shear bond strength of current adhesives. *J Adhes Dent.* 2008;10:431-40.
6. Yoshiyama M, Tay FR, Doi J, Nishitani Y, Yamada T, Itou K, et al. Bonding of self-etch and total-etch adhesives to carious dentin. *J Dent Res.* 2002;81:556-60.
7. Stojšin I, Drobac M, Stojanac I, Petrović Lj. Dentalne erozije: patogeneza, prvenjica i sanacija. *Stomatološki Informator.* 2006;5(19):13-9.
8. Petrović Lj, Drobac M, Stojanac I, Atanacković T. A method of improving marginal adaptation by elimination of singular stress point in composite restorations during resin photo-polymerization. *Dent Mater.* 2010;26:449-55.
9. Petrović Lj, Spasić D, Atanacković T. On a mathematical model of a human root dentin. *Dent Mater.* 2005;21(2):125-8.
10. Kwong SM, Cheung GS, Kei LH, Itthagarun A, Smales RJ, Tay FR, et al. Micro-tensile bond strengths to sclerotic dentin using a self-etching and a total-etching technique. *Dent Mater.* 2002;18:359-69.
11. Tay FR, Kwong SM, Itthagarun A, King NM, Yip HK, Moulding KM, et al. Bonding of a self-etching primer to non-carious cervical sclerotic dentin: interfacial ultrastructure and microtensile bond strength evaluation. *J Adhes Dent.* 2000;2:9-28.
12. Stojanac I, Drobac M, Petrović Lj, Stojšin I. Ispitivanje mikropropustljivosti savremenih kompozitnih sistema u dentinskim kavitetima. *Med Pregl.* 2009;62(7-8):295-303.
13. Stojšin I, Petrović Lj, Stojanac I, Drobac M. Multifaktornost dentinskog hipersenzitiviteta. *Med Pregl.* 2008;61(7-8):359-63.
14. Tyas MJ. The class V lesions: aetiology and restoration. *Aust Dent J.* 1995;40:167-70.
15. Lambrechts P, Van Meerbeek B, Perdiago J, et al. Restorative therapy for erosive lesions. *Eur J Oral Sci.* 1996;104:229-40.
16. Ermis RB. Two year clinical evaluation of four polyacid modified resin composite and resin modified glass ionomer cements class V lesions. *Quintessence Int.* 2002;33:542-8.
17. Brackett WW, Browning WD, Ross JA, Brackett MG. Two year clinical performance of a polyacid modified resin composite and a resin modified glass ionomer restorative material. *Oper Dent.* 2001;26(1):12-6.
18. Klimm W, Schusker S, Schreger E, Koch R. Clinical evaluation of class V restorations using 3 compomers. *J Dent Res.* 1998;77:954.
19. Stojanac I, Drobac M, Žarković B, Petrović Lj. Jednogodišnje kliničko ispitivanje estetskih materijala za zubne ispune u terapiji nekarijesnih cervikalnih lezija. *Med Pregl.* 2011;64(1-2):15-20.
20. Van Dijken JWV. Multi-step versus simplified enamel-dentin bonding systems. *Realites Cliniques.* 1999;10:199-222.
21. Harnirattisai C, Inokoshi S, Hosoda H, Shimada Y. Interfacial morphology of an adhesive composite resin and etched caries-affected dentin. *Oper Dent.* 1992;17:222-8.
22. Harnirattisai C, Inokoshi S, Shimada Y, Hosoda H. Adhesive interface between resin and dentin of cervical erosion/abrasion lesions. *Oper Dent.* 1993;18:138-43.
23. Van Meerbeek B, Braem M, Lambrechts P, Vanherle G. Morphological characterization of the interface between resin and sclerotic dentine. *J Dent.* 1994;22:141-6.
24. Gladys S. In vitro and in vivo characterisation of hybrid restorative materials. Leuven, Belgium: Thesis Leuven University Press; 1997.
25. Abdalla AI, Garcia-Godoy F. Clinical evaluation of self-etch adhesives in class V non-carious lesions. *Am J Dent.* 2006;19:289-92.
26. Duke ES, Lindemuth J. Variability of clinical dentin substrates. *Am J Dent.* 1991;4:241-6.
27. Demirci M, Şar Sancaklı H, Uysal Ö. Clinical evaluation of a polyacid-modified resin composite (Dyract) in class V carious lesions: 5-year results. *Clin Oral Invest.* 2008;12:157-63.
28. Di Lenarda R, Cadenaro M, De Stefano Dorigo E. Cervical compomer restorations: the role of cavity etching in a 48-month clinical evaluation. *Oper Dent.* 2000;25:382-7.
29. Gladys S, Van Meerbeek B, Lambrechts P. Evaluation of esthetic parameters of resin modified glass ionomer materials and a polyacid modified resin composites in class V cervical lesions. *Quintessence Int.* 1999;30:607-14.
30. Ferrari M, Vichi A, Mannocci F, Davidson CL. Sealing ability of two compomers applied with and without phosphoric acid treatment for class V restorations in vivo. *J Prosthet Dent.* 1998;79:135.
31. Santiago SL. One-year clinical evaluation of tooth-colored materials in non-carious cervical lesions. *J Appl Oral Sci.* 2003;11(3):175-80.
32. Perdigão J, Carmo ARP, Anauate-Netto C, Amore R, Lewgoy HR, Cordeiro HJD, et al. Clinical performance of a self-etching adhesive at 18 months. *Am J Dent.* 2005;18:135-40.

Summary

Introduction

The aim of this one-year prospective clinical study was to evaluate the treatment results of compomer restorations (Dyract® eXtral Dentsply/De Trey, Konstanz, Germany) with a single step self-etching dental adhesive (Xeno® III Dentsply/De Trey, Konstanz, Germany) used for restoring class V lesions (non-cariious and primary carious cervical lesions).

Material and Methods

A total number of 62 class V restorations ($n = 62$) were placed by one dentist in 30 patients on incisors, canines and premolars. The fillings were placed due to different indications: non-cariious cervical defects ($n = 32$) and primary carious lesions ($n = 30$). The restorations were evaluated by a single-blind design, according to the Modified United States Public Health Service system 6 and 12 months following the placement. The following

were evaluated: retention, marginal integrity, marginal discoloration, wear, postoperative sensitivity and secondary caries. The statistical analysis compared the ratings of each criteria between materials using the Pearson chi-square or Fisher's exact test at a level of significance of 5% ($p < 0.05$).

Results

Two restorations of the non-cariious lesion group were lost after 6 months, and after 12 months one restoration was lost in the group of primary carious lesions. There were no statistically significant differences between restorations for all evaluated criteria in both groups.

Conclusion

The compomer restorations in combination with a single step self-etching dental adhesive showed acceptable clinical performance in Class V lesions after one year of clinical service.

Key words: Compomers; Tooth Cervix; Tooth Erosion + etiology; Dental Caries; Dental Restoration, Permanent; Dentin + physiopathology

Rad je primljen 8. IX 2011.

Prihvaćen za štampu 29. IX 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:3-4:115-121.

U dvobroju 7-8/2011 našeg časopisa, u radu prof. dr Gordane Mumović, na strani 359, u Tabeli 2, prilikom obrade teksta u 5. vertikalnoj koloni došlo je do greške - umesto reči Pre/Before stoji Posle/After. Izvinjavamo se autoru i čitaocima zbog nenamerno učinjene greške.

PRETHODNA SAOPŠTENJA *PRELIMINARY REPORTS*

Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad
Department of Obstetrics and Gynecology¹
Department of Neurology²

Prethodno saopštenje
Preliminary report
UDK 618.33-073
DOI: 10.2298/MPNS1204123N

FETAL ULTRASOUND SCAN – PREROGATIVES FOR THE BASIC LEVEL

PRENATALNI ULTRAZVUČNI PREGLED – USLOVI ZA OSNOVNI NIVO PREGLEDA

**Aleksandra NOVAKOV MIKIĆ¹, Đorđe ILIĆ¹, Tihomir VEJNOVIĆ¹, Vesna KOPITOVIĆ¹,
Aleksandra KAPAMADŽIJA¹ and Slobodan SEKULIĆ²**

Summary – Adequate level of prenatal ultrasound scan is a prerequisite for a successful definition of high risk population that needs further investigations. "Basic", standardized fetal mid-trimester scan, with an informative report enables not only diagnosis of anomaly but also evaluation of state of pregnancy in general. This paper was aimed at reviewing the benefits of and requirements for a complete basic mid-trimester fetal ultrasound scan and the necessary documentation. Potential directions for development of organization of basic mid-trimester fetal ultrasound scans are standardization of the scan, with establishing the number and the level of examination, and continual education of both the doctors and the patients. In order to standardize the exam, a uniform check list is needed, so that the examination should always be done in the same manner and at the same level, no matter where it is done and by whom. International and national guidelines should be agreed upon and they should state clear standards on who should do the scan, how, what kind of ultrasound machine should be used and what documentation should be kept. This paper presents a possible standardization of basic level mid trimester fetal ultrasound scan. A routine complete second trimester ultrasound between 18 and 22 weeks and a complete ultrasound report will provide the best opportunity to diagnose fetal anomalies and to help in the management of prenatal care. It will also reduce the unnecessary number of ultrasound examinations done during the second trimester for completion of fetal anatomy survey, which would decrease the costs.

Key words: Ultrasonography, Prenatal; Pregnancy Trimester, Second; Practice Guideline; Prenatal Diagnosis; Prenatal Care

Introduction

Contemporary obstetrics and gynecology require skilled, educated operators at least for the basic level of ultrasound scan [1]. Organization of ultrasound scans in the health care system can be realized at three levels – primary, secondary and tertiary one and presented as a pyramid, in which the base is the primary level at the bottom, and encompasses the majority of women, so it has to be appropriately organized. Since the majority of patients belong to the general population at low risk, the method is the same, but the dedicated time and level of details differ from the scans at the secondary and tertiary level. On the other hand, it is of utmost importance for the level of "basic" scan to be high, since this level is the one from which the suspected anomalies will be referred to a higher level and additional examination; therefore, the better the basic level of ultrasound scan of general population is, the better defined will be the group being referred to further consultation.

The call for the maximum rationalization of work load of an obstetrician aimed at rendering a greater number of high quality scans shows that it is necessary to perform them with efficiency, without lowering the level of standard. The "basic", standardized obstetric ultrasound examination in the second trimester accompanied by an adequate written report

enables not only an easier diagnosis of fetal anomalies, but also the evaluation of pregnancy. Satisfactory organization of ultrasound scan in the second trimester also reduces the number of unnecessary examinations [2].

The most common indications for referring pregnant women to the higher level of health care are problems with pregnancy, fetal anomalies, first trimester screening for chromosomal anomalies and fetal echocardiography. If there is a problem in organizing scans, with inadequate indications both on the primary level and for referrals to the higher level of health care, there might be too many controls too often, which would lead to inadequate number of patients per doctor, with a consequence of lower quality of exam, as well as anxiety of patients. The total health care cost rises as well, due to the higher number of unnecessary scans, since the optimal number depends on the individual need of every patient.

Material and Methods

Possible directions of strategic organization of ultrasound scans at the primary health care should have the aim of:

- (a) Establishing the optimal number of scans
- (b) Establishing the level of the scan
- (c) Standardization of the scan

Abbreviations

ISUOG – International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology

- (d) Education of the medical professionals
(e) Education of the patients

(a) Establishing the optimal number of scans

Antenatal care of a pregnant woman is a set of measures carried out during pregnancy in order to preserve health and prevent disease of the mother as well as to have a healthy newborn. This field has been regulated since 1997 by Methodological guidelines for the implementation of the Decree on Health Care of Women, Children, School Children and Students issued by the state government. In November 2005, a National guide for pregnancy monitoring in primary health care was issued, and it was based on current international protocols and medicolegal document, as well as on the experience of experts who were its authors [3].

According to the National guide, three to four ultrasound scans are planned in a low risk pregnancy of general population – at the very beginning of the pregnancy, aimed at establishing the localization of the pregnancy, number of fetuses and their vitality, then between 11 and 14 weeks, around 20 weeks and 32 weeks of gestation [3]. Scan in the third trimester is controversial – according to the literature based on meta analysis, routine ultrasound examination in low risk population or non selected population has no benefit either to the mother or the fetus, and there is no sufficient evidence about potential psychological effects in this period, while the data on the short and long term influence on the outcome of pregnancy are scant. The evaluation of the placenta ("grading") in the 3rd trimester may be of some significance, but further investigations are needed to confirm the reproducibility of the available results [4].

(b) Establishing the level of scan

International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) issued "Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan", stating clinical standards and instructions on who should do the scans, how, at what kind of ultrasound equipment, as well how to keep and store data on the exam. Instructions for the primary health care centers include: (I) what should be seen during the exam; (II) what the reports should look like; (III) the level of the ultrasound equipment; (IV) required education for operators; (V) audit and control of the centre [5].

I What should be seen during the exam – presence or absence of heart beat, number of fetuses and their chorionicity, estimation of gestational age according to the date of the last period and ultrasonographic biometry (in gestational weeks and days), examination of fetal morphology according to the available check list, fetal biometry, appearance and localization of placenta, quantity of amniotic fluid, with op-

tional possibility of measurement of cervical length [6,7].

II The report – the report given after the ultrasound examination should be standardized on the national, regional or institutional level. The report given to the patient should be on paper, specifying the name and signature of the person who conducted the examination and the date of examination. The second copy of the report is kept in the archives of the institution. Database should be stored in electronic form at regular intervals. If possible, pictures of basic fetal morphology should be made, with the patient's name and date of the scan, and kept together with the report. If it is not possible, images of fetal morphology should be kept in electronic form. Examples of reports are shown in **Figures 1 and 2**.

KLINIČKI CENTAR NOV SADI
KLINIK ZA GINEKOLOGIJU I AKUŠERSTVO
UNIVERSITY DEPARTMENT OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY
SZLJ 21000 Novi Sad, Bulevar Oslobođenja 26
Tel.: 021 4889-222; Fax: 021 421-862

AKUŠERSKI ULTRAZVUČNI PREGLED U II I III TRIMESTRU

Ime i prezime: _____ Godine starosti: _____
Indikacija za ultrazvučni pregled: _____
Ciklus: _____ / _____ PM _____ VTP _____
Starost trudnoće prema FM: _____ GN UZ starost trudnoće: _____ GN

Broj fetusa: 1 2 STP: da ne Položaj: uzdužni / poprečni / kosi Prednjačaci deo: glava / karlica	POSTELJICA: Pozicija: prednji zid / zadnji zid / fundus / visoko / nisko Izgled: normalan / patološki Stepen zrelosti: I II III/III IIII Količina pt. vode: normalna / smanjena / povećana AFI: PUPČANIK (broj krvnih sudova): 3 2
BROMETRIJA: BPD: _____ mm FL: _____ mm OFD: _____ mm HL: _____ mm HC: _____ mm UL: _____ mm Vel: _____ mm TL: _____ mm Vp: _____ mm FT: _____ mm Hem: _____ mm TCD: _____ mm CM: _____ mm Ci: _____ mm NN: _____ mm HCIAC: _____ mm TGD: _____ mm AC: _____ mm FTA: _____ cm ² Cervikal: _____ mm AP dijametar dubrežnih žarišta: levo _____ mm desno _____ mm	II PREGLED ANATOMIJE: UZ nalaz: normalan patološki nije pregledano LOBANJAK: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> MOZAK: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> LIČE: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> VRAT: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> KOČMA: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> GIT: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> PLUĆA: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> SRCE (4 komora): <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ABDOMEN: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> BUBREZI: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> RUKE: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> NOGE: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> GENTALIJJE: <input type="checkbox"/> muško <input type="checkbox"/> žensko
Težina fetusa: _____ gr Protoci: norm patol UA <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ACM <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> DV <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ao <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Uz saglasnost nadležnog ginekologa uradi: <input type="checkbox"/> Beta HCG + AFP (16-18 GN) <input type="checkbox"/> Konsultacija ginekologa <input type="checkbox"/> Histopatologija <input type="checkbox"/> Titar TORCH <input type="checkbox"/> Fetalna ehokardiografija (28-32 GN)

Šifra pregleda: _____ Datum: _____

NAPOMENE:

Datum: _____ Lekar: _____

Obrasc - KONS 200

Fig. 1. Ultrasound form, Department of Obstetrics and Gynecology, Clinical Centre Vojvodina

Slika 1. Izveštaj Klinike za ginekologiju i akušerstvo, Kliničkog centra Vojvodine

III The equipment – ultrasound machine should be real time, grey scale, with transabdominal probe (3-5 MHz), with a possibility of freeze frame, electronic calipers, possibility of electronic image filing and regular equipment maintenance. The equipment should be regularly maintained and serviced at least once a year in accordance with manufacturers' recommendations [8].

IV Education of the operator – educations of the medical professionals should be done both during specialization and after it, in the form of continual medical education and special accredited courses.

V Audit and control – it is necessary to organize external controls of the centers on the state level,

Mid-Trimester Fetal Ultrasound Scan Report Form

<p>Patient: _____ ID number: _____</p> <p>isuog Date of birth (DD/MM/YYYY): _____ Referring physician: _____</p> <p>Date of exam (DD/MM/YYYY): _____ Sonographer / Supervisor: _____</p> <p>Indication for scan and relevant clinical information: _____</p> <p>Gestational age (W + D): _____ Based on: LMP / Previous US / Other: _____</p> <p>Technical conditions: Good / Limited by: _____ Singleton / Multiple (use 1 sheet/fetus) _____ => Chorionicity: _____</p> <p>PLACENTA: Position: _____ Relation to cervical os: <input type="checkbox"/> clear <input type="checkbox"/> covering _____ mm from os Appearance: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnormal*</p> <p>AMNIOTIC FLUID: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnormal* FETAL MOVEMENT: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnormal*</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>MEASUREMENTS</th> <th>mm</th> <th>Percentile (References)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Biparietal diameter</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Head circumference</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Abdominal circumference</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Femur diaphysis length</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Other:</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Other:</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Other:</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table> <p>*Abnormal findings (please detail): _____</p> <p>CONCLUSION: <input type="checkbox"/> Normal and complete examination. <input type="checkbox"/> Normal but incomplete examination. <input type="checkbox"/> Abnormal examination* Plans: <input type="checkbox"/> No further ultrasound scans required. <input type="checkbox"/> Follow up planned in weeks. <input type="checkbox"/> Referred to <input type="checkbox"/> Other: _____</p>	MEASUREMENTS	mm	Percentile (References)	Biparietal diameter			Head circumference			Abdominal circumference			Femur diaphysis length			Other:			Other:			Other:			<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>SONOGRAPHIC APPEARANCE OF FETAL ANATOMY:</th> <th>N</th> <th>Ab*</th> <th>NV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Head</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Shape</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Cavum septi pellucidi</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Midline falx</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Thalami</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Lateral ventricle</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Cerebellum</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Cisterna magna</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Face</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Upper lip</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Median profile</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Orbits</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Nose</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Nostrils</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Neck</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Thorax</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Shape</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>No masses</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Heart</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Heart activity</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Size</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Cardiac axis</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Four-chamber view</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Left ventricular outflow</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Right ventricular outflow</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Abdomen</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Stomach</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Bowel</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Kidneys</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Urinary bladder</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Abdominal cord insertion</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Cord vessels (optional)</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Spine</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Limbs</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Right arm (incl. hand)</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Right leg (incl. foot)</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Left arm (incl. hand)</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Left leg (incl. foot)</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Gender (optional): <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Other:</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Other:</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Other:</td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <tr> <td style="width: 20%;">No. of images</td> <td style="width: 20%;">Produced</td> <td style="width: 20%;">Printed</td> <td style="width: 20%;">Stored</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	SONOGRAPHIC APPEARANCE OF FETAL ANATOMY:	N	Ab*	NV	Head				Shape				Cavum septi pellucidi				Midline falx				Thalami				Lateral ventricle				Cerebellum				Cisterna magna				Face				Upper lip				Median profile				Orbits				Nose				Nostrils				Neck				Thorax				Shape				No masses				Heart				Heart activity				Size				Cardiac axis				Four-chamber view				Left ventricular outflow				Right ventricular outflow				Abdomen				Stomach				Bowel				Kidneys				Urinary bladder				Abdominal cord insertion				Cord vessels (optional)				Spine				Limbs				Right arm (incl. hand)				Right leg (incl. foot)				Left arm (incl. hand)				Left leg (incl. foot)				Gender (optional): <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F				Other:				Other:				Other:				No. of images	Produced	Printed	Stored				
MEASUREMENTS	mm	Percentile (References)																																																																																																																																																																																																											
Biparietal diameter																																																																																																																																																																																																													
Head circumference																																																																																																																																																																																																													
Abdominal circumference																																																																																																																																																																																																													
Femur diaphysis length																																																																																																																																																																																																													
Other:																																																																																																																																																																																																													
Other:																																																																																																																																																																																																													
Other:																																																																																																																																																																																																													
SONOGRAPHIC APPEARANCE OF FETAL ANATOMY:	N	Ab*	NV																																																																																																																																																																																																										
Head																																																																																																																																																																																																													
Shape																																																																																																																																																																																																													
Cavum septi pellucidi																																																																																																																																																																																																													
Midline falx																																																																																																																																																																																																													
Thalami																																																																																																																																																																																																													
Lateral ventricle																																																																																																																																																																																																													
Cerebellum																																																																																																																																																																																																													
Cisterna magna																																																																																																																																																																																																													
Face																																																																																																																																																																																																													
Upper lip																																																																																																																																																																																																													
Median profile																																																																																																																																																																																																													
Orbits																																																																																																																																																																																																													
Nose																																																																																																																																																																																																													
Nostrils																																																																																																																																																																																																													
Neck																																																																																																																																																																																																													
Thorax																																																																																																																																																																																																													
Shape																																																																																																																																																																																																													
No masses																																																																																																																																																																																																													
Heart																																																																																																																																																																																																													
Heart activity																																																																																																																																																																																																													
Size																																																																																																																																																																																																													
Cardiac axis																																																																																																																																																																																																													
Four-chamber view																																																																																																																																																																																																													
Left ventricular outflow																																																																																																																																																																																																													
Right ventricular outflow																																																																																																																																																																																																													
Abdomen																																																																																																																																																																																																													
Stomach																																																																																																																																																																																																													
Bowel																																																																																																																																																																																																													
Kidneys																																																																																																																																																																																																													
Urinary bladder																																																																																																																																																																																																													
Abdominal cord insertion																																																																																																																																																																																																													
Cord vessels (optional)																																																																																																																																																																																																													
Spine																																																																																																																																																																																																													
Limbs																																																																																																																																																																																																													
Right arm (incl. hand)																																																																																																																																																																																																													
Right leg (incl. foot)																																																																																																																																																																																																													
Left arm (incl. hand)																																																																																																																																																																																																													
Left leg (incl. foot)																																																																																																																																																																																																													
Gender (optional): <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F																																																																																																																																																																																																													
Other:																																																																																																																																																																																																													
Other:																																																																																																																																																																																																													
Other:																																																																																																																																																																																																													
No. of images	Produced	Printed	Stored																																																																																																																																																																																																										

Fig. 2. Proposal of report, ISUOG
Slika 2. Predlog izveštaja prema Radnoj grupi ISUOG [12]

with the possibility of getting insight into detection rates, false positive and false negative results, which is not possible unless the pregnancy outcome is followed up. In order to achieve maximum optimization of service it is necessary to have a possibility of consultation with other centers as well as to organize the network of contacts so that patients could be referred for further examinations and consultations. Institutions which are engaged in prenatal ultrasound screening and diagnostics should organize continual control of results, with regular correlation of ultrasonographic diagnosis with clinical, radiological, laboratory, surgical and pathohistological results [8].

(c) Standardization of the exam

Check list – to standardize the examination, there should be uniform check list on national level, so that it will always be done according to the same plan, at the same level regardless of where or who performs the scan. In this way the patients are given the same level of services, and it is possible to compare the outcomes of scans. Check lists should stand in all scanning rooms as a reminder and become an integral part of education during residency, so that methodology of the scan is learned early in residency (Figure 3).

LISTA PROVERE

Lobanja	<input checked="" type="checkbox"/> ovalan oblik <input checked="" type="checkbox"/> mineralizovana u celini
Mozak (presek za BPD)	<input checked="" type="checkbox"/> horoidni pleksusi homogeni, ispunjavaju bočne komore <input checked="" type="checkbox"/> cavum septi pellucidi normalne veličine
Mozak (zadnja lobanjska jama)	<input checked="" type="checkbox"/> cerebellum oblika "položene osmice" <input checked="" type="checkbox"/> cisterna magna šira od 3,5 mm, pravilna <input checked="" type="checkbox"/> vratni nabor tanji od 5 mm
Lice (presek za orbite)	<input checked="" type="checkbox"/> orbite normalnog oblika <input checked="" type="checkbox"/> sočivo vidljivo <input checked="" type="checkbox"/> normalan razmak između orbite
Lice (profil)	<input checked="" type="checkbox"/> pravilan profil <input checked="" type="checkbox"/> normalan odnos čela, nosa i brade <input checked="" type="checkbox"/> postoji nosna kost
Lice (koronalni presek)	<input checked="" type="checkbox"/> kontinuiran usana <input checked="" type="checkbox"/> jezik umutar usne duplje <input checked="" type="checkbox"/> u isto vreme vidljivi čelo, vrh nosa, usne i vrh brade
Vrat	<input checked="" type="checkbox"/> normalan položaj <input checked="" type="checkbox"/> kontinuirana koža iznad vratnog dela kičme
Grudni koš (transverzalni presek)	<input checked="" type="checkbox"/> pravilan oblik <input checked="" type="checkbox"/> srce normalne veličine i orijentacije <input checked="" type="checkbox"/> pluća homogenog izgleda, u celini ispunjavaju grudni koš
Srce (četvorodupljinjski presek)	<input checked="" type="checkbox"/> osa pod uglom od 45° <input checked="" type="checkbox"/> srce orijentisano ka levo <input checked="" type="checkbox"/> zauzima oko 1/3 grudnog koša <input checked="" type="checkbox"/> dve preklonare i dve komore približno iste veličine <input checked="" type="checkbox"/> desna komora bliža grudnom košu, izgleda pliće i grubljih zidova <input checked="" type="checkbox"/> interatrijalni i interventrikularni septumi kontinuirani
Gastrointestinalni trakt	<input checked="" type="checkbox"/> želudac levo, normalne veličine <input checked="" type="checkbox"/> jetra homogene <input checked="" type="checkbox"/> izgled heterogeničest creva
Abdomen	<input checked="" type="checkbox"/> kontinuiran prednjeg trbušnog zida <input checked="" type="checkbox"/> vidljiva pravilna insercija pupčanika
Urogenitalni trakt	<input checked="" type="checkbox"/> bešika postoji, normalne veličine <input checked="" type="checkbox"/> oba bubrega vidljiva, normalne strukture <input checked="" type="checkbox"/> AP* diameter bubrežne karlice do 5 mm
Ruke	<input checked="" type="checkbox"/> postojanje i normalan odnos svih dugih kostiju <input checked="" type="checkbox"/> šake vidljive raširene, pet prstiju
Noge	<input checked="" type="checkbox"/> postojanje i normalan odnos svih dugih kostiju <input checked="" type="checkbox"/> stopala pod pravim uglom na potkolenicu na longitudinalnom preseku <input checked="" type="checkbox"/> normalan izgled "otiska stopala" <input checked="" type="checkbox"/> svi prsti vidljivi
Kičma (longitudinalni presek)	<input checked="" type="checkbox"/> vidljivi svi pršljenovi, <input checked="" type="checkbox"/> koža prekriva kičmu u celini
Kičma (transverzalni presek)	<input checked="" type="checkbox"/> od vrata do karlice vidljiva tri osifikaciona centra, prekrivene kožom
Kičma (koronalni presek)	<input checked="" type="checkbox"/> vidljivi svi pršljenovi, kontinuiran "tri paralelne trake" <input checked="" type="checkbox"/> koža prekriva kičmu celom dužinom
Posteljica	<input checked="" type="checkbox"/> pozicija i udaljenost od unutrašnjeg materičnog ušća <input checked="" type="checkbox"/> debljina <input checked="" type="checkbox"/> homogenost
Pupčanik	<input checked="" type="checkbox"/> broj krvnih sudova

Fig. 3. Check list
Slika 3. Lista provere [9]

The recommended check list of the ISUOG includes examination of the head, face, neck, thorax, heart, skeleton, placenta and genitals. The examination of the head includes intact cranium, confirmation of cavum septi pellucidi, falx cerebri, appearance of cerebral ventricles, cerebellum and cisterna magna. The examination of the face includes confirmation of existence of two orbits, intact upper lip and appearance of the profile. The examination of the neck includes absence of masses in this region (cystic hygroma, for example). The examination of thorax and heart includes confirmation of normal shape and size of thorax and lungs, existence of fetal heart beat, normal four chamber view, normal outflows of great vessels and non-existence of diaphragmatic hernia. The examination of abdomen includes confirmation of normal position and appearance of stomach, intestines without dilatation, existence of both kidneys and normal insertion of umbilical cord. The examination of skeleton includes confirmation of normal spine, on transverse and sagittal

planes, existence of arms and hands, as well as legs and feet. Localization and position of placenta are noted, as well as the presence of three vessels in umbilical cord, and if the parents wish, the sex of the baby [5].

According to Novakov et al the check list in the period around 20 weeks of gestation should include: *skull* – oval shape, fully mineralized, *brain* – existence of midline echo, homogenous choroid plexuses that fill both ventricles, normal c. septum pellucidum, intact cerebellum, cisterna magna wider than 3.5 mm, lateral ventricles horns less than 10 mm, *face* – continual palate, normal shape of orbits adequately separated, lens present, existence of nasal bone, regular profile, normal ratio of forehead, nose and chin, continuity of the lips, normal appearance of nostrils, tongue within the mouth, *neck* - normal position, continuity of skin, *thorax* - regular shape, normal orientation of the heart, lungs of homogenous appearance that fill the thorax, *heart* – continuous ventricular septum, axis of 45-60 degrees, oriented to the left, apex of the heart at the same side with the stomach, right ventricle closer to the anterior thoracic wall, occupying 1/3 of thorax, atria and chambers of the similar size, *gastro-intestinal tract* – appearance and echogenicity of the intestines, normal size of the stomach, which is on the left, homogenous liver, *urogenital tract* – bilateral existence of the normally echogenous kidneys, antero-posterior diameter of pelvis up to 5 mm, normal appearance of the bladder, *abdomen* – continuity of anterior abdominal wall, normal insertion of umbilical cord, *spine* - confirmed continuity in all three plains, *legs* – position of both feet, relation of all long bones, normal appearance of foot prints, *hands* – both hands, five fingers, normal relation of all long bones, *placenta* and *umbilical cord* [9,10].

"Extended" ultrasound examination

"Extended" ultrasound examinations are usually detailed examinations of fetal heart and brain – fetal echocardiography and fetal neurosonogram [11,12]. These examinations are performed at the tertiary level institutions and require adequate education and experience of the operators, with multidisciplinary approach of different specialties – pediatric cardiologists, cardio-surgeons, geneticist, neurosurgeons, neurologists, radiologists, etc.

(d) Education of operators

Ultrasound has promoted the field of obstetrics and gynecology more than any other technique and it is necessary for the medical professionals to keep up with the developments. It is mandatory to provide adequate education not only during specialization of obstetrics and gynecology but also on national, regional and institutional level, to organize educational seminars, courses and other forms of education aimed at maintaining and raising the level of knowledge. Besides classical text books and atlases, there are also specialized, reviewed internet sites, such as the site of Fetal Medicine Foundation (www.fetalmedicine.com), www.thefetus.net, International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (www.ISUOG.org), Ian Donald International school for ultrasound in gynecology and obstetrics (www.iandonaldschool.org), etc.

(e) Education of patients

Education of general population has an important role in raising the level of awareness of the necessity of adequate controls and in obtaining knowledge about the symptoms that should be reported to the physician. However, since many women do not have enough information on what the possibilities and restrictions of ultrasound scans are, they should be informed about them, and unless they know them, they will not be prepared to a possibility of adverse outcome of the scan, such as diagnosis of an anomaly [13-15]. In order to achieve realistic expectations of a routine ultrasound examination, pregnant women should get the information prior to the scan from the physician and other available sources such as educational hand outs, posters, etc.

Conclusion

Organization of prenatal ultrasound scans at the primary health care – determination of the level and number of examinations, standardization of examination, education and training of medical professionals and patients would result in higher and equal quality of health care in general and reduced costs of health system.

References

1. Salvesen KA, Lees C, Tutschek B. Basic European ultrasound training in obstetrics and gynecology: where are we and where do we go from here? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36: 525-9.
2. Cargill Y, Morin L, Bly S, Butt K, Denis N, Gagnon R et al. Content of a complete routine second trimester obstetrical ultrasound examination and report. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009; 31(3):272-5.
3. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi. Zdravstvena zaštita žena u toku trudnoće. Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije i Srpsko lekarsko društvo; 2005.
4. Bricker L, Neilson JP, Dowswell T. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation). *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4):CD001451.
5. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, et al. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;37:116-26.
6. Novakov-Mikić A, Stojić S. A longitudinal follow-up of cervical length during pregnancy. *Med Pregl.* 2004;57(9-10):457-61.
7. Novakov-Mikić A, Ivanović L, Dukanac J. Transvaginal ultrasonography of uterine cervix in prediction of the outcome of labour induction. *Med Pregl.* 2000;53(11-12):569-78.

8. American Institute for Ultrasound in Medicine (AIUM). Standards and guidelines for the accreditation of ultrasound. Washington: AIUM; 2010.
9. Novakov-Mikić A, Ilić Dj. Ultrazvučni pregled ploda, atlas normalne morfologije i najčešćih anomalija. Novi Sad: Sekretarijat za zdravstvo i socijalnu politiku, Izvršno veće AP Vojvodine; 2006.
10. Novakov A, Vejnović T, Stojić S, Belopavlović Z. A proposed protocol for obstetrical ultrasound examination. Med Pregl. 1999;52(9-10):351-6.
11. ISUOG Educational Committee. Cardiac screening examination of the fetus: guidelines for performing the 'basic' and 'extended basic' cardiac scan. Ultrasound Obstet Gynecol 2006;27:107-13.
12. ISUOG Educational Committee. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram'. Ultrasound Obstet Gynecol 2007;29:109-16.
13. Lalor JG, Devane D. Information, knowledge and expectations of the routine ultrasound scan. Midwifery. 2007;23(1):13-22.
14. Garcia J, Bricker L, Henderson J, Martin MA, Mugford M, Nielson J, et al. Women's views of pregnancy ultrasound: a systematic review. Birth. 2002;29(4):225-50.
15. Malinger G, Lerman-Sagie T, Watemberg N, Rotmensch S, Lev D, Glezerman MA. Normal second-trimester ultrasound does not exclude intracranial structural pathology. Ultrasound Obstet Gynecol. 2002;20(1):51-6.

Sažetak

Odgovarajući nivo prenatalnog ultrazvučnog pregleda je preduslov za adekvatno definisanje populacije sa visokim rizikom, odnosno populaciju kod koje su potrebna dodatna ispitivanja. Bazični, standardizovan akušerski ultrazvučni pregled u II trimestru, uz odgovarajući izveštaj daje mogućnost ne samo za dijagnostiku anomalija ploda, nego i za procenu stanja trudnoće u celini. Mogući pravci strateške organizacije bazičnih ultrazvučnih

nih pregleda treba da se razvijaju ka standardizaciji pregleda, sa utvrđivanju normi broja i nivoa, te edukaciji lekara i pacijenata. Radi standardizacije pregleda, na nacionalnom nivou potrebna je uniformna lista provere, tako da se, bez obzira gde se vrši i ko vrši pregled, on uvek radi prema istom planu, nivou i sa istim sadržajem. U radu je prikazan plan standardizacije ultrazvučnog pregleda i izveštaja u II trimestru trudnoće.

Ključne reči: Prenatalna ultrasonografija; Trudnoća, drugi trimestar; Preporuke; Prenatalna dijagnoza; Prenatalna zaštita

Rad je primljen 12. IV 2011.

Prihvaćen za štampu 18. IV 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:3-4:123-127.

PREGLEDNI ČLANCI

REVIEW ARTICLES

Medicinski fakultet, Beograd
 Institut za higijenu i medicinsku ekologiju¹
 Medicinski fakultet, Novi Sad²

Pregledni članak
 Review article
 UDK 613.86-057.875
 UDK 159.944:[378.18:61
 DOI: 10.2298/MPNS1204129B

BURNOUT SINDROM KAO PROBLEM MENTALNOG ZDRAVLJA STUDENATA MEDICINE

BURNOUT SYNDROM AS A MENTAL HEALTH PROBLEM AMONG MEDICAL STUDENTS

Dušan BACKOVIĆ¹ i Marija JEVTIĆ²

Sažetak – Problemi mentalnog zdravlja adolescenata predstavljaju jedan od najdominantnijih problema javnog zdravlja. Medicinski poziv iziskuje intenzivan i stalan empatijski odnos sa pacijentima, što nosi rizik da se ova specifična sposobnost vremenom iscrpi. Učestalost sindroma izgaranja ili *burnout* sindroma, koji je sinonim za navedeno stanje emocionalne iscrpljenosti, dvostruko je veća u medicinskoj profesiji u odnosu na prosek ostalih, naročito među mladim lekarima. *Burnout* sindrom se danas posmatra kao psihološki problem i u procesu obrazovanja, a zapaža se kod čak 50% studenata medicine, sa rastućom učestalošću tokom trajanja studija. Najznačajniji faktori nezavisno povezani sa *burnout* sindromom studenata su: karakteristike ličnosti, lični životni stresni događaji i uslovi okruženja za obuku i studiranje na fakultetima. Razumevanje uzroka i posledica psihičkog distresa kod studenata je veoma važno, a fakulteti treba da identifikuju ove probleme, kao i da nastoje da promovišu zdravlje, razvijajući strategije za poboljšanja ličnog blagostanja koje su bitne za profesionalni uspeh i otpornost na stres budućih lekara.

Ključne reči: Prenatalna ultrasonografija; Trudnoća, drugi trimestar; Preporuke; Prenatalna dijagnoza; Prenatalna zaštita

Uvod

Studenti medicine se često nalaze pod uticajem stresa koji nosi potencijalne posledice, pre svega na akademski uspeh i buduću profesionalnu kompetentnost [1, 2]. Iako izvestan stepen stresa predstavlja normalan deo medicinske obuke koji motiviše pojedince, to ne doživljavaju svi studenti podjednako, jer kod mnogih izaziva osećaj beskorisnosti, ljutnje i krivice i može biti povezan sa psihološkim i fizičkim obolevanjem [1,3,4]. Školska i studentska omladina, posmatrajući ukupan morbiditet, predstavlja najzdraviji deo društva. Međutim, specifične karakteristike ove značajne društvene grupe čine je veoma senzitivnom prema raznim negativnim uticajima životnog i socijalnog okruženja [5,6]. Kao glavni zdravstveni faktori rizika u periodu odvajanja adolescenata od porodice javljaju se: psihosocijalni stres, faktori rizika u vezi sa ishranom i nedovoljnom fizičkom aktivnošću, štetne navike, povrede i rizična ponašanja uključujući upotrebu psihoaktivnih supstancija [7–13].

U nekoliko istraživanja studenti medicine iskazali su specifične probleme mentalnog zdravlja, koji čak i progrediraju tokom studija [14–16]. U longitudinalnom uzorku studenata medicine znaci psihičkog distresa pronađeni su kod 22–36%, a dokazi psihijatrijskog morbiditeta kod 16% ispitanih [14].

Burnout sindrom – sindrom profesionalnog izgaranja

Pojam *burnout* (engl. izgaranje) prvi put je primenio američki psihijatar Frojdenberger sedamdesetih godina dvadesetog veka, definišući sindrom umanjeno

ličnog postignuća i emocionalne iscrpljenosti osoba koji rade organizovano na pružanju podrške drugim ljudima. [17]. Osnovne odlike koje karakterišu ovo stanje jesu: objektivni pad radne efikasnosti, profesionalna nekompetentnost i gubitak samopoštovanja usled nezadovoljstva na poslu. Uz ove standardne odlike nekad se zapažaju iznenadni izlivi besa, opšta bezvoljnost i ciničan stav (negde formulisan kao depersonalizacija u smislu odrođenja od ranije profesionalne uloge) [18].

Postojanje sindroma izgaranja nije posebno izdvojeno kao psihički poremećaj ili oboljenje u Međunarodnoj klasifikaciji bolesti, MKB-10, a po smislu i ispoljavanju moglo bi se pridružiti kategoriji F43 Reakcija na stres i poremećaj prilagodavanja, gde se zapravo ne pominje nijedan oblik profesionalnog funkcionisanja u vezi s ovim poremećajem, već se upućuje na kategoriju faktora koji utiču na zdravstveno stanje – problemi u savladavanju životnih teškoća, svrstano kao Z73 Iscrpljenost (stanje vitalne iscrpljenosti) [19].

Sindrom izgaranja se od reakcije na stres može razgraničiti na osnovu vremenskih odrednica: stresna reakcija je vremenski ograničeno stanje, a izgaranje je dinamički progresivan proces. Razlikovanje u odnosu na varijante depresivnog poremećaja leži u činjenici da je izgaranje ograničeno primarno na profesionalnu sferu, dok ostale sfere delovanja i interesovanja (kao porodica, hobi i sl.) najčešće nisu ugrožene od samog početka [19,20].

Univerzalni faktori značajni za nastanak *burnout* sindroma jesu loši ekonomski i materijalno-teh-

nički uslovi, nestabilna društveno-politička klima, loša organizacija i odnosi u kolektivu. Specifični faktori mogu biti eksterni ili interni. Eksterni faktori su različiti pritisci ili zahtevi spoljnog okruženja koji izviru iz poziva neke osobe, dok su interni faktori u vezi sa psihološkim karakteristikama: ambicioznost, materijalizam, kompetitivnost i agresivnost. Značajni eksterni psihosocijalni uzročnici su pojave poput: dvostrukih poruka u komunikaciji, diskriminacija, sukobi između podređenog i nadređenog i preteški radni zadaci. U nastanku sindroma izgaranja osim osobina radnog mesta i uslova rada, značajni su i interni faktori ličnosti koji doprinose lakšem i bržem razvoju ovog poremećaja: nisko ili narušeno samopoštovanje, spoljašnji lokus kontrole (stav da ne postoji lična mogućnost uticaja na tok i shod događaja), slaba socijalna kompetencija (veština komunikacije, uspostavljanja i održavanja dobrih odnosa na poslu) [20].

Profesija lekara i *burnout* sindrom

Posao lekara podrazumeva stalan susret sa ljudskom patnjom i ograničenjima koje nose život i zdravlje, kao najviše vrednosti čovekove egzistencije. Intenzivno razmenjivanje emocija i saosećanje sa pacijentima, empatijski odnos sa bolesnim i ugroženim, nose rizik da se vremenom osećanja „potroše” što može da vodi do „profesionalne bezosećajnosti”. Posebno opterećujući faktori su oblici mentalnog stresa iskazani kroz uticaj sledećih faktora: odgovornost (subjektivna i sve izraženija zakonska), vremenski zahtevi/ograničenja (prevelika ili previše intenzivna angažovanost, organizaciona i tehnička ograničenja, ugroženo samopoštovanje i samopouzdanje (lični dometi/ograničenja), disproporcija uložene truda i gratifikacije (slabo materijalno i moralno priznanje profesije od društva u celini). Može se reći da je karakteristika zdravstvene profesije stalno izbegavanje mogućih opasnosti, a odbrana od anticipatorne opasnosti stalno podržava stanje povišene budnosti i iscrpljuje psihofizičke kapacitete pojedinca [21]. Učestalost sindroma izgaranja među lekarima u svetu i kod nas dvostruko je veća u odnosu na prosek drugih profesija, a primećeno je da je *burnout* sindrom više prisutan u populaciji mladih lekara [22–24].

Burnout sindrom kod studenata medicine

Burnout sindrom se danas posmatra kao psihološki distres i u procesu obrazovanja, a zapaža se kod čak 50% studenata medicine u Sjedinjenim Američkim Državama, sa rastućom učestalošću tokom trajanja studija [25]. U studiji preseka sprovedenoj kod studenata medicine završne godine Medicinskog fakulteta u Beogradu, procenjena je zastupljenost sindroma izgaranja i uticaj stresa tokom studiranja na pojavu psihičkih problema. Visoke vrednosti pronađene su kod 58% ispitanika na supskali Depersonalizacija upitnika *Maslach Burnout Inventory* (MBI, koji je najviše korišćen standardni upitnik samoprocene stanja izgaranja), a 38,8% studenata imali su visoke vrednosti

na supskali Emocionalna iscrpljenost *Maslach Burnout Inventory* [26,18]. Oko polovina ispitanih studentkinja u istom istraživanju, kao i jedna trećina studenata ocenili su svoj opšti nivo stresa kao umeren ili visok. Skorovi GHQ-12 standardizovanog upitnika, koji govore o psihičkom distresu, iznad su nivoa kod 54% studenata [26,27]. Visoka učestalost doživljaja simptoma i samopercepcija lošeg stanja mentalnog zdravlja studenata može biti i rezultat tendencija poistovećivanja sopstvenih problema sa bolestima koje se aktuelno proučavaju. Ova pojava naziva se „sindrom medicinskog fakulteta ili bolest studenata medicine” [28].

Studenti medicine tokom „kliničkih” godina suočeni su često prvi put sa pitanjima u vezi sa terminalnim stanjima, patnjom i umiranjem pacijenata. Nastavni plan i program škole često se fokusira isključivo na dijagnozu i lečenje, poklanjajući malo pažnje okolnostima pri kraju života i pitanjima palijativne nege, a nedostatak studentskog iskustva u tom području izaziva strah, teskobu i neodlučnost za interakciju sa pacijentima [29]. Percepcija zloupotrebe ili zlostavljanja je česta među studentima medicine naročito tokom „kliničkih” godina, gde se osoblje klinike – medicinske sestre, najčešće definišu kao vinovnici lošeg verbalnog ophođenja i dodele neprimerenih zadataka studentima. Učinak ovakvih pojava može ozbiljno da utiče na poverenje studenata, na klimu rada, brigu o pacijentima i institucionalnu lojalnost [30,31]. Način ocenivanja i provere kliničkih veština mogu takođe biti izvori stresa i anksioznosti, a njihov uticaj na emocionalno stanje zavisi i od karakteristika ličnosti [32]. Ciničan stav prema trenutnoj aktivnosti na fakultetu i budućem pozivu može služiti kao „tampon” protiv teskobe, straha od neuspeha i izloženosti ljudskoj patnji vulnerabilnih studenata [33].

Prevenција *burnout* sindroma tokom studija medicine

Razumevanje uzroka i posledica psihičkog distresa studenata veoma je važno i fakulteti treba da identifikuju probleme studenata i nastoje da promovišu zdravlje, razvijajući strategije za poboljšanje ličnog blagostanja koje su bitne za profesionalizam i polaganje temelja otpornosti tokom karijere.

U multicentričnoj studiji kod studenata pet medicinskih fakulteta u Sjedinjenim Američkim Državama, u multivarijantnoj analizi kao samostalni faktori nezavisno povezani sa izgaranjem studenata pojavljuju se: karakteristike ličnosti, lični životni stresni događaji i karakteristike zajedničkih uslova okruženja za obuku i studiranje [34]. Pojedini stručnjaci smatraju da treba obavezno proceniti osobine ličnosti studenata na početku studija sa ciljem pravovremenog otkrivanja problema mentalnog zdravlja [32].

Usklađivanje „neformalnog kurikuluma”, odnosno onog što nastavnici pružaju studentima delovanjem sopstvene ličnosti, treba da bude usklađeno sa idealima saosećanja i profesionalnosti. Nažalost, cinizam i *burnout* sindrom česti su među nastavnim osobljem i lekarima praktičarima i negativno utiču na profesio-

nalno modeliranje budućih lekara [21]. Dobar odnos sa nastavnicima podstiče autonomiju studenata i pomaže u daljem napredovanju u karijeri studenata [35]. Prepoznavanjem odnosa sa nastavnim osobljem fakulteta kao značajnog faktora, ističe se značaj sprovođenja programa permanentne provere i razvoja pedagoških veština nastavnika. Opisani su primeri pozitivnih mentorskih programa, gde svaki student dobija mentora nastavnika ili studenta više godine koji lakše uspostavljaju odnose i razumeju izazove s kojima se suočavaju mladi studenti [36–38].

Upućivanje studenata na upotrebu adaptivnih mehanizama savladavanja stresa, kao što su prihvatanje, planiranje, pozitivna reinterpretacija, može smanjiti psihološke probleme i obolevanje od mentalnih i psihosomatskih poremećaja [1,4]. Programi predstavljeni studentima u okviru osnovnih predmeta preventivno-medicinske grupe ili izbornih predmeta, trebalo bi da daju dovoljno informacija o delovanju stresa na fiziološko i psihološko funkcionisanje, da uče studente kako da planiraju prioritete, identifikuju i podnose izvore stresa, što daje doprinos smanjenju anksioznosti, a istovremeno povećanju svesti za korišćenje pozitivnih strategija suočavanja.

Univerzalne strategije podizanja otpornosti prema *burnout* sindromu u toku studiranja, usavršavanja i

prakse lekara podrazumevaju: razvijanje sposobnosti samoopažanja o izloženosti stresu i njegovim psihofizičkim posledicama, strukturisanje rasporeda aktivnosti (prioriteti, režim rad/odmor), postavljanje jasnih granica sopstvene kompetencije i odgovornosti u odnosu na zadatke, tehnike samoinstrukcija i samoohrabrivanja, vežbe relaksacije i srodne tehnike, razvijanje socijalnih veština u komunikaciji sa kolegama, izbegavanje upotrebe kofeina, nikotina, alkohola kao i drugih stimulativnih sredstava, razvijanje mreže profesionalne podrške: „vertikalne” – intervizijski sastanci, i „horizontalne” – supervizija od kompetentnih stručnjaka bez autoritarnog pristupa [20].

Zaključak

Medicinski poziv za koji se studenti medicine pripremaju iziskuje permanentan empatijski odnos sa pacijentima, koji vremenom može da dovede do emocionalne iscrpljenosti i otuđenja od profesije. Medicinski fakulteti treba da osposobe studente veštinama za procenu stanja stresa i *burnout* sindroma, kao i strategijama ličnog suočavanja i prevazilaženja stresa, što je od suštinske važnosti za napredovanje u profesiji i održavanje mentalnog zdravlja studenata i budućih zdravstvenih radnika.

Literatura

- Moffat KJ, McConnachie A, Ross S, Morrison JM. First year medical student stress and coping in a problem-based learning medical curriculum. *Med Educ.* 2004;38:482-91.
- Givens JL, Tjia J. Depressed medical students' use of mental health services and barriers to use. *Acad Med.* 2002;77:918-21.
- Tyssen R, Vaglum P, Gronvold NT, Ekeberg O. Suicidal ideation among medical students and young physicians: a nationwide and prospective study of prevalence and predictors. *J Affect Disord.* 2001;64:69-79.
- Park CL, Adler NE. Coping style as a predictor of health and well-being across the first year of medical school. *Health Psychol.* 2003;22:627-31.
- Jevtić M. Sustainable development, urban environment and population health. *Med Pregl* 2011;64(5-6):251-5.
- Novaković B, Kristoforović-Ilić M, Trajković-Pavlović LJ, Torović LJ, Jevtić M, Bijelović S, et al. Zdravlje i životna sredina. *Med Pregl* 2007;60(11-12):569-74.
- Maksimović M, Backović D, Maksimović J, Kocijančić R. Socio-economic status and psychosocial functioning of internally displaced adolescents. *Int J Public Health* 2011;56(3):305-10.
- Trajković-Pavlović Lj, Popović M, Novaković B, Gusman-Pasterko V, Jevtić R, Mirilov J. Occurrence of campylobacter, salmonella, yersinia enterocolitica and listeria monocytogenes in some retail food products in Novi Sad. *Cent Eur J Public Health.* 2008;16:167-71.
- Maksimović M, Ristić, G, Maksimović J, Backović D, Vuković S, Ille T, i dr. Povezanost fizičke aktivnosti i nekih parametara stanja uhranjenosti adolescenata. *Srp Arh Celok Lek.* 2009;137(1-2): 58-62.
- Backović D, Maksimović M, Stevanović D. Psihosocijalni faktori rizika i zloupotreba psihoaktivnih supstancija kod adolescenata. *Vojnosanit Pregl* 2007;64(5):331-6.
- Vitaliano PP, Maiuro RD, Russo J, Mitchell ES, Carr JE, Van Citters RL. A biopsychosocial model of medical student distress. *J Behav Med.* 1988;11:311-31.
- Jevtić M, Popović M, Bibić Ž. Ulaganje u mentalno zdravlje. *Eskulap* 2008;3(1-2):114-21.
- Backović D. Mentalno zdravlje i mentalna higijena između dva milenijuma. *Med Pregl.* 2010;63(11-12):833-8.
- Guthrie E, Black D, Bagalkote H, Shaw C, Campbell M, Creed F. Psychological stress and burnout in medical students: a five-year prospective longitudinal study. *J R Soc Med* 1998;91: 237-43.
- Roberts LW, Warner TD, Lyketsos C, Frank E, Ganzini L, Carter D. Perceptions of academic vulnerability associated with personal illness: a study of 1,027 students at nine medical schools. *Compr Psychiatry* 2001;42:1-15.
- Dahlin ME, Runeson B. Burnout and psychiatric morbidity among medical students entering clinical training: a three year prospective questionnaire and interview-based study. *BMC Med Educ.* 2007;7:6.
- Freudenberger HJ. The staff burn-out syndrome in alternative institutions. *Psychother Theory Res Pract* 1975;12:1.
- Maslach C, Jackson SE, Leiter MP. Maslach burnout inventory: manual. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1996.
- Međunarodna klasifikacija bolesti MKB-10. WHO 1992. Beograd: Savremena administracija; 1997.
- Backović D. Izgaranje i premor u profesionalnoj aktivnosti lekara. *Apollineum Medicum Aesculapium* 2002;1(2-3):53-7.
- Visser MR, Smets EM, Oort FJ, De Haes HC. Stress, satisfaction and burnout among Dutch medical specialists. *CMAJ.* 2003;168:271-5.
- Shanafelt TD, Bradley KA, Wipf JE, Back AL. Burnout and self-reported patient care in an internal medicine residency program. *Ann Intern Med* 2002;136:358-67.

23. Lešić A, Petrović-Stefanović N, Peruničić I, Milenković P, Lečić-Toševski D, Bumbaširević M. Burnout in Belgrade orthopaedic surgeons and general practitioners: a preliminary report. *Acta Chir Jugosl* 2009;56(2):53-9.

24. Vičentić S, Jovanović A, Dunjić B, Pavlović Z, Nenadović M, Nenadović N. Profesionalni stres kod lekara opšte prakse i psihijatarata: nivo psihičkog distresa i rizika od burnout sindroma. *Vojnosanit Pregl* 2010;67(9):741-6.

25. Dyrbye LN, Thomas MR, Huntington JL, Lawson KL, Novotny PJ, Sloan JA, et al. Personal life events and medical student burnout: a multicenter study. *Acad Med* 2006;81:374-84.

26. Backović D, Maksimović M, Davidović D. Burnout pri kraju studija medicine. DEAPS II. Kongres sa međunarodnim učesćem: "Mentalno zdravlje dece i mladih: nova razumevanja, nove mogućnosti". Zlatibor 12-25.04. 2010: zbornik 21. Zlatibor: Društvo za dečju i adolescentnu psihijatriju; 2010.

27. Radovanović Z, Erić Lj. Validity of the general health questionnaire in Yugoslav student population. *Psychol Med* 1983;13: 205-7.

28. Collier R. Imagined illnesses can cause real problems for medical students. *Can Med Assoc J* 2008;178:820-1.

29. MacLeod R, Parkin C, Pullon S, Robertson G. Early clinical exposure to people who are dying: learning to care at the end of life. *Med Educ*. 2003;37:51-8.

30. Elnicki DM, Curry RH, Fagan M, et al. Medical students' perspectives on and responses to abuse during the internal medicine clerkship. *Teach Learn Med*. 2002;14:92-7.

31. Lubitz RM, Nguyen DD. Medical student abuse during third-year clerkships. *JAMA*. 1996;275:414-6.

32. Lievens F, Coetsier P, De Fruyt F, De Maeseneer J. Medical students' personality characteristics and academic performance: a five-factor model perspective. *Med Educ*. 2002;36:1050-6.

33. McManus IC, Winder BC, Gordon D. The causal links between stress and burnout in a longitudinal study of UK doctors. *Lancet*. 2002;359:2089-90.

34. Dyrbye LN, Thomas MR, Harper W, Massie F, Power DV, Eacker A, et al. The learning environment and medical student burnout: a multicenter study. *Med Educ* 2009;43:274-82.

35. Reio TG, Marcus RF, Sanders-Reio J. Contribution of students and instructor relationships and attachment style to school completion. *J Genet Psychol* 2009;170:53-72.

36. Murr AH, Miller C, Papadakis M. Mentorship through advisory colleges. *Acad Med*. 2002;77:1172-3.

37. Rose GL, Rukstalis MR, Schuckit MA: Informal mentoring between faculty and medical students. *Acad Med* 2005;80:344-8.

38. Buddeberg-Fischer B, Herta KD: Formal mentoring programmes for medical students and doctors: a review of the medical literature. *Med Teach*. 2006;28:248-57.

Summary

Introduction

Mental health problems of adolescents are among the prevailing problems of public health. While studying for their future medical profession, the students of medicine have to exchange emotions with the patients intensively, and the empathic relationship itself bears a risk of eventual "emotional depletion", which leads to "professional lack of emotions". The study was aimed at presenting burnout syndrome as a challenge for mental health of medical students, its importance for the future professional engagement of doctors and the possibilities of its prevention.

Methods

The authors of this paper review and analyze data and conclusions of previous national and international studies from this field and suggest possibilities of overcoming the condition of burnout.

Results

The frequency of burnout syndrome, which is the synonym for the above mentioned condition of emotional exhaustion, is twice

Key words: *Ultrasonography, Prenatal; Pregnancy Trimester, Second; Practice Guideline; Prenatal Diagnosis; Prenatal Care*

Rad je primljen 1. IX 2011.

Prihvaćen za štampu 27. IX 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:3-4:129-132.

as high in medical professionals, particularly young ones, as in other professions on average. Burnout syndrome is nowadays regarded as a psychological distress experienced during the educational process and it has been observed in as many as 50% of medical students. The most significant factors independently associated with student burnout are: personality traits, stressful personal life events and learning and training conditions at their faculties.

Conclusions

It is of utmost importance to understand the causes and consequences of psychological distress in students, and the faculties should not only identify these problems, but also endeavor to promote health by developing strategies for improving personal well-being, which are important for future doctors to achieve professional success and develop resistance to stress.

STRUČNI ČLANCI

PROFESSIONAL ARTICLES

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
Centar za laboratorijsku medicinu, Odeljenje za nuklearnu medicinu¹
Klinika za endrokinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma²
Medicinski fakultet Novi Sad
Zavod za anatomiju³
Katedra za histologiju i embriologiju⁴

Stručni članak
Professional article
UDK 613.25-057.875(497.113 Novi Sad)
DOI: 10.2298/MPNS1204133C

ANALIZA UČESTALOSTI RIZIČNIH OBLIKA GOJAZNOSTI KOD STUDENATA NOVOSADSKOG UNIVERZITETA

ANALYSIS OF OBESITY PREVALENCE IN STUDENTS FROM NOVI SAD

Veljko CRNOBRNJA¹, Biljana SRDIĆ³, Edita STOKIĆ², Ferenc DUJMOVIĆ¹ i Bojana ANDREJIĆ⁴

Sažetak – Pored stepena uhranjenosti, u dijagnostici gojaznosti je važna i procena mase i distribucije masnog tkiva, zahvaljujući kojoj je moguće otkriti latentne oblike gojaznosti koji nose veći zdravstveni rizik. Cilj ovog istraživanja bio je da utvrdimo stepen uhranjenosti, potom učestalost gojaznosti u normalnoj telesnoj masi kao i prisustvo abdominalne gojaznosti kod studenata Univerziteta u Novom Sadu. Ispitivanu grupu činio je ukupno 371 student Univerziteta u Novom Sadu, prosečne starosti 22,9±2,5 godina. Ispitanicima su određeni: indeks telesne mase, obim struka i ukupna masna masa. Prema indeksu telesne mase, ukupno 21% studenata bilo je predgojazno, dok je 1,1% njih bilo gojazno. Veća učestalost gojaznosti i predgojaznosti nađena je kod ispitanika muškog pola. Gojaznost u normalnoj telesnoj masi registrovana je kod 7% ispitanika, sa većom učestalošću među studentkinjama (9,3% vs. 3,8%). Ukupno 5,6% studentkinja i 5,8% studenata imalo je abdominalnu gojaznost. Dobijeni rezultati ukazuju na potrebu sveobuhvatnog, detaljnog i pravovremenog dijagnostikovanja i lečenja ove bolesti.

Cljučne reči: Gojaznost; Dijagnoza; Studenti; Muško; Žensko; Odrasli; Indeks telesne mase; Obim struka; Distribucija masti u telu; Abdominalna gojaznost; Električna impedanca + dijagnostička upotreba

Uvod

Učestalost gojaznosti poslednjih decenija dostiže epidemijske razmere, kako u svetu, tako i u našoj zemlji. Značaj gojaznosti ogleda se u njenoj povezanosti sa kardiovaskularnim oboljenjima, tipom 2 dijabetesa i metaboličkim poremećajima [1]. Pojava gojaznosti u mlađem životnom dobu povećava rizik od rane pojave pomenutih komplikacija, što zahteva njeno pravovremeno dijagnostikovanje i lečenje.

Dijagnoza gojaznosti se postavlja na osnovu vrednosti indeksa telesne mase (engl. *body mass index*, *BMI*), koji pokazuje značajnu korelaciju sa ukupnom masnom masom tela, kao i sa brojnim faktorima rizika za razvoj komplikacija gojaznosti. Kao takav, ovaj parameter je predložila Svetska zdravstvena organizacija kao najbolji za ocenu stepena uhranjenosti, definisanje i klasifikovanje gojaznosti [2-4].

Međutim, savremena definicija gojaznosti podrazumeva uvećanje ukupne masne, a ne ukupne telesne mase, i to u meri koja dovodi do narušavanja zdravlja i razvoja niza komplikacija, a nastaje kao posledica disbalansa između energetske unosa i energetske potrošnje [2,3]. U većini slučajeva uvećanje telesne mase zaista nastaje na račun masne mase tela, međutim primenom savremenih postupaka za determinisanje telesne kompozicije uočena su određena odstupanja [5]. Tako, uvećanje telesne mase ne mora nastati na račun masne, već mišićne mase tela

(npr. kod atletičara i bodibildera), te se oni ne mogu klasifikovati kao gojazni. Slično je i kod osoba koje imaju uvećanu telesnu masu na račun telesne vode, kao npr. kod generalizovanih edema, ascitesa i sl. Suprotno tome, i osobe sa normalnom telesnom masom, tj. normalno uhranjene osobe, mogu da imaju veću masnu masu od referentne. Ovakav oblik gojaznosti naziva se *gojaznost u normalnoj telesnoj masi* ili sarkopenična gojaznost, s obzirom na to da je masna masa uvećana na račun redukcije mišićne mase [6]. I ovaj oblik gojaznosti takođe je udružen sa nizom faktora rizika za razvoj komplikacija kao i kod onih u gojaznosti, samo blažeg stepena. Sarkopenična gojaznost je česta kod žena i dece [5]. Prema podacima Gallaghery i saradnika 10% mladih žena ima ovaj oblik gojaznosti [7].

Sa stanovišta razvoja kardiometaboličkih komplikacija gojaznosti, pored masne mase, značajna je i distribucija masnog tkiva. Naime, veličina abdominalnog masnog tkiva, posebno njegovog visceralnog depoa, odgovorna je za pojavu insulinske rezistencije, metaboličkih komplikacija i kardiovaskularnih oboljenja [5, 8]. Uvećanje abdominalne masne mase označeno je pojmom centralna ili abdominalna gojaznost. Svetska zdravstvena organizacija preporučuje merenje obima struka kao jednostavnog markera veličine intraabdominalnih masnih depoa, koji dobro korelira sa abdominalnom masnom masom i sa faktorima rizika za razvoj komplikacija [2,9].

Skraćenice

ITM	– indeks telesne mase
BMI	– <i>Body Mass Index</i>
TM	– telesna masa
TV	– telesna visina
FAT%	– masna masa tela (%)
FATkg	– masna masa tela (kg)

Cilj ovog ispitivanja bio je da utvrdimo stepen uhranjenosti, potom učestalost gojaznosti u normalnoj telesnoj masi kao i prisustvo abdominalne (centralne) gojaznosti kod studenata pojedinih fakulteta Univerziteta u Novom Sadu.

Materijal i metode

Ispitivana je grupa od 371 studenta Univerziteta u Novom Sadu (156 studenata i 215 studentkinja). Ispitivanu grupu činile su osobe oba pola, uzrasta od 18 do 27 godina. Istraživanje je sprovedeno na četiri fakulteta Univerziteta u Novom Sadu (Filozofski fakultet, Tehnološki fakultet, Fakultet tehničkih nauka i Medicinski fakultet).

Svakom ispitaniku su izmereni telesna masa, telesna visina, obim struka i ukupna masna masa tela. Za merenje telesne mase (TM) korišćena je medicinska vaga sa preciznošću merenja od 0,1 kg. Merenje telesne visine (TV) vršeno je u stojećem stavu, antropometrom po Martinu, sa preciznošću merenja od 0,1 cm. Za procenu stepena uhranjenosti izračunavan je indeks telesne mase (ITM) koji predstavlja odnos telesne mase i kvadrata telesne visine izražene u metrima: $ITM (kg/m^2) = TM (kg)/TV (m^2)$. Prema kriterijumima Svetske zdravstvene organizacije, vrednosti ITM ispod 18,5 odgovarale su pothranjenosti, između 18,5 i 24,9 kg/m^2 – normalnoj uhranjenosti, vrednosti između 25 i 29,9 kg/m^2 – predgojaznosti, a $\geq 30 kg/m^2$ – gojaznosti [2].

Obim struka meren je sa ciljem procene veličine abdominalne masne mase. Meren je fleksibilnom trakom sa preciznošću merenja od 0,1 cm, u nivou sredine rastojanja najniže tačke na rebarnom luku i najviše tačke na bedrenom grebenu karlične kosti. Za procenu veličine abdominalne masne mase korišćeni su kriterijumi Svetske zdravstvene organizacije: vrednosti $>102 cm$ za muškarce i $>88 cm$ za žene odgovarale su visokom riziku za razvoj kardiovaskularnih komplikacija gojaznosti [2].

Za procenu veličine ukupne masne mase tela (FAT%) vršili smo analizu telesne kompozicije metodom bioelektrične impedancne analize tela, koja počiva na merenju telesnog otpora na osnovu kojeg se indirektno izračunava masna masa tela. U našem istraživanju korišćen je aparat *Omron BF-302 (OMRON Healthcare Europe B.V.)*, koji ima dve elektrode u vidu senzora koje ispitivana osoba drži u rukama, u stojećem stavu, sa lako raširenim nogama. Dobijene vrednosti masne mase tela izražene su u procentima (FAT%) i kilogramima (FATkg). Pre izvođenja merenja potrebno je uneti vrednosti telesne visine, telesne mase, starost i pol ispitivane osobe. Za procenu veličine ukupne masne mase koristili smo referentne vrednosti po Brayu:

preporučene vrednosti FAT% za muškarce su 12–20%, a za žene 20–30% [10].

Za statističku obradu podataka koristili smo softverski paket *Microsoft Excel 2002 (version 7)*. Od statističkih funkcija korišćene su aritmetička sredina (\bar{X}), standardna devijacija ($\pm SD$) i procenat (%). Svi dobijeni rezultati prikazani su tabelarno i grafički.

Rezultati

Ispitivanu grupu činili su studenti oba pola, 215 studentkinja (58%) i 156 studenata (42%), prosečne starosti $22,90 \pm 2,48$ godina. Prosečna telesna masa iznosila je $70,2 \pm 13,8 kg$, ITM $22,5 \pm 10,1 kg/m^2$, dok je obim struka u proseku iznosio $79,6 \pm 10,1 cm$. Procenat masne mase u telesnoj kompoziciji (FAT%) prosečno je iznosio $17,7 \pm 1,94\%$ (Tabela 1). U poređenju sa studentkinjama, studenti su imali veću prosečnu telesnu masu i ITM ($24,1 \pm 9,2$ vs. $20,1 \pm 10,9 kg/m^2$) i obim struka ($85,9 \pm 13,2$ vs. $73,4 \pm 7,0 cm$), a manju FAT% ($15,1 \pm 1,6$ vs. $20,3 \pm 2,2\%$).

Tabela 1. Karakteristike ispitivane grupe**Table 1.** Characteristics of the study group

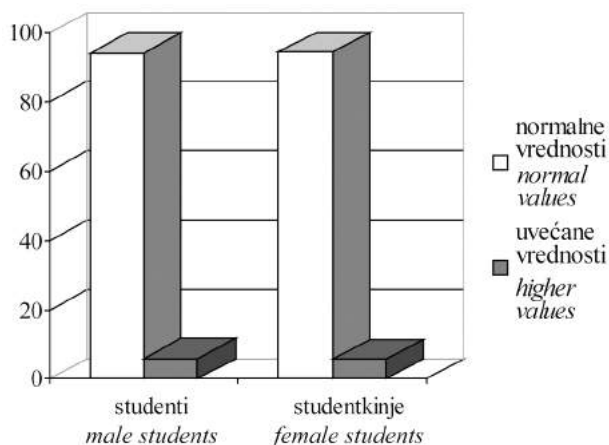
Parametri/Parameters	Ukupno	Studenti	Studentkinje
	Total	Male students	Female students
	X \pm SD (n=371)	X \pm SD (n=156)	X \pm SD (n=215)
Godine/Age	22,90 \pm 2,48	21,92 \pm 2,88	24,31 \pm 2,7
Telesna visina Body height (cm)	176,72 \pm 6,37	183,02 \pm 4,37	170,42 \pm 8,37
Telesna masa Body weight (kg)	70,23 \pm 13,79	80,66 \pm 14,06	59,81 \pm 13,52
ITM/BMI (kg/m ²)	22,49 \pm 10,08	24,08 \pm 9,25	20,06 \pm 10,94
Obim struka Waist circumference (cm)	79,62 \pm 10,11	85,88 \pm 13,2	73,37 \pm 7,02
FAT%	17,72 \pm 1,94	15,10 \pm 1,64	20,35 \pm 2,25

U odnosu na stepen uhranjenosti, najveći broj ispitanika bio je normalno uhranjen (73,3%), 4,58% njih bilo je pothranjeno, predgojaznost je nađena kod 21%, a gojaznost kod 1,1% studenata (Tabela 2). Svi pothranjeni ispitanici bili su ženskog pola, dok je u grupi predgojaznih i gojaznih bio znatno veći procenat ispitanika muškog roda (41,7 vs. 6,1%, odnosno 1,9 vs. 0,5%).

Tabela 2. Karakteristike ispitivane grupe u odnosu na stepen uhranjenosti.**Table 2.** Characteristics of the group compared to the level of nutrition

ITM/BMI (kg/m ²)	Ukupno/Total n (%)	Studenti/Male students n (%)	Studentkinje/Female students n (%)
< 18,5	17 (4,58%)	0	17 (7,91%)
18,5-25	272 (73,31%)	88 (56,41%)	184 (85,58%)
25-30	78 (21,02%)	65 (41,67%)	13 (6,05%)
≥ 30	4 (1,08%)	3 (1,92%)	1 (0,46%)

U ispitivanoj populaciji studentkinja Univerziteta u Novom Sadu registrovali smo normalne vrednosti obima struka kod 94,4%. Visokorizične vrednosti obima struka u populaciji studentkinja imalo je



Grafikon 1. Vrednosti obima struka u ispitivanoj grupi
Graph 1. The values of waist circumference in the study group

5,6%. Normalne vrednosti obima struka u ispitivanoj populaciji studenata ustanovljene su kod 94,2%, dok su visokorizične vrednosti obima struka dijagnostikovane kod 5,8% njih (**Grafikon 1**).

U našem istraživanju, povišene vrednosti masne mase tela dijagnostikovali smo kod 20,5% studenata i 4,2% studentkinja (**Tabela 3**). Gojaznost u normalnoj telesnoj masi nađena je kod 7% studenata Univerziteta, i to češće kod pripadnica ženskog pola (9,3 vs. 3,9%).

Tabela 3. Zastupljenost povećane masne mase tela i gojaznosti u normalnoj telesnoj masi u ispitivanoj grupi studenata

Table 3. Prevalence of increased fat body mass and obesity in the presence of normal body weight in the study group of students

	Povišene vrednosti Elevated values (%)	Gojaznost u normalnoj telesnoj masi Normal weight obesity (%)
Ukupno/Total	41 (11,05%)	26 (7,01%)
Studenti Male students	32 (20,51%)	6 (3,85%)
Studentkinje Female students	9 (4,19%)	20 (9,3%)

Diskusija

Gojaznost predstavlja jednu od najučestalijih bolesti današnjice i jedan od najznačajnijih zdravstvenih problema savremenog čoveka. Više od polovine odraslog stanovništva Srbije (54%) ima problem prekomerne uhranjenosti (predgojaznost i gojaznost), pri čemu je 36,7% predgojazno, dok je 17,3% gojazno. Najveća ukupna prevalencija prekomerne telesne mase u našoj zemlji beleži se na području Vojvodine [11]. Pojava gojaznost u ranom životnom dobu rezultuje ranim razvojem komplikacija i značajnom ugroženošću kvaliteta života, zbog čega prevencija gojaznosti kod mladih osoba predstavlja posebno značajan strateški cilj. Imajući u vidu pomenute činjenice, naša studija je sprovedena među studentima četiri fakulteta Univerziteta u Novom Sadu sa ciljem što ranijeg dijagnostikovanja gojaznosti u studentskoj populaciji.

Korišćenjem indeksa telesne mase kao kriterijuma za definisanje gojaznosti, registrovali smo 22% studenata sa prekomernom telesnom masom. Učestalost predgojaznosti i gojaznosti bila je veća kod ispitanika muškog pola (predgojaznost: 41,7% vs. 6,1%; gojaznost: 1,9 vs. 0,5%). Značajno je istaći i činjenicu da je u ispitivanoj populaciji bilo prisutno i 4,58% pothranjenih studenata, od kojih su sve osobe ženskog pola. Sličnu studiju u populaciji studenata Univerziteta u Novom Sadu sprovedli su Simić i saradnici i oni su našli veću zastupljenost prekomerne telesne mase i gojaznosti kod pripadnika muškog pola (33,5%, vs. 7,5%), što odgovara i našim rezultatima. Ista studija pokazala je takođe veći broj pothranjenih među osobama ženskog pola (12,42%) [12]. Prema podacima Grujić V. i saradnika u populaciji Vojvodine starosti 20–29 godina, predgojaznost je prisutna kod 29,6% muškaraca i 11,5% žena, a gojaznost kod 9,7% muškaraca i 7,7% žena [13]. Prema podacima Novaković B. koja je sprovedla slično istraživanje u svojoj doktorskoj disertaciji, učestalost predgojaznosti na široj teritoriji grada Novog Sada, kod osoba starosti od 25 do 34 godine, iznosi 39,55% kod muškaraca i 22,52% kod žena, dok učestalost gojaznosti iznosi 11,19% kod muškaraca i 9,28% kod žena. [14]. Podaci iz Niša ukazuju na prisustvo predgojaznosti kod 38,18% studenata i 7,95% studentkinja, a gojaznosti kod 7,27% studenata i 1,32% studentkinja [15].

Poznato je da se gojaznost razvija kao posledica povećanog deponovanja energetskog viška u obliku masti u masnom tkivu. Masno tkivo, pri tome, menja i svoje funkcionalne karakteristike, što se ispoljava izmenjenom produkcijom adipokina koji imaju značajnu ulogu u razvoju komplikacija gojaznosti. Uvećanje ukupne masne mase, a naročito abdominalnog depoa u znatnoj meri određuje nivo pomenutog rizika. Nagaya i saradnici su pokazali da procenat masne mase tela, nezavisno od telesne mase i stepena uhranjenosti, bolje reflektuje aterogeni lipidski i lipoproteinski profil nego indeks telesne mase [16]. Više studija je potvrdilo međusobna odstupanja masne mase i stepena uhranjenosti i postojanje gojaznosti u normalnoj telesnoj masi, naročito u populaciji žena i dece [17–19]. Marques-Vidal i saradnici su pokazali prisustvo gojaznosti u normalnoj telesnoj masi kod manje od 1% muškaraca, dok je učestalost ovog oblika gojaznosti kod žena iznosila 27,8% i povećavala se sa starenjem [17]. Slična istraživanja sprovedena u našoj populaciji otkrivaju prisustvo gojaznosti u normalnoj telesnoj masi kod 25,71% studenata [20], dok u opštoj populaciji 10% normalno uhranjenih muškaraca i 13,33% normalno uhranjenih žena ima granično uvećanu masnu masu tela, a 6,67% normalno uhranjenih žena ima povećanu masnu masu [21]. Naša studija pokazuje prisustvo gojaznosti u normalnoj telesnoj masi kod 7% ispitanika, sa većom učestalošću među studentkinjama (9,3%), što je u skladu sa rezultatima prethodno navedenih studija.

Nagomilavanje masnog tkiva u predelu abdomena (centralni ili androidni tip gojaznosti), predstavlja faktor rizika za razvoj brojnih komplikacija gojaznosti. Masno tkivo abdomena, posebno njegov visceralni depo, ima intenzivniji metabolizam i u direktnoj je vezi sa jetrom,

što objašnjava njegov značaj u razvoju metaboličkih komplikacija [22,23]. Janssen i saradnici su pokazali da je obim struka dobar pokazatelj potkožnog i visceralnog masnog tkiva [24]. Naši rezultati pokazuju prisustvo abdominalne gojaznosti kod 5,6% studentkinja i 5,8% studenata. Analiza faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti kod studenata u Nišu pokazala je prisustvo abdominalne gojaznosti kod 9,09% studenata i 1,32% studentkinja [15]. Sličan je i rezultat studije u Brazilu, prema kojoj je učestalost abdominalne gojaznosti u studentskoj populaciji 6,6% [25]. Poznato je da starenje uslovljava porast abdominalne masne mase, te je očekujući kasniji porast učestalosti abdominalne gojaznosti [26]. Tako, rezultati analize faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti u odrasloj populaciji Novog Sada otkrivaju prisustvo abdominalne gojaznosti kod 23,54% muškaraca i čak 43,76% odraslih žena [27].

Zaključak

Kod više od petine studenata Univerziteta u Novom Sadu prisutna je prekomerna telesna masa (21% pregojaznih i 1,1% gojaznih). Uvećana masna masa nađena je kod 11,1% studenata, sa većom učestalošću u populaciji studenata muškog pola. Fenomen gojaznosti u normalnoj telesnoj masi registrovan je kod 7% ispitanika, sa većom učestalošću među studentkinjama. Ukupno 5,6% studentkinja i 5,8% studenata imalo abdominalnu gojaznost.

Dobijeni rezultati ukazuju na potrebu i obavezu da se usmeri pažnja ka pravilnoj i potpunoj dijagnostici gojaznosti, u smislu određivanja veličine masne mase i njene distribucije. Prisustvo gojaznosti u normalnoj telesnoj masi u mladoj, studentskoj populaciji, govori nam o neophodnosti sveobuhvatnog, detaljnog i pravovremenog dijagnostikovanja i lečenja ove bolesti.

Literatura

1. James PT. Obesity: the worldwide epidemic. *Clin Dermatol* 2004;22:276-80.
2. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of WHO consultation. WHO Tech Rep Ser 2000;894:1-253.
3. Lev-Ran A. Human obesity: an evolutionary approach to understanding our bulging waist line. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17:347-62.
4. Stokić E, Srdić B. Analiza telesne kompozicije. *Acta Clin* 2007;7(2):45-7.
5. Stokić E. Gojaznost je bolest koja se leči. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2004. str. 11-72.
6. Marques-Vidal P, Pécoud A, Hayoz D, Paccaud F, Mooser V, Waeber G, et al. Normal weight obesity: relationship with lipids, glycaemic status, liver enzymes and inflammation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20(9):669-75.
7. Gallagher D, Heymsfield S, Hero M, Jebb S, Murgatroyd R, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing based on body mass index. *Am J Clin Nutr* 2000;72(3):694-701.
8. Després JP. Obesity and lipid metabolism: relevance of body fat distribution. *Curr Opin Lipidol* 1991;2:5-15.
9. Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73:460-8.
10. Bray GA. Contemporary diagnosis and measurement of obesity. Newton, PA: Handbooks in Health Care Co; 1998. p. 5-104.
11. Grujić V, Martinov-Cvejin M, Ač-Nikolić E, Nićiforović-Šurković O. Epidemiologija gojaznosti odraslog stanovništva Vojvodine. *Med Pregl* 2005;58(5-6):292-5.
12. Simić S, Vasić G, Jakonić D. Telesna visina, telesna masa i uhranjenost studenata Univerziteta u Novom Sadu. *Med Danas* 2010;9(4-6):141.
13. Grujić V, Martinov-Cvejin M, Ač-Nikolić E, Dragnić N, Mijatović-Jovanović V, Kvrđić S, i dr. Udruženost gojaznosti sa socioekonomskim faktorima i stilovima života. *Vojnosanit Pregl* 2009;66(9):705-10.
14. WHO. Obesity-preventing and managing the global epidemic: report of WHO consultations on obesity. Geneva: WHO; 1997. p. 7-17.
15. Stojanović D, Višnjić A, Mitrović V, Stojanović M. Faktori rizika od nastanka oboljenja kardiovaskularnih sistema u studentskoj populaciji. *Vojnosanit Pregl* 2009;66(6):453-8.
16. Nagaya T, Yoshida H, Takahashi H, Matsuda Y, Kawai M. Body mass index or percentage body fat by bioelectric impedance analysis: which variable better reflects serum lipid profile? *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23(7):771-4.
17. Marques-Vidal P, Pécoud A, Hayoz D, Paccaud F, Mooser V, Waeber G, et al. Prevalence of normal weight obesity in Switzerland: effect of various definitions. *Eur J Nutr* 2008;47(5):251-7.
18. De Lorenzo A, Martinoli R, Vaia F, Di Renzo L. Normal weight obese (NWO) women: an evaluation of a candidate new syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16(8):513-23.
19. Di Renzo L, Del Gobbo V, Bigioni M, Premrov MG, Cianci R, De Lorenzo A. Body composition analyses in normal weight obese women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006;10(4):191-6.
20. Stokić E, Srdić B, Peter A, Ivković-Lazar T. Masna masa tela u normalnoj uhranjenosti. *Med Pregl* 2002;55(9-10):407-11.
21. Srdić B, i sar. Odnos parametara koji definišu veličinu i raspored masnog tkiva. *Med Pregl* 2003;56(5-6):232-6.
22. Bosello O, Zamboni M. Visceral obesity and metabolic syndrome. *Obes Rev* 2000;1:47-56.
23. Lebovitz HE, Banerji MA. Point: Visceral adiposity is causally related to insulin resistance. *Diabetes Care* 2005;28(9):2322-5.
24. Janssen I, Katzmarzyk P, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains related health risk. *Am J Clin Nutr* 2004;79:379-84.
25. Silva DA, Pelegrini A, Silva JM, Petroski EL. Epidemiology of abdominal obesity among adolescents from a Brazilian State Capital. *J Korean Med Sci* 2011;26(1):78-84.
26. Cartwright MJ, Tchkonja T, Kirkland JL. Aging in adipocytes: potential impact of inherent, depot-specific mechanisms. *Exp Gerontol* 2007;42:463-71.
27. Srdić B, Stokić E. Faktori rizika razvoja kardiovaskularnih bolesti u populaciji Novog Sada. *Glas Antropol Druš Srb* 2008;43:398-408.

Summary

Introduction

Apart from assessing the nutrition status, the diagnosis of obesity also includes the assessment of mass and distribution of adipose tissue which provides revealing of latent types of obesity that hold higher health risks. The aim of our study was to assess the nutritional status and to analyze the prevalence of normal weight obesity and abdominal obesity in students from the University of Novi Sad.

Material and methods

The body mass index, waist circumference and body fat mass were assessed in the group of 371 students from the University of Novi Sad (their average age being 22.9 ± 2.5).

Results

One-fifth of the study sample students were found to be overweight and obese, i.e. 21% and 1.1%, respectively. The frequency of over-

weight and obesity was higher in male respondents (overweight: 41.67% vs. 6.05%; obesity: 1.92% vs. 0.46%). Among the survey respondents, there were 4.6% of underweight students, all of whom were female students. Body fat was found to be increased in 11% of the students, the frequency being higher in the males. The phenomenon of obesity in normal body mass was recorded in 7% of the respondents, being more frequent in female students. The total of 5.6% of female students and 5.8% of male students had abdominal obesity.

Conclusion

The survey results indicate the necessity and obligation to direct attention to regular and complete diagnostics of obesity in order to determine the size of fat body mass and its distribution. The presence of obesity in normal body mass among young, student population requires the comprehensive, detailed and timely diagnosis and treatment of this disease.

Key words: Obesity; Diagnosis; Students; Male; Female; Adult; Body Mass Index; Waist Circumference; Body Fat Distribution; Obesity, Abdominal; Electric Impedance + diagnostic use

Rad je primljen 1. VIII 2011.

Prihvaćen za štampu 15. IX 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:3-4:133-137.

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
 Klinika za infektivne bolesti¹
 Urgentni centar, Odeljenje anestezije i reanimacije²

Stručni članak
Professional article
 UDK 616.988.55-085.281:616.5
 DOI: 10.2298/MPNS1204138L

OSPA U PRIMARNOJ INFEKCIJI EPŠTAJN–BAROVIM VIRUSOM

RASH IN PRIMARY EPSTEIN–BARR VIRUS INFECTION

Dajana LENDAK¹, Dunja MIHAJLOVIĆ², Vesna TURKULOV¹,
 Sandra STEFAN MIKIĆ¹ i Slavica TOMIĆ¹

Sažetak – U sklopu kliničke slike akutne infektivne mononukleoze mogu se javiti kožne promene, kao posledica dejstva samog virusa i/ili kao posledica upotrebe lekova. Klasična literatura pojavu ospe prouzrokovane lekovima povezuje sa upotrebom sintetskih penicilina. Međutim, veliki broj pojedinačnih prikaza slučajeva ukazuje na pojavu ospe i kod primene ostalih antibiotika. Cilj rada bio je da se utvrdi povezanost kliničkih, laboratorijskih znakova i upotrebe antimikrobnih lekova sa pojavom ospe u toku akutne infektivne mononukleoze. Istraživanjem je obuhvaćeno 243 pacijenta sa akutnom infektivnom mononukleozom, 51 sa ospom, 192 bez ospe, hospitalizovanih na Klinici za infektivne bolesti, Kliničkog centra Vojvodine (2007–2010). Pacijenti su praćeni retrospektivno i delimično prospektivno. Infekcija je potvrđena imunoenzimskim dokazivanjem kapridnog antigena Epštajn–Barovog virusa. Na ispitanoj uzorku, ospa se javlja nezavisno od kliničkog toka bolesti. Dobijeni rezultati ukazuju na to da svi antimikrobni lekovi dovode do pojave ospe sa približno istom učestalošću, osim cefalosporina III generacije koji je izazivaju ređe nego ostale grupe antibiotika.

Ključne reči: Infektivna mononukleoza; Epstein-Bar virusna infekcija; Ospa + virusologija; Ospa + hemijski izazvana; Antimikrobni lekovi; Antibiotici

Uvod

Infektivna mononukleoza je najčešća klinička manifestacija primoinfekcije Epštajn–Barovim virusom (EBV) [1,2]. Pored klasičnih simptoma i znakova: faringitisa, limfadenomegalije, febrilnosti i hepatosplenomegalije, kod oko 10% bolesnika [3–5] javljaju se i kožne promene, koje mogu nastati kao posledica dejstva samog virusa i/ili kao posledica upotrebe lekova [1–6].

Kožne promene koje nastaju kao posledica dejstva samog virusa najčešće se manifestuju u vidu blage ospe koja se pojavljuje u prvim danima bolesti, na trupu i gornjim ekstremitetima, koja nije praćena subjektivnim tegobama, prolaznog je karaktera, brzo se povlači, pa često ostaje nezapažena [4–6]. Ospa uzrokovana EBV može da se manifestuje kao morbiliformna, skarlatiniformna, papularna, vezikularna i purpurična [4,5].

Nasuprot tome, ospa koja se javlja kao posledica upotrebe antibiotika pojavljuje se 7–10. dana od početka primene antibiotika, prvo na ekstenzornim stranama ekstremiteta. Manifestuje se u vidu makulo-papuloznih promena i najčešće je praćena subjektivnim tegobama u vidu pruritusa [4,5].

Klasična literatura navodi da je pojava ospe uzrokovane lekovima povezana sa primenom sintetskih penicilina, posebno ampicilina, i to u skoro 100% slučajeva. Kao najčešći mehanizam nastanka kožnih promena navodi se reakcija ampicilina sa heterofilnim antitelima koje proizvode B-limfociti [1,2,7]. Novija literatura, pored sintetskih penicilina, kao moguće uzročnike ospe u toku mononukleoze navodi i ostale beta laktamske antibiotike, uključujući i prirodne peniciline kao i cefalosporine [4,5,8,9]. Takođe, postoje i pojedinačni prikazi slučajeva koji po-

kazuju pojavu ospe i kod pacijenata koji su dobijali druge grupe antimikrobnih lekova, kao što su makrolidi, hinoloni i ostali [10,11].

U dostupnoj literaturi nema kontrolisanih kliničkih studija koje bi se detaljnije pozabavile etiopatogeneozom ospe kod infektivne mononukleoze, tako da se najčešće nalaze samo pojedinačni prikazi slučajeva [8–11].

Dijagnostika akutne infektivne mononukleoze podrazumeva, osim kliničke slike i retko pozitivne epidemiološke ankete, uzimanje rutinskih laboratorijskih nalaza kao i etiološku potvrdu bolesti – imunoenzimsko dokazivanje kapsidnog antigena EBV (ELISA IgM EBV VCA) [12,13].

Terapija je simptomatska, a upotreba antibiotika savetuje se isključivo kod postojanja dokazane bakterijske superinfekcije [3,12]. Međutim, kako faringitis na početku bolesti može veoma ličiti na streptokoknu infekciju, u praksi se veoma često događa da se pacijentima u incijalnoj fazi bolesti i bez dokazane bakterijske infekcije ordiniraju antimikrobni lekovi.

Ciljevi istraživanja bili su: 1. Utvrditi učestalost pojave ospe kod bolesnika hospitalizovanih zbog infektivne mononukleoze; 2. Utvrditi povezanost kliničkih i laboratorijskih znakova akutne infektivne mononukleoze sa pojavom ospe; 3. Utvrditi povezanost upotrebe antimikrobnih lekova sa pojavom ospe.

Materijal i metode

Istraživanjem je obuhvaćeno 243 pacijenta sa infektivnom mononukleozom hospitalizovanih na Klinici za infektivne bolesti, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad, u četvorogodišnjem periodu od 2007. do 2010. godine. Pacijenti su praćeni retrospektivno i delimično prospektivno.

Skraćenice

EBV	– Epstein-Barr virus
ELISA	– enzimski imunoesej
EBVVCA	– Epstein-Barr virus kapsidni antigen
ALT	– alanin aminotransferaza
AST	– aspartat aminotransferaza

Kod svih bolesnika evidentirani su pol, uzrast, dužina trajanja bolesti pre prijema, kao i upotreba lekova pre dolaska na Kliniku. Fizikalnim pregledom utvrđeno je postojanje angine, limfadenopatije, hepatosplenomegalije, prisustvo ospe i ikterusa.

Laboratorijske analize podrazumevale su određivanje kompletne krvne slike, alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST). Referentne vrednosti za broj leukocita iznosile su u Laboratoriji Instituta za laboratorijsku medicinu $4-10 \times 10^9/l$, apsolutni broj limfocita 20–40% od ukupnog broja leukocita, ALT 5-40 u/ml i AST 5-37 u/ml. Infekcija Epštajn-Barovim virusom potvrđena je ELISA IgM EBVVCA (BIOKIT IgM EBVVCA ELISA, Virusološka laboratorija Instituta za laboratorijsku medicinu Kliničkog centra Vojvodine). Kao pozitivan nalaz, prema preporukama proizvođača testa, označene su vrednosti IgM titra veće od 11 U/ml.

Pacijenti su podeljeni u dve grupe. Prvu grupu činili su pacijenti kod kojih je u toku bolesti došlo do pojave ospe (51 pacijent), a drugu grupu činili su pacijenti kod kojih se ospa nije pojavila (192 pacijenta).

Za statističku obradu korišćeni su standardni statistički testovi u programu SPSS.

Rezultati

Od ukupno ispitanih 243 bolesnika sa infektivnom mononukleozom koji su hospitalno lečeni na Klinici za infektivne bolesti Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu u četvorogodišnjem periodu od 2007. do 2010. godine, ospa se javila kod 51 (21%) bolesnika.

U grupi pacijenata sa ospom, promene na koži javile su se prosečno 10. dana od početka bolesti ($\bar{X}=10,18$; $SD=5,45$; min 1- max 29).

Od ukupno 243 pacijenata, 117 su muškog, a 126 ženskog pola. U grupi bolesnika sa ospom bilo je 28 osoba muškog i 23 ženskog pola, a u grupi bez ospe odnos muškarci : žene bio je 89:103 pri čemu razlika nije statistički značajna ($\chi^2=1,18$ $p>0,05$).

Uzrast pacijenata bio je od 1,5 do 41 godine, a prosečna starost bila je 15,73 godine u grupi sa ospom i 15,97 godina u grupi bez ospe, pri čemu razlika nije statistički značajna ($SD_1=8,43$; $SD_2=6,06$; $t\text{-test}=0,19$ $p>0,05$).

Srednje vrednosti broja leukocita, apsolutnog broja limfocita kao i serumskih nivoa aminotransferaza ne pokazuju statistički značajne razlike ni u jednom od posmatranih parametara između pacijenata sa ospom i onih bez ospe. Srednja vrednost broja leukocita u grupi bolesnika sa ospom iznosila je $11,10 \times 10^9/l$ ($SD=5,60 \times 10^9/l$), a u grupi bolesnika bez ospe $11,19 \times 10^9/l$ ($SD=7,29 \times 10^9/l$). Srednja vrednost apsolutnog broja limfocita kod posmatranih grupa pacijenata bila je $6,61 \times 10^9/l$ ($SD=4,29 \times 10^9/l$) kod bo-

lesnika sa ospom i $6,69 \times 10^9/l$, ($SD=3,57 \times 10^9/l$) u grupi bolesnika bez ospe. Srednja vrednost serumskog nivoa ALT bila je 160,98 u/ml, sa velikom standardnom devijacijom ($SD=165,65$ u/ml) u grupi bolesnika sa ospom, a sličan rezultat dobijen je i u grupi bolesnika bez ospe ($\bar{X}=157,77$ u/ml, $SD=170,95$ u/ml). Serumski nivo AST bio je prosečno 111,76 u/ml ($SD=110,50$ u/ml) u prvoj, a 110,40 u/ml ($SD=116,54$ u/ml) u drugoj grupi pacijenata.

Pacijenti su se javljali u bolnicu prosečno desetog dana bolesti ($\bar{X}=9,51$; $SD=6,15$), pri čemu nije postojala statistički značajna razlika u grupi pacijenata sa ospom i bez nje ($t\text{-test}=1,18$ $p>0,05$).

Od 51 pacijenta sa ospom kod dva bolesnika nije prethodno primenjena antibiotska terapija. Ostalih 49 pacijenata su pre pojave ospe koristili jedan, dva, tri, četiri ili više antibiotika. Pri tome je 22 pacijenata koristilo samo jedan antibiotik, njih 22 je koristilo dva, 4 pacijenta su koristila tri antibiotika, dok je samo 1 bolesnik koristio 4 antibiotika pre nego što se ospa pojavila. Pacijenti kod kojih se ospa nije pojavila takođe su koristili različit broj antibiotika (27 bolesnika koristilo je svega 1 antibiotik, njih 95 je koristilo 2, pedeset šestoro 3, a devetoro 4 i više antibiotika). U grupi bolesnika kod kojih se pojavila ospa analiziran je broj upotrebljenih antibiotika pre nego što se ospa javila, dok je kod pacijenata bez ospe analiziran ukupan broj antibiotika koje su koristili tokom lečenja, što objašnjava postojanje statistički značajne razlike u broju upotrebljenih antibiotika u korist grupe pacijenata bez ospe ($\chi^2=25,62$ $p<0,05$).

Na ispitanoj uzorku, χ^2 test pokazao je da postoji statistički značajna razlika u strukturi korišćenih antibiotika u grupi pacijenata kod kojih je došlo do pojave ospe u odnosu na grupu pacijenata kod kojih se ospa nije javila ($\chi^2=20,78$ $p<0,05$) (**Tabela 1**).

Tabela 1. Struktura upotrebljenih antimikrobnih lekova po grupama, kod bolesnika sa i bez ospe

Table 1. Structure of antimicrobials administered in group of patients with and without rash

	Ospa		Bez ospe		Ukupno	
	Rash	Without rash	Total	Total	N	%
	N	%	N	%	N	%
Sintetski penicilin/Synthetic penicillin	20	29	48	71	68	100
Prirodni penicilin/Pure penicillin	20	17	95	83	115	100
Cefalosporini I i II gen.	11	12	79	88	90	100
1 st & 2 nd generation cephalosporins						
Cefalosporini III gen.	11	7	137	93	148	100
3 rd generation cephalosporins						
Makrolidi/Macrolids	8	24	25	76	33	100
Ostali/Others	10	20	39	80	49	100
Ukupno/Total	80	16	423	84	503	100

Radi otkrivanja koja grupa antimikrobnih lekova najviše utiče na postojanje te razlike izvršeno je poređenje svake grupe sa svakom grupom antimikrobnih lekova pojedinačno, i dobijeni su zanimljivi rezultati (**Tabela 2**). Pojedinačna komparacija upotrebljenih antibiotika pokazala je da nema statistički značajne razlike u pojavi ospe kod pacijenata koji su

lečeni sintetskim penicilinima, prirodnim penicilinima, makrolidima, cefalosporinima I i II generacije i ostalim antimikrobnim lekovima, dok se ospa statistički značajno manje javlja kod bolesnika lečenih cefalosporinima III generacije. U **Tabeli 2** prikazana su samo ona poređenja pojedinačnih grupa antibiotika u kojima postoji statistički značajna razlika.

Tabela 2. Komparacija upotrebe pojedinih antibiotika kod bolesnika sa ospom i bez ospa

Table 2. Comparison of administered antimicrobials in group of patients with and without rash

Grupa antibiotika/Group of antimicrobials		χ^2 test	p
Sintetski penicilini <i>Synthetic penicillin</i>	vs Cefalosporini III generacije <i>3rd generation cephalosporins</i>	18,31	p<0,05
Prirodni penicilini <i>Pure penicillin</i>	vs Cefalosporini III generacije <i>3rd generation cephalosporins</i>	6,17	p<0,05
Makrolidi <i>Macrolids</i>	vs Cefalosporini III generacije <i>3rd generation cephalosporins</i>	8,12	p<0,05
Ostali <i>Others</i>	vs Cefalosporini III generacije <i>3rd generation cephalosporins</i>	6,51	p<0,05

Diskusija

Prema podacima iz literature procenat pacijenata kod kojih se u toku infektivne mononukleoze javlja ospa iznosi oko 10% [3–5,12,14]. Međutim, istraživanja sprovedena na hospitalizovanim pacijentima navode znatno viši procenat javljanja ospa [15], što se može objasniti činjenicom da je pojava ospa bila čest razlog hospitalizacije pacijenata koji boluju od infektivne mononukleoze. Rezultati dobijeni ovim istraživanjem pokazuju učestalost pojave ospa kod 21% hospitalizovanih pacijenata, što je u skladu sa podacima iz ostalih studija koje su obuhvatale hospitalizovane pacijente.

Infektivna mononukleoza najčešće se javlja u uzrastu od 15 do 19 godina i sa podjednakom učestalošću pogađa osobe oba pola [12]. Starosna i polna struktura pacijenata u ovom ispitivanju u potpunosti je u skladu sa podacima koji dolaze iz razvijenih zemalja sveta i ranijih studija iz naše zemlje [12]. U nama dostupnoj literaturi ne postoje podaci o tome da li se ospa češće javlja kod određene starosne grupe ili pola, a prema podacima iz ove studije, uzrast i pol ne utiču značajno na pojavu ospa.

Kožne promene koje nastaju kao posledica dejstva samog virusa pojavljuju se u prvim danima bolesti, dok se ospa koja nastaje kao posledica upotrebe antibiotika najčešće javlja 7–10. dana bolesti [4,6], što je potvrđeno i ovim istraživanjem. Patogenetski mehanizam nastanka ospa u sklopu infektivne mononukleoze nije do kraja objašnjen. U retkim objašnjenjima koje daje literatura, pretpostavlja se da ospa nastaje kao posledica alteracije imunodgovora domaćina na virusnu infekciju. U prisustvu virusa dolazi do poliklonalne proliferacije B-limfocita, koji proizvode nespecifična, heterofilna antitela, koja dalje stvaraju imunokomplekse sa delovima antibiotskih molekula koji deluju kao antigeni, što dovodi do vaskulitisa malih krvnih sudova kože, što se

klinički ispoljava pojavom ospa. Važno je napomenuti da pojava ospa koja prati upotrebu antibiotika u sklopu infektivne mononukleoze ne predstavlja alergijsku reakciju. Stoga se ti antibiotici kasnije mogu bezbedno propisivati [8,10]. Morfološki izgled i kliničke karakteristike ospa kod pacijenata obuhvaćenih ovim istraživanjem bili su izuzetno varijabilni, što je u skladu sa podacima iz literature [4–6].

Podaci o broju leukocita i apsolutnom broju limfocita [12,16] u potpunosti su u skladu sa istraživanjima iz zemlje i regiona. Znatno više srednje vrednosti aminotransferaza dobijene u našem istraživanju, u odnosu na studije iz regiona koje prate nehospitalizovane pacijente [13], mogu se objasniti činjenicom da lezija jetre predstavlja čest uzrok hospitalizacije pacijenata obolelih od akutne infektivne mononukleoze. O tome kako ovi klinički parametri utiču na pojavu ospa u dostupnoj literaturi nema podataka, a sprovedeno istraživanje pokazuje da u navedenim parametrima nema statistički značajne razlike između pacijenata sa ospom i bez nje.

Pojava ospa kod pacijenata koji imaju infektivnu mononukleozu, a lečeni su sintetskim penicilinima, dobro je poznat fenomen. Klasična literatura iz infektologije navodi da se ospa javlja kod skoro 100% pacijenata lečenih ampicilinom [1,2]. Međutim, dobijeni rezultati ovim istraživanjem pokazuju da se ospa javila kod samo 29% pacijenata koji su u toku lečenja dobijali sintetske peniciline. Iako se u literaturi pominje pojava ospa samo na sintetske peniciline, postoji značajan broj pojedinačnih prikaza slučajeva koji ukazuju na činjenicu da se u toku infektivne mononukleoze ospa javlja i nakon upotrebe drugih antibiotika [8–11]. U ovom istraživanju dobijen je znatno manji procenat pojave ospa na amoksicilin u odnosu na istraživanja iz regiona. Mogući uzrok ove pojave je i češća upotreba ili zloupotreba drugih antibiotika, u odnosu na sintetske peniciline, zbog sve većeg broja nepotvrđenih alergija na prirodne i/ili sintetske peniciline. Na ispitanom uzorku pokazano je da sintetski penicilini ne izazivaju ospu češće od ostalih grupa antibiotika. Takođe, ovo istraživanje je pokazalo da se ospa nešto ređe javlja na cefalosporine III generacije u odnosu na ostale grupe antibiotika, dok među penicilinima, makrolidima i cefalosporinima I i II generacije i ostalim antibioticima nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti pojave ospa.

Zaključak

Na ispitanom uzorku, kod bolesnika hospitalizovanih pod dijagnozom infektivne mononukleoze pojava ospa registrovana je kod 21% obolelih. Pol, uzrast i klinički tok bolesti (broj leukocita, apsolutni broj limfocita, vrednosti aminotransferaza) nisu statistički značajno uticali na pojavu ospa kod bolesnika sa infektivnom mononukleozom uključenih u ovo istraživanje. Prema dobijenim rezultatima, svi antimikrobni lekovi mogu da dovedu do pojave ospa sa približno istom učestalošću, osim cefalosporina III generacije koji je izazivaju ređe nego ostale grupe antibiotika.

Literatura

- Jovanović J. Epstein-Barr virusne infekcije. U: Dimić E, Jovanović J, ur. Akutne infektivne bolesti. 3. prer. izd. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2006. str. 319-31.
- Brkić S. Epštajn-Bar virus. U: Brkić S, Cvjetković D, Aleksić-Đorđević M. Herpes virusne infekcije. Novi Sad: Ortomedics; 2005. str. 151-80.
- Johannsen EC, Kaye KM. Epstein Barr Virus: infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus-associated malignant diseases, and other diseases. In: Mandell GL, Douglas RC, Bennett JE. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. London: Churchill Livingstone; 2010.
- New Zealand Dermatological Society Incorporated [homepage on the Internet]. Hamilton: NZDSI c1996-2011 [updated 2010 Dec 04; cited 2011 Jan 10]. Infectious mononucleosis; [about 3 screens]. Available from: <http://dermnetnz.org/viral/ebv.html>
- Katz BZ. Epstein-Barr virus infection: mononucleosis and lymphoproliferative disorders. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles and practice of pediatric infectious diseases. 3rd ed. London: Churchill Livingstone; 2008.
- Emedicine.medscape.com [homepage on the internet]. New York: Medscape; c1994-2010 [updated 2009 Oct 19; cited 2010 Dec 12]. Infectious Mononucleosis; [about 6 screens] Available from: <http://www.emedicine.medscape.com/article/222040-overview>
- Kendler JS, Hartman BJ. β -lactam Antibiotics. In: Cohen J, Powderly WG, Opal SM. Infectious diseases. 3rd ed. New York: Elsevier Limited; 2010.
- Baciewicz AM, Chandra R. Cefprozil-induced rash in infectious mononucleosis. *Ann Pharmacother* 2005;39(5):974-5.
- LeClaire AC, Martin CA, Hoven AD. Rash associated with piperacillin/tazobactam administration in infectious mononucleosis. *Ann Pharmacother* 2004;38(6):996-8.
- Dakdouki GK, Obeid KH, Kanj SS. Azithromycin-induced rash in infectious mononucleosis. *Scand J Infect Dis* [Internet]. 2002 Dec [cited 2009 Nov 15]; 34(12):939-41 Available from: <http://web.ebscohost.com.proxy.kobson.nb.rs:2048/ehost/pdfviewer/>
- Paily R. Quinolone drug rash in a patient with infectious mononucleosis. *J Dermatol.* 2000;27(6):405-6.
- Brkić S. Evolucija Epstein Barr virusnih infekcija u korelaciji sa specifičnom serološkom dijagnostikom [doktorska disertacija]. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2000.
- Brkić S, Jovanović J, Preveden T, Vukobratov Z. Serološki profil Epstein Barr Virusne infekcije u akutnoj infektivnoj mononukleozu. *Med Pregl* 2003;56(1-2):7-16.
- Rea TD, Russo JE, Katon W, Ashlez RL, Buchwald DS. Prospective study of the natural history of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus. *J Am Board Fam Pract* [Internet]. 2001 Jul [cited 2009 Nov 15]; 14(4):234-42. Available from: <http://www.jabfm.org/cgi/reprint/14/4/234>
- Talarek E, Duszczek E, Popielska J, Dobosz S, Kowalik-Mikolajewska B, Anisyewska M. Causes of hospitalization in children with infectious mononucleosis [abstract]. *Przegląd Pediatryczny* [Internet]. 2007 [cited 2009 Nov 15]; 37(2):217-20 Available from: <http://www.cornetis.com.pl/artykul>
- Celtik C, Kucukugurluoglu Y, Balci DB, Oner N, Duran R, Karasalihoglu S. Evaluation of clinical and laboratory features of EBV associated infectious mononucleosis in children. *Trakaza Univ Tip Fak Derg* 2008;25(3):221-7.

Summary

Introduction

Rash can be one of the symptoms in acute infectious mononucleosis. According to the classical literature sources, drug-induced rash can be associated with synthetic penicillin and Epstein-Barr virus itself. Nowadays, a lot of case reports point to the development of rash after the administration of other groups of antimicrobials. Clinical and laboratory signs and the administration of antimicrobials in acute Epstein-Barr virus infection have been correlated with the development of rash.

Material and Methods

This retrospective-prospective study (2007-2010) included 243 patients hospitalized for acute infectious mononucleosis at the Department for Infectious Diseases, Clinical Center of Vojvodina, of whom 51 had rash and 192 were without it. Epstein-Barr virus infection was confirmed by ELISA IgM EBVCA in all patients.

Key words: Infectious Mononucleosis; Epstein-Barr Virus Infections; Exanthema + virology; Exanthema + chemically induced; Anti-Infective Agents; Anti-Bacterial Agents

Rad je primljen 4. V 2011.

Prihvaćen za štampu 18. VII 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:3-4:138-141.

Results

Student's *t*-test did not show a significant difference between the age, gender, duration of symptoms, leucocytes count, absolute lymphocytes count, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase among patients with or without rash. χ^2 test did not show a significant difference among the patients treated by synthetic or pure penicillin, macrolids and 1st and 2nd generation cephalosporins. However, if we compare all these antimicrobials, there is a significant difference between them and 3rd generation cephalosporins. Only two patients developed rash without antimicrobials.

Conclusion

According to our results, rash developed independently of the clinical course of disease. Previous conclusion that synthetic penicillin produces rash seems to be not true, because there are many patients who were treated with them but did not develop rash. All antimicrobials can be associated with rash, but 3rd generation cephalosporins seem to produce rash less frequently than the others.

Dom zdravlja "Novi Sad", Novi Sad

Stručni članak

Professional article

UDK 615.473.2.03:614.2(497.113)

DOI: 10.2298/MPNS1204142N

TRENDOVI U UPOTREBI INJEKCIONIH LEKOVA U DOMU ZDRAVLJA NOVI SAD

TRENDS IN USE OF INJECTION DRUGS IN THE HEALTH CENTRE NOVI SAD

Božana NIKOLIĆ

Sažetak – Dom zdravlja Novi Sad pored prevashodno preventivne obezbeđuje i kurativnu zdravstvenu zaštitu. Cilj ovog rada je da istraži trendove upotrebe injekcionih lekova u Domu zdravlja Novi Sad za period 2005–2009. Za izračunavanje upotrebe injekcionih lekova korištena je Anatomsko-terapijsko-hemijska/Definisana dnevna doza metodologija. Rezultati su izraženi kao broj definisanih dnevnih doza na 1 000 stanovnika/dnevno. Ukupna upotreba injekcionih lekova na godišnjem nivou u periodu 2005–2009. je 21,2696, 31,8427, 36,0633, 34,4823 i 26,2189, sledstveno. Hidroksokobolamin je najupotrebljiviji lek u svih pet godina. U posmatranom periodu beleži se stalni rast upotrebe niskomolekularnih heparina i konstantno smanjenje upotrebe antiinfektivnih lekova, kao i promene u strukturi upotrebe nestereoidnih antiinflamatornih lekova. Trend upotrebe niskomolekularnih heparina i kvalitativne promene u upotrebi nestereoidnih antiinflamatornih lekova odgo-varaju trendu i upotrebi u razvijenim zemljama, dok je upotreba hidroksokobolamina i gentamicina veća. Promocija oralne farmakoterapije i redukovano propisivanje injekcionih lekova su mogućnosti koje bi svakako trebalo razmotriti, posebno u upotrebi hidroksokobolamina.

Ključne reči: Injekcije; Definisana Dnevna Doza; Upotreba lekova; Dom zdravlja

Uvod

Evropske studije o upotrebi lekova su predominantno kvantitativnog karaktera, opisuju i poredbe modele upotrebe specifičnih grupa lekova u zavisnosti od geografskih regiona i vremenskih perioda, predstavljajući pri tome široku varijaciju u upotrebi nekoliko farmakoterapijskih klasa lekova: antidiijabetika, psihotropnih lekova, nestereoidnih antiinflamatornih lekova, antihipertenziva, antibiotikih lekova i hipolipemika [1]. Osnovna svrha ovih studija je racionalizacija farmakoterapije [2].

Zanimanje za studije upotrebe lekova koje je počelo ranih šezdesetih godina prošlog veka i dalje raste [1]. U pojedinim zemljama ustanovljeni su i instituti koji se bave istraživanjima u ovoj oblasti [3]. Međutim, i pored svega, oskudni su podaci o upotrebi lekova u obliku injekcija kod ambulantno lečenih pacijenata.

Cilj ovog rada je da istraži trendove upotrebe lekova koji se izdaju na nalog, injekcionih lekova za intramuskularnu i supkutanu primenu i infuzionih rastvora za intravensku primenu u Domu zdravlja Novi Sad (DZ NS).

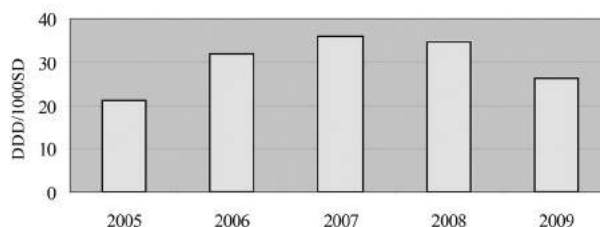
Materijal i metode

Upotreba injekcionih lekova u DZ NS praćena je u periodu od pet godina: 2005–2009. Tokom posmatranog perioda analizirana je upotreba injekcija na godišnjem nivou za svaki lek pojedinačno, kao i za lekove iz iste ATC grupe. Podaci o upotrebi injekcionih lekova dobijeni su iz Centralne apoteke DZ NS. Za analizu je korišćena anatomska terapijska hemijska/definisana dnevna doza (ATC/DDD) metodologija [2]. Dobijeni rezultati su izraženi kao broj definisanih dnevnih doza na 1000 stanovnika/dnevno (SD).

Procenjen broj stanovnika opštine Novi Sad i opštine Sremski Karlovci je 400 000 [4].

Rezultati

Upotreba injekcionih lekova na godišnjem nivou varira tokom petogodišnjeg perioda, 21,2696 u 2005., 31,8427 u 2006., 36,0633 u 2007., 34,4823 u 2008. i 26,2189 DDD/1000 SD u 2009. godini. Najveći broj DDD/1000 SD upotrebljen je u 2007. a najmanji u 2005. godini (**Grafikon 1**).



Grafikon 1. Ukupna upotreba injekcionih lekova u DZ NS u periodu 2005–2009.

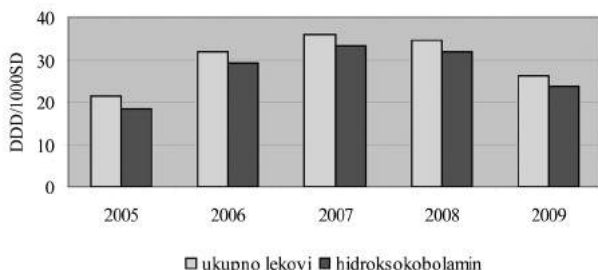
Graph 1. The total use of injection drugs in the Health Centre of Novi Sad in the period 2005–2009.

Lek sa najvećim brojem upotrebljenih DDD/1000 SD u svih pet posmatranih godina je hidroksokobolamin, sa oko 90% od ukupnog broja DDD/1000 SD (**Grafikon 2**), i iz tih razloga injekcioni lekovi za lečenje bolesti krvi i krvotvornih organa su najupotrebljiviji lekovi u DZ NS (18,4541 u 2005, 29,2318 u 2006, 33,2995 u 2007, 32,3123 u 2008. i 24,1146 u 2009. godini).

Niskomolekularni heparini (uglavnom nadroparin) beleže trend konstantnog porasta upotrebe, 4,5 puta u periodu 2005–2009. (0,0599, 0,0817, 0,1266,

Skraćenice

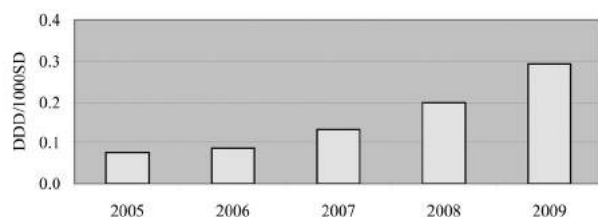
DZ NS – Dom zdravlja Novi Sad
 ATC grupa – anatomsko terapijska hemijska grupa
 DDD – definisana dnevna doza
 SD – stanovnika dnevno



Grafikon 2. Poređenje: Ukupna upotreba injekcionih lekova i upotreba hidroksokobolamina u DZ NS u periodu 2005–2009.

Graph 2. Comparison: The total use of injection drugs and the use of hydroxocobalamin in the Health Centre of Novi Sad in the period 2005–2009.

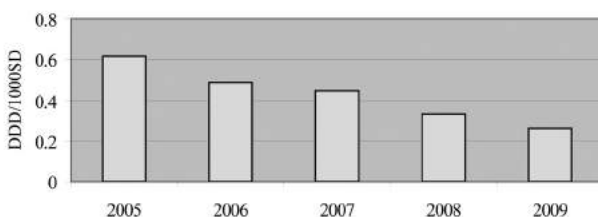
0,1950 i 0,2705 DDD/1000 SD, sledstveno) (**Grafikon 3**).



Grafikon 3. Upotreba nisko molekularnih heparina u DZ NS u periodu 2005–2009.

Graph 3. The use of low molecular weight heparins in the Health Centre of Novi Sad in the period 2005–2009.

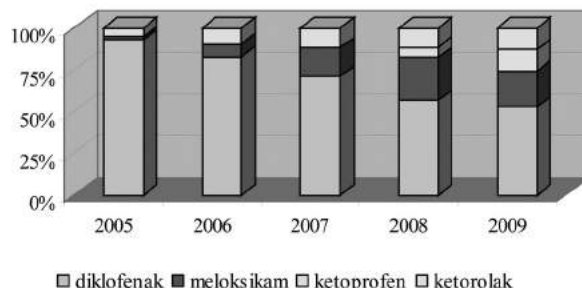
Antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu beleže stalni trend smanjenja upotrebe, izraženo u procentima 43% u periodu 2005–2009. (0,6133, 0,4906, 0,4478, 0,3315 i 0,2634 DDD/1000 SD, sledstveno) (**Grafikon 4**).



Grafikon 4. Upotreba antiinfektivnih lekova za sistemsku primenu u DZ NS u periodu 2005–2009.

Graph 4. The use of anti-infective drugs for system use in the Health Centre of Novi Sad in the period 2005–2009.

U grupi injekcionih lekova za bolesti mišićno-koštano sistema trend upotrebe je nepromenjen (0,3411 u 2005, 0,3376 u 2006, 0,3791 u 2007, 0,4122 u 2008. i 0,3349 DDD/1000 SD u 2009. godini), ali je došlo do promene u strukturi upotrebe (**Grafikon 5**). Upotreba diklofenaka je smanjena za 56% u toku perioda 2005–



Grafikon 5. Struktura upotrebe nestereoidnih antiinflamatornih injekcionih lekova u DZ NS u periodu 2005–2009.

Graph 5. The structure of use of non-steroidal anti-inflammatory injection drugs in the Health Centre of Novi Sad in the period 2005–2009.

2009. (0,3171, 0,2793, 0,2699, 0,2339 i 0,1761 DDD/1000 SD, sledstveno), a konstantno raste upotreba meloksikama, ketoprofena i ketorolaka.

Grupa injekcionih lekova za kardiovaskularni sistem pokazuje trend smanjenja upotrebe, od 0,0853 u 2005. do 0,0489 DDD/1000 SD u 2009.

Upotreba injekcionih lekova za lečenje bolesti respiratornog sistema je u toku posmatranog petogodišnjeg perioda nepromenjena, ali se beleži konstantni porast upotrebe antihistaminika hlörpiramina od 0,0463 u 2005. do 0,0559 DDD/1000 SD u 2009. godini.

Najzastupljeniji injekcioni lekovi u okviru grupe lekova koji deluju na nervni sistem jesu anksiolitici, na godišnjem nivou zastupljenost je u rasponu od 38,45% u 2006. do 50,64% u 2008. godini. Opijantni i neopijantni analgetici pokazuju trend smanjenja upotrebe (0,0706 u 2005, 0,0560 u 2006, 0,0573 u 2007, 0,0464 u 2008. i 0,0371 DDD/1000 SD u 2009. godini).

Najupotrebljiviji lek u grupi injekcionih lekova za lečenje bolesti digestivnog sistema i metabolizma je vitamin C, sa oko 70% na godišnjem nivou. Trend konstantnog povećanja upotrebe uočava se za ranitidin, 0,0004 u 2005, 0,0007 u 2006, 0,0010 u 2007, 0,0011 u 2008. i 0,0013 DDD/1000 SD u 2009. godini.

Diskusija

Podaci iz literature ukazuju na prekomernu upotrebu injekcija u zemljama u razvoju i tranziciji [5].

Trend ukupne upotrebe injekcionih lekova na godišnjem nivou u DZ NS u periodu 2005–2009. odgovara trendu upotrebe hidroksokobolamina. Hidroksokobolamin kao najupotrebljiviji lek u periodu 2005–2009. je i među vodećim lekovima u odnosu na ukupna finansijska izdvajanja za lekove u DZ NS [6]. Stoga je jasno da hidroksokobolamin predstavlja lek koji je vrlo interesantan u domenu analize farmakoterapijske racionalnosti. Nije dokazano da ubrizgavanje hidroksokobolamina ima bilo kakav povoljan efekat kod osoba kod kojih ne postoji nedostatak [7]. Takođe, treba razmotriti mogućnost zamene parenteralne formulacije oralnim formulacijama [8]. U Norveškoj je trend upotrebe hidroksokobolamina u periodu 2005–2009. nepromenjen (kreće se u rasponu od 5,68 u 2008. do 5,95 DDD/1000 SD u 2005. godini).

Antikoagulansi heparinske grupe

Za razliku od niskomolekularnih heparina, nefrakcionisani heparin beleži konstantno smanjenje upotrebe. Odstupanje od ovog trenda za nefrakcionisani heparin zabeleženo u 2009. godini posledica je nedostataka niskomolekularnog heparina – nadroparina na tržištu. U Norveškoj, u periodu 2005–2009., raste upotreba niskomolekularnih heparina, enoksaparina (od 1,86 u 2005. do 2,43 DDD/1000 SD u 2009. godini) i dalteparina (od 1,51 u 2005. do 2,15 DDD/1000 SD u 2009.). Upotreba nefrakcionisanog heparina u Norveškoj je u rasponu od 0,19 do 0,21 DDD/1000 SD u 2005, 2006. i 2007.

Antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu

Jedan od razloga za smanjenu upotrebu antiinfektivnih lekova za sistemsku primenu je promena režima izdavanja ceftriaksona (samo za određene indikacije kod ambulantno lečenih pacijenata). Smanjenje upotrebe prirodnih penicilina, kao i aminoglikozidnih antibiotika (amikacin, gentamicin) verovatno je posledica supstitucije parenteralnih formulacija dostupnim oralnim formulacijama antiinfektivnih lekova. Upotreba antiinfektivnih lekova za sistemsku primenu (prirodnih penicilina, ceftriaksona i aminoglikozidnih antibiotika (gentamicina i tobramicina)) u Norveškoj je gotovo nepromenjena u periodu 2005–2009. Upotreba aminoglikozidnog antibiotika, gentamicina, znatno je veća u DZ NS (primarni nivo zdravstvene zaštite) u poređenju sa Norveškom (primarni, sekundarni i tercijerni nivo zdravstvene zaštite), na godišnjem nivou i do 10 puta.

Nestereoidni antiinflamatorni lekovi

Razlika u strukturi upotrebe pojedinih nesteroidnih antiinflamatornih injekcionih lekova u DZ NS u periodu 2005–2009. godine, mogla bi da bude posledica farmaceutskog marketinga. Studije različitih geografskih regiona pokazale su da je diklofenak najupotrebljiviji nestereoidni antiinflamatorni lek i različite udele u strukturi ostalih nestereoidnih antiinflamatornih lekova [9].

Lekovi koji deluju na kardiovaskularni sistem

Smanjen trend upotrebe injekcionih lekova koji deluju na kardiovaskularni sistem uglavnom je posledica smanjene upotrebe diuretika furosemida. Ova činjenica bi se mogla povezati sa brojnim zdravstveno-promotivnim aktivnostima, preventivnim uslugama i intervencijama Centra za preventivni rad u DZ NS.

Lekovi za lečenje bolesti respiratornog sistema

Porast upotrebe antihistaminika hlorspiramina mogla bi se dovesti u vezu sa tendencijom porasta broja alergijskih bolesti u svetu. U poslednjih tridesetak godina učestalost alergija se udvostručila, a u nekim slučajevima i utrostručila [10].

Lekovi koji deluju na nervni sistem

Supstitucija parenteralnih formulacija opijatnih i neopijatnih analgetika oralnim formulacijama je verovatni uzrok njihove smanjene upotrebe. Parenteralne formulacije analgetika posle parenteralnih formulacija antiinfektiva spadaju u najpropisivanije lekove u Egiptu (analizirano je propisivanje parenteralnih formulacija u primarnoj i sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti) [11]. U grupi deset najpropisivanijih lekova u DZNS u 2007, 2008. i 2009. godini jesu i lekovi koji se izdaju na nalog a koji se koriste u terapiji bola ili inflamacije kod artritisa i ankilozirajućeg spondilitisa.

Lekovi za lečenje bolesti digestivnog sistema i metabolizma

Kako značajno najveći udeo u upotrebi injekcionih lekova za lečenje bolesti digestivnog sistema i metabolizma čini vitamin C, interesantno bi bilo razmotriti racionalnost njegove farmakoterapije. Zabeleženi trend porasta upotrebe antagonistu H₂ receptora odgovara trendu u razvijenim zemljama.

Zaključak

Ova analiza je pokazala da ukupna upotreba injekcija na godišnjem nivou u Domu zdravlja Novi Sad u periodu 2005–2009. godine pokazuje oscilacije, s tim da je upotreba injekcija u 2009. veća od upotrebe injekcija u 2005. godini.

Jasan je trend porasta upotrebe niskomolekularnih heparina, što je u skladu sa trendom upotrebe u razvijenim zemljama. Stalni je trend smanjenja upotrebe antiinfektivnih lekova za sistemsku primenu, ali je znatno veća upotreba gentamicina u poređenju sa razvijenim zemljama. Kvalitativne promene u upotrebi nestereoidnih antiinflamatornih lekova odgovaraju trendu u razvijenim zemljama.

Promocija oralne farmakoterapije i redukovano propisivanje injekcionih lekova su mogućnosti koje bi svakako trebalo razmotriti, posebno u upotrebi hidroksokobolamina, injekcionog leka zastupljenog sa oko 90% u ukupnom broju definisanih dnevnih doza za injekcione lekove.

Literatura

1. Gama H. Drug utilization studies. *Arq Med* 2008;22:69-74.
2. World Health Organization. Introduction to drug utilization research. Chapter 1: What is drug utilization research and why is it needed? Oslo: WHO; 2003. Available from: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/Drug_utilization_research.pdf (poslednji pristup: 03.06.2010.)
3. Janković SM, Đukić Dejanović SM. Drug utilization trends in Clinical hospital center Kragujevac from 1997 to 1999. *Indian J Pharmacol* 2001;33:29-36.
4. Maksimović J, Rakić D. Dom zdravlja Novi Sad. Novi Sad: ABM Ekonomik; 2007. str. 39-40.
5. Hutin YJF, Hauri AM, Armstrong GL. Use of injections in healthcare settings worldwide, 2000: literature review and regional estimates. *BMJ* 2003;327:1-5.
6. Nikolić B. Analiza troškova za lekove i medicinska sredstva u Domu zdravlja Novi Sad. *Zdrav Zašt* 2011;2:1-7.
7. Vragić VM, Milošević MP. Farmakologija. 23. izd. Beograd: Elit Medica; 2009. str. 415-24.

8. Ziekenhuis A. Oral better than parenteral supplementation of vitamin B12. Ned Tijdschr Geneesk 2009;153:B485.

9. Vlahovic-Palcevski V, Wettermark B, Bergman U. Quality of non-steroidal anti-inflammatory drug prescribing in Croatia (Rijeka) and Sweden (Stockholm). Eur J Clin Pharmacol 2002;58:209-14.

10. Mušič E. Alergije. Zagreb: Mozaik knjiga; 2009. str. 17-8.

11. Bodenschatz C, Talaat M, Kandeel A, Lohiniva AL, Radwan E, Mahoney F. Injection prescribing patterns in public health care facilities in Egypt. East Mediterr Health J 2009;15:1440-8.

Summary

Introduction

The Health Centre of Novi Sad deals primarily with prevention, but also provides curative health care. This paper was aimed at investigating trends in the use of injection drugs in out-patients visiting this institution in the period from 2005 to 2009.

Material and Methods

The use of injection drugs was calculated according to the Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Doses methodology. The results were expressed as the number of defined daily doses per 1000 inhabitants/day.

Results and Discussion

The total use of injection drugs was 21.2696 defined daily doses /1000 inhabitants/day in 2005, 31.8427 defined daily doses /1000 inhabitants/day in 2006, 36.0633 defined daily doses /1000 inhabitants/day in 2007, 34.4823 defined daily doses /1000 inhabitants/day in 2008 and 26.2189 defined daily doses /1000 inhabitants/day in 2009. The drug with the highest number of defined

daily doses was hydroxocobolamin during all five years (accounting for about 90% of the total number of defined daily doses). In the observed period, the use of low molecular weight heparins increased from 0.0599 in 2005 to 0.2705 in 2009. The use of anti-infective drugs decreased from 0.6133 in 2005 to 0.2634 in 2009. A change in the structure of use of non-steroidal anti-inflammatory drugs was observed.

Conclusion

The total use of injections in the observed period showed annual oscillations. The trend of use of low molecular weight heparins and the qualitative change in use of non-steroidal anti-inflammatory drugs was in accordance with the trend and the use in developed countries, while the use of hydroxocobolamin and gentamicin increased. The promotion of oral medications and the reduced prescription of injection drugs are the possibilities to be taken into consideration, especially in the use of hydroxocobolamin.

Key words: Injections; Defined Daily Doses; Use of drugs; Health centre

Rad je primljen 21. II 2011.

Prihvaćen za štampu 13. VI 2011.

BIBLID.0025-8105;(2012):LXV:3-4:142-145.

Dom zdravlja Novi Bečej

Stručni članak

Professional article

UDK 616.24-008.4-036.8:613.84

DOI: 10.2298/MPNS1204146T

PREŽIVLJAVANJE OBOLELIH OD HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA U TERMINALNOM STADIJUMU BOLESTI U ZAVISNOSTI OD NAVIKE PUŠENJA

SURVIVAL OF PATIENTS WITH END-STAGE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN RELATION TO SMOKING HABITS

Kristina TOT VEREŠ

Sažetak – Hronična opstruktivna bolest pluća je globalni zdravstveni problem, koji je danas četvrti vodeći uzrok smrtnosti sa tendencijom daljeg rasta i predviđa se da će postati peti najčešći uzrok onesposobljenosti u svetu do 2020. godine. Iako postoje i drugi faktori rizika kao što su zagađenje vazduha, loša ishrana i izloženost prašini i hemikalijama na radnom mestu, u razvijenim a sada već i u zemljama u razvoju, 95% slučajeva ove bolesti je direktna posledica pušenja. Cilj istraživanja je da se utvrdi postojanje korelacije između navike pušenja i mortaliteta od hronične opstruktivne bolesti pluća, razlika dužine preživljavanja u terminalnom stadijumu bolesti u zavisnosti od navike pušenja, kao i korelacija između navike pušenja i opadanja vrednosti parametara plućne funkcije. U radu je dokazana brža progresija bolesti do terminalnog stadijuma kod pušača obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća u odnosu na nepušače i bivše pušače kao i statistički signifikantna razlika u dvogodišnjem i petogodišnjem preživljavanju.

Ključne reči: Hronična opstruktivna bolest pluća; Pušenje; Preživljavanje; Mortalitet; Plućna funkcija; Korelacija

Uvod

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) jeste bolest sa signifikantnim ekstrapulmonalnim i intrapulmonalnim efektima koji mogu doprineti težini bolesti kod pojedinih pacijenata. To je bolest koja se može u velikoj meri prevenirati i lečiti. Pulmonalnu komponentu karakteriše ograničenje protoka vazduha koji je delimično reverzibilan, progresivan i udružen sa abnormalnim inflamatornim odgovorom pluća na štetne čestice i gasove [1].

HOBP je glavni i rastući globalni zdravstveni problem, koji je danas četvrti vodeći uzrok smrtnosti sa tendencijom daljeg rasta i predviđa se da će postati peti najčešći uzrok onesposobljenosti u svetu do 2020. godine. Ona je vodeći ali neprepoznati uzrok morbiditeta i mortaliteta širom sveta [2]. Prevalencija HOBP se procenjuje na oko 1% cele populacije, rastući postepeno na preko 10% među starijima od 40 godina. Prevalencija primetno raste sa godinama. Širom sveta HOBP je u žiži interesovanja, pošto visoka prevalencija, morbiditet i mortalitet predstavljaju izazov za sistem zdravstvene zaštite. Za razliku od trenda kardiovaskularnih bolesti, stopa smrtnosti od HOBP neprekidno raste u poslednjih nekoliko decenija, posledica svetske epidemije pušenja i globalnih demografskih promena koje podrazumevaju duži životni vek ljudi u zemljama u razvoju i zbog toga povećan rizik od obolevanja od HOBP [3,4].

Faktori rizika za nastanak HOBP uključuju kako faktore koji potiču od domaćina tako i spoljašnje sredine, a bolest obično nastaje kao interakcija ta dva tipa faktora.

Faktori spoljašnje sredine:

- Pušenje (u daljem tekstu će biti opširno prodiskutovano);

- Prašina i hemikalije na radnom mestu. Rizik se značajno povećava ukoliko je osoba pušač;

- Aerozagađenje u otvorenom i zatvorenom prostoru;

Faktori domaćina

- Genetski faktori. Pretpostavlja se da veliki broj genetskih faktora doprinosi patogenezi HOBP, kao što su α 1-antitripsin, α 1-antihimotripsin, protein regulator transmembranske provodljivosti, vitamin D-vezujući protein, α 2-makroglobulin, citohrom P450 A1, antigen krvne grupe, antigeni lokusi humanih leukocita i imunoglobulinski deficit. Međutim jedino se sa sigurnošću zna da je nedostatak α 1-antitripsina uzročno vezan sa nastankom HOBP [5];

- Infekcije;

- Ishrana. Antioksidanti kao što su vitamin C i E, riblje ulje i magnezijum mogu predstavljati zaštitu od razvoja HOBP [6];

- Socioekonomsko stanje: studije u pedesetim i šezdesetim godinama prošlog veka su jasno pokazale veću prevalenciju HOBP u nižim nego u višim socijalnim klasama [7];

- Pol: stavovi o uzrocima razlika u učestalosti HOBP među polovima su kontroverzni. Među mogućim objašnjenjima mogu biti morfološke razlike pluća, pušenje, hormonalni status i različiti inflamatorni odgovor među polovima [8];

- Bronhijalna hiperreaktivnost: koncept po kom hiperreaktivnost disajnog stabla može biti predisponirajući faktor za razvoj HOBP, poznat je kao „holandska hipoteza” [9].

Inflamatorne promene i disbalans proteaza prisutnih kod HOBP takođe se vide i kod pušača bez HOBP ali u manjem stepenu, sugerišući da ubrzano propadanje plućne funkcije može biti posledica amplifikacije normalne inflamatorne reakcije pluća na različite iritanse. Ovo može biti posledica povećane

Skraćenice

HOBP	– hronična opstruktivna bolest pluća
FVC	– forsirani vitalni kapacitet
FEV ₁	– forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi
FRC	– funkcionalni rezidualni kapacitet
FEV ₁ /VC %	– <i>Tiffeneau</i> indeks
PEF	– <i>peak expiratory flow</i>
MEF ₇₅	– brzina maksimalnog ekspiratornog protoka na 75% VC
MEF ₅₀	– brzina maksimalnog ekspiratornog protoka na 50% VC
MEF ₂₅	– brzina maksimalnog ekspiratornog protoka na 25% VC
SAPALDIA	– <i>Swiss Study On Air Pollution And Lung Diseases In Adults</i>
ECRHS	– <i>European Community Respiratory Health Survey</i>

produkcije inflamatornih medijatora i enzima ili defektne endogene antiproteazne i antiinflamatorne zaštite. Razlike mogu biti objašnjene polimorfizmom gena koji kodiraju citokine, proteaze, antiinflamatorne proteine i antiproteaze [10,11].

Iako postoje i drugi faktori rizika kao što su zagađenje vazduha, loša ishrana i izloženost prašini i hemikalijama na radnom mestu, u razvijenim, a sada već i u zemljama u razvoju, 95% slučajeva HOBP je direktna posledica pušenja. Svetska zdravstvena organizacija procenjuje da do 2020. teret bolesti, koji se može pripisati duvanu, premašiće onaj prouzrokovan bilo kojom drugom bolešću [12]. Prema tome, ako se sadašnje pušačke navike nastave, biće preko jedne milijarde smrtnih slučajeva povezanih sa pušenjem duvana u 21. veku, u poređenju sa približno 100 miliona smrtnih slučajeva u 20. veku [13].

Patogeneza HOBP povezana sa pušenjem uključuje proteaza/antiproteaza i oksidans/antioksidans hipotezu i abnormalni proces reparacije. Proteolitički efekti inflamatornih ćelija, ako nemaju adekvatni kontrabalans protektivnih antiproteaza sistema, dovode do oštećenja bronhija i destrukcije alveolarne arhitekture. Kod pušača sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća dokazano je sistemsko povećanje oksidanasa i smanjenje antioksidanasa.

Prestanak pušenja pre navršene 40. godine života krucijalan je u poboljšanju zdravlja, naime, ljudima sa preko 40 godina, očekivani životni vek se skraćuje za po tri meseca tokom svake naredne godine u kojoj puše [14]. Najvažniji faktor koji doprinosi neuspehu lečenja je nikotinska zavisnost. Samo oko polovina pušača uspe da se oslobodi zavisnosti [15].

Cilj istraživanja je da se utvrdi:

- postojanje korelacije između navike pušenja i mortaliteta od HOBP,
- razlika dužine preživljavanja (dvogodišnje i petogodišnje) obolelih od HOBP-a u terminalnom stadijumu bolesti u zavisnosti od navike pušenja,
- korelacija između navike pušenja i opadanja vrednosti parametara plućne funkcije forsirani vitalni kapacitet (FVC), forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV₁), *Tiffeneau* indeks (FEV₁/VC %), vršni ekspiratorni protok (PEF), brzina maksimalnog ekspiratornog protoka na 75% VC (MEF_{75%}),

brzina maksimalnog ekspiratornog protoka na 50% VC (MEF₅₀) i brzina maksimalnog ekspiratornog protoka na 25% VC (MEF₂₅).

Materijal i metode

Istraživanje je sprovedeno po tipu opservacione, retrospektivno-prospektivne studije. Praćeno je dvogodišnje i petogodišnje preživljavanje obolelih pušača i nepušača u terminalnom stadijumu od 2001. do 2007. godine. Uzorak predstavlja 30 pušača i 30 nepušača obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća, bez obzira na pol i zanimanje, koji se nalaze u IV stadijumu HOBP. Kriterijumi za uključivanje pušača bili su: oboleli od hronične opstruktivne bolesti pluća koji su sadašnji pušači ili bivši pušači koji imaju pušački staž 30 i više godina. Kriterijumi za uključivanje nepušača: oboleli od hronične opstruktivne bolesti pluća koji nikada nisu pušili ili koji su se odvikli od pušenja pre više od 12 godina. Kriterijumi za isključivanje iz studije: u međuvremenu oboleli od karcinoma bronha, pneumonije.

Tokom studije praćena je vodeća simptomatologija za hronične opstruktivne bolesti pluća, rađena je mala spirometrija u obe grupe (pušači, nepušači) i evaluirani su sledeći parametri plućne funkcije: FVC, FEV₁, FEV₁/VC %, PEF, MEF₅₀ i MEF₂₅. Za evaluaciju plućne funkcije korišćene su CECA II norme (Evropske komisije za uglj i čelik). Parametri plućne funkcije praćeni su najmanje jednom godišnje a vrednosti su upoređivane međusobno. Izračunate su prosečne vrednosti i upoređivane su prema grupama. Pacijenti su bili praćeni i lečeni u dispanzerskoj službi.

Od 60 pacijenata, 45 je bilo muškaraca, što je predstavljalo 75% od ukupnog broja ispitanika, a 15 žena – što je iznosilo 25% ukupnih ispitanika. Prosečna starost ispitanika bila je 62,50 godina sa medijanom od 62,50 godina; najmlađi pacijent je imao 45 a najstariji 89 godina kada je progresija bolesti dovela do ulaska u terminalni stadijum bolesti. Od ukupno 30 pušača, njih 28 – odnosno 93,33% od ukupnog broja bili su muškarci, a svega je bilo dve ispitanice ili 6,67%. Prosečna starost pušača bila je 60,77 godina sa medijanom od 61 godina; najmlađi pacijent je imao 46 a najstariji 76 godina kada je progresija bolesti dovela do ulaska u terminalni stadijum bolesti. Od ukupno 30 nepušača, 17 – odnosno 56,67% svih pacijenata bilo je muškaraca, a 13 ispitanica ili 43,33% od ukupnog broja. Prosečna starost nepušača bila je 64,23 godina sa medijanom od 64 godine, najmlađi pacijent imao je 45, a najstariji 89 godina kada je progresija bolesti dovela do ulaska u terminalni stadijum bolesti.

Tokom analize godišnjeg opadanja vrednosti parametara plućne funkcije FEV₁, FVC, FEV₁/FVC %, PEF, MEF₇₅, MEF₅₀, MEF₂₅, u odnosu na pušačke navike, izračunate su prosečne apsolutne vrednosti izražene u litrima početnih i krajnjih vrednosti pojedinih parametara, kao i srednja relativna promena na osnovu formule:

$$\text{srednja relativna promena} = \frac{\text{početna vrednost} - \text{krajnja vrednost}}{\text{početna vrednost}} \times 100$$

Dobijeni rezultati putem t-testa upoređivani su da bi se utvrdila statistička značajnost pada vrednosti pojedinih parametara plućne funkcije kod pušača i nepušača.

Istraživanje je sprovedeno u Domu zdravlja Novi Bečej, na Odseku za pneumoftizologiju, Specijalističko-konsultativne službe.

Obrada podataka je vršena personalnim računom pomoću statističkih programa *PSPP Windows* i *MS Excel*. Računate su deskriptivne statistike – frekvencije, procenti, srednje vrednosti, medijana, standardna devijacija i koeficijenti korelacije. Za statističku obradu podataka korišćene su standardne statističke metode za utvrđivanje razlika između pojedinih statističkih grupa (t-test), a za korelaciju navedenih podataka upotrebljavani su testovi za praćenje paralelizma pojava (test linearne korelacije). Rezultati su prikazivani pomoću stubičastih dijagrama, histograma.

Rezultati

Da bi se dokazala brža progresija HOBP kod pušača u odnosu na nepušače, izračunata je prosečna vrednost godina koja je bila neophodna da progresija bolesti dovede do razvoja IV stadijuma bolesti i dobijeni su sledeći rezultati: kod pušača prosečna vrednost godina iznosila je 5,73 sa SD 5,38, dok je ta vrednost kod nepušača iznosila 8,20 sa SD 5,39.

Statistička značajnost dobijenih rezultata proverena putem t- testa, ukazuje da razlika u dužini progresije bolesti do terminalnog stadijuma HOBP pušača i nepušača postoji i da je ona statistički značajna na nivou $p < 0,05$.

Kod pušača je prosečna apsolutna vrednost početnog FEV_1 iznosila 1,06l dok je krajnji FEV_1 bio 0,79l. Kod nepušača je prosečna apsolutna vrednost početnog FEV_1 iznosila 0,84l dok je krajnji FEV_1 bio 0,69l. Srednji relativni pad FEV_1 za pušače bio je 24,95%, dok je ista vrednost za nepušače iznosila 17,68%. Analizom dobijenih vrednosti putem t-testa dobijena je statistički značajna razlika u opadanju FEV_1 kod pušača u odnosu na nepušače na nivou $p < 0,05$.

Kod pušača je prosečna apsolutna vrednost početnog FVC iznosila 2,04l dok je krajnji FVC bio 1,56l. Kod nepušača je prosečna apsolutna vrednost početnog FVC iznosila 1,58l dok je krajnji FVC bio 1,25l. Srednji relativni pad FVC za pušače je bio 23,46%, dok je ista vrednost za nepušače iznosila 17,81%. Analizom dobijenih vrednosti putem t-testa dobijena je statistički značajna razlika u opadanju FVC kod pušača u odnosu na nepušače na nivou $p < 0,10$.

Kod pušača prosečna početna vrednost *Tiffeneau* indeksa je iznosila 56% dok je krajnja vrednost bila 47%. Kod nepušača prosečna početna vrednost *Tiffeneau* indeksa iznosila je 57% dok je krajnja vrednost bila 50%. Srednja promena ovog parametra plućne funkcije kod pušača iznosila je 8,38 dok je kod nepušača bila 7,52. Analizom dobijenih vrednosti putem T-testa nije dobijena statistički značajna

razlika u opadanju *Tiffeneau* indeksa kod pušača u odnosu na nepušače.

Kod pušača je prosečna apsolutna vrednost početnog PEF iznosila 2,44l dok je krajnji PEF bio 1,88l. Kod nepušača je prosečna apsolutna vrednost početnog PEF iznosila 1,94l dok je krajnji PEF bio 1,49l. Srednji relativni pad PEF za pušače bio je 24,49%, dok je ista vrednost za nepušače iznosila 23,76%. Analizom dobijenih vrednosti putem t-testa nije dobijena statistički značajna razlika u opadanju PEF kod pušača u odnosu na nepušače.

Kod pušača je prosečna apsolutna vrednost početnog MEF_{75} iznosila 1,44l dok je krajnji MEF_{75} bio 1,10l. Kod nepušača je prosečna apsolutna vrednost početnog MEF_{75} iznosila 1,24l dok je krajnji MEF_{75} bio 1,02l. Srednji relativni pad MEF_{75} za pušače bio je 23,21%, dok je ista vrednost za nepušače iznosila 15,87%. Analizom dobijenih vrednosti putem t-testa dobijena je statistički značajna razlika u opadanju MEF_{75} kod pušača u odnosu na nepušače na nivou $p < 0,10$.

Kod pušača je prosečna apsolutna vrednost početnog MEF_{50} iznosila 0,78l dok je krajnji MEF_{50} bio 0,57l. Kod nepušača je prosečna apsolutna vrednost početnog MEF_{50} iznosila 0,76l dok je krajnji MEF_{50} bio 0,60l. Srednji relativni pad MEF_{50} za pušače bio je 27,59%, dok je ista vrednost za nepušače iznosila 17,43%. Analizom dobijenih vrednosti putem t-testa dobijena je statistički značajna razlika u opadanju MEF_{50} kod pušača u odnosu na nepušače na nivou $p < 0,05$.

Kod pušača je prosečna apsolutna vrednost početnog MEF_{25} iznosila 0,50l dok je krajnji MEF_{25} bio 0,37l. Kod nepušača je prosečna apsolutna vrednost početnog MEF_{25} iznosila 0,53l dok je krajnji MEF_{25} bio 0,41l. Srednji relativni pad MEF_{25} za pušače bio je 27,44% dok je ista vrednost za nepušače iznosila 16,35%. Analizom dobijenih vrednosti putem t-testa dobijena je statistički značajna razlika u opadanju MEF_{25} kod pušača u odnosu na nepušače na nivou $p < 0,10$.

Ove vrednosti promene navedenih parametara plućne funkcije, kao i statistička značajnost, prikazane su u **Tabeli 1**.

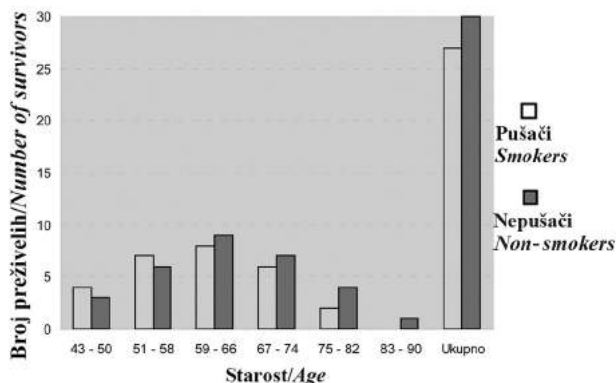
Tabela 1. Promene parametara plućne funkcije
Table 1. Changes in the lung function parameters

		Relativna % Relative	Apsolutna lit. Absolute
Srednja promena FEV_1	pušači/smokers	24,95	0,27
Mean change of FEV_1	nepušači/non-smokers	17,68	0,15
	Statistički značajna razlika/Statistically significant difference		$p < 0,05$
Srednja promena FVC	pušači/smokers	23,46	0,47
Mean change of FVC	nepušači/non-smokers	17,81	0,30
	Statistički značajna razlika/Statistically significant difference		$p < 0,10$
Srednja promena MEF_{75}	pušači/smokers	23,21	0,34
Mean change of MEF_{75}	nepušači/non-smokers	15,87	0,23
	Statistički značajna razlika/Statistically significant difference		$p < 0,10$
Srednja promena MEF_{50}	pušači/smokers	27,59	0,21
Mean change of MEF_{50}	nepušači/non-smokers	17,43	0,16
	Statistički značajna razlika/Statistically significant difference		$p < 0,05$
Srednja promena MEF_{25}	pušači/smokers	27,44	0,13
Mean change of MEF_{25}	nepušači/non-smokers	16,35	0,11
	Statistički značajna razlika/Statistically significant difference		$p < 0,10$

Analizom dvogodišnjeg preživljavanja u terminalnom stadijumu bolesti u odnosu na pušačke navike dobijeni su sledeći rezultati:

Od pušača, preživelo je 27 pacijenata, dok je taj broj među nepušačima iznosio 30.

Ovi rezultati su prikazani na **Grafikonu 1**.



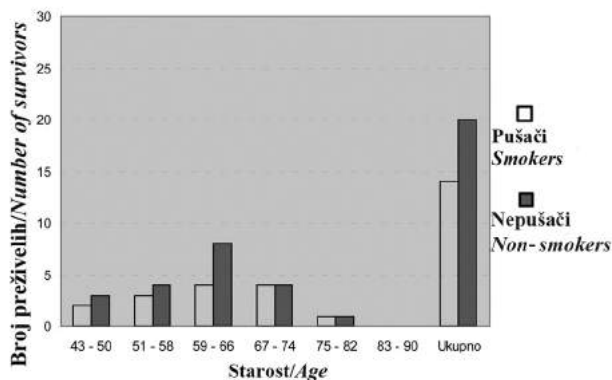
Grafikon 1. Analiza dvogodišnjeg preživljavanja pušača i nepušača
Graph 1. Analysis of two-year survival rate in smokers and nonsmokers

Dobijeni rezultati analize dvogodišnjeg preživljavanja u terminalnom stadijumu HOBP pušača i nepušača pomoću t-testa pokazuju statistički značajnu razliku na nivou $p < 0,001$

Analizom petogodišnjeg preživljavanja u terminalnom stadijumu bolesti u odnosu na pušačke navike dobijeni su sledeći rezultati:

Od pušača preživelo je 14 pacijenata, dok je taj broj među nepušačima iznosio 20.

Ovi rezultati su prikazani na **Grafikonu 2**.



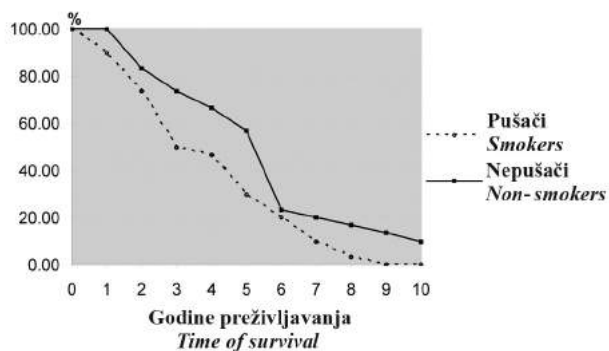
Grafikon 2. Analiza petogodišnjeg preživljavanja pušača i nepušača

Graph 2. Analysis of five-year survival rate in smokers and non-smokers

Dobijeni rezultati analize petogodišnjeg preživljavanja u terminalnom stadijumu HOBP pušača i nepušača pomoću t-testa pokazuju statistički značajnu razliku na nivou $p < 0,05$.

Upoređivanjem krivih preživljavanja pušača u terminalnom stadijumu hronične opstruktivne bole-

sti pluća u odnosu na nepušače koji se nalaze u terminalnom stadijumu bolesti dobijena je statistički značajna razlika preživljavanja na nivou $p < 0,01$ (**Grafikon 3**).



Grafikon 3. Krive preživljavanja u terminalnom stadijumu
Graph 3. Survival curve in the end stage

Diskusija

Prosečni godišnji pad FEV_1 u SAPALDIA 2 (Swiss Study On Air Pollution And Lung Diseases In Adults) studiji bio je veći kod pušača nego u studiji ECRHS (European Community Respiratory Health Survey), ali niži nego u istraživanju Lung Health Study (LHS) [16]. Srednji godišnji pad FEV_1 bio je u proseku 25 ml kod žena pušača u ECRHS, jer su u ovom trajalu učesnici u proseku bili mlađi nego u SAPALDIA studiji (srednja starost 34 godine naspram 40 godina na početku studija). Srednji godišnji pad FEV_1 koja je prijavljena u LHS trajalu iznosila je 57–66 ml i kod muškaraca i kod žena pušača, ali su u ovom trajalu učesnici bili stariji od učesnika u SAPALDIA 2 trajalu (35–60 godina naspram 18–60 godina), a takođe su bili oboleli od srednje teške hronične opstruktivne bolesti pluća [17].

ATS (American Thoracic Society) i ACOEM (American College of Occupational and Environmental Medicine) procenjuju granicu prosečnog godišnjeg pada FEV_1 na $>15\%$. Određivanje relativnog limita godišnjeg pada FEV_1 praktičniji je pokazatelj od apsolutne vrednosti, na šta utiče pre svega pol. Prosečan pad iznosi od 6,6% do 15,8%. Za osobe koje boluju od HOBP je oko 15% i više [18].

Ovo ispitivanje je potvrdilo navedene činjenice a takođe i dokazalo da je godišnji pad FEV_1 kod pušača koji boluju od HOBP veći u odnosu na nepušače ili bivše pušače koji boluju od HOBP. U intervalu od 19,01–30,09% ($24,95 \pm 2$ SE) kreće se relativni pad FEV_1 kod 95,5% pušača, dok je ta vrednost kod nepušača u intervalu 13,62–21,74% ($17,68 \pm 2$ SE). Pošto su dobijeni rezultati veći u odnosu na one koji se navode u literaturi, kako u relativnim tako i u apsolutnim vrednostima, moguće objašnjenje za to jeste da se u ovom istraživanju radi o veoma teškim pacijentima kod kojih je FEV_1 manji od 30% predviđene norme, što je i bio jedan od uslova za uključivanje u ovaj rad, a drugo moguće objašnjenje je i starost

učesnika, koja je u proseku iznosila 60 godina odnosno 45–89 godina. Takođe je godišnji pad FEV₁ još izraženiji kod pušača što se može pripisati štetnom dejstvu duvanskog dima preko oksidativnog stresa.

Distribucija obolelih prema polu u ovom istraživanju bila je sledeća: 45 ispitanika je bilo muškog pola što je iznosilo 75% u odnosu na 15 ispitanika ženskog pola što je predstavljao 25% svih ispitanika. Među pušačima, broj muškaraca je iznosio 28 odnosno 93,33% u odnosu na samo 2 ispitanice, odnosno 6,67%. Ovakvi podaci su karakteristični za zemlje u razvoju, dok je u razvijenim zemljama taj odnos značajno drugačiji. U Sjedinjenim Američkim Državama po prvi put 2000. godine broj žena umrlih od HOBP nadmašuje broj muškaraca umrlih od HOBP [19]. Ovakav trend se kod nas tek očekuje. Povećana upotreba duvana među ženskom populacijom delimično objašnjava povećanu prevalenciju HOBP među ženama, ali takođe je primećeno brže pogoršanje plućne funkcije kao i značajniji stepen dispneje kod žena pri izloženosti istom nivou duvanskog dima kao kod muškaraca. Ovi podaci ukazuju da duvanski dim dovodi do značajnijih oštećenja plućnog tkiva u odnosu na muškarce [20]. Među nepušačima obolelim od HOBP veći je broj žena u odnosu na muškarce, što ovaj rad delimično potkrepljuje jer je signifikantno značajniji udeo ženske populacije među nepušačima u odnosu na pušače koji boluju od HOBP, ali odnos muškaraca i žena nepušača obolelih od HOBP iznosi 17 prema 13 odnosno 56,67% u odnosu na 43,33%.

Ovo istraživanje ukazuje i na bržu progresiju bolesti do ulaska u terminalni stadijum HOBP kod pušača u odnosu na nepušače, tako da je kod pušača od trenutka postavljanja dijagnoze do ulaska u terminalni stadijum bolesti bilo potrebno u proseku 5,73 godine, dok je taj period kod nepušača iznosio u proseku 8,20 godina. Takođe je dokazana veća učestalost simptoma kao što su kašalj i dispnea kod pušača naspram nepušača, a ovi parametri su praćeni u obliku učestalosti egzacerbacije bolesti tokom godinu dana, a vrednosti su 5,10 naspram 2,90 što je statistički signifikantno na nivou $p < 0,01$. Dvogodišnje i petogodišnje preživljavanje je statistički signifikantno veće kod nepušača u odnosu na pušače. Dvogodišnje preživljavanje svih ispitanika iznosilo je 95% dok je petogodišnje preživljavanje bilo 56,67%. U studiji koja je vršena nad mladom populacijom obolelih od HOBP u uznapredovaloj fazi bolesti trogo-

dišnje preživljavanje iznosilo je 85% a petogodišnje 72%. Od 1990. godine mnoge studije su istraživale faktore rizika koji utiču na mortalitet u različitoj populaciji obolelih od HOBP. Skorašnja studija pod nazivom „Pokazatelji preživljavanja u veoma teškoj HOBP kod mladih osoba” ukazuje na pušenje kao najznačajni faktor rizika s najvećim uticajem na preživljavanje [21]. Ranija istraživanja nisu mogla da dokažu jasan efekat pušenja na preživljavanje obolelih od HOBP, najverovatnije zbog neadekvatnih varijabli kojim su merile količinu popušenih cigareta. Mnogi autori su ukazali na neophodnost praćenja plućne funkcije kao pokazatelja mortaliteta kod pacijenata sa HOBP [22–25]. Kroz literaturu se vidi da su prijavljeni efekti pušenja na mortalitet obolelih od HOBP bili nepostojani. To može biti posledica upotrebe različitih merila pušenja. Autori koji su kvantifikovali intenzitet pušenja (paklo/godina, broj cigareta popušenih tokom dana) ukazali su na postojani efekat pušenja na mortalitet pacijenata sa HOBP [26–28].

Iako se zna da je pušenje najznačajniji faktor rizika za nastanak ove bolesti, pa samim tim je on uveliko preventibilan, HOBP predstavlja veliko zdravstveno opterećenje, opterećenje koje će nastaviti svoju eskalaciju u ovom veku.

Zaključak

Iako postoje i drugi faktori rizika kao što su zagađenje vazduha, loša ishrana i izloženost prašini i hemikalijama na radnom mestu, u razvijenim, a sada već i u zemljama u razvoju, 95% slučajeva hronične opstruktivne bolesti je direktno posledica pušenja.

U ovom radu je dokazana brža progresija bolesti do terminalnog stadijuma kod pušača obolelih od hronične opstruktivne bolesti u odnosu na nepušače i bivše pušače koji boluju od iste bolesti. Ispitivanje ukazuje na statistički signifikantnu razliku u dvogodišnjem i petogodišnjem preživljavanju u terminalnom stadijumu bolesti u zavisnosti od pušačkih navika, što potvrđuje hipotezu rada. Relativni limit godišnjeg pada forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi je relevantniji pokazatelj od apsolutne vrednosti na šta utiče pre svega pol. Prosečan pad iznosi od 6,6% do 15,8%. Za osobe koje boluju od hronične opstruktivne bolesti pluća je oko 15% i više. Ovaj rad ukazuje na povećani relativni pad forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi kod pušača u odnosu na nepušače i bivše pušače obolele od iste bolesti.

Literatura

1. Gerald LB, Beilley WC. Global initiative for chronic obstructive lung disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2002;22(4):234-44.
2. Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet* 2004; 364:613-20.
3. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163 (5):1256-76.
4. Andrijević I, Považan Đ, Andrijević Lj, Považan A, Milutinov S. Klinička efikasnost antibiotika koamoksiklava (co-amoxiclav 2x) kod pacijenata hospitalizovanih sa akutnim pogoršanjem hronične opstruktivne bolesti pluća. *Med Pregl* 2011;64(3-4):178-82.
5. Sandford AJ, Weir TD, Paré PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10:1380-91.
6. Watson L, Margetts B, Howarth P, Dorward M, Thompson R, Little P. The association between diet and chronic obstructive pulmonary disease in subjects selected from general practice. *Eur Respir J* 2002;20:313-8.

7. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999;13:1109-14.
8. Xu X, Weiss ST, Bijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994;7:1056-61.
9. O'Connor GT, Sparrow D, Weiss ST. The role of allergy and non-specific airway hyperresponsiveness in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:225-52.
10. Sečen N. Prognostički faktori u planiranju tretmana bolesnika sa mikrocelularnim karcinomom bronha (doktorska disertacija). Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu; 1997.
11. Lomas DA, Silverman EK. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2001;2:20-6.
12. Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from disease, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: Harvards University Press; 1996.
13. Peto R, Lopez AD. The future worldwide health effects of current smoking patterns. In: Koop CE, Pearson CE, Schwarz MR, eds. *Critical issues in global health*. San Francisco: Jossey-Bass; 2001.
14. Stapleton JA. Cigarette smoking prevalence, cessation and relapse. *Stat Methods Med Res* 1998;7:187-203.
15. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD000146.
16. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of lung health study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:675-9.
17. Downs SH, et al. Accelerated decline in lung function in smoking women with airway obstruction: SAPALDIA cohort study. *Respir Res* 2005;6(1):45.
18. Hnizdo E, Sircar K, Yan T, Harber P, Fleming J, Glindermeyer HW. Limits of longitudinal decline for the interpretation of annual changes in FEV1 in individuals. *Occup Environ Med* 2007;64:701-7.
19. Mannino D, Homa D, Akinbami L, Ford E, Redd S. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance: United States, 1971–2000. *MMWR Surveill Summ* 2002;51:1-16.
20. Han MK, Postma D, Mannino DM, Giardino ND, Buist S, Curtis JL, et al. Gender and chronic obstructive pulmonary disease. Why it matters. *Am J Resp Crit Care Med* 2007;176:1179-84.
21. Hersh CP, DeMeo DL, Al-Ansari E, Carey VJ, Reilly JJ, Ginns LC, et al. Predictors of survival in severe, early onset COPD. *Chest* 2004;126(5):1443-51.
22. Burrows B, Earle RH. Course and prognosis of chronic obstructive lung disease: a prospective study of 200 patients. *N Engl J Med* 1969;280:397-404.
23. Kok-Jensen, A, Sorensen, E, Damsgaard, T. Prognosis in severe chronic obstructive pulmonary disease: relation to degree of obstruction, age and sex and electro cardiographic changes suggesting cor pulmonale. *Scand J Respir Dis* 1974;55:120-8.
24. Traver GA, Cline MG, Burrows B. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a 15-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:895-902.
25. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:14-20.
26. Kanner RE, Renzetti AD Jr, Stanish WM, et al. Predictors of survival in subjects with chronic airflow limitation. *Am J Med* 1983;74:249-55.
27. Hansen EF, Phanareth K, Laursen LC, et al. Reversible and irreversible airflow obstruction as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1267-71.
28. Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, et al. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet* 2000;356:1313-7.

Summary

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease is estimated to become the fifth leading cause of death worldwide by 2020. The mortality and morbidity from chronic obstructive pulmonary disease is getting higher and higher as a result of the epidemics in tobacco consumption all over the world, especially in developing countries. The study objectives were to determine the correlation between the smoking habits and mortality in the patients with chronic obstructive lung diseases, to evaluate the two-year and five-year survival depending on the smoking habits, to compare and correlate the smoking habits and a decrease in the lung function.

Material and Methods

This observational, retrospective-prospective study was carried out from 2001 to 2007 to monitor the two-year and five-year survival in respect to the smoking habits. During the study, both groups of smokers and non-smokers underwent spirometry, and

Key words: Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Smoking; Survival Rate; Mortality; Respiratory Function Tests; Statistics as Topic

Rad je primljen 6. IV 2011.

Prihvaćen za štampu 5. V 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:3-4:146-151.

the pulmonary function was measured at least once a year and the values were compared. The average values were calculated and compared between the two groups.

Results

The study revealed a statistically significant difference in the two-year and five-year survival in end-stage chronic obstructive pulmonary disease depending on the smoking habits. In addition, it pointed to a higher relative decrease in the pulmonary function in smokers suffering from very severe chronic obstructive pulmonary disease than in non-smokers and former smokers suffering from end-stage of this disease.

Discussion and Conclusion

According to this study, the progression to the end stage of this disease is faster in smokers suffering from chronic obstructive pulmonary disease than in the non-smokers and the former smokers who suffer from this disease.

Klinički centar, Niš
Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju¹
Medicinski fakultet, Niš²

Stručni članak
Professional article
UDK 616.37-002.1:577.12
DOI: 10.2298/MPNS1204152T

ULOGA I ZNAČAJ BIOHEMIJSKIH MARKERA U DIJAGNOZI ALKOHOLNOG AKUTNOG PANKREATITISA

THE ROLE AND IMPORTANCE OF BIOCHEMICAL MARKERS IN DIAGNOSIS OF ALCOHOLIC ACUTE PANCREATITIS

Snežana TEŠIĆ RAJKOVIĆ¹, Biljana RADOVANOVIĆ DINIĆ¹ i Tatjana JEVTIČIĆ STOIMENOV²

Sažetak – Cilj ove studije bio je ispitivanje uloge pojedinih biohemijskih parametara u definisanju etiologije akutnog pankreatitisa. Ispitivanje je obuhvatilo 21 bolesnika sa dijagnozom alkoholnog akutnog pankreatitisa. Analizom odgovarajućih biohemijskih parametara ustanovljeno je da kod bolesnika sa alkoholnim akutnim pankreatitisom postoji statistički značajna korelacija između vrednosti: amilaza i lipaza u serumu ($R=0,964674$; $p<0,001$), holesterola i triglicerida ($R=0,93789$; $p<0,001$), ukupnog i direktnog bilirubina ($R=0,857899$; $p<0,001$) i između aspartat aminotransferaze i alanin aminotransferaze ($R=0,824461$, $p<0,001$). Osim toga, postoji statistički značajna korelacija između vrednosti amilaza u serumu i amilaza u urinu ($R=0,582742$, $p<0,001$). Analizom navedenih biohemijskih markera ustanovili smo da su pojedini signifikantni za pravovremenu dijagnozu alkoholnog akutnog pankreatitisa. U inicijalnoj dijagnozi alkoholnog akutnog pankreatitisa značajnu senzitivnost, specifičnost i tačnost pokazali su nalazi: odnos lipaza/amilaza, odnos aspartat aminotransferaze/alanin aminotransferaze, vrednosti triglicerida, C-reaktivnog proteina i vrednosti srednjeg korpuskularnog volumena eritrocita. Pojedini biohemijski parametri mogu biti potencijalni prediktor alkoholnog akutnog pankreatitisa (odnos lipaza/amilaza >2 , veći odnos aspartat aminotransferaze/alanin aminotransferaze, povišeni trigliceridi i vrednosti srednjeg korpuskularnog volumena eritrocita).

Ključne reči: Alkoholni akutni pancreatitis; Biološki markeri; Dijagnoza; Amilaze; Lipaze; AST; ALT; Holesterol; Trigliceridi; Bilirubin

Uvod

Alkoholni akutni pankreatitis nastaje kod 10% alkoholičara, koji svakodnevno uzimaju više od 80 g alkohola. Smatra se da alkoholni pankreatitis nastaje kao posledica akutnog toksičnog delovanja alkohola na terenu hronično oštećenog pankreasa usled dugotrajnog uzimanja alkohola [1,2].

S obzirom na činjenicu da adekvatna evaluacija i konačni tretman akutnog pankreatitisa (AP) često zavisi od njegove etiologije, neophodno je istu pravovremeno dijagnostikovati. Brojne studije su pokušale da analizom laboratorijskih parametara koji se mogu rutinski raditi pomognu u određivanju etiologije pankreatitisa. Pojedine studije su dokazale da je u alkoholnom pankreatitisu nivo amilaza u serumu znatno niži nego u pankreatitisu druge etiologije [3–6]. Clavien i saradnici smatraju da će bolesnici koji su koristili alkohol i imaju akutni pankreatitis imati normalne vrednosti amilaza ako im simptomi dugo traju pre provere vrednosti amilaza ili ako su imali ranije AP [7]. Drugi autori ukazuju da je za dijagnozu alkoholnog pankreatitisa daleko korisnije određivanje vrednosti lipaza u serumu nego određivanje amilaza [8]. Za vrednosti od 600 IU/l većina studija pokazuje specifičnost preko 95% i senzitivnost 55–100% za dijagnozu AP [9].

Gumaste i saradnici su u svojoj studiji zaključili da odnos lipaze/amilaze > 2 može biti koristan za razlikovanje alkoholnog i nealkoholnog uzroka AP, uz visoku osetljivost (91%), specifičnost (78%) i pozitivnu prediktivnu vrednost (85%) [3]. Nakon analize odnosa lipaza/amilaza kod bolesnika sa AP poje-

dini autori su predložili da ovaj odnos preko 5 može ukazati na dijagnozu alkoholnog AP. Međutim, senzitivnost ovog odnosa je manja od 50% [10].

Postoje studije čiji su autori zaključili da odnos lipaza/amilaza može biti koristan u diferencijaciji uzroka AP u kombinaciji sa drugim laboratorijskim nalazima, kao što su aspartat aminotransferaza, alanin aminotransferaza, alkalna fosfataza i korpuskularni volumen eritrocita, u obliku sistema bodova [11,12].

Za etiološku dijagnozu AP važna je i vrednost srednjeg korpuskularnog volumena eritrocita (MCV) koja je značajno viša u alkoholnom pankreatitisu u odnosu na pankreatitise ostale etiologije [13].

Nespecifične analize kao C reaktivni protein (CRP) pored rane dijagnostike omogućavaju i ranu procenu težine bolesti i predviđanje nastanka teških komplikacija [14].

Cilj našeg istraživanja bio je da ukažemo na značaj pojedinih laboratorijskih parametara u određivanju etiologije AP.

Materijal i metode

Studijom je obuhvaćen 21 bolesnik. Svi bolesnici su u periodu 1.08.2009–1.03.2010. godine ispitivani i lečeni na Klinici za gastroenterologiju i hepatologiju ili Klinici za hirurgiju, Kliničkog centra u Nišu pod dijagnozom akutni alkoholni pankreatitis.

Svim ispitanicima uzeta je anamneza, pri čemu je dobijen podatak o zloupotrebi alkohola, urađen fizički pregled, ultrazvučni pregled trbuha i biohemijske analize: sedimentacija, krvna slika, C-reaktivni protein

Skraćenice

- AP – akutni pankreatitis
- AST – aspartat aminotransferaza
- ALT – alanin aminotransferaza
- CRP – C-reaktivni protein
- MCV – srednji korpuskularni volumen eritrocita
- ALP – alkalna fosfataza
- γGT – gama glutamil transpeptidaza
- ROC – Receiver Operating Characteristic Curve

(CRP), amilaze u serumu i urinu, lipaze u serumu, aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT), ukupni i direktni bilirubin, alkalna fosfataza (ALP), gama glutamil transpeptidaza (γGT), holesterol, trigliceridi, proteini, albumini i laktat dehidrogenaza u Centru za biohemiju Kliničkog centra u Nišu.

Za obradu dobijenih podataka korišćene su statističke metode: izračunavanje deskriptivnih statistika (srednja vrednost, standardna devijacija, maksimum, minimum), analiza varijanse i višestruko poređenje, korelaciona analiza, analiza pomoću Receiver Operating Characteristic Curve (ROC) krivih. Korišćen je statistički paket SPSS v13.0.

Rezultati

Svi bolesnici sa alkoholnim AP bili su muškarci starosti od 32 do 77 godina, prosečnog starosnog doba 53,90±12,45 godina. U **Tabeli 1** prikazane su vrednosti analiziranih biohemijskih parametara.

Tabela 1. Prikaz analiziranih biohemijskih parametara
Table 1. Overview of analysed biochemical parameters

Biohemijski markeri/Biochemical markers	Minimum Minimum	Maksimum Maximum	Srednja vrednost Mean value	Stand. dev. Stand. dev.	Ref. vred. Ref. values
Amilaze/Amylase	126	3 710	861,97	924,59	100
Amilaza(U) Amylase(U)	411	21 340	7 251,54	6 636,30	490
Lipaza/Lipase	52,30	9 900	2 194,19	3 766	67
AST	9	260	63,44	68,61	40
ALT	8,20	254	65,26	70,28	40
ALP	43	152,20	82,64	28,58	280
Trigliceridi Triglycerides	0,45	29	4,51	6,87	1,97

Za inicijalnu dijagnozu AP poslužila je analiza vrednosti amilaza i lipaza u serumu koje su kod svih ispitanika bile povišene. Odnos lipaza i amilaza bio je 2,15±1,61. Od ukupnog broja bolesnika sa alkoholnim AP 54,55% imalo je odnos lipaza/amilaza veći od 2.

Analizom odgovarajućih biohemijskih parametara ustanovljeno je da kod bolesnika sa alkoholnim AP postoji statistički značajna korelacija između vrednosti amilaza i lipaza u serumu (R=0,964674; p<0,001) (**Tabela 2**).

Značajna korelacija nađena je između vrednosti holesterola i triglicerida (R=0,93789; p<0,001), ukupnog i direktnog bilirubina (R=0,857899; p<0,001) i između AST i ALT (R=0,824461, p<0,001).

Osim toga, postoji statistički značajna korelacija između vrednosti amilaza u serumu i amilaza u urinu

Tabela 2. Korelacija amilaza i lipaza u serumu

Table 2. Correlation of serum amylase and serum lipase

Lipaza	
R	0,964674
Sig	0,00
N	11

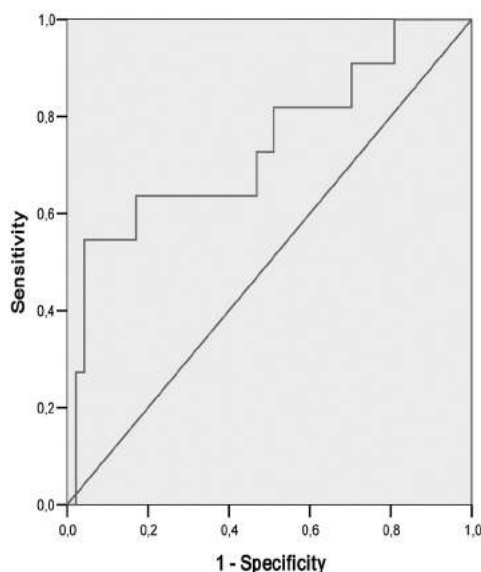
(R=0,582742, p<0,001). Analizom navedenih biohemijskih markera ustanovili smo da su pojedini signifikantni za pravovremenu dijagnozu alkoholnog AP.

Nije verifikovana statistički značajna korelacija između vrednosti gamaGT i ALP (p>0,05). Takođe, vrednosti C-reaktivnog proteina nisu bile u statistički značajnoj korelaciji sa brojem leukocita (p>0,05). Nije nađena statistički značajna korelacija između vremenskog perioda proteklog od pojave prvih simptoma do inicijalne analize amilaza odnosno, lipaza u serumu i njihovih vrednosti (p>0,05). U inicijalnoj dijagnozi alkoholnog AP značajnu senzitivnost, specifičnost i tačnost pokazali su nalazi: odnosa lipaza/amilaza, odnos AST/ALT, vrednosti triglicerida i CRP i vrednosti MCV.

Odnos lipaza/amilaza u dijagnostikovanju alkoholnog AP, za graničnu vrednost od 1,43, pokazao je senzitivnost 64%, specifičnost 83%, dok je dijagnostička tačnost ovog odnosa bila 79,31% (**Grafikon 1**).

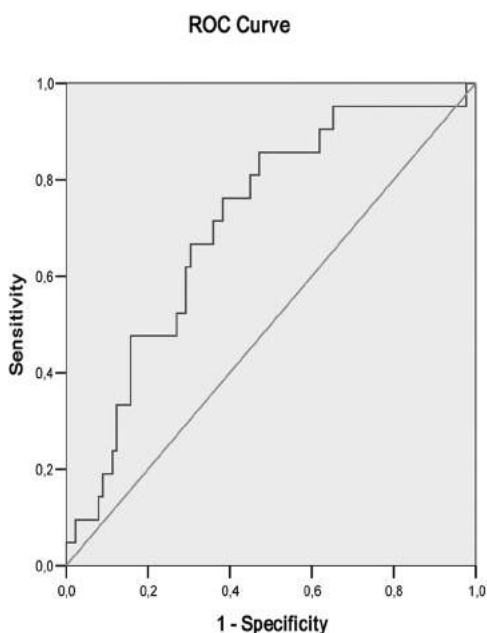
Odnos AST/ALT u dijagnostikovanju alkoholnog AP, za graničnu vrednost od 0,88, pokazao je senzitivnost 76%, specifičnost 61% i tačnost 63,64% (**Grafikon 2**).

ROC Curve



Grafikon 1. Odnos lipaza/amilaza kao dijagnostički marker alkoholnog pankreatitisa

Graph 1. Lipase/amylase ratio as diagnostic marker of alcoholic pancreatitis

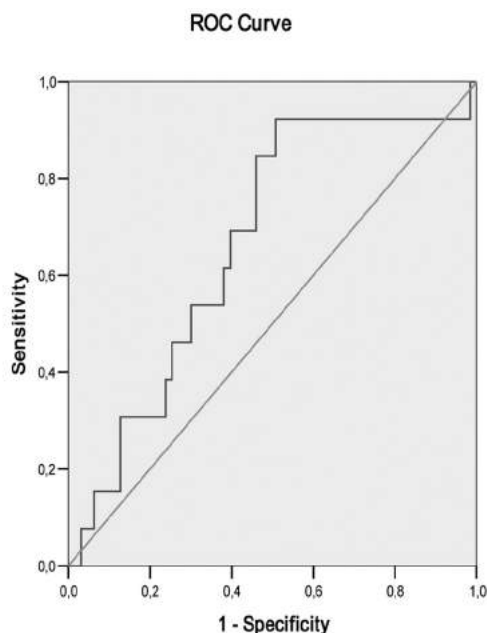


Grafikon 2. Odnos AST/ALT kao dijagnostički marker alkoholnog pankreatitisa

Graph 2. AST/ALT ratio as diagnostic marker of alcoholic pancreatitis

Trigliceridi kao dijagnostički parametar, za graničnu vrednost od 1,33, pokazali su senzitivnost i specifičnost 71% odnosno, 56%, dok je tačnost bila 58,59%.

U alkoholnom AP, CRP kao dijagnostički parametar za graničnu vrednost od 65,25, pokazao je senzitivnost 85%, specifičnost 54% i tačnost 59,21% (**Grafikon 3**).

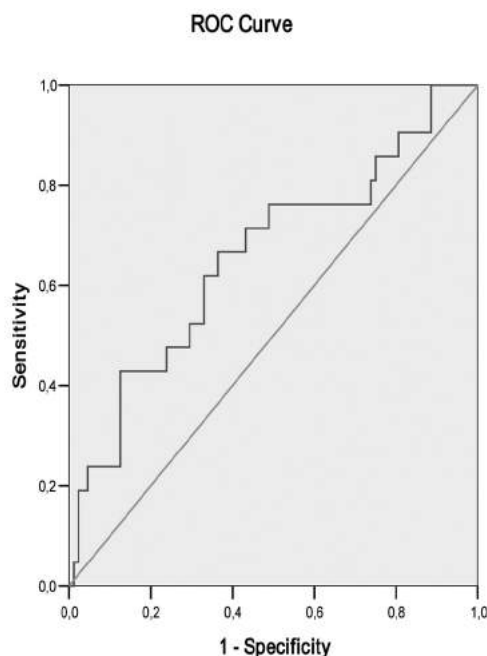


Grafikon 3. CRP kao dijagnostički marker alkoholnog pankreatitisa

Graph 3. CRP as diagnostic marker of alcoholic pancreatitis

MCV kao dijagnostički parametar u alkoholnom AP, za graničnu vrednost od 91,06 pokazao je senzi-

tivnost 62% i specifičnost 67%, uz dijagnostičku tačnost 66,06% (**Grafikon 4**).



Grafikon 4. MCV kao dijagnostički marker alkoholnog pankreatitisa

Graph 4. MCV as diagnostic marker of alcoholic pancreatitis

Diskusija

Inicijalna etiološka dijagnoza AP je od značaja za pravovremenu terapiju, adekvatnu evaluaciju i prevenciju recidiva. Identifikacija alkoholnog porekla epizode AP, značajna je zbog izbegavanja korišćenja nepotrebnih dijagnostičkih procedura. U tom smislu, dobro je poznato da su informacije dobijene od bolesnika ili rodbine retko tačne i upitnici razvijeni za procenu konzumiranja alkohola imaju nisku osetljivost i specifičnost (60–95% i 40–95%) [1,2]. U našoj studiji smo dijagnozu alkoholnog pankreatitisa postavljali pre svega na osnovu anamnestičkih i laboratorijskih podataka, ali tek po isključenju mogućnosti za postojanje drugih AP. Dnevni unos alkohola bio je veći od 80 g.

Idealan biohemijski marker u AP, koji bi omogućio tačnu dijagnozu, rano predviđanje toka bolesti i identifikovanje etiološkog faktora, ne postoji. Hiperamilazemija veća od tri puta u odnosu na referentnu vrednost ostaje najčešće primenjen dijagnostički marker, koji je kao test tehnički jednostavan, lako dostupan i finansijski isplativ [15]. Analizom dobijenih rezultata nismo verifikovali bolesnike sa alkoholnim AP i normalnim vrednostima amilaze u serumu, za razliku od drugih studija čiji su autori na osnovu dobijenih rezultata ustanovili da se alkoholom uzrokovani AP može često manifestovati bolom i povraćanjem uz normalne vrednosti amilaze u serumu. Prosečna vrednost serumskih amilaza kod naše grupe bolesnika bila je oko 8 puta veća u odnosu na referentne vrednosti (100 U/L).

Za razliku od serumskih amilaza, koncentracija lipaza u serumu raste u roku 4–8 sati od početka simptoma, dostiže vrh za 24 h i ostaje povišena tokom 1–2 nedelje od početka simptoma [16]. Serumski lipaza je bolji dijagnostički marker u odnosu na serumske amilaze zbog veće osetljivosti i specifičnosti [17]. Prosečna vrednost serumskih lipaza kod naše grupe bolesnika bila je oko 33 puta veća u odnosu na referentne vrednosti (67 U/L). Ovi rezultati su bili u skladu sa nalazima drugih studija čiji autori ukazuju da je za dijagnozu alkoholnog pankreatitisa daleko korisnije određivanje vrednosti lipaza u serumu nego određivanje amilaza [8].

Neki istraživači preporučuju simultano merenje serumske amilaze i lipaze, pri prijemu bolesnika sa akutnim bolom u trbuhu, dok drugi nalaze da dijagnostička tačnost lipaze u serumu nije povećana merenjem i serumskih amilaza [18,19]. U našoj studiji, u svim slučajevima sa normalnim nalazom lipaza u serumu, značajno su bile povišene amilaze bilo u serumu ili u urinu. Uprkos poznatoj većoj specifičnosti lipaza, njihovo ispitivanje se ne primenjuje rutinski i one su određivane kod 11 (52,38%) bolesnika. U ovoj studiji su u svojoj studiji ispitivali aktivnost lipaze kod 59% bolesnika [20].

U studiji Tennera i Steinberga samo je kod bolesnika sa alkoholnim AP odnos lipaze/amilaza bio veći od 5 (specifičnost od 100%, mada uz nisku osetljivost od 31%) [4]. Lipaza/amilaza indeks izračunavan je tako što su dobijene vrednosti lipaza i amilaza, najpre podeljene sa njihovim referentnim vrednostima [3]. Prosečna vrednost odnosa lipaze/amilaze u našoj grupi alkoholnih pankreatitisa bila je veća od 2. Ovaj odnos se pokazao kao dobar dijagnostički pokazatelj za alkoholni AP, sa senzitivnošću 64%, specifičnošću 83% i tačnošću 79,31%, pri graničnoj vrednosti od 1,43. Više studija je potvrdilo značaj ovog odnosa [4,21,22].

Međutim, pojedine studije su pokazale da odnos lipaza/amilaza ima nisku osetljivost i/ili specifičnost i da nije koristan u diferencijaciji uzroka AP [5,6,10,23, 24]. Gumaste i saradnici zaključuju da uprkos tome što odnos lipaza/amilaza nije zlatni standard u diferencijaciji uzroka AP, odnos lipaza/amilaza <2 ukazuje na malu verovatnoću da se radi o alkoholnom AP; lipaza/amilaza > 3 čini više verovatnim alkohol kao uzrok AP i odnos između 2 i 3 će biti u rasponu nespecificnosti [21]. Objašnjenje za češće prisustvo odnosa lipaza/amilaza > 3 u alkoholnom AP, nego u bilijarnom ili drugim AP, u nama dostupnoj literaturi ne postoji. Pretpostavlja se da fibroza i smanjenje acinusnog tkiva, koji nastaju zbog hroničnog oštećenja pankreasa uzrokovanog alkoholom mogu biti patofiziološki mehanizmi koji u većoj meri pogađaju sintezu amilaza nego lipaza [24]. To

se može bolje videti tokom epizoda eskalacije hroničnog pankreatitisa i objasniti zašto je u nekim studijama, odnos lipaza/amilaza > 3 češći kod bolesnika sa alkoholnim AP nego sa bilijarnim ili drugim. Značajna oštećenja i redukcija funkcije egzokrinog pankreasa, uzrokovanog dugogodišnjim uzimanjem alkohola, mogu objasniti samo diskretna povećanja vrednosti amilaza i lipaza kod nekih bolesnika sa alkoholnim AP [25].

Postoje studije čiji su autori zaključili da odnos lipaza/amilaza može biti koristan u diferencijaciji uzroka AP u kombinaciji sa drugim laboratorijskim nalazima, kao što su AST, ALT, ALP, γ GT i MCV u obliku sistema bodova [12].

Naši rezultati su pokazali da odnos AST/ALT iznad određenih vrednosti, može ukazati na alkoholnu etiologiju akutnog pankreatitisa. Veći odnos AST/ALT ukazuje na verovatnoću da je alkohol uzrok abnormalnosti jetrinih enzima. Smatra se da je taj poremećaj delom posledica deficita vitamina B₆ (piridoksina) kod hroničnih alkoholičara. Ovaj odnos u našem istraživanju pokazao je senzitivnost 76%, specifičnost 61% i tačnost 63,64%. Dobijeni nalazi su u skladu sa nalazima drugih studija [26].

Analizom dobijenih laboratorijskih parametara ustanovili smo da kod bolesnika sa alkoholnim AP postoji statistički značajno veća vrednost triglicerida u odnosu na bolesnike drugih etioloških grupa. Dobijeni podaci su u skladu sa poznatim efektima alkohola na metabolizam triglicerida, odnosno sa nalazima da je alkohol jedan od uzročnika hiperlipidemije [27].

Određeni biohemijski parametri, kao što su γ GT i MCV, razmatrani su u identifikaciji alkoholne etiologije AP [5]. Međutim, pokazalo se da ovi parametri nisu korisni u razlikovanju alkoholnog od ostalih AP. MCV kao dijagnostički parametar kod alkoholnih pankreatitisa, za graničnu vrednost 91,06, pokazao je senzitivnost 62%, specifičnost 67% i tačnost 66,06%. Dobijeni rezultati su u skladu sa nalazima drugih autora [5,28].

Zaključak

Nijedan biohemijski test ne može da posluži kao jedinstven kriterijum za postavljanje dijagnoze akutnog pankreatitisa, već samo kao dopuna kliničkim informacijama, zajedno sa vizuelnim dijagnostičkim metodama. Međutim, pojedini biohemijski parametri mogu biti potencijalni prediktor alkoholnog akutnog pankreatitisa (odnos lipaza/amilaza >2, odnos aspartat aminotransferaza/alanin aminotransferaza, povišeni trigliceridi i vrednosti srednjeg korpuskularnog volumena eritrocita).

Literatura

1. Moore RD, Bone LR, Geller G, Mamon JA, Stokes EJ, Levine DM. Prevalence, detection and treatment of alcoholism in hospitalized patients. *JAMA* 1989;261:403-7.
2. O'Connor PG, Schottenfeld RS. Patients with alcohol problems. *N Engl J Med* 1998;338:592-602.
3. Gumaste V, Dave P, Weissman D, Messer J. Lipase/amylase ratio: a new index that distinguishes acute episodes of alcoholic from nonalcoholic acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1991;101:1361-6.
4. Tenner S, Steinberg W. The admission serum lipase: amylase ratio differentiates alcoholic from nonalcoholic acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1755-8.
5. Jaakkola M, Sillanaukee P, Lof K, Koivula T, Nordback I. Blood tests for detection of alcoholic cause of acute pancreatitis. *Lancet* 1994;343:1328-9.
6. Pezzilli R, Billi P, Barakat B, Miglio F. Lipase-amylase ratio does not determine the etiology of acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 1998;26:34-8.
7. Clavien PA, Robert J, Meyer P, et al. Acute pancreatitis and normoamylasemia. Not an uncommon combination. *Ann Surg* 1989;210:614-20.
8. Gumaste V, Dave P, Sereny G. Serum lipase: a better test to diagnose acute alcoholic pancreatitis. *Am J Med* 1992;92:239-42.
9. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1309-18.
10. King L, Seelig C, Ranney J. The lipase to amylase ratio in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995;90:67-9.
11. Kazmierczak SC, Catrou PG, Van Lente F. Enzymatic markers of gallstone-induced pancreatitis identified by ROC curve analysis, discriminant analysis, logistic regression, likelihood ratios, and information theory. *Clin Chem* 1995;41:523-31.
12. Stimac D, Lenac T, Marusic Z. The scoring system for early differentiation of the etiology of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:209-11.
13. Stimac D, Rubinec M, Lenac T, et al. Biochemical parameters in the early differentiation of the etiology of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2355-9.
14. Jokić R, Milošević P. Akutni pankreatitis kod dece. *Med Pregl* 2012;65(1-2):69-71.
15. Al-Bahrani AZ, Ammori BJ. Clinical laboratory assessment of acute pancreatitis. *Clin Chim Acta* 2005;362:26-48.
16. Munoz A, Katerndahl DA. Diagnosis and management of acute pancreatitis. *Am Fam Physician* 2000;62:164-74.
17. Keim V, Teich N, Fiedler F, et al. A comparison of lipase and amylase in the diagnosis of acute pancreatitis in patients with abdominal pain. *Pancreas* 1998;16:45-9.
18. Frank B, Gottlieb K. Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? A case series and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1999;94:463-9.
19. Treacy J, Williams A, Bais R, et al. Evaluation of amylase and lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. *ANZ J Surg* 2001;71:577-82.
20. Uomo G, Pezzilli R, Gabbriellini A, et al. Diagnostic assessment and outcome of acute pancreatitis in Italy: results of a prospective multicentre study ProInf-AISP. *Dig Liver Dis* 2007;39:829-37.
21. Gumaste VV. Lipase/amylase ratio: a review. *Pancreas* 1995;10:210-2.
22. Moster SG, Herbstman D, Kniaz JL, et al. Use of lipase: amylase ratio (ratio) in distinguishing alcoholic vs. gallstone causes of acute pancreatitis [abstract]. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1536.
23. Laurent-Puig P, Boutron A, Briantais M, et al. Lipase/amylase ratio in pancreatitis: an etiologic index? *Gastroenterology* 1992;103:353-4.
24. Ansari E, Talenti DA, Scopelliti JA, et al. Serum lipase and amylase ratio in acute alcoholic and nonalcoholic pancreatitis by using Dupont ACA discrete clinical analyzer. *Dig Dis Sci* 1996;41:1823-7.
25. Pacheco RC, Nishioka SA, Oliveira LCM. Validity of amylasemia and lipasemia in the differential diagnosis between chronic pancreatitis acute/agudizada and other causes of acute abdominal pain. *Arq Gastroenterol* 2003;40:233-8.
26. Bell H, Tallaksen CM, Try K, Haug E. Carbohydrate-deficient transferrin and other markers of high alcohol consumption: a study of 502 patients admitted consecutively to a medical department. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18:1103-8.
27. Feinman L, Lieber CS. Ethanol and lipid metabolism. *Am J Clin Nutr* 1999;70(5):791-2.
28. Jordanov P, Angov R, Grigorov G, et al. Clinical laboratory criteria for comparative evaluation of patients suffering from acute pancreatitis. *Jugosl Med Biochem* 2006;25(1):27-31.

Summary

Introduction

Alcoholic acute pancreatitis occurs in 10% of alcoholics, who take more than 80g alcohol daily. Different biochemical markers are used to diagnose acute pancreatitis, and some of them may help in establishing etiology of acute pancreatitis.

Material and Methods

This study is a prospective review of 21 patients. All patients were hospitalized at the Department for Gastroenterology and Hepatology or at the Department for Surgery of the Clinical Centre of Niš in the period from August 1st 2009 to March 1st 2010 with diagnosis of acute alcoholic pancreatitis. Detailed anamnesis, clinical examination, biochemical analyses and ultrasonography of the upper abdomen were done in all patients. All patients provided data on alcohol abuse.

Results

The analysis of the corresponding biochemical parameters revealed a statistically significant correlation between the following

values: serum amylase and serum lipase ($R=0.964674$; $p<0.001$), cholesterol and triglycerides ($R=0.93789$; $p<0.001$), total and direct bilirubin ($R=0.857899$; $p<0.001$) and between aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase ($R=0.824461$, $p<0.001$) in patients with alcoholic acute pancreatitis. In addition, there was a statistically significant correlation between the values of serum amylase and urinary amylase ($R=0.582742$, $p<0.001$).

Discussion

The analysis of biochemical markers showed that some of them were significant for beforehand diagnosis of alcoholic acute pancreatitis, which is in accordance with other studies.

Conclusion

Some biochemical parameters can be potential predictors of alcoholic acute pancreatitis (lipase/amylase ratio >2 , greater ratio of aspartate aminotransferase/ alanine aminotransferase, enhanced triglycerides and values of mean corpuscular volume.

Key words: Alcoholic Pancreatitis; Biological Markers; Diagnosis; Amylases; Lipase; Aspartate Aminotransferases; Alanine Transaminase; Cholesterol; Triglycerides; Bilirubin

Rad je primljen 27. I 2011.

Prihvaćen za štampu 18. VII 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:3-4:152-157.

Klinički centar Niš
Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

Stručni članak
Professional article
UDK 616.8-008.11:615.8
DOI: 10.2298/MPNS1204158M

FUNKCIONALNI OPORAVAK PACIJENATA SA HEMIPAREZOM POSLE CEREBROVASKULARNOG INSULTA RAZLIČITE ETIOLOGIJE

FUNCTIONAL RECOVERY OF POST STROKE PATIENTS WITH HEMIPARESIS AFTER STROKE OF DIFFERENT AETIOLOGY

Milan MANDIĆ

Sažetak – Cilj medicinske rehabilitacije je popravljavanje narušenih funkcija organizma kod pacijenata posle cerebrovaskularnog insulta. Cilj rada bio je da analizira funkcionalni oporavak 30 pacijenata posle cerebrovaskularnog insulta. Prospektivnom kohortnom studijom obuhvaćeno je 30 pacijenata koji su praćeni tri meseca. Studija je sprovedena od 1. marta 2009. do 30. juna 2009. godine, na Klinici za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju u Nišu. Funkcionalni status određivan je pri prijemu na rehabilitaciju i tri meseca posle otpusta sa Klinike. Za procenu funkcionalnog statusa pacijenata korišćen je Bartelov indeks i izračunavan prosečan skor Bartelovog indeksa. Etiologija cerebrovaskularnog insulta utvrđena je magnetnom nuklearnom rezonancijom. Izračunavane su srednje vrednosti, standardna devijacija i Studentov t-test. U studiji je učestvovalo 30 pacijenata (20 muškaraca i 10 žena). Prosečna starost pacijenata iznosila je 58,93±6,86 godina. Levostranu hemiparezu imalo je 23 (77%) pacijenta, (16 muškarca i 7 žena). Desnostranu hemiparezu imalo je 7 (23%) pacijenata (4 muškarca i 3 žene). Pri prijemu na Kliniku, 14 (47%) pacijenata nije bilo pokretno, 10 (33%) moglo je da se kreće uz tuđu pomoć, a 6 (20%) je bilo samostalno. Samostalno je moglo da brine o sebi samo 4 pacijenta (13%), a bez tuđe pomoći nije moglo 26 (87%). Prosečan skor Bartelovog indeksa kod svih pacijenata pri prijemu iznosio je 57, a tri meseca posle otpusta sa Klinike, prosečna vrednost skora Bartelovog indeksa iznosila je 79. Utvrđena razlika je statistički značajna ($p < 0,01$). Kod svih pacijenata došlo je do porasta skora Bartelovog indeksa, odnosno do funkcionalnog oporavka. Na završetku studije 57% pacijenata moglo je da se kreće samostalno. Rezultati rada potvrđuju značaj rane rehabilitacije u oporavku pacijenata posle cerebrovaskularnog insulta.

Ključne reči: Moždani udar + rehabilitacija; Pareza; Funkcionalni oporavak; Procena onesposobljenosti; Magnetna rezonanca; Muško; Žensko; Srednjih godina

Uvod

Veliki porast obolelih od cerebrovaskularnih bolesti (CVB) posebno u nerazvijenim i zemljama u razvoju, obeležio je kraj XX i početak XXI veka [1]. Moždani udar, šlog ili cerebrovaskularni insult (CVI), treći je uzrok umiranja muškaraca i žena u svetu, posle malignih bolesti i ishemijske bolesti srca [2]. U Srbiji je prvi uzrok umiranja žena i drugi uzrok umiranja muškaraca, posle akutnog infarkta miokarda (AIM) [3].

Opisana su dva osnovna tipa moždanog udara i to: ishemijski i hemoragijski. Tromboza, tromboembolija i hipoperfuzija su tipovi ishemijskog a intracerebralna i subarahnoidalna hemoragija su tipovi hemoragijskog moždanog udara [4].

Cerebrovaskularni insult je praćen invaliditetom pacijenata, a procenjuje se da 25–30% pacijenata ostaje trajno hendikepirano i ima potrebu za tuđom pomoći i negom [4].

Jedan od ciljeva medicinske rehabilitacije je da primenom određenih terapijskih procedura dovede do oporavka narušenih funkcija organizma zbog CVI [5, 6]. Najveći značaj ima rana medicinska rehabilitacija i specijalizovana nega koje bi trebalo da se sprovedu u stacionarnim zdravstvenim ustanovama, uz uključivanje tima lekara različitih specijalnosti [8].

Određivanje Bartelovog indeksa (BI) na početku rane rehabilitacije pokazalo se izuzetno korisnim, jer je inicijalna vrednost BI dobar pokazatelj funkcionalnog

oporavka pacijenta koji se može očekivati kroz šest meseci od obolevanja [8].

Kwakkell i saradnici preporučuju da BI najranije treba određivati petog dana od moždanog udara. Nako i saradnici smatraju da vrednost BI tri nedelje posle doživljenog moždanog udara može pouzdanije da ukaže na stepen funkcionalnog oporavka koji se može očekivati šest meseci posle moždanog udara [8].

U ranom periodu oporavka posle CVI, tokom prva tri meseca rehabilitacije, približno 90% narušenih motoričkih funkcija se oporavi [5,6]. Posle brzog oporavka u ovom ranom periodu, pojavljuje se izvestan zastoj u oporavku, koga neki autori nazivaju platoon. Oporavak motoričke funkcije se praktično završava u toku šest meseci posle CVI [8–12].

Zato se u stručnoj, medicinskoj literaturi može naći mnogo preporuka o neophodnosti ranog početka rehabilitacije pacijenata koji su doživeli CVI, odnosno, odmah po stabilizaciji njihovog zdravstvenog stanja [8–15]. Naglašava se i potreba da medicinska rehabilitacija bude sprovedena u kontinuitetu u stacionarnoj medicinskoj ustanovi, a po potrebi trajanje rehabilitacionog tretmana se produžava [16].

Cilj rada bio je da analizira funkcionalni oporavak kod 30 pacijenata sa hemiparezom kao posledicom CVI.

Materijal i metode

Primenjena je prospektivna kohortna studija kojom je obuhvaćeno 30 pacijenata sa teritorije grada Niša,

Skraćenice

- CVI – cerebrovaskularni insult
- CVB – cerebrovaskularne bolesti
- AIM – akutni infarkt miokarda
- BI – Bartelov indeks

starosti od 40 do 69 godina. Studija je sprovedena od 1. marta 2009. do 30. juna 2009. godine na Klinici za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju u Nišu. Kriterijumi za uključivanje pacijenata u ovu studiju bili su: prvi moždani udar u životu, starost preko 40 godina, lečeni u jedinici intenzivne nege na Klinici za neurologiju, primljeni na rehabilitaciju u stacionarnu zdravstvenu ustanovu (Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju), Kliničkog centra u Nišu.

Etiloška dijagnoza CVI postavljena je na osnovu nalaza nuklearne magnetne rezonancije (NMR).

Za procenu funkcionalnog statusa korišćen je Bartelov indeks. BI svakodnevne aktivnosti je direktna mera onih aktivnosti koje pacijent može da izvede i na osnovu njega se ocenjuje koliko ograničenje, odnosno poremećaj funkcije, postoji [10]. Ovaj indeks obuhvata 10 kategorija: hranjenje, lična higijena, kupanje, oblačenje, kontrola pražnjenja mokraćne bešike, kontrola pražnjenja debelog creva, kretanje od invalidskih kolica do kreveta i obrnuto, penjanje i silaženje niz stepenice, odlazak u toalet, hod po ravnom (ili ako ne može da hoda korišćenje invalidskih kolica), penjanje i silaženje niz stepenice.

Svako pitanje se posebno bode u zavisnosti od toga da li je pacijent samostalan u vršenju određene radnje ili mu je potrebna pomoć drugog lica. Bodovanje je od 0 (najlošiji skor) do 100 (najbolji skor). Nivoi nesposobnosti prema BI skoru su: 0–24 – potpuna nesposobnost; 25–49 – značajna; 50–74 srednja; 75–90 – blaga; 91–99 – minimalna [10].

Funkcionalni status i BI skor određivani su dva puta i to pri prijemu na Kliniku za rehabilitaciju i tri meseca posle otpusta sa Klinike.

Od statističkih parametara izračunavane su srednje vrednosti, standardna devijacija (SD), prosečan skor Bartelovog indeksa i Studentov t-test. Statistička obrada podataka izvršena je u kompjuterskom programu *Microsoft Excell*.

Rezultati

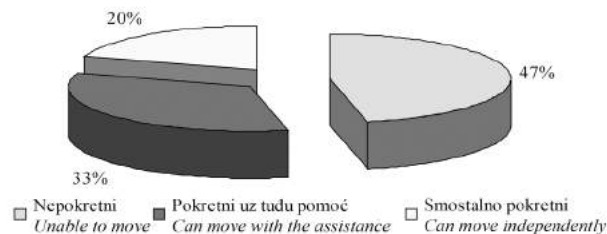
Ukupno je učestvovalo 30 pacijenata (20 muškaraca (66,7%) i 10 (33,3%) žena). Prosečna starost pacijenata

Tabela 1. Osnovne karakteristike pacijenata
Table 1. Basic characteristics of the patients

Uzrasna grupa <i>Age group</i>	Broj/Procenat <i>Number/Percentage</i>
40–49	4 (10%)
50–59	11 (27,5%)
60–69	15 (37,5%)
Muškarci/ <i>Men</i>	20 (66,7%)
Žene/ <i>Women</i>	10 (33,3%)
Levostrana hemipareza/ <i>Left side hemiparesis</i>	77%
Desnostrana hemipareza/ <i>Right side hemiparesis</i>	23%
Tromboembolija/ <i>Thromboembolia</i>	92%
Hemoragija/ <i>Hemorrhage</i>	8%

iznosila je 58,93 godina i (SD) = 6,86. Muškaraca je bilo duplo više od žena (66,7% vs 33,3%). Utvrđena razlika je statistički značajna (p<0,001).

Levostranu hemiparezu imalo je 23 (77%) pacijenata (16 muškaraca i 7 žena). Desnostranu hemiparezu imalo je 7 (23%) pacijenata (4 muškaraca i 3 žene). U **Tabeli 1** prikazane su osnovne karakteristike pacijenata.



Grafikon 1. Distribucija pacijenata u odnosu na pokretljivost pri prijemu na Kliniku za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

Graph 1. Distribution of the patients according to the mobility at the admission to the Department for Physical Medicine and Rehabilitation in Niš

Tabela 2. Vrednosti Bartelovog indeksa kod pacijenata na prijemu na Kliniku za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju i tri meseca posle CVI
Table 2. Barthel Index scores in patients on admission to the Department for Physical Medicine and Rehabilitation in Niš and three months after stroke

BI skor pri prijemu <i>Initial BI score</i>	BI skor tri meseca posle CVI <i>BI score three months after CVI</i>	Razlika <i>Difference</i>
50	80	+30
45	70	+25
30	75	+45
35	70	+45
65	80	+25
60	90	+30
35	50	+25
80	90	+10
45	70	+25
65	80	+25
70	90	+20
70	90	+20
65	80	+25
85	90	+5
45	70	+25
30	60	+30
35	65	+25
65	70	+25
100	100	0
85	90	+5
65	80	+15
70	90	+20
70	100	+30
35	70	+35
45	80	+35
40	85	+45
55	90	+45
50	80	+50
65	80	+25
55	85	+30
57	79	

Prema prikazanim podacima u **Tabeli 1**, najveći broj pacijenata, više od jedne trećine, bio je iz dobne grupe od 60 do 69 godina. Najmanje pacijenata bilo je iz dobne grupe od 40 do 49 godina, samo 10%. Dve trećine pacijenata imalo je levostranu hemiparezu, a jedna trećina pacijenata desnostranu hemiparezu. Tromboembolija kao uzrok nastanka CVI utvrđena je kod 92% pacijenata, a hemoragija kod 8% (**Tabela 1**).

Na kružnom **Grafikonu 1** prikazana je distribucija pacijenata u odnosu na njihovu pokretljivost, pri prijemu na Kliniku za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju.

Pri prijemu na Kliniku za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, od ukupnog broja pacijenta, 14 (47%) nije bilo pokretno, 10 (33%) moglo je da se kreće uz tuđu pomoć, a 6 (20%) pacijenta moglo je samostalno da se kreće.

Samostalno je moglo da brine o sebi (hranjenje, oblačenje, kupanje, odlazak u toalet...) samo 4 (12%) pacijenta, a bez tuđe pomoći nije moglo 26 (88%).

U **Tabeli 2** prikazane su vrednosti BI skora pri prijemu na Kliniku i posle tri meseca od CVI.

Vrednosti BI skora pri prijemu kretale su se od 30 do 100, a prosečan BI skor kod svih pacijenata pri prijemu na Kliniku bio je 57.

Tri meseca posle otpusta sa rehabilitacije kod svih pacijenata došlo je do porasta BI skora u odnosu na vrednosti BI pri prijemu na Kliniku. Vrednost BI skora kretala se od 50 do 100. Prosečna vrednost BI skora iznosila je 79. Utvrđena razlika je statistički značajna ($p < 0,01$).

Uočava se da je veći porast BI skora bio kod pacijenata koji su imali manji BI skor pri prijemu na Kliniku, a manji kod pacijenata koji su imali veći BI skor pri prijemu.

Samo jedan pacijent imao je vrednost BI skora 100 pri prijemu i tri meseca posle otpusta sa Klinike za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju.

Diskusija

Cerebrovaskularni insult značajno narušava funkcionalno stanje organizma i dovodi pacijenta u stanje manje ili veće invalidnosti [9]. U svakodnevnom radu oporavak pacijenata posle CVI prati se kroz standardne neurološke preglede [3–9], a najveća pažnja poklanja se oporavku motoričkih funkcija, što je opravdano s obzirom na učestalost njihovih oštećenja i značaj njihovog oporavka [10].

Prema prikazanim rezultatima u ovom radu, među pacijentima muškarci su bili dva puta zastupljeni nego žene (66,7 vs 33,3%). Lavados i saradnici naveli su da je među pacijentima sa CVI, 56% bilo muškaraca i 44% žena [15]. U Brazilu je bilo među pacijentima sa CVI 60% muškaraca i 40% žena [15]. Stopa incidencije za CVI za 19% viša je kod muškaraca nego kod žena [16,17].

Od CVI obolevaju u prvom redu starije osobe, mada se 28% od ukupnog broja CVI javlja kod mlađih od 65 godina [2]. Starost je značajan faktor rizika za nastanak CVI, a stopa incidencije za CVI udvostručuje se za svaku deceniju posle 55. godine [2].

U ovoj studiji prosečna starost pacijenata iznosila je $58,93 \pm 6,86$ godina, a više od jedne trećine pacijena-

ta imalo je između 60 i 69 godina. U studiji u Čileu, prosečna starost pacijenata sa CVI, prema Lavadosu i saradnicima, iznosila je 68,4 godine [15]. Prema podacima koje navodi De Oliviera i saradnici, u Brazilu je prosečna starost pacijenata iznosila 47,9 [16].

U studiji prevalencije moždanog udara iz 2010. godine u Italiji, kojom je bilo obihvaćeno 6 903 osobe, a 102 je doživelo CVI, prosečna starost pacijenata iznosila je 72,12 godine [18]. Nakao i saradnici navode da je u Japanu prosečna starost pacijenata sa CVI bila 73 godine [8].

U ovoj studiji 92% pacijenata imalo je ishemijski moždani udar, a 8% hemoragiju. U dostupnoj medicinskoj literaturi navodi se da značajno veći broj pacijenata ima ishemijski moždani udar a manji hemoragiju. U studiji u Italiji, D'Allesandro i saradnici navode da je 85% pacijenata imalo ishemijski moždani udar, a 15% hemoragiju [18]. U Čileu je 77% pacijenata imalo ishemijski moždani udar a 23% hemoragiju [15]. U Brazilu je 75% pacijenata imalo ishemijski CVI, desnostranu hemiparezu 60% [16].

Prema podacima iz literature osnovni BI skor manji od 40 udružen je sa lošijom prognozom za funkcionalni oporavak posle CVI [6–8,16]. U ovom istraživanju pri prijemu na rehabilitaciju 20% pacijenata imalo je BI skor manji od 40. Tri meseca posle otpusta sa Klinike nije bilo pacijenata koji su imali BI skor manji od 40.

Prema rezultatima Grangera i saradnika od 117 pacijenata koji su doživeli moždani udar a imali su BI 0–40%, šest meseci posle obolevanja, 70% od ukupnog broja je umrlo [19]. Prema istim ovim autorima, 94% pacijenata od ukupno 206 sa BI skorom 81–100 resocijalizovalo se u periodu od 6 meseci od moždanog udara.

Vrednosti BI skora od 61 i više, ukazuju na dobru prognozu za funkcionalni oporavak [8–11]. Pacijenti koji su imali BI skor ≥ 60 po završenoj rehabilitaciji imali su bolji funkcionalni oporavak, bili su aktivniji i u kući i van, bili su više socijalizovani i zadovoljniji životom, od pacijenata kod kojih je BI bio ≤ 60 [8].

Na prijemu, BI skor veći do 61 imalo je 13 pacijenata (43,3%). Svima se BI skor povećao tri meseca posle otpusta, ali je porast bio manji ili isti kao kod pacijenata koji su na prijemu imali BI skor manji od 40.

Nakao i saradnici navode da su na prijemu pacijenti posle moždanog udara imali prosečan BI $42,5 \pm 37,4$, na otpustu $57,9 \pm 38,8$, a šest meseci od moždanog udara $67,3 \pm 37,2$. Svi pacijenti su značajno povećali BI u periodu 1–6 meseci od obolevanja [8].

Prema ovim istraživačima, pacijenti koji su imali $BI \leq 40$ i nisu imali promene u smislu poboljšanja aktivnosti dnevnog života na otpustu, po završenoj rehabilitaciji, nisu imali značajna poboljšanja ni šest meseci posle obolevanja. Pacijenti koji su na otpustu imali $BI \geq 60$ bili su delimično samostalni u obavljanju aktivnosti dnevnog života [8].

Prognoza je nedovoljno precizna kod pacijenata koji imaju BI skor od 41 do 60 [6–8,20]. Nakao i saradnici smatraju da dve trećine pacijenata sa $BI \leq 40$ mogu da budu samostalni u obavljanju aktivnosti dnevnog života, šest meseci od moždanog udara.

U ovoj studiji 36,7% pacijenata imalo je BI skor od 41–60. Tri meseca posle otpusta i kod njih je zabeleženo povećanje BI skora.

Prema prikazanim rezultatima u ovom istraživanju BI skor 100 imao je samo jedan pacijent. Ovaj skor znači da pacijent može samostalno da jede, da održava ličnu higijenu, da hoda, da se oblači, kupa itd., ali to ne znači da on može potpuno samostalno da obavlja sve dnevne aktivnosti kao što su spremanje hrane, čišćenje stana, odlazak na posao i sl. U ranom periodu oporavka bez obzira na visok BI skor, pacijentima je potrebna tuđa pomoć [7,8].

Prema podacima iz literature 50–70% pacijenata posle CVI ostane sposobno da hoda, 20–30% ostaje trajno teže hendikepirano [21,22]. Prema rezultatima iz ove studije, od ukupnog broja pacijenta, 52% nije bilo pokretno a 48% je moglo da se kreće, uz tuđu pomoć ili samostalno, pri prijemu na rehabilitaciju na Klinici. Tri meseca posle otpusta sa rehabilitacije, još 9 pacijenata moglo je samostalno da se kreće, što je ukupno 17 (57%).

Prema rezultatima ovog istraživanja pacijenti sa levostranim hemiparezama imali su bolji oporavak funkcije samozbrinjavanja nego pacijenti sa desnostranim hemiparezama. Tomašević i saradnici prikazali su slične rezultate [21].

Zaključak

Kod svih pacijenata postignut je porast skora Bartelovog indeksa što ukazuje na njihov bolji funkcionalni status posle sprovedene rane medicinske rehabilitacije na Klinici. Na završetku studije 57% pacijenata moglo je da se kreće samostalno. Pacijenti koji su imali levostrane lezije imali su bolje samozbrinjavanje od pacijenata sa desnostranim lezijama. Pokretljivost i hod bili su bolji kod pacijenata sa levostranim lezijama na početku rehabilitacije. Na završetku rehabilitacije pacijentima sa desnostranim lezijama i dalje je bila potrebna tuđa pomoć. Rezultati prikazani u ovom radu ističu značaj rane rehabilitacije za postizanje dobrog oporavka u prvom redu narušenih motoričkih funkcija.

Literatura

1. Antić I, Petrović B, Rančić N. Stres kao faktor rizika u nastanku moždanog udara. *Med Pregl* 2011;64(3-4):161-7.
2. Kollen B, Kwakkel G, Lindeman E. Functional recovery after stroke: a review of current developments in stroke rehabilitation research. *Rev Recent Clin Trials* 2006;1:75-80.
3. Republički registar za akutni koronarni sindrom. Beograd: Institut za javno zdravlje „Dr Milan Jovanović Batut“; 2007.
4. Arbutina M. Kvalitet života nakon moždanog udara (doktorska disertacija) Banjaluka: Univerzitet u Banjaluci; Medicinski fakultet; 2000.
5. Paris T. Stroke rehabilitation. *Northeast Florida Med* 2007; 58(2):26-9.
6. Dobkin B. Rehabilitation after stroke. *N Engl J Med*. 2005; 352:1677-84.
7. Kwakkel G, Veerbeek MJ, Harmeling-van der Wel BC, van Wegen E, Kollen BJ. Diagnostic accuracy of the barthel index for measuring activities of daily living outcome after ischemic hemispheric stroke. Does early poststroke timing of assessment matter? *Stroke*. 2011;42:342-6.
8. Nakao S, Takata S, Uemura H, Kashihara M, Osawa T, Komatsu K, et al. Relationships between Barthel Index scores during the acute phase of rehabilitation and subsequent ADL in stroke patients. *J Med Invest*. 2010;57:81-8.
9. Mojica JA, Nario AR, Cipriano VA, De la Cruz B. How much functional recovery is there in post-stroke patients? *Med Filipina*. Available from: <http://www.digilib.asti.dost.gov.ph/gsc/>
10. Mahoney FL, Banhel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Maryland State Med J* 1965;14:61.
11. Gagnon D, Nadeau S, Tam V. Ideal timing to transfer from an acute care hospital to an interdisciplinary inpatient rehabilitation program following a stroke: an exploratory study. *BMC Health Serv Res*. 2006;26(3):151.
12. Tangeman PT, Banaitis DA, Williams AK: Rehabilitation of chronic stroke patients: changes in functional performance, *Arch Phys Med Rehabil* 1990;71(11):876-80.
13. Davidoff GN, Kerck O, Ring H, Solzi P. Acute stroke patients: long-term effects of rehabilitation and maintenance of gains. *Arch Phys Med Rehabil* 1991;72:869-73.
14. Granger CV, Hamilton BB, Gresham GE, Kramer AA. Stroke rehabilitation outcomes study: part I. general description. *Arch Phys Med Rehabil* 1989;69(7):506-9.
15. Gordon FG, Gulanic MC, Costa FC, Fletcher G, Franklin AB, Roth JE, et al. Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on clinical cardiology. *Stroke* 2004;109: 2031-41.
16. Lavados MP, Sacks C, Prina L, Escobar A, Tossi C, Araya F, et al. Incidence, case-fatality rate, and prognosis of ischemic stroke subtypes in a predominantly Hispanic-Mestizo population in Iquique, Chile: a community-based incidence study. *Lancet Neurol* 2007;6: 140-8.
17. de Oliveira R, Cacho WEA, Borges G. Post-stroke motor and functional evaluations: a clinical correlation using Fugl-Meyer assessment scale, Berg balance scale and Barthel index. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2006;64(3b):731-5.
18. Mayo NE. Long-term consequences of stroke: epidemiology and recovery. *State Art Rev* 1993;7:1-26.
19. D'Alesandro G, Gallo F, Vitalian A, Del Col P, Gorraz F, De Cristofaro R, et al. Prevalence of stroke and stroke-related disability in Valle D'Aosta in Italy. *Neurol Sci*. 2010;31:137-41.
20. Turtzo CL, Louise D. McCullough. Sex differences in stroke. *Cerebrovasc Dis* 2008;26(5):462-74.
21. Tomašević S, Bursać D, Naumović N, Filipović D. Procena funkcionalne sposobnosti bolesnika nakon moždanog udara. *Med Danas* 2004;3(1-2):140-4.
22. Tomašević S, Filipović D, Hajdu L, Naumović N. Značaj primene dinamometrije u toku medicinske rehabilitacije bolesnika nakon moždanog udara. *Med Pregl* 2003;56(11-12):507-10.

Summary

Introduction

Medical rehabilitation focuses on improvement of functional recovery in post stroke patients. The aim of the work was to analyze functional recovery in a cohort of post stroke patients with hemiparesis three months after stroke.

Material and Methods

A prospective, cohort study included 30 patients from the city of Niš aged 40 to 69. The study was conducted at the Department of Physical Medicine and Rehabilitation in Niš from March 1 to June 30, 2009. The aetiology of stroke was determined by the nuclear magnetic resonance. The average values, standard deviation, and *t*-test were calculated.

Results

Of the total sample of 30 patients, 23 (77%, 16 men and 7 women) had left hemiparesis and 7 (23%, 4 men and 3 women) had right hemiparesis. The average age of the patients was $58.93 \pm$

Key words: Stroke + rehabilitation; Paresis; Recovery of Function; Disability Evaluation; Magnetic Resonance Imaging; Male; Female; Middle Aged

6.86. Fourteen (47%) patients were not able to move, 10 (33%) patients could move when they were assisted by someone and only 6 (20%) patients could move independently. Twenty-six (88%) patients were not able to take care of themselves without assistance and 4 (13%) patients could take care of themselves. The average Barthel Index score on admission to the Department of Physical Medicine and Rehabilitation was 57 and 3 months after discharge it was 79; the determined difference was statistically significant ($p < 0.01$). At the end of the study, 57% of all the patients could walk without assistance.

Conclusion

These results suggest that disabled post stroke patients may attain significant functional improvements in response to early rehabilitation as well as to prolonged rehabilitation therapy.

Rad je primljen 23. III 2010.

Prihvaćen za štampu 15. IX 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:3-4:158-162.

PRIKAZI SLUČAJEVA CASE REPORTS

Faculty of Medicine, Novi Sad
Dentistry Clinic of Vojvodina

Prikaz slučaja
Case report
UDK 616.314-089.28:572.77.087
DOI: 10.2298/MPNS1204163S

COMPUTERIZED CEPHALOMETRIC EVALUATION OF CHANGES FOLLOWING TREATMENT WITH COMPLETE DENTURES

*KOMPJUTERIZOVANA RENDGENKRANIOMETRIJSKA EVALUACIJA PROMENA NAKON TERAPIJE
TOTALNIM PROTEZAMA*

Ljiljana STRAJNIĆ and Branka MIŠKOVIĆ

Summary – The aim of this study was to provide longitudinal evaluation of the changes after complete dentures therapy and the rate of residual ridge resorption through a six-year period of denture wearing. The authors presented the case of a 76-year-old patient, edentulous for twelve years, wearing complete dentures for six years, with the eugnat jaw relationship. Cephalometric radiograph was carried out in the process of new complete denture production, while the evaluation was carried out after six years. Cephalometric analysis was performed by using "Dr. Ceph" computer software (FYI Technologies, GA, USA). After six years, the reduction of anterior total facial height was 5.5 mm and the anterior lower facial height was 5.5 mm, the vertical residual ridge reduction of the maxilla was 1.4 mm and the reduction of the mandible was 3mm. The study confirms the reliability and advantages of cephalometric analyses and reveals their application possibilities in prosthetic diagnostics and therapy, as well as in evaluation of rehabilitative results in edentulous patients and longitudinal analysis of changes on the orofacial complex tissues and intemaxillary relationships.

Key words: Mouth, Edentulous; Vertical Dimension; Denture, Complete; Cephalometry; Radiographic Image Interpretation, Computer-Assisted; Treatment Outcome; Alveolar Bone Loss

Introduction

Changes of the hard and soft tissues of the face and jaw complex following the loss of teeth and support provided by the natural occlusion lead to drastic changes in the vertical dimension of the lower face. Cephalometry is used to measure the vertical dimension of occlusion (VDO) after tooth loss [1-8], the position of the anterior prosthetic denture [9-10], and the orientation of the occlusal plane [11]. It also enables determination of the original vertical dimension in regard to parts of the craniofacial skeleton, which have remained unchanged after tooth loss. Apart from that, cephalometry is used to analyze changes taking place in different periods of time, and it represents a dynamic aspect of this method in evaluation of the success rate of rehabilitation of edentulous patients, longitudinal analysis of changes of orofacial complex tissues, and of the interjaw relationships [10-22]. Residual ridge resorption is a chronic and continuous process of bone remodeling. Resorption of alveolar residual ridges is associated with the lack of mechanical stimuli, excessive burden from dentures, inadequate diet, disorders of calcium and phosphorus metabolism, genetic predisposition to bone tissue resorption, cortical bone loss due to mechanical trauma and so on [23].

The aim of this paper was to present a longitudinal analysis of changes in the tissues of the orofacial complex and interjaw relationships using computeri-

zed cephalometry in an edentulous patient six years following the treatment with complete dentures.

Case Report

A 76-year-old female patient, edentulous for 12 years, eugnathic, without systemic diseases which may have affected the bone status (osteopenia, osteoporosis), without hereditary or acquired abnormalities in the maxillofacial region, neuromuscular disorders or psychiatric diseases, visited the Dentistry Clinic of Vojvodina 6 years after the treatment with complete dentures and required treatment and new complete dentures.

Cephalometric radiographs were made during the process of denture construction and after 6 years, at the Dentistry Clinic of Vojvodina, using ORTHOCEPH (Siemens, Germany). The images were made at 65-80 kV, 20mA, and 1-1,5s of irradiation. The Orthoceph® apparatus has a cephalostat attachment to standardize the patient's positioning. The radiographs were scanned using EPSON Expression 1600 Professional (Seiko Epson Corporation, Japan) and converted into the digital images appropriate for computer processing. The cephalometric analysis was performed using "Dr. Ceph" computer software (FYI Technologies, GA, USA), version 9.7 (**Figure 1**). Complete denture construction was done using a semi-adjustable arcon type articulator Teleoptic Žiroskopi 1333 (Teleoptik, Serbia). Ivostar and gna-

Abbreviations

- VDO – vertical dimension of occlusion
- N – nasion
- Me – menton
- ANS – anterior nasal spine
- S – sella
- Go – gonion
- PNS – posterior nasal spine
- IS – incisal edge
- MP – mandibular plane
- mx – maxillary alveolar ridge
- PP – palatal plane
- md – mandibular alveolar ridge



Fig. 1. Cephalometric analysis of the edentulous patient's parameters after therapy

Slika 1. Rendgenkranometrijska analiza parametara kod bezubog pacijenta nakon terapije

thostar three-layer teeth were used (Ivoclar Vivadent AG, Liechtenstein). The upper and lower right central incisors were marked with lead foil over the vestibular and oral surface for radiography.

The following skeletal cephalometric parameters were examined (Figure 2):

- The total anterior facial height (N-Me, Jarabak)
- the linear distance between points nasion (N) and menton (Me), (Figure 2, line 1);
- The posterior total face height (S-Go, Jarabak) - the linear distance between sella (S) and gonion (Go) points (Figure 2, line 4);
- The anterior upper face height (N-ANS, Hasund)
- the linear distance between points N and perpendicular projection of the anterior nasal spine (ANS) to the plane N-Me (Figure 2, line 2);
- The anterior lower face height (ANS-Me, Hasund)
- the linear distance between perpendicular projection point of the anterior nasal spine (ANS) to the N-Me plane and Me point (Figure 2, line 3);
- The posterior upper face height (S-PNS, Broadbent) – the linear distance between the S point and the posterior nasal spine (PNS), perpendicularly to SN plane, (Figure 2, line 5);
- The posterior lower face height (PNS-MP, Broadbent) – the linear distance between the PNS and the MP plane, perpendicularly to the mandibular plane (MP) (Figure 2, line 6);
- The anterior upper dentoalveolar height (IS-ANS, Tallgren) - the vertical linear distance between point anterior nasal spine and the tip of the maxillary incisal edge (IS), perpendicularly to PP plane (Figure 2, line 7);



Fig. 2. The examined linear cephalometric parameters

Slika 2. Ispitivani linearni rendgenkranometrijski parametri

- The anterior lower dentoalveolar height (IS-MP, Tallgren) - the vertical linear distance between the tip of the IS and plane MP, perpendicularly to plane MP (Figure 2, line 8);
- The upper residual alveolar ridge height (mx-PP, Tallgren) – the vertical linear distance between the

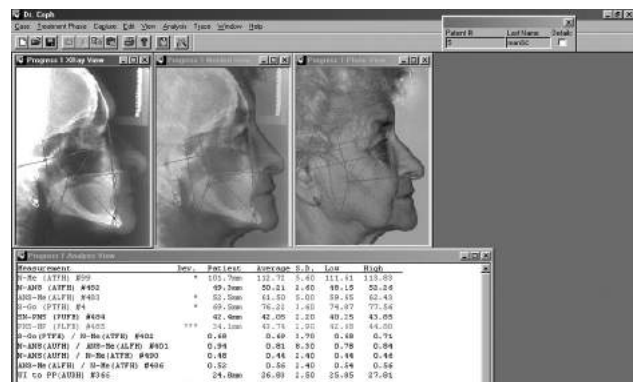


Fig. 3. Cephalometric analysis of the edentulous patient's parameters after 6 years and superimposition of cephalometric analysis with a digital image of the patient

Slika 3. Rendgenkranometrijska analiza parametara kod bezubog pacijenta šest godina nakon terapije i superponiranje rendgenkranometrijskih analiza sa digitalnom fotografijom pacijenta

lowest point of the maxillary alveolar ridge (mx) and the PP plane, perpendicularly to the palatal plane (PP); (**Figure 2, line 9**);

- The lower residual alveolar ridge height (md-MP, Tallgren) – the vertical linear distance between the highest point of the mandibular alveolar ridge (md) and MP plane, perpendicularly to MP plane; (**Figure 2, line 10**) [1].

The vertical craniofacial characteristics were analyzed using four proportions of the following linear parameters: the relationship between the posterior and anterior total height (S-Go: N-Me, Jarabak), between the anterior upper and lower facial heights (N-ANS : ANS-Me, Hasund), between the anterior upper and anterior total facial height (N-ANS : N-Me, Wylie-Johnson), and between the anterior lower and anterior total facial height (ANS-Me : N-Me, Wylie-Johnson) [1].

Table 1 shows the composition of the values of vertical craniofacial parameters between the first measurement and six years later.

Table 1. Comparison of the craniofacial parameters

Tabela 1. Komparacija vrednosti kraniofacijalnih parametara

Craniofacial parameters Kraniofacijalni parametri	First measurement Prvo merenje	Measurement after 6 years Merenje posle 6 godina	Differences between the 1 st and 2 nd measurement/Razlike između prvog i drugog merenja
N-Me	106.8 mm	101.7 mm	-5.5 mm
N-ANS	48 mm	48 mm	0 mm
ANS-Me	58 mm	52.5 mm	-5.5 mm
S-Go	73 mm	69.5 mm	-3.5 mm
S-PNS	42 mm	42 mm	0 mm
PNS-MP	38.9 mm	34.1 mm	-4.8 mm
S-Go:N-Me	69%	68%	-1%
N-ANS:ANS-Me	84%	94%	+10%
N-ANS:N-Me	46%	48%	+2%
ANS-Me:N-Me	54%	52%	-2%
Is-PP	27 mm	24.8 mm	-2.2 mm
is-MP	32.2 mm	29.5 mm	-2.7 mm
mx-PP	15.5 mm	14.1 mm	-1.4 mm
md-MP	19.3 mm	16.3 mm	-3 mm

"Dr. Ceph" computer software was used for the cephalometric analysis of digital profile radiographs (**Figure 3**) and comparison of graphical presentation

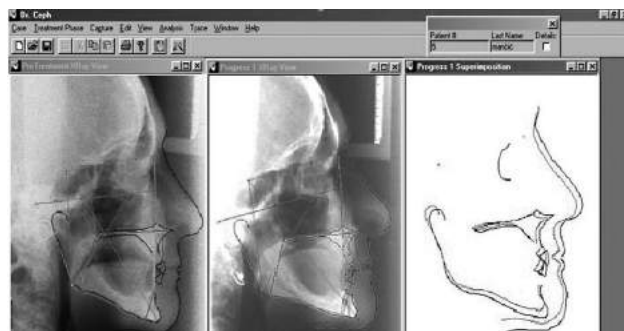


Fig. 4. Comparative analysis of cephalometric radiographs of the edentulous patient after therapy and six years later

Slika 4. Grafička uporedna analiza crteža telerendgenograma bezubog pacijenta neposredno nakon terapije i šest godina kasnije

immediately after the treatment and 6 years later (**Figure 4**). The visual analysis clearly showed the character, severity and direction of vertical craniofacial dimensions of viscerocranium bones in regard to the neurocranium after six years. The comparison of cephalometric images showed an apparent, distinctive, forward and upward mandibular rotation as a result of changes of the occlusal vertical dimension.

Discussion

Changes in the vertical dimension of occlusion mostly involve the anterior total facial height and the anterior lower face height. They are a consequence of the expected alveolar residual ridge resorption of the lower jaw, but also of abrasion of the acrylic teeth. The measured vertical resorption of the lower alveolar ridge was higher than the vertical resorption of the maxillary ridge. The dimension related changes in the upper facial regions did not differ after six years, namely the anterior upper facial height and the posterior upper facial height remained the same. Based on the results of the so-called anterior facial height index, which was over 84%, a facial disproportion reflected in the "reduced bite" was observed after six years. The indicators of vertical facial harmony pointed to a disturbed facial harmony. Current methods using "Dr. Ceph" software (FYI Technologies, GA, USA) provide precise, favorable and clear images of the craniofacial complex, as well as permanent archive footage and analysis, thus bringing a new quality in the evaluation of changes after treatment with complete dentures. This program is fast and easy to use with all its technical features, but the physician himself is a significant factor in the success, provided that he is familiar with the software and its techniques. Foreign literature review revealed longitudinal studies on changes of VDO and alveolar residual ridge resorption in edentulous patients by analyzing various cephalometric parameters in different periods of observation, so the comparison of results is very difficult. Many studies were carried out using different methodologies and sample sizes, different parameters, linear or angular, mostly one or two parameters.

Many cephalometric points were marked differently, while many patients were edentulous over a different period of time. Cephalometric analyses were performed using standard methods or various computer programs. All authors agree that there are differences between the reduction in the upper and lower jaws. The reduction in the mandibular ridge height proved to be greater in all studies. Significant differences in results were obtained depending on the period in which observation period of the vertical reduction was evaluated – immediately after tooth extraction and therapy with immediate dentures, or several years of edentulous status before management with complete dentures. Tallgren and associates studied the vertical linear reduction of alveolar residual ridges in edentulous patients two years after immediate denture placement. The average vertical reduction of the maxillary ridge was 2.64 mm, and 4.60 mm of the

mandibular ridge. They also found significantly reduced values for the anterior facial height of 5.73 mm [20]. Unger and associates analyzed linear vertical reduction of edentulous mandibular ridge 5 years after management and found a mandibular ridge reduction of 1.06 mm, while 20 years later it was 2.21 mm [19]. Douglas and associates analyzed the linear vertical reduction in edentulous patients after 20 years (13.5 years on average). The vertical mandibular ridge reduction was 1.8 mm. The average height of the maxillary ridge has not changed (16.5 mm). However, the anterior total height was significantly lower – 3.8 mm [18]. Five years after treating a patient with the complete upper denture and partial lower dentures, Üctaşlı and associates established that the vertical reduction of the upper alveolar ridge was by 1.03 mm lower (15.63 mm) than immediately after the treatment (16.65 mm) [17]. Having evaluated the changes in the maxillary-mandibular relationship in the edentulous patients who had been wearing complete dentures for 10 years on average, Yalçın and associates found significantly different values. By analyzing the anterior lower face height, they established a difference of 5.6 mm [15]. The linear reduction of the anterior part of the alveolar ridge was 1.18 mm on average, whereas it was 2.41 mm after five years in the edentulous patients, as shown by Kovačević and associates in their study. In the study by Knežević-Zlatarić and associates, the patients edentulous for 5

years presented with a linear reduction of the anterior alveolar upper ridge of 1.4 mm, and of 2.5 mm of the lower ridge on average. If resorption causes an increase in vertical dimension of occlusion by 5 mm or more, a diagnostic therapeutic prosthesis is recommended, with gradual increase of VDO and maximal freedom of mandibular movements [16,24,25].

Conclusions

Changes in the vertical dimension of occlusion mostly involve the anterior total facial height and the anterior lower face height. They are a consequence of the expected alveolar residual ridge resorption of the upper and lower jaw and of abrasion of the acrylic teeth. The measured vertical resorption of the lower alveolar ridge was higher than the vertical resorption of the maxillary ridge. Changes in the upper facial region were insignificant. This study has confirmed the reliability and value of cephalometric analysis and pointed to its possibilities in prosthetic diagnosis and therapy. It also proved valuable in rehabilitation of edentulous patients and longitudinal analysis of tissue changes of the orofacial complex and interjaw relationships. Computerized cephalometry is a "smart service" which has revolutionized the dental profession providing precision and sophistication in clinical work.

References

1. Strajnić Lj. Rendgenkranometrijska evaluacija vertikalne dimenzije okluzije u terapiji bezubih pacijenata: longitudinalna studija (doktorska disertacija). Beograd: Stomatološki fakultet; 2006.
2. Strajnić Lj, Stanišić-Sinobad D, Marković D, Stojanović Lj. Cephalometric indicator of the vertical dimension of occlusion. *Coll Antropol.* 2008;32(2):535-41.
3. Tavano KTA, Seraidarian PI, de Oliveira DD, Jansen WC. Determination of vertical dimension of occlusion in dentate patients by cephalometric analysis – pilot study. *Gerodontology* 2011. doi: 10.1111/j.1741-2358.2011.00469.x.
4. Orthlieb JD, Laurent M, Laplanche O. Cephalometric estimation of vertical dimension of occlusion. *J Oral Rehabil.* 2000; 27(9):802-7.
5. Emad B, Abd El-S, Osama AB, Magdy MB. A comparison between conventionally and cephalometrically determined vertical dimension of occlusion for completely edentulous patients. *Ain Shams Dent J.* 2002;1:81-5.
6. Strajnić Lj. Komparacija vertikalne dimenzije okluzije bezubih i ispitanika sa prirodnim zubikom. *Stomatol Glas Srb.* 2004;51:7-11.
7. Brzoza D, Barrera N, Contasti G, Hernández A. Predicting vertical dimension with cephalograms for edentulous patients. *Gerodontology* 2005;22(2):98-103.
8. Sierpńska T, Golebiewska M, Kuc J, Lapuc M. The influence of the occlusal vertical dimension on masticatory muscle activities and hyoid bone position in complete denture wearers. *Adv Med Sci* 2009;54(1):104-8.
9. Bassi F, Rizzatti A, Schierano G, Preti G. Evaluation of the utility of cephalometric parameters in constructing complete denture. Part II: placement of anterior teeth. *J Oral Rehabil.* 2001;28(4):349-53.
10. Strajnić Lj. Određivanje položaja prednjih zuba kod mobilnih zubnih nadoknada. *Med Pregl.* 2002;55(11-12):490-4.
11. Bassi F, Deregibus V, Previgliano P, Bracco P, Preti G. Evaluation of the utility of cephalometric parameters in constructing complete denture. Part I: placement of posterior teeth. *J Oral Rehabil.* 2001;28(3):234-8.
12. Kovačić I, Čelebić A, Knezović-Zlatarić D, Stipetić J, Papić M. Influence of body mass index and the time of edentulousness on the residual alveolar ridge resorption in complete denture wearers. *Coll Antropol.* 2003;27:2:69-74.
13. Knezović-Zlatarić D, Čelebić A, Kovačić I, Mikelić-Vitasović B. Linear vertical jaw resorption potential in elderly complete denture wearers: a five-year follow-up study. *Coll Antropol.* 2008;32(3):907-12.
14. Kovačić I, Čelebić A, Knezović-Zlatarić D, Petričević N, Buković D, Bitanga P, et al. Decreasing of Residual Alveolar Ridge Height in Complete Denture Wearers. A Five Year Follow up Study. *Coll Antropol.* 2010;34(3):1051-6.
15. Yalçın Ç, İlken K, Şenay C, Pinar Ş. Cephalometric evaluation of maxillomandibular relationships in patients wearing complete dentures: a pilot study. *Angle Orthod.* 2005;75(5):821-5.
16. Ciftçi Y, Kocadereli I, Canay S, Senyilmaz P. Cephalometric evaluation of maxillomandibular relationships in patients wearing complete dentures: a pilot study. *Angle Orthod.* 2005;75(5):821-5.
17. Üctaşlı S, Hasanreisioğlu IH. Cephalometric evaluation of maxillary complete, mandibular fixed-removable partial prosthesis: a 5-year longitudinal study. *J Oral Rehabil.* 1997;24:164-9.
18. Douglass JB, Meader L, Kaplan A, Ellinger CW. Cephalometric evaluation of the changes in patients wearing complete dentures: a 20-year study. *J Prosthet Dent.* 1993;69:270-5.

19. Unger JW, Ellinger CW, Gunsolley JC. An analysis of the relationship between mandibular alveolar bone loss and a low Frankfort- mandibular plane angle. J Prosthet Dent. 1991;66:4:513-6.

20. Tallgren A, Lang RB, Miller LR. Longitudinal study of soft tissue profile changes in patients receiving immediate complete dentures. J Prosthodont Dent. 1991;4(1):9-16.

21. Tallgren A. The continuing reduction of the residual alveolar ridges in complete denture wearers: a mixed-longitudinal study covering 25 years. J Prosthodont Dent. 2003;89(5):427-35.

22. Tuncay OC, Thomson S, Abadi B, Ellinger CH. Cephalometric evaluation of the changes in patients wearing complete dentures: a ten-year longitudinal study. J Prosthet Dent. 1984;52(2):169-80.

23. Stanišić-Sinobad D. Osnovi gnatologije. Beograd: Beogradsko mašinsko-grafičko preduzeće; 2001.

24. Sofou AM, Diakoyianni-Mordohai I, Emmanouel I, Markovitsi H, Pissiotis AL. Using cephalometry to evaluate maxillo-mandibular relationships in complete denture construction. Int J Prosthodont. 1993;6(6):540-5.

25. Mays KA. Reestablishing occlusal vertical dimension using a diagnostic treatment prosthesis in the edentulous patient: a clinical report. J Prosthodont. 2003;12:30-6.

Sažetak

Uvod

Promene koje se dešavaju na tvrdim i mekim tkivima lica i viličnog kompleksa nakon gubitka zuba i gubitka potpore, koju predstavlja prirodna okluzija, dovode do drastičnih promena u vertikalnoj dimenziji donjeg dela lica. Cilj ovog rada bio je prikaz longitudinalne analize promena na tkivima orofacijalnog kompleksa i međuviličnih odnosa kod bezubog pacijenta, šest godina nakon terapije totalnim protezama primenom kompjuterizovane rendgenkranometrije.

Prikaz slučaja

Pacijentkinja stara 76 godina, bezuba dvanaest godina, eugnatog odnosa vilica, šest godina rehabilitovana gornjom i donjom totalnom protezom. Telerendgenski snimci načinjeni su u procesu izrade novih totalnih proteza i nakon šestogodišnjeg perioda.

Ključne reči: *Bezubost; Vertikalna dimenzija okluzije; Totalne zubne proteze; Kranimetrija; Kompjutersko interpretiranje radiografskih snimaka; Ishod tretmana; Resorpcija alveolarnog grebena*

Analizirano je deset linearnih skeletnih parametara i četiri proporcije linearnih parametara. U okviru studije korišćen je kompjuterski rendgen-kranometrijski program „DrCeph” (FYI Technologies, GA, USA). Nekon šestogodišnjeg perioda redukcija prednje totalne visine lica bila je 5,5 mm a redukcija donje visine lica bila je 5,5 mm. Visina gornjeg rezidualnog alveolarnog grebena smanjena je 1,4 mm a donjeg za 3 mm.

Zaključak

Istraživanje je potvrdilo pouzdanost i vrednost rendgen-kranometrijskih analiza i ukazalo na mogućnosti njihovog korišćenja u protetskoj dijagnostici i terapiji, kao i za evaluaciju uspeha u rehabilitaciji bezubih pacijenata i longitudinalne analize promena na tkivima orofacijalnog kompleksa i međuviličnih odnosa.

Rad je primljen 13. VI 2011.

Prihvaćen za štampu 17. VI 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:3-4:163-167.

Zavod za javno zdravlje Sremska Mitrovica¹
 Medicinski fakultet Novi Sad²

Prikaz slučaja
Case report
 UDK 615.371.06
 DOI: 10.2298/MPNS1204168M

NEŽELJENE REAKCIJE POSLE IMUNIZACIJE – PRIKAZ SLUČAJEVA

ADVERSE EVENTS DUE TO THE IMMUNIZATION – CASE REPORT

Snežana MEDIĆ¹ i Vladimir PETROVIĆ¹

Sažetak – Prikazivanjem serije neželjenih reakcija posle vakcinacije kod više članova iste porodice, vakcinisanih u različito vreme, različitim vakcinama, prikazane su neke stručne dileme o prirodi opisanih neželjenih događaja posle vakcinacije. U periodu 2007-2010. godine, stručnom timu za trajne kontraindikacije za Sremski okrug, prijavljene su neželjene reakcije posle vakcinacije obaveznom vakcinama kod troje dece iz iste porodice. Iako su ove reakcije bile različite po svojoj prirodi i težini ipak su zahtevale hospitalizaciju. Osim familijarne pripadnosti, zajedničko za svu decu jeste postojanje atopijskih bolesti u ličnoj i porodičnoj anamnezi. U sklopu ispitivanja neželjenih reakcija, rađena su alergološko imunološka ispitivanja. Zahvaljujući dobroj saradnji izabranog lekara, stručnog tima za trajne kontraindikacije, lekara kliničara i alergologa, dvoje od troje ove dece su kompletirala vakcinalnu seriju u optimalnom vremenu. Uzimajući u obzir značaj vakcinacije za lični i kolektivni imunitet, nužno je sagledavanje prirode i težine neželjene reakcije kroz multidisciplinarni i timski rad na svim nivoima zdravstvene zaštite.

Cljučne reči: Neželjene reakcije posle imunizacije; Atopijske bolesti; Vakcine; Imunitet

Uvod

Iako imunizaciju prati određeni broj neželjenih reakcija, većina ovih reakcija su očekivane i ne ostavljaju trajne posledice po zdravlje. Mali broj neželjenih reakcija posle vakcinacije su teže i zahtevaju hospitalizaciju. Pojava komplikacija posle prirodne infekcije je 1 000 do 10 000 puta češća nego pojava komplikacija nakon vakcinacije protiv te bolesti. Zbog toga je vakcinacija i dalje prioritarna preventivna mera. Zakonom je predviđeno obavezno prijavljivanje neželjenih reakcija posle imunizacije nadležnom stručnom timu za trajne kontraindikacije pri Zavodu za javno zdravlje i Agenciji za lekove i medicinska sredstva [1]. Pasivan nadzor značajna je komponenta programa imunizacije, posebno kada su u pitanju nove vakcine [2]. Ponekad se, i pored opsežnog istraživanja, ne može pouzdano utvrditi uzrok neželjene reakcije. Prikazivanjem neželjenih događaja posle vakcinacije kod više članova iste porodice prikazane su neke stručne dileme o prirodi i etiologiji datih događaja. Opisane neželjene reakcije posle vakcinacije su registrovane u zvaničnom registru neželjenih reakcija posle vakcinacije za Sremski okrug u periodu od juna 2007. godine do marta 2010. godine.

Slučaj 1

Odojče ženskog pola, staro pet meseci, redovno vakcinisano, primilo je drugu dozu: vakcina protiv difterije, tetanusa i pertusisa (DTP), oralne polio vakcine (OPV), vakcine protiv infekcije izazvane *Hamophilusom influenzae B* (HiB) i vakcine protiv hepatitisa B (Hep B). Vakcine je primilo u jutarnjim satima, u nadležnoj zdravstvenoj stanici. Pedijatar je izvršio pregled pre vakcinacije i ustanovio da nema kontraindikaciju za vakcinaciju. Istog dana, u večernjim satima, dolazi do skoka telesne temperature (40 °C aksilarno), koja ne pada i pored primene antipiretika. Trećeg dana, zbog

visoke temperature, pospanosti i lošeg opšteg stanja, dete se hospitalizuje u Institutu za zaštitu dece i omladine (IZZDiO) Novi Sad. Prema otpusnom pismu, na prijemu je konstatovana upala srednjeg uva i ždrele i bronhopneumonija, te je uvedena odgovarajuća terapija. U toku hospitalizacije pojavljuje se sitna makulopapulozna osipa, koja se petog dana povlači, paralelno s promenom antibiotika. Dete je otpušteno u dobrom opštem stanju sa otpusnim dijagnozama: *Otitis media acuta lat. sin; Bronhitis obstruens, Rhinotonsillopharyngitis ac., Exanthema toxoalergicum* (mogući uzroci ospe: infekcija, alergija na lek, ili alergija na vakcinu). *St. post vaccinam DTP, OPV, HiB*, sa preporukom za alergološko testiranje, koje je urađeno nakon dva meseca. Kožni prik testovi na DTP, OPV, HiB bili su negativni.

Test blastne transformacije limfocita (TBTL) bio je negativan na DTP, vakcinu protiv difterije i tetanusa (DT) i vakcinu protiv tetanusa (TT) kao i na inkriminirani antibiotik, ali pozitivan na HiB vakcinu. Zaključak alergologa: *Reactio post vaccinam. Allergia medicamentosa, Allergia nutritiva* (jaja).

Suspektna kasna preosetljivost na HiB vakcinu, sa preporukom da dete može da primi DTP/OPV, Hep B (vakcina protiv malih boginja, rubeole i zauški – MMR privremeno se odlaže), dok se odluka o primanju HiB vakcine, prepušta stručnom timu za trajne kontraindikacije. Ocenjujući da je opisani neželjeni događaj posle vakcinacije mogao nastupiti i kao posledica koincidentalne akutne upale srednjeg uha i upale ždrele, kao i da *in vitro* alergološki testovi (TBTL) nemaju prediktivnu vrednost za procenu rizika od pojave neželjene reakcije pri budućoj vakcinaciji, stručni tim za trajne kontraindikacije je zauzeo stav da se nastavi sa vakcinacijom HiB vakcinom, imajući u vidu da dete ima hronični opstruktivni bronhitis, te da infekcije mogu biti okidač za bronhopneumoniju. Sa ovom odlukom se nije saglasio lekar koji je prijavio postvakcinalnu reakci-

Skraćenice

DTP	– vakcina protiv difterije, tetanusa i pertusisa
OPV	– oralna polio vakcina
HiB	– vakcina protiv infekcija izazvanih <i>Hamophilus influenzae</i> B
Hep B	– vakcina protiv hepatitisa B
IZZDiO	– Institut za zaštitu dece i omladine
DtaP	– acelularna vakcina protiv difterije, tetanusa i pertusisa
DT	– vakcina protiv difterije i tetanusa
TT	– vakcina protiv tetanusa
MMR	– vakcina protiv malih boginja, rubeole i zauški
TBTL	– test blastne transformacije limfocita
BCG	– vakcina protiv tuberkuloze
DtaP-IPV-Hib	– kombinovana vakcina protiv difterije, tetanusa, acelularnog pertusisa, poliomijelitisa i infekcija izazvanih <i>Hamophilus-om influenzae</i> B

Tabela 1. Prepis podataka iz vakcinalnog kartona - Slučaj 1
Table 1. Transcript of data from immunization record - Case 1

Primljene vakcine <i>Received vaccines</i>	Datum <i>Date of application</i>	Napomena (neželjene reakcije, hospitalizacija) <i>Note (side effects, hospitalization)</i>
DTP I, OPV I	17.10.2006.	Nisu registrovane neželjene reakcije posle vakcinacije/ <i>Without recorded side effects after immunization</i>
DTP II, OPV II	16.01.2007.	Hospitalizacija posle vakcinacije/ <i>Hospitalization after immunization</i>
DTP III, OPV III	31.07.2007.	Nisu registrovane neželjene reakcije posle vakcinacije/ <i>Without recorded side effects after immunization</i>
RV DTP, OPV	12.03.2009.	Nisu registrovane neželjene reakcije posle vakcinacije/ <i>Without recorded side effects after immunization</i>
HiB I	17.10.2006.	Nisu registrovane neželjene reakcije posle vakcinacije/ <i>Without recorded side effects after immunization</i>
HiB II	16.01.2007.	Hospitalizacija posle vakcinacije/ <i>Hospitalization after immunization</i>
HiB III	–	Nije sprovedena vakcinacija/ <i>Immunization was not realised</i>
HepB I	16.10.2006.	Nisu registrovane neželjene reakcije posle vakcinacije/ <i>Without recorded side effects after immunization</i>
Hep B II	16.01.2007.	Hospitalizacija posle vakcinacije/ <i>Hospitalization after immunization</i>
Hep B III	31.07.2007.	Nisu registrovane neželjene reakcije posle vakcinacije/ <i>Without recorded side effects after immunization</i>
MMR	25.12.2007.	Nisu registrovane neželjene reakcije posle vakcinacije/ <i>Without recorded side effects after immunization</i>

RV – revakcinacija/*revaccination*

ju, zbog čega odojče ipak nije primilo treću dozu HiB vakcine. U daljem toku, dete je vakcinisano trećom dozom DTP/OPV i revakcinisano je bez nuspojava. Aplikacija MMR vakcine je takođe prošla bez reakcija. Vakcinacija HiB nije završena, dete je primilo dve doze ove vakcine. Vakcinalni status ovog deteta prikazan je u **Tabeli 1**.

Slučaj 2

Posle godinu dana, stručnom timu za trajne kontraindikacije prijavljena je neželjena reakcija na vakcine DTP, OPV i HiB. Odojče muškog pola (čija sestra je imala prethodno opisanu neželjenu reakciju) u uzrastu od nepuna četiri meseca, dobija prvu dozu navedenih vakcina. Istog dana dolazi do skoka telesne temperature, (39,6 °C aksilarno) i javlja se vrisak neutešan plač koji traje satima. Kako telesna temperatura ne pada i pored primene antipiretika, istog dana se hospitalizuje u IZZDiO Novi Sad. U ličnoj anamnezi dete je imalo povremene bronhoopstrukcije. Do tada je redovno vakcinisano bez neželjenih reakcija. U porodičnoj anamnezi, članovi porodice imaju atopijske bolesti, stariji brat i sestra su imali neželjene reakcije na vakcine. Na prijemu je konstatovana visoka febrilnost, upala ždrela i distonija. Trećeg dana hospitalizacije, zbog febrilnosti i faringitisa, uvodi se antibiotik. Petog dana javlja se

makulopapulozni osip po telu, koji je trajao devet sati i spontano se povukao. Otpusne dijagnoze: *Rectio postvaccinalis DTP, OPV; Dystonia alia, Pharyngitis acuta*. Zaključak: Kod deteta se radi o postvakcinalnoj reakciji na DTP/OPV. Predlaže se alergološko testiranje na vakcine koje je urađeno. TBTL i kožni prik testovi na vakcine DTP i OPV su negativni. Nisu rađeni alergološki testovi na HiB, niti na antibiotik koji je korišćen u terapiji.

Zaključak alergologa: Nema alergije na ispitivane vakcine. Zbog upornog neutešnog plača koji je trajao duže od tri sata nakon primanja vakcina, savetuje se dalja vakcinacija sa vakcinom koja sadrži acelularnu pertusis komponentu (DtaP), uz saglasnost dečjeg neurologa, a odluka o daljoj vakcinaciji prepušta se stručnom timu za trajne kontraindikacije. Dečji neurolog predlaže nastavak vakcinacije sa DtaP.

Odluka stručnog tima za trajne kontraindikacije je da je u pitanju teža neželjena reakcija na DTP. Postoji trajna kontraindikacija za DTP. Nastaviti vakcinaciju sa DtaP. Dete je kompletiralo vakcinalnu seriju pentavalentnom vakcinom protiv difterije, acelularnog pertusisa, *polio* i *haemophilus influenzae* B (DtaP/IPV/HiB), završilo vakcinaciju Hep B i primilo MMR bez nuspojava. Vakcinalni status ovog deteta prikazan je u **Tabeli 2**.

Slučaj 3

Posle godinu i po dana od prethodne prijave, stručnom timu za trajne kontraindikacije prijavljena je neželjena reakcija na pentavalentnu vakcinu: DtaP-IPV-Hib. Odojče staro pet meseci (rođena sestra odojčadi koja su imala prethodno opisane neželjene reakcije) vakciniše se prvi put DtaP-IPV-Hib vakcinom po preporuci imunologa, jer su stariji brat i sestra imali neželjene reakcije na vakcine. Oko sat i po nakon primljene vakcine, dolazi do skoka telesne temperature (39,7 °C aksilarno), koja ne pada nakon primene antipiretika. Sledećeg dana, dete se hospitalizuje u IZZDiO Novi Sad. Na dan prijema, osim visoke febrilnosti, dete ima i nekoliko tečnih stolica. U ličnoj anamnezi odojče ima alergijski rinitis, urtikarije u neonatalnom periodu a do tada je redovno vakci-

Tabela 2. Prepis podataka iz vakcinalnog kartona - Slučaj 2
Table 2. Transcript of data from immunization record - Case 2

Vakcine <i>Vaccines</i>	Datum <i>Date</i>	Napomena (neželjene reakcije, hospitalizacija) <i>Note (side effects, hospitalization)</i>
DTP I, OPV I	26.02.2008.	Hospitalizacija posle vakcinacije <i>Hospitalization after immunization</i>
DtaP-IPV- HiB	22.10.2008.	Nisu registrovane neželjene reakcije posle vakcinacije <i>Without recorded side effects after immunization</i>
DtaP-IPV- HiB	28.01.2009.	Nisu registrovane neželjene reakcije posle vakcinacije <i>Without recorded side effects after immunization</i>
RV DTaP,OPV	25.05.2010.	Nisu registrovane neželjene reakcije posle vakcinacije <i>Without recorded side effects after immunization</i>
HiB I	26.02.2008.	Hospitalizacija posle vakcinacije <i>Hospitalization after immunization</i>
HepB I	31.10.2007.	Nisu registrovane neželjene reakcije posle vakcinacije <i>Without recorded side effects after immunization</i>
Hep B II	04.12.2007.	Nisu registrovane neželjene reakcije posle vakcinacije <i>Without recorded side effects after immunization</i>
Hep B III	05.08.2008.	Nisu registrovane neželjene reakcije posle vakcinacije <i>Without recorded side effects after immunization</i>
MMR	23.02.2010	Nisu registrovane neželjene reakcije posle vakcinacije <i>Without recorded side effects after immunization</i>

RV – revakcinacija; I,II,III – broj doze date vakcine

nisano bez neželjenih reakcija. U porodici postoje atopijske bolesti. Stariji brat i sestra imali su teže neželjene reakcije posle vakcinacije. Tokom hospitalizacije normalizuje se telesna temperatura i poboljšava opšte stanje deteta. Otpušta se sa zaključkom: *Reactio post immunizationem-DtaP/IPV/HiB*, uz zakazan alergološki pregled. Alergolog navodi da je indikovana vakcinacija istom vakcinom u hospitalnim uslovima, a odluka o daljoj vakcinaciji prepušta se stručnom timu za trajne kontraindikacije. Stručni tim za trajne kontraindikacije je doneo zaključak o teškoj neželjenoj reakciji na DtaP/IPV/HiB, uz preporuku o daljoj vakcinaciji istom vakcinom u bolničkim uslovima, uz preventivnu primenu antipiretika. U daljem toku dete je vakcinisano DtaP-IPV-HiB u hospitalnim uslovima bez nuspojava. Vakcinalni status ovog deteta prikazan je u **Tabeli 3**.

Tabela 3. Prepis podataka iz vakcinalnog kartona - Slučaj 3
Table 3. Transcript of data from immunization record - Case 3

Vakcine <i>Vaccines</i>	Datum <i>Date</i>	Napomena (neželjene reakcije, hospitalizacija) <i>Note (side effects, hospitalization)</i>
DtaP-IPV- HiB I	22.09.2009.	Hospitalizacija posle vakcinacije <i>Hospitalization after immunization</i>
DtaP-IPV- -HiB II	22.11.2009.	Vakcinacija u hospitalnim uslovima, bez nuspojava <i>Immunization in hospital, without side effects</i>
DtaP-IPV- HiB III	02.03.2010.	Vakcinacija u hospitalnim uslovima praćena neželjenim događajem koji nije povezan sa vakcinacijom <i>Immunization took place in hospital, followed with side effect which was not related to given vaccine;</i>
Hep B I	26.02.2008.	Nisu registrovane neželjene reakcije posle vakcinacije <i>Without recorded side effects after immunization</i>
Hep B II	22.07.2009.	Nisu registrovane neželjene reakcije posle vakcinacije <i>Without recorded side effects after immunization</i>
Hep B III	08.06.2010.	Nisu registrovane neželjene reakcije posle vakcinacije <i>Without recorded side effects after immunization</i>
MMR	–	Nije sprovedena vakcinacija/ <i>Immunization was not realised</i>

RV – revakcinacija; I,II,III – broj doze date vakcine

Diskusija

Stručni tim za trajne kontraindikacije, kao moguća uzrok febrilnosti, u sva tri prikazana slučaja, uzeo je u obzir moguću neželjenu reakciju na DTP odnosno DTaP vakcinu ali i koidentalnu infekciju. Neželjene reakcije na DTP su najčešće minorne i prolaze unutar 48 sati. Lokalne reakcije na mestu davanja DTP javljaju se kod 25-50% vakcinisanih.

Blage sistemske reakcije vidaju se kod 50% vakcinisanih [3]. One nisu kontraindikacija za dalju vakcinaciju DTP. Suprfebrilnost unutar 48 sati od primene DTP javlja se u 25-50%, a febrilnost viša od 40,5 °C (izmerena rektalno) javlja se kod 0,3-1% vakcinisanih DTP u svetu.

Teže neželjene reakcije posle primene DTP su neutešni plač, koji traje duže od tri sata (benigna pojava nepoznate etiologije, koja se javlja se kod 1:100 vakcinisanih), visoka telesna temperatura (>40 °C rektalno), hipotonično-hiporesponsivne epizode, febrilne konvulzije [3,4]. U prikazanom drugom slučaju, dete je imalo visoku febrilnost i neutešan vriskav plač koji je trajao satima. U 2009. godini, na nivou Vojvodine, najveći broj registrovanih neželjenih reakcija (39,6%) javio se posle primene DTP vakcine, a najčešći tip neželjene reakcije jeste neutešan vriskav plač koji traje duže od tri sata (47,6% svih prijavljenih reakcija na DTP) [5]. U 2009. godini, na nivou Srbije, 40% svih neželjenih reakcija je nastupilo posle aplikacije DTP vakcine, a dugotrajan vriskav plač je činio 39,4% svih registrovanih težih neželjenih reakcija na vakcine [6].

Većina visokorazvijenih zemalja sveta je zamenila korpuskularnu DTP sa manje reaktogenom DtaP vakcinom. Prema važećem pravilniku o imunizaciji, DtaP vakcina se daje kod registrovane teže neželjene reakcije na DTP, a prema odluci stručnog tima za trajne kontraindikacije [1].

U sva tri prikazana slučaja razmatrana je moguća alergijska etiologija neželjenih reakcija a u prva dva slučaja rađena su i alergološka testiranja. Cinjenica da su se opisane neželjene reakcije javile kod tri člana iste porodice kod kojih su istovremeno registrovane i različite atopijske bolesti, može ukazivati na istu genetsku podlogu po pitanju preosetljivosti.

Anafilaksija posle primene DTP je registrovana kod 2 na 1 milion vakcinisanih i predstavlja kontraindikaciju za dalju vakcinaciju vakcinom DTP. Reakcije koje se javle maksimalno do 4 h po davanju vakcine po tipu urtikarije, i/ili bronhoopstrukcije, i/ili angioedema i/ili anafilaksije, posredovane su IgE antitelima. Ukoliko pacijent ima potrebu za daljom vakcinacijom (nema serološki dokaz imuniteta, ima visok rizik od komplikacija ako oboli od dotične bolesti, i sleduju mu dodatne doze vakcine prema kalendaru imunizacije), onda je nužno alergološko testiranje primenom kožnih prik i intradermalnih testova. Algoritam grupe američkih stručnjaka daje logičan putokaz za postupanje u slučaju sumnje na alergijske reakcije posle vakcinacije [7]:

1) Ako alergijska reakcija nije tipa anafilaksije i ako su kožni testovi negativni, pacijenta vakcinisati i opservirati tokom jednog sata.

2) Ako je pacijent imao anafilaksiju posle vakcinacije i ako su testovi negativni, pacijentu dati 10% nerazređene vakcine i opservirati jedan sat. Ako u tom periodu nema neželjenih reakcija, dati ostatak vakcine.

3) Ako su testovi pozitivni na vakcinu, i postoji apsolutna potreba za vakcinacijom, vakcinisati uz desenzibilizaciju u bolničkim uslovima.

Ako se u toku desenzibilizacije jave alergijske reakcije, moguće je obustaviti dalju vakcinaciju, ili pak dovršiti desenzibilizaciju, uz premedikaciju antihistaminicima i kortikosteroidima.

U prva dva prikazana slučaja javio se makulopapulozni osip unutar nekoliko dana od aplikacije vakcine. U oba slučaja stručni tim je razmatrao moguću etiologiju ospe imajući u vidu tok bolesti, mogućnost koincidentalne infekcije, moguću odloženu alergijsku reakciju na date lekove ili vakcine. Prema publikovanoj literaturi, odložene alergijske reakcije mogu se javiti kao posledica preosetljivosti na vakcinu unutar najviše tri nedelje od vakcinacije a manifestacije su nespecifične. Potrebno je razmotriti druge etiološke faktore: koincidentalna infekcija, alergija na lek ili na drugi alergen. *In vivo* i *in vitro* alergološki testovi nisu pouzdani u utvrđivanju odložene alergijske reakcije na vakcinu, niti imaju prediktivnu vrednost kod utvrđivanja visine rizika za moguću alergijsku reakciju pri davanju sledeće doze iste vakcine [7]. Test blastne transformacije limfocita baziran je na principu proliferacije T-ćelija u prisustvu specifičnog antigena. Rezultati procene TBTL u publikovanim studijama na malom broju testiranih pacijenata pokazali su nisku senzitivnost i specifičnost. Odluka o daljoj vakcinaciji u slučaju sumnje na reakciju kasne preosetljivosti na datu vakcinu, zavisi od „kliničke procene“, nakon razmatranja odnosa „rizik/korist“ kod svakog slučaja ponaosob [8]. Kad su u pitanju alergijske reakcije na DTP, koje nastaju u minutima i satima posle davanja vakcine, optimalna odluka jeste alergološko prik i in-

tradermalno testiranje. Ukoliko su rezultati negativni, dete se vakciniše, a ako su pozitivni, postupa se po preporuci alergologa. Moguća je desenzibilizacija (protokol *Carey&Meltzer*) bilo uz premedikaciju antihistaminicima ili bez nje o čemu postoje publikovana iskustva i u našoj zemlji [9]. Neka istraživanja su pokazala da nema dokaza o povezanosti između vakcinacije protiv pertusisa u detinjstvu i povećanog rizika od vizinga i astme tokom života [10]. Retrospektivna studija, u kojoj je izvršeno poređenje učestalost atopijskih bolesti kod dece koja su primila DTP vakcinu, u odnosu na decu koja nisu, nije dokazala da su vakcinisana deca imala veću učestalost atopijskih bolesti [11,12]. Nivo serumskih IgE antitela je povećan u astmi i atopiji, što je važno sa aspekta povećanog rizika od alergijskih reakcija na vakcine. Ipak, alergija posredovana IgE antitelima na vakcinu je redak događaj. Publikovana iskustva u svetu pokazuju da se dijagnoza alergije na lek ili vakcinu ponekad postavlja ishitreno i bez dovoljno dokaza, u strahu od moguće anafilaksije pri primeni sledeće doze leka/vakcine. Većina pacijenata, koji su „alergični“ na vakcine, nakon odgovarajuće alergološke obrade, tolerišu sledeću dozu vakcine bez neželjenih reakcija [13].

Zaključak

Odluka o uzroku i težini neželjenog događaja posle vakcinacije, mora se doneti nakon pažljivog razmatranja svih relevantnih činjenica. Zbog značaja vakcinacije, kako za lični, tako i za kolektivni imunitet, nužan je multidisciplinarni i timski rad lekara na svim nivoima zdravstvene zaštite i sagledavanje svih relevantnih činjenica bitnih za donošenje odluke o daljoj vakcinaciji. Zahvaljujući takvom pristupu, uprkos opisanim neželjenim reakcijama koje su se javile neposredno posle vakcinacije, sve troje dece je kompletno vakcinisano a vakcinacija je izvršena bezbedno i u optimalnom roku.

Literatura

1. Pravilnik o imunizaciji i načinu zaštite lekovima. Sl. Glasnik RS 2006(11).
2. Petrović V, Šeguljev Z, Medić S, Ristić M, Tomić S, Cvetić G. Analiza suspektih neželjenih reakcija posle imunizacije protiv pandemijskog gripa A (H1N1) 2009. Med Pregl 2011;64(5-6):305-9.
3. American Academy of pediatrics. Pertussis. In: Pickering LK, ed. Red book: report of the Committee on infectious diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000. p. 435-48.
4. Blumberg DA, Lewis K, Mink CM, Christenson PD, Chatfield P, Cherry JD. Severe reactions with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine: detailed study of children with seizures, hypotonic-hyporesponsive episodes, high fevers and persistent crying. Pediatrics. 1993;91(6):1158-65.
5. Šeguljev Z, Ilić S, Injac D, Đurić P, Petrović V, Čosić G. Zarazne bolesti u AP Vojvodini 2009. godine. Novi Sad: Institut za javno zdravlje Vojvodine; 2010. str. 99-100.
6. Lončarević G, Kanazir M, Dimitrijević D, Nedeljković O, Kršmanović Z. Izveštaj o sprovedenoj imunizaciji na teritoriji Republike Srbije u 2009. godini. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“; 2010. str. 25-6.
7. Wood RA, Berger M, Dreskin SC, Setse R, Engler RJ, Dekker CL, et al. Hypersensitivity working group of the Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) Network: an algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines. Pediatrics 2008;122(3):e771-7.
8. Torres MJ, Mayorga C, Blanca M. Nonimmediate allergic reactions induced by drugs: pathogenesis and diagnostic tests. J Investig Allergol Clin Immunol 2009;19(2):80-90.
9. Atanasković-Marković M, Nestorović B. Desensitization to diphtheria, tetanus and pertussis vaccine. Srp Arh Celok Lek. 2003;131(11-12):427-31.
10. Spycher BD, Silverman M, Egger M, Zwahlen M, Kuehni CE. Routine vaccination against pertussis and the risk of childhood asthma: a population based cohort study. Pediatrics 2009;123(3):944-50.
11. Bernsen RM, De Jongste JC, Van der Wouden JC. Lower risk of atopic disorders in whole cell pertussis-vaccinated children. Eur Respir J 2003;22(6):962-4.
12. Kummeling I, Thijs C, Stelma F, Huber M, van den Brandt PA, Dagnelie PC. Diphtheria, pertussis, poliomyelitis, tetanus, and hemophilus influenzae type B vaccinations and risk of eczema and

recurrent wheeze in the first year of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics*. 2007;119(2):e367-73.

13. Caubet JC, Siegrist CA, Eigenmann PA. Allergic reactions and vaccines: distinguishing true and false reactions. *Rev Med Suisse* 2009;5(191):416-9.

Summary

Introduction

An adverse event after immunization is a medical incident following the administration of vaccine, which can be connected with vaccine usage. This event could be a reaction to a vaccine component or lapse in vaccine handling, transport and storage or coincidental event. The assessment of severity of this reaction and the decision about prospective permanent contraindications for further immunization are to be made by the regional expert team for permanent contraindications. This is regulated by law.

Case report

A series of adverse events after immunization in three children of a single family is reported. As regulated by law, all three children were vaccinated with different vaccines, from 2007. to 2010. Although the recorded events were diverse by their nature, way of clinical manifestation and severity they all required hospitalization. In addition to being siblings, the three children had the

Key words: Adverse events after immunization, Atopic Diseases, Vaccines, Immunity

Rad je primljen 1. II 2011.

Prihvaćen za štampu 12. II 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:3-4:168-172.

same atopic diseases in their personal and family anamnesis. All adverse events were explored including allergological/immunological tests. Thanks to the good cooperation of involved general practitioners, pediatricians, members of expert team for permanent contraindications and clinicians, two of three children received the full series of vaccines in optimal time.

Discussion

Decision making about further immunization of children with adverse event after vaccine administration depends on the nature and severity of developed medical condition, results of medical exploration, existing immunity and personal risk of getting disease and subsequent complications.

Conclusion

Bearing in mind the significance of immunization for personal and collective immunity, good cooperation of all physicians and experts involved in each single case of adverse event is required.

ISTORIJA MEDICINE *HISTORY OF MEDICINE*

Urgentni centar Kragujevac

Istorija medicine
History of medicine
UDK 340.62:614.253
UDK 343.2.01:179.7

EUTANAZIJA KROZ ISTORIJU I RELIGIJU

EUTHANASIA THROUGH HISTORY AND RELIGION

Vladimir GAJIĆ

Sažetak – Eutanazija predstavlja etičko, socijalno, pravno i medicinsko pitanje koje se sve češće postavlja u svetu. U Srbiji je ilegalna i kažnjiva zakonom kojim je zaprećena zatvorska kazna. Eutanazija doslovno znači „dobra smrt” koja se odnosi na završenje života radi oslobođenja od bolova i patnji. Može biti dobrovoljna, kada se osoba svesno izjašnjava o želji da umre i nevoljna kada se izjašnjava rodbina pacijenata u komi. Može biti aktivna kada se neizlečivom bolesniku da sredstvo za okončanje života ili pasivna, kada se ne primenjuju medicinske procedure koje pacijentu mogu produžiti život. Pojam je bio poznat još u staroj Grčkoj, a Hipokrat je pominje i u svojoj zakletvi koju polažu svi lekari na svetu, pri čemu se obavezuju da neće primenjivati medicinu koja može dovesti do smrti pacijenta niti će takve savete davati svojim pacijentima. Svoj najveći zamah eutanazija je imala sredinom prošlog veka kada je planski sprovedena u nacističkoj Nemačkoj. Sve vodeće svetske religije od hrišćanstva, preko budizma, do islama direktno ili indirektno izjašnjavaju se protiv bilo kakvog oblika eutanazije. Početkom dvadeset prvog veka eutanazija je legalizovana u nekoliko najrazvijenijih zemalja u svetu, među kojima su Holandija, Belgija, Nemačka, Švajcarska, Japan, Indija, neke američke i meksičke savezne države. Svetska medicinska asocijacija iz 82 države javno se ogradila od eutanazije i pozvala sve medicinske radnike koji praktikuju eutanaziju da preispitaju svoje stavove i prestanu sa ovakvom praksom.

Ključne reči: Eutanazija + zakonodavstvo; Aktivna eutanazija; Pasivna eutanazija; Istorija medicine; Religija i medicina

Uvod

Eutanazija znači ubistvo iz milosrđa ili pomaganje u umiranju onima koji su nemoćni ili oboleli od neizlečive bolesti pred smrtnim ishodom, naročito kod pacijenata sa smanjenim životnim nagonima, tj. onih koji više ne mogu da podnesu svoje patnje, pa žele da umru. Nagon za životom predstavlja jedan od najjačih nagona ljudske vrste. Pravo na život predstavlja univerzalno pravo čoveka, na kojem počivaju i sva ostala prava čoveka, što je determinisano univerzalnom deklaracijom o pravima čoveka, koju je usvojila Generalna skupština Ujedinjenih nacija 1948. godine. Pravo na život garantovano je i Konvencijom za zaštitu ljudskih prava i osnovnih sloboda Saveta Evrope od 4. novembra 1950. godine, u smislu da je pravo na život svake osobe zaštićeno zakonom i da niko ne može biti namerno lišen života, sem ukoliko je osuđen presudom suda za zločin za koji je ova kazna predviđena zakonom. Dosad su se eutanazijom u Srbiji više bavili pravnici, nego medicinski radnici. Većih rasprava na ovu temu nema ni među lekarima sudske medicine. Naravno postoji više razloga za to. U Krivičnom zakonu Republike Srbije pod naslovom *Lišenje života iz samilosti* nalazi se član 117. koji kaže: „Ko liši života punoletno lice iz samilosti zbog teškog zdravstvenog stanja u kojem se to lice nalazi, a na njegov ozbiljan i izričit zahtev, kazniće se zatvorom od šest meseci do pet godina.” Time se eutanazija u Republici Srbiji jasno stavlja van zako-

na. Međutim, u svetu sve je više zemalja koje ovu oblast pokušavaju da stave u pravni okvir ili su je potpuno legalizovale. Kuća lordova u Velikoj Britaniji definiše eutanaziju kao namernu intervenciju preduzetu sa jasnom namerom da se život okonča da bi se osoba oslobodila nepodnošljive patnje [1]. Namera ovog članka je da prikaže fenomen eutanazije kroz prošlost i današnjost, kao i da ukaže na perspektive u budućnosti.

Eutanazija kroz istoriju

Eutanazija potiče od grčkih reči *eu* što znači *dobro* i *thanatos* što znači *smrt*, što u slobodnijem prevodu znači *ubistvo iz milosrđa* ili *pomaganje u umiranju* [1]. Još je otac medicine, starohelenski lekar Hipokrat (*Hypocrates*), oko 400 godina pre nove ere, u svojoj čuvenoj zakletvi čiju tzv. ženevsku reviziju i dan-danas polaže svaki lekar po završenom medicinskom fakultetu, posvetio eutanaziji rečenicu koja veli: „Neću davati nikome smrtonosni lek, ako on to zatraži, niti ću takve savete davati” [2]. U starogrčkoj državi Sparti, novorođenčad koja je imala neku manu, bacana su sa brda Tajget [3]. Slično su, do primanja hrišćanstva, postupala germanska i slovenska plemena. Prvi koji doslovce pominje pojam eutanazija je starorimski istoričar Svetonius koji je opisivao smrt imperatora Augustusa „koji je umro lako, bez patnje, u rukama svoje žene Livije, iskuvši eutanaziju koju je zatražio” [4]. U medicinskom smislu

reč *eutanazija* koristi pisac Frensis Bejkon (Francis Bacon) u 17. veku, u svom delu *Novum orbanum scienciarum* opisujući je kao „brzu, bezbolnu, srećnu smrt, pri čemu je dužnost lekara da obezbedi olakšanje fizičkih bolova telu pacijenta” [5].

Prema engleskim zakonima srednjeg veka (oko 1300. godine) samoubistvo kao i pomaganje ljudima da sebi oduzmu život, što predstavlja eutanaziju, smatralo se kriminalnim činom. Tako je Tomas Mor (Thomas More), 1516. godine objavio delo *Utopija* u kojoj je navodno opisano idealno društvo. On u svom delu pored drugih kontroverznih stvari opisuje i eutanaziju za beznačajne bolesnike, kao jednu od institucija idealnog društva. Prvi zakon protiv eutanazije usvojen je 1828. godine u Njujorku poznat kao Antieutanazija zakon [6].

Prvi ozbiljniji pokret u zalaganju za eutanaziju razvio se u Engleskoj 1932. godine, da bi 1952. Ujedinjenim nacijama bila upućena peticija sa 2 513 potpisa na pravo čoveka da odluči o svom kraju, jer „pravo na život čoveka ne znači prinuda na život”. Čak je 1935. godine u Engleskoj osnovano Društvo za eutanaziju koje je promovisalo dobrovoljnu eutanaziju [5].

Godine 1895. u Nemačkoj Alfred Plec (Alfred Ploetz) u svom delu „Glavni obrisi rase higijene” (*Grundlinien einer Rassenhygiene*) zalagao se za eutanaziju iz eugeničkih razloga. Da li slučajno, opet u Ne-

mačkoj Ernst Man (E. Mann, pseudonim za G. Hoffmana) predlaže uništenje duševno bolesnih ljudi; ni jedan, ni drugi predlog nije u Nemačkoj bio prihvaćen. Eutanazija je ponovo dospela u žižu javnosti početkom XX veka. Tako su pravnik Karl Binding (Karl Binding), profesor prava na Univerzitetu u Lajpcigu i lekar Alfred Hohe (Alfred Hoche), psihijatar na Univerzitetu u Frajburgu, svojom knjigom pod nazivom „Dozvola za uništenje života nije vredna života” promovisali kontrolisanu dobrovoljnu eutanaziju pod nadzorom lekara. Svojim shvatanjem da duševni bolesnici predstavljaju kandidate za bezbolnu smrt, na posredan način su inspirisali Adolfa Hitlera da pokrene oktobra meseca 1939. godine program *Aktion T4 (Tiergartenstrasse 4)*. U ovoj ulici (Ulica zoološkog vrta) nalazila se ustanova pod nazivom *Milosrdna fondacija za lečenje i institucionalnu brigu*. Ovim programom je naloženo svim lekarima da vode evidenciju o novorođenčadima sa mentalnom retardacijom i fizičkim deformitetom. Odluku o tome da li će takvo dete živeti donosila je tročlana lekarska komisija jednoglasno. Međutim, program je vrlo brzo proširen i na stariju decu i odrasle ljude. Na osnovu ovog programa izvršena je eutanazija sto, a po nekim podacima trista hiljada ljudi [7,8]. Tada su ljudi pozivani da prijave svoje rođake na ovaj program, jer je po proračunima jedan mentalno zaostao pacijent državu koštao 60 hiljada Rajhsmaraka (slike 1 i 2).



Die Monatshefte des Rassenpolitischen Amtes der NSDAP
Slika 1. Reklamiranje eutanazije u nacističkom Trećem rajhu (preuzeto sa: <http://holocaust-forum.blogspot.com/2009/10/euthanasia-program-begins-in-nazi.html> Accessed on 12.03.2011)
Fig. 1. Advertising euthanasia in Nazi Third Reich (taken from: <http://holocaust-forum.blogspot.com/2009/10/euthanasia-program-begins-in-nazi.html> Accessed on 12.03.2011)



Slika 2. Centri za eutanaziju u Trećem rajhu (Preuzeto sa: *United States Holocaust Memorial Museum. "The Holocaust." Holocaust Encyclopedia. <http://www.ushmm.org/wlc/en/?ModuleId=10005143>. Accessed on 12.03.2011*)
Fig. 2. Centers for euthanasia in Third Reich (taken from: *United States Holocaust Memorial Museum. "The Holocaust." Holocaust Encyclopedia. <http://www.ushmm.org/wlc/en/?ModuleId=10005143>. Accessed on 12.03.2011*)

Eutanazija kroz religiju

Sve vodeće svetske religije neblagonaklono gledaju na bilo koji oblik eutanazije. Neke se jasno i decidno izjašnjavaju protiv, dok neke od njih nemaju jasno izražen stav, ali se u svakom konkretnom pojedinačnom slučaju protivne bilo kojoj radnji koja vodi eutanaziji [9].

Eutanazija i hrišćanstvo. Sve vrste hrišćanstva, bilo da se radi o katolicima, protestantima ili pravoslavicima generalno su protiv bilo kakvog oblika eutanazije, bilo dobrovoljne ili nevoljne, smatrajući da je čovek Božja kreacija, te da samo Bog ima pravo kako da dâ, tako i da oduzme život. Eutanazija se u Bibliji ne pominje.

Eutanazija i budizam. Postoje mnoga različita viđenja ovog čina među budistima. Većinom su sa negativnom konotacijom. Budisti smatraju da je dostizanje forme čoveka vrlo tegoban put za dušu, pa je stoga telo svojevrsan hram duše i nikako se ne sme namerno uništavati. Po osnovnom verovanju Budista patnja, bol i smrt su neminovnost puta koje telo i duša prolaze, da bi duša dostigla nirvanu ili u slobodnom prevodu napuštanje svake patnje ili bola (pandan hrišćanskog raja) [5,10]. Da bi duša postigla nirvanu, potrebno je da prođe kroz određene stadijume, pa je tako napisano uputstvo sveštenicima, šta će šaputati preminulom na uvo, kako bi duša pronašla pravi put. To je čuvena Tibetanska knjiga mrtvih.

Eutanazija i hinduizam. Postoje dva bitna aspekta gledanja na eutanaziju. Prema prvom, pomaganje osobi u agoniji da okonča svoj život dobro je delo. Međutim pomaganjem da se okonča život, pa čak i onaj ispunjen patnjom narušava ciklus reinkarnacije, tj. smrti i ponovnog rađanja. Stoga oni koji to urade na sebe preuzimaju karmu onoga kojem su pomogli da umre. Tako bi i održavanje pacijenta veštački na aparatima, takođe bio loš postupak za reinkarnaciju [4].

Eutanazija i judaizam. U judaizmu ljudski život je apsolutan, svetinja i nenarušiv. Vrednost ljudskog života ne sme biti merena niti vagana. Ljudski život je vrhunska vrednost jer je Bog stvorio čoveka, po svojem obličju, te je namerno narušavanje ljudskog života, faktički narušavanje Božjeg obličja. Tako je sabat dan odmora za sve i to se pravilo može prekršiti samo ako je u svrhu spasavanja ljudskog života. Slično tome, Jom kipur – dan pokajanja i jedan od najsvetijih dana u jevrejskom kalendaru, predviđa da se toga dana ne sme jesti hrana bilo kakve vrste, međutim u situacijama kada je ugrožen ljudski život, bolesnom ili ugroženom se može dati onoliko hrane koliko je to potrebno kako bi se sačuvao njegov život. Od sedamdesetih godina prošlog veka, kako konzervativno krilo, tako i reformatorsko krilo prihvataju neke forme eutanazije kao delimično prihvatljive, dok su svi zvanični stavovi izuzetno protiv ovog čina, naročito zbog holokausta u dvadesetom veku [4].

Eutanazija i islam. Islam kategorički odbija bilo koju formu samouništenja i svaki čin pomoći da se izvede samoubistvo strogo je zabranjen. Patnja i bol su dati od Alaha kako bi se pročistila duša, pa prihvatanje bola i patnje ponekad dovodi do odbijanja hemodijalize ili hemoterapije.

Eutanazija danas

Danas je Hipokratova zakletva donekle modifikovana Ženevskom deklaracijom koju je 1948. godine, donela Svetska zdravstvena organizacija. Doživela je i nekoliko revizija (1968, 1984, 1994, 2005.

godine), da bi se njom predvidele sve nedoumice koje nosi savremena medicina [11]. Kako eutanazija znači ubistvo iz milosrđa ili pomaganje u umiranju, šire tumačenje ovog pojma bilo bi „zadavanje bezbolne smrti neizlečivom bolesniku” [11]. Postoji pet osnovnih aspekata ili pet nivoa eutanazije koje prepoznaje savremena medicina:

- davanje analgetika u dozama koje mogu dovesti do smtnog ishoda,
- ograničavanje ili potpuno odsustvo lečenja ili reanimacije,
- isključivanje aparata za veštačko održavanje života,
- aktivno pomaganje pacijentu da izvrši samoubistvo,
- ubrizgavanje smrtonosne supstancije.

Prema tome, eutanazija može biti dobrovoljna, gde se dobija želja i aktivni pristanak obolele osobe za završetak sopstvenog života i nedobrovoljna, gde se pristanak pacijenta ne može dobiti, kao što je to slučaj sa pacijentima u komi ili decem sa velikim psihoorganiskim deficitom na rođenju. Tada zahtev za eutanaziju podnose roditelji ili rodbina. Nedobrovoljna eutanazija je odobrena u Holandiji takozvanim *Groningen protokolom*. Tekst je 2004. godine napisao Eduard Verhagen, medicinski direktor na Univerzitetskoj dečjoj klinici u Groningenu, koji sadrži kriterijume pod kojima lekari mogu izvršiti „aktivni završetak života novorođenčeta” bez bojazni od zakonskih posledica (takozvana „dečja” eutanazija) [12].

Eutanazija nije samoubistvo, već ubistvo iz milosrđa. Ona može biti pasivna gde se pacijentu ne daje lekovito sredstvo ili hrana, očigledno sa namerom da mu se pogorša zdravstveno stanje i tako ubrza njegov kraj. Eutanazija može biti aktivna gde se pacijentu svesno daje škodljiva supstancija ili neodgovarajući lek, čime se bitno pogoršava njegovo stanje, što dovodi do smtnog ishoda [13].

Legalni status eutanazija je dobila u nekoliko zemalja: Albaniji, Holandiji, Belgiji, Luksemburgu, Japanu, Indiji, nekim američkim državama (Vašington, Oregon, Monatana i delimično Teksas), kao i u meksičkim autonomnim državama Agvakalientes i Mičokan. Eutanazija je odobrena 1996. godine u Australiji, u saveznoj državi Severna Teritorija, ali je sledeće godine opozvana, posle 4 odobrena slučaja dobrovoljne eutanazije i burne polemike (Slika 3).

Švajcarska je još 1942. godine usvojila zakon kojim se može Švajcarcu ili stranom državljaninu izdati smrtonosna doza leka, ali samo uz pristanak i ako se iza toga ne krije koristoljublje. Tako je, u mračno vreme nacističke Nemačke, neutralna Švajcarska faktički postala prva zemlja u svetu sa legalizovanom eutanazijom. Eutanazija je zvanično legalizovana u Albaniji 1999. godine. A Holandija je još od 1993. godine imala interni akt koji nije imao snagu zakona kojim se odobravala dobrovoljna aktivna eutanazija (voljna i pasivna eutanazija). Godine 2002. Holandija je donela zakon koji odobrava medicinski asistiranu eutanaziju. Ovaj zakon je proširen 2004. godine sa Groningenskim protokolom [14]. Belgijski par-



Slika 3. Države sa legalizovanom eutanazijom (preuzeto sa <http://www.Wikipedia.org>)

Fig. 3. Countries in which euthanasia has been legalized (taken from <http://www.Wikipedia.org>)

lament je legalizovao eutanaziju 2002. godine samo za pacijente koji trpe neizdržive bolove u terminalnoj fazi bolesti [15]. A Luksemburg je 2008. godine postao treća zemlja Evropske unije u kojoj je dozvoljena eutanazija za pacijente u terminalnoj fazi bolesti, uz pristanak dva lekara i komisije stručnjaka. Nemačka je juna meseca 2010. godine (nemački savezni sud) legalizovala pasivnu eutanaziju sa pacijentovim pristanakom. Indija je u martu 2011. bila na putu usvajanja zakona za terminalno bolesne pacijente, ali se zastalo posle odluke Vrhovnog suda. Japan je još 1962. godine, na osnovu dva sudska procesa – *Nagoja* proces iz 1962. i *Tokai univerzitet* proces iz 1995. godine, faktički legalizovao prvo pasivnu, a zatim i aktivnu, medicinski asistiranu eutanaziju. Dve meksičke države Agvakalientes i Mičoakan su tokom 2009. godine donele zakone kojima se legalizuje pasivna eutanazija, a rasprava se vodi ka usvajanju i aktivne eutanazije [16].

U američkim državama Vašington, Oregon i Montana doneti su zakoni koji odobravaju medicinski asistiranje suicid, pri čemu je Oregon još 1994. godine doneo „Akt o smrti sa dignitetom” [15]. Kalifornija naginje ka usvajanju sličnog zakona, ali je sve zaustavio tadašnji republikanski guverner Arnold Švarcenerger. U državi Mejn zakon nije usvojen na referendumu sa tesnom većinom od 51:49% [16]. U ostalim američkim državama bilo koji oblik eutanazije je zakonom zabranjen.

Zaključak

Sve svetske medicinske organizacije smatraju svaku vrstu eutanazije ili medicinski asistiranje samoubistvo kao suprotnost svim etičkim principima medicinske prakse. Svetska medicinska asocijacija, uključujući i američku medicinsku asocijaciju koja ima predstavnike u 82 zemlje sveta osuđuju ovakvu praksu i pozivaju medicinska udruženja i asocijacije koje podržavaju eutanaziju da preispitaju svoje stavove i donesu odluku o povlačenju odobrenja za eutanaziju. Većina ovih zemalja imaju u svojem zakonodavstvu klauzule ili posebne zakone kojima se svako aktivno delanje smatra protivzakonitim [17]. U vezi s tim doneta je i posebna deklaracija koja glasi:

„Eutanazija, kao akt koji nedvosmisleno vodi završetku života, bilo da je to na zahtev pacijenta ili njegovih najbližih rođaka je neetički čin. Ovo sva-

kako ne može sprečiti lekara da poštuje želju pacijenta da dopusti prirodni proces umiranja u terminalnoj fazi bolesti” [17]. „Medicinski asistiranje samoubistvo je neetičko i kao takvo mora biti osuđeno od medicinskih radnika. Gde pomoć lekara sa namerom i nesumnjivo vodi direktno do omogućavanja osobi da završi sopstveni život, lekar postupa neetički. Ipak, pravo pacijenta da prekine sopstveno lečenje je bazično pravo pacijenta i lekar ne postupa neetično ako se povinuje takvoj želji pacijenta koja će rezultovati njegovom smrću” [17].

U svakom slučaju eutanazija nikada nije ni bila samo medicinski problem. Eutanazijom kao pitanjem savremenog doba bavili su se i političari, pravnici, sveštenici, novinari, sociolozi, ali i obični ljudi koji su imali tu nesreću da se lično ili zbog nekog najbližeg susretnu oči u oči sa smrću. U svetu je sve više medicinskih, ali i pravnih procesa u kojima se dokazuje jedno ili drugo gledište na ovu temu.

Koji su najčešći argumenti protiv eutanazije?

1. Postoji bojazan da se eutanazija neće primenjivati samo na terminalno obolele. Tu postoji problem definisanja terminalno obolelih. U nekim zakonodavstvima termin *terminalni* označava „relativno kratko vreme”, dok je negde to precizno definisano kao „vreme od 6 meseci ili manje”. Međutim i pored svih dijagnostičkih procedura vreme od 6 meseci može znatno varirati od slučaja do slučaja, što zavisi od pola, životnog doba pacijenta, prethodnog zdravstvenog stanja i slično. Zagovornici eutanazije opisuju ove bolesnike kao „beznadežno bolesne”, „očajno bolesne” ili „neizlečivo bolesne”. Beznadežno stanje je definisano u časopisu *Suicid i po život preteče ponašanje* kao stanje terminalno bolesnih sa ozbiljnim fizičkim ili fiziološkim bolom ili mentalnom deterioracijom ili je kvalitet života takav da je neprihvatljiv toj osobi.

2. Eutanazija se „može” pravdati ekonomskim pokazateljima i njena primena može značajno smanjiti troškove zdravstvene zaštite. Naime u savremenoj medicini usled sve složenijih medicinskih dijagnostičkih i terapeutskih procedura održavanje u životu pacijenata sa ozbiljnim i po život pretećim stanjima može znatno opteretiti budžet koji se izdvaja u ove svrhe. Po izjavi Veslija Smita (Wesley J. Smith) starijeg saradnika u Diskaveri institutu, lek koji može ubiti pacijenta košta 40 dolara, a njegovo održavanje u životu kako mu se ne bi dopustio „izbor život ili smrt” košta 40 hiljada dolara. Zato postoji opasnost da medicinsko osoblje „popusti” pod pritiskom svojih administracija koje vode brigu o svakom potrošenom dolaru.

3. Po rečima zagovornika eutanazije, ona može biti samo dobrovoljna. Međutim, šta sa emocionalno i fiziološki labilnim osobama, koje mogu postati depresivne ili malodušne. Prethodno pomenute „finansijske brige” mogu dodatno opteretiti ovakve osobe koje mogu da smatraju da je to „preveliko breme” za njih, tako da se uz „dobronamerne” savete mogu odlučiti i na ovaj korak. Da li osobe u staračkom domu koje često ne mogu da kontrolišu stolicu i mokraću, mogu svesno odlučiti o ovakvom koraku? Šta može da bude brana protiv zloupotreba ovakvih osoba? Trenutno ništa. Šta ako se

neki doktor odluči za ovakvu „vrstu” prakse i počne da naplaćuje medicinski asistirano samoubistvo po 200 dolara? Koliko takvih pacijenata može imati u toku godine? Deset, sto, hiljadu? Koliko naplaćivati za bezbolnu smrt?

4. Treba ozbiljno uzeti u razmatranje i relativnost medicinske istine, kao posebnog aspekta pri odlučivanju za ili protiv eutanazije. Postoji mogućnost da se u nekim slučajevima, dâ pogrešna ili dijagnoza koja ne odgovara sasvim stanju pacijenta. Nekada odbrambene snage organizma mogu da iznenade i premda retko, može doći do spontanog izlječenja.

5. U eri savremene medicine postoji realna mogućnost za određene bolesti koje su do skoro označavane kao „neizlečive”, da se napretkom farmaceutske industrije pronade odgovarajuća terapija, čime

bi se realno otklonila svaka mogućnost slobodnog tumačenja neizlečive bolesti i davanje pacijentu prava da zatraži „ubistvo iz milosrđa”.

6. Možda najvažnija stvar jeste da se ovim činom odbacuje značaj i vrednost svakog života. Jedan budištički monah je ispričao priču: „Posle velike oluje na okeanu, izgrijalo je sunce i monah je pošao u šetnju plažom pored okeana. Tamo je video dečaka kako šeta i skuplja morske zvezde koje je okean izbacio, a zatim ih baca nazad u vodu. Prišao je i pitao dečaka zar nije njegov posao besmislen, jer je plaža dugačka nekoliko kilometara. More je izbacilo milione morskih zvezda na obalu, pa šta znači ako on tu jednu vrati u more. Znači toj jednoj! - odgovori dečak”. Ova priča možda najbolje odslikava univerzalnu vrednost svakog života ponaosob ma kakav on bio.

Literatura

1. Wren M. The definition of euthanasia. *Philos Phenomenol Res* 1988;48(4):637-53.
2. Harris NM. The euthanasia debate. *J R Army Med Corps* 2001;147(3):367-70.
3. Poredoš D, Pirija B, Planinec D. Eutanazija: ubojstvo modernog doba. *Zb Prav Fak Zagrebu* 2003;1:2.
4. Letellier Ph. Euthanasia: ethical and human aspects. Strasbourg: Council of Europe; 2003.
5. Rees G, Wakely M. *The Instauratio magna. Part II: novum organum and associated texts.* Oxford: Clarendon; 2004.
6. Dimovski D. Eutanazija. *Soc Misao* 2010;2:185-98.
7. Longerich P. Holocaust: The Nazi persecution and murder of the Jews. Oxford: Oxford University press; 2010. p. 477.
8. Browning CR. The origins of the final solution: the evolution of Nazi Jewish policy. September 1939 - March 1942. Lincoln: University of Nebraska; 2004.
9. Jerotić V. Eutanazija i religija. *Srp Arh Celok Lek* 2008; 136(5-6):331-3.
10. Keown D. Buddhism and suicide: the case of channa. *J Buddhist Ethics* 1996;3:8-31.
11. Marić J. Medicinska etika. 11. prer. dop. izd. Beograd: Megraf; 2001.
12. Kodish E. Paediatric ethics: a repudiation of the Groningen protocol. *Lancet* 2008;371(9616):892-3.
13. LaFollette H. Ethics in practice: an anthology. Oxford: Blackwell; 2002. p. 25-6. Available from: <http://books.google.com/>
14. Rietjens JA, van der Maas PJ, Onwuteaka-Philipsen BD, van Delden JJ, van der Heide A. Two decades of research on euthanasia from the Netherlands. What have we learnt and what questions remain? *J Bioeth Inq* 2009;6(3):271-83.
15. Adams M, Nys H. Comparative reflections on the Belgian euthanasia act 2002. *Med Law Rev* 2003;11(3):353-76.
16. Emanuel E. History of euthanasia debates in the United States and Britain. *Ann Intern Med* 1994;121(10):793-802.
17. World Medical Association Policy: "The World Medical Association Resolution on Euthanasia." Adopted by the World Medical Association General Assembly, Washington 2002. Accessed at <http://www.wma.net/e/policy/e13b.htm>

Summary

Introduction

Euthanasia represents an ethical, social, legal and medical issue, which is being disputed more and more frequently worldwide. In Serbia, it is illegal and punishable by law and subject to a prison sentence. Euthanasia verbatim, meaning "good death", refers to the practice of ending a life in order to relieve pain and suffering. It can be voluntary, when a person knowingly declares the wish to end life, and involuntary, when relatives and family make decisions on behalf of patients in coma. It can be active, when a person applies a medical procedure to end life and passive, when medical procedures which can extend a patient's life are not applied.

Euthanasia Through History

The term was known in old Greece, and Hippocrates mentioned it in his oath, which is now taken by all doctors in the world, by

which they pledge not to apply a medicine which can lead to death of the patients, nor to give such counsel. Euthanasia had its most vigorous impetus in the mid-20th century, when it was being carried out deliberately in Nazi Germany. All leading religions from Christianity, over Buddhism, to Islam, are directly or indirectly against any kind of euthanasia.

Euthanasia Today

At the beginning of the 21st century, euthanasia was legalized in several most developed countries in the world, among them the Netherlands, Belgium, Germany, Switzerland, Japan, India and some American and Mexican federal states. The World Medical Association from 82 countries has condemned euthanasia, and called all medical workers who practice euthanasia to reconsider their attitudes and to stop this practice.

Key words: Euthanasia + legislation and jurisprudence; Euthanasia, Active; Euthanasia, Passive; History of Medicine; Religion and Medicine

Rad je primljen 9. VI 2011.

Prihvaćen za štampu 8. VIII 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:3-4:173-177.

IN MEMORIAM *IN MEMORIAM*



Prim. dr. LUKA KOLAROVIĆ (1925 - 2010)

Teško se prihvata praznina koju je svojim odlaskom ostavio uvaženi kolega, primarijus Luka Kolarović, grudni hirurg, humanista i erudita.

Svoj profesionalni život dr Kolarović posvetio je unapređenju zdravlja, svesrdno se zalažući za sveobuhvatni kvalitet u hirurškom lečenju dece i odraslih. Krasio ga je stručni perfekcionizam i toplina profesionalne i ljudske komunikacije. Bio je izuzetno cenjen i omiljen među svojim kolegama. Realan, praktičan i svoju je veštinu usmeravao ka najvišim izazovima. Svoje bogato stručno iskustvo, prenosio je generacijama koje su ga iz milošte i zahvalnosti oslovljavale sa čika Luka. Nastojao je da od ovog kolektiva napravi porodicu, u kojoj vladaju sloga, uzajamno razumevanje i uvažavanje. Pamtićemo ga po stručnosti i kreativnosti, a sećaćemo se i njegove ljudske topline, tolerancije, neosvetoljubivosti i opraštanja onima koji su zaslepljeni sopstvenim granicama. Njegov odlazak predstavlja veliki gubitak za njegovu porodicu i nas koji smo ga poštovali.

Rođen 01.11.1925. u Sremskim Karlovcima. Otac Boško Kolarović, majka Jovanka Kolarović rođena Jovanović, bili su zemljoradnici. Osnovnu školu i klasičnu gimnaziju završio je u Sremskim Karlovcima. Medicinski fakultet u Zagrebu upisao je 1947. godine, a diplomirao je na Medicinskom fakultetu u Beogradu 1953. godine.

Nakon diplomiranja radio je kao lekar u Bačkom Jarku, Sirigu, Zmajevu, na Kamendinu. Od 1955. godine bio je zaposlen na Odeljenju grudne hirurgije Pokrajinske bolnice za tuberkulozu u Novom Sadu, a od 1960. u Institutu za tuberkulozu i plućne bolesti u Sremskoj Kamenici. Specijalistički ispit iz grudne hirurgije položio je 1963. godine u Beogradu.

Radio je i na Klinici za dečju hirurgiju u Institutu za majku i dete u Novom Sadu kao načelnik Odeljenja grudne hirurgije od 1977. do penzionisanja 1990. godine. Bio je direktor Instituta za majku i dete u Novom Sadu od 1982. do 1984. godine.

Primarijat je stekao 1973. godine. Objavio je 102 rada u domaćim i 2 u međunarodnim časopisima. Bio je redovni član Medicinske akademije Srpskog lekarskog društva od osnivanja 1976. godine. Bio je viši stručni saradnik Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu od 1981. godine.

Dr Luka Kolarović aktivno je učestvovao u radu stručnih udruženja. Tokom karijere bio je sekretar aktiva sportskih lekara SLD, sekretar pneumoftiziološke sekcije, član uprave hirurške sekcije, član uprave podružnice SLD u Novom Sadu i njen predsednik 1979/80 i član predsedništva Društva za istoriju medicine.

Pored drugih priznanja, odlikovan je Medaljom za sluga za narod 1945. godine, Ordenom zasluga za narod sa srebrnom zvezdom 1976, Ordenom rada sa zlatnom zvezdom 1979. i Srednjom plaketom JNA 1979.

Odlikovanja je dobio za spašavanje civila i vojnika JNA povređenih u teškoj železničkoj nesreći - sudaru vozova kod Stalača.

Nakon penzionisanja 1990. godine bavio se dobrovoljnim humanitarnim radom u Crvenom krstu Sremskih Karlovaca čiji je predsednik bio više godina. Za dugogodišnji humanitarni radi 2007. godine nagrađen je poveljom Opštine Sremski Karlovci.

Na kraju, još jednom izražavamo najdublje saučestće njegovoj supruzi i ćerki.

Prof. dr Radoica Jokić



**Prof. dr MIROSLAVA DOKMANOVIĆ
ĐORĐEVIĆ
(1936-2010)**

Prof. dr Miroslava Dokmanović Đorđević rođena je 26. marta 1936. godine u Sremskim Karlovcima u porodici sveštenika, poštovanoj i veoma cenjenoj. U Karlovcima je završila i osnovnu i srednju školu, nagrađena kao jedan od najistaknutijih karlovačkih đaka Brankovom nagradom povodom 150 godina od osnivanja Karlovačke gimnazije. Uvek se iznova vraćala u tu oazu duhovnosti, iz nje crpeći svoj mir i snagu.

Studirala je medicinu u Beogradu, gde se od samog početka isticala njena istraživačka priroda i sklonost ka nauci. U okviru razmene studenata tokom 1957. godine provela je dva meseca na Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Berlinu. Diplomirala je 1961. godine, sa srednjom ocenom 9.

Obavezni pripravnički staž obavila je na Vojnoj-medicinskoj akademiji u Beogradu a zatim nastavila da radi u Brežicama, u Sloveniji. Početkom 1964. god vratila se u Novi Sad gde počinje svoju karijeru na Klinici za ginekologiju i akušerstvo, a specijalistički ispit iz ginekologije i akušerstva položila je u aprilu 1968. god sa odličnim uspehom.

Poverenje uprave Klinike za ginekologiju dobila je već 1974. godine, kada je imenovana za šefa odseka operativnog akušerstva, a 1978. godine za načelnika Odeljenja puerperijuma. Godine 1980. odbranila je doktorsku disertaciju sa temom „Prilog proučavanja opstetričkog rizika gojaznosti u trudnoći” na Medicinskom fakultetu u Novom Sadu, a iste godine dobila je i zvanje primarijusa, da bi već 1981. godine bila izabrana za docenta, 1986. godine za vanrednog i 1990. godine za redovnog profesora.

Usavršavala se u Beču, Oslu, Vašingtonu i Helsinkiju; bila je član brojnih stručnih asocijacija. Bila je vizionar u svom poslu, Upravo na njenu inicijativu, prema ugledu na vodeće kuće u svetu, na Klinici se 1986. ustanovljava novo odeljenje, Dečije i adolescentne ginekologije, kroz koje su prošle hiljade devojčica i devojaka, razbijajući strah od ginekologa i po prvi put koračajući ka zrelosti, uz njeno nežno vodstvo. Zahvaljujući struč-

nosti i ljudskoj toplini, važila je za omiljenog lekara Novosađanki.

U periodu 1993-2001. godine bila je upravnik Klinike za ginekologiju i akušerstvo, vodeći je kroz vrlo teške godine nemaštine, bombardovanja i straha čitavih osam godina, nikada podignutog glasa, nikada grubim rečima, uvek s ljubavlju, poštujući ličnost svakog od nas. Tokom razgovora s pacijentima, njihovim porodicama, studentima i kolegama uvela je ljubaznost kao standard ponašanja koji se očekuje od svih zaposlenih na Klinici.

Autor je i koautor 6 udžbenika i monografija. Među prvima je, zahvaljujući izuzetnom znanju jezika, počela objavljivati stručne radove u međunarodnim časopisima objavila ih je preko 180, kako u domaćim i stranim. Učestvovala je na svetskim kongresima, stvarajući dragocene kontakte sa svetom, obogaćujući svoje znanje, ali i prenoseći ga kolegama.

Vanredni član Medicinske akademije Srpskog lekarskog društva postaje 1994. godine i od tada, sve do samog kraja, neumorno radi na proširivanju delatnosti Akademije i angažovanju novih članova.

Dobitnik je velikog broja plaketa i priznanja, a u dva izborna perioda bila je sekretar Ginekološko akušerske sekcije Srpskog lekarskog društva i aktivni član Izvršnog odbora Crvenog krsta grada Novog Sada.

I sve ovo bilo bi samo puko nabranje uspeha, da nije protkano sećanjem na nju, onakvu kakva je bila - protiv zla koje je nekad pretilo da uništi sve oko sebe borila se lepim vaspitanjem i otmenošću, od tuge osmehom i saznanjem da nas tuga jača. Uvek kada je mogla, pomogla je svima - i znanima i neznanima i velikima i malima i jakima i nevoljnicima. Ako nije mogla pomoći, odmogla nije nikada, nikome, i uvek ste mogli računati da će biti blizu, da da podršku, da pruži ruku i da kaže nešto lepo, za utehu i uzlet.

Slava joj!

Prof. dr Aleksandra Novakov Mikić

POZIV SARADNICIMA

Pozivamo Vas da se pretplatite na časopis „Medicinski pregled”. Podsećamo Vas da je pretplata **OBAVEZNA** za sve saradnike časopisa, odnosno za sve one koji žele objavljivati svoje radove.

Molimo Vas da, ukoliko ste zainteresovani, a niste to do sada učinili, uplatite pretplatu za 2010. godinu u iznosu od **3.000,00 dinara (sa uračunatim PDV-om)** za članove sa teritorije Srbije, odnosno **4.000,00 dinara (sa uračunatim PDV-om)** za članove van teritorije Srbije uplatite direktno u Blagajni Društva lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva svakog radnog dana, ili na račun: **340-1861-70 ili 115-13858-06** s naznakom „Pretplata na časopis Medicinski pregled za 2010.” Ujedno Vas molimo da popunite donji formular i dostavite ga lično ili na adresu:

Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva
Za ČASOPIS „MEDICINSKI PREGLED”
21000 NOVI SAD
Vase Stajića 9

PRETPLATNIK ČASOPISA „MEDICINSKI PREGLED”

Ime, prezime i titula	
Adresa na poslu	
Adresa kod kuće	
Kontakt telefon	
Mobilni, E-mail adresa:	

Popuniti štampanim slovima

UPUTSTVO SARADNICIMA

Časopis „Medicinski pregled“ objavljuje radove iz različitih oblasti biomedicine, koji su namenjeni širim lekarskim krugovima. Radovi se objavljuju na srpskom jeziku sa proširenim engleskim sažetkom i priložima na srpskom i engleskom jeziku, a odabrani radovi objavljuju se u celini na engleskom jeziku sa sažetkom na srpskom jeziku. Radovi van srpskog govornog područja objavljuju se na engleskom jeziku. Autori radova moraju da budu pretplatnici Časopisa. Časopis objavljuje sledeće kategorije radova:

1. Uvodnici (editorijali) – do 5 stranica

Sadrže mišljenje ili diskusiju o nekoj temi važnoj za Časopis. Uobičajeno ih piše jedan autor *po pozivu*.

2. Originalni naučni radovi – do 12 stranica

Sadrže rezultate sopstvenih originalnih naučnih istraživanja i njihova tumačenja. Originalni naučni radovi treba da sadrže podatke koji omogućavaju proveru dobijenih rezultata i reprodukovanje istraživačkog postupka.

3. Pregledni članci – do 10 strana

Predstavljaju sažet, celovit i kritički pregled nekog problema na osnovu već publikovanog materijala koji se analizira i raspravlja, ilustrujući trenutno stanje u jednoj oblasti istraživanja. Radovi ovog tipa biće prihvaćeni samo ukoliko autori navođenjem najmanje 5 *autocitata* potvrde da su eksperti u oblasti o kojoj pišu.

4. Prethodna saopštenja – do 4 stranice

Sadrže naučne rezultate čiji karakter zahteva hitno objavljivanje, ali ne mora da omogući i ponavljanje iznetih rezultata. Donosi nove naučne podatke bez detaljnijeg obrazlaganja metodologije i rezultata. Sadrži sve delove originalnog naučnog rada u skraćenom obliku.

5. Stručni članci – do 10 stranica

Odnose se na proveru ili reprodukciju poznatih istraživanja i predstavljaju koristan materijal u širenju znanja i prilagođavanja izvornih istraživanja potrebama nauke i prakse.

6. Prikazi slučajeva – do 6 stranica

Obraduju *retku* kazuistiku iz prakse, važnu lekari-ma koji vode neposrednu brigu o bolesnicima i imaju karakter stručnih radova. Prikazi slučajeva ističu neobičajene karakteristike i tok neke bolesti, neočekivane reakcije na terapiju, primenu novih dijagnostičkih postupaka ili opisuju retko ili novo oboljenje.

7. Istorija medicine – do 10 stranica

Obraduje se prošlost s ciljem stvaranja kontinuiteta medicinske i zdravstvene kulture, a imaju karakter stručnih radova.

8. Druge vrste publikacija (feljtoni, prikazi knjiga, izvodi iz strane literature, izveštaji sa kongresa i stručnih sastanaka, saopštenja o radu pojedinih zdravstvenih ustanova, podružnica i sekcija, saopštenja Uredništva, pisma Uredništvu, novine u medicini, pitanja i odgovori, stručne i staleške vesti i *In memoriam*)

Priprema rukopisa

Kompletan rukopis, koji uključuje tekst rada, sve priloge i prpratno pismo, potrebno je poslati:

– u elektronskoj formi na adresu **dlv@neobee.net**, kao i

– odštampana 2 primerka rukopisa na adresu:

Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva (Medicinski pregled), Vase Stajića 9, 21000 Novi Sad.

Prpratno pismo

– Mora da sadrži svedočanstvo autora da rad predstavlja originalno delo, kao i da nije objavljivan u drugim časopisima, niti se razmatra za objavljivanje u drugim časopisima.

– Potvrditi da svi autori ispunjavaju kriterijume za autorstvo nad radom, da su potpuno saglasni sa tekstom rada, kao i da ne postoji sukob interesa.

– Naveći u koju kategoriju spada rad koji se šalje (originalni naučni rad, pregledni članak, prethodno saopštenje, stručni članak, prikaz slučaja, istorija medicine).

Rukopis

Za pisanje teksta koristiti *Microsoft Word for Windows*. Tekst treba otkucati koristeći font *Times New Roman*, na stranici formata A4, proredom od 1,5 (i u tabelama), sa marginama od 2,5 cm i veličinom slova od 12 pt. Rukopis treba da sadrži sledeće elemente:

1. Naslovna strana. Naslovna strana treba da sadrži kratak i jasan naslov rada, bez skraćenica, zatim kratki naslov (do 40 karaktera), puna imena i prezimena autora (najviše 6 autora) indeksirana brojkama koje odgovaraju onima kojim se u zaglavlju navode uz pun naziv i mesta ustanova u kojima autori rade. Na dnu ove stranice navesti titulu, punu adresu, e-mail i broj telefona ili faksa autora zaduženog za korespondenciju.

2. Sažetak. Sažetak treba da sadrži do 150 reči, bez skraćenica, sa preciznim prikazom problematike, ciljeva, metodologije, glavnih rezultata i zaključaka. U nastavku navesti do deset ključnih reči iz spiska medicinskih predmetnih naziva (*Medical Subjects Headings, MeSH*) Američke nacionalne medicinske biblioteke.

3. Prošireni sažetak na engleskom jeziku. Sažetak na engleskom jeziku treba da sadrži do 250 reči, sa izdvojenim celinama koje odgovaraju poglavljima u radu (za originalne, stručne radove i prethodna saopštenja: Uvod, Materijal i Metode, Rezultati, Diskusija i Zaključak).

4. Tekst rada

– Tekst originalnih članaka mora da sadrži sledeće celine: Uvod (sa jasno definisanim ciljem rada), Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključak, spisak skraćenica (ukoliko su korišćene u tekstu) i eventualna zahvalnost autora onima koji su pomogli u istraživanju i izradi rada.

– Tekst prikaza slučaja treba da sadrži sledeće celine: Uvod (sa jasno definisanim ciljem rada), Prikaz slučaja, Diskusija i Zaključak.

– Tekst treba da bude napisan u duhu srpskog jezika, oslobođen suvišnih skraćenica, čija prva upotreba zahteva navođenje punog naziva. Skraćenice ne upotrebljavati u naslovu, sažetku i zaključku. Koristiti samo opšte prihvaćene skraćenice (npr. DNA, MRI, NMR, HIV,...). Spisak skraćenice koje se navode u radu, zajedno sa objašnjenjem njihovog značenja, dostaviti na poslednjoj stranici rukopisa.

– Koristiti mere metričkog sistema prema Internacionalnom sistemu mera (*International System Units – SI*). Temperaturu izražavati u Celzijusovim stepenima (°C), a pritisak u milimetrima živinog stuba (mmHg).

– Ne navoditi imena bolesnika, inicijale ili brojeve istorija bolesti.

Uvod sadrži precizno definisan problem kojim se bavi studija (njegova priroda i značaj), uz navođenje relevantne literature i sa jasno definisanim ciljem istraživanja i hipotezom.

Materijal i metode treba da sadrže podatke o načinu dizajniranja studije (prospektivna/retrospektivna, kriterijumi za uključivanje i isključivanje, trajanje, demografski podaci, dužina praćenja). Statističke metode koje se koriste treba da budu jasne i detaljno opisane.

Rezultati predstavljaju detaljan prikaz podataka dobijenih tokom studije. Sve tabele, grafikoni, sheme i slike moraju da budu citirani u tekstu, a njihova numeracija treba da odgovara redosledu pominjanja u tekstu.

Diskusija treba da bude koncizna i jasna, sa interpretacijom osnovnih nalaza studije u poređenju sa rezultatima relevantnih studija publikovanim u svetskoj i domaćoj literaturi. Navesti da li je hipoteza istraživanja potvrđena ili opovrgnuta. Izneti prednosti i ograničenja studije.

Zaključak u kratkim crtama mora da odbaci ili potvrdi pogled na problem koji je naveden u Uvodu. Zaključci treba da proizilaze samo iz vlastitih rezultata i da ih čvrsto podržavaju. Uzdržati se uopštenih i nepotrebnih zaključivanja. Zaključci u tekstu moraju suštinski odgovarati onima u Sažetku.

5. Literatura. Literatura se u tekstu označava arapskim brojevima u uglastim zagradama, prema redosledu pojavljivanja. Izbegavati veliki broj citata u tekstu. Za naslove koristiti skraćenice prema *Index Medicus*-u (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). U popisu citirane literature koristiti Vankuverska pravila koja precizno određuju redosled podataka i znake interpunkcije kojima se oni odvajaju, kako je u nastavku dato pojedinim primerima. Navode se svi autori, a ukoliko ih je preko šest, navesti prvih šest i dodati et al.

Članci u časopisima:

* *Standardni članak*

Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2003;1:1435-42.

* *Organizacija kao autor*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40(5):679-86.

* *Nisu navedena imena autora*

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ* 2002;325(7357):184.

* *Volumen sa suplementom*

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988;20 Suppl 5:75-8.

* *Sveska sa suplementom*

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Pame SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4 Suppl):31S-37S.

* *Sažetak u Časopisu*

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondii* [abstract]. *Clin Res* 1987;35:475A.

Knjige i druge monografije:

* *Jedan ili više autora*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

* *Urednik(ci) kao autor*

Danset J, Colombani J, eds. *Histocompatibility testing* 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973:12-8.

* *Poglavlje u knjizi*

Weinstein L, Schwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders; 1974. p. 457-72.

* *Rad u zborniku radova*

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA,

Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming*. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

* *Disertacije i teze*

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans* [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Elektronski materijal

* *Članak u Časopisu u elektronskoj formi*

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

* *Monografije u elektronskoj formi*

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego:CMEA;1995.

* *Kompjuterski dokument (file)*

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

6. Prilozi (tabele, grafikoni, sheme i fotografije).

Dozvoljeno je najviše šest priloga!

– Tabele, grafikoni, sheme i fotografije dostavljaju se kao posebni dokumenti, na posebnim stranicama.

– Tabele i grafikone pripremiti u formatu koji je kompatibilan sa programom *Microsoft Word for Windows*.

– Slike pripremiti u JPG, GIF TIFF, EPS i sl. formatu

– Svi prilog numerisati arapskim brojevima, prema redosledu njihovog pojavljivanja u tekstu.

– Naslov, tekst u tabelama, grafikonima, shemama i legendama navesti na srpskom i na engleskom jeziku.

– Objasniti sve nestandardne skraćenice u fusnotama koristeći sledeće simbole: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, † †, ‡ ‡.

– U legendama mikrofotografija navesti korišćenu vrstu bojenja i uvećanje na mikroskopu. Mikrofotografije treba da sadrže merne skale.

– Ukoliko se koriste tabele, grafikoni, sheme ili fotografije koji su ranije već objavljeni, u naslovu navesti izvor i poslati potpisanu izjavu autora o saglasnosti za objavljivanje.

– Svi prilozi biće štampani u crno-belom tehnici. Ukoliko autori žele štampanje u boji potrebno je da snose troškove štampe.

7. Dodatne obaveze

Ukoliko autor i svi koautori nisu uplatili članarinu za Medicinski pregled, rad neće biti štampan. Radovi koji nisu napisani u skladu sa pravilima Medicinskog pregleda, neće biti razmatrani. Recenzija će biti obavljena najkasnije u roku od 6 nedelja od prijema rada. Uredništvo zadržava pravo da i pored pozitivne recenzije donese odluku o štampanju rada u skladu sa politikom Medicinskog pregleda. Za sva dodatna obaveštenja obratiti se tehničkom sekretaru:

Društvo lekara Vojvodine

Vase Stajića 9

21000 Novi Sad

Tel. 021/521 096; 063/81 33 875

E-mail: dlv@neobee.net

INFORMATION FOR AUTHORS

Medical review publishes papers from various fields of biomedicine intended for broad circles of doctors. The papers are published in Serbian language with an expanded summary in English language and contributions both in Serbian and English language, and selected papers are published in English language at full length with the summary in Serbian language. Papers coming from non-Serbian speaking regions are published in English language. The authors of the papers have to be Medical Review subscribers.

This journal publishes the following types of articles: editorials, original studies, preliminary reports, review articles, professional articles, case reports, articles from history of medicine and other types of publications.

1. Editorials – up to 5 pages – convey opinions or discussions on a subject relevant for the journal. Editorials are commonly written by one author by invitation.

2. Original studies – up to 12 pages – present the authors' own investigations and their interpretations. They should contain data which could be the basis to check the obtained results and reproduce the investigative procedure.

3. Review articles – up to 10 pages – provide a condensed, comprehensive and critical review of a problem on the basis of the published material being analyzed and discussed, reflecting the current situation in one area of research. Papers of this type will be accepted for publication provided that the authors confirm their expertise in the relevant area by citing at least 5 auto-citations.

4. Preliminary reports – up to 4 pages – contain scientific results of significant importance requiring urgent publishing; however, it need not provide detailed description for repeating the obtained results. It presents new scientific data without a detailed explanation of methods and results. It contains all parts of an original study in an abridged form.

5. Professional articles – up to 10 pages – examine or reproduce previous investigation and represent a valuable source of knowledge and adaption of original investigations for the needs of current science and practise.

6. Case reports – up to 6 pages – deal with rare casuistry from practise important for doctors in direct charge of patients and are similar to professional articles. They emphasize unusual characteristics and course of a disease, unexpected reactions to a therapy, application of new diagnostic procedures and describe a rare or new disease.

7. History of medicine – up to 10 pages – deals with history in the aim of providing continuity of medical and health care culture. They have the character of professional articles.

8. Other types of publications – The journal also publishes feuilletons, book reviews, extracts from foreign literature, reports from congresses and professional meetings, communications on activities of certain medical institutions, branches and sections, announcements of the Editorial Board, letters to the Editorial Board, novelties in medicine, questions and answers, professional and vocational news and In memoriam.

Preparation of the manuscript

The complete manuscript, including the text, all supplementary material and covering letter, is to be sent

– in electronic format to the address dlv@neobee.net

– the 2 printed copy to the address

Drustvo lekara Vojvodine, Srpskog lekarskog društva (Medicinski pregled), Vase Stajića 9, 21000 Novi Sad

The covering letter:

– It must contain the proof given by the author that the paper represents an original work, that it has neither been previously published in other journals nor is under consideration to be published in other journals.

– It must confirm that all the authors meet criteria set for the authorship of the paper, that they agree completely with the text and that there is no conflict of interest.

– It must state the type of the paper submitted (an original study, a review article, a preliminary report, a professional article, a case report, history of medicine)

The manuscript:

Use Microsoft Word for Windows to type the text. The text must be typed in font Times New Roman, page format A4, space 1.5 (for tables as well), borders of 2.5 cm and font size 12pt. The manuscript should contain the following elements:

1. The title page. The title page should contain a concise and clear title of the paper, without abbreviations, then a short title (up to 40 characters), full names and surnames of the authors (not more than 6) indexed by numbers corresponding to those given in the heading along with the full name and place of the institutions they work for. Contact information including the academic degree(s), full address, e-mail and number of phone or fax of the corresponding author (the author responsible for correspondence) are to be given at the bottom of this page.

2. Summary. The summary should contain up to 150 words, without abbreviations, with the precise review of problems, objectives, methods, important results and conclusions. It is to be followed by up to 10 Key Words from the list of Medical Subject Headings, MeSH of the American National Medical Library.

3. The expanded summary in English language. It should contain up to 250 words, be structured into paragraphs corresponding to those in the paper (for original studies, professional articles and preliminary reports it should have: introduction, material and methods, results, discussion and conclusion).

4. The text of the paper. The text of original studies must contain the following: introduction (with the clearly defined objective of the study), material and methods, results, discussion, conclusion, list of abbreviations (if used in the text) and not necessarily, the acknowledgment mentioning those who have helped in the investigation and preparation of the paper.

– The text of a case report should contain the following: introduction (with clearly defined objective of the study), case report, discussion and conclusion.

– The text should be written in the spirit of Serbian language, without unnecessary abbreviations, whose first mentioning must be explained by the full term they stand for. Abbreviations should not be used in the title, summary and conclusion. Only commonly accepted abbreviations (such as DNA, MRI, NMR, HIV...) should be used. The list of abbreviations used in the text, together with the explanation of their meaning, is to be submitted at the last page of the manuscript.

– All measurements should be reported in the metric system of the International System of Units – SI. Temperature should be expressed in Celsius degrees (°C) and pressure in mmHg.

– No names, initials or case history numbers should be given.

Introduction contains clearly defined problem dealt with in the study (its nature and importance), with

the relevant references and clearly defined objective of the investigation and hypothesis.

Material and methods should contain data on design of the study (prospective/retrospective, eligibility and exclusion criteria, duration, demographic data, follow-up period). Statistical methods applied should be clear and described in details.

Results give a detailed review of data obtained during the study. All tables, graphs, schemes and figures must be cited in the text and numbered consecutively in the order of their first citation in the text.

Discussion should be concise and clear, interpreting the basic findings of the study in comparison with the results of relevant studies published in international and national literature. It should be stated whether the hypothesis has been confirmed or denied. Merits and demerits of the study should be mentioned.

Conclusion must deny or confirm the attitude towards the problem mentioned in the introduction. Conclusions must be based solely on the author's own results, corroborating them. Avoid generalised and unnecessary conclusions. Conclusions in the text must be in accordance with those given in the summary.

5. References. References are to be given in the text under Arabic numerals in parentheses consecutively in the order of their first citation. Avoid a large number of citations in the text. The title of journals should be abbreviated according to the style used in Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). Apply Vancouver Group's Criteria, which define the order of data and punctuation marks separating them. Examples of correct forms of references are given below. List all authors, but if the number exceeds six, give the names of six authors followed by 'et al'.

Articles in journals

** A standard article*

Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2003;1:1435-42.

** An organisation as the author*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40(5):679-86.

** No author given*

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ*. 2002;325(7357):184.

** A volume with supplement*

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988;20 Suppl 5:75-8.

** An issue with supplement*

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Pame SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4 Suppl):31S-37S.

** A summary in a journal*

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondi* [abstract]. *Clin Res* 1987;35:475A.

Books and other monographs

** One or more authors*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

** Editor(s) as author(s)*

Danset J, Colombani J, eds. *Histocompatibility testing* 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973:12-8.

** A chapter in a book*

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders; 1974. p. 457-72.

** A conference paper*

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland*. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

** A dissertation and theses*

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]*. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Electronic material

** A journal article in electronic format*

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [Internet]*. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

** Monographs in electronic format*

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego:CMEA;1995.

** A computer file*

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

6. Attachments (tables, graphs, schemes and photographs). The maximum number of attachments allowed is six!

– Tables, graphs, schemes and photographs are to be submitted as separate documents, on separate pages.

– Tables and graphs are to be prepared in the format compatible with Microsoft Word for Windows programme. Photographs are to be prepared in JPG, GIF, TIFF, EPS or similar format.

– Each attachment must be numbered by Arabic numerals consecutively in the order of their appearance in the text

– The title, text in tables, graphs, schemes and legends must be given in both Serbian and English language.

– Explain all non-standard abbreviations in footnotes using the following symbols *, †, ‡, §, ||, ¶, **, † †, ‡ ‡.

– State the type of colour used and microscope magnification in the legends of photomicrographs. Photomicrographs should have internal scale markers.

– If a table, graph, scheme or figure has been previously published, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce it.

– All attachments will be printed in black and white. If the authors wish to have the attachments in colour, they will have to pay additional cost.

7. Additional requirements

If the author and all co-authors have failed to pay the subscription for Medical Review, their paper will not be published.

Papers which have not met the criteria of Medical Review will not be taken into consideration. The Editorial review of the paper will be announced not later than six weeks after the submission of the paper. The Editorial Board reserves the right to make a decision regarding the publication of the paper according to the policy of Medical Review even if the review is positive. Contact the technical secretary for all additional information:

Društvo lekara Vojvodine

Vase Stajića 9

21000 Novi Sad

Tel. 021/521 096; 063/81 33 875

E-mail: dlv@neobee.net