

DRUŠTVO LEKARA VOJVODINE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA
PRESEDNIŠTVO
IZVRŠNI ODBOR

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

PRESEDNICI PODRUŽNICA

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

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

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

Sremska Mitrovica - Šid - Dr DAVOR PENJAŠKOVIĆ

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

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

Zrenjanin - Mr sc. med. DUŠAN SLANKAMENAC

ČLANOVI PRESEDNIŠTVA

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

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

PRESEDNICI SPECIJALISTIČKIH SEKCIJA I AKTIVA

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

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

VOJVOĐANSKI OGRANAK
AKADEMIJE MEDICINSKIH NAUKA SLD

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

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

Glavni i odgovorni urednik:
Prof. dr LJILJA MIJATOV-UKROPINA

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

REDAKCIJSKI ODBOR

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

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

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

Lektor za srpski jezik: Dragica Pantić
Lektor za engleski jezik: Jasminka Anojčić
Tehnički sekretar: Vesna Šaranović
Tehnička priprema: "Grafit", Novi Sad

Izrada UDK i deskriptora: Biblioteka Medicinskog fakulteta, Novi Sad

MEDICINSKI PREGLED izlazi dvomesečno (šest dvobroja godišnje), u tiražu od 700 primeraka. Pretplata za pojedince sa teritorije Srbije za 2010. godinu iznosi 3.000,00 dinara (sa uračunatim PDV-om), a 4.000,00 dinara za pojedince van teritorije Srbije, a za ustanove 8.000,00 dinara (uz dodavanje PDV-a). Uplate se vrše na račun broj 340-1861-70 ili 115-13858-06, s naznakom "Dodatna članarina za Medicinski pregled".
Copyright © Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva Novi Sad 1998.

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

SADRŽAJ

UVODNIK

Nada Naumović

FIZIOLOŠKI ZNAČAJ VITAMINA D.....	301-304
-----------------------------------	---------

ORIGINALNI NAUČNI RADOVI

Vojislava Bugarski, Vladimir Sakač, Slavenka Vodopivec i Petar Slankamenac POVEZANOST DIMENZIJA LIČNOSTI I DEPRESIVNIH OBELEŽJA KOD PACIJENATA NA HEMODIJALIZI.....	305-312
--	---------

Radojica Stolić, Aleksandar Jovanović, Goran Trajković, Tatjana Lazarević i Živa Živić PROBLEM KREIRANJA ARTERIOVENSKIH FISTULA ZA HEMODIJALIZU KOD STARIH LJUDI.....	313-317
--	---------

Goran Pudar, Ljiljana Vlaški, Danka Filipović i Ilija Tanackov FUNKCIONALNA AUDIOLOŠKA ISPITIVANJA KOD OBOLELIH OD DIJABETESA MELITUSA TIP I U ODNOSU NA DUŽINU TRAJANJA BOLESTI.....	318-323
---	---------

Mirjana Jovičević, Ivana Divjak, Petar Slankamenac, Aleksandar Jovanović, Svetlana Ružička i Aleksandra Dickov NEATEROSKLEROTSKE ARTEROPATIJE KAO UZROK ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA KOD MLADIH LJUDI.....	324-332
---	---------

Svetlana Vojvodić i Stevan Popović OPŠTI MODEL IZRAČUNAVANJA POTREBA ZA ALOGENOM TRANSPLANTACIJOM MATIČNIH ČELIJA HEMATOPEZE KOD OBOLELIH OD LEUKEMIJA I MIJELODISPLAZNOG SINDROMA U VOJVODINI.....	333-339
---	---------

Risto Kozomara i Bojan Kozomara UZROCI SLEPILA U REPUBLICI SRPSKOJ.....	340-342
--	---------

Gordana Filipović, Mirjana Janošević i Maja Stošić ANALIZA INTERMAKSILARNIH ODNOSA VELIČINE STALNIH ZUBA KOD OSOBA SA MALOKLUZIJOM I KLASE.....	343-348
--	---------

Mihajlo B. Jakovljević, Slobodan M. Janković, Natalija Todorović, Jasmina R. Milovanović i Snežana Janković FARMAKOKINETIČKO MODELOVANJE VALPROATA KOD PACIJENATA SA EPILEPSIJOM.....	349-355
--	---------

Maja Stanković-Vulović, Ivana Živanović-Mačužić, Predrag Sazdanović, Dejan Jeremić i Jovo Toševski MORFOLOGIJA NEURONA <i>SUBICULUM</i> -A <i>PROPER</i> -A ČOVEKA.....	356-360
--	---------

Milovan Živković, Zoran Todorović, Olgica Gajović, Ljiljana Nešić i Željko Mihailović PARAMETRI ZA PROCENU TEŽINE KLINIČKE SLIKE HEMORAGIJSKE GROZNICE SA BUBREŽNIM SINDROMOM.....	361-365
---	---------

Miloš Tijanić, Nikola Burić i Goran Jovanović PROCENA ANESTETIČKOG EFEKTA ROPIVAKAINA U HIRURGIJI HRONIČNIH PERIAPIKALNIH LEZIJA.....	366-370
--	---------

PREGLEDNI ČLANCI

Sergej M. Ostojić, Marko Stojanović i Zlatko Ahmetović ANALIZA VERTIKALNE SKOČNOSTI U TESTOVIMA SNAGE I ANAEROBNE SPOSOBNOSTI.....	371-375
---	---------

Milena Veljković i Jasmina Popović VENSKI TROMBOEMBOLIZAM I ORALNA KONTRACPCIJA.....	376-379
---	---------

Karmen Stankov, Gordana Bogdanović i Stevan Popović ULOGA TIROZIN-KINAZA U ETIOPATOGENEZI I TERAPIJI HEMATOLOŠKIH MALIGNITETA – AKTIVIRAJUĆE MUTACIJE C-KIT RECEPTORA.....	380-386
--	---------

Radomir Matunović, Zdravko Mijailović, Milorad Rabrenović i Violeta Rabrenović NOVI BIOHUMORALNI MARKERI ZA DIFERENCIJALNU DIJAGNOZU DISPNEJE KOD BOLESNIKA SA SUMNJOM NA SRČANU SLABOST.....	387-392
---	---------

Miomir Jović, Borislav Krivokapić, Milan Babić, Duško Nežić, Boško Đukanović i Predrag Stevanović PERSPEKTIVA KARDIOPROTEKCIJE INHALACIONIM ANESTETICIMA.....	393-398
--	---------

STRUČNI ČLANCI

Jelka Vukelić, Aleksandra Kapamadžija i Biljana Kondić ISPITIVANJE FAKTORA RIZIKA AKUTNE REAKCIJE NA STRES IZAZVANE ABORTUSOM.....	399-403
---	---------

Veselin Stanišić, Milorad Bakić, Milorad Magdalenić, Hamdija Kolašinac i Igor Babić LAPAROSKOPSKA HOLECISTEKTOMIJA KOD AKUTNIH HOLECISTITISA.....	404-408
--	---------

Gordana Kostić, Nevenka Ilić, Marina Petrović, Slavica Marković, Biljana Vuletić i Zoran Igrutinović INDEKS TELESNE MASE DECE SA ASTMOM PRE I POSLE JEDNOGODIŠNJE PRIMENE INHALATORNIH GLIKOKORTIKOSTEORIDA.....	409-413
--	---------

Momčilo Đorđević, Predrag Sazdanović, Gordana Đorđević i Božidar Jovanović MORBIDITET KOD NOVOROĐENČADI EKSPONIRANIH ORGANOFOSFORNIM PESTICIDIMA.....	414-417
--	---------

PRIKAZI SLUČAJEVA

Jaroslav Bojović i Ljiljana Pavlica PROGRESIVNI TOK HIPOFOSFATEMIJSKE OSTEOMALACIJE PRAĆENE U PERIODU OD 25 GODINA.....	419-422
--	---------

Ivan Jovanović, Tamara Alempijević, Dragan Popović, Nada Kovačević i Miodrag Krstić NEOBIČAN I REDAK UZROK MIKROCITNE HIPOHROMNE ANEMIJE - CAMERONOV SINDROM.....	423-426
--	---------

Slobodan Obradović, Olivera Laban, Zoran Igrutinović, Biljana Vuletić, Ana Vujić i Jasmina Đinđić GM ₁ GANGLIOZIDOZA – PRIKAZ SLUČAJA.....	427-430
--	---------

ISTORIJA MEDICINE

Rade R. Babić i Gordana Stanković-Babić LAZA K. LAZAREVIĆ – DOKTOR, PRAVNIK, KNJIŽEVNIK I U TRIRATA RATNIK.....	431-436
--	---------

CONTENTS

EDITORIAL

Nada Naumović

VITAMINE D – PHYSIOLOGICAL IMPORTANCE..... 301-304

ORIGINAL STUDIES

Vojislava Bugarski, Vladimir Sakač, Slavenka Vodopivec and Petar Slankamenac

RELATION BETWEEN PERSONALITY DIMENSIONS AND DEPRESSIVE SYMPTOMS IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS..... 305-312

Radojica Stolić, Aleksandar Jovanović, Goran Trajković, Tatjana Lazarević and Živa Živić

PROBLEM OF CREATION OF ARTERIOVENOUS FISTULAE FOR HEMODIALYSIS IN OLDER PATIENTS..... 313-317

Goran Pudar, Ljiljana Vlaški, Danka Filipović and Ilija Tanackov

FUNCTIONAL HEARING EXAMINATIONS IN PATIENTS SUFFERING FROM DIABETES MELLITUS TYPE 1
IN REGARD TO DISEASE DURATION..... 318-323

Mirjana Jovičević, Ivana Divjak, Petar Slankamenac, Aleksandar Jovanović, Svetlana Ružička and Aleksandra Dickov

NON-ATHEROSCLEROTIC ARTERIOPATHY AS THE CAUSE OF ISHEMIC STROKE AMONG YOUNG ADULTS..... 324-332

Svetlana Vojvodić and Stevan Popović

GENERAL CALCULATING MODEL OF THE NEEDS FOR ALLOGENIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR THE
PATIENTS WITH LEUKAEMIA AND MYELODYSPLASTIC SYNDROME IN VOJVODINA..... 333-339

Risto Kozomara and Bojan Kozomara

CAUSES OF BLINDNESS IN THE REPUBLIC OF SRPSKA..... 340-342

Gordana Filipović, Mirjana Janošević and Maja Stošić

ANALYSIS OF INTERJAW RATIOS IN RELATION TO PERMANENT TOOTH SIZE IN SUBJECTS WITH
CLASS I MALOCCLUSION..... 343-348

Mihajlo B. Jakovljević, Slobodan M. Janković, Natalija Todorović, Jasmina R. Milovanović and Snežana Janković

PHARMACOKINETIC MODELLING OF VALPROATE IN EPILEPTIC PATIENTS..... 349-355

Maja Stanković-Vulović, Ivana Živanović-Mačužić, Predrag Sazdanović, Dejan Jeremić and Jovo Toševski

MORPHOLOGY OF NEURONS OF HUMAN SUBICULUM PROPER..... 356-360

Milovan Živković, Zoran Todorović, Olgica Gajović, Ljiljana Nešić and Željko Mihailović

PARAMETERS FOR ASSESSING THE SEVERITY OF CLINICAL PRESENTATION OF HEMORRHAGIC FEVER WITH
KINDEY SYNDROME..... 361-365

Miloš Tijanić, Nikola Burić and Goran Jovanović

EVALUATION OF ANESTHETIC EFFECT OF ROPIVACAINE IN SURGERY OF CHRONIC PERIAPICAL LESSIONS..... 366-370

REVIEW ARTICLES

Sergej M. Ostojić, Marko Stojanović and Zlatko Ahmetović

VERTICAL JUMP AS A TOOL IN ASSESSMENT OF MUSCULAR POWER AND ANAEROBIC PERFORMANCE..... 371-375

Milena Veljković and Jasmina Popović

VENOUS THROMBOEMBOLISM AND ORAL CONTRACEPTION..... 376-379

Karmen Stankov, Gordana Bogdanović and Stevan Popović

TYROSINE KINASES IN ETIOPATHOGENESIS AND THERAPY OF MALIGNANT DISEASES – C-KIT
ACTIVATING MUTATIONS..... 380-386

Radimir Matunović, Zdravko Mijailović, Milorad Rabrenović and Violeta Rabrenović

NEW BIOHUMORAL MARKERS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH SUSPECTED HEART FAILURE..... 387-392

Miomir Jović, Borislav Krivokapić, Milan Babić, Duško Nežić, Boško Đukanović and Predrag Stevanović

PROSPECTS OF CARDIOPROTECTION BY VOLATILE ANESTHETICS..... 393-398

PROFESSIONAL ARTICLES

Jelka Vukelić, Aleksandra Kapamadžija and Biljana Kondić

INVESTIGATION OF RISK FACTORS FOR ACUTE STRESS REACTION FOLLOWING INDUCED ABORTION..... 399-403

Veselin Stanišić, Milorad Bakić, Milorad Magdalenić, Hamdija Kolašinac and Igor Babić

LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY OF ACUTE CHOLECYSTITIS..... 404-408

Gordana Kostić, Nevenka Ilić, Marina Petrović, Slavica Marković, Biljana Vuletić and Zoran Igrutinović

BODY MASS INDEX IN ASTHMATIC CHILDREN BEFORE AND AFTER ONE YEAR INHALED GLUCOCORTICOSTEROIDS
THERAPY..... 409-413

Momčilo Đorđević, Predrag Sazdanović, Gordana Đorđević and Božidar Jovanović

MORBIDITY IN NEWBORNS EXPOSED TO ORGANOPHOSPHORUS PESTICIDES..... 414-417

CASE REPORTS

Jaroslav Bojović and Ljiljana Pavlica

PROGRESSIVE COURSE OF HYPOPHOSPHATEMIC OSTEOMALACIA DURING 25-YEAR FOLLOW UP..... 419-422

Ivan Jovanović, Tamara Alempijević, Dragan Popović, Nada Kovačević and Miodrag Krstić

CAMERON LESION: AN UNUSUAL CAUSE OF ANEMIA..... 423-426

Slobodan Obradović, Olivera Laban, Zoran Igrutinović, Biljana Vuletić, Ana Vujić and Jasmina Đindić

GM₁ GANGLIOSIDOSIS – CASE REPORT..... 427-430

HISTORY OF MEDICINE

Rade R. Babić and Gordana Stanković-Babić

LAZA K. LAZAREVIĆ – DOCTOR, LAWYER, WRITER AND WARRIOR IN THREE WARS..... 431-436

UVODNIK EDITORIAL

Medicinski fakultet Novi Sad
Zavod za fiziologiju

Uvodnik
Editorial
UDK 612.015.6:577.161.2

FIZIOLOŠKI ZNAČAJ VITAMINA D

VITAMINE D – PHYSIOLOGICAL IMPORTANCE

Nada NAUMOVIĆ

Sažetak – Vitamin D je po većini karakteristika hormon i kao takav obezbeđuje regulaciju homeostaze kalcijuma i fosfata; zdravlje (građu i funkciju) kostiju, mišića (srčanog i skeletnih) i kože; regulaciju metabolizma (insulin i glukoza u krvi); regulaciju imunološkog odgovora (pri infekcijama i u autoimunim bolestima); prevenciju karcinoma i regulaciju kognitivnih funkcija i poremećaja raspoloženja (depresija, demencija...).

Ključne reči: D Vitamin; Fiziologija; Receptori Kalcitriola; D Vitamin + fiziologija; Ergokalciferol; Holekalciferol

Uvod

Naučna saznanja o vitaminu D toliko su opsežna i intrigantna da preplavljaju stručne medicinske časopise. Njegova mnogostruko korisna dejstva u očuvanju zdravlja predstavljaju jednu od vodećih tema u savremenom svetu, pogotovo imajući u vidu uznemirujuću činjenicu da kod preko 50% ljudi postoji deficit vitamina D u organizmu.

Istorijski, u razvoju naučne misli o vitaminu D može da se izdvoji nekoliko ključnih imena i naučnih otkrića [1]: Elmer McCollum izolovao ga je iz ribljeg ulja i dao naziv D vitamin (1922); Adolf Windaus je izolovao 3 oblika: D₁, D₂ i D₃ (1928. godine Nobelova nagrada); Hector de Luca sa saradnicima (1968-1971) otkrio je i opisao put sinteze u organizmu i povezanost sa parathormonom u održavanju homeostaze kalcijuma; Mark Haussler je 1975. godine otkrio receptor za vitamin D.

Dalja istraživanja pokazala su da je vitamin D hormon po svojim hemijskim osobinama, načinu i regulaciji sinteze i deponovanja u organizmu, postojanju receptora na ciljnim ćelijama i plejotropnim efektima [1,2]. Naziv vitamin je zadržan samo iz istorijskih razloga. Vitamini D je liposolubilna, ima steroidnu strukturu (sekosteroid), slično polnim hormonima i hormonima kore nadbubrežne žlezde. Javlja se u više hemijskih oblika, a najveći biološki značaj imaju D₂ (ergokalciferol) i D₃ (holekalciferol) [1,3]. Sintetizuje se u organizmu iz svog prekursora, 7-dehidroholesterol, koji 80% nastaje u koži pod dejstvom ultravioletnih (UV) zraka (230-315 nm) u plazma membrani epidermalnih keratinocita i dermalnih fibroblasta, a 20% se unosi oralno u hrani i/ili suplementima [1,4]. Pri tome nastaje prehormon, koji se preko krvi prenosi u jetru, gde se odigrava metabolička konverzija u kalcidiol ili 25-hidroksi-holekalciferol [25(OH)D₃]. Sinteza holekalciferola u koži je uslovljena insolacijom, koja zavisi od geografske širine, godišnjeg doba, doba dana, količine

ozona u stratosferi, oblačnosti, zagađenja atmosfere, albeda tj. reflektivnosti površine, fototipa kože, tj. količine melanina u koži (više melanina - manja sinteza), odeće i upotrebe zaštitne kreme (zaštitni faktor ≥ 15 - prekid sinteze) [5].

Vitamin D se u formi kalcidiola deponuje u jetri (2-4 meseca), a 25(OH)D₃ putem krvi (dospeva do proksimalnih tubula bubrega, gde se stvara aktivna forma 1,25-dihidroksi-holekalciferol [1,25(OH)₂D₃] [3,4]. Sinteza vitamina D je regulisana negativnom povratnom spregom i stimulisana je hipokalcemijom, hiperfosfatemijom i delovanjem parathormona (PTH) (aktivira α -hidroksilazu).

U plazmi se nalazi 45-80 nmol/l vitamina D i transportuje se većinom vezan za protein plazme transkalciferin i u maloj količini slobodan. Optimalni nivo vitamina D u plazmi je 80 nmol/l. Za očuvanje zdravlja neadekvatna količina D₃ za odrasle je <15 ng/ml (37,5 nmol/l), a za decu <11 ng/ml (27,5 nmol/l) [1,3].

Receptor za vitamin D (VDR) se nalazi u većini organa. Sada je poznato da je VDR prisutan u ćelijama kostiju, mišića, masti, srca, kože, tankog i debelog creva, bubrega, mozga, prostate, gonada i dojki, β ćelijama endokrinog pankreasa, T- i B-limfocitima, monocitima i dendritičnim ćelijama [6]. Receptor je u ćelijskom jedru, na hromozomu 12 [1]. Zbog takve lokacije receptora, vitamin D ima plejotropne efekte i ne deluje kao drugi vitamini samo na biohemijske procese već reguliše transkripciju velikog broja gena i sintezu ćelijskih proteina [2].

Uloge vitamina D u organizmu

Održavanje homeostaze kalcijuma i fosfata

U održavanju homeostaza kalcijuma i fosfata je primarna uloga vitamina D zajedno sa PTH. U crevima, kompleks vitamin D-VDR povećava apsorpciju Ca²⁺ jer stimuliše sintezu i aktivnost Ca²⁺ vezujućeg proteina na luminalnoj membrani i Ca²⁺ pumpe

Skraćenice

D3	– D vitamin
UV	– ultravioletni
25(OH)D ₃	– 25-hidroksiholekalciferol
1,25 (OH) ₂ D ₃	– 1,25-dihidroksiholekalciferol
PTH	– parathormon
VDR	– vitamin D receptor

na bazolateralnoj membrani ćelija crevnog zida. U bubrežima povećava reapsorpciju Ca²⁺, tako što podstiče sintezu i aktivnost proteina koji čine kanale za difuziju na luminalnoj membrani i Ca²⁺ ATP-azne pumpe i 3Na⁺/1Ca²⁺ antiportere na bazolateralnoj membrani tubulskih ćelija. U kostima, osteoblasti imaju VDR. Njegova aktivacija vitaminom D u osteoblastima podstiče nastanak parakrinih signala (citokina) koji reaktiviraju osteoklaste, da po potrebi oslobađaju Ca²⁺ iz kostiju u krv. Takođe, vezivanjem za VDR dovodi do mineralizacije kostiju, jer povećava aktivnost alkalne fosfataze i osteokalcina u procesu ugradnje Ca²⁺ u kosti i stvaranja hidroksiapatita, koji čini više od polovine koštanog matriksa, deluje na koštanu gustinu i daje čvrstinu kostima, prevenirajući nastanak osteoporoze [7]. Za postizanje maksimalne čvrstine neophodni su D i K vitamini i Ca²⁺ (optimalan unos 800 mg/dan, od 11. do 24. godine, kod trudnica i dojilja >1200-1500 mg/dan). U slučaju njihovog deficita nastaje osteoporoza, najčešća metabolička bolest kostiju, u kojoj kosti gube masu i čvrstinu, pa postaju sklonije prelomima (najčešće kuk, ručje, kičma), koji često (1 od 8) nastaju kod Evropljana, starijih od 50 godina.

Delovanje na građu i funkciju mišića

D vitamin deluje i na sve tri vrste mišića u organizmu: kardiomiocite, skeletne i glatke mišićne ćelije, pa čak i ćelije miometrijuma i endometrijuma. Kod starijih osoba, posebno preko 65 godina, deficit vitamina D dovodi do redukcije mišićne mase i snage, a nastaje usled smanjenja unosa vitamina D u hrani, slabijeg izlaganja sunčevoj svetlosti, redukovane debljine kože, smanjene intestinalne resorpcije i oslabljenog metaboličkog puta sinteze vitamina [8,9]. U plazmi se nalazi 1000 puta veća koncentracija 25(OH)D₃ nego 1,25(OH)₂D₃, postoji njihovo kompetitivno vezivanje za VDR [9,10]. Kompleks D₃-VDR menja metabolizam mišićne ćelije: pokreće nekoliko puteva sekundarnih glasnika i u jedru prouzrokuje DNK sintezu, transkripciju gena i stvaranje različitih VDR [10]. Tako dolazi do proliferacije i diferencijacije zrele mišićne ćelije i sledstvenog povećanja mase i snage mišića [8,11].

Delovanje na srce

Homeostaza kalcijuma je neophodna i za inotropno, dromotropno, batmotropno i luzotropno svojstvo miokarda [12], te na taj način obezbeđuje fiziološko funkcionisanje kardiomiocita, ali i procese reparacije nakon ishemijske. Vitamin D, takođe, dovodi do negativne regulacije gena za renin, pa time smanjuje krvni pritisak, tj. rizik od hipertenzije, a na taj način i od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih oboljenja [2,6].

Imunomodulatorni efekti vitamina D rezultat su njegovog delovanja na proliferaciju, diferentovanje i apoptozu T- (posebno T-helper tipa) i B-limfocita i smanjenja produkcije interferona i proinflamatornih citokina u monocitima [6]. Posebno se, opisuje dejstvo D vitamina na maturaciju, diferenciranje i migraciju dendritičnih ćelija, koje su važne komponente imunološkog sistema, jer hvataju antigene i procesiraju ih limfocitima, uz stvaranje citokina, koji započinju imunološki odgovor T-limfocita [1,6,13]. U autoimunim bolestima, kao što su multipla skleroza, sistemski lupus eritematosus, reumatoidni artritis, Kronova bolest, psorijaza, fibromialgija dendritične ćelije dovode do povećanja tolerancije T-limfocita prema auto-antigenima i zato minimiziraju autoimune reakcije [13]. Istraživanja su pokazala da je D vitamin značajan u lečenju različitih infekcija, čak i tuberkuloze i lepre, jer makrofagi, aktivirani delovanjem vitamina stvaraju antibakterijske peptide slične katelicidinu (*cathelicidin*) i redukuju produkciju proinflamatornih citokina [14].

Delovanje na masno tkivo i metabolizam

U masnom tkivu kompleks vitamin D-VDR inhibiše stvaranje faktora adipogeneze, kao što je aktivator peroksizoma, zbog toga pri njegovom deficitu dolazi do povećane diferencijacije preadipocita u adipocite i stvaranja novog masnog tkiva (posebno visceralnog i supkutanog). U interakciji sa genetskim i spoljašnjim uticajima, u masnom tkivu može doći do hipertrofije adipocita, hipoksije i različitih procesa stresa i inflamacije, koji dovode do disfunkcionalnosti masnog tkiva, sa polimorfizmom VDR i smanjenjem bioraspoloživosti D₃ [15]. Zbog toga nastaju metabolički poremećaji, kao što je insulinska rezistencija, dijabetes tip 2, masna jetra, hipertenzija, dislipidemija, ateroskleroza, demencija i neke maligne bolesti [16].

Delovanje na insulin i glukozu u krvi

Vitamin D povećava sekreciju i senzitivnost insulina (stvaranje GLUT 4 enzima začajnog za preuzimanje glukoze iz krvi), pa pri njegovom deficitu postoji povećana incidencija dijabetesa melitusa tipa 2 [15,17].

Antikancerogeno delovanje

Pošto vitamin D ima antiproliferativni i prodiferencirajući efekat, koristan je u prevenciji karcinoma. Istraživanja su sprovedena kod karcinoma mokraćne bešike, debelog creva, tj. kolona i rektuma, dojke, ovarijuma i prostate [18,19].

Delovanje na mozak

Vitamin D je značajan u prevenciji mentalnih oboljenja. Nedvosmisleno je pokazano da pri njegovom deficitu nastaju kognitivni poremećaji i depresivna raspoloženja [20]. U neuronima i glija ćelijama nalazi se VDR, čija aktivacija utiče na gene koji kontrolišu biosintezu sintetaze azot-monoksida, enzima uključenih u stvaranje glutaciona (detoksikujuće i neuroproektivno delovanje), tirozin-hidroksilaze, enzima koji reguliše biosintezu moždanih monoamina; stvaranje neurotransmitera serotonina; sintezu fakto-

ra rasta nerava (deluje na razvoj mozga, smanjuje mitozu ćelija i povećava njihovu diferencijaciju) [20,21].

Kako da se obezbedi optimalna količina D vitamina u organizmu

Najvažnije je izlaganje kože suncu. U našim krajevima od maja do oktobra je dovoljan dnevni boravak na suncu 5 do 15 minuta (stvori se 20 000 IU). U hrani se najviše vitamina D nalazi u morskoj ribi (losos, skuša, tunjevina, sardine), junećoj jetri, žumancu jajeta, suvom voću, zelenom lisnatom povrću (i vitamin K), hlebu od celog zrna žita, pahuljicama žitarica, fortificiranim namirnicama (margarin, mleko, sir, puding). D vitamin iz hrane, ili nastao pod dejstvom UV zraka, ne može da prouzrokuje intoksikaciju organizma [1,4,5,11]. Suplementi D vitamina mogu biti prirodni dijetetski ili sintetski farmakološki preparati. Optimalna dnevna količina vitamina D može da se obezbedi i iz do 2 kafene kašičice ribljeg ulja (10 µg tj. 400 IU) ili kapsule ribljeg ulja (5 µg ili 200 IU vitamina D) [1,6,11,20].

Preporuke o doziranju

Postoje različiti stavovi o potrebnim dozama suplementa D₃. Pri insuficijentnom sunčevom svetlu, odraslima se daje u dozi 800-1000 IU/dan (utvrđeno je da do 4000 IU nema štetnih efekata), a 200-400 IU/dan novorođenčadi, deci i adolescentima [20]. Po drugim izvorima, deci ispod godinu dana treba da se daje 1000-2000 IU/dan, a adolescentima i odraslima 600-800 IU/dan [21]. Bolesnicima koji imaju neko od oboljenja u kojem D vitamin može da dovede do poboljšanja daju se i veće doze, na primer 5000 IU [21].

Toksična dejstva

Pri suplementaciji, prekomeran unos vitamina D može da deluje toksično i da prouzrokuje hiperkalcemiju, hiperfosfatemiju, prekomernu supresiju lučenja PTH, ekstraskelletne kalcifikacije (bubrezi, miokard, zalisci, zid krvnih sudova), uz simptome: muka, povraćanje, gubitak apetita, konstipacija, opšta slabost i gubitak težine, anoreksija, mentalni poremećaji, konfuzija, srčana aritmija. Da bi se izbegla štetna dejstva pri primeni visokih doza vitamina D, neophodno je svaka 2 do 3 meseca praćenje nivoa kalcijuma i fosfata u plazmi, terapiju treba prekinuti ako je nivo kalcijuma >2,54 mmol/l i fosfata >1,49 mmol/l [1,6,20,21].

Interakcije sa lekovima

Antiepileptici antacidi, lekovi koji snižavaju holesterol u krvi, kortikosteroidi i antikoagulansi mogu da umanje apsorpciju, sintezu i aktivnost vitamina D, a D₃ može da smanji efikasnost antagonista kalcijuma [3,6].

Zaključak

Vitamin D je po većini karakteristika hormon i kao takav obezbeđuje homeostazu kalcijuma i fosfata, očuvanje gustine i čvrstine kostiju, građe i funkcije mišića (srčanog i skeletnih) i kože, regulaciju metabolizma (masnog tkiva i lipida, insulina i glukoze u krvi), imunomodulaciju (pri infekcijama u autoimunim bolestima), prevenciju karcinoma i regulaciju kognitivnih funkcija i poremećaja raspoloženja (depresija, demencija).

Literatura

- Petronijević M. Vitamin D: vitamine i hormon. U: Stefanović ZD, Zečević DR, Petromjević M, eds. Vitamin D analozi za zdrave kosti, za zdrav život Beograd; 2009:11-31.
- Reichrath J, Lehmann B, Carlberg C, Varani J, Zouboulis cc. Vitamins as hormones. Horm Metab Res 2007;39:71-84.
- Lips P. Vitamin D physiology. Progress Biophys Molec Biol 2006;92:4-8.
- Holick M. Vitamin D: millennium perspective. J Cell Biochem 2005;88:296-307.
- Kandolf-Sekulović L, Zečević R. U: Stefanović ZD, Zečević DR, Petronijević M, eds. Sinteza, metabolizam i efekti vitamina D u koži. Beograd; 2009:31-47.
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 2004;80(suppl):1678S-88S.
- Ilić J, Kovačev B, Babić Lj J, Ćurić N, Radosavljević J. Effects of alendronate on the markers of bone metabolic activity in postmenopausal women with osteoporosis. Med Pregl 2005; 58(7-8):393-9.
- Samson MM, Meeuwsew IBAE, Crowe A, Duursma SA, Verhaar HJJ. Relationships between physical performance measures, age, height and body weight in healthy adults. Age Ageing 2000;29:235-42.
- Janssen H CJP, Samson M M, Verhaar H JJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people Am J Clin Nutrition 2002;75(4):611-5.
- Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, et al. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in human skeletal muscle tissue. Histochem J 2001;33:19-24.
- Zehnder D, Bland R, Williams MC, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1α -hydroxylase. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:888-94.
- Đukanović N, Jakovljević V, Mujović MV. Evaluation of myocardial relaxation in conditions of cardiac remodeling. Med Pregl 2009;62(11-12):55-68.
- Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. Ann Rheum Dis 2007;66:1137-42.
- Noaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D serum level and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Int J Epidemiol 2008;37:113-9.
- Alvarez AJ, Ashraf A. Role of vitamin D in insulin secretion and insulin sensitivity for glucoseliomeostasis. Intem J Endocr 2010, Hindawi Publ Co.
- Blucher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2009;1179(6):241-50.
- Miller JL. Insulin resistance syndrome. Description, pathogenesis and management. Arh Dis Child 2003;88(7):595-600.
- Thorne J, Campbel MJ. He vitamin D receptor in cancer. Proc Nutr Soc 2008;67:115-27.
- National Cancer Institute; US National Institutes of Health [homepage on the Internet] Rew 2009. Vitamin D and cancer

prevention: strengths and limits of the evidence. Available from: <http://www.cancer.gov/cancerotopics/factsheet/prevention/vitamln D>.

20. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN; Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Etab* 2002;13(3):100/5.

21. Lambert-GW, Reid C, Kaye DM, Jennings GL, Esler MD. Effect of sunlight and seson on serotonin turnover in the brain. *Lancet* 2002;360(9348):1840-2.

22. Institute of Medicine Standing Committeeon the Scientific Eavluation of Dietary Reference Intakes. Vitamin D. In: *Dietary reference intakes: for calcium, phosphorus, magnesim, vitamin D and fluoride*. Nat Acad Press. Washington DC 1997.

23. Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD. Vitamin D. In: *Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements*. Nat Acad Press. Washington DC 2006.

Summary

Vitamin D is a hormone by its chemical, characteristics, the pathway and regulation of synthesis, storage, specific receptor in the target cells and their mechanisms. Vitamin D as a hormone regulates calcium and phosphates homeostasis, and maintains density and strength of bones, it also regulates the following: re-

gulates composition and function of muscles (heart and skeletal) and of skin, metabolism (fat tissue and blood lipids, insulin and blood sugar), immune functions (in infection and autoimmune diseases), and it prevents cancer diseases and regulates cognitive functions and mood-disorders (depression, dementia).

Key words: *Vitamin D; Physiology; Receptors, Calcitriol; Vitamin D + physiology; Ergocalciferols; Cholecalciferol*

Rad je primljen 31. V 2010.

Prihvaćen za štampu 31. V 2010.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:5-6:301-304.

ORIGINALNI NAUČNI RADOVI

ORIGINAL STUDIES

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
Klinika za neurologiju¹
Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju²

Originalni naučni rad
Original study
UDK 616.89-008.454:616.61-78
DOI: 10.2298/MPNS1006305B

POVEZANOST DIMENZIJA LIČNOSTI I DEPRESIVNIH OBELEŽJA KOD PACIJENATA NA HEMODIJALIZI

RELATION BETWEEN PERSONALITY DIMENSIONS AND DEPRESSIVE SYMPTOMS IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS

Vojislava BUGARSKI¹, Vladimir SAKAČ², Slavenka VODOPIVEC² i Petar SLANKAMENAC¹

Sažetak – Istraživanje je sprovedeno sa ciljem ispitivanja povezanosti između prisustva depresivnih obeležja i određenih dimenzija ličnosti kod pacijenata na hemodijalizi. Istraživanje je obuhvatilo 93 ispitanika, oba pola, uzrasta od 24 do 78 godina starosti. Svi ispitanici su usled terminalnog stadijuma bubrežne insuficijencije bili podvrgnuti hemodijalizi. Prisustvo depresivnih obeležja je operaciono definisano faktorskim skorom na prvoj glavnoj komponenti izdvojenoj na Bekovoj skali depresivnosti. Pet dimenzija ličnosti su operaciono definisane preko faktorskih skorova prvih glavnih komponenata svake od pet skala *Big Five* inventara za procenu ličnosti. Ispitane su sledeće dimenzije ličnosti: neuroticizam, ekstraverzija, otvorenost prema iskustvu, prijatnost i savesnost. Više-strukom regresionom analizom ispitana je povezanost između pet dimenzija ličnosti i prisustva depresivnih obeležja. Ustanovljeno je da su dimenzije ličnosti značajno povezane sa pojavom depresivnih obeležja ($R=0,729$; $R^2=0,532$; $F(5,87)=19,822$; $p=0,000$), pri čemu se od pojedinačnih prediktora izdvajaju veći stepen neuroticizma ($\beta=0,082$, $p=0,000$) i manji stepen otvorenosti prema iskustvu ($\beta=-0,235$, $p=0,016$).

Ključne reči: Hemodijaliza; Depresija; Ličnost + klasifikacija; Inventar za procenu ličnosti; Procena ličnosti

Summary – The aim of the study was to investigate the relationship between the presence of depressive symptoms and certain dimensions of personality in hemodialysis patients. The study included 93 subjects of both sexes, aged 24-78 years. All subjects were undergoing hemodialysis treatment for terminal stage renal insufficiency. The presence of depressive symptoms was operationally defined by the factor scores for the first principal components on the Beck Depression Inventory. Five personality dimensions were operationally defined by the factor scores for the first principal components on each of the five scales of the Big Five Inventory. The following dimensions of personality were assessed: neuroticism, extraversion, openness, agreeableness, and conscientiousness. The relationship between the five dimensions of personality and the presence of depressive symptoms was analyzed by the multiple regression analysis. The results showed that personality dimensions are significantly connected with the occurrence of depressive symptoms ($R=0.729$; $R^2=0.532$; $F(5,87)=19.822$; $p=0.000$). Two partial predictors were significantly connected with depressive symptoms. They were higher degree of neuroticism ($\beta=0.082$, $p=0.000$) and a lower degree of openness ($\beta=-0.235$, $p=0.016$).

Key words: Renal Dialysis; Depression; Personality + classification; Personality Inventory; Personality Assessment

Uvod

Pacijenti na hemodijalizi suočavaju se sa velikim brojem stresnih okolnosti uslovljenih ograničavajućom prirodom same bolesti, što u značajnoj meri doprinosi nastanku pojave depresivnosti koja se javlja kao najučestaliji vid psihijatrijskog poremećaja među ovim pacijentima [1,2]. Od mnogobrojnih faktora koji utiču i doprinose mogućnosti adaptacije na zahteve hronične bolesti, a samim tim imaju važnu ulogu i u nastanku pojave depresivnosti, izdvajaju se prvenstveno obeležja ličnosti [3]. Odavno su istraživači ustanovili da su obeležja ličnosti veoma značajan faktor koji može znatno da doprinese kako doživljaju same bolesti, tako i prihvatanju terapijskog režima [4,5]. Međutim, mali broj savremenih istraživanja je za cilj postavio ispitivanje prisustva veze iz-

Introduction

Patients on hemodialysis are faced with a number of stressful circumstances which are conditioned by the nature of illness. This significantly contributes to the onset of depression which is the most common form of psychological disorder in these patients. [1,2]. Many factors can influence and contribute to one's adaptation to the demands of a chronic illness, and therefore they have an important role in creating depression. The one factor which stands out is personality traits [3]. It has been long since the scientists established that personality traits stand as a highly significant factor which can considerably contribute in experiencing the illness as well as to accepting the therapy regimen [4,5].

Skraćenice

BFI – Big Five Inventory

među obeležja ličnosti i depresivnih obeležja kod hronično obolelih pacijenata, naročito na hemodijalizi.

Petofaktorska taksonomija ličnosti je jedan od teorijskih okvira koji se poslednjih godina postepeno nametnuo u istraživanjima ličnosti i zdravlja [6], operacionalizovan kroz više instrumenata od kojih se kao jedan od najprimenjivijih izdvaja skraćena verzija *Big Five Inventory* (BFI). *Big Five* petofaktorski model ličnosti zasnovan je na leksičkoj hipotezi, odnosno pretpostavci da su socijalno značajne i bitne karakteristike ličnosti sadržane u prirodnom jeziku [7]. Pet dimenzija ličnosti ne predstavljaju određenu teorijsku perspektivu, već su izdvojene analizom termina prirodnog jezika, koje pojedinci koriste da bi opisali sebe i druge. Pet dimenzija koje ovaj teorijski model predlaže podrazumeva sledeće dimenzije: ekstraverziju, neuroticizam, prijatnost, savesnost i otvorenost prema iskustvu. Treba istaći da su polovi glavnih dimenzija obeleženi terminima koji opisuju hipotetičke tipove ličnosti koji na tim crtama postižu ekstremno niske, odnosno ekstremno visoke skorove [8].

Dimenziju *ekstraverzije* karakteriše prisustvo osobina kao što su socijabilnost, asertivnost, aktivnost i pričljivost. To su osobe koje traže uzbuđenje i stimulaciju i imaju tendenciju da budu stalno vesele, raspoložene, optimistične, energične, ističu se kao vođe, fizički i verbalno su aktivne, prijateljski naklonjene i okružene drugim ljudima više nego što većina ljudi ima tu tendenciju [9].

Dimenziju *neuroticizma* karakteriše opšta tendencija ka doživljavanju negativnog afekta, kao što je osećaj straha, tuge, osramoćenosti, besa, krivice, averzije, što predstavlja osnovu dimenzije neuroticizma. Uz pretpostavku da ove negativne emocije otežavaju adaptaciju, osobe sa visokim postignućem na dimenziji neuroticizma, podložne su i mogućnosti razvijanja iracionalnih ideja, lošije kontrole svojih impulsa i znatno lošijim potencijalom za suočavanje sa stresom u odnosu na druge osobe. Njih karakteriše i nemogućnost da se odupru impulsima i izazovima. Negativna emocionalnost odnosi se na broj i snagu stimulusa koji izazivaju negativne emocije kod osobe. Na ekstremu kontinuuma negativne emocionalnosti nalazi se reaktivnost, sklonost da se iskusi više negativnih emocija od većine drugih ljudi i manje zadovoljstvo životom od većine drugih ljudi. To se odnosi na osetljivost na negativne emocije i nezadovoljstvo životom. Neuroticizam je dimenzija ličnosti na kojoj osobe variraju samo u stepenu [9].

Dimenziju *otvorenost prema iskustvu* karakteriše aktivna imaginacija, estetska senzitivnost, pažljivost ka unutrašnjim osećanjima, preferencija različitosti, intelektualna radoznalost, entuzijizam, originalnost i nezavisnost procene [9]. Ove osobe doživljavaju pozitivne i negativne emocije znatno intenzivnije nego što je slučaj kod osoba koje nisu otvorene prema iskustvu. Osobe koje postižu manje vrednosti u ovoj dimenziji sklone su konvencionalnom ponašanju i

Abbreviations

BFI – Big Five Inventory

However, a small number of modern studies are aimed at examining the presence of relation between personality traits and depressive symptoms in patients suffering from a chronic illness, with emphasis on hemodialysis patients.

The five-factor taxonomy of personality is one of theoretical frames which was gradually imposed in health and personality studies [6]. It was operationalized through several instruments from which the abridged version of the „Big Five Inventory” (BFI) is the most implemented one. The „Big Five” five-factor personality model is based on a lexical hypothesis i.e. premise, that socially significant and important personality traits are contained in natural language [7].

Five personality dimensions do not present a specific theoretical perspective, but have been singled out by analyzing the term of natural language which individuals use to describe themselves and others. Five dimensions suggested by this theoretical model are: extraversion, neuroticism, agreeableness, conscientiousness and openness to experience. It must be emphasized that the extremes of these dimensions (extremely low or high scores) are labeled with terms which describe hypothetical personality types [8].

Extraversion dimension is characterized by the presence of traits such as sociability, assertiveness, activity and eloquence. These individuals seek excitement and stimulation and have a tendency to retain good mood, cheerfulness and optimism. They are natural leaders and are physically and verbally active, with friendly demeanor and have a tendency of surrounding themselves with people in a much higher degree than other people [9].

Neuroticism dimension is characterized by a general tendency towards experiencing a negative affect, such as the sense of fear, sadness, shame, rage, guilt, aversion all of which present the basis for neuroticism dimension. With the assumption that these negative emotions disturb the process of adaptation, persons with high achievement in neuroticism dimension are, when compared to other people, more prone towards developing irrational ideas, have a diminished impulse control and have a considerably decreased potential for dealing with stressful situations. They are also characterized by the inability to resist impulses and challenges. The negative emotionality pertains to the number and the power of stimuli which arouse negative emotions in a person. The tendency to experience a higher degree of negative emotions and to feel less satisfied with one's life than other people is at the extreme of the negative emotionality continuum. It pertains to the sensitivity towards negative emotions and dissatisfaction with one's life.

Dimension *openness to experience* is characterized by active imagination, aesthetic sensitivity, attentiveness towards inner emotions, preference to diversity, intellectual curiosity, enthusiasm, originality and independence of evaluation [9]. People who achieve lower scores in this dimension are prone to conventional be-

konzervativnom izgledu, sa emocionalno slabijim i obazrivijim odgovorima.

Dimenzija *prijatnosti* je dimenzija koja odražava interpersonalne tendencije. Prijatna osoba je u svojoj osnovi altruistična, darežljiva, simpatična druge osobe, ima poverenja u druge osobe i želi da im pomogne [9]. Dimenzija prijatnosti odnosi se na broj izvora iz kojih neko kreira norme za vlastito ispravno ponašanje. Saradljivost se ogleda u nesebičnom stavu prema drugima, poverenju i velikodušnim osećanjima.

Dimenzija *savesnost* povezuje se sa kontrolom impulsa. Samokontrola se odražava u aktivnom planiranju, organizovanju i broju ciljeva na koje je neko usmeren. Savesna osoba je odlučna, visoke vrednosti ukazuju na izraženo akademsko i radno postignuće, usmerenost na nekoliko ciljeva uz evidentnu samodisciplinu povezanu s tim usmerenjem. Reč je o efikasnosti, organizovanosti, ambicioznosti, odanosti dužnosti. Može voditi ka iritabilnom cepidlačenju, kompulsivnoj urednosti, ili ponašanju koje se odražava u preteranom radu [9].

Cilj rada je da ustanovimo da li su navedene dimenzije ličnosti povezane sa pojavom depresivnosti kod pacijenata na hemodijalizi.

Materijal i metode

Uzorak

Istraživanje je sprovedeno u periodu od novembra 2004. godine do decembra 2005. godine, na uzorku od 98 ispitanika, oba pola (53 muškarca i 40 žena), uzrasta od 24 do 78 godina starosti. Od navedenog broja, pet ispitanika nije adekvatno ispunilo upitnike, stoga nisu bili uključeni u dalju analizu, tako da je konačna statistička analiza ispitnog uzorka i dobijenih rezultata rađena na 93 ispitanika. Svi ispitanici su pripadali grupi koja je usled nastanka terminalnog stadijuma hronične bubrežne insuficijencije morala biti podvrgnuta lečenju hemodijalizom. Upravo je dijagnoza terminalnog stadijuma hronične bubrežne insuficijencije, koja podrazumeva podvrgavanje lečenju hemodijalizom, predstavljala osnovni kriterijum na osnovu koga su ispitanici bili uključeni u istraživanje. Kriterijumi isključivanja iz istraživanja su bili prisustvo grubog kognitivnog deficita i primena antidepressivne farmakoterapije usled postojeće dijagnoze depresivnog poremećaja. Ispitivanje se odvijalo tokom boravka ispitanika u Centru za hemodijalizu. Klinike za kliničku imunologiju i nefrologiju Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu. Režim lečenja hemodijalizom podrazumeva je učestalost dolazaka ispitanika dva ili tri puta nedeljno, u trajanju od po četiri sata. Za ispitanike koji su izveštavali o određenim fizičkim ograničenjima (npr. slabovidost, uključen aparat za dijalizu na ruku kojom piše i sl.), koja su ih onemogućavala da na adekvatan način popune upitnike, bila je obezbeđena stručna pomoć (od ispitivača) radi uspešnog ispunjavanja upitnika.

Instrumenti

1. Bekova skala depresivnosti predstavlja jednodimenzionalnu skalu za procenu depresivnih obeležja,

behavior and conservative appearance with decreased and more considerate emotional responses.

Agreeableness dimension is a dimension which reflects interpersonal tendencies. The agreeable person is basically altruistic, generous, sympathetic towards others, trustful and eager to help [9]. The dimension of agreeableness pertains to the number of sources from which a person creates norms for his/her own moral behavior. The cooperation is reflected in selfless attitude towards others, trust and generosity of feelings.

Conscientiousness dimension is related to impulse control. The self control is reflected in active planning, organizing and the number of goals one sets for oneself. A conscientious person is determined, and high scores in this dimension point to pronounced academic and professional achievements, focusing on several goals simultaneously, with evident self discipline which follows it. It is a question of efficiency, organizing, ambition and devotion to duty. It can lead to irritating hairsplitting, compulsive tidiness or overexertion [9].

The aim of the study is to determine whether these personality dimensions (extraversion, neuroticism, agreeableness, conscientiousness and openness to experience) are related to the occurrence of depression in patients on hemodialysis.

Material and methods

Sample

The study was conducted in the period from November 2004 to December 2005. It included 98 participants of both sexes (53 men and 40 women), 24 to 78 years of age. Out of that number, 5 participants did not adequately fill in the questionnaire, and were therefore excluded from any further analysis and the final statistical analysis of the sample and the results obtained was conducted on 93 participants. All of the participants were part of the group that had to be subjected to hemodialysis treatment, due to the onset of terminal stage renal insufficiency.

The inclusion criterion for this study was the diagnosis of terminal stage renal insufficiency which implies hemodialysis treatment. The exclusion criteria were the presence of a pronounced cognitive deficit and application of antidepressant pharmacotherapy due to the already established diagnosis of a depressive disorder. The study was conducted while the participants were attending the treatment in Hemodialysis Center, Clinic for Clinical Immunology and Nephrology, Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad. Hemodialysis treatment regimen consists of four hour treatments two or three times per week. The participants who reported certain physical restraints (e.g. weak-sightedness or the inability to use the writing hand due to a hemodialysis machine placed on that arm etc.) which disabled them to fill in the questionnaire adequately, were given an additional professional help by the researcher in order to have the questionnaire filled in successfully.

koja u istraživanjima zauzima značajno mesto zbog svoje pouzdanosti i validnosti [10]. Sastoji se od 21 pitanja sa mogućnošću gradiranja odgovora na četvorostepenoj skali od 0 do 3, pri čemu više vrednosti na ponuđenoj skali podrazumevaju prisustvo intenzivnije izraženih depresivnih simptoma. Bekova skala depresivnosti kao samoopisni inventar ne služi za postavljanje dijagnoze depresivnog poremećaja, već se isključivo koristi za registrovanje prisustva određenih depresivnih obeležja. Samim tim, prisustvo određenih depresivnih obeležja tako treba i tretirati. Skala nije standardizovana na domaćoj populaciji. Pokazatelj pouzdanosti skale ispitan na domaćem uzorku ispitanika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom iznosi: Crombachova $\alpha = ,901$. Usled teorijske pretpostavke o jednodimenzionalnosti predmeta merenja izvršena je faktorizacija Bekove skale depresivnosti. Korišćena je analiza glavnih komponenta. Izdvojeno je pet faktora čiji karakteristični koreni imaju vrednost veću od 1. Ovaj broj faktora objašnjava 65,44% ukupne varijanse. Međutim, usled pretpostavke o jednodimenzionalnosti predmeta merenja i najvećeg procenta objašnjene varijanse prvim izolovanim faktorom (36,36%), autori su se odlučili da u daljoj analizi zadrže izolovanu prvu glavnu komponentu. Izolovani faktor je zbog svog sadržaja naslovljen kao *Depresivnost*. Za uvid u korelaciju stavki sa izolovanim faktorom, njihov sadržaj i komunalitete kontaktirati sa autorom rada.

Tabela 1. Pouzdanost skala *Big Five* inventara za procenu ličnosti
Table 1. Reliability of the "Big Five" Inventory scales

Skale/Scales	Aritmetička sredina/Mean	Standardna devijacija/Standard deviation	Krombachova alfa (α) Crombach alpha (α)
Neuroticizam <i>Neuroticism</i>	23,508	6,836	0,785
Ekstraverzija <i>Extraversion</i>	25,784	5,301	0,597
Otvorenost prema iskustvu/ <i>Openness</i>	34,032	7,056	0,743
Prijatnost <i>Agreeableness</i>	37,731	5,433	0,717
Savesnost <i>Conscientiousness</i>	33,752	6,596	0,748

2. *Big Five* inventar ličnosti – zasnovan je na modelu teorije ličnosti [11], poznate pod nazivom *Big Five*. Ovaj inventar za procenu ličnosti kreiran je za efikasnu procenu pet dimenzija ličnosti – ekstraverzija, neuroticizam, prijatnost, savesnost i otvorenost prema iskustvu. Sastoji se od 44 tačke, koji su sastavljeni od kratkih izraza zasnovanih na pridevima koji opisuju crte ličnosti i koji su prepoznatljiva obeležja teorije *Big Five*. Svaka od pet skala koje se odnose na pojedine dimenzije ličnosti, sadrži od osam do deset ajtema. Inventar nije standardizovan na domaćoj populaciji. Pouzdanosti skala, ispitanih na domaćem uzorku ispitanika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, predstavljene su u **Tabeli 1**.

Pouzdanost ukupnog *Big Five* inventara ličnosti, ispitanog na domaćem uzorku ispitanika na hemodi-

Instruments

1. Beck Depression Inventory [10] presents a one-dimensional scale for depression symptoms assessment and due to its reliability and validity holds an important place in studies. It consists of 21 questions with the possibility of grading the answers on a four-leveled scale from 0 to 3, where higher scores in the proposed inventory imply the presence of more intense depression symptoms. Beck Depression Inventory as a self-described inventory is not used for establishing diagnosis of a depressive disorder but is solely used for registering the presence of certain depressive symptoms; therefore, the presence of certain depressive symptoms should be treated accordingly. The Inventory was not standardized for local population. The index of reliability for this inventory is derived from studying a sample of participants from a local population who suffer from chronic renal insufficiency and it amounts to: Crombach alpha (α) = .901. Due to the theoretical assumption on the one-dimensionality of the measured subject, a factor analysis of Beck Depression Inventory was conducted.

The analysis of principal components was used. Five factors with the characteristic root value of over 1 were isolated. This number of factors explains 65.44% of the overall variance. However, due to the assumption on the one-dimensionality of the measured subject and the highest percentage of explained variance by the first isolated factor (36.36%), the authors decided to keep the first principal component isolated in further analysis. The isolated factor is due to its content denominated *depressiveness*. For further insight into the relation of items with isolated factors, their contents and communalities, contact the author of the paper.

2. The "Big Five" Inventory [11] is based on a theory of personality model, known as the „Big Five". This inventory is created to efficiently estimate five personality dimensions – extraversion, neuroticism, agreeableness, conscientiousness and openness to experience. It consists of 44 items which are composed of short terms based on adjectives which describe personality traits and which are identifiable traits of the "Big Five" theory. Each of the five scales that corresponds to a specific personality dimension contains eight to ten items. The inventory is not standardized for the local population. The reliability of the inventory scales conducted on a sample of participants from a local population who suffer from chronic renal insufficiency is given in **Table 1**.

The reliability of the overall "Big Five" inventory applied on a sample of participants from a local population who suffer from chronic renal insufficiency is Cronbach $\alpha = ,720$. Due to the theoretical assumption on one-dimensionality of the measured subject in each scale in the „Big Five" inventory, a factor analysis was conducted for confirmation. For further insight into the relation of items with each isolated factor, their contents and communalities, contact the author of the paper.

jalizi, iznosi Cronbach $\alpha=,720$. Usled teorijske pretpostavke o jednodimenzionalnosti predmeta merenja svake od skala *Big Five* inventara za procenu ličnosti, izvršena je njihova faktorizacija radi potvrde date pretpostavke. Za uvid u korelacije stavki sa svakim od izolovanih faktora, njihov sadržaj i komunalitete kontaktirati sa autorom rada.

Faktorska analiza skala Ekstraverzija, Neuroticizam, Prijatnost, Savesnost i Otvorenost prema iskustvu

Faktorizacijom svake skale *Big Five* inventara izdvojeni su faktori čiji karakteristični koreni imaju vrednost veću od 1. Korišćena je metoda glavnih komponenata. Usled teorijske pretpostavke o jednodimenzionalnosti svake od skala, najvećeg procenta objašnjene varijanse prvim faktorom i dobro definisanom strukturom prve glavne komponente u daljim analizama za svaku skalu zadržana je prva glavna komponenta. U **Tabeli 2** je naveden broj izolovanih faktora za svaku od skala, procenat varijanse objašnjen tim faktorima i procenat varijanse objašnjen prvim faktorom koji je zadržan u daljim analizama.

Rezultati

Povezanost između pojave depresivnosti i različitih dimenzija ličnosti (neuroticizam, ekstraverzija, otvorenost prema iskustvu, prijatnost i savesnost) testirana je putem višestruke regresione analize (**Tabela 3**). Kriterijumska varijabla je operacionally definisana preko faktorskog skora prve glavne komponente dobijene na Bekovoj skali depresivnosti, dok su prediktorske varijable operacionally definisane faktorskim skorovima na prvim glavnim komponentama svake od skala *Big Five* inventara za procenu ličnosti.

Tabela 2. Procenat varijanse objašnjen izolovanim faktorima
Table 2. Percentage of variance explained by factors

Skale Scales	Izolovan broj faktora Number of factors	Procenat varijanse objašnjen izolovanim faktorima Percentage of variance explained by factors	Procenat varijanse objašnjen prvim faktorom/Percentage of variance explained by the first factor
Ekstraverzija Extraversion	4	73,67%	27,80%
Neuroticizam Neuroticism	4	68,69%	40,83%
Otvorenost prema iskustvu/Openness	3	58,07%	33,06%
Prijatnost Agreeableness	3	71,15%	33,06%
Savesnost Conscientiousness	3	63,47%	36,90%

Analiza rezultata ukazuje da je ceo regresioni model značajan ($R=0,729$; $R^2=0,532$; $F(5,87)=19,822$; $p<,001$), pri čemu se od parcijalnih prediktora, kao značajne izdvajaju skale *Neuroticizam* i *Otvorenost prema iskustvu*. Viši skorovi na skali *Neuroticizam* i

Factor analysis of Extraversion, Neuroticism, Agreeableness, Conscientiousness and Openness to experience scales

The factor analysis of each scale in the „Big Five” inventory isolated the factors with characteristic root value of over 1. The principal components method was used. Due to the theoretical hypothesis on one-dimensionality of each of the scales, the highest percentage of the explained variance by the first isolated factor and the well defined structure of the first principal component, that first principal component was retained in the further analysis. **Table 2** lists a number of isolated factors for each of the scales, the percentage of variance explained by factors and the percentage of variance explained by the first factor which was retained in the further analysis.

Tabela 3. Standardizovani regresioni koeficijenti
Table 3. Standardized regression coefficients

Kriterijumska varijabla/Criterion variable Prediktorske varijable/Predictor variable Skale/Scales	Depresivnost/Depression $R=,729$, $p<,001$	
Dimenzije ličnosti/Personality dimensions	β	p
Neuroticizam/Neuroticism	0,588	0,000
Ekstraverzija/Extraversion	0,620	0,043
Otvorenost prema iskustvu/Openness	-0,235	0,016
Prijatnost/Agreeableness	0,160	0,064
Savesnost/Conscientiousness	-0,113	0,270

* R – koeficijent multiple korelacije/multiple correlation coefficient, β – standardizovan regresioni koeficijent/standardized regression coefficients, p – nivo značajnosti/significance level

Results

The relation between depression symptoms and various personality dimensions (extraversion, neuroticism, agreeableness, conscientiousness and openness to experience) was tested by using the multiple regression analysis (**Table 3**). The criterion variable was operationally defined through the factor score of the first principal component obtained in Beck's Depression Inventory, while the predictor variables were operationally defined through the factor scores of the first principal components from each of the „Big Five” inventory scales.

The analysis of results indicates the significance of the entire regression model [$R=0.729$; $R^2=0.532$; $F(5.87)=19.822$; $p<.001$] while the scales for neuroticism and openness to experience are singled out among partial predictors. Higher scores on neuroticism scale and lower scores on openness to experience scale are related to the presence of depressive symptoms.

Discussion

In this study higher scores in neuroticism dimension and lower scores on openness to experience dimension are significantly related to the presence of depressive symptoms in patients on hemodialysis. It has been found that high scores on neuroticism dimension are related to the presence of depressive

niži skorovi na skali *otvorenost prema iskustvu* povezani su sa prisustvom depresivnih obeležja.

Diskusija

U datom istraživanju viši skorovi na dimenziji *neuroticizam* i niži skorovi na dimenziji *Otvorenost prema iskustvu*, značajno su povezani sa pojavom depresivnih obeležja među pacijentima na hemodijalizi. Ustanovljeno je da su visoki skorovi na dimenziji *neuroticizma* povezani sa prisustvom depresivnih obeležja. Kao potencijalno objašnjenje ove vrste povezanosti može se istaći da neuroticizam, odnosno emocionalnu nestabilnost, karakteriše opšta tendencija ka doživljavanju negativnog afekta, kao što je osećaj straha, tuge, osramoćenosti, besa, krivice i averzije [9]. Uz pretpostavku da ove negativne emocije otežavaju sposobnost adaptacije na različite životne okolnosti, osobe koje beleže veći stepen neuroticizma podložne su i mogućnosti razvijanja iracionalnih ideja, lošijoj kontroli svojih impulsa i znatno lošijim potencijalom za suočavanje sa stresom u odnosu na druge osobe. Samim tim, sklone su da iskuše više negativnih emocija od većine drugih ljudi i iskazuju manje zadovoljstvo životom od većine drugih ljudi. To se naročito odnosi na osetljivost na negativne emocije i nezadovoljstvo životom. Prisustvo neuroticizma vezuje se i za viši stepen stresnih reakcija među opštom populacijom, ali se smatra i najznačajnijim prediktorom za doživljavanje stresnih reakcija kod hronično obolelih pacijenata [12]. Viši stepen neuroticizma vezuje se i za pad kvaliteta života [5]. Neka novija istraživanja takođe ukazuju na značaj neuroticizma kao dimenzije ličnosti među pacijentima na hemodijalizi [13]. Ističe se da ove osobe zahtevaju veći stepen brige profesionalaca iz oblasti mentalnog zdravlja zbog smanjenog kapaciteta da se suočavaju sa stresnim situacijama, otežane sposobnosti da kontrolišu afektivne reakcije i veće predisponiranosti ka introverziji [13]. Pored neuroticizma, ustanovljeno je da su niži skorovi na dimenziji *otvorenost prema iskustvu* takođe povezani sa prisustvom depresivnih obeležja. Niže postignuće na ovoj dimenziji vezuje se za smanjenu mogućnost aktivne imaginacije i pozitivnih intrapsihičkih doživljaja, gubitak entuzijazma, interesovanja i želje za intelektualnom radoznalošću, sklonost ka konvencionalnom ponašanju i konzervativnom izgledu, sa emocionalno slabijim i obazrivijim odgovorima [9]. Interesantno je istaći da je u ranijim radovima takođe ustanovljeno da osobe na hemodijalizi tretmanu koje imaju više skorove na dimenziji neuroticizma, imaju i niže skorove na dimenziji *otvorenosti prema iskustvu* [13]. Ukoliko imamo u vidu da osobe sa nižim skorovima na dimenziji *otvorenost prema iskustvu*, teško ispoljavaju intenzivne emotivne reakcije, dok nasuprot tome viši skorovi na dimenziji *neuroticizam* kod istih ovih osoba ukazuju na otežanu sposobnost suočavanja sa stresnim okolnostima, sklonost ka introverziji i davanje negativnog predznaka većini životnih događaja, možemo pretpostaviti da

symptoms. A possible explanation for this relation is that neuroticism, i.e. emotional instability, is characterized by general tendency towards experiencing a negative affect such as the sense of fear, sadness, shame, rage, guilt and aversion [9].

With the assumption that these negative emotions disturb one's capability to adapt to various life circumstances, persons who register a higher degree of neuroticism are more prone to develop irrational ideas, have a diminished impulse control and a considerably decreased potential for dealing with stressful situations when compared to other people. Thus they are, more than others, prone to experience a wider range of negative emotions and express lower level of contentment with their life. This especially pertains to sensitivity to negative emotions and dissatisfaction with one's life.

The presence of neuroticism is also related to a higher degree of stressful reactions in general population but it is also believed to be the most significant predictor for experiencing stressful reactions in chronic patients [12]. A higher level of neuroticism is related to a decrease in the quality of living [5]. Recent studies also indicate the significance of neuroticism as a personality dimension in patients on hemodialysis [13].

It must be stressed that these persons demand a higher degree of care by mental health professionals due to their diminished capacity to face stressful situations, lower capacity to control affective reactions and higher predisposition towards introversion. [13].

In addition to neuroticism, lower scores on openness to experience dimension have been found to relate to the presence of depressive symptoms. Lower scores on this dimension are related to a diminished capacity for active imagination and positive inner intrapsychical experiences, loss of enthusiasm, interest and will for intellectual curiosity, tendency towards conventional behavior and conservative appearance with decreased and more considerate emotional responses [9].

It is worth mentioning that previous studies also established that hemodialysis patients who obtained higher scores on neuroticism dimension also obtained lower scores on openness to experience dimension [13]. If one is aware that individuals with lower scores on openness to experience dimension have difficulties in expressing intensive emotional reactions, while their high scores on neuroticism dimension point to a diminished capacity of dealing with stressful circumstances, the predisposition towards introversion and giving a negative prediction to majority of events, one can conjecture that the presence of higher levels of depressive symptoms is an expected outcome.

A general impression is that the aforesaid personal traits present a peculiar predisposition for developing depressive symptoms, especially when being accentuated by a prolonged stressful circumstances such as chronic illness and all the limitations it brings. The interpretation of relations between scores on neuroticism

prisustvo većeg stepena depresivnih obeležja predstavlja dosta očekivan ishod. Stiče se utisak da data personalna obeležja predstavljaju svojevrsnu predispoziciju za nastanak depresivnih karakteristika, naročito kada su potencirana prolongiranim stresnim okolnostima kao što je hronična bolest i sva ograničenja koja ona sa sobom nosi. Uopšteno, tumačenje odnosa između postignuća na dimenzijama *neuroticizam* i *otvorenost prema iskustvu*, sa jedne strane i pojave depresivnih obeležja, kao svojevrsnih psihopatoloških znakova, sa druge strane, zahteva izuzetnu obazrivost. Možda je ovaj vid povezanosti najbolje ilustrovati putem tzv. patoplastičnog odnosa, prema kome se naglašava obostrani uticaj ličnosti i psihopatologije [14]. Ovakav odnos između ličnosti i psihopatologije je dvosmeran, jer će ispoljavanje psihopatoloških znakova, gde se svakako mogu svrstati i depresivna obeležja, u znatnoj meri zavisiti od premorbidnih crta ličnosti, ali će i manifestacija crta ličnosti takođe biti uslovljena prisustvom psihopatoloških znakova. Ukoliko uzmemo u obzir pretpostavku da se nastanak psihopatološkog ispoljavanja javlja u kontekstu premorbidnih crta ličnosti koja često imaju odlučujući uticaj na ispoljavanje i tok samog poremećaja, može se pretpostaviti da visoko postignuće na dimenziji *neuroticizma* i nisko postignuće na dimenziji *otvorenost prema iskustvu*, ukazuju na svojevrsnu predisponiranost date osobe da u kontekstu stresnih životnih događaja razvije depresivna obeležja. Međutim, iako predisponiranost prvenstveno sugerise prisustvo određenog potencijala za nastanak depresivnih obeležja, nju nikako ne bi trebalo shvatiti kao determinišuću i krajnju. Sa druge strane, prisustvo neuroticizma, odnosno otvorenosti prema iskustvu, može se posmatrati ne samo iz ugla premorbidnih karakteristika, već i kao crta ličnosti koje su se razvile tokom dugotrajnih stresnih okolnosti i na taj način poprimila delimično stalan karakter. Stoga, dijagnostika osobina ličnosti kod osoba na hemodijalizi može da posluži za blagovremeno prepoznavanje onih pacijenata koji su pod većim rizikom da razviju depresivna obeležja, pri čemu pojava depresivnih obeležja posledično može da otežava komplikaciju i dalji terapijski tok [15], može da utiče i na kvalitet života [16,17], kognitivni status [18,19], a u krajnjim slučajevima i na pojavu presuicidnog rizika [20] i povećan mortalitet [21,22].

Zaključak

Pojava depresivnih obeležja među pacijentima na hemodijalizi povezana je sa prisustvom većeg stepena neuroticizma, odnosno emocionalne nestabilnosti, ispoljene u vidu opšte tendencije ka doživljavanju negativnog afekta, kao što je osećaj straha, tuge, osramoćenosti, besa, krivice, averzije, uz lošiju sposobnost za suočavanje sa stresnim okolnostima i problematičnom kontrolom impulsa. Takođe se uz pojavu depresivnosti javlja i prisustvo obeležja ličnosti koja se vezuju za niže skorove na dimenziji otvorenost prema iskustvu, što podrazumeva sklo-

and openness to experience dimensions on one side and peculiar psychopathological signs on the other, should be conducted with extreme scrutiny.

Perhaps this form of relation is best illustrated by the so called pathoplastic relation which emphasizes mutual influence of personality and psychopathology [14]. This relation of personality and psychopathology is reciprocal since the expression of psychopathological signs, depressive symptoms included, greatly depends on premorbid personality traits, but also, the manifestation of personality traits will be conditioned by the presence of psychopathological signs.

If we consider the assumption that the onset of psychopathological manifestation occurs in the context of premorbid personality traits which often have a decisive influence on the manifestation and the direction of this disorder, we can assume that high scores on neuroticism and low scores on openness to experience dimensions point towards the person's specific predisposition to develop depressive symptoms in the context of stressful life circumstances.

However, though the predisposition primarily suggests the presence of a certain potential for developing depressive symptoms, it should in no way be taken as determining and final. On the other hand, the presence of neuroticism and openness to experience can be considered not only from premorbid characteristics viewpoint, but also as personality traits which developed during long-lasting stressful circumstances that have, therefore, assumed a partly permanent character.

Diagnosing personality traits in patients on hemodialysis can be used for timely recognising those patients who are at a greater risk of developing depressive symptoms, while the onset of depressive symptoms can result in a diminished compliance and disturb further therapy [15] it can affect the quality of life [16,17], cognitive status [18,19] and in some extreme cases, it can increase presuicidal risk [20] and mortality [21,22].

Conclusion

The onset of depressive symptoms in patients on hemodialysis is related to the presence of a higher degree of neuroticism and emotional instability, expressed as a general tendency to experience a negative affect, such as the sense of fear, sadness, shame, rage, guilt, aversion with a diminished capacity of facing stressful circumstances and problematic impulse control. The presence of depressive symptoms is also related to a lower scoring on openness to experience dimension which includes the tendency towards conventional behavior and conservative appearance with decreased and more considerate emotional responses. The absence of the ability for active imagination and recognizing of the inner feelings are also present. An early recognition of this peculiar personal profile can extend the possibility of a timely introduction of various therapeutical forms of help by mental health professionals, in order to prevent the occurrence of depressive symptoms.

nost ka konvencionalnom ponašanju i konzervativnom izgledu, sa emocionalno slabijim i obazrivijim odgovorima, uz odsustvo sposobnosti za aktivnu imaginaciju i prepoznavanje unutrašnjih osećanja. Rano prepoznavanje pacijenata na hemodijalizi sa ovakvim specifičnim personološkim profilom pruža mogućnost blagovremenog uvođenja različitih terapijskih vidova pomoći profesionalaca iz oblasti mentalnog zdravlja sa ciljem prevencije nastanka depresivnih obeležja.

Literatura

1. Watnick S, Kirwin P, Mahnensmith R, Concato J. The prevalence and treatment of depression among patients starting dialysis. *Am J Kidney Dis* 2003;41:105-10.
2. Kimmel PL. Psychosocial factors in dialysis patients. *Kidney International* 2001;59:1599-613.
3. Bjorvell H, Hylander B. Functional status and personality in patients on chronic dialysis. *J Intern Med* 1989;226:319-24.
4. Alexander LH. Dietary compliance of hemodialysis patients: personality and demographic correlates (disseratation). Texas: Texas Tech University; 1981.
5. Kempen GIJM, Jelicic M, Ormel J. Personality, chronic medical morbidity, and health-related quality of life among older persons. *Health Psychol* 1997;16:539-46.
6. Wiebe JS, Christensen AJ. Patient adherence in chronic illness: personality and coping in context. *J Pers* 1996;64:815-35.
7. John OP, Srivastava S. The Big Five trait taxonomy: history, measurement, and theoretical perspectives. In: Pervin LA, John OP, eds. *Handbook of personality-theory and research* 2nd ed. New York: The Guilford Press; 1999.
8. Smederevac S. Govor i ličnost ili govor ličnosti. Beograd, Zadužbina Andrejević, 2002.
9. Costa PTJr, McCrae RR. Revised NEO personality inventory (NEOPI-R) and NEO five-factor inventory (NEO-FFI); professional manual. Odessa: Psychological Assessment Resources; 1992.
10. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-71.
11. John OP, Naumann LP, Soto CJ. Paradigm Shift to the Integrative Big-Five Trait Taxonomy: History, Measurement, and Conceptual issues. In: John OP, Robins RW, Pervin LA, eds. *Handbook of personality: theory and research*. New York, NY: Guilford Press; 2008. p. 114-58.
12. Evers AWM, Kraaimaat FW, Geenen R, Jacobs JWG, Bijlsma, JWJ. Longterm predictors of anxiety and depressed mood in early rheumatoid arthritis: A 3 and 5 year follow up. *J Rheumatol* 2002;29:2327-36.
13. Kidachi R, Kikuchi A, Nishizawa Y, Hiruma T, Kaneko S. Personality types and coping styles in hemodialysis patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007;61:339-47.
14. Widiger TA, Verheul R, van den Brink W. Personality and psychopathology. In: Pervin LA, John OP, eds. *Handbook of personality; theory and research* 2nd ed. New York: The Guilford Press; 1999.
15. Chilcot J, Wellsted D, Farrington K. Depression in end-stage renal disease: current advances and research. *Semin Dial* 2009;23(1):74-82.
16. Shidler NR, Peterson RA, Kimmel PL. Quality of life and psychosocial relationships in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 1998;32:557-66.
17. Mollaoglu M. Depression and health-related quality of life in hemodialysis patients. *Dial Transplant* 2004;33:544-9.
18. Tyrell J, Paturel L, Cadec B, Capezzali E, Poussin G. Older patients undergoing dialysis treatment: cognitive functioning, depressive mood and health-related quality of life. *Aging Mental Health* 2005;9:374-9.
19. Wilson RS, Barnes LL, Mendes de Leon CF. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology* 2002;59:364-70.
20. Novaković, M. Anksioznost kod pacijenata na dijalizi. *Med Pregl* 2007;60(9-10):484-8.
21. Lopes AA, Bragg J, Young E, Goodkin D, Mapes D, Combe C, et al. Depression as a predictor of mortality and hospitalization among hemodialysis patients in the United States and Europe. *Kidney Int* 2002;62:199-207.
22. Kimmel PL, Peterson RA. Depression in end-stage renal disease patients treated with hemodialysis: tools, correlates, outcomes, and needs. *Semin Dialysis* 2005;18:91-7.

Rad je primljen 20. VII 2009.

Prihvaćen za štampu 3. IX 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:5-6:305-312.

Medicinski fakultet Priština/Kosovska Mitrovica,
 Interna klinika¹
 Institut za medicinsku statistiku i informatiku²
 Klinički centar Kragujevac
 Centar za nefrologiju i dijalizu³
 Interna klinika⁴

Originalni naučni rad
Original study
 UDK 616.61-78-089.86-06-053.88/9
 DOI: 10.2298/MPNS1006313S

PROBLEM KREIRANJA ARTERIOVENSKIH FISTULA ZA HEMODIJALIZU KOD STARIH LJUDI

PROBLEM OF CREATION OF ARTERIOVENOUS FISTULAE FOR HEMODIALYSIS IN OLDER PATIENTS

Radojica STOLIĆ¹, Aleksandar JOVANOVIĆ¹, Goran TRAJKOVIĆ²,
 Tatjana LAZAREVIĆ³ i Živa ŽIVIĆ⁴

Sažetak – Značajan problem starih osoba na hemodijalizi jeste kreiranje vaskularnih pristupa. Cilj studije bio je da se utvrde faktori funkcionalnosti arteriovenskih fistula kod starih ljudi. Ciljna grupa u četvorogodišnjem istraživanju bili su bolesnici iznad 65. godine života. Analizirana je demografska struktura, etiologija bubrežne slabosti, tip anastomoze, lokacija arteriovenske fistule, upotreba centralnovenskih katetera, krvni pritisak i veličina lumena krvnih sudova korišćenih za anastomozu. Svim ispitanicima su određivani rutinski hematološki i biohemijski parametri. Studijom je obuhvaćeno 120 bolesnika, 42 (35%) žene i 78 (65%) muškaraca. Funkcionalne arteriovenske fistule imalo je 62 (51,7%) bolesnika, afunkcionalne fistule su zabeležene kod 58 (48,3%) ispitanika. Značajna razlika između ispitivanih grupa postignuta je u odnosu na tip anastomoze ($p=0,005$) i mesta lociranja fistule ($p=0,03$). Hipertenzivna nefropatija statistički značajnije češće se javlja kod bolesnika sa funkcionalnim fistulama ($p=0,03$). Sedimentacija ($p=0,01$), hemoglobin ($p=0,04$), trombociti ($p=0,003$), ukupni holesterol ($p=0,04$) i lipoproteini male gustine ($p=0,03$) imaju statistički više vrednosti kod bolesnika sa afunkcionalnim fistulama. Ateroskleroza i povećana trombogenost starih osoba na hemodijalizi doprinose povećanom broju komplikacija arteriovenskih fistula.

Ključne reči: Hemodijaliza; Arteriovenska fistula; Arteriovenska anastomoza; Stari; Stari, 80 i više

Uvod

Procenat starih ljudi među pacijentima na dijalizi poslednjih godina je u evidentnom porastu. U Evropi se ta zastupljenost kretala 22% 1985. godine, dok je 1999. godine taj procenat bio 48%, prevalencije ovih bolesnika za taj period iznosila je između 14 i 29%. Od oko milion ljudi u svetu, koji se leče hroničnom hemodijalizom (HD), više od polovine su stariji od 65 godina. Početak dijaliznog programa među starijom populacijom povezan je sa mnogim poteškoćama, od kojih je najdominantniji stvaranje vaskularnog pristupa [1]. Kod starih bolesnika i pacijenata sa diabetesom melijitusom vaskularni pristupi imaju najmanju stopu uspešnosti [2]. Zbog toga ove rizične populacije pacijenata zahtevaju veoma brižljivu preoperativnu procenu krvnih sudova, za formiranje arteriovenske fistule (AVF), za svaki pojedinačni slučaj [3] pa neki autori navode značajnu stopu uspešnosti u kreiranju vaskularnih pristupa, slično mlađoj populaciji bolesnika [4].

Cilj ovog istraživanja bio je da utvrdi parametre koji utiču na funkcionisanje AVF kod starih ljudi.

Materijal i metode

Studija je organizovana kao retrospektivno istraživanje u kojoj je predmet analize bilo 120 pacijenata, 42 (35%) žene i 78 (65%) muškaraca iznad 65 godina

života. Njima je u periodu 2003–2006. godine u Klinici za urologiju i nefrologiju, Kliničkog centra Kragujevac, urađena AVF zbog potrebe daljeg lečenja hroničnom HD. Bolesnici su na osnovu funkcionalnosti AVF svrstani u dve grupe: 1. grupa pacijenata sa funkcionalnim vaskularnim pristupima i 2. grupa bolesnika sa afunkcionalnim vaskularnim pristupima.

Od kliničkih podataka analizirana je demografska struktura ispitanika, etiologija bubrežne insuficijencije, tip anastomoze (termino-terminalna i termino-lateralna), lokacija AVF (distalna i proksimalna), lumen arterije i vene koje su korišćene za anastomozu (intraoperativno izmerene), podatak da li je HD lečenje započeto kateterom i arterijski krvni pritisak (sistolni, dijastolni i srednja vrednost). U odnosu na kreiranje AVF rukovodili smo se načelom da se AVF, primarno, locira u distalnom predelu nedominantnog ekstremiteta, proksimalna lokacija podrazumeva kreiranje arteriovenske anastomoze iznad spoja donje i srednje trećine podlaktice. Biohemijska analiza je određivana na aparatu COULTER, *flow cytometric* metodom, za hematološke parametre, dok su biohumoralni podaci dobijeni spektrofotometrijski na Ilab-600 aparatu.

Statistička analiza bila je izvedena primenom programa *Instat (GraphPad Software Inc. San Diego, USA)*. Za testiranje hipoteza korišćeni su χ^2 test i t-test, za neparametarske vrednosti korišćen je hi-kvadrat test. Testiranje statističkih hipoteza obavljeno je na nivou značajnosti $p<0,05$.

Skraćenice

HD – hemodijaliza
 AVF – arteriovenska fistula

Rezultati

U grupi bolesnika sa funkcionalnim AVF bilo je 62 (51,7%) bolesnika – 39 (62,9%) muškaraca i 23 (37,1%) žene, prosečne starosti $72 \pm 5,09$ godina. Grupa bolesnika sa afunkcionalnim AVF imala je 58 (48,3%) ispitanika, prosečne starosti $72,5 \pm 4,23$ godina, među kojima je 39 (67,2%) muškaraca a 19 (32,8%) žena. Među pacijentima koji su imali funkcionalnu AVF termino-lateralna anastomoza je urađena kod 37 (56,7%) bolesnika a kod 25 (43,3%) bolesnika fistula je kreirana termino-terminalnom anastomozom. U grupi ispitanika koji nisu imali funkcionalnu AVF 20 (34,5%) pacijenata je imalo termino-lateralnu anastomozu, a 38 (65,5%) termino-terminalni tip anastomoze ($p=0,005$). U odnosu na lociranost AVF u grupi bolesnika sa funkcionalnim AVF, 24 (38,7%) bolesnika imalo je distalnu AVF, a 38 (61,3%) proksimalni tip AVF. Među pacijentima čija AVF nije bila funkcionalna 33 (56,9%) ispitanika imalo je distalnu AVF, a 25 (43,1%) bolesnika proksimalno lociranu AVF, razlika između grupa je bila statistički značajna ($p=0,03$). Ostali ispitivani klinički parametri nisu pokazali statistički značajne razlike (**Tabela 1**).

Najčešće bolesti koje su dovele do bubrežne insuficijencije su tubulointersticijska oboljenja, ali je statistički značajna razlika postignuta u odnosu na hipertenzivnu nefropatiju, koja je, među pacijentima sa funkcionalnim AVF, zastupljena sa 22,6%, dok je u grupi sa afunkcionalnim AVF učestalost ovog etiološkog faktora 8,6% ($p=0,039$) (**Tabela 2**).

U odnosu na hematološke karakteristike grupe ispitanika sa funkcionalnim AVF i grupe pacijenata sa afunkcionalnim AVF, statistički značajna razlika utvrđena je u odnosu na brzinu sedimentacije eritrocita ($60 \pm 37,4$ vs. $80 \pm 32,6$; $p=0,01$), koncentraciju hemoglobina ($84 \pm 12,84$ vs. $89 \pm 14,54$ g/l; $p=0,04$) i broja trombocita ($198 \pm 55,46$ vs. $288 \pm 80,7$; $p=0,003$), (**Tabela 3**).

U **Tabeli 4** prikazani su očekivani parametri biohemijske analize krvi za koje se pretpostavilo da bi mogli imati uticaj na funkcionisanje AVF. Ispitivane grupe bolesnika su se statistički razlikovale u odnosu na koncentraciju ukupnog holesterola ($4,15 \pm 1,17$ vs. $4,8 \pm 1,31$ mmol/l; $p=0,04$) i lipoproteina male gustine ($2,09 \pm 0,68$ vs. $2,8 \pm 0,91$ mmol/l; $p=0,03$).

Diskusija

Primarni faktori rizika za trombozu vaskularnog pristupa za HD su poodmakle godine života, hipotenzija i visok nivo serumskih lipoproteina. Glavni medicinski razlozi ranog neuspeha AVF su anatomija krvnih sudova koji se koriste za anastomozu i dijabetes melitus kao komorbidni faktor. Antropometrijski razlog za afunkciju AVF je gojaznost, dok je veština operatera doprinoseći faktor za inicijalnu afunkciju pristupa [5,6]. Značajan porast broja starih osoba sa

Tabela 1. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of examined patients

Parametri <i>Parameters</i>	Pacijenti sa funkcionalnim AVF (N=62) <i>Patients with functioning AVF (N=62)</i>	Pacijenti sa afunkcionalnim AVF (N=58) <i>Patients with non-functioning AVF (N=58)</i>	P
Starost (godine) <i>Age (years)</i>	$72 \pm 5,09$	$72,5 \pm 4,23$	0,465
Pol (M/Ž) <i>Gender (M/F)</i>	39/23	39/19	0,618
Sistolni krvni pritisak (mmHg) <i>Systolic blood pressure (mmHg)</i>	$140 \pm 23,579$	$130 \pm 26,801$	0,238
Dijastolni krvni pritisak (mmHg) <i>Diastolic blood pressure (mmHg)</i>	$80 \pm 11,721$	$72,5 \pm 12,083$	0,341
Srednja vrednost arterijskog pritiska (mmHg) <i>Average value of arteric pressure (mmHg)</i>	$105 \pm 16,288$	$105 \pm 21,377$	0,459
Tip anastomoze (T-L/T-T) <i>Type of anastomosis (T-L/T-T)</i>	37/25	20/38	0,005*
Lokacija AVF (distalna/proksimalna)/ <i>Location of AVF (distal/proximal)</i>	24/38	33/25	0,03*
Dijaliza započeta kateterom (da/ne) <i>Dialysis started by catheter (yes/no)</i>	45/17	41/17	0,49
Lumen vene (mm) <i>Vein lumen (mm)</i>	$2 \pm 0,66$	$2,5 \pm 0,66$	0,29
Lumen arterije (mm) <i>Arterial lumen (mm)</i>	$2,2 \pm 0,658$	$2,5 \pm 0,57$	0,41

* vrednost statistički značajna/statistically significant value;

T-L=termino-lateralna anastomoza/termino-lateral anastomosis;

T-T=termino-terminalna anastomoza/termino-terminal anastomosis

bubrežnom insuficijencijom, terminalnog stadijuma, upućuje na ozbiljne probleme u kreiranju vaskularnih pristupa. Komplikacije AVF značajno su češće kod starijih bolesnika [6,7]. Analizom polne strukture ispitanika u našoj studiji, nije utvrđena statistički značajna razlika. Slični rezultati se navode u literaturi bez konsenzusa o uticaju pola na funkcionisanje AVF, mada nisu retke studije koje navode da među bolesnicima sa afunkcionalnim pristupima prevladaju žene [6–8].

Značaj objektiviziranja protoka krvi u vaskularnim pristupima za HD, kontinuiranim monitoringom arterijskog krvnog pritiska u toku operativne intervencije, nije potvrđen u našem istraživanju, iako se u više studija napominje da je protok krvi primetno niži u krvnim pristupima koji gube funkciju [7–9].

Danas je najčešće primenjivan tehnički model anastomoza termino-lateralni spoj, kao prioritarna varijanta kada je vena udaljena od arterije. Prednost i kvalitet ovakve anastomoze je odsustvo stenoze i

Tabela 2. Korelacija bolesnika u odnosu na etiologiju bubrežne insuficijencije

Table 2. Correlation of patients regarding etiology of renal insufficiency

Bubrežne bolesti Renal disease (%)	Pacijenti sa funkcionalnim AVF (N=62)/Patients with functioning AVF (N=62)	Pacijenti sa afunkcionalnim AVF (N=58)/Patients with non-functioning AVF (N=58)	p
Tubulointersticijska Tubulointerstitial	43,5	39,6	0,603
Hipertenzivna nefropatija Hypertensive nephropathy	22,6	8,6	0,03*
Dijabetična nefropatija Diabetic nephropathy	11,3	6,9	0,404
Policistična bolest bubrega Polycystic kidney disease	6,5	5,2	0,405

*statistički značajna vrednost/statistically significant value

Tabela 3. Hematološke karakteristike ispitivanih grupa

Table 3. Haematological characteristics of examined groups

Parametri Parameters	Pacijenti sa funkcionalnim AVF (N=62) Patients with functioning AVF (N=62)	Pacijenti sa afunkcionalnim AVF (N=58) Patients non-functioning AVF (N=58)	p
Sedimentacija eritrocita Erythrocyte sedimentation	60±37,4	80±32,6	0,01*
Eritrociti (x10 ¹² /l) Erythrocytes (x10 ¹² /l)	2,91±0,48	2,92±0,43	0,126
Leukociti (x10 ⁹ /l) Leucocytes (x10 ⁹ /l)	7,5±2,84	7,6±2,9	0,255
Hemoglobin (g/l) Hemoglobin (g/l)	89±14,54	84±12,84	0,04*
Trombociti (x10 ⁹ /l) Thrombocytes (x10 ⁹ /l)	198,5±55,46	288±80,7	0,003*

*statistički značajna vrednost/statistically significant value;

sposobnost adaptacije venskog segmenta AVF [2]. Broj anastomoza termino-lateralnog tipa je u našem istraživanju veći u grupi bolesnika sa funkcionalnim AVF a razlika između ispitivanih grupa je bila statistički značajna. Terminalno-terminalna anastomoza je manje zastupljena među pacijentima u našoj studiji zbog tehničkih problema koji su se ogledali u razlikama između lumena arterije i vene, otežane konstrukcije anastomotičnog luka, u situacijama kada se očekuje da kod starih ljudi arterijski zid bude kalcifikovan. Osim toga, terminalno podvezivanje krvnih sudova može dovesti do distalne ishemije, naročito kod bolesnika sa vaskularnom problematikom, što je karakteristika velikog broja starije populacije.

Nesporno je da se, svuda gde je to moguće, inicijalno, formira distalna AVF u predelu zgloba ručja do nivoa podlaktice. Distalne fistule, naročito one locirane u predelu ručnog zgloba, pokazuju određene prednosti u odnosu na proksimalnu lokaciju jer se čuvaju krvni sudovi za eventualne naredne pokušaje kreiranja vaskularnih pristupa, imaju duži venski

segment za bezbedno punktiranje i veoma retko izazivaju hiperdinamička stanja, čak i onda kada su funkcionalne dugi niz godina [10,11]. Kao alternativno rešenje za radiocefaličnu fistulu predlaže se visoka lakatna ili nadlakatna fistula (proksimalna) koja se od nekih autora predlaže i kao prvi izbor, naročito kod starijih osoba i bolesnika sa dijabetesom melitusom [12,13]. Starenje nastaje kao rezultat procesa velikih anatomskih i funkcionalnih promena, u praktično svim organima, uključujući i vaskularni sistem gde je i proces aterosklerotskog dešavanja izraženiji, naročito na perifernim krvnim sudovima. Kao posledica takvog događanja je rezultat koji je dobijen u našoj studiji, gde je postignuta statistički značajna razlika u odnosu na mesto lociranja AVF, između ispitivanih grupa bolesnika, što tumačimo time da su proksimalni krvni sudovi, koji su korišćeni za formiranje AVF većih lumena i manje su arteriosklerotično izmenjeni od distalnih.

Tabela 4. Biohemijske karakteristike ispitivanih grupa

Table 4. Biochemical characteristics of examined groups

Parametri Parameters	Pacijenti sa funkcionalnim AVF (N=62) Patients with functioning AVF (N=62)	Pacijenti sa afunkcionalnim AVF (N=58) Patients non-functioning AVF (N=58)	P
Ukupni proteini (g/l) Total proteins (g/l)	66,5 ± 10,42	64 ± 8,79	0,154
Albumini (g/l) Albumins (g/l)	36 ± 5,66	35,5 ± 6,61	0,378
Glikemija (mmol/l) Glycaemia (mmol/l)	5,5 ± 1,42	5,2 ± 1,29	0,112
Urea (mmol/l) Urea (mmol/l)	29,3 ± 11,76	25,5 ± 11,39	0,338
Kreatinin (μmol/l) Creatinine (μmol/l)	677 ± 218	641 ± 297	0,261
Holesterol (mmol/l) Cholesterol (mmol/l)	4,15 ± 1,17	4,8 ± 1,31	0,04*
Trigliceridi (mmol/l) Triglycerides (mmol/l)	1,51 ± 0,65	1,44 ± 0,69	0,34
HDL (mmol/l)	0,96 ± 0,23	0,88 ± 0,18	0,17
LDL (mmol/l)	2,09 ± 0,68	2,8 ± 0,91	0,03*
Fibrinogen (μmol/l) Fibrinogen (μmol/l)	5,34 ± 2,56	5,78 ± 2,66	0,23

*statistički značajna vrednost/statistically significant value;

HDL = lipoproteini velike gustine/high density lipoproteins;

LDL = lipoproteini male gustine/low density lipoproteins

Poslednjih godina neka istraživanja navode da postoji značajan rizik za funkcionisanje AVF kod pacijenata kojima je plasiran centralno venski kateter za HD, najverovatnije kao posledica perzistirajuće infekcije [14] i mogućih venskih poststenotičnih komplikacija. Kod naših ispitanika značajan je broj bolesnika koji je dijalizu započeo sa kateterom i u grupi pacijenata sa funkcionalnim i u grupi sa afunkcionalnim AVF, najverovatnije da zbog manjeg broja ispitanika razlika nije bila statistički značajna. S druge strane moramo istaknuti da, zbog aktuelizovanja zapaljenjskog sindroma, kao netradicionalnog faktora ateroskleroze, koji je, među bolesnicima sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom znatno

izražen, naše opredeljenje mora biti pravovremeno formiranje vaskularnog pristupa kod svih pacijenata kod kojih je HD metoda izbora u lečenju bubrežne insuficijencije, bez obzira na godine života.

Unutrašnji dijametri krvnih sudova koji se uzimaju za anastomozu značajni su parametri determinisanja inicijalne funkcije i uspešne maturacije AVF [15]. U našoj studiji, intraoperativnim merenjem su dobijeni parametri dijametara krvnih sudova, za obe grupe ispitanika, koji idu u prilog zahtevanim lumenima za uspešno funkcionisanje vaskularnih pristupa ali bez statistički značajnih razlika između ispitivanih grupa.

Dominantna kategorija bubrežnih bolesti koja je dovela do terminalne faze bubrežne insuficijencije, u obe grupe ispitanika, jesu tubulointersticijska oboljenja, dok je hipertenzivna nefropatija, u našoj studiji, značajan etiološki faktor kod bolesnika koji su imali funkcionalnu AVF što je u korelaciji sa podacima iz literature da je hipertenzivna nefropatija glavni etiološki nalaz kod bolesnika sa izraženom bubrežnom insuficijencijom među populacijom bolesnika starijeg životnog doba [16].

Analiza hematoloških karakteristika, za obe grupe ispitanika, pokazala je statističku značajnost u odnosu na brzinu sedimentacije koja je značajno veća u grupi bolesnika sa afunkcionalnim AVF. Sedimentacija eritrocita, kao parametar stanja hronične inflamacije, što karakteriše pacijente sa bubrežnom slabošću, značajan je netradicionalan faktor aterogeneze bolesnika sa hroničnim uremijskim sindromom [17], što možemo povezati sa aterogenetskim potencijalom osoba starijeg životnog doba, a što se pokazalo kao važan parametar afunkcionalnosti AVF u našoj studiji. I anemija se danas definiše kao nestandardni faktor rizika za nastanak ateroskleroze [18], koja je u našem istraživanju izražena preko koncentracije hemoglobina, čije su vrednosti značajno niže u grupi ispitanika sa afunkcionalnom AVF.

Primećena je pojava poremećene funkcije trombocita kod pacijenata na HD. Paradoksalno je da većina studija govori o poremećaju adhezije trombocita, čime se objašnjava tendencija povećanog krvarenja, pa se postavlja pitanje o okolnostima koje dovode do česte koagulacije vaskularnih pristupa. Smatra se da HD aktivira trombocite adhezijom za vanćelijski sistem cirkulacije, kada se krvne pločice, zbog turbulentnog protoka koji se stvara u vaskularnom pristupu, talože duž endotelne površine vaskularnog pristupa. Adherentni trombociti dovode do oslobađanja trombocitnog faktora rasta koji izaziva ili povećava neointimalnu hiperplaziju venskog segmenta i time smanjuje protok krvi kroz pristup čime se stvaraju uslovi za taloženje aktiviranih i neaktiviranih krvnih pločica što, uprkos tendenciji krvarenja, pogoduje trombozi krvnog prilaza [7]. Povećan broj trombocita, kod bolesnika koji su imali afunkcionalnu AVF u našoj studiji, potvrđuje ovu tezu o ulozi trombocita u inicijaciji afunkcije AVF.

Značajno veće koncentracije ukupnog holesterola i lipoproteina male gustine utvrđene su među ispitanicima sa afunkcionalnom AVF u našem istraživanju, što je u korelaciji sa podacima iz literature u kojima se navodi da pojačana koncentracija holesterola i lipoproteina male gustine rezultira njihovom implementacijom u intimu arterija čime se ubrzava proces ateroskleroze [19], koja je važan otežavajući faktor u kreiranju i funkcionisanju vaskularnih pristupa [8].

Zaključak

Stopa ateroskleroze, izražena preko netradicionalnih faktora aterogeneze i povećana trombogenost je u našoj studiji, kod pacijenata starijeg životnog doba lečenih hroničnim hemodijalizama, značajan uzrok komplikacija arteriovenske fistule.

Literatura

1. Sims RJA. The increasing number of older patients with renal disease. Trainees in nephrology should enhance their skills in geriatrics. *BMJ* 2003;327:463-4.
2. Klaus K, Barbara ND, Ritz E. Disease of the month: the arteriovenous fistula. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1669-80.
3. Klaus K. A primer on the av fistula-Achilles' heel, but also Cinderella of haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2094-8.
4. Kuszal M, Weyde W, Letachowicz W, Porazko T, Krajewska M, Penar J, et al. Influence of autologous arteriovenous fistula on the blood supply to the hand in very elderly hemodialyzed patients. *J Vasc Access* 2006;6:83-7.
5. Barama AA. Evaluating the impact of an aggressive strategy to create wrist arterio-venous fistula in patients on hemodialysis. *J Vasc Access* 2003;4:140-5.
6. Rodriges JA, Armadanas L, Ferrer E, Olmos A, Codina S, Bartolome J, et al. The function permanent vascular access. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:402-8.
7. Sofocleus CT, Abu-Judeh HH, Cooper SG, Yudd M, Cerveira J. Dialysis fistula [serial on line] 2002. Available from: URL:<http://www.uptodate.com/>Last Updated: December 31.
8. Stolić R, Trajković G, Perić V, Jovanović A, Šubarić-Gorgieva G. Uticaj ateroskleroze na funkcionisanje arteriovenske fistule za hemodijalizu. *Vojnosanit Pregl* 2007; 64:13-8.
9. William J. Peterson, Jill Barker, Michael Allon: Disparities in fistula maturation persist despite preoperative vascular mapping. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:437-41.
10. Noon GP, Short D. Dialysis access surgery. In: Wadi N, Massry SG, eds. *Therapy of renal disease and related disorders*. Hague, NL: Martinus Nijhoff Publishing; 1984.
11. Rayner HC, Besarab A, Brown WW, Disney A, Saito A, Pisoni RL. Vascular access results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): performance against Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) clinical practice guidelines. *Am J Kidney Dis* 2004;44:22-6.
12. Klaus K. Vascular access in the 21st century. *J Nephrol* 2002;15:28-32.
13. Anatole Besarab: Resolved: Fistulas are preferred to grafts as initial vascular access for dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1629-33.
14. Robbin ML, Chamberlain NE, Lockhart ME, Gallichio MH, Young CJ, Deierhoi MH, et al. Hemodialysis arteriovenous fistula maturity: US evaluation. *Radiology* 2002;225:59.

15. Feldman HI, Joffe M, Rosas SE, Burns JE, Knauss J, Brayman K. Predictors of successful arteriovenous fistula maturation. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1000-12.

16. Lynn S, Sainsbury R, Searle M. Older patients in the nephrology clinic: should they be referred? *J N Z Med Assoc* 2005; 118:1225.

17. Fujisawa M, Haramaki R, Miyazaki H, Imaizumi T, Okuda S. Role of lipoprotein(a) and TGF- β 1 in atherosclerosis of hemodialysis patients, *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1889-95.

18. José Portolés, Juan Manuel López-Gómez, Enrique Gruss, Pedro Aljama; for the MAR Study Group: Course of Vascular Access and Relationship with Treatment of Anemia, *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1163-9.

19. Stolić R, Trajković G, Šubarić-Gorgieva G. Ateroskleroza u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji – ultrazvučna dijagnostika. *Med Pregl* 2006;59:270-2.

Summary

Introduction

A significant problem in elderly on hemodialysis is vascular access creation. The aim of the study was to determine the factors of functionality of arteriovenous fistulas in elderly people.

Material and methods

Target groups in the four-year study were patients over 65 years of life. The authors analyzed the demographic structure, the etiology of kidney weakness, the type of anastomosis, arteriovenous fistula location, use of catheters from hemodialysis, blood pressure and size of the lumen of blood vessels used for anastomosis. Routine hematological and biochemical parameters were determined in all subjects. The study included 120 patients, 42 (35%) women and 78 (65%) men.

Results

Functional arteriovenous fistulae were found in 62 (51.7%) patients, aged 72.5 ± 4.23 years and nonfunctional ones in 58 (48.3%) respondents aged 72 ± 5.09 years. A significant difference between the studied groups was reached in relation to the type of anastomosis ($p=0.005$) and sites of the located fistulas ($p=0.03$). Hypertensive nephropathy occurs statistically significantly more frequently in patients with functional fistula ($p=0.03$). Sedimentation ($p=0.01$), hemoglobin ($p=0.04$), platelets ($p=0.003$), total cholesterol ($p=0.04$) and low density lipoproteins ($p=0.03$) had statistically higher values in patients with nonfunctional fistulae.

Conclusion

Atherosclerosis and increased coagulation in the old people on hemodialysis represent an important cause of complications of arteriovenous fistulae.

Key words: Renal Dialysis; Arteriovenous Fistula; Arteriovenous Anastomosis; Aged; Aged, 80 and over

Rad primljen 3. VII 2007.

Prihvaćen za štampu 15. X 2007.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:5-6:313-317.

Opšta bolnica „Dr Đorđe Joanović”, Zrenjanin
 Odeljenje za otorinolaringologiju¹
 Klinički centar Vojvodine Novi Sad,
 Klinika za bolesti uva, grla i nosa²
 Medicinski fakultet Novi Sad, Zavod za fiziologiju³
 Fakultet tehničkih nauka Novi Sad, Departman za saobraćaj⁴

Originalni naučni rad
Original study
 UDK 616.28-008:616.379-008.64
 DOI: 10.2298/MPNS1006318P

FUNKCIONALNA AUDIOLOŠKA ISPITIVANJA KOD OBOLELIH OD DIJABETESA MELITUSA TIP 1 U ODNOSU NA DUŽINU TRAJANJA BOLESTI

FUNCTIONAL HEARING EXAMINATIONS IN PATIENTS SUFFERING FROM DIABETES MELLITUS TYPE 1 IN REGARD TO DISEASE DURATION

Goran PUDAR¹, Ljiljana VLAŠKI², Danka FILIPOVIĆ³ i Ilija TANACKOV⁴

Sažetak – Problematika poremećaja sluha kod obolelih od dijabetesa pobuđuje interesovanje više decenija unazad. U ovom istraživanju ispitana je auditorna funkcija 50 obolelih od dijabetesa melitusa tip 1 različite dužine trajanja bolesti, analizom rezultata tonalne liminarnarne audiometrije i auditivnih evociranih potencijala moždanog stabla. Rezultati merenja upoređeni su sa rezultatima dobijenim u kontrolnoj grupi koja je sačinjena od 30 zdravih ispitanika adekvatne polno-starosne zastupljenosti. Grupa obolelih podeljena je u odnosu na dužinu trajanja bolesti (I grupa, 0-5 god; II grupa, 6-10 god; III grupa, preko 10 godina). Utvrđeno je statistički značajno povećanje sensorineuralnog oštećenja sluha obolelih prema dužini trajanja bolesti (I grupa = 14,09%; II grupa = 21,39%; III grupa = 104,89%). Rezultati auditivnih evociranih potencijala moždanog stabla, sa pragom značajnosti $p=0,05$ između kontrolne i grupe obolelih na svim nivoima apsolutnih latencija desne i leve strane, nisu pokazali značajne razlike u srednjim vrednostima. U slučaju intertalasnih latencija kod obolelih je utvrđena signifikantna kvalitativna razlika intervala I-III i I-V sa oba uva u smislu unutrašnje distribucije odgovora. U slučajevima postojanja sensorineuralnog oštećenja sluha utvrđena je značajna povezanost sa produženjem apsolutnih latencija I talasa ($F=4.0743$) sa desnog uva i I ($F=13.9742$) i V ($F=4.1762$) talasa sa levog uva. Rezultati istraživanja pokazali su postojanje značajnog sensorineuralnog oštećenja sluha kod obolelih od dijabetesa melitusa tip 1 u odnosu na dužinu trajanja bolesti. Utvrđeno je postojanje dominantno kvalitativnih izmena auditivnih evociranih potencijala moždanog stabla obolelih, u poređenju sa kontrolnom grupom, kao i značajnih kvantitativnih promena u odnosu na postojanje sensorineuralnog oštećenja sluha obolelih.

Ključne reči: Dijabetes melitus tip 1; Audiometrija; Sensorineuralni gubitak sluha; Tonalna liminarna audiometrija; Auditivni evocirani potencijali moždanog stabla

Uvod

Prema dosadašnjim istraživanjima, dijabetes melitus, kao izvor metaboličkih i vaskularnih poremećaja, spada u mogući etiološki faktor oštećenja perifernog receptora sluha, auditivnih puteva i centara. Poseban značaj u istraživanju etiologije oštećenja sluha pridaje se dijabetesu melitusu tip 1 (DMT1) zbog karakteristika bolesti u vezi sa vremenom pojave, autoimunom etiologijom i pojavom akutnih i hroničnih komplikacija. Značajna funkcionalna ispitivanja stanja auditorne funkcije kod obolelih od dijabetesa započinju polovinom 20. veka uvođenjem tonalne liminarnarne audiometrije (TLA), a poslednje dve decenije, primenom auditivnih evociranih potencijala moždanog stabla (BAEP – *Brainstem Auditory Evoked Potentials*). Rezultati istraživanja TLA pokazuju prevalenciju sensorineuralnog oštećenja sluha (SNO) u rasponu 20–81% kod obolelih nakon 30. godine života [1–5]. Nasuprot ovim nalazima pojedini autori ne nalaze bitne izmene sluha u odnosu na zdravu populaciju [6]. Savremena histopatološka istraživanja unutrašnjeg uva obolelih nalaze promene u krvnim sudovima strije vaskularis i bazilarne membrane, sa posledičnom strijalnom atrofijom i atrofijom spoljašnjih slušnih ćelija [7,8], a u centralnom nervnom sistemu, pored ostalog, aksonalnu degeneraciju i demijelinizaciju kranijalnih nerava (sa atrofijom i demijelinizacijom vestibuloko-

hlearnog nerva) [9,10]. Rezultati BAEP pokazuju divergentni karakter tako da pojedini autori ne nalaze značajne izmene u apsolutnim (AL) i intertalasnim latencijama (ITL) u odnosu na ispitanike bez dijabetesa [11,12]. Drugi nalaze značajne izmene u istom poređenju [13–21].

Cilj rada bio je utvrđivanje vrednosti audioloških funkcionalnih ispitivanja (TLA i BAEP) obolelih od dijabetesa melitusa tip 1 u odnosu na dužinu trajanja bolesti, upoređivanje sa nalazima u kontrolnoj grupi zdravih ispitanika i unutar grupe ispitanika.

Materijal i metode

Studija je obuhvatila 50 pacijenata iz Dijabetološkog savetovališta Doma zdravlja "Dr Boško Vrebalo" i pedijatrijskog odeljenja Opšte bolnice "Dr Đorđe Joanović" u Zrenjaninu. Ispitanici oboleli od DMT1 bili su oba pola, različite dužine trajanja bolesti (od 1 mesec do 48 godina), starosti od 5 do 58 godina (prosečno 28 godina i 1 mesec).

Formirane su 3 grupe u odnosu na dužinu trajanja bolesti: I grupa - oboleli sa dužinom bolesti do 5 godina (17 ispitanika prosečne starosti 19 godina i 4 meseca i prosečnog trajanja bolesti 2 godine i 10 meseci), II grupa - oboleli sa dužinom trajanja bolesti od 6 do 10 godina (15 ispitanika prosečne starosti 29 godina i 6

Skraćenice

DMT1	– dijabetes melitus tip 1
TLA	– tonalna liminarna audiometrija
BAEP	– <i>Brainstem auditory evoked potentials</i> (auditivni evocirani potencijali moždanog stabla)
SNO	– senzori neuralno oštećenje sluha
AL	– apsolutne latence
ITL	– intertalasne latence
ORL	– otorinolaringologija

meseci i prosečnog trajanja bolesti 6 godina i 7 meseci), III grupa - oboleli sa dužinom trajanja bolesti preko 10 godina (18 ispitanika prosečne starosti 35 godina i 2 meseca i prosečnog trajanja bolesti 21 godinu). Kontrolna grupa je imala 30 zdravih ispitanika, adekvatne polno–starosne zastupljenosti, prosečne starosti 28 godina i 9 meseci.

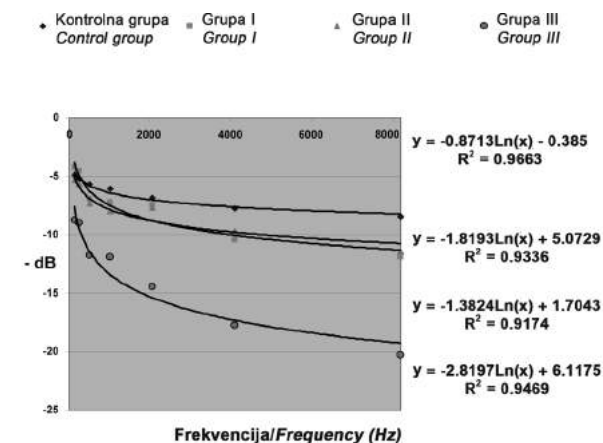
Tonalna liminarna audiometrija merena je na Odseku otorinolaringologije Opšte bolnice „Đorđe Joanović“ (na aparatu *Amplaid 455*). Nalazi su klasifikovani prema tipu i stepenu SNO sluha. Ispitivanje BAEP vršeno je na neurološkom odseku Opšte bolnice „Dr Đorđe Joanović“ (aparatom *Multiliner Jaeger Toenies*) kod svih ispitanika. Stimulacija je vršena intenzitetom od 100 dB. Ukupan broj stimulusa za ispitivani intenzitet iznosio je 2000. Pojedinačno su registrovane AL I, II, III, IV i V talasa i ITL I-III, III-V, I-V talasa.

Posle izvršenih merenja načinjena je statistička obrada podataka korišćenjem t-testa za parametarske hipoteze, a Signum testa i hi kvadrat-testa za neparametarske hipoteze. Za utvrđivanje odnosa između promenljivih korišćena je teorija korelacije. U najvećem broju slučajeva odnosi promenljivih su opisivani linearnom regresijom, dok je u slučaju rezultata TLA kao zavisnopromenljive ustanovljen logaritamski funkcionalni odnos sa nizom nezavisnih promenljivih. Za ispitivanje uticaja faktora u skupovima promenljivih korišćena je disperziona analiza jednostruke klasifikacije – F-test.

Rezultati

U sve tri grupe obolelih od DMT1 uredan nalaz TLA nađen je kod 37 (74%) ispitanika. Lako SNO sluha nađeno je kod 11 (22%), a srednje teško SNO sluha kod 2 (4%) ispitanika. Teška SNO sluha nisu nađena. Ukupan broj ispitanika sa nekim oblikom SNO sluha bio je 13 (26%). U I grupi obolelih, 14 (82,36%) ispitanika je imalo uredan nalaz, a kod 3 (17,64%) je nađeno lako SNO. U II grupi, 13 (86,67%) ispitanika je imalo uredan nalaz, a kod 2 (13,33%) nađeno je lako SNO. U III, 10 (55,55%) ispitanika je imalo uredan nalaz, a kod 6 (33,33%) je nađeno lako SNO, dok je kod 2 (11,11%) nađeno srednje teško SNO. U kontrolnoj grupi uredan nalaz TLA dobijen je kod 26 (86,66%) ispitanika, dok je kod 4 (13,33%) dobijen nalaz lakog SNO u intervalu frekvencija od 0,5 do 4 kHz. U odnosu na stranu i frekventno polje oštećenja sluha, ustanovljen je visok procenat obostrano normalnog nalaza u kontrolnoj grupi (52 - 86,66%), kao i I (28 - 82,35%), odnosno II grupi (26 - 86,66%) obolelih. U III grupi nađen je obostrano uredan nalaz za 20 (55,55%) ušiju i za 3 (8,33%)

uva jednostrano. U okviru govornih frekvencija obostrano u I grupi obolelih nisu nađena oštećenja, dok su u II grupi ustanovljena za 3 (10%), odnosno 8 (22%) ušiju u III grupi. Jednostrano oštećenje sluha u ovom frekventnom polju nađeno je za 3 (8,82%) uva I grupe obolelih i 2 (5,55%) uva III grupe. U frekventnom polju iznad 4 kHz, u I grupi obolelih, kod 2 (5,88%) uva nađeno je jednostrano SNO, kao i II grupi za 1 (3,33%), a u III, takođe za 1 (2,77%) uvo. Za sve četiri grupe ispitanika ustanovljena je logaritamska funkcionalna zavisnost SNO sluha od frekvencije, sa izuzetno visokom korelacijom (kontrolna grupa – 0,9830; I grupa – 0,9662; II grupa – 0,9578; IIIgrupa – 0,9730). U prvoj grupi, u odnosu na kontrolnu grupu, ustanovljen je prosečan deficit od 14,09%, u drugoj grupi prosečan deficit iznosio je 21,39% dok je u trećoj grupi prosečan deficit bio 104,89% (**Grafikon 1**).

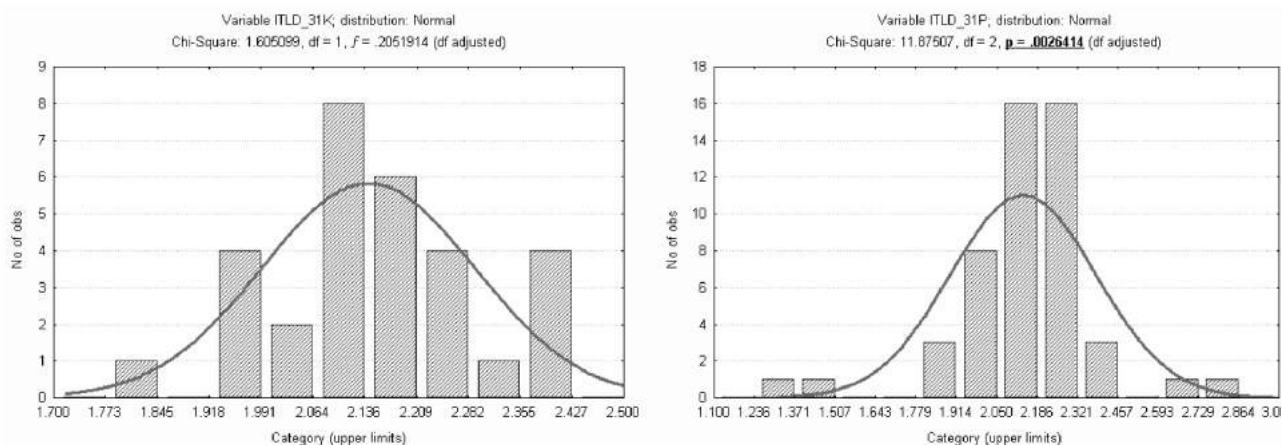


Grafikon 1. Prosečno senzori neuralno oštećenje sluha u kontrolnoj, I, II i III grupi obolelih i logaritamska funkcionalna zavisnost od frekvencije

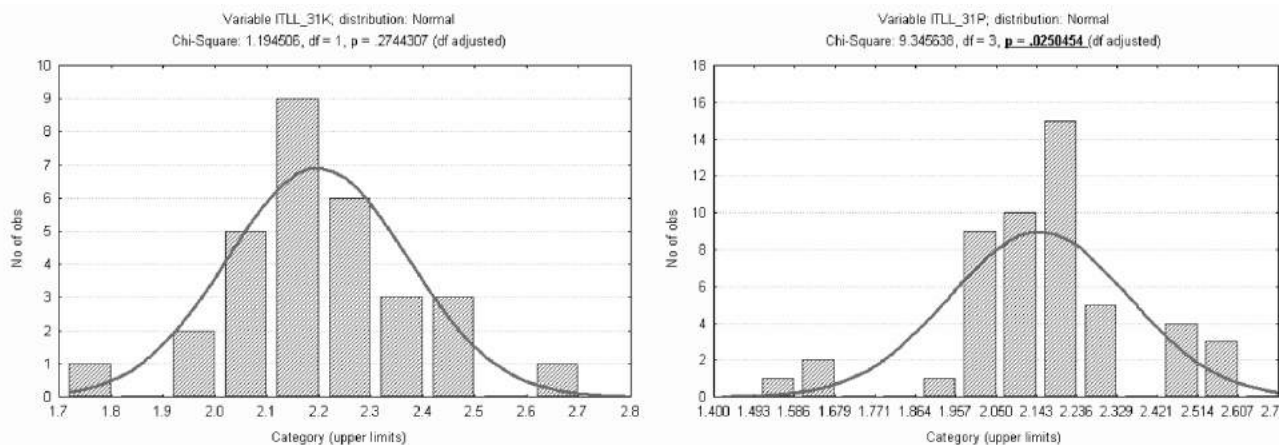
Graph 1. The average of sensorineural hearing loss in control, I, II and III group of the diseased and logarithm functional dependence on frequency

Analizom rezultata AL obolelih od DMT1 t-test nije pokazao signifikantnost utvrđenih razlika (viših vrednosti AL za I, II, III i IV talas sa levog uva i V talasa sa desnog uva; $p > 0,05$). Koeficijent linearne korelacije za rezultate AL desnog uva i levog uva pokazao je jači individualni uticaj u longitudama rezultata. U poređenju AL kontrolne grupe i grupe sa DMT1 kroz vrednosti t-testa nisu nađene signifikantne razlike srednjih vrednosti ($p > 0,05$). Analizom rezultata ITL I-III obolelih od DMT1 odbačena je hipoteza o normalnom rasporedu (prag značajnosti desno $p = 0,0026$; $< 0,05$; prag značajnosti levo $p = 0,025$; $< 0,05$), na osnovu čega se vrednosti ITL desne i leve strane u kontrolnoj grupi i grupi obolelih značajno razlikuju kvalitativno u smislu organizacije unutrašnje raspodele (**grafikoni 2 i 3**).

Analizom rezultata ITL III-V za desno i levo uvo potvrđen je normalan raspored i jednakost srednjih vrednosti, a pored toga između srednjih vrednosti ITL III-V sa desne i leve strane grupe sa DMT1 nisu nađene signifikantne razlike ($p = 0,4518$; $> 0,05$). Na osnovu dobijenih rezultata ITL III-V u kontrolnoj grupi i grupi obolelih nema signifikantnih razlika, a takođe, ne po-



Grafikon 2. Verifikacije raspodele skupova vrednosti ITL I-III sa desnog uva u kontrolnoj grupi (levo) i grupi pacijenata (desno)
Graph 2. Verifications of distribution sets of I-III latency values for the right ear in the controls (left) and the group of patients (right)



Grafikon 3. Verifikacije raspodele skupova vrednosti ITL I-III sa levog uva u kontrolnoj grupi (levo) i grupi pacijenata (desno)
Graph 3. Verifications of distribution of sets of I-III latency values for the left ear in the control (left) and group of patients (right)

stoje razlike intertalasnih latenci III-V sa desnog i levog uva kako u kontrolnoj grupi tako i u grupi obolelih.

Analizom rezultata ITL I-V za desno i levo uvo u grupi obolelih od DMT1 utvrđeno je postojanje razlika u raspedelama u odnosu na kontrolnu grupu. Razlike nastale u grupi pacijenata za ITL I-V su posledica uticaja ITL I-III. Iz dobijenih rezultata vrednosti ITL sa desne i leve strane, u grupama sa DMT1, se ne razlikuju. Kod ispitanika sa DMT1 ustanovljena je signifikantna povezanost između stepena SNO sluha i produženja AL I ($F=4,0743$) talasa sa desnog uva i AL I ($F=13,9742$) i V ($F=4,1762$) talasa sa levog uva. Takođe, AL su pojedinačno manjih vrednosti u kontrolnoj grupi. U nalazima ITL uočava se postojanje produženja intervala III-V i I-V sa desnog i levog uva kod obolelih sa SNO sluha, ali dobijene razlike nisu pokazale statističku signifikantnost (**Tabela 1**).

Diskusija

Rezultati TLA u grupama ispitanika obolelih od DMT1 pokazuju SNO od 26%, što je značajno više u odnosu na nalaz Levi [5], a u skladu sa nalazima Profazia i Baravelia [2]. U III grupi obolelih ove stu-

Tabela 1. Povezanost nalaza audiometrije i vrednosti latenci BAEP desnog i levog uva u grupi pacijenata

Table 1. Connection between pure-tone audiometry findings and BAEP latency values of the right and left ear in a group of patients

Latence Latencies	F vrednost F value	Srednja vrednost kod urednog nalaza Mean value (without sensorineural hearing loss)	Srednja vrednost kod senzorneuralnog oštećenja sluha/Mean value (with sensorineural hearing loss)
I (desno/right)	4,0743	1,6529	< 1,7292
II (desno/right)	0,9244	2,7648	< 2,8307
III (desno/right)	0,2261	3,8081	< 3,8461
IV (desno/right)	0,0636	4,9891	< 5,0123
V (desno/right)	1,1170	5,6345	< 5,7338
I (levo/left)	13,9742	1,6329	< 1,8153
II (levo/left)	3,0864	2,7740	< 2,9015
III (levo/left)	3,4240	3,7886	< 3,9353
IV (levo/left)	0,1069	5,0027	< 5,0338
V (levo/left)	4,1762	5,5972	< 5,7861

dije nađeno je SNO sluha kod 44,44% ispitanika, što je značajno veći procenat u odnosu na kontrolnu, I i II grupu obolelih. Pored toga u III grupi obolelih nađeno je i srednje teško SNO sluha. Dobijeni rezultati su u skladu sa rezultatima drugih autora [3,5,22] gde se ističe pozitivan uticaj dužine trajanja dijabetesa na prevalenciju SNO sluha. Suprotno ovome su studije koje ukazuju da kod obolelih u odnosu na dužinu trajanja bolesti nema razlika u nalazima TLA u poređenju sa zdravim ispitanicima, kao i u izdvojenoj grupi obolelih od DMT1 [4,23]. Prema tipu oštećenja sluha u rezultatima TLA uočava se povećanje učestalosti obostranog SNO sluha u polju govornih frekvencija (0,5–4 kHz) za ispitanike III grupe u poređenju sa kontrolnom, I i II grupom obolelih, dok je na višim frekvencama u grupama obolelih od DMT1 konstatovana podjednako niska učestalost. Nasuprot ovim rezultatima, Levi nalazi veću učestalost SNO sluha kod obolelih od DMT1 iznad 4 kHz [5], kao i Chamyal [23]. Prosečno SNO (dB) u odnosu na dužinu trajanja bolesti, u poređenju sa kontrolnom grupom, pokazuje više srednje vrednosti u I i II grupi u frekventnom polju >0,5 kHz dok je u III grupi značajno izraženije prosečno SNO u svim ispitivanim frekvencijama. Rezultati ukazuju na postojanje značajno većeg prosečnog SNO kod obolelih od DMT1 u poređenju sa kontrolnom grupom ispitanika i porast procenta prosečnog gubitka u odnosu na dužinu trajanja bolesti. Ovi rezultati su u skladu sa rezultatima studija drugih autora [3,15,22]. Analizom rezultata AL BAEP obolelih od DMT1 u slučaju svih srednjih vrednosti AL sa desnog i levog uva nisu nađene signifikantne razlike, kao i u poređenju sa rezultatima AL kontrolne grupe što je u skladu sa drugim istraživanjima [11,12]. Di Leo i saradnici [16] i Lisowska i saradnici [21] beleže značajno produženje AL I talasa, a Bayazit i saradnici statističku značajnost produženja AL V talasa [24]. Pojedini autori nalaze produženje AL I, III, IV i V talasa [14,20,25,26]. Toth i saradnici nalaze značajno produženje AL I, II, III i V talasa kod ispitanika sa dugotrajnim DMT1 [18]. U analizi rezultata ITL I-III obolelih od DMT1 i kontrolne grupe utvrđena je značajna kvalitativna izmena unutrašnje distribucije odgovora kod obolelih. Pri tome, između ITL I-III desnog i levog uva u grupi obolelih od DMT1 ne postoje signifikantne razlike, što znači da su poremećaji identični na desnoj i levoj strani. I drugi autori kod obolelih od dijabetesa melitusa ne nalaze produženje ITL I-III, ali ne navode postojanje ili odsustvo kvalitativnog karaktera promena [12,19,25], dok drugi nalaze statistički značajna produženja ITL I-III u različitim tipovima dijabetesa i broju ispitanika [14,18,26]. Različitost dobijenih vrednosti ITL potvrđuje postojanje kontroverzi u okviru razmatranja uticaja dijabetesa na auditivni put obolelih na nivou *n. cochlearis*-a, akustičnih jedara produžene moždine i gornjeg olivarnog jedra. Da li ovaj kvalitativni poremećaj može dobiti i značajnu kvantitativnu dimenziju pitanje je koje se nameće i koje za odgovor zahteva kontinuirani monitoring ovih ispitanika. Na nivou ITL III-V nisu utvrđene signifikantne razlike u poređenju sa kontrolnom grupom kao i u međusobnom

poređenju odgovora sa desnog i levog uva u grupi obolelih. Identično navedenim rezultatima kvantitativne promene u nalazu ITL III-V ne nalaze i drugi autori [11,12,15,16,19]. Pojedini autori dokumentuju kvantitativne razlike i nalaze produženje ITL III-V intervala za oba uva, ali u poređenju sa kontrolnom grupom bez statističke signifikantnosti [26]. Nasuprot autorima koji ne nalaze značajne promene, drugi nalaze statistički značajno produženje ITL III-V intervala [14,17,18,25,27]. U rezultatima ITL I-V u grupi obolelih dominira kvalitativni poremećaj raspodele što dovodi do značajnih razlika u poređenju sa kontrolnom grupom i izrazita je posledica uticaja promena ITL I-III. I drugi autori ne nalaze kvantitativne razlike između ITL I-V kod obolelih od dijabetesa i kontrolne grupe zdravih ispitanika [11,17,25]. Pojedini autori nalaze produženje ITL I-V, ali u poređenju sa kontrolnom grupom bez statističke signifikantnosti [16,26]. Značajno produženje ITL I-V nalaze Al Azzawi [14], Toth [18] i Abdulkadiroglu [28]. Seidl [12], nalazi prolongaciju ITL I-V intervala kod 37% ispitanika, a Goldsher [27], kod 12%, uglavnom unilaterano. Posmatrajući rezultate ITL I-V, kao rezultate ITL latenci do nivoa donjih kolikula moždanog stabla, a u svetlu različitih nalaza, nameće se nemogućnost jasne identifikacije i generalizacije pojave u smislu uniformnosti promena unutar auditivnog puta obolelih od DMT1. Verovatan uzrok ovakvom rezultatu može se tražiti u izraženoj individualnosti reakcije organizma na posledice koje donosi ova bolest. Kako su uočene obostrane razlike za AL I talasa i u oba slučaja je manja srednja vrednost ustanovljena kod urednog nalaza TLA, možemo reći da su produžene vrednosti AL I talasa uz dijagnozu lakog, srednjeg ili teškog SNO sluha, najverovatnije znak uticaja DMT1 (poremećaja na nivou distalnog dela *n. cochlearis*-a).

Zaključak

U odnosu na zdravu populaciju kod obolelih od dijabetesa melitusa tip 1 postoji povišena prevalencija sensorineuralnog oštećenja sluha i značajno podizanje slušnog praga počevši od 40. godine života. Dužina trajanja dijabetesa melitusa tip 1 ima pozitivan odnos sa značajnim stepenom sensorineuralnog oštećenja sluha. Apsolutne latence auditivnih evociranih potencijala moždanog stabla registrovale su poremećaj kvalitativne prirode u smislu distribucije i izražene individualnosti odgovora, dok u odnosu na kontrolnu grupu nije utvrđena značajna kvantitativna razlika srednjih vrednosti. Utvrđene promene intertalasnih latenci ispitanika sa dijabetesom tip 1, u poređenju sa kontrolnom grupom, takođe su kvalitativne prirode i odnose se na poremećaj unutrašnjeg rasporeda odgovora, izražen u intertalasnim latentama I-III i I-V sa oba uva. Oboleli od dijabetesa melitusa tip 1 sa postojanjem sensorineuralnog oštećenja sluha imaju obostrano značajno produžene apsolutne latence I talasa.

Literatura

1. Kazmierczak H, Doroszewska G. Metabolic disorders in vertigo, tinnitus, and hearing loss. *Int Tinnitus J* 2001;7(1):54-8.
2. Profazio A, Baravelli P. La funzione uditiva nel diabete. *Otorinolaringol Ital* 1959;28:103-11.
3. Kakarlapudi V, Sawyer R, Staecker H. The effect of diabetes on sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2003;24(3): 382-6.
4. Milošević D, Karaba I. Oštećenje sluha u obolelih od šećerne bolesti. 3. Kongres endokrinologa Jugoslavije: zbornik radova. Novi Sad; Udruženje endokrinologa Jugoslavije; 1984 str. 595-8.
5. Levi D. Evaluacija slušne i vestibularne funkcije u odnosu na trajanje i sredenost šećerne bolesti (magistraska teza). Novi Sad: Medicinski fakultet; 1988; str. 93-105.
6. Strauss P, et al. Der einfluss der diabetes mellitus auf das hoerorgan. C. juveniler diabetes und diabetes mellitus vom erwachsenentyp beim menschen. *Laryngo Rhino Otol.* 1982; 61: 331-8.
7. Tomisawa H. Diabetic changes in the stria vascularis in humans: a study of PAS-stained temporal bone sections *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 2000;103(11):1227-37.
8. Fukushima H, Cureoglu S, Schashern PA, Kusunoki T, Oktay MF, Fukushima N, et al. Cochlear changes in patients with type 1 diabetes mellitus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133(1):100-6.
9. Bosh EP. Disorders of peripheral neuropathy. In: Bradley GW, Daroff RB, Fenichel GM, editors. *Neurology clinic practice*. 2nd ed. Boston: Williams-Wilkins; 1996:1881-952.
10. Reske Nielsen E, Lundbaeck K, Rafaelson OJ. Pathological changes in the central and peripheral nervous system of young long-term diabetic. *Diabetologia* 1966;1(3-4):233-41.
11. Verma A, Bisht MS, Ahuja GK. Involvement of central nervous system in diabetes mellitus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47(4):414-6.
12. Seidl R, Birnbacher R, Hauser E, Bernert G, Freilinger M, Schober E. Brainstem auditory evoked potentials and visually evoked potentials in young patients with IDDM. *Diabetes Care* 1996;19(11):1220-4.
13. Das T, Kundu S, Mazumdar AK, Mukhopadhyay SC. Studies on central nervous system function in diabetes mellitus. *J Indian Med Assoc* 2001;99(2):84-9.
14. Al-Azzawi LM, Mirza KB. The usefulness of the brainstem auditory evoked potential in the early diagnosis of cranial nerve neuropathy associated with diabetes mellitus. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2004;44(7):387-94.
15. Sasso FC, Salvatore T, Tranchino G, Cozzolino D, Caruso AA, Persico M, et al. Cochlear dysfunction in type 2 diabetes: a complication independent of neuropathy and acute hyperglycemia. *Metabolism* 1999;48(11):1346-50.
16. Di Leo MA, Di Nardo W, Cercone S, Ciervo A, Lo Monaco M, Greco AV, et al. Cochlear dysfunction in IDDM patients with subclinical peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 1997;20(5):824-8.
17. Obrebowski A, Pruszewicz A, Gawlinski M, Swidzinski P. Electrophysiological hearing examination in children and teenagers with insulin-dependent diabetes mellitus. *Otolaryngol Pol.* 1999;53(5):595-8.
18. Toth F, Varkonyi TT, Rovó L, Lengyel C, Legrady P, Jori J, et al. Investigation of auditory brainstem function in diabetic patients. *Int Tinnitus J* 2003;9(2):84-6.
19. Durmus C, Yetiser S, Durmus O. Auditory brainstem evoked responses in insulin-dependent (ID) and non-insulin-dependent (NID) diabetic subjects with normal hearing. *Int J Audiol* 2004;43(1):29-33.
20. Várkonyi TT, Tóth F, Rovó L, Lengyel C, Kiss GJ, Kempler P, et al. Impairment of the auditory brainstem function in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2002;25:631-2.
21. Lisowska G, Namyslowski G, Morawski K, Strojek K. Otoacoustic emissions and auditory brain stem responses in insulin dependent diabetic patients. *Otolaryngol Pol* 2002;56(2):217-25.
22. de Espana R, Biurrun O, Lorente J, Traserra J. Hearing and diabetes ORL *J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1995;57(6):325-7.
23. Chamyal PC. Vestibulo-cochlear functions in diabetes mellitus. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;49(2):162-4.
24. Bayazit Y, Yilmaz M, Kepekci Y, Mumbuc S, Kanlikama M. Use of the auditory brainstem response testing in the clinical evaluation of the patients with diabetes mellitus. *J Neurol Sci* 2000;181(1-2):29-32.
25. Mukhopadhyay S, Dhamija RM, Selvamurthy W, Chaturvedi RC, Thakur L, Sapra ML. Auditory evoked response in patients of diabetes mellitus. *Indian J Med Res* 1992;96:81-6.
26. Akinci A, Deda G, Karagol U, Terzic T. Brainstem auditory evoked potential, visual evoked potential and nerve conduction velocity and their relation with HbA1c and beta 2 microglobulin in children with insulin dependent diabetes mellitus. *Turk Pediatr* 1994;36(4):279-87.
27. Goldsher M, Pratt H, Hassan A, Shenhav R, Eliachar I, Kanter Y. Auditory brainstem evoked potentials in insulin-dependent diabetic with and without peripheral neuropathy. *Acta Otolaryngol* 1986;102(3-4):204-8.
28. Abdulkadiroglu Z, Kaya A, Gonen S, Ilhan N. Brainstem evoked potentials in patients with type 2 diabetes mellitus. *Turk Endocrinol Metab* 1999;1:29-32.

Summary

Introduction

Problems of hearing disturbances in persons suffering from diabetes have been attracting great attention for many decades.

Material and methods

In this study we examined the auditory function of 50 patients suffering from diabetes mellitus type 1 of different duration by analyzing results of pure-tone audiometry and brainstem auditory evoked potentials. The obtained results of measuring were compared to 30 healthy subjects from the corresponding age and gender group. The group of diabetic patients was divided

according to the disease duration (I group 0-5 years; II group 6-10 years, III group over 10 years).

Results and discussion

A statistically significant increase of sensorineural hearing loss was found in the diabetics according to the duration of their disease (I group = 14.09%, II group = 21.39%, III group = 104.89%). The results of the brain stem auditory evoked potentials, the significance threshold being $p=0.05$ between the controls and the diabetics at all levels of absolute latency of right and left sides, did not show significant differences in the mean values. In the

case of interwave latencies, the diabetic patients were found to have a significant qualitative difference of intervals I-III and I-V on both ears in the sense of internal distribution of response. In cases of sensorineural hearing loss we found a significant connection with prolonged latencies of I wave on the right ear and of I and V waves on the left ear. In all probability, the cause of these results could be found in distinctive individuality of the organism reactions to the consequences of this disease (disturbance in the distal part of n. cochlearis).

Key words: *Diabetes Mellitus, Type 1; Audiometry; Hearing Loss, Sensorineural; Audiometry, Pure-Tone; Evoked Potentials, Auditory, Brain Stem*

Rad je primljen 23. V 2007.

Prihvaćen za štampu 26. VII 2007.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:5-6:318-323.

Conclusion

The results of research have shown the existence of a significant sensorineural hearing loss in the patients with diabetes mellitus type 1 in accordance to the disease duration. We also found qualitative changes of brainstem auditory evoked potentials in the diabetic patients in comparison to the controls as well as significant quantitative changes in regard to the presence of sensorineural hearing loss of the patients.

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
Klinika za neurologiju¹
Klinika za psihijatriju²

Originalni naučni rad
Original study
UDK 616.831-005.1-02-053.81/85
DOI: 10.2298/MPNS1006324J

NEATEROSKLEROTSKE ARTEROPATIJE KAO UZROK ISHEMIJSKOG UDARA KOD MLADIH LJUDI

*NON-ATHEROSCLEROTIC ARTERIOPATHY AS THE CAUSE OF ISHEMIC STROKE AMONG
YOUNG ADULTS*

Mirjana JOVIČEVIĆ¹, Ivana DIVJAK¹, Petar SLANKAMENAC¹, Aleksandar JOVANOVIĆ¹,
Svetlana RUŽIČKA¹ i Aleksandra DICKOV²

Sažetak – Ispitivanje je obuhvatilo 100 bolesnika uzrasta 15 do 45 godina sa ishemijskim moždanim udarom, lečenih na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Vojvodine, od januara 2001. godine do septembra 2004. godine. Bolesnici su razvrstani u tri grupe uzrasta 15-25, 26-35 i 36-45 godina. Kod svih bolesnika utvrđeni su pol, uzrast i faktori rizika za cerebrovaskularnu bolest. Od dijagnostičkih procedura urađena su: kompjuterizovana tomografija i/ili magnetno-rezonantni imidžing mozga, rutinski laboratorijski nalazi, dopler ekstra- i endokranijalnih krvnih sudova i koagulacioni skrining. Selektivno su urađene: kontrastna i/ili transezofagealna ehokardiografija, imunološke analize krvi, magnetno-rezonantna i/ili kompjuterizovano-tomografska i/ili konvencionalna angiografija, markeri trombofilije, antifosfolipidna antitela, toksikološka ispitivanja i dr. Neaterosklerotske arteropatije u celoj ispitivanoj grupi utvrđene su kod 8% pacijenata, a najčešći su uzrok nastanka ishemijskog moždanog udara u uzrastu 15-25 godina. Najčešće je dijagnostikovana disekcija karotidne arterije, zastupljena u celoj ispitivanoj grupi sa 6%. Kod po jednog pacijenta dijagnostikovana je fibromuskularna displazija i sistemski vaskulitis. Moyamoya bolest, Takayasieva bolest, infektivni i izolovani vaskulitis centralnog nervnog sistema nisu dijagnostikovani ni kod jednog pacijenta.

Ključne reči: Ishemija mozga; Moždani udar; Intrakranijalne arterijske bolesti; Bolesti karotidnih arterija; Adolescenti; Odrasli

Summary – The study comprised 100 ischemic stroke patients of both sexes aged 15-45 years who were treated at the Clinic of Neurology of the Clinical Center of Vojvodina in the period January 2001 – September 2004. All study subjects were divided into three age groups: 15-25, 26-35 and 36-45 years. Sex, age and risk factors for cerebrovascular disease were determined in all patients. Diagnostic procedures applied in all patients included brain computed tomography and/or magnetic resonance imaging, routine laboratory tests, Doppler imaging of extra and endocranial blood vessels and coagulation tests. Contrast and/or transesophageal echocardiography, immunological blood assays, magnetic resonance angiography and/or computed tomography angiography and/or conventional angiography, thrombophilia markers, antiphospholipid antibodies and toxicological examination, etc. were performed in selected patients.

Non-atherosclerotic arteriopathies were found in 8% of all study subjects, and were the most frequent cause of stroke in the age group 15-25. Carotid artery dissection was the most frequent diagnosis overall, found in 6% of all patients. Fibromuscular dysplasia and systemic vasculitis were diagnosed in one patient each. Moyamoya disease, Takayasu disease, infectious and isolated vasculitis of the CNS were not found in our patients.

Key words: Brain Ischemia; Stroke; Intracranial Arterial Diseases; Carotid Artery Diseases; Adolescent; Adult

Uvod

Akutni moždani udar se definiše kao fokalni ili globalni poremećaj moždane funkcije koji naglo nastaje, traje duže od 60 minuta, a posledica je poremećaja moždane cirkulacije ili stanja u kome protok krvi nije dovoljan da zadovolji metaboličke potrebe neurona za kiseonikom i glukozom [1].

Moždani udar kod mladih nije neuobičajen. Izraz *mladi/odrasli* najčešće podrazumeva uzrast između 15. i 45. godine. Epidemiološke studije ukazuju da u uzrastu 15–45. godine, incidencija iznosi devet slučajeva na svakih 100.000 ljudi. Ishemijski moždani udar je odgovoran za 3-5 na svakih 100.000 ljudi, dok je incidencija hemoragičnog 2-5 slučajeva na 100.000 ljudi [2]. U prognostičkom smislu ishemijski moždani udar kod mladih ima bolju prognozu u odnosu na stariji uzrast. Tokom prve godine rizik od ponovljenog incidenta na godišnjem nivou je 1-2%, a

Introduction

Acute stroke is defined as either focal or global disruption of the cerebral function, which appears suddenly, lasts for more than 60 minutes, and results from a disorder of cerebral circulation or a condition in which the blood flow cannot fulfill the metabolic needs of neurons for oxygen and glucose [1].

Stroke among young adults is not unusual. The term “young adults” most frequently refers to people between 15 and 45 years of age. According to epidemiological studies, the incidence of stroke in the population 15-45 years is nine cases per 100 000. Ischemic stroke accounts for 3-5 and hemorrhagic stroke accounts for 2-5 cases per 100 000 people [2]. Prognostically speaking, ischemic stroke has a better prognosis in younger than older patients. On the annual basis, the risk of a repeated incident throughout the first year is 1–2%, and it further decreases

narednih godina i manji. Većina preživelih je funkcionalno nezavisna.

U odnosu na etiopatogenezu mlade osobe sa ishemijskim moždanim udarom predstavljaju vrlo heterogenu grupu bolesnika kod kojih je diferencijalna dijagnoza vrlo široka.

Tokom poslednjih deset godina, mnoge grupe su istraživale uzroke ishemijskog moždanog udara kod mladih i rezultati se značajno razlikuju. Neka razilaženja su posledica razlika u evaluaciji ili proširenju diferencijalne dijagnoze. Nove dijagnostičke procedure kao što su transezofagealna ehokardiografija takođe utiču na dijagnozu.

Uprkos svim naporima i detaljnim ispitivanjima i dalje oko 40% slučajeva ishemijskog moždanog udara kod mladih osoba ostaje etiološki nerazjašnjeno [3]. Veliki broj studija pokazuje da ateroskleroza počinje vrlo rano, već u drugoj deceniji života [4]. Prema podacima iz literature, ateroskleroza velikih arterija i bolest malih krvnih sudova su najčešći kod pacijenata starijih od 60 godina, dok su među pacijentima mlađim od 45 godina izuzetno neuobičajene, a češća su druga oboljenja arterija, kao što su: disekcija, inflamatorne arterijske bolesti, paradoksalna i kardioembolizacija [3].

Iako je biohemijski proces ishemijskog oštećenja mozga uniforman, postoji veoma veliki broj različitih uzroka nastanka ishemijskog moždanog udara:

1. Ateroskleroza velikih arterija;
2. Neaterosklerotske arteropatije (arterijska disekcija, moyamoya bolest, fibromuskularna displazija, Takayasueva bolest, sistemski vaskulitis, izolovani vaskulitis, infektivni vaskulitis);
3. Kardioembolizacija;
4. Bolest malih arterija;
5. Hematološki poremećaji (hiperkoagulabilna stanja i drugi nasledni ili stečeni hematološki poremećaji);
6. Drugi uzroci (trudnoća, puerperijum, narkomanija, konzumiranje alkohola, oralna kontraceptivna sredstva, migrena, mitohondrijalne citopatije i dr.);
7. Neutvrđeni uzrok.

Neaterosklerotske arteropatije

Od 3 do 33% mladih bolesnika kao uzrok ishemijskog moždanog udara imaju neaterosklerotske arteropatije, u koje spadaju i disekcije arterija vrata [5].

Disekcije arterija vrata

Disekcija cervikalnih arterija je poznat uzrok ishemijskog moždanog udara kod mladih i sredovećnih osoba [6]. Zbog insuficijentnosti dijagnostike ranijih godina nije mogla da se sagleda realna učestalost ove bolesti. Smatra se da je ekstrakranijalna disekcija uzročnik žarišne ishemije mozga u 1-4% svih obolelih, a u populaciji mlađih čak i u 5-20% slučajeva [7]. Ekspanzivni hematom, tj. intramuralni hematom u zidu krvnog suda predstavlja osnovnu leziju prilikom disekcije. On može da evoluiira na više načina dovodeći tako do različitog patoanatomskog supstrata [8].

Subintimalno lokalizovan intramuralni hematom može da sužava ili okludira krvni sud dovodeći tako

over time. A large majority of survivors are functionally independent.

With regard to etiopathogenesis, young adults with IS belong to a heterogeneous group of patients with very wide differential diagnosis.

Over the last ten years, causes of ischemic stroke among young adults have been investigated thoroughly, however the results obtained are very diverse. Some of the differences are the result of different evaluation methods used or the expansion of differential diagnosis. New diagnostic procedures such as transesophageal echocardiography also affect the diagnosis.

Despite all the efforts and detailed research, there are still around 40% of ischemic stroke cases among young adults that are etiologically unexplained [3]. A great number of studies indicate that atherosclerosis develops early, already in the second decade of life [4]. According to the literature data, atherosclerosis of the great arteries and small vessel disease are very common among the patients over 60 years of age, but extremely unusual among the patients under 45 years of age. In the population of patients under 45 years of age other arterial diseases, such as dissections of cervical arteries, inflammatory arterial disease, paradoxical and cardiac embolism, are more common [3].

Although the biochemical process of ischemic brain damage is uniform, there are lots of different causes for the appearance of ischemic stroke. It is therefore very useful and convenient to classify ischemic stroke among young adults into several groups:

1. Atherosclerosis of large arteries
2. Non-atherosclerotic arteriopathies (arterial dissection, moyamoya disease, fibromuscular dysplasia, Takayasu disease, systemic vasculitis, isolated vasculitis, infectious vasculitis)
3. Cardiac embolism
4. Small vessel disease
5. Hematological disorders (hypercoagulable conditions and other inherited or acquired hematologic disorders,)
6. Other causes (pregnancy, puerperium, drug abuse, oral contraception, migraine, mitochondrial cytopathies, etc.)
7. Undetermined causes

Non-atherosclerotic arteriopathies

Between 3% and 33% of ischemic strokes in younger patients are caused by non-atherosclerotic arteriopathies, including cervical artery dissections [5].

Cervical artery dissection

Cervical artery dissection is a common cause of ischemic stroke in young adults [6]. However, due to insufficient diagnostics, the disease used to be underestimated. Nowadays, it is considered that extracranial dissection causes focal brain ischemia in 1-4% of all patients, and in as many as 5-20% of younger patients [7]. **The underlying lesion in dissections is expansive intramural hematoma that can further de-**

do infarktne lezija odgovarajućih regiona mozga. Ruptura subintimalnog hematoma dovodi do stvaranja lažnog ili pseudolumena. Subadventicijalni oblik disekcije dovodi do pseudoaneurizmalne dilatacije krvnog suda koja može pritiskom na okolne strukture da dovede do različitih neuroloških ispoljavanja. Aneurizmatička dilatacija donutrašnje karotidne arterije najčešće vrši pritisak na donje kranijalne nerve (IX, X i XI, XII). Ovakav tip disekcije može da dovede do ruptur i subarahnoidalne hemoragije [8].

U oštećenju arterija vrata, značajnu precipitirajuću ulogu imaju brojni faktori. Najznačajnija je trauma na osnovu koje su disekcije podeljene na traumatske i spontane [9]. Prave traumatske disekcije su one koje su dobijene tokom pada, saobraćajne nezgode ili penetrantnim povređivanjem vrata. Spontane disekcije su one u kojima nedostaje podatak o traumi ili je ona minorna (ples, protezanje, različite sportske aktivnosti, spavanje sa nezgodnim položajem glave) [9]. Drugu grupu precipitirajućih faktora čine različite sistemske bolesti: hipertenzija, sistemski lupus, sifilis, zatim bolesti sa poremećajem elastičnog i vezivnog tkiva kao što su Marfanov sindrom, medijalna cistična nekroza, Ehlers-Danlosov sindrom tip IV i fibromuskularna displazija. Genetski faktori (deficit kolagena, alfa-1-antitripsina), uzimanje oralnih kontraceptiva i pušenje takođe se ubrajaju u precipitirajuće faktore [10]. Postoji i statistički značajna povezanost između anomalija karotidnih arterija (*kinking, coiling*) i spontane disekcije. Infekcija gornjih respiratornih puteva može da predstavlja okidački mehanizam za pojavu disekcije, naročito više vratnih arterija istovremeno.

Predilekciono mesto za nastanak disekcije karotidne arterije je distalni cervikalni segment. Obostrane karotidne disekcije su retke i javljaju se u 5-10% slučajeva.

Klinička slika je veoma varijabilna i predstavlja veliki diferencijalno-dijagnostički problem. Karakterističan trijas simptoma za disekciju unutrašnje karotidne arterije bilo ekstra- ili intrakranijalne čini glavobolja, ishemijski moždani udar ili tranzitorni ishemijski atak i Hornerov sindrom [11].

Kod sumnje na ekstrakranijalnu karotidnu disekciju, a naročito kod mladih, neophodno je kombinovano ultrazvučno ispitivanje (ekstrakranijalni i transkranijalni pulsni dopler, dupleks sonografija) i sveobuhvatno korelativno ispitivanje kao što su magnetno-rezonantni imidžing mozga, magnetno-rezonantna angiografija, kompjuterizovano-tomografska angiografija i digitalna suptrakciona angiografija [12].

Moyamoya bolest

Moyamoya označava radiološku dijagnozu bilateralno izražene stenozе ili okluzije terminalnih delova unutrašnjih karotidnih arterija sa postojanjem fine mreže kolateralnih kapilarnih krvnih sudova na bazi mozga u vidu dima cigarete. Češća je kod žena i klinički se manifestuje između 1. i 4. decenije života i to znacima cerebralnog infarkta u detinjstvu i mlađem uzrastu ili cerebralne hemoragije u kasnijem dobu [13].

velop in several ways, causing different pathoanatomical lesions [8].

Subintimal intramural hematoma can cause narrowing or occlusion of the blood vessel lumen, bringing about infarction lesions in the corresponding brain areas. Furthermore, rupture of subintimal hematoma can create a false lumen. Subadventitial dissection causes pseudo-aneurysmal dilatation of the blood vessel that can press adjacent structures and thus cause various neurological manifestations. The lower cranial nerves (IX - XII) are the most frequently affected. This type of dissection can also lead to a rupture and subarachnoid hemorrhage [8].

Numerous precipitating factors can contribute to cervical artery damage. The most significant is trauma, and considering the absence or presence of a trauma, all dissections can be divided into traumatic and spontaneous [9]. Real traumatic dissections are those originating from a fall, traffic accident or a penetrating injury to the neck. In spontaneous dissections, on the other hand, there is no previous trauma, or it has been a minor one (e.g. dancing, body stretching, sports activities, uncomfortable head position during sleep) [9]. Other precipitating factors include various systemic conditions and diseases, such as hypertension, systemic lupus, syphilis, disorders of the elastic and connective tissue such as Marfan's syndrome, medial cystic necrosis, Ehlers-Danlos syndrome type IV, and fibromuscular dysplasia. Genetic factors, such as collagen and alfa-1-antitrypsin deficiencies, as well as oral contraception and smoking also may precipitate a dissection [10]. Furthermore, there is significant association between anomalies of the carotid artery (*kinking, coiling*) and spontaneous dissection. Upper respiratory tract infections also may trigger dissections, particularly multiple cervical dissections.

The most common location of carotid artery dissection is the distal cervical segment of the artery. Bilateral carotid dissections are rare, occurring in only 5-10% of all cases.

The clinical picture is variable and presents a great problem in the differential diagnosis. The characteristic triad of symptoms of extracranial and intracranial internal carotid artery dissection are headache, ischemic stroke or transient ischemic attack, and Horner's syndrome [11].

When an extracranial carotid artery dissection is suspected, especially in young individuals, it is necessary to combine ultrasound examination (extracranial and transcranial pulse Doppler, duplex sonography) and comprehensive correlation studies with brain magnetic resonance imaging, magnetic resonance angiography, computed tomography angiography, and digital subtraction angiography [12].

Moyamoya

Moyamoya is a radiological diagnosis of bilateral stenosis or occlusion of the terminal parts of internal carotid arteries, with a fine network of collateral capillaries seen in the base of the brain, resembling "cigarette smoke" It is more common in women, and becomes clinically manifested between the first and fourth decade of life, with signs of cerebral infarction

Fibromuskularna displazija

Fibromuskularna displazija je neobično ponekad familijarno segmentno oboljenje malih i srednjih arterija koje se sreće u svim uzrastima. Češće je kod žena i češće pogađa više od jedne arterije [14]. Renalne arterije su najčešće zahvaćene. Na vratu je najčešće patološkim procesom zahvaćena unutrašnja karotidna arterija u ekstrakranijalnom delu, a promene su u dve trećine slučajeva obostrane. Vertebralne arterije su znatno ređe zahvaćene i to u nivou prva dva vratna pršljena, a intrakranijalna lokalizacija je takođe retka. Arterijski zid ima fibrozne i zadebljale segmente koji se smenjuju sa atrofičnim. Angiografski daje karakterističnu sliku „niske biser-a“, ili „tubularne segmentne stenozе“. Fibromuskularna displazija je ponekad povezana sa intrakranijalnim vaskularnim malformacijama i može se komplikovati stvaranjem aneurizme, disekcijom i arteriovenskim fistulama [15]. Klinički je asimptomatska kod 90% bolesnika, a može se manifestovati znacima tranzitornog ishemijskog ataka, ređe ishemijskim moždanim udarom ili subarahnoidalnom hemoragijom.

Takayasueva bolest

Ova bolest se zove i „bolest bez pulsa“. Predstavlja hroničnu progresivnu inflamatornu arteropatiju koja zahvata aortu i njene brahiocefalične grane dovodeći do njihove stenozе ili u odmakloj fazi i okluzije. Javlja se uglavnom kod žena reproduktivnog perioda, češće kod Azijatkinja. Kod približno 90% slučajeva, Takayasueva bolest se javlja kod pacijenata mlađih od 30 godina [16]. Ima dve faze: ranu, inflamatornu i kasnu okluzivnu. Neurološki simptomi su prisutni kod 80% pacijenata sa Takayasuevom bolešću koja zahvata brahiocefalične arterije. Mogu se javiti glavobolja, ishemijska okulopatija, sinkopa, epileptični napadi kao i tranzitorni ishemijski ataci i ishemijski moždani udar [15].

Sistemska vaskulitisa

Sistemska eritematska vaskulitisa je najčešći uzrok moždanog udara u grupi neinfektivnih vaskulitisa. Osnovni neuropatološki nalaz u sistemska eritematska lupusu je vaskulopatija malih krvnih sudova, najčešće blaga intimalna proliferacija sa mikrotrombozom. Poneki pacijenti imaju okluziju velikih krvnih sudova moguće kardiogenom embolizacijom kod postojanja Libman-Saksovog endokarditisa, ili embolizacijom iz srčanih zalistaka zahvaćenih sistemska eritematska lupusom [17]. Ovo hronično autoimuno multisistemska oboljenje često izaziva subakutnu ili hroničnu encefalopatiju, a nešto ređe tranzitorni ishemijski ataci i ishemijski moždani udar. Ne postoje specifični angiografski kriterijumi ali se mogu naći fokalna suženja, dilatacije i brojnice malih cerebralnih krvnih sudova.

Izolovani vaskulitis cerebralnih krvnih sudova

Ova vrsta vaskulitisa ograničena je isključivo na cerebralne krvne sudove. Nije praćena sistemska simptomima i znacima. Dominantno su zahvaćeni

in childhood and young adulthood or cerebral hemorrhage at a later age [13].

Fibromuscular dysplasia

Fibromuscular dysplasia is an unusual, occasionally familiar, segmental disease of small and medium arteries that may occur at any age. It is more common in women than in men and it frequently involves more than one artery [14]. Renal arteries are the most frequently affected. In the neck, most commonly affected is the internal carotid artery, its extracranial part, and in two thirds of all cases the changes are bilateral. Vertebral arteries are considerably less commonly involved, mostly at the level of the first two vertebrae, and intracranial localization is also rare. In the arterial wall, there are fibrous and thickened segments alternating with atrophic segments. On an angiogram, it has a typical string-of-pearls appearance, or „tubular segmental stenosis“. Fibromuscular dysplasia is sometimes associated with intracranial vascular malformations and may be complicated by aneurisms, dissections and arteriovenous fistulas [15]. It is clinically asymptomatic in 90% of patients, and may manifest in signs of transient ischemic attack, less commonly ischemic stroke or subarachnoid hemorrhage.

Takayasu disease

Takayasu disease is also known as pulseless disease. It is a chronic progressive inflammatory arteriopathy affecting the aorta and its brachiocephalic branches, leading to their stenosis and in advanced stages also occlusion. It occurs mainly in women of reproductive age, more commonly in Asian women. In roughly 90% of all cases Takayasu disease occurs in patients under the age of 30 [16]. It has two stages: early, inflammatory and late, occlusive. Neurological symptoms are present in 80% of patients with Takayasu disease involving brachiocephalic arteries. Headache, ischemic oculopathy, syncope, seizures, as well as transient ischemic stroke and ischemic stroke, all commonly occur [15].

Systemic vasculitides

The most common cause of stroke among noninfectious vasculitides is systemic lupus erythematosus. The main neuropathological finding in systemic lupus erythematosus is small vessel vasculopathy, most commonly mild intimal proliferation with micro-thrombosis. Occasional patients will have occlusions of large vessels, likely via cardiac embolization in Libman-Sacks endocarditis, or through embolization from the cardiac valves affected by systemic lupus erythematosus [17]. This chronic autoimmune multi-system disease is frequently a cause of subacute or chronic encephalopathy, and somewhat less commonly transient ischemic stroke and ischemic stroke. There are no specific angiographic criteria, however, focal narrowing, dilatations and „strings of pearls“ of small cerebral blood vessels can be seen.

mali krvni sudovi. Angiografski se u oko 70% bolesnika nalaze difuzne promene u vidu iregularnih segmentnih stenoza. Pored glavobolje, karakteristični znaci su multifokalni neurološki deficiti uslovljeni multiinfarktним promenama.

Infektivni vaskulitisi

Ishemijski moždani udar se može javiti kod hroničnih meningitisa izazvanih tuberkulozom, gljivicama i sifilisom izazivajući inflamaciju i sekundarnu trombozu.

Ponekad akutni bakterijski meningitis može biti komplikovan cerebralnim infarktom [18]. Neki virusi, naročito herpes zoster, mogu da izazovu periarterijsku inflamaciju i trombozu. Postoje opisi okluzije srednje cerebralne arterije sa cerebralnim infarktom nekoliko nedelja nakon oftalmičkog zosteru i ponekad nakon varicele [19].

Sindrom stečene imunodeficijencije može uzrokovati moždani udar na niz indirektnih načina, ali vaskulopatija malih sudova sa hijalinskim promenama verovatno nije direktan uzrok moždanog udara.

Infekcija virusom hepatitisa C, može se komplikovati cerebralnim vaskulitisom.

Prema podacima iz literature, neurotrihinoza, cisticerkoza, mikoplazmoza, leptospiroza, citomegalovirusna infekcija, toksoplazmoza i borelijoza mogu da uzrokuju cerebralni vaskulitis sa posledičnim infarktom mozga [15].

Materijal i metode

Ispitivanje je obuhvatilo 100 bolesnika uzrasta od 15 do 45 godina, sa ishemijskim moždanim udarom, lečenih na klinici za neurologiju, Kliničkog centra u Novom Sadu, u periodu od januara 2001. do septembra 2004. godine. Uzorak su sačinjavali bolesnici oba pola, koji su razvrstani u tri grupe: uzrasta od 15 do 25, 26 do 35 i 36 do 45 godina. Uključeni su bolesnici koji su ispunjavali kliničke i radiološke kriterijume za dijagnozu ishemijskog moždanog udara. Zbog niske incidencije obolevanja i malog broja ispitanika ispitivanje je delom sprovedeno kao retrospektivno, na osnovu retrospektivnog pregleda medicinske dokumentacije, a delom kao prospektivna studija.

Neke od dijagnostičkih procedura su bile obavezne za sve ispitivane bolesnike, a druge dijagnostičke metode su selektivno izvođene radi definisanja etiologije i diferencijalne dijagnoze.

Kod svih ispitivanih bolesnika utvrđeni su pol i starost. Uzimani su detaljni anamnestički podaci o faktorima rizika. Rađena je rutinska laboratorija sa osnovnim parametrima koagulacije, dopler ekstra- i endokranijalnih krvnih sudova, kompjuterizovana tomografija i/ili magnetno-rezonantni imidžing mozga. U zavisnosti od ovih nalaza, selektivno su rađeni: ehokardiografija (kontrastna i/ili transezofagealna), detaljni koagulacioni testovi, uključujući i prirodne inhibitore koagulacionog sistema i antifosfolipidna antitela, imunološke i druge analize krvi za detekciju raznih sistemskih oboljenja i angiografski pregledi

Isolated vasculitis of the central nervous system

This type of vasculitis affects exclusively cerebral blood vessels. It is not accompanied by systemic symptoms and signs, and it affects predominantly small vessels. Angiographic findings show diffuse changes with the appearance of irregular segmental stenosis in 70% of the patients. Besides headache, characteristic signs include multifocal neurological deficits caused by multi-infarctions.

Infectious vasculitides

Ischemic stroke may occur in chronic meningitides caused by tuberculosis, fungi or syphilis, resulting in inflammation and secondary thrombosis.

Occasionally, an acute bacterial meningitis may be complicated by cerebral infarction [18]. Certain viruses, especially herpes zoster, may cause periarterial inflammation and thrombosis. There are also reports of middle cerebral artery occlusion with cerebral infarction several weeks after herpes zoster ophthalmicus and occasionally after varicella [19].

AIDS may cause stroke in a variety of indirect ways, however small vessel vasculopathy with hyaline changes is not likely a direct cause of stroke.

Hepatitis C infection may be complicated by cerebral vasculitis.

Neuro-trichinellosis, cysticercosis, mycoplasmosis, leptospirosis, cytomegalovirus, toxoplasmosis and possibly borreliosis may also cause cerebral vasculitis and lead to stroke [15].

Material and methods

The study included 100 ischemic stroke patients, of both sexes, aged 15 to 45 years, treated at the Clinic of Neurology of the Clinical Center of Vojvodina, in Novi Sad, Serbia in the period January 2001 to September 2004. The patients were classified into three age groups: 15-25; 26-35; and 36-45 years. Only patients that met clinical and radiological criteria for ischemic stroke were included. Due to the low incidence of stroke and a small study sample, the study was partly conducted retrospectively by a retrospective review of medical records and partly prospectively.

Some diagnostic procedures were applied all studied patients, whereas some were selectively performed in order to clarify etiology and for the purpose of differential diagnosis.

Sex and age were recorded for all subjects, followed by detailed anamnestic data about the risk factors for stroke, routine laboratory tests, including basic coagulation parameters, Doppler study of extracranial and endocranial blood vessels, and brain CT and/or MRI. Depending on these findings, in selected patients the following studies were additionally performed: contract and/or transesophageal echocardiography, detailed coagulation tests including natural coagulation inhibitors and antiphospholipid antibodies, immunological and other blood analyses for detection of systemic disorders, and an-

(magnetno-rezonantna i/ili kompjuterizovano-tomografska i/ili konvencionalna angiografija).

U odnosu na utvrđen uzrok ishemijskog moždanog udara, bolesnici su klasifikovani u sledeće grupe:

1. Ateroskleroza velikih krvnih sudova,
2. Neaterosklerotske arteropatije (arterijska disekcija, *moyamoya* bolest, fibromuskularna displazija, Takayasueva bolest, sistemski vaskulitis, izolovani vaskulitis, infektivni vaskulitis),
3. Kardioembolizacija,
4. Bolest malih arterija,
5. Hematološki poremećaji,
6. Drugi uzroci,
7. Neutvrđeni uzroci.

Rezultati

U periodu realizacije studije ukupno je bilo 2.530 bolesnika sa ishemijskim moždanim udarom, od čega je 100 bolesnika (4%) bilo starosti od 15 do 45 godina.

Prosečna starost ovih bolesnika bila je $37,7 \pm 7$ godina. Od sto bolesnika starosti od 15 do 45 godina najmanje je bilo onih uzrasta od 15 do 25 godina (12%), nešto više od 26 do 35 godina (16%) i najviše najstarijih, od 36 do 45 godina starosti (72%). Distribucija bolesnika u analiziranoj dobnoj grupi od 15 do 45 godina je značajno pomešana ka starijem životnom dobu.

Muškaraca je bilo 62%, a žena 38%. Prosečna starost muškaraca bila je $38,4 \pm 6,6$, a žena $36,6 \pm 8,4$ godine i nije bilo statistički značajne razlike ($p=0,244$). Zastupljenost muškaraca je veća u starijim dobnim grupama, ali ta razlika nije statistički značajna ($p=0,224$).

U celoj ispitivanoj grupi neaterosklerotske arteriopatie kao uzrok ishemijskog moždanog udara utvrđene su kod 8% bolesnika (**Tabela 1**). U uzrasnoj grupi 15–25 godina kod dva bolesnika (16,7%) i kod četiri bolesnika (5,5%) uzrasta 36–45 godina, na osnovu kliničkog nalaza, angiografskih i ultrazvučnih pretraga ustanovljena je disekcija karotidnih arterija.

Ni kod jednog bolesnika nisu nađeni angiografski znaci *moyamoya* bolesti. Fibromuskularna displazija utvrđena je kod jedne bolesnice (6,3%) uzrasnog doba 26–35 godina, kod koje se razvio ishemijski moždani udar, uz angiografski ustanovljene stenozne distalnog dela desne arterije karotis interne i početnog dela leve i desne arterije cerebri medije koji svojom lokalizacijom i odlikama odgovaraju nalazu kod fibromuskularne displazije.

U uzrasnoj grupi 26–35 godina kod jednog bolesnika (6,3%) utvrđeno je postojanje sistemske bolesti vezivnog tkiva i angiografsko postojanje sistemske vaskulitisa. Infektivni, izolovani vaskulitis centralnog nervnog sistema i Takajasašijeva bolest nisu utvrđeni kao uzrok nastanka ishemijskog moždanog udara ni kod jednog bolesnika.

Kod svih bolesnika detaljnijim kardiološkom ispitivanjem isključena je mogućnost kardioembolizacije ili paradoksalne embolizacije, kao moguće etiologije nastanka ishemijskog moždanog udara. Koagulacioni skinning, uključujući i određivanje prirodnih inhibito-

graphic examination (conventional angiography and/or MRA and/or CTA).

On the basis of the determined cause of ischemic stroke the patients were classified into the following etiological groups:

1. Large vessel atherosclerosis
2. Non-atherosclerotic arteriopathies (arterial dissection, moyamoya, fibromuscular dysplasia, Takayasu disease, systemic vasculitis, isolated vasculitis, infectious vasculitis)
3. Cardiac embolism
4. Small artery disease
5. Hematological disorders
6. Other causes
7. Undetermined causes

Results

There were a total of 2,530 patients with ischemic stroke included in the study, of these 100 (4%) were between 15 and 45 years old.

The mean age of these 100 patients was $37,7 \pm 7$ years. The least number of patients belonged to the age group 15-25 (12 patients, i.e. 12%); there were a few more in the age group 26-35 (16, i.e. 16%); whereas a majority of patients belonged to the age group 36 do 45 (72, i.e. 72%).

The male to female ratio was 62% to 38%. The average age of male subjects was $38,4 \pm 6,6$ and female $36,6 \pm 8,4$, with no significant difference ($p=0,244$). There were more men in the older age groups, however the difference was not significant ($p=0,224$).

Non-atherosclerotic arteriopathies caused ischemic stroke in 8% of all study subjects (**Table 1**). In two patients (16.7%) aged 15-25 and four patients (5.6%) aged 36-45 angiographic and ultrasonographic studies revealed carotid dissection. Moyamoya was not found in our study sample. Fibromuscular dysplasia was found in one woman (6.3%) in the group 26-35 years. In that patient angiography showed a stenosis of the distal right internal carotid artery and the initial parts of the left and right middle cerebral arteries, whose localization and characteristics corresponded with fibromuscular dysplasia.

Systemic connective tissue disease and angiographically-verified systemic vasculitis was found in one patient (6.3%) in the age group 26-35. Infectious vasculitis, isolated vasculitis and Takayasu disease were not found in the study sample.

Thorough cardiological examination was employed in all study subjects to rule out cardiac embolism and paradoxical embolism. The coagulation tests did not show any coagulopathies and immunological parameters were within the normal ranges in all subjects. None of female subjects was pregnant or in puerperium at the time of stroke, and none of study subjects abused alcohol or drugs prior to stroke onset.

ra koagulacije, nije utvrdio postojanje koagulopatije kod ispitivanih bolesnika. Takođe su utvrđene referentne vrednosti ispitivanja imunoloških parametara. Nijedna bolesnica nije bila u periodu trudnoće i puerperijuma, niti je infarkt mozga nastao nakon abuzusa alkohola ili uzimanja droga.

Diskusija

Neaterosklerotske arteropatije predstavljaju jedan od češćih razloga za nastanak ishemijskog moždanog udara kod mladih ljudi [5]. Najčešće se spominju arterijske disekcije, vaskulitisi, *moyamoya* bolest. U studiji realizovanoj u Švedskoj upotreba dupleks ultrazvučne i arteriografske evaluacije ekstrakranijalnih i intrakranijalnih krvnih sudova rezultirala je dijagnostikovanjem disekcije cervikalnih arterija kod 20% pacijenata, što je znatno viši procenat nego u većini ranijih studija [20]. U toj studiji karotidne arterije su bile zahvaćene kod devet, a vertebralne kod deset bolesnika. Novi podaci koji ukazuju na mogućnost da spontane disekcije cervikalnih arterija mogu biti posledica osnovnog oboljenja vezivnog tkiva opravdavaju dalja ispitivanja ove specifične podgrupe pacijenata [20]. U istraživanju uzroka ishemijskog moždanog udara kod mladih u Italiji, neaterosklerotske arteropatije utvrđene su kod 14% bolesnika, uključujući disekcije cervikalnih arterija koje su zastupljene sa 12% [21].

U našem istraživanju kod dva bolesnika (16,7%) uzrasta 15-25 godina i kod 4 bolesnika (5,6%) uzrasta 36-45 godina nađeni su angiografski znaci karotidne disekcije. Ovo zahteva razmatranje disekcije cervikalnih arterija kao mogućeg uzroka nastanka ishemijskog moždanog udara kod svakog mladog bolesnika.

Fibromuskularna displazija je retka angiopatija koja se javlja češće kod mladih žena i sastoji se od niza heterogenih histoloških promena koje konačno vode do suženja arterija. Fibromuskularna displazija je utvrđena kod jedne bolesnice (6,3%) uzrasta 26-35 godina, koja je razvila ishemijski moždani udar uz angiografski ustanovljene stenozne distalnog dela desne *a. carotis internae* i početnog dela leve i desne *a. cerebri mediae* koje svojom lokalizacijom i odlikama odgovaraju nalazu kod fibromuskularne displazije. U studijama o mladim bolesnicima sa ishemijskim moždanim udarom, kao uzrok se u pojedinačnim slučajevima pojavljuje fibromuskularna displazija, što se slaže sa našim rezultatima [22]. U istraživanjima na uzorku od 865 mladih bolesnika sa ishemijskim moždanim udarom postojanje fibromuskularne displazije dijagnostikovano je kod 9 bolesnika (1,0%) [23].

Moyamoya bolest kao angiografski entitet prvi put opisuju japanski autori početkom šezdesetih godina i od tada su objavljeni slučajevi i u Japanu i u drugim delovima sveta [24]. Razlikuje se porodični i stečeni oblik. Karakteristično je da starosna distribucija ima dva vrha u prvoj deceniji života kada su češći infarkti mozga i u četvrtoj deceniji kada je tipičan hemoragijski oblik moždanog udara. U našoj studiji nisu nađeni angiografski znaci *moyamoya* bolesti.

Tabela 1. Etiologija moždanog udara
Table 1. Stroke etiology by age

Etiologija % Etiology %	Cela grupa Whole group (N=100)	Uzrasne grupe (god) Age groups (years)			P
		15-25 (N=12)	26-35 (N=16)	36-45 (N=72)	
Ateroskleroza velikih krvnih sudova <i>Large vessel atherosclerosis</i>	24	16,7	6,3	29,2	0,124
Neaterosklerotične arteropatije/ <i>Non-atherosclerotic arteriopathies</i>	8	16,7	12,5	5,6	0,325
Kardioembolizacija <i>Cardiac embolization</i>	23	0,0	50,0	20,8	0,006
Paradoksalna embolizacija <i>Paradoxical embolism</i>	6	16,7	12,5	2,8	0,084
Bolest malih arterija <i>Small vessel disease</i>	15	0,0	0,0	20,8	0,032
Hematološki poremećaji <i>Hematologic disorders</i>	2	8,3	6,3	0,0	0,067
Drugi uzroci/ <i>Other causes</i>	1	0,0	0,0	1,4	0,822
Neutvrđen uzrok <i>Undetermined cause</i>	21	41,7	12,5	19,4	0,143

Discussion

Non-atherosclerotic arteriopathies belong to major causes of ischemic stroke in young people [5]. Arterial dissections, vasculitides and Moyamoya disease are among the most frequently reported. In a Swedish study, cervical arterial dissection was diagnosed by duplex ultrasound and angiography in 20% of studied stroke patients, which was somewhat higher than the previously published prevalences [20]. In that study, carotid arteries were affected in nine and vertebral arteries in 10 patients. Recent data indicating that spontaneous dissection of cervical arteries may result from an underlying connective tissue disorder justify further investigation of this specific subpopulation of patients [20]. In an Italian study on ischemic stroke in young adults, non-atherosclerotic arteriopathies were found in 14% of all patients, and dissections accounted for 12% [21].

In our study, two patients (16.7%) in the group 15-25 and four patients (5.5%) in the group 36-45 had ultrasonographically and angiographically verified carotid dissection. This finding emphasizes the necessity of considering cervical artery dissection as a possible cause in each young patient with ischemic stroke.

Fibromuscular dysplasia is a rare angiopathy, occurring more often in young women and involving a range of heterogeneous histological changes that eventually lead to narrowing of the arteries. In our study, it was found in one woman (6.3%) in the group 26-35, in whom angiography showed stenosis of the distal right internal carotid artery and the initial parts of the right and left middle cerebral artery that corresponded in localization and characteristics with the finding of fibromuscular dysplasia. In other studies of young ischemic stroke patients fibromuscular dysplasia was also reported in individual cases, which is in agreement with our results [22]. In a study of 865 young ischemic stroke patients,

U grupi inflamatornih arteropatija jedna bolesnica (6,3%) uzrasne grupe 26-35 godina imala je potvrđeno postojanje sistemskog vaskulitisa. Udružnost ishemijskog moždanog udara sa sistemskim autoimunim oboljenjem u drugim studijama registrovana je kod 4%, od kojih je sistemski lupus bio najčešći i potvrđen je kod 0,6% bolesnika [23].

Zaključak

U ovom istraživanju utvrđeno je da su neaterosklerotske arteropatije u celoj ispitivanoj grupi dijagnostikovane kod 8% bolesnika, a najčešći su uzrok nastanka ishemijskog moždanog udara u uzrastu 15-25 godina. Najčešće je dijagnostikovana disekcija karotidne arterije zastupljena u celoj ispitivanoj grupi sa 6%.

Uzroci ishemijskog moždanog udara kod mladih ljudi su veoma raznovrsni. Za utvrđivanje uzroka neophodna je detaljna dijagnostika. Pored osnovnih dijagnostičkih procedura neophodno je načiniti angiografsko ispitivanje krvnih sudova, imunološke analize krvi, određivanje prirodnih inhibitora koagulacionog sistema, transtorakalnu i transezofagealnu ehogardiografiju.

fibromuscular dysplasia was found in nine patients (1.0%) [23].

Moyamoya disease was first described as an angiographic entity by Japanese authors in the early 1960s, and since then cases have been reported in Japan as well as in other parts of the world. [24]. It can be familial or acquired. In the first decade of life ischemic lesions are typical, and in the fourth decade of life, hemorrhagic stroke is characteristic. We did not find angiographic signs of Moyamoya in our study.

As regards inflammatory arteriopathies, a systemic connective tissue disease and angiographically-verified systemic vasculitis was found in our study in one woman (6.3%) in the age group 36-35. In another study, ischemic stroke was associated with systemic autoimmune disease in 4.0% of stroke patients, systemic lupus erythematosus being the most frequent, found in 0.6% [23].

Conclusion

Non-atherosclerotic arteriopathies were found in 8.0% of our study patients and were the most common cause of ischemic stroke in the age group 15-25.

Causes of ischemic stroke in young adults vary considerably and in order to determine the cause a thorough diagnostic evaluation is required. Besides the basic diagnostic procedures, it is necessary to perform angiographic study of blood vessels, immunological blood tests, coagulation assays including natural coagulation inhibitors, and transthoracic and transezophageal echocardiography.

Literatura

1. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi. Akutni ishemijski moždani udar: nacionalni vodič. Beograd; Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2004.
2. Stern B. Stroke in the Young. *Acute Stroke Management* 2003;149-58.
3. Hankey J.G. Stroke, Your questions answered. Sydney : Churchill Livingstone; 2002.
4. Zdravković M, Deljanin-Ilić M, Trifunović-Zamaklar D, Milinić N, Zdravković D, Milić N. Pulsni tkivni doppler u ranoj dijagnostici koronarne bolesti. *Med Pregl* 2007;60(9-10):444-8.
5. Jovanović D, Beslač-Bumbaširević Lj. Faktori rizika za cerebrovaskularnu bolest kod mladih bolesnika. U: Ateroskleroza i cerebrovaskularna bolest: posle dekade mozga: populacione studije. Beograd: Centar za kliničku i eksperimentalnu farmakologiju; 2001. str. 29-31.
6. Rubinstein SM, Peerdeman SM, van Tulder M, Riphagen I, Haldeman S. A systematic review of the risk factors for cervical artery dissection. *Stroke* 2005;36:1575-80.
7. Barlis P, James P, Sundaravignam AB, et al. Internal carotid artery dissection: never too old. *Intern Med J* 2004;34(1-2):69-70.
8. Caplan LR. Vertebrobasilar occlusive disease. In: Barnett H, ed. *Stroke: pathophysiology, diagnosis and management*. Vol.1. London Churchill Livingstone; 1986. p. 549-619.
9. Beslač-Bumbaširević Lj, Jovanović D. Disekcije arterija vrata. Drugi jugoslovenski simpozijum o moždanom udaru. Niške sveske, 2001; p.13-20. Niš.
10. Grond-Ginsbach C, Weber R, Haas J, et al. Mutations in the COL5A1 coding sequence are not common in patients with spontaneous cervical artery dissections. *Stroke* 1999;30:1887-90.
11. Zetterling M, Carlstrom C, Konrad P. Internal carotid artery dissection. *Acta Neurol Scand* 2000;101:1-7.
12. Ružička S, Slankamenac P, Vitić B, Lučić-Prokin A, Krklješ M, Žikić M. Disekcija karotidne arterije: prikaz dva slučaja. *Aktuelnosti iz neurologije, psihijatrije i graničnih područja*. 2005;13:75-80.
13. Suzuki J, Kodoma N. Moyamoya disease: a review. *Stroke* 1983;14:104-9.
14. Chabriat H, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. Vasculopathies. In : Alberts NJ, ed. *Genetics of cerebrovascular disease*. New York: Futura; 1999. p.195-208.
15. Warlow CP, Hankey GJ, Sandercock JM, Wardlaw JM. *Stroke a practical guide to management*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2001.
16. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994;120:919-29.
17. Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus: *N Engl J Med* 1996;335:1424-30.
18. Weststrate W, Hijdra A, de Gans J. Brain infarcts in adults with bacterial meningitis. *Lacet* 1996;347:399.

19. Warlow CP, Denis MS, van Gijn J, Hankey GJ, Sandercock PAG, Bamford JM, et al. Stroke: a practical guide to management. 2nd ed. London: Blackwell Science; 2001. p. 320-1.

20. Kristensen B, Malm J, Carlberg B, Stegmayr B, Backman C, Fagerlund M, et al. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in Northern Sweden. *Stroke*. 1997;28:1702-9.

21. Carolei A, Marini C, Ferranti E, Frontoni M, Prencipe M, Fieschi C. A prospective study of cerebral ischemia in the young: analysis of pathogenic determinants. *Stroke* 1993;24:362-7.

22. Bogousslavsky J, Regli F. Ischemic stroke in adults younger than 30 years of age. *Arch Neurol* 1987;44:479-82.

23. Jovanović D, Beslač-Bumbaširević Lj, Raičević R, Zidverc-Trajković J, Ercegovac M. Etiology of ischemic stroke among young adults of Serbia. *Vojnosanit Pregl* 2008;65(11):803-9.

24. Toole JF. Cerebrovascular disorders, New York: Raven Press; 1990.

Rad primljen 9. V 2008.

Prihvaćen za štampu 28. VIII 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:5-6:324-332.

Zavod za transfuziju krvi Vojvodine, Novi Sad¹
 Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
 Klinika za hematologiju²

Originalni naučni rad
Original study
 UDK 616.155.392+616.419]-089.84:612.119
 DOI: 10.2298/MPNS1006333V

OPŠTI MODEL IZRAČUNAVANJA POTREBA ZA ALOGENOM TRANSPLANTACIJOM MATIČNIH ČELIJA HEMATOPOEZE KOD OBOLELIH OD LEUKEMIJA I MIJELODISPLAZNOG SINDROMA U VOJVODINI

*GENERAL CALCULATING MODEL OF THE NEEDS FOR ALLOGENIC STEM CELL TRAN-
 SPLANTATION FOR THE PATIENTS WITH LEUKAEMIA AND MYELODYSPLASTIC
 SYNDROME IN VOJVODINA*

Svetlana VOJVODIĆ¹ i Stevan POPOVIĆ²

Sažetak – Primena transplantacije matičnih ćelija hematopoeze predstavlja metodu lečenja koja omogućava eradikaciju malignog kлона i izlečenje bolesnika sa malignim hemopatijama. Zbog relativno malih porodica u većini populacija razvijenih zemalja, svega 30-40% bolesnika na programu alogene transplantacije matičnih ćelija hematopoeze poseduje HLA identičnog brata ili sestru. U ovoj studiji prikazan je opšti model izračunavanja potreba za alogenom transplantacijom matičnih ćelija hematopoeze, koji na osnovu podataka o broju bolesnika koji se mogu lečiti alogenom transplantacijom, omogućuje izračunavanje potreba za alogenom transplantacijom na 1.000 000 stanovnika na području Vojvodine. Metodom kumulativnih rizika, uzimajući u obzir parametre: relativan broj bolesnika sa akutnom nelimfoblastnom leukemijom, akutnom limfoblastnom leukemijom, hroničnom granulocitnom leukemijom, hroničnom limfocitnom leukemijom i mijelodisplaznim sindromom mladih od 45 i 55 godina, ukupna incidencija/100 000 stanovnika svake od ispitivanih bolesti i prosečno trajanje hospitalizacije bolesnika kojima je izvršena transplantacija, izračunavan je broj potrebnih postelja, broj dana hospitalizacije godišnje kao i procena finansijskog aspekta transplantacije matičnih ćelija hematopoeze. Godišnje potrebe za alogenom transplantacijom kod obolelih od svih vrsta leukemija i mijelodisplaznog sindroma ukupno, kod transplantacija od srodnih donora iznose 786 dana, kod transplantacija od nesrodnih donora 306 dana, dok kod transplantacija od srodnih donora uz upotrebu submijeloablativnih režima iznose 558 dana a od nesrodnih donora 297 dana. Opšti model izračunavanja potreba za alogenom transplantacijom matičnih ćelija hematopoeze može poslužiti kao osnov planiranja banke dobrovoljnih donora matičnih ćelija hematopoeze, a po ugledu na njega mogu se kreirati modeli izračunavanja potreba za alogenom transplantacijom i kod drugih bolesti kod kojih postoji indikacija za njenu primenu.

Ključne reči: Alogena transplantacija; Hematopoetske STEM ćelije; Transplantacija hematopoetskih STEM ćelija

Uvod

Primena transplantacije matičnih ćelija hematopoeze (MČH) predstavlja metodu lečenja koja omogućava eradikaciju malignog kлона i šansu za izlečenje bolesnika sa malignim hemopatijama. Alogena transplantacija omogućava primenu visokih doza hemio- i radioterapije, neophodnih za destrukciju malignih ćelija i pripremu primaočevih imunih ćelija za prihvatanje kalema. Obezbeđuje rekonstrukciju donorske hematopoeze i poseduje imunološki fenomen poznat kao *Graft versus Leukaemia* – GvL efekat (kalem protiv leukemije) [1].

Alogenu transplantaciju karakteriše najmanji procenat relapsa bolesti, što se objašnjava delovanjem GvL efekta. Brojne studije ukazuju da je rizik relapsa bolesti smanjen kod bolesnika koji kao komplikaciju alogene transplantacije razviju akutni ili hronični GvHD – *Graft versus Host Disease* (bolest kalema protiv domaćina).

Imunološko delovanje GvL efekta može da se dešava uporedo kada i GvHD, iako se kod mnogih bolesnika postiže GvL efekat i bez razvoja GvHD. Konvencionalna alogena transplantacija MČH uz upotrebu visokih doza citostatika u okviru kondicio-

nog režima, čija je uloga eradikacija malignog kлона i prevencija odbacivanja transplantata, asociirana je sa učestalim, akutnim i dugotrajnim neželjenim efektima kao što su toksični nusefekti, akutni i hronični GvHD.

Radi smanjenja transplantacionog morbiditeta i mortaliteta upotrebom relativno netoksičnih, nemijeloablativnih doza hemioterapije i radijacione terapije, razvijene su procedure koje se mogu primenjivati i kod bolesnika starijih od 55 godina, kao i kod onih sa postojećim višestrukim disfunkcijama organa i komorbiditetom [2]. Nemijeloablativna terapija za razliku od mijeloablativne ne destruiše imunohe-matopoezni sistem recipijenta i rezultuje imunosupresijom kod bolesnika, koja prevenira odbacivanje transplantata i obezbeđuje uslove za međusobnu toleranciju donorovih i recipijentovih MČH, tj. hematopoezni himerizam [3].

Cilj primene tzv. mini-transplantacija je postizanje imunološke tolerancije između donora i recipijenta. Njena upotreba čini osnovu za terapiju infuzijama donorskih limfocita, kao oblika adoptivne terapije. Tako postignuta imunosupresija obezbeđuje prihvatanje donorovih ćelija transplantata, stvarajući hematopoezni himerizam [4].

Skraćenice

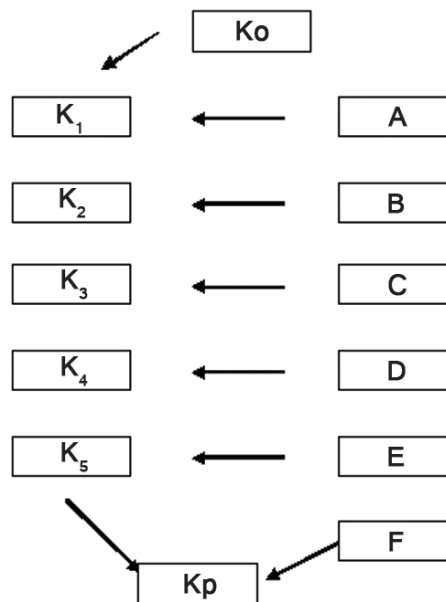
MČH	– matične ćelije hematopoeze
GvL	– kalem protiv leukemije
GvHD	– bolest kalema protiv domaćina
EBMT	– <i>European Bone Marrow Transplantation Group</i>
ALL	– akutna limfoblastna leukemija
ANLL	– akutna nelimfoblastna leukemija
HGL	– hronična granulocitna leukemija
HLL	– hronična limfocitna leukemija
MDS	– mijelodisplazni sindrom

Zbog nasleđivanja alela HLA sistema prema Mendelovim zakonima, dvoje dece istih roditelja imaju 25% verovatnoće da međusobno budu tkivno podudarni, tj. HLA identični. Izuzimajući pojavu *crossingovera* ili izmene i ukrštanja genetskog materijala tokom mejoze, čija je učestalost 1% među lokusima HLA antigena, prenos genetskog materijala I klase HLA antigena sa roditelja na decu znači istovremen prenos i antigena II klase. Podudarnost u antigenima HLA A, B i C lokusa znači i podudarnost u antigenima HLA DR i DQ lokusa [5,6]. Zbog relativno malih porodica u većini populacija razvijenih zemalja, svega 30–40% bolesnika ima HLA identičnog brata ili sestru. Verovatnoća nalaženja HLA identičnog srodnog davaoca transplantata raste sa brojem rođene braće ili sestara [6]. Prosečan broj dece u vojvođanskim porodicama, prema popisu stanovništva iz 1991. godine iznosi 1,8 [7,8]. S obzirom na taj broj, verovatnoća postojanja HLA identičnog brata ili sestre bolesnika na teritoriji Vojvodine, nije 0,25 već 0,20558212.

Materijal i metode

Potrebe za transplantacijom alogених МСН израчунаване су општим моделом којим је рачуната шанса за постојањем HLA идентичног сродног и несродног дачаоца у популацији. Испитивање је обухватило обраду 200 болесника оболеlih од акутне нелимфобластне лейкомије (ANLL), акутне лимфобластне лейкомије (ALL), хроничне гранулоцитне лейкомије (HGL), хроничне лимфоцитне лейкомије (HLL) и мијелодисплазног синдрома (MDS), млађих од 55 година, којима је одређиван фенотип HLA A и B антигена микрولимфоцитотоксичним тестом по Тerasакију [5].

Deo studije se odnosi na ispitivanje HLA fenotipa kod 434 članova porodica bolesnika i izračunavanje verovatnoće postojanja HLA identičnog srodnog davaoca. Na osnovu podataka o broju bolesnika koji se mogu lečiti alogenom transplantacijom, izračunavane su potrebe za alogenom transplantacijom MČH na 1.000 000 stanovnika na području Vojvodine, metodom kumulativnih rizika, uzimajući u obzir i dodatne parametre: relativni broj bolesnika sa ANLL, ALL, HGL, HLL i MDS mlađih od 45 i 55 godina, ukupne incidencije/100 000 stanovnika svake od ispitivanih bolesti, prosečno trajanje hospitalizacije bolesnika kojima je izvršena transplantacija, indikacije EBMT Group (*European Bone Marrow Transplantation Group*), starost bolesnika, princip selektivne i neselektivne primene transplantacije alo-



Slika 1. Opšti model potreba za transplantacijom alogених МСН
Fig. 1. General calculating model of the needs for allogeneic stem cell transplantation

genih MČH u pojedinim fazama bolesti i efekat pretransplantacijske terapije.

Na osnovu ovih podataka izračunavan je broj potrebnih postelja predviđenih za transplantaciju, broj dana hospitalizacije godišnje i procena finansijskog aspekta alogene transplantacije matičnih ćelija hematopoeze.

Opšti model potreba za transplantacijom alogених МСН prikazan je algoritmom na Slici 1.

U navedenom modelu A–F su podaci koji se unose u model, a Ko–Kp izračunati kumulativni rizici:

A – procenat bolesnika koji ispunjavaju starosni uslov za transplantaciju. Prema preporukama EBMT, gornja starosna granica za transplantaciju od nesrodnog davaoca je 45 godina, od HLA identičnog srodnog davaoca 55 godina, dok se mini transplantacija može primeniti kod bolesnika mlađih od 65 godina [1-4].

B – procenat bolesnika u prognoznoj grupi, stadijumu ili fazi bolesti kada je transplantacija indikovana. Parametar B zavisi od vrste bolesti.

C – procenat bolesnika koji ispunjavaju uslov za selektivnu primenu alogene transplantacije. Parametar C zavisi od vrste bolesti.

D – verovatnoća nalaženja odgovarajućeg srodnog ili nesrodnog davaoca. Verovatnoća postojanja HLA identičnog srodnog davaoca računa se prema prosečnoj verovatnoći postojanja rođenog brata ili sestre. Prema popisu stanovništva iz 1991. godine, takva šansa kod stanovništva Vojvodine je 0,2055 za srodne donore i 0,1094 za nesrodne donore [9]. Prosečna verovatnoća nalaženja HLA identičnog nesrodnog davaoca je računata na 10 000 000 potencijalnih davaoca.

E – incidencija bolesti na 100 000 stanovnika godišnje.

F – prosečna dužina hospitalizacije transplantiranih bolesnika u transplantacionoj jedinici. Parametar F zavisi, uglavnom, od vrste transplantacije i tipa davaoca.

Izračunavanje kumulativnih rizika

Parametar K_0 je ukupan broj bolesnika sa određenom bolešću ($K_0=100\%$). K_p je prosečna potreba za posteljom u transplantacionoj jedinici dok su K_1-K_5 izračunati kumulativni procenti bolesnika koji ispunjavaju zadate uslove.

K_1 – kumulativni procenat bolesnika koji ispunjavaju starosni uslov za transplataciju. $K_1=A$.

K_2 – kumulativni procenat bolesnika koji istovremeno ispunjavaju uslove A i B. $K_2=A \times B \times 10^{-2}$.

K_3 – kumulativni procenat bolesnika koji istovremeno ispunjavaju uslove A, B i C. $K_3=A \times B \times C \times 10^{-4}$.

Tabela 1. Potrebe za alogenom transplantacijom MČH kod bolesnika sa ALL

Table 1. The needs for allogeneic SCT in patients suffering from ALL

Srodni donori/Related donors		Nesrodni donori/Unrelated donors	
Parametri/Parameters	Kumulativni rizici/Cummulative risks	Parametri/Parameters	Kumulativni rizici/Cummulative risks
A = procenat bolesnika mladih od 55 godina: 84,6%	$K_0=100\%$	A = procenat bolesnika mladih od 45 godina: 83,1%	$K_0 = 100\%$
B = procenat bolesnika koji su u prvoj kompletnoj remisiji: 76,5%	$K_1 = 84,6\% \times 100\% \times 10^{-2} = 84,6\%$	B=procenat bolesnika koji su ušli u sekundarnu kompletnu remisiju nakon hemoterapije relapsa bolesti: 27,7%	$K_1 = 83,1\% \times 100\% \times 10^{-2} = 83,1\%$
C = procenat bolesnika sa translokacijom t(9;22) = 17%, procenat bolesnika sa translokacijom t(4;11) = 5% i procenat bolesnika koji su ušli u sekundarnu kompletnu remisiju nakon hemoterapije relapsa bolesti: 27,7%; ukupno 49,7%	$K_2 = 84,6\% \times 76,5\% \times 10^{-2} = 64,7\%$	C = \emptyset	$K_2 = 83,1\% \times 27,7\% \times 10^{-2} = 23\%$
D = verovatnoća postojanja HLA identičnog srodnog donora izračunatog na prosečan broj dece u porodicama populacije Vojvodine = 20,55%	$K_3 = 64,7\% \times 49,7\% \times 10^{-2} = 32,1\%$	D = verovatnoća postojanja HLA identičnog nesrodnog donora izračunatog prema prosečnom broju nesrodnih donora potrebnih za pretraživanje radi nalaženja bar jednog HLA identičnog nesrodnog donora u populaciji Vojvodine, izračunatog na 10.000.000. donora u registru = 10,94%	$K_3 = \emptyset$
E = ukupna incidencija ALL na teritoriji Vojvodine = 10,38	$K_4 = 32,1\% \times 20,55\% \times 10^{-2} = 6,59\%$	E = ukupna incidencija ALL na teritoriji Vojvodine = 10,38	$K_4 = 23,0\% \times 10,94\% \times 10^{-2} = 2,51\%$
F = broj dana hospitalizacije bolesnika kojima je izvršena transplantacija = 38 dana	$K_5 = 0,0659 \times 10,38 \times 10 = 6,84$ $K_p = 6,84 \times 38 = 260$ dana	F = broj dana hospitalizacije bolesnika kojima je izvršena transplantacija = 38 dana	$K_5 = 0,0251 \times 10,38 \times 10 = 2,60$ $K_p = 2,60 \times 38 = 98$ dana

Tabela 2. Potrebe za alogenom transplantacijom kod bolesnika sa ANLL

Table 2. The needs for allogeneic SCT in patients suffering from ANLL

Mijeloablativni režimi/Myeloablative regimens		Submijeloablativni režim I/Submyeloablative regimens	
Srodni donori/Related donors	Nesrodni donori/Unrelated donors	Srodni donori/Related donors	Nesrodni donori/Unrelated donors
A = procenat bolesnika mladih od 55 godina: 45,6% $K_0 = 100\%$	A = procenat bolesnika mladih od 45 godina: 36,2% $K_0 = 100\%$	A = procenat bolesnika 55-65 godina: 15,5% $K_0 = 100\%$	A = procenat bolesnika 55-65 godina: 15,5% $K_0 = 100\%$
B = procenat bolesnika sa lošom (21%) i intermedijernom prognozom (51%), ukupno = 72% $K_1 = 45,6\% \times 00\% \times 10^{-2} = 45,6\%$	B = procenat bolesnika koji su ušli u sekundarnu kompletnu remisiju nakon hemoterapije relapsa bolesti: 53,7%; $K_1 = 36,2\% \times 100\% \times 10^{-2} = 36,2\%$	B = procenat bolesnika sa lošom (21%) i intermedijernom prognozom (51%), ukupno=72% $K_1 = 15,5\% \times 100\% \times 10^{-2} = 5,5\%$	B = procenat bolesnika sa lošom (21%) i intermedijernom prognozom (51%), ukupno = 72% $K_1 = 15,5\% \times 100\% \times 10^{-2} = 5,5\%$
C=procenat bolesnika sa lošom i intermedijernom prognozom koji su ušli u sekundarnu kompletnu remisiju nakon hemioterapije relapsa bolesti: 38,6% $K_2 = 45,6\% \times 72\% \times 10^{-2} = 32,4\%$	C= \emptyset $K_2 = 36,2\% \times 53,7\% \times 10^{-2} = 19,4\%$	C= \emptyset $K_2 = 15,5\% \times 72\% \times 10^{-2} = 1,16\%$	C= \emptyset $K_2 = 15,5\% \times 72\% \times 10^{-2} = 11,26\%$;
D=verovatnoća postojanja HLA identičnog srodnog donora izračunatog na prosečan broj dece u porodicama populacije Vojvodine=20,55%; $K_3 = 32,4\% \times 38,6\% \times 10^{-2} = 12,5\%$	D = verovatnoća postojanja HLA identičnog nesrodnog donora izračunatog prema prosečnom broju nesrodnih donora potrebnih za pretraživanje u populaciji Vojvodine, izračunatog na 10.000.000 donora =10,94% $K_3 = \emptyset$	D = verovatnoća postojanja HLA identičnog srodnog donora izračunatog na prosečan broj dece u porodicama populacije Vojvodine=20,55% $K_3 = \emptyset$	D = verovatnoća postojanja HLA identičnog nesrodnog donora izračunatog prema prosečnom broju nesrodnih donora potrebnih za pretraživanje u populaciji Vojvodine, izračunatog na 10.000.000 donora = 10,94%; $K_3 = \emptyset$
E=ukupna incidencija ANLL na teritoriji Vojvodine = 18,5; $K_4 = 12,5\% \times 20,55\% \times 10^{-2} = 2,56\%$	E = ukupna incidencija ANLL na teritoriji Vojvodine = 18,5 $K_4 = 19,4\% \times 10,94\% \times 10^{-2} = 2,12\%$	E = ukupna incidencija ANLL na teritoriji Vojvodine = 18,5 $K_4 = 11,6\% \times 20,55\% \times 10^{-2} = 2,29\%$	E = ukupna incidencija ANLL na teritoriji Vojvodine = 18,5 $K_4 = 11,26\% \times 10,94\% \times 10^{-2} = 1,23\%$
F = broj dana hospitalizacije bolesnika kojima je izvršena transplantacija=38 dana $K_5 = 0,0256 \times 18,5 \times 10 = 4,736$	F = broj dana hospitalizacije bolesnika kojima je izvršena transplantacija=38 dana $K_5 = 0,0212 \times 18,5 \times 10 = 3,992$	F = broj dana hospitalizacije bolesnika kojima je izvršena transplantacija=38 dana $K_5 = 0,0229 \times 18,5 \times 10 = 4,23$	F = broj dana hospitalizacije bolesnika kojima je izvršena transplantacija=38 dana $K_5 = 0,0123 \times 18,5 \times 10 = 2,275$
$K_p = 4,736 \times 38 = 180$ dana	$K_p = 3,992 \times 38 = 149$ dana	$K_p = 4,23 \times 38 = 161$ dan	$K_p = 2,275 \times 38 = 86$ dana

K_4 – kumulativni procenat bolesnika koji istovremeno ispunjavaju uslove A, B, C i D. Za HLA identične srodne donore $D_S = 20,55\%$, a za HLA identične nesrodne donore $D_N = 10,94\%$. $K_4 = A \times B \times C \times D_S \times 10^{-6}$ i $K_4 = A \times B \times C \times D_N \times 10^{-6}$.

K_5 – kumulativni broj bolesnika sa datom bolešću kod kojih postoji potreba za transplantacijom MCH od HLA identičnog srodnog ili nesrodnog da-

vaoca u toku jedne godine, računato na 1 000 000 stanovnika. $K_5 = K_4 \times E \times 10$.

K_p – godišnja potreba za posteljnim fondom u transplantacionoj jedinici računata na 1 000 000 stanovnika. Računa se kao proizvod godišnje potrebe za transplantacijom u datoj bolesti (K_5) i prosečnog trajanja hospitalizacije. $K_p = K_5 \times F$.

Tabela 3. Potrebe za alogenom transplantacijom kod bolesnika sa HGL
Table 3. The needs for allogeneic SCT in patients suffering from HGL

Mijeloablativni režimi/Myeloablative regimens		Submijeloablativni režimi/Submyeloablative regimens	
Srodni donori/Related donors	Nesrodni donori/Unrelated donors	Srodni donori/Related donors	Nesrodni donori/Unrelated donors
A = procenat bolesnika mladih od 55 godina: 43,5%; Ko = 100%	A = procenat bolesnika mladih od 45 godina = 20,96%; Ko = 100%	A = procenat bolesnika 55-65 godina: 30,64%; Ko = 100%	A = procenat bolesnika 55-65 godina: 30,64%; Ko = 100%
B = procenat bolesnika čiji je procenjeni transplantacioni mortalitet do 20% = 2% + procenat bolesnika, čiji je procenjeni transplantacioni mortalitet 20-40% koji posle 12 mes. lečenja IFN nisu ušli u kompletnu citogenetsku remisiju = 46% x 74% x 10 ⁻² = (2% + 34,04%) = 36,04%	B = procenjeni transplantacioni mortalitete do 20% = 2%+ procenat bolesnika, čiji je procenjeni transplantacioni mortalitet 20-40% koji posle 12 mes. lečenja IFN nisu ušli u kompletnu citogenetsku remisiju = 46% x 74% x 10 ⁻² = (2%+34,04%) = 36,04%	B = procenat bolesnika koji ulaze u relaps nakon alogene transplantacije = 13% i procenat bolesnika u fazi akceleracije = 29,5% ukupno 13% + 29,5% = 42,6%	B = procenat bolesnika koji ulaze u relaps nakon alogene transplantacije = 13% i procenat bolesnika u fazi akceleracije = 29,5% ukupno 13% + 29,5% = 42,6%
$K_1 = 43,5 \times 100\% \times 10^{-2} = 43,5\%$	$K_1 = 20,96\% \times 100\% \times 10^{-2} = 7,55\%$	$K_1 = 30,64\% \times 100\% \times 10^{-2} = 30,64\%$	$K_1 = 30,64\% \times 100\% \times 10^{-2} = 30,64\%$
C = 0	C = 0	C = 0	C = 0
$K_2 = 43,5\% \times 36,04\% \times 10^{-2} = 15,67\%$	$K_2 = 20,96\% \times 36,04\% \times 10^{-2} = 7,55\%$	$K_2 = 30,64\% \times 42,6\% \times 10^{-2} = 13,05\%$	$K_2 = 30,64\% \times 42,6\% \times 10^{-2} = 13,05\%$
D = verovatnoća postojanja HLA identičnog srodnog donora izračunatog na prosečan broj dece u porodicama populacije Vojvodine = 20,55%; $K_3 = 0$	D = verovatnoća postojanja HLA identičnog nesrodnog donora izračunatog prema prosečnom broju nesrodnih donora u populaciji Vojvodine, izračunatog na 10.000.000 donora = 10,94%; $K_3 = 0$	D = verovatnoća postojanja HLA identičnog srodnog donora izračunatog na prosečan broj dece u porodicama populacije Vojvodine = 20,55%; $K_3 = 0$	D = verovatnoća postojanja HLA identičnog nesrodnog donora izračunatog prema prosečnom broju nesrodnih donora u populaciji Vojvodine, izračunatog na 10.000.000 donora = 10,94%; $K_3 = 0$
E = ukupna incidencija HGL na teritoriji Vojvodine = 9,90	E = ukupna incidencija HGL na teritoriji Vojvodine = 9,90	E = ukupna incidencija HGL na teritoriji Vojvodine = 9,90	E = ukupna incidencija HGL na teritoriji Vojvodine = 9,90
$K_4 = 15,67\% \times 20,55\% \times 10^{-2} = 3,22\%$	$K_4 = 7,55\% \times 10,94\% \times 10^{-2} = 0,826\%$	$K_4 = 13,05\% \times 20,55\% \times 10^{-2} = 2,68\%$	$K_4 = 13,05\% \times 10,94\% \times 10^{-2} = 1,427\%$
F = broj dana hospitalizacije bolesnika kojima je izvršena transplantacija = 38 dana	$K_5 = 3,187 \times 38 = 121,1$ dan	F = broj dana hospitalizacije bolesnika kojima je izvršena transplantacija = 38 dana	F = broj dana hospitalizacije bolesnika kojima je izvršena transplantacija = 38 dana
$K_5 = 0,0322 \times 9,9 \times 10 = 3,187$		$K_5 = 0,0268 \times 9,9 \times 10 = 2,653$	$K_5 = 0,01427 \times 9,9 \times 10 = 1,41$
$K_p = 3,187 \times 38 = 121$ dan	$K_p = 0,817 \times 38 = 31$ dan	$K_p = 2,653 \times 38 = 101$ dan	$K_p = 1,41 \times 38 = 54$ dana

Tabela 4. Potrebe za alogenom transplantacijom kod bolesnika sa HLL
Table 4. The needs for allogeneic SCT in patients suffering from HLL

Mijeloablativni režimi/Myeloablative regimens		Submijeloablativni režimi/Submyeloablative regimens	
Srodni donori/Related donors	Nesrodni donori/Unrelated donors	Srodni donori/Related donors	Nesrodni donori/Unrelated donors
A = procenat bolesnika mladih od 55: 16,5%; Ko = 100%	A = procenat bolesnika mladih od 45 godina: 1,9%; Ko = 100%	A = procenat bolesnika 55-65 godina: 28,0%; Ko = 100%	A = procenat bolesnika 55-65 godina: 28,0%; Ko = 100%
B = procenat bolesnika koji se nalaze u B (30%) i C stadijumu bolesti (10%) = 30% + 10% = 40%	B = procenat bolesnika koji se nalaze u B (30%) i C stadijumu bolesti (10%) = 30% + 10% = 40%	B = procenat bolesnika koji se nalaze u B (30%) i C stadijumu bolesti (10%) = 30% + 10% = 40%;	B = procenat bolesnika koji se nalaze u B (30%) i C stadijumu bolesti (10%) = 30% + 10% = 40%
$K_1 = 16,5\% \times 100\% \times 10^{-2} = 16,5\%$	$K_1 = 1,9\% \times 100\% \times 10^{-2} = 1,9\%$	$K_1 = 28\% \times 100\% \times 10^{-2} = 28,0\%$	$K_1 = 28\% \times 100\% \times 10^{-2} = 28,0\%$
C = 0	C = 0	C = 0	C = 0
$K_2 = 16,5\% \times 40\% \times 10^{-2} = 6,6\%$	$K_2 = 1,9\% \times 40\% \times 10^{-2} = 0,76\%$	$K_2 = 28,0\% \times 40\% \times 10^{-2} = 11,2\%$	$K_2 = 28,0\% \times 40\% \times 10^{-2} = 11,2\%$
D = verovatnoća postojanja HLA identičnog srodnog donora izračunatog na prosečan broj dece u porodicama populacije Vojvodine = 20,55% $K_3 = 0$	D = verovatnoća postojanja HLA identičnog nesrodnog donora izračunatog prema prosečnom broju nesrodnih donora potrebnih za pretraživanje radi nalaženja bar jednog HLA identičnog nesrodnog donora u populaciji Vojvodine, izračunatog na 10.000.000. donora = 10,94% $K_3 = 0$	D = verovatnoća postojanja HLA identičnog srodnog donora izračunatog na prosečan broj dece u porodicama populacije Vojvodine = 20,55% $K_3 = 0$	D = verovatnoća postojanja HLA identičnog nesrodnog donora izračunatog prema prosečnom broju nesrodnih donora potrebnih za pretraživanje radi nalaženja bar jednog HLA identičnog nesrodnog donora u populaciji Vojvodine, izračunatog na 10.000.000. donora = 10,94% $K_3 = 0$
E = ukupna incidencija HLL na teritoriji Vojvodine = 25,08;	E = ukupna incidencija HLL na teritoriji Vojvodine = 25,08;	E = ukupna incidencija HLL na teritoriji Vojvodine = 25,08;	E = ukupna incidencija HLL na teritoriji Vojvodine = 25,08;
$K_4 = 6,6\% \times 20,55\% \times 10^{-2} = 1,35\%$	$K_4 = 0,76\% \times 10,94\% \times 10^{-2} = 0,0828\%$	$K_4 = 11,2\% \times 20,55\% \times 10^{-2} = 2,3\%$	$K_4 = 11,2\% \times 10,94\% \times 10^{-2} = 1,22\%$
F = broj dana hospitalizacije bolesnika kojima je izvršena transplantacija = 38 dana	F = broj dana hospitalizacije bolesnika kojima je izvršena transplantacija = 38 dana	F = broj dana hospitalizacije bolesnika kojima je izvršena transplantacija = 38 dana	F = broj dana hospitalizacije bolesnika kojima je izvršena transplantacija = 38 dana
$K_5 = 0,035 \times 25,08 \times 10 = 3,38$	$K_5 = 0,000828 \times 25,08 \times 10 = 0,207$	$K_5 = 0,023 \times 25,08 \times 10 = 5,76$	$K_5 = 0,0122 \times 25,08 \times 10 = 3,05$
$K_p = 3,38 \times 38 = 128$ dana	$K_p = 0,207 \times 38 = 8$ dana	$K_p = 5,76 \times 38 = 219$ dana	$K_p = 3,05 \times 38 = 116$ dana

Tabela 5. Potrebe za alogenom transplantacijom kod bolesnika sa MDS
Table 5. The needs for allogeneic SCT in patients suffering from MDS

Mijeloablativni režimi/Myeloablative regimens		Submijeloablativni režimi/Submyeloablative regimens	
Srodni donori/Related donors	Nesrodni donori/Unrelated donors	Srodni donori/Related donors	Nesrodni donori/Unrelated donors
A = procenat bolesnika mladih od 55 godina: 24,6%; $K_0=100\%$;	A = procenat bolesnika mladih od 45 godina: 9,5%; $K_0=100\%$;	A = procenat bolesnika 55-65 godina: 12,32%; $K_0=100\%$;	A = procenat bolesnika 55-65 godina: 12,32%; $K_0=100\%$;
B = procenat bolesnika koji se nalaze u kompletnej remisiji = 63% $K_1 = 24,6\% \times 100\% \times 10^{-2} = 24,6\%$	B = procenat bolesnika koji se nalaze u kompletnej remisiji = 63% $K_1 = 9,5\% \times 100\% \times 10^{-2} = 9,5\%$	B = \emptyset $K_1 = 12,32\% \times 100\% \times 10^{-2} = 12,32\%$	B = \emptyset $K_1 = 12,32\% \times 100\% \times 10^{-2} = 12,32\%$
C = procenat bolesnika sa IPSS skorom intermedijerni 1 = 39%, intermedijerni 2 = 22% i visoki = 8%, ukupno 39% + 22% + 8% = 69% $K_2 = 24,6\% \times 63\% \times 10^{-2} = 15,4\%$	C = procenat bolesnika sa IPSS skorom intermedijerni 1 = 39%, intermedijerni 2 = 22% i visoki = 8%, ukupno 39% + 22% + 8% = 69% $K_2 = 9,5\% \times 63\% \times 10^{-2} = 5,98\%$	C = procenat bolesnika sa IPSS skorom intermedijerni 1 = 39%, intermedijerni 2 = 22% i visoki = 8%, ukupno 39% + 22% + 8% = 69% $K_2 = \emptyset$	C = procenat bolesnika sa IPSS skorom intermedijerni 1 = 39%, intermedijerni 2 = 22% i visoki = 8%, ukupno 39% + 22% + 8% = 69% $K_2 = \emptyset$
D = verovatnoća postojanja HLA identičnog srodnog donora izračunatog na prosečan broj dece u porodicama populacije Vojvodine = 20,55% $K_3 = 15,4\% \times 69\% \times 10^{-2} = 10,69\%$	D = verovatnoća postojanja HLA identičnog nesrodnog donora izračunatog prema prosečnom broju nesrodnih donora u populaciji Vojvodine, izračunatog na 10.000.000 donora = 10,94% $K_3 = 5,98\% \times 69\% \times 10^{-2} = 4,12\%$	D = verovatnoća postojanja HLA identičnog srodnog donora izračunatog na prosečan broj dece u porodicama populacije Vojvodine = 20,55% $K_3 = 12,32\% \times 69\% \times 10^{-2} = 8,5\%$	D = verovatnoća postojanja HLA identičnog nesrodnog donora izračunatog prema prosečnom broju nesrodnih donora u populaciji Vojvodine, izračunatog na 10.000.000 donora = 10,94% $K_3 = 12,32\% \times 69\% \times 10^{-2} = 8,5\%$
E = ukupna incidencija MDS na teritoriji Vojvodine = 11,6 $K_4 = 10,69\% \times 20,55\% \times 10^{-2} = 2,196\%$	E = ukupna incidencija MDS na teritoriji Vojvodine = 11,6 $K_4 = 4,12\% \times 10,94\% \times 10^{-2} = 0,45\%$	E = ukupna incidencija MDS na teritoriji Vojvodine = 11,6 $K_4 = 8,5\% \times 20,55\% \times 10^{-2} = 1,74\%$	E = ukupna incidencija MDS na teritoriji Vojvodine = 11,6 $K_4 = 8,5\% \times 10,94\% \times 10^{-2} = 0,929\%$
F = broj dana hospitalizacije bolesnika kojima je izvršena transplantacija = 38 dana $K_5 = 0,02196 \times 11,6 \times 10 = 2,54$ $K_p = 2,54 \times 38 = 97$ dana	F = broj dana hospitalizacije bolesnika kojima je izvršena transplantacija = 38 dana $K_5 = 0,0045 \times 11,6 \times 10 = 0,522$ $K_p = 0,522 \times 38 = 20$ dana	F = broj dana hospitalizacije bolesnika kojima je izvršena transplantacija = 38 dana $K_5 = 0,0174 \times 11,6 \times 10 = 2,018$ $K_p = 2,018 \times 38 = 77$ dana	F = broj dana hospitalizacije bolesnika kojima je izvršena transplantacija = 38 dana $K_5 = 0,00929 \times 11,6 \times 10 = 1,077$ $K_p = 1,077 \times 38 = 41$ dan

Tabela 6. Izračunati kumulativni rizici ukupnih potreba u danima kod svih tipova alogene transplantacije

Table 6. Cumulative risks of allogeneic transplantation – whole in days

Vrsta bolesti Disease	Srodni donori Related donors	Nesrodni donori Unrelated donors	Submijeloablativni režimi Submyeloablative regimens	
			Srodni Related	Nesrodni Unrelated
			ALL	260
ANLL	180	149	161	86
HGL	121	31	101	54
HLL	128	8	219	116
MDS	97	20	77	41
Ukupno/Total	786	306	558	297

Rezultati

Opštim modelom izračunavane su potrebe za svim oblicima alogene transplantacije: sa MCH od srodnih i nesrodnih donora i alogena transplantacija uz upotrebu submijeloablativnih režima (za bolesti gde se ona sa uspehom primenjuje). Kumulativni rizici i potrebe za alogenom transplantacijom MCH kod bolesnika sa ALL prikazane su u **Tabeli 1** [9,10].

Kumulativni rizici i potrebe za alogenom transplantacijom MCH kod bolesnika sa ANLL prikazane su u **Tabeli 2** [9,11-13].

Kumulativni rizici i potrebe za alogenom transplantacijom MCH kod bolesnika sa HGL prikazane su u **Tabeli 3** [9,14].

Kumulativni rizici i potrebe za alogenom transplantacijom MCH kod bolesnika sa HLL prikazane su u **Tabeli 4** [9,15].

Kumulativni rizici i potrebe za alogenom transplantacijom MCH kod bolesnika sa MDS prikazane su u **Tabeli 5** [9,16].

Ukupne godišnje potrebe za alogenom transplantacijom prikazane su u **Tabeli 6** [9].

Diskusija

Prikazanim opštim modelom izračunavanja potreba za alogenom transplantacijom MCH kod bolesnika sa leukemijama i MDS izračunavanja su obuhvatila srodne i nesrodne donore, pri čemu su dobijene teorijske vrednosti potreba za alogenom transplantacijom, jer pored zadatih parametara za izračunavanja, u obzir nije uziman procenat bolesnika koji odustaju od transplantacije. Potrebe za alogenom transplantacijom, uz upotrebu submijeloablativnih režima, nisu računane kod bolesnika sa ALL, obzirom da ta vrsta leukemije spada u grupu bolesti gde ovaj vid alogene transplantacije nema povoljan terapijski efekat kao kod bolesnika sa HGL, ANLL, HLL i MDS [2, 4]. Rezultati godišnjih potreba za alogenom transplantacijom kod bolesnika sa leukemijama i MDS ukazuju da su najveće potrebe izračunate kod transplantacija gde su donori srodne osobe. Na takve vrednosti utiču sledeći činioci: broj bolesnika kod kojih je indikovana alogena transplantacija i verovatnoća postojanja HLA identičnog rodnog brata ili sestre koja iznosi 20,55%. Manje su potrebe za alogenom transplantacijom MCH gde su donori nesrodne osobe, što se objašnjava nižom starosnom granicom bolesnika od 45 godina i manjom verovatnoćom postojanja HLA identičnog nesrodnog donora od 10,94% [9], koja je dobijena iz prosečnog broja nesrodnih donora potrebnih za pretraživanje radi nalaženja bar jednog HLA identičnog nesrodnog donora u populaciji Vojvodine, a usklađena u odnosu na pretpostavljeni broj od 10 000 000 donora u *Bone Marrow Donors Worldwide*. Ukupne godišnje potrebe

be za alogenom transplantacijom kod obolelih od svih vrsta leukemija i MDS su za 2,15 puta veće u odnosu na broj dana u godini kod transplantacija MČH od srodnih donora, a za 0,83 puta veće u slučaju transplantacija od nesrodnih donora. Godišnje potrebe za transplantacijom MČH od srodnih donora uz upotrebu submijeloablativnih režima su za 1,52 puta veće od broja dana u godini, a za 0,81 puta veće kada se transplantacija vrši MČH od nesrodnih donora. Jedan od kriterijuma opšteg modela upotrebljenih u izračunavanjima potreba za alogenom transplantacijom MČH je i prosečna dužina hospitalizacije bolesnika u transplantacionim jedinicama. Prema Champlinu i saradnicima, prosečna dužina hospitalizacije iznosi 23 dana [17], dok je prema Ringden i saradnicima, 38 dana [18]. U opštem modelu izračunavanja potreba za alogenom transplantacijom kod obolelih od leukemija i MDS smo se opredelili za prosečnu dužinu hospitalizacije od 38 dana, s obzirom da su slični rezultati dobijeni istraživanjima na Klinici za hematologiju u Novom

Sadu [12]. Po uzoru na opšti model izračunavanja potreba za alogenom transplantacijom kod bolesnika sa leukemijama i MDS, mogu se kreirati i modeli izračunavanja potreba za alogenom transplantacijom kod drugih bolesti gde je ona indikovana.

Zaključak

Godišnje potrebe za alogenom transplantacijom kod obolelih od svih vrsta leukemija i mijelodisplaznog sindroma relativno su veće kod transplantacija matičnih ćelija hematopoeze od srodnih donora. Rezultati dobijeni opštim modelom izračunavanja potreba za alogenom transplantacijom matičnih ćelija hematopoeze imaju praktičnu upotrebnost vrednost jer omogućuju izračunavanje broja potrebnih postelja predviđenih za bolesnike kojima je indikovana transplantacija, broj dana hospitalizacije, a mogu poslužiti i kao osnov planiranja banke dobrovoljnih nesrodnih donora matičnih ćelija hematopoeze.

Literatura

1. Popović LS. Transplantacija alogeničnih hematopoeznih matičnih ćelija. *Bilt Hematol* 2004;32(3):118-23.
2. Popović LS. Transplantacija koštane srži u akutnoj nelimfoblastnoj leukemiji: etički rizici i optimalno vreme. Novi Sad: Prometej; 1996.
3. Spitzer TR. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplant strategies and the role of mixed chimerism. *Oncologist* 2000;5(3):215-23.
4. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, et al. Nonmyeloablative stem cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998;91(3):756-63.
5. Shankarkumar U. The human leukocyte antigen (HLA) system. *Int J Hum Genet* 2004;4(2):91-103.
6. Vojvodić S, Popović S. Individualni model izračunavanja ukupne verovatnoće nalaženja donora za alogenu transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze. *Bilt. Hematol* 2007;35(3):143.
7. Savezni zavod za statistiku. Popis stanovništva 1991. Beograd: Savremena administracija; 1999.
8. Republički zavod za statistiku Srbije. Opštine u republici Srbiji 1998: statistički podaci. Beograd: Republički zavod za statistiku; 1999.
9. Vojvodić S. HLA sistem i transplantacija alogeničnih matičnih ćelija hematopoeze u leukemijama i mijelodisplaznom sindromu (doktorska teza). Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet; 2003.
10. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006;354:166-78.
11. Popović S. Proučavanje prostorne i vremenske povezanosti slučajeva leukemija na teritoriji Novog Sada i regiona Južna Bačka (magistarski rad). Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet; 1987.
12. Pejčin D, Popović S, Savić A, Rakić S, Belić B, Vojvodić S, i sar. Rezultati alogene i singene TMČH na klinici za hematologiju u Novom Sadu. *Bilt Hematol* 2000;28(1-3):61.
13. Giles FJ, Keating A, Goldstone AH, Avivi I, William CL, Kantarjan HM. Acute myeloid Leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2002(1):73-110.
14. Kantarjan H, Melo JV, Tura S, Giralt S, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia: disease biology and current and future therapeutic strategies. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2000:90-109.
15. Gribben JG. Stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;15(1Suppl):53-8.
16. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1872-85.
17. Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, Chappuis B, Chopra R, Cornelissen JJ, et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. *Blood* 2000;95(12):3702-9.
18. Ringden O, Remberger M, Runde V, Bornhauser M, Blau IW, Basara K, et al. Peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors: a comparison with marrow transplantation. *Blood* 1999;94(2):455-64.

Summary

Introduction

Allogeneic stem cell transplantation (SCT) application represents a treatment of choice that enables the eradication of malignant clone and chance for remedy of the patients with hematological diseases. Only 30-40% of the potential patients for allogeneic SCT have an HLA identical sibling, due to the fact that families in most of the developed countries are relatively small.

Material and methods

This study gives a general model for calculating the needs for allogeneic SCT which, enables calculation of the needs for allogeneic SCT per 1 million inhabitants of Vojvodina on basis of number of potential patients who could be treated by allogeneic SCT. The number of beds required for transplanted patients, and of days in hospital per year as well as the estimation of financial

aspect of allogeneic SCT, have been calculated by means of the cumulative risk method, considering the following parameters: the relative number of patients suffering from ANLL, ALL, CML, CLL and MDS, 45 and 55 years old and younger, total incidence/100 000 inhabitants for each investigated disease and the average number of days in hospital of transplanted patients.

Results

Total annual needs for allogeneic SCT for the patients suffering from ANLL, ALL, CML, CLL and MDS together, in transplanta-

tion with stem cells from their related donors are 786 days, from the unrelated donors are 306 days, while for nonmyeloablative transplantation with stem cells from their related donors are 558 days and from the unrelated ones are 297 days.

Conclusion

The general calculating model of the needs for allogeneic SCT could be used as a basis for planning a regional bone marrow donor registry and for creating a similar calculating model of the needs for allogeneic SCT in other diseases treatable by HSCT.

Key words: *Transplantation, Homologous; Hematopoietic Stem Cells; Hematopoietic Stem Cell Transplantation*

Rad je primljen 4. VI 2007.

Prihvaćen za štampu 24. VII 2007.

BIBLID.0025-8105(2010);LXIII:5-6:333-339.

Specijalistička oftamološka ambulanta „Kozomara”, Banja Luka

Originalni naučni rad

Original study

UDK 617.751.98(497.6)

DOI: 10.2298/MPNS1006340K

UZROCI SLEPILA U REPUBLICI SRPSKOJ

CAUSES OF BLINDNESS IN THE REPUBLIC OF SRPSKA

Risto KOZOMARA i Bojan KOZOMARA

Sažetak – Cilj rada bio je da se ustanovi prevalencija potencijalno lečivih uzroka slepila i da se identifikuju uzročnici. Analizirani su uzroci slepila kod 808 slepih osoba od rođenja do 75 godina. Uzroci slepila su svrstani u trinaest kategorija. Najmanje slepih osoba je u dečjem dobu do 15 godina (2,4%) kao i u adolescentnom dobu (3,4%). Broj slepih u radno aktivnom periodu od 30 do 60 godina je 260 (33,1%) a u senijumu taj broj iznosi 476 (60,7%). Najveći broj slepih (123 ili 15,9%) je zbog glaukoma. Na drugom mestu kao uzrok slepila su miopija i njene komplikacije (113 ili 14,6%). Smatramo da u našoj sredini treba vršiti skrining oboljenja kao što su glaukom, dijabetična retinopatija i rano otkrivanje refrakcionih anomalija, pogotovo kod dece.

Ključne reči: Slepilo + etiologija; Starosne grupe; Skrining; Glaukom; Miopija; Dijabetična retinopatija; Ne Meš; Republika Srpska

Uvod

Slepilo je uvek bilo i biće teška invalidnost, koja i danas predstavlja krupan i složen socijalno-medicinski problem. Od slepila u razvijenom svetu oboli oko 3,5 miliona ljudi, što nameće mnogobrojna pitanja.

Slepilom se smatra oštećenje vida koje je dovelo do totalnog gubitka vida, kada nema vizuelnih podražaja, te oštećenje vida s kojim osoba ima osećaj svetlosti, ali nema percepciju svetla. Ovakva stanja se smatraju pravim slepilom.

Poznato je da senijum prate mnoga oboljenja, među kojima i oftamološka. Logično je da senilno doba karakterišu i trofičke promene cirkulacije sa kapilarnopatijom, a najeklatantniji primer ovog stanja su promene na očnom dnu. Međutim, glavni „vidljivi” znak starenja je pojava prezbiopije zbog smanjenja akomodacije.

Raznovrsni uzročnici, manje kongenitalni a mnogo više akvirirani, uslovljavaju slepilo kod starijih osoba oba pola.

Stečeni uzročnici slepila su najvidljiviji upravo u senijumu, a prednost imaju oni koji se javljaju u očnom sočivu, na mrežnjači i u staklastom telu.

Kongenitalni, nasledni faktori, uzročnici su slabovidosti ili slepila u ranom životnom dobu, tj. tokom novorođenačkog, dečjeg i pubertetskog doba. Najčešći uzroci su: retinopatija prematurusa - ROP, visoka miopija i druge nekorigovane refrakcione anomalije. U poslednje vreme sve češća je i pojava juvenilnog dijabetesa, ali su za ispitivanje ovog uzročnika slepila potrebna detaljnija i adekvatnija ispitivanja. Prevenciju i danas čine rana detekcija oboljenja i adekvatna i pravovremena terapija.

Ova studija je napravljena na uzorcima uzroka slepila u Republici Srpskoj na osnovu podataka Republičke organizacije Saveza slepih u Banjoj Luci. Cilj je bio da se ustanovi prevalencija potencijalno lečivih uzroka slepila i da se identifikuju uzroci.

Materijal i metode

Kriterijumi za registraciju slepih u Republici Srpskoj postavljeni su definicijom slepila koja glasi:

slepom osobom se smatra lice koje na „boljem” oku sa korekcijom ima oštrinu vida 0,05 ili manju, kao i lice sa vidnim poljem svedenim na centralni deo manji od 10 stepeni, pod uslovom da je gubitak vidne sposobnosti definitivno i da se medikamentnim ili hirurškim lečenjem ne može popraviti.

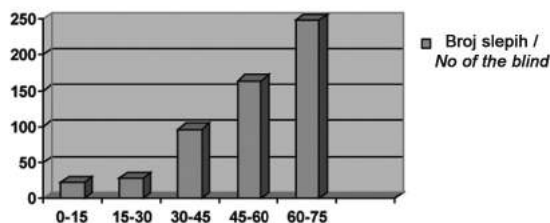
Analizirani su uzroci slepila kod 808 slepih osoba, od rođenja do 75 godina starosti. Uzroci slepila su svrstani u 13 kategorija.

Rezultati

Na području Republike Srpske registrovano je 808 slepih i slabovidih osoba, od rođenja do 75 godina. Uzroci slepila su analizirani u 9 gradova Republike Srpske, osim u Bijeljini, za koju u evidenciji Republičke organizacije Saveza slepih ne postoje podaci.

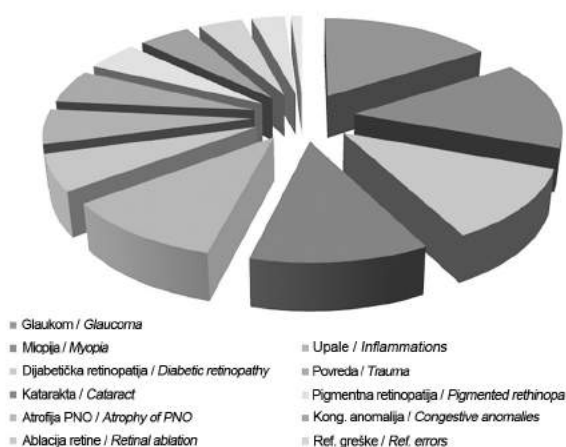
Najmanje slepih osoba je u dečjem dobu do 15 godina (21 ili 2,4%), kao i u adolescentnom dobu (27 ili 3,4%) (**Grafikon 1**). Broj slepih u radno aktivnom periodu od 30 do 60 godina je 260 (33,1%), a u senijumu taj broj iznosi 476 (60,7%). Iako zaposlenost u Republici Srpskoj nije na nivou razvijenih zemalja Zapadne Evrope, ovaj nepovoljan odnos slepih osoba, u odnosu na životni period, ipak predstavlja veliki socijalno-ekonomski problem, posebno zbog uticaja na radno sposobno stanovništvo i nivoa zdravstvene zaštite za starije osobe.

Posebno smo analizirali etiološke uzročnike slepila kod osoba evidentiranih u Republičkom udru-



Grafikon 1. Pregled zastupljenosti slepila po dekadama
Graph 1. Incidence of blindness by decades

ženju Saveza slepih Republike Srpske (**Grafikon 2**). Među opserviranim iz ove grupe najveći broj slepih (123 ili 15,9%) je zbog glaukoma. Na drugom mestu kao uzrok slepoće su miopija i njene komplikacije (113 ili 14,6%). Značajan udeo u nastanku slepoće ima dijabetična retinopatija (90 ili 11,6%), kao i senilna katarakta (90 ili 11,6%). Atrofija vidnog živca je zabeležena kod 84 osobe (10,8%), a ablacija retine kod 46 registrovanih (5,9%). Upalna oboljenja su uzrok slepila kod 44 osobe (5,7%), a povrede oka su evidentirane kod 43 osobe (5,5%). Pigmentna retinopatija i kongenitalne anomalije organa vida su zastupljene kod 37 osoba (4,7%), a refrakcione greške su kao uzrok slepila registrovane kod 32 osobe (4,1%). Makularna degeneracija je zastupljena kod 24 osobe (3,1%) a retinopatija prematurusa se javila kod 8 ispitanika (1%).



Grafikon 2. Etiološki uzročnici slepila
Graph 2. Etiological causes of blindness

Diskusija

Do sada je sa naših prostora objavljen značajan broj podataka o uzrocima slepila, međutim oskudan

Literatura

1. Čupić S. Najčešći uzročnici sljepoće u SR Bosni i Hercegovini; Medicinski arhiv Društva ljekara SR Bosne i Hercegovine, 23-25.
2. Oye JE, Kuper H, Dineen B, Befidi-Mengue R, Foster A. Prevalence and causes of blindness and visual impairment in Muyuka: a rural health district in South West Province, Cameroon; Br J Ophthalmol, 2006;90:538-542 doi:10.1136/bjo.2005.082271
3. Saw S-M, Husain R, Gazzard GM, Koh D, Widjaja D, Tan DTH. Causes of low vision and blindness in rural Indonesia, Br J Ophthalmol 2003;87:1075-8.

broj sa prostora bivše, a posebno sadašnje Bosne i Hercegovine. Izdvajamo podatak Čupića objavljen 1982. godine o 123 slepe osobe na području grada Sarajeva, a kao najčešći uzrok slepoće navođena je senilna katarakta, dok je na drugom mestu glaukom [1].

U poređenju sa ovim podacima iz prošlog veka sa naših prostora, interesantni su noviji podaci iz nerazvijenih i visokorazvijenih zemalja sveta. Tako, na primer, Oye i saradnici su 2005. godine prvi objavili podatke za Kamerun, prema kojima su osnovni uzroci slepila katarakta (62,1%) i refrakcione greške (15%) [2]. U Indoneziji su 2003. godine Saw i saradnici objavili rezultate prema kojima su osnovni uzroci bilateralnog slepila katarakta (61,3%), nekorigovane refrakcione greške (12,9%) i ambliopia (12,9%), dok su osnovni uzroci unilateralnog slepila ambliopia (50%) i trauma (50%) [3]. Khandekar i saradnici objavili su 2002. godine najveće istraživanje o uzrocima slepila za Oman, prema kojem su tri najveća uzroka slepila katarakta (30,5%), trahom (23,7%) i glaukom (11,5%) [4].

S druge strane, Munier i saradnici su 1998. godine prikazali podatak o vodećim uzrocima slepila u Republici Irskoj, prema kojima su glavni uzroci slepila degeneracija makule i glaukom (16%), katarakta (11%) i dijabetična retinopatija (3%) [5].

Zaključak

Naša studija u poređenju sa drugim odgovarala bi studijama nerazvijenih zemalja. Bez obzira na ekonomsku razvijenost i probleme materijalne prirode, velika pažnja u našoj sredini treba da se posveti redovnim i čestim skriningzima oboljenja kao što su glaukom, dijabetična retinopatija i rano otkrivanje refrakcionih anomalija kod dece. Ništa manje ne treba da bude posvećivanje pažnje edukaciji stanovništva o potencijalnim uzročnicima slepila, mogućnostima njihove prevencije, ranog otkrivanja i lečenja.

Summary

Results

The least number of blind persons was discovered in children aged from 0 to 15 years (2.4%), as well as in teenagers (3.4%). The number of blind persons in working population, aged from 30 to 60 was (33.1%) and in older population it was (60.7%). Glaucoma was the highest cause of blindness (15.9%). Complications of myopia (14.6%) took the second place.

Introduction

To determine the prevalence and identify potentially curable causes of blindness.

Material and methods

We analyzed causes of blindness in 808 blind persons, aged from 0 to 75 years. We classified our findings in 13 categories.

Conclusion

We think that our community needs more screening projects for glaucoma, refraction anomalies in children and diabetic retinopathy, through which the causes of blindness would be discove-

red and treated on time and people would be much more educated about risks and consequences of untreated eye diseases and conditions.

Key words: *Blindness + etiology; Age Groups; Mass Screening; Glaucoma; Myopia; Diabetic Retinopathy; Non-Mesh; Republic of Srpska*

Rad je primljen 12. III 2007.

Prihvaćen za štampu 14. VI 1007.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:5-6:340-342.

Medicinski fakultet Niš
Klinika za stomatologiju
Odeljenje za ortopediju vilica

Originalni naučni rad
Original study
UDK 616.314-089.23:572.08]-055.1/2
DOI: 10.2298/MPNS1006343F

ANALIZA INTERMAKSILARNIH ODNOSA VELIČINE STALNIH ZUBA KOD OSOBA SA MALOKLUZIJOM I KLASI

ANALYSIS OF INTERJAW RATIOS IN RELATION TO PERMANENT TOOTH SIZE IN SUBJECTS WITH CLASS I MALOCCLUSION

Gordana FILIPOVIĆ, Mirjana JANOŠEVIĆ i Maja STOŠIĆ

Sažetak – Usklađenost proporcija između meziodistalnih dimenzija gornjih i donjih zuba je neophodna za dobru interkuspidaciju. Diskrepanca u veličini zuba sprečava postizanje dobre okluzije. Cilj ove studije bio je da se odredi polni dimorfizam intermaksilarnih odnosa veličine zuba (prednji i ukupni odnos po Boltonu) kod osoba sa stalnom denticijom i malokluzijom I klase i da se dobijene vrednosti intermaksilarnih odnosa uporede sa standardnim vrednostima. Ukupno je ispitano 60 osoba oba pola sa stalnom denticijom i okluzalnim odnosom I klase. Meren je meziodistalni promer svih stalnih zuba zaključno sa prvim molarima, digitalnim nonijusom sa preciznošću od 0,01 mm. Na osnovu dobijenih vrednosti izračunati su ukupni i prednji Boltonov odnos prema postojećim formula- ma. Rezultati našeg ispitivanja pokazuju da se osobe muškog pola sa malokluzijom I klase odlikuju krupnijim zubima od osoba žen- skog pola, pri čemu su najizraženije razlike u veličini gornjih i donjih očnjaka kao i donjih prvih molara. Prosečne vrednosti prednjeg i ukupnog intermaksilarnog odnosa ne pokazuju statistički značajne razlike između polova. Prosečne vrednosti prednjeg intermaksilar- nog odnosa kod osoba oba pola statistički su značajno veće od vrednosti Boltonovih standarda dok su prosečne vrednosti ukupnog in- termaksilarnog odnosa kod osoba oba pola bliske vrednostima Boltonovih standarda.

Cljučne reči : Stalni zubi; Malokluzija I klase; Malokluzija; Modeli zuba; Odontometrija; Polne karakteristike

Uvod

Saznanja koja se odnose na veličinu zuba u hu- manoj populaciji veoma su važna u anatomiji, antro- pologiji, sudskoj medicini, a pre svega kliničkoj sto- matologiji. Postavljanje ortodontske dijagnoze i određivanje plana terapije malokluzija zahteva do- bro poznavanje veličine i odnosa veličine zuba gor- nje i donje vilice.

Usklađenost proporcija između meziodistalnih dimenzija gornjih i donjih zuba je neophodna za do- bru interkuspidaciju. Prisustvo diskrepance veličine zuba sprečava postizanje dobre okluzije. Teškoće, koje se u visokom procentu mogu naći u završnoj fazi ortodontske terapije, nastaju zbog disbalansa ve- ličine zuba koji može biti blagovremeno otkriven i uzet u obzir u početnim fazama - pri postavljanju di- jagnoze i određivanju plana tretmana. U nekim situ- acijama nesklad veličine zuba gornje i donje vilice nije obuhvaćen početnim ispitivanjem i to može re- zultovati teskobom, nepravilnom dubinom preklopa incizivusa i neadekvatnim incizalnim stepenikom po završetku ortodontskog lečenja.

Veličina zuba se nasleđuje [1-3] mada ima i auto- ra koji smatraju da veličina zuba zavisi od lokalnih i opštih etioloških faktora [4,5].

Povezanost veličine zuba i pola osobe potvrđuju is- pitivanja brojnih autora koja pokazuju da osobe muš- kog pola imaju krupnije zube od osoba ženskog pola [6-13]. Veličina zuba je različita kod osoba različite

etničke pripadnosti [6,11,14-18] i kod različitih orto- dontskih anomalija.

Ispitivanja pojedinih autora pokazuju vezu izme- đu veličine zuba i nastanka određenih malokluzija [6,19-23], dok neki autori negiraju uticaj veličine zuba na pojavu ortodontskih anomalija [24-26].

Važnost proporcionalnih dimenzija u veličini zuba između gornje i donje vilice pokazana je ranijim ispiti- vanjima [27-29] a već više od pola veka u ortodontskoj praksi široko je prihvaćena Boltonova analiza intermak- silarnog nesklada u veličini zuba. Bolton [30] je svoje is- pitivanje sproveo na studijskim modelima 55 osoba sa dobrom okluzijom i stalnom denticijom, pri čemu pol i etnička pripadnost uzorka nisu jasno naznačeni.

Cilj ove studije bio je da se odredi polni dimorfi- zam intermaksilarnih odnosa veličine zuba (prednji i ukupni odnos po Boltonu) kod osoba sa malokluzi- jom I klase i stalnom denticijom i da se dobijene vrednosti intermaksilarnih odnosa dobijene našim ispitivanjem uporede sa standardnim vrednostima.

Materijal i metode

Ispitivanje je sprovedeno na Klinici za stomatolo- giju u Nišu, Odeljenje za ortopediju vilica. Ispitiva- njem je obuhvaćeno 60 osoba oba pola (30 muškog i 30 ženskog pola) sa okluzalnim odnosom I klase po Angleovoj klasifikaciji i stalnom denticijom. Svim ispitanicima uzeti su precizni otisci na bazi kojih su dobijeni studijski modeli koji su morali da ispune sledeće kriterijume:

Skraćenice

MD – meziodistalni promer

1. Dobar kvalitet studijskih modela;
2. Prisustvo potpuno izniklih zuba stalne denticije od prvog molara jedne do prvog molara druge strane zubnog niza;
3. Odsustvo karijesnih lezija, plombi II klase;
4. Odsustvo protetskih ili kompozitnih nadoknada;
5. Odsustvo anomalija oblika, strukture i razvoja zuba.

Analiza intermaksilarnih odnosa veličine zuba bazirana je na merenjima meziodistalnih promera (MD) stalnih zuba. Svrha ove analize je da se utvrdi da li postoji nesklad širine zuba gornje i donje vilice; koji zubi su relativno širi – zubi gornje ili donje vilice i da li je nesklad prisutan u celom zubnom luku ili samo u predelu frontalnih zuba.

Ukupni Bolton odnos predstavlja odnos širine svih 12 stalnih zuba gornje i donje vilice (od prvog molara jedne strane zubnog niza do prvog molara druge strane zubnog niza) i izračunava se formulom: zbir MD donjih 12 zuba/zbir MD gornjih 12 zuba x 100.

Prosečna vrednost koja se koristi kao standardna vrednost za *ukupni Bolton indeks* iznosi $91,3 \pm 0,26\%$.

Ukoliko je dobijena vrednost veća od ove prosečne vrednosti, uzrok nesklada je povećana širina zuba donjeg zubnog luka dok manja prosečna vrednost ukazuje na povećanu širinu zuba gornjeg zubnog luka.

Ukoliko primenjujemo analizu diskrepance samo na zube frontalnog predela koristimo *prednji Bolton odnos* koji uključuje meziodistalni promer zuba od očnjaka jedne strane zubnog niza do očnjaka druge strane zubnog niza prema formuli: zbir MD donjih 6 zuba/zbir MD gornjih 6 zuba x 100.

Prosečna vrednost koja se koristi kao standardna vrednost iznosi $77,2 \pm 0,22\%$.

Tumačenja vrednosti *prednjeg Bolton odnosa* istovetna su prethodno opisanim tumačenjem *ukupnog Bolton odnosa*.

Meren je meziodistalni promer svih zuba od prvog stalnog molara jedne do prvog stalnog molara druge strane. Kraci mernog instrumenta postavljeni su paralelno sa uzdužnom osovinom zuba u predelu kontaktnih tačaka.

Merenja su izvršena digitalnim nonijusom (*Mitutoyo*, Japan) sa preciznošću od 0,01 mm. Sva premeravanja je izvršio jedan ispitivač. Greška premeravanja određena je ponovljenim merenjem deset modela odabranih metodom slučajnog uzorka, merenih deset dana posle prvog merenja, od istog ispitivača. Analiza greške određena je *Wilcoxon* statističkim testom. Rezultati nisu pokazali postojanje signifikantnih razlika između dva premeravanja.

Na osnovu dobijenih vrednosti izračunati su *ukupni* i *prednji Bolton odnosi* prema postojećim formulama:

Ukupni odnos (%) = mandibularni zbir MD 12 / maksilarni zbir MD 12 x 100

Prednji odnos (%) = mandibularni zbir MD 6 frontalnih zuba / maksilarni zbir MD 6 frontalnih zuba x 100.

Dobijeni rezultati obrađeni su kompjuterski primenom odgovarajućih statističkih parametara: prosečna vrednost (\bar{X}), standardna devijacija (SD), koe-

ficijent varijacije (CV) i raspon minimalnih i maksimalnih vrednosti. Razlike između polova i između našeg uzorka i *Boltonovih standarda* testirane su t-testom. Nakon obavljenih istraživanja komparirali smo meziodistalni promer zuba desne i leve strane. Nije nađena statistički značajna razlika u veličini simetričnih zuba pa su u daljim statističkim analizama korišćene prosečne vrednosti između polulukova.

Rezultati*Meziodistalni promer gornjih zuba*

Prosečna vrednost meziodistalnog promera gornjih centralnih sekutića kod osoba muškog pola iznosi 8,74 mm a kod osoba ženskog pola 8,59 mm (**Tabela 1**). Postojeća razlika nije statistički značajna ($t=1,044$).

Tabela 1. Polne razlike meziodistalnog promera zuba u gornjoj vilici kod ispitanika sa I klasom

Table 1. Differences in mesiodistal width of the upper jaw teeth in men and women with I class

Zub Tooth	Pol/Sex	X	SD	n	Cv	Min	Max	t-test	p
I1	Muški Male	8,74	0,60	30	6,86	7,44	9,84	1,0438	0,3009
	Ženski Female	8,59	0,48	30	5,57	7,04	9,70		
I2	Muški Male	6,79	0,51	30	7,58	5,70	7,82	0,2459	0,8066
	Ženski Female	6,76	0,44	30	6,50	5,88	7,80		
C	Muški Male	7,97	0,37	30	4,65	7,14	8,86	3,1032	**0,0030
	Ženski Female	7,62	0,51	30	6,68	6,20	8,64		
P1	Muški- Male	6,93	0,50	30	7,18	6,08	7,94	1,1654	0,2486
	Ženski Female	6,79	0,47	30	6,89	5,91	7,97		
P2	Muški Male	6,76	0,56	30	8,23	5,66	7,96	0,0330	0,9738
	Ženski Female	6,77	0,37	30	5,53	5,98	7,62		
M1	Muški- Male	10,41	0,64	30	6,18	9,18	11,60	0,1161	0,9079
	Ženski Female	10,39	0,52	30	4,99	8,94	11,52		

Prosečna vrednost meziodistalnog promera gornjih lateralnih sekutića kod osoba muškog pola iznosi 6,79 mm a kod osoba ženskog pola 6,76 mm. Postojeća razlika nije statistički značajna ($t=0,246$).

Prosečna vrednost meziodistalnog promera gornjih očnjaka kod osoba muškog pola iznosi 7,97 mm a kod osoba ženskog pola 7,62 mm. Postojeća razlika je statistički značajna u korist osoba muškog pola ($t=3,103$; $p<0,001$).

Prosečna vrednost meziodistalnog promera gornjih prvih premolara kod osoba muškog pola iznosi 6,93 mm a kod osoba ženskog pola 6,79 mm. Postojeća razlika nije statistički značajna ($t=1,165$).

Prosečna vrednost meziodistalnog promera gornjih drugih premolara kod osoba muškog pola iznosi 6,7 mm a kod osoba ženskog pola 6,77 mm. Postojeća razlika nije statistički značajna (p=0,974).

Prosečna vrednost meziodistalnog promera gornjih prvih molara kod osoba muškog pola iznosi 10,41 mm a kod osoba ženskog pola 10,39 mm. Postojeća razlika nije statistički značajna (p=0,908).

Meziodistalni promer donjih zuba

Prosečna vrednost meziodistalnog promera donjih centralnih sekutića kod osoba muškog pola iznosi 5,56 mm, a kod osoba ženskog pola 5,48 mm (**Tabela 2**). Postojeća razlika nije statistički značajna (p=0,407).

Tabela 2. Polne razlike meziodistalnog promera zuba u donjoj vilici kod ispitanika sa I klasom

Table 2. Differences in meziodistal width of the lower jaw teeth in men and women with I class

zub Tooth	Pol/sex	X	SD	n	Cv	Min	Max	t-test	p
I1	Muški/Male	5,56	0,37	30	6,67	4,55	6,17	0,84	0,4069
	Ženski/Female	5,48	0,34	30	6,19	4,84	6,33		
I2	Muški/Male	6,07	0,39	30	6,44	5,22	7,03	0,75	0,4560
	Ženski/Female	5,99	0,41	30	6,76	5,13	6,76		
C	Muški/Male	7,02	0,37	30	5,34	6,26	7,93	4,21	***0,0001
	Ženski/Female	6,62	0,36	30	5,41	5,60	7,42		
P1	Muški/Male	7,03	0,52	30	7,40	5,96	7,78	0,08	0,9386
	Ženski/Female	7,02	0,41	30	5,86	6,16	7,81		
P2	Muški/Male	7,17	0,44	30	6,09	6,17	7,88	0,07	0,9419
	Ženski/Female	7,16	0,38	30	5,26	6,47	8,00		
M1	Muški/Male	10,83	0,58	30	5,40	9,35	11,63	2,13	*0,0375
	Ženski/Female	10,44	0,80	30	7,67	7,78	11,59		

Prosečna vrednost meziodistalnog promera donjih lateralnih sekutića kod osoba muškog pola iznosi 6,07 mm, a kod osoba ženskog pola 5,99 mm. Postojeća razlika nije statistički značajna (p=0,456).

Prosečna vrednost meziodistalnog promera donjih očajnika kod osoba muškog pola iznosi 7,02 mm a kod osoba ženskog pola 6,62 mm. Postojeća razlika je statistički značajna u korist osoba muškog pola (t=4,21; p<0,001).

Prosečna vrednost meziodistalnog promera donjih prvih premolara kod osoba muškog pola iznosi 7,03 mm, a kod osoba ženskog pola 7,02 mm. Postojeća razlika za prve premolare nije na nivou statističke značajnosti.

Prosečna vrednost meziodistalnog promera donjih drugih premolara kod osoba muškog pola iznosi 7,17 mm, a kod osoba ženskog pola 7,16 mm. Postojeća razlika nije statistički značajna (p= 0,942).

Prosečna vrednost meziodistalnog promera donjih prvih molara kod osoba muškog pola iznosi 10,83 mm a kod osoba ženskog pola 10,44 mm. Postojeća razlika je na granici statističke značajnosti (t=2,13).

Rezultati našeg ispitivanja pokazali su da vrednost prednjeg Boltonovog odnosa kod osoba muškog pola iznosi 79,06 sa standardnom devijacijom 3,09 (**Tabela 3**).

Vrednost prednjeg Bolton odnosa kod osoba ženskog pola iznosi 79,51 sa standardnom devijacijom 3,12.

Prosečne vrednosti prednjeg Bolton odnosa kod naših ispitanika kako muškog tako i ženskog pola značajno su veće od vrednosti Bolton standarda (77,20, standardna devijacija 1,65). Postojeća razlika je na nivou statističke značajnosti (t=3,616 za muški i 4,477 za ženski pol; p<0,001).

Tabela 3. Upoređenje vrednosti prednjeg Boltonovog indeksa sa našim nalazima kod osoba sa malokluzijom I klase

Table 3. Comparison of values of the Bolton anterior ratio with our findings in subjects having I class malocclusion

Pol/Sex	n	X	SD	CV	Min	Max	t-test	p
Naši								
Muški	rezultati	30	79,06	3,09	3,91	73,37	87,97	3,616 ***0,0005
Male	Our results							
	Bolton	55	77,20	1,65	2,14	74,50	80,40	
Naši								
Ženski	rezultati	30	79,51	3,12	3,93	73,56	89,88	4,477 ***0,0000
Female	Our results							
	Bolton	55	77,20	1,65	2,14	74,50	80,40	

Vrednost ukupnog Bolton odnosa kod osoba muškog pola iznosi 91,575 sa standardnom devijacijom 2,60 (**Tabela 4**). Vrednost ukupnog Bolton odnosa kod osoba ženskog pola iznosi 91,26 sa standardnom devijacijom 2,83.

Prosečne vrednosti ukupnog Bolton odnosa kod naših ispitanika oba pola ne razlikuju se statistički značajno od vrednosti Boltonovih standarda (91,30, standardna devijacija 1,91). Vrednost t-testa iznosi 0,544 za muški i 0,086 za ženski pol.

Prosečne vrednosti prednjeg Bolton odnosa ne pokazuju statistički značajne razlike između polova (t=0,569) (**Tabela 5a**).

Tabela 4. Upoređenje vrednosti ukupnog Bolton indeksa sa našim nalazima kod osoba sa malokluzijom I klase

Table 4. Comparison of values of the Bolton total ratio with our findings in subject having I class malocclusion

Pol/Sex	n	X	SD	CV	Min	Max	t-test	p
Muški	Naši rezultati	30	91,57	2,60	2,84	87,64	101,43	0,544 0,5878
Male	Our results							
	Bolton	55	91,30	1,91	2,09	87,50	95,80	
Ženski	Naši rezultati	30	91,26	2,83	3,10	86,33	98,08	0,086 0,9318
Female	Our results							
	Bolton	55	91,30	1,91	2,09	87,50	95,80	

Tabela 5a. Polne razlike vrednosti prednjeg Boltonovog indeksa kod osoba sa malokluzijom I klase

Table 5a. Differences in values of the Bolton anterior ratio in men and women having I class malocclusion

Pol/Sex	n	X	SD	Cv	Min	Max	t-test	p
Muški/Male	30	79,06	3,09	3,91	73,37	87,97	0,569	0,5717
Ženski/Female	30	79,51	3,12	3,93	73,56	89,88		

Prosečne vrednosti ukupnog Bolton odnosa pokazuju razlike između polova u korist osoba muškog pola ali bez statističke značajnosti (t=0,446) (**Tabela 5b**).

Tabela 5b. Polne razlike vrednosti ukupnog Bolton indeksa kod osoba sa malokluzijom I klase

Table 5b. Differences in values of the Bolton total ratio in men and women having I class malocclusion

Pol/Sex	n	X	SD	CV	Min	Max	t-test	p
Muški/Male	30	91,57	2,60	2,84	87,64	101,43		
Ženski/Female	30	91,26	2,83	3,10	86,33	98,08	0,446	0,6573

U opsegu od \pm SD nalazilo se tri četvrtine ispitanika, a u okviru \pm 2SD preko 90% ispitanika (**Tabela 6**).

Tabela 6. Broj ispitanika u okviru \pm SD i \pm 2SD kod osoba sa malokluzijom I klase

Table 6. The number of subjects having I class malocclusion with \pm SD and \pm 2SD

Prednji Bolton index Bolton anterior ratio	Ukupni Bolton index Bolton total ratio
X \pm SD	X \pm SD
76,20-82,37	87,72-94,36
X \pm 2SD	X \pm 2SD
73,11-85,46	84,40-97,68

Diskusija

Postojanje ravnoteže u veličini zuba gornje i donje vilice preduslov je za postizanje dobre okluzije.

Kao i mnogi drugi humani atributi i veličina zuba se nasleđuje [1–3]. Određeni autori pored nasledne komponente navode i spoljašnje uticaje lokalnih etioloških faktora [4,5].

Brojna ispitivanja pokazala su da osobe muškog pola imaju krupnije zube od osoba ženskog pola [6–12] a opisane su velike razlike u veličini zuba kod osoba različite etničke pripadnosti [6,11–18].

Osobe crne rase imaju veće zube nego osobe bele rase [14–16, 31], dok je kod osoba žute rase veličina zuba nešto manja nego kod pripadnika bele rase [10]. Kod određivanja odnosa veličine zuba gornje i donje vilice moraju se uzeti u obzir i etničke varijacije [6,31,32].

Kada je u pitanju veličina zuba kod različitih ortodontskih anomalija postoje podeljena mišljenja. Lavelle [6], Sperry i saradnici [19], Nie i Lin [21], Araujo i Souki [22] nalaze da osobe sa malokluzijom III klase imaju veće zube u donjoj vilici i da su prednji i ukupni Bolton odnos značajno veći kod osoba sa ovom ortodontskom anomalijom. Ispitivanja koja su sprovedeli Sperry i saradnici [19] i Ta Ta i saradnici [18] pokazuju da osobe sa malokluzijom II klase imaju krupnije zube u gornjoj vilici i smanjene vrednosti Bolton odnosa.

Nasuprot prethodnim istraživačima, objavljeni radovi Crosby i Alexander [24] kao i Alkofide i Hashim [26] ne pokazuju postojanje signifikantnih razlika za nesklad veličine zuba kod osoba sa različitim ortodontskim anomalijama.

Rezultati našeg ispitivanja sprovedenog na osobama sa malokluzijom I klase, pokazuju da osobe muškog pola imaju veće zube od osoba ženskog pola, što se poklapa sa brojnim istraživanjima prethodnih ispitiivača [6,7–13,40,41]. Najizraženije razlike pokazuju gornji i

donji ocnjaci ($p < 0,001$) kao i prvi molari, naročito donji prvi molari. Do ovakvih rezultata, da su naizraženije polne razlike upravo kod ovih zuba, došli su u svojim istraživanjima i Doris [4], Adeymita [9] i Bishara [31].

Analiza nesklada veličine zuba gornje i donje vilice predstavljena prednjim Bolton odnosom pokazala je da su prosečne vrednosti slične kod naših ispitanika oba pola (79,06 za muški, odnosno 79,51 za ženski pol) te da shodno tome ne postoji izražen polni dimorfizam. Analiza nesklada veličine zuba gornje i donje vilice predstavljena ukupnim Bolton odnosom pokazala je takođe da su prosečne vrednosti slične kod naših ispitanika oba pola (91,57 za muški odnosno 91,26 za ženski pol), što ukazuje da nema značajnih polnih razlika.

Rezultati našeg ispitivanja poklapaju se sa nalazima prethodnih ispitiivača koji takođe ne nalaze polne razlike u vrednostima Bolton odnosa [11,14,24,33–36], mada ima i drugačijih rezultata [16].

Prosečna vrednost prednjeg Bolton odnosa dobijena našim ispitivanjem kako za muški tako i za ženski pol, značajno je veća od vrednosti koja je data originalnim istraživanjem autora i poklapa se sa rezultatima Santorio [17], Heusdens [37], Alkofide [26], Binder [38]. Dobijene razlike mogu se objasniti etničkim karakteristikama [6,11,14–18] i postojanjem velike varijabilnosti morfologije a pre svega širine gornjih sekutica [21,37,39] koji direktno utiču na vrednosti prednjeg Bolton odnosa.

Prosečne vrednosti ukupnog Bolton odnosa kod naših ispitanika osoba oba pola ne pokazuju razlike u odnosu na vrednosti dobijene u originalnom istraživanju ovog autora, što se poklapa sa nalazima drugih autora [17,37,26].

Rezultati dobijeni ovi ispitivanjem pokazuju veliku disperziju od niskih do visokih vrednosti oba Bolton odnosa u poređenju sa Bolton normama.

Značajno je napomenuti da se u opsegu od \pm SD nalazilo oko tri četvrtine ispitanika, a u okviru \pm 2SD preko 90% ispitanika.

Freeman i saradnici [39] u epidemiološkoj studiji sprovedenoj na velikom broju potencijalnih ortodontskih pacijenata pokazali su da kod blizu trećine ispitivanih osoba dobijene vrednosti pokazuju odstupanja veća od dve standardne devijacije u odnosu na Boltonove standarde. Crosby i Alexander [24] takođe u svom radu prikazuju slično odstupanje u odnosu na postojeće vrednosti. Ovakvi rezultati jesu posledica različitosti ispitivanog uzorka jer su originalne Boltonove norme izračunate na osnovu ispitivanja 55 osoba sa osobinama odlične okluzije pri čemu nam podaci o broju ispitanika muškog i ženskog pola kao i etnička pripadnost osoba iz ovog ispitivanja nisu poznati.

Zaključak

Na osnovu dobijenih rezultata mogu se izvesti sledeći zaključci:

- Osobe muškog pola sa malokluzijom I klase odlikuju se krupnijim zubima od osoba ženskog pola, pri čemu je najizraženija razlika u veličini gornjih i donjih ocnjaka kao i donjih prvih molara;

- Prosečne vrednosti *prednjeg Bolton odnosa* ne pokazuju statistički značajne razlike između polova;
- Prosečne vrednosti *ukupnog Bolton odnosa* ne pokazuju statistički značajne razlike između polova;
- Prosečne vrednosti *prednjeg Bolton odnosa* kod osoba oba pola statistički su značajno veće od vrednosti Boltonovih standardnih vrednosti;

- Prosečne vrednosti *ukupnog Bolton odnosa* kod osoba oba pola bliske su vrednostima *Bolton standardnih vrednosti*.

Poznavanje intermaksilarnih odnosa veličine zuba je od posebnog značaja za dijagnostiku u ortodonciji jer daje dobru mogućnost predviđanja ishoda ortodontske terapije sprovedene kod osoba kod kojih je prisutan nesklad u veličini zuba gornje i donje vilice.

Literatura

1. Osborne RH, Horowitz SL, DeGeorge FV. Genetic variation in tooth dimensions: a twin study of permanent anterior teeth. *Am J Hum Genet* 1959;30:350-356.
2. Kolakowski D, Bailit HL. A differential environmental effect on human anterior tooth size. *Am J Phys Anthropol* 1981;54:377-81.
3. Baydas B, Oktay H, Metin Dagsuyu I. The effect of heritability on Bolton tooth-size discrepancy. *Eur J Orthod* 2005;27:98-102.
4. Doris JM, Bernard BW, Kuflinec MM, Stom D. A biometric study of tooth size and dental crowding. *Am J Orthod* 1981;79:326-36.
5. Stewart RE, Prescott GH. Oral facial genetics. St Louis, Mo: Mosby Company; 1979:105-123.
6. Lavelle CLB. Maxillary and mandibular tooth size in different racial groups and in different occlusion categories. *Am J Orthod* 1972;6:29-37.
7. Potter RH. Univariate versus multivariate differences in tooth size according to sex. *J Dent Res* 1972;51:716-22.
8. Arja BS, Savara BS, Thomas D, et al. Relation of sex and occlusion to mesiodistal tooth size. *Am J Orthod* 1974;66:479-8.
9. Adeyemita TA, Isiekwe MC. Mesio-distal crown dimension of permanent teeth in a Nigerian population. *Afr J Med Med Sci* 2003;32:23-5.
10. Lew KK, Keng SB. Anterior crown dimensions and relationship in an ethnic Chinese population with normal occlusions. *Aust Orthod J* 1991;12:105-9.
11. Bernabe E, Flores-Mir C. Dental morphology and crowding, a multivariate approach. *The Angle Orthod* 2006;76 :20-25.
12. Schwartz GT, Dean MC. Sexual dimorphism in modern human permanent teeth. *Am J Phys Anthropol* 2005;28.
13. Franklin A, Harris EF. Bolton tooth size discrepancies in African American orthodontic patients. AADR 87th General session and exhibition, 2009, 3357 Miami, Florida: International Association for dental Research; 2009. 3357
14. Richardson ER, Malhotra SK. Mesiodistal crown dimension of the permanent dentition of American Negroes. *Am J Orthod* 1975;68:157-164.
15. Merz ML, Isaacson RJ, Germane N, Rubenstein LK. Tooth diameters and arch perimeters in a black and white population. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1991;100:53-8.
16. Smith SS, Buschang PH, Watanabe E. Interarch tooth size relationships of 3 population: „does Bolton's analysis apply?" *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2000;117:169-74.
17. Santoro M, Ayoub ME, Pardi VA, Cangialosi TJ. Mesio-distal crown dimensions and tooth size discrepancies of the permanent dentition of Dominican Americans. *Angle Orthod* 2000;70:303-7.
18. Ta TA, Ling JYK, Hagg U. Tooth size discrepancies among different occlusion groups of southern Chinese children. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2001;120:556-558.
19. Sperry TP, Worms FW, Isaacson RJ, et al. Tooth size discrepancy in mandibular prognathism. *Am J Orthod* 1977;72:183-90.
20. Sassouni V. A classification of skeletal facial types. *Am J Orthod* 1969;55:109-123.
21. Nie Q, Lin J. Comparison of intermaxillary tooth size discrepancies among different malocclusion groups. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1999;116:539-44.
22. Araujo E, Souki M. Bolton anterior tooth size discrepancies among different malocclusion groups. *Angle Orthod* 2002 ;73:307-313.
23. Strujić M, Anić-Milošević S, Meštović S, Šlaj M. Tooth size discrepancies in orthodontic patients among different malocclusion groups. *Eur J Orthod* 2009;31:584-589.
24. Crosby DR, Alexander CG. The occurrence of tooth size discrepancies among different malocclusion groups. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1989;95:457-461
25. Laino A, Quaremba G, Paduano S, Stanzione S. Prevalence of tooth-size discrepancy among different malocclusion groups. *Prog Orthod* 2003;4:37-44.
26. Alkofide E, Hashim H. Intermaxillary tooth size discrepancies among different malocclusion classes: a comparative study. *J Clin Pediatr Dent* 2002;26:383-387.
27. Neff CW. Tailored occlusion with the anterior coefficient. *Am J Orthod* 1949;35:309-313.
28. Lundström A. Intermaxillary tooth width ratio and tooth alignment and occlusion. *Acta Odontol Scand* 1954;12:265-292.
29. Gilpatric WH. Arch predetermination: is it practical? *J Am Dent Assoc* 1923;10:553-572.
30. Bolton W. The clinical application of a tooth size analysis. *Am J Orthod* 1962;7:504-29.
31. Bishara SE, Jakobsen JR, Abdallah EM, Garcia AF. Comparisons of mesiodistal and buccolingual crown dimensions of the permanent teeth in three populations from Egypt, Mexico and the United States. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1989;96:416-22.
32. Nourallah WA, Splieth H.C, Schwahn C, Khurdaji M. Standardizing interarch tooth size harmony in a Syrian population. *Angle Orthod* 2004;75:790-93.
33. Redahan S, Lagerstrom L. Orthodontic treatment outcome: the relationship between anterior dental relation and anterior interarch tooth size discrepancy. *J Orthod* 2003;30:237-44.
34. Al'Moammar K, McDonald F. Tooth size discrepancy analysis among different malocclusion groups in Causasian population. 6th International orthodontic congress: abstract book; Paris 10-14 Sept. 2005. Paris: World Federation of Orthodontists; 2005.

35. Basaran G, Sele M, Hamamci O, Akku Z. Intermaxillary Bolton tooth size discrepancies among different malocclusion groups. *The Angle Orthod* 2006;76:26-30.

36. Al Tamimi T, Hashim H. Bolton tooth size ratio revisited. *World J Orthod* 2005; 6: 289-295.

37. Heusdens M, Dermaut L, Verbeeck R. The effect of tooth size discrepancy on occlusion: An experimental study. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2000;117:184-91.

38. Binder RE, Cohen SM. Clinical evaluation of tooth size discrepancies. *J Clin Orthod* 1998;32:544-6.

39. Freeman JE, Maskeroni AJ, Lorton L. Frequency of Bolton tooth size discrepancies among orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1996;110:24-7.

40. Tijanić Lj, Janošević M. Meziodistalni promjer stalnih zuba kod osoba sa normalnom okluzijom i teskobom. *Acta Stomatol Naissi* 1991;16:69-79.

41. Filipović G, Janošević M. Analiza međuviličnih odnosa veličine stalnih zuba kod osoba sa malokluzijom I klase. XLV Kongres Antropološkog društva Jugoslavije sa međunarodnim učešćem; zbornik radova; maj 25-29;2002. Bar: Atropološko društvo Jugoslavije; 2006.

Summary

Introduction

A certain ratio of maxillary to mandibular tooth size is very important for the proper occlusion formation. In regular occlusion, the teeth must be proportional to size. A discrepancy in tooth size between the mandibular and maxillary arch is usually the cause of disharmonious occlusion ratios. One of the most widespread methods in determining of discrepancy in tooth size between the upper and lower jaw is the Bolton analysis of mesiodistal width of permanent teeth.

Material and methods

The subjects of both sexes with the permanent dentition and occlusive ratio of Angle Class I classification had had the precise impressions taken on the basis of which the study models were obtained. 60 patients were selected for this investigation (30 males and 30 females) according to the following criteria: the presence of completely erupted teeth of permanent dentition from the first molar on one side to the first molar on the other side of the dental string; good quality of the study models; the absence of mesiodistal and occlusive abrasion, caries lesions, Class II fillings; the absence of prosthetic or composite restoration; the absence of anomalies in regard to shapes, structures and tooth development.

Key words: Dentition, Permanent; Malocclusion, Angle Class I; Malocclusion; Dental Models; Odontometry; Sex Characteristics

Rad primljen 17. IV 2007.

Prihvaćen za štampu 14. V 2007.

BIBLID.0025-8105.(2010):LXIII:5-6:343-348.

We measured the mesiodistal width of each tooth from the first molar on one side to the first molar on the other side, from the mesial contact point to the distal contact point with the greatest interproximal distance.

Results

The obtained results for mesiodistal tooth width of the right and left side do not show statistically significant differences. The mean values of the Bolton anterior ratio showed neither the sexual dimorphism nor did the mean values of the Bolton total ratio show any differences in sexes. The mean values of the Bolton anterior ratio in our examinees of both sexes are significantly higher compared to the values of Bolton norms. The mean values of the Bolton total ratios in our examinees of both sexes were not statistically different compared to the values of Bolton norms.

Conclusion

Determining of intermaxillary ratios is an important diagnostic and prognostic value in orthodonty since it offers a possibility to predict the outcome of orthodontic therapy applied on persons with tooth size discrepancy related to the upper and lower jaw.

Medicinski fakultet Kragujevac,
Katedra za farmakologiju i toksikologiju¹
Klinički centar Kragujevac
Klinika za neurologiju²

Originalni naučni rad
Original study
UDK 615.853-085:615.213.015
DOI: 10.2298/MPNS1006349J

FARMAKOKINETIČKO MODELOVANJE VALPROATA KOD PACIJENATA SA EPILEPSIJOM

PHARMACOKINETIC MODELLING OF VALPROATE IN EPILEPTIC PATIENTS

Mihajlo B. JAKOVLJEVIĆ¹, Slobodan M. JANKOVIĆ¹, Natalija TODOROVIĆ²,

Jasmina R. MILOVANOVIĆ¹ i Snežana JANKOVIĆ¹

Sažetak – Cilj naše studije bio je da razvije i primeni populacioni farmakokinetički model za procenu individualnog klirensa valproata kod dece i mladih osoba obolelih od epilepsije. Za analizu smo koristili 52 ravnotežne koncentracije valproata prikupljene od 26 pacijenata sa epilepsijom u našoj klinici tokom rutinske kliničke prakse. U ispitivanoj populaciji srednja vrednost starosti naših pacijenata iznosila je 19,92 godine, a telesne mase 57,12 kg. Za izgradnju populacionog modela klirensa valproata i procenu uticaja različitih kovarijanti koristili smo NONMEM softver sa odgovarajućom subrutinom. Procena prediktivnih sposobnosti dobijenog farmakokinetičkog modela izvršena je na validacionom setu koji se sastojao od 20 pacijenata sa epilepsijom (samo jedan uzorak krvi po pacijentu). Tipična srednja vrednost klirensa valproata procenjena baznim modelom u našoj populaciji iznosila je 0,377 l/h. Od ukupno pet ispitivanih kovarijanti (telesna masa, starost, ukupna dnevna doza, pol i politerapija) samo je starost, odnosno godine pacijenata ispoljena kao značajna determinanta klirensa valproata. Dobijeni konačni regresioni model za klirens valproata može se opisati sledećom jednačinom: $CL (l/h) = 0.223 + 0.00819 * GOD$. Izvedeni farmakokinetički model opisuje klirens valproata u odnosu na godine pacijenata u ispitivanoj populaciji. Nadamo se da će ovi rezultati biti od pomoći radi postizanja bolje kontrole napada kod mladih pacijenata sa epilepsijom u srpskoj populaciji.

Ključne reči: Valproat; Farmakokinetika; Epilepsija; Dete; Adolescent; Softver; Klirens

Uvod

Većina kliničkih lekara smatra da je valproat (VPA) najefikasniji antikonvulzivni lek. Valproat je efikasan u lečenju i generalizovanih i parcijalnih napada kod dece i odraslih [1]. Posebno je važan u lečenju apsansa, miokloničkih i toničko-kloničkih napada. Takođe, u formi intravenskog rastvora koristi se za tretiranje statusa epileptikusa [2]. Usled svog veoma širokog spektra dejstva, valproat se često koristi u lečenju epilepsije u kliničkoj praksi u svetu.

Za oralnu upotrebu na našem tržištu, valproat se nalazi u formi konvencionalnih tableta, sporooslobađajućih formulacija, rastvora i kapsula. Njegova resorpcija zavisi od primenjene farmaceutske formulacije. VPA se brzo i potpuno apsorbuje iz tankog creva, a biološka raspoloživost iznosi od 96% do 100% [3]. Veživanje ovog leka za proteine plazme je izraženo, tako da slobodna frakcija obično iznosi između 5-10% pri ukupnoj plazma koncentraciji od 50 µg/ml. Takođe, poznato je da se valproat ekstenzivno metaboliše u jetri, uglavnom procesom glukuronidacije, formirajući veći broj različitih metabolita koji se izlučuju urinom. Poluzivot valproata obično iznosi od 5 do 20 časova [4], dok istovremena terapija drugim antikonvulzivnim lekovima (karbamazepin, fenobarbiton) može da dovede do indukcije hepatičkih mikrozomalnih enzima i skraćivanja njegovog poluzivota [5].

Terapijski raspon koncentracije valproata je 50-100 µg/ml [6]. Usled svoje visoke interindividualne varijabilnosti u odgovoru serumskih nivoa valproata, terapijski monitoring valproata (TDM) je sastavni deo

rutinske kliničke brige o pacijentima [7,8]. Međutim, TDM je često nedovoljan i ova činjenica je posebno važna kod specifičnih populacija kao što su dečja, adolescentska, populacija starijih pacijenata ili kod posebno senzitivnih pacijenata koji imaju visoku incidenciju pojave neželjenih delovanja, kao i kod populacija pacijenata sa rezistentnim oblicima epilepsije [9].

Razvoj populacione farmakokinetičke analize omogućio nam je bolje razumevanje farmakokinetičke interindividualne varijabilnosti valproata. Osnovna prednost ove analize je upotreba retkih podataka koji se mogu dobiti tokom rutinske kliničke prakse koja se sprovodi na našim klinikama [10].

Cilj naše studije bio je da proceni uticaj telesne mase, starosti, pola, ukupne dnevne doze VPA i politerapije na klirens valproata u populaciji pacijenata sa epilepsijom. Podaci su analizirani upotrebom NONMEM softvera.

Materijal i metode

Pacijenti

Naša studija je izvedena u okviru TDM programa koji se kontinuirano sprovodi na Pedijatrijskoj i na Klinici za neurologiju Kliničkog centra u Kragujevcu, u periodu između septembra 2006. i januara 2007. godine. Za analizu smo koristili 52 ravnotežne serumske koncentracije koje smo prikupili od 26 pacijenata srpske nacionalnosti sa epilepsijom. Njihova srednja vrednost telesne mase iznosila je 57,12 kg dok je srednja vrednost godina bila 19,92. Izvođenje studije odobrio je Etički komitet Kliničkog centra u Kragujevcu.

Skraćenice

VPA	– valproat
TDM	– terapijski monitoring valproata
TM	– telesna masa
Tmax	– vreme potrebno za dostizanje pik koncentracije
GOD	– starost
F	– apsolutna bioraspoloživost
PFK	– populacioni farmakokinetički model
MOF	– minimum objektivne funkcije
WRES	– korigovana razlika
CL	– klirens
SPG	– srednja prediktivna greška
SKPG	– srednja kvadratna prediktivna greška
KSKGP	– koren srednje kvadratne prediktivne greške
CBZ	– karbamazepin
PB	– fenobarbiton

Koristili smo podatke za analizu isključivo od pacijenata kod kojih je valproat primenjen oralno u formi konvencionalnih tableta (*Eftil*[®]), dva puta dnevno. Od svakog pacijenta uzete su dve serumske koncentracije – u vremenu kraja doznog intervala (minimalna koncentracija) i u periodu kada je procenjeno da je dostignuta maksimalna koncentracija leka (pik koncentracija). Vreme potrebno za dostizanje pik koncentracije (T_{max}) zavisi od upotrebljene formulacije leka. Tako, za konvencionalne tablete T_{max} se dostiže 1-2 časa nakon uzimanja leka. Upravo iz ovih razloga, svi pacijenti koristili su isključivo konvencionalne tablete VPA, a vreme uzimanja serumskih uzoraka bilo je posle 2 časa (pik koncentracija) i posle 12 časova (minimalna koncentracija) od uzimanja leka.

Pacijenti uključeni u studiju imali su normalne funkcije jetre i bubrega. Istovremenu terapiju drugim lekom primao je samo manji broj pacijenata, koju im je propisao ordinirajući lekar – neurolog. Komplijansa je bila procenjena na osnovu intervjua sa pacijentima i njihovim roditeljima, ali i na osnovu podataka koje smo prikupili od njihovih kliničkih lekara.

Od svakog pacijenta bili su zabeleženi sledeći demografski i medikacioni podaci: telesna masa (TM), starost (GOD), pol, ukupna dnevna doza VPA, koadministracija sa drugim lekom, režim doziranja, vreme proteklo od poslednjeg unosa leka kao i vrednosti njihovih izmerenih serumskih koncentracija. Svi ovi podaci, njihove srednje vrednosti i standardne devijacije prikazani su u **Tabeli 1**.

Analiza leka

Od pacijenata je uzimano oko 5 ml krvi venepunkcijom, a zatim je centrifugiranjem na 3 000 obrtaja/minuti izdvojen serum koji je korišćen za ispitivanje. Prikupljeni serumski uzorci čuvani su na -20 C⁰ do analize. Merenje koncentracije VPA vršeno je upotrebom fluorescentne imunoenzimske tehnike u Farmakološkoj laboratoriji Medicinskog fakulteta u Kragujevcu (*TDx Analyser; Abbot Laboratories Co; USA*).

Farmakokinetička analiza

Razvijanje populacionog farmakokinetičkog modela za klirens VPA izvršeno je upotrebom NONMEM softverskog paketa uz selekciju ADVAN 1 subrutine

Tabela 1. Demografski i medikacioni podaci pacijenata uključenih u populacionu analizu i validacioni set

Table 1. Demographic and medication data for patients included in population analysis and validation set

Parametar <i>Parameter</i>	Indeks set ± SD (raspon) <i>Index set ± SD (range)</i>	Validacioni set ± SD (raspon) <i>Index set ± SD (range)</i>
Broj pacijenata <i>No of patients</i>	26	20
Broj opservacija <i>No of observations</i>	52	20
Pol (muški/ženski) <i>Sex(male/female)</i>	11/15	4/16
TM (kg)/BM (kg)	57,12 ± 16,61 (25-87)	55,70 ± 14,08 (30-74)
Starost (godine) <i>Age (years)</i>	19,92 ± 8,28 (8-36)	21,60 ± 16,45 (8-58)
VPA doza (mg/dan) <i>VPA dose (mg/day)</i>	1104,81 ± 260,96 (600-1500)	1000 ± 292,45 (500-1500)
VPA serumska koncentracija (µg/ml) <i>VPA serum concentration (µg/ml)</i>	92,79 ± 29,42 (32,09-150,65)	71,92 ± 15,43 (41,20-104,50)
VPA monoterapija <i>VPA monotherapy</i>	18/26	13/20
VPA politerapija <i>VPA polytherapy</i>	8/26	7/20
- plus karbamazepin	2/8	
- plus fenobarbiton	3/8	
- plus lamotrigin	1/8	
- plus klobazam	1/8	
- plus diazepam	1/8	

Podaci su izraženi kao srednje vrednosti sa ± standardnom devijacijom (SD) (raspon).

The data are expressed as mean values with ± standard deviation (SD) (range).

(*version 5, level 1.1, double precision*) [11]. Ona podrazumeva primenu modela sa jednim odeljkom bez apsorpcije. Kako je kod svih pacijenata bilo uspostavljeno ravnotežno stanje serumске koncentracije (najmanje jedan mesec su bili na tekućoj terapiji), konstanta apsorpcije nije bila značajna za potrebe ove analize. Apsolutna bioraspoloživost (F) se nije procenjivala već je bila uključena u termin klirensa (oralni klirens leka) zato što je lek ordiniran oralno u formi konvencionalnih tableta.

Razvoj populacionog farmakokinetičkog modela (PFK) za klirens valproata je kompleksan proces. Prvi korak ove analize bilo je dobijanje baznog, strukturalnog modela (bez ispitivanja uticaja kovarijanti) za klirens VPA upotrebom odgovarajuće subrutine iz PREDPP biblioteke NONMEM-a. Na taj način, analizom unetih podataka dobija se tipična, srednja vrednost klirensa valproata u ispitivanoj populaciji.

Sledeći korak je izgradnja modela i sastoji se od uključivanja kovarijanti u bazni model procesom unazadne delecije. Uticaj svake kovarijante na klirens valproata, telesne mase, starosti, ukupne dnevne doze VPA, komedikacije sa drugim lekovima i pola, ispitan je na linearan i nelinearan način. Kao rezultat ovog složenog procesa dobija se veći broj regresivnih modela. Vrednost minimuma objektivne funkcije (MOF) korišćena je za procenu validnosti između dobijenih modela. Pošto je MOF definisana kao negativni dvostruki logaritam verovatnoće (*-2loglikelihood*), redukcija od 3,841 ($\chi^2 = 3,841$ za $p < 0,05$) je

bilo neophodna za svaku ispitivanu kovarijantu [12]. Samo one kovarijante koje su u potpunosti ispunile ovaj statistički zahtev bile su procenjene kao značajne. Nakon toga, sledio je proces istovremenog uključivanja svih statistički značajnih kovarijanti koji je doveo do formiranja punog modela.

Za dobijanje konačnog modela za klirens valproata, izvršen je proces unazadne delecije svake od ovih kovarijanti iz punog modela. U ovom procesu bilo je potrebno zadovoljiti znatno strožije statističke kriterijume (razlika u MOF više od 6,6 za $p < 0,01$, $df=1$), da bi se dobile kovarijante konačnog modela. Samo kovarijante koje su ovo ispunile zadržane su iz punog modela i formirale su konačan farmakokinetički model klirensa ispitivanog leka.

Pored navedenog složenog procesa izgradnje konačnog modela za klirens VPA, neophodno je bilo zadovoljiti i druge dodatne kriterijume svake PFK analize: redukcija u interindividualnoj i intraindividualnoj (rezidualnoj) varijabilnosti, poboljšanje distribucije podataka predstavljenih na grafikonima koji pokazuju odnos između predviđenih i izmerenih koncentracija leka kao i između vrednosti korigovane razlike (WRES) nasuprot predviđenim koncentracijama leka od baznog do konačnog modela.

Procena interindividualne varijabilnosti u klirensu i rezidualne greške u koncentraciji (intraindividualna varijabilnost) ispitivana je eksponencijalnim i aditivnim modelom greške.

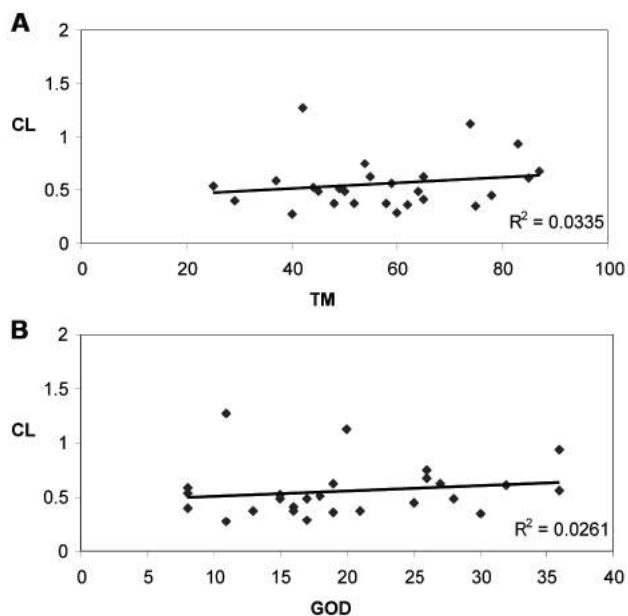
Validacija

U ovoj poslednjoj fazi PFK analize validacioni set podataka je korišćen za procenu prediktivnih performansi konačnog farmakokinetičkog modela za klirens VPA. Naš validacioni set sastojao se od podataka prikupljenih od 20 pacijenata sa epilepsijom iz Kliničkog centra u Kragujevcu koji nisu bili uključeni u proces izgradnje farmakokinetičkog modela. Od svakog pacijenta uzet je samo jedan uzorak krvi, od kojih je 9 bilo u procenjenoj pik koncentraciji a preostalih 11 u vremenu kraja doznog intervala. Takođe, kod svih pacijenata VPA je ordiniran isključivo u formi konvencionalnih tableta. Njihovi demografski i medikacioni podaci prikazani su u **Tabeli 1** gde je srednja vrednost starosti iznosila 21,6 godina, a srednja telesna masa 55,7 kilograma. Predikcione greške su izračunate za procenu biasa i preciznosti našeg dobijenog konačnog modela po sugestijama Šajnera i Bela [13].

Rezultati

U preliminarnoj analizi, prvo smo izračunali relativni klirens valproata a zatim smo ispitivali postojanje linearne zavisnosti između klirensa VPA i telesne mase i starosti pacijenata. Rezultati ove analize i njihovi koeficijenti regresije su prikazani na **Grafikonu 1**.

U daljem postupku, analiza je vršena upotrebom odgovarajuće subrutine iz NONMEM programskog paketa. Za bazni model u kome nije ispitivan uticaj kovarijanti dobijena je tipična srednja vrednost klirensa



Grafikon 1. Odnos između izračunatih vrednosti klirensa (CL: l/h) i telesne mase pacijenata (kg) (A) i starosti pacijenata (godine) (B).

Graph 1. Relationship between calculated values of clearance (CL: l/h) and total body weight of patients (kg) (A) and patient's age (years) (B).

od 0,377 l/h za ispitivanu populaciju, dok je vrednost MOF iznosila 441,626.

Rezultati ispitivanja interindividualne varijabilnosti klirensa i intraindividualne varijabilnosti pokazali su da je eksponencijalni model greške za obe varijabilnosti bio znatno superiorniji od aditivnog modela. Interindividualna varijabilnost u klirensu iznosila je 16%, a rezidualna intrapacijentska varijabilnost 39,5%.

U procesu izgradnje modela, svaka kovarijanta je dodavana unazadnom delecijom u bazni model. Takođe sve pomenute kovarijante su ispitivane na linearan i nelinearan način, što je rezultovalo u dobijanju mnogih univarijantnih regresionih modela. Najznačajniji modeli, njihove vrednosti MOF, kao i razlike u MOF u poređenju sa baznim modelom, prikazani su u **Tabeli 2**. Može se videti da su samo dve (telesna masa i starost) od ukupno 5 ispitivanih kovarijanti zadovoljile statističke zahteve i bile uključene u pun model. Obe kovarijante pokazale su da je njihova veza sa klirensom mnogo bolja od nelinearne zavisnosti što je vodilo statistički značajnoj redukciji u minimumu objektivne funkcije. Preostale kovarijante (ukupna dnevna doza, pol i konkomitantna terapija sa drugim lekovima) bile su eliminisane u ovom procesu. Zabeležena vrednost MOF u dobijenom punom modelu iznosila je 428,448.

Konačni farmakokinetički model za klirens valproata dobijen je procesom unazadnog izbacivanja ovih kovarijanti iz punog modela. U ovom postupku, samo je starost pacijenata zadovoljila neophodne statističke zahteve dok se telesna masa nije uzela u obzir. Usled ovoga, može se reći da su godine pacijenata jedina značajna determinanta koja je ispoljila svoj

uticaj na klirens valproata. Vrednosti MOF ovih redukcionijskih modela prikazane su u **Tabeli 3**.

Konačni model koji opisuje vrednost populacionog klirensa u terminu specifičnih karakteristika pacijenata može se predstaviti sledećom jednačinom:

$$CL (l/h) = 0,223 + 0,00819 * GOD$$

Vrednosti procenjenih parametara konačnog modela prikazani su u **Tabeli 3**. Zabeležena vrednost MOF dobijenog konačnog farmakokinetičkog modela za klirens VPA je 428,445. Interindividualna varijacija

Tabela 2. Vrednosti MOF u baznom modelu, univarijantnim modelima i punom modelu.

Table 2. The value of MOF in base model, univariate models and full model.

Modeli klirensa	MOF	Razlika u MOF	p-vrednost**	Zaključak
<i>Clirens model</i>			<i>p-value**</i>	<i>Conclusion</i>
Bazni model				
<i>Base model</i>				
CL = Θ_1 * EXP(ETA(1))	441,626			
Univarijantni modeli				
<i>Univariate models</i>				
CL = Θ_1 * EXP(ETA(1))				
+ Θ_3 * TM	432,713	8,913	<0,05	DA/YES
CL = Θ_1 * EXP(ETA(1))				
+ Θ_4 * GOD	428,445	13,181	<0,05	DA/YES
CL = Θ_1 * EXP(ETA(1))				
+ Θ_5 * PT	475,325	-33,699	>0,05	NZ ‡
CL = Θ_1 * EXP(ETA(1))				
+ Θ_6 * POL	443,474	-1,848	>0,05	NZ ‡
CL = Θ_1 * EXP(ETA(1))				
+ Θ_7 * DOZA	524,862	-83,236	>0,05	NZ ‡
Pun model/Full model				
CL = Θ_1 * EXP(ETA(1)) + Θ_3 * TM + Θ_4 * GOD		428,448		

**p-vrednost: statistička značajnost za MOF razliku između baznog i testiranih modela; NZ ‡: Nije značajno; CL: klirens (l/h); Θ_i : tipična vrednost CL; ETA (1): interindividualna varijabilnost CL; Θ_3 do Θ_7 : parametri kovarijantnih efekata; TM: telesna masa (kg); GOD: starost pacijenta (godine); DOZA: ukupna dnevna doza VPA (mg/dan); PT: komedikacija (sa CBZ, PB, LTG, Klobazepam i Dijazepam), ima vrednost 1 ako pacijent prima politerapiju i 0 ako ne prima; POL: ima vrednost 1 za muškarce i 0 za žene.

**p-value: statistical significance for MOF difference between the base model and tested ones; NZ ‡: non significant; CL: clearance (l/h); Θ_i : typical value of clearance; ETA (1): interindividual variability of clearance; Θ_3 - Θ_7 : parameters of covariate effects; TM: body mass (kg); GOD: age (years); DOZA: total daily dose of VPA (mg/day); PT: comedication (with CBZ, PB, LTG, klobazepam and diazepam) – 1 if patient takes politherapy, 0 if patient doesn't take politherapy; POL: gender – 1 male, 0 female

Tabela 3. Procene parametara za konačni model.

Table 3. Parameter estimates for the final model.

Parametri modela	Procenjena vrednost	Standardna greška	95% interval poverenja
<i>Parameters</i>	<i>Estimated value</i>	<i>Standard error</i>	<i>95% interval of trust</i>
Klirens (l/h) = Θ_1 Clearance	0,223	0,0212	0,1814 – 0,2646
Efekat GOD + Θ_4 * GOD	0,00819	0,00257	0,00315 – 0,01323
Interindividualna varijansa CL - ω^2_{CL}	0,0445	0,0865	0 – 0,2135
Inter individual variance			
Varijansa rezidualne greške - σ^2_{CL}	0,130	0,0354	0,0606 – 0,1994
Variance residual errors			

Tabela 4. Prediktivne greške finalnog modela izračunate iz validacionog seta

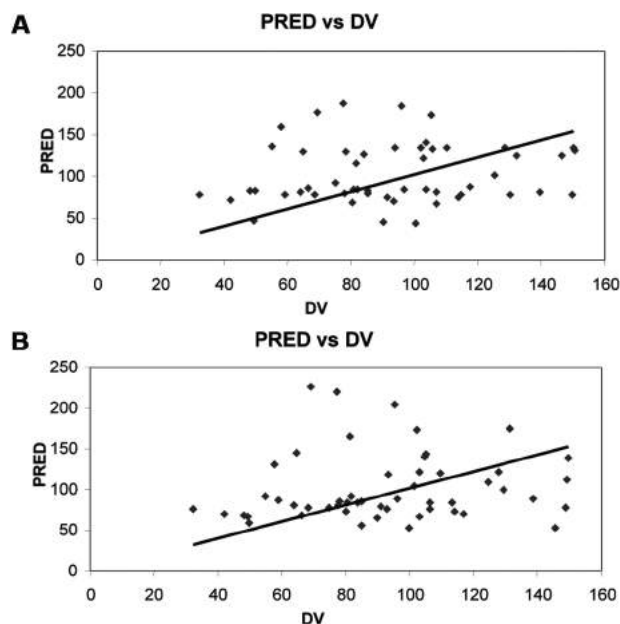
Table 4. Predictable errors of the final model calculated from the validation set

Greška	Bazni model	Konačni model
<i>Error</i>	<i>Base model</i>	<i>Final model</i>
Srednja prediktivna greška (SPG)	5,81 (-2,35 – 13,96)	3,62 (-3,52 – 10,75)
<i>Mean predicted error</i>		
Srednja kvadratna prediktivna greška (SKPG)/Mean square predicted error	361,87 (115,65 – 540,69)	264,61 (151,17 – 351,91)
Koren srednje kvadratne prediktivne greške (KSKPG)	19,02 (10,75 – 23,25)	16,27 (12,30 – 18,76)
<i>Root of the mean square predicted error</i>		

bilnost iznosila je 21%, dok je intraindividualna varijabilnost iznosila 36%.

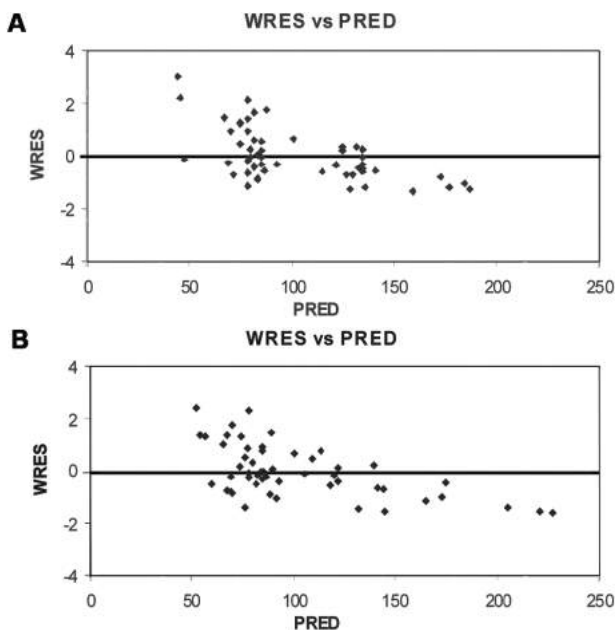
Bolja distribucija podataka u konačnom u odnosu na bazni model može se videti na **Grafikonu 2** koji pokazuje odnos između predviđenih i izmerenih serumskih koncentracija VPA. Takođe, na **Grafikonu 3a**, koji pokazuje odnos rezidualne razlike nasuprot predviđenim koncentracijama VPA, u konačnom modelu može se videti da je većina tačaka bolje raspoređena oko nule u odnosu na bazni model.

Procena prediktivnih performansi konačnog modela za klirens valproata izvršena je na validacionom setu podataka. Poboľšanje distribucije podataka između baznog i konačnog modela za ispitivani validacioni set



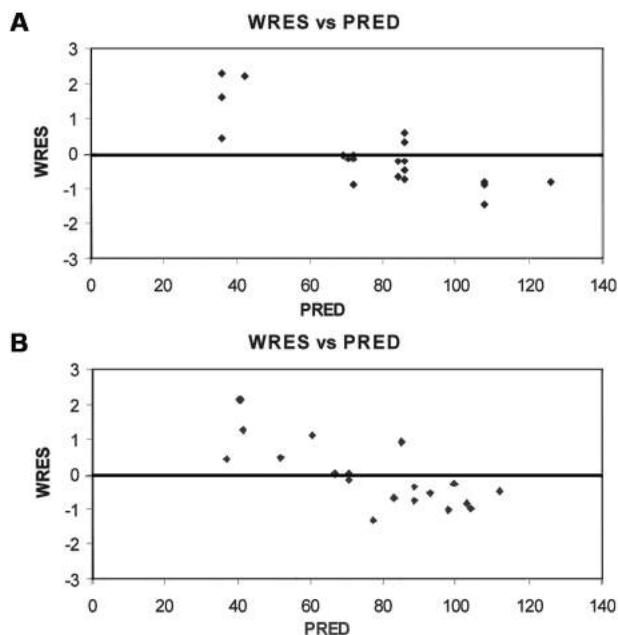
Grafikon 2. Odnos predviđenih koncentracija VPA (PRED) prema izmerenim koncentracijama (DV) u baznom modelu (A) i konačnom modelu (B) (uključujući liniju identiteta).

Graph 2. Scatter-plot of predicted VPA concentrations (PRED) versus observed concentrations (DV) by the base model (A) and the final model (B) (including the identity line).



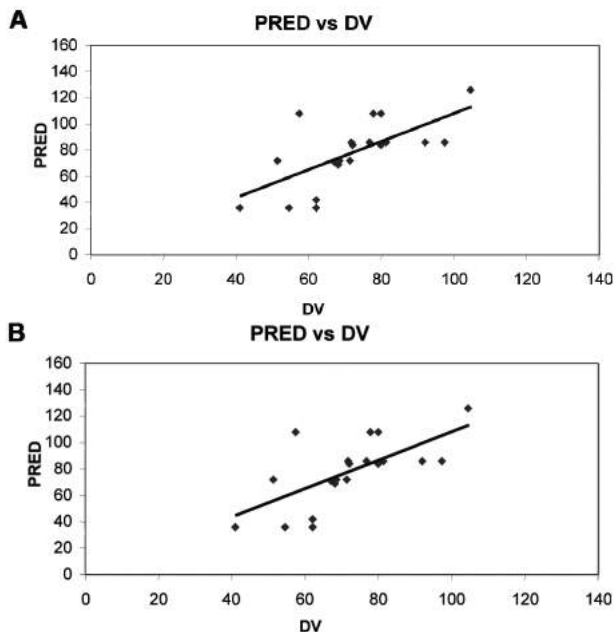
Grafikon 3a. Odnos korigovane razlike (WRES) nasuprot predviđenim koncentracijama (PRED) u baznom modelu (A) i konačnom modelu (B).

Graph 3a. Plot of weighted residuals (WRES) versus predicted concentrations (PRED) by the base model (A) and by the final model (B).



Grafikon 3b. Odnos korigovane razlike (WRES) nasuprot predviđenim koncentracijama (PRED) u baznom modelu (A) i konačnom modelu (B) za validacioni set.

Graph 3b. Plot of weighted residuals (WRES) versus predicted concentrations (PRED) by the base model (A) and by the final model (B) for validation set



Grafikon 4. Odnos predviđenih koncentracija VPA (PRED) prema izmerenim koncentracijama (DV) u baznom modelu (A) i konačnom modelu (B) za validacioni set (uključujući liniju identiteta).

Graph 4. Scatter-plot of predicted VPA concentrations (PRED) versus observed concentrations (DV) by the base model (A) and the final model (B) for validation set (including the identity line).

prikazano je na **grafikonima 3b i 4**. Takođe, izračunate prediktivne greške prikazane su u **Tabeli 4**. *Bias* je procenjen kroz srednju prediktivnu grešku (SPG), dok je preciznost procenjena kroz srednju kvadratnu prediktivnu grešku (SKPG) i korena srednje kvadratne prediktivne greške (KSKPG).

Diskusija

Danas je zahvaljući razvoju PFK analize i odgovarajućih softvera za njenu upotrebu moguće iskoristiti podatke iz rutinske kliničke prakse za određivanje farmakokinetičkih parametara (klirensa, volumena distribucije, konstante apsorpcije) [14,15]. Osnova individualizacije doziranja svakog leka jeste indentifikacija, procena i upravljanje njegovom intra- i interindividualnom varijabilnošću [16] što je posebno važno za lekove sa visokom varijabilnošću u odgovoru kod pacijenata, u koje se ubraja i valproat [10].

Valproat pripada prvoj liniji tretmana u lečenju epilepsije zbog svog širokog spektra dejstva [2,15]. Bilo u mono- ili politerapiji, VPA se najčešće koristi u lečenju epilepsije u kliničkoj praksi kod nas. Ovo, kao i njegova visoka interindividualna varijabilnost bili su osnovni razlozi za izvođenje ove studije.

Cilj ove analize bio je da razvije farmakokinetički model za klirens VPA i odredi najvažnije faktore koji ga determinišu kod populacije naših pacijenata sa epilepsijom. Iako su u literaturi opisani PFK modeli VPA u mnogim populacijama [9,17–19], smatramo da usled mogućih genetičkih razlika kao i uticaja različiti-

tih faktora sredine, svaka populacija treba da odredi sopstveni PFK model valproata.

Našu ispitivanu populaciju činila su deca starija od 8 godina i mlađi odrasli pacijenti sa epilepsijom. Njihova prosečna vrednost godina iznosila je 19,92 a telesne mase 57,12. Svi pacijenti uključeni u studiju koristili su lek u formi konvencionalnih tableta.

Analizu prikupljenih podataka izvršili smo upotrebom NONMEM programa koji je jedan od najšire korišćenih softvera u svetu iz oblasti populacione farmakokinetike [20,21]. Iz njegove PREDPP biblioteke izabrali smo ADVAN 1 subrutinu koja podrazumeva upotrebu modela sa jednim odeljkom bez apsorpcije. Kao rezultat obrade podataka primenom ove subrutine dobili smo bazni model u kome je procenjena tipična vrednost klirensa VPA iznosila 0,377 l/h za našu ispitivanu populaciju.

Rezultati daljeg procesa izgradnje modela za CL VPA pokazali su da su telesna masa i godine pacijenata najznačajnije determinante punog modela. Slične rezultate, odnosno uticaj pomenutih kovarijanti u ovoj fazi gradnje modela dobili su mnogi autori [9,18,22]. Zbog bliske povezanosti telesne mase i godina života pacijenata, posebno u dečijoj populaciji, istraživači su se obično opredeljivali samo za jedan od ova dva faktora. Najčešće je to bila telesna masa pacijenata. Međutim, pošto je naša ispitivana populacija bila heterogena, mi smo nastavili proces dobijanja konačnog modela pridržavajući se svih potrebnih statističkih zahteva u PFK analizi. Kao konačan rezultat celokupnog procesa razvijanja konačnog modela dobili smo samo značajan uticaj godina života pacijenta na CL VPA.

Rezultati pojedinih studija ukazuju da je telesna masa jedna od značajnih determinanti koja opisuje populacionu srednju vrednost klirensa valproata [18,22]. Na primer, Serano i saradnici izvestili su postojanje linearne povezanosti između klirensa i telesne mase pacijenata sa epilepsijom u španskoj populaciji [22]. U našoj analizi, telesna masa je ispunila neophodne statističke kriterijume sve do formiranja punog modela. Međutim, u poslednjem koraku izgradnje modela za klirens valproata, upotreba unazadne delecije uz znatno strože statističke kriterijume dovela je do eliminacije ove kovarijante. Iako postoje mišljenja da je telesna masa bolji indikator metaboličkog kapaciteta i opšteg fiziološkog stanja od godina života pacijenta, mi smatramo da su i godine života podjednako važna determinanta.

Iz naše jednačine koja opisuje populacioni farmakokinetički model za klirens VPA može se videti da postoji međusobna linearna povezanost između klirensa leka i godina pacijenata. Ovi rezultati podržani su i našom preliminarnom analizom koja je takođe pokazala njihovu linearnu zavisnost. Povećanje klirensa VPA sa starošću pacijenata zabeležili su El Desoku i saradnici, takođe kod heterogene populacije pacijenata sa epilepsijom što je u saglasnosti sa našim rezultatima [9].

Naša ispitivana populacija uglavnom se sastojala od pacijenata koji su na hroničnoj terapiji valproatom, tako da su njihove doze već bile pažljivo titrira-

ne da bi se postigla optimalna kontrola napada. Izmerene serumske koncentracije VPA uglavnom su bile u terapijskom rasponu, što znači da su pacijenti sa višim klirensom primali veće doze. Smatramo da je ovo osnovni razlog zašto se u našoj studiji nije ispoljio značajan uticaj doze na klirens VPA što su takođe pokazali i drugi autori [18,19]. Međutim, treba reći da su neke studije izvestile o nelinearnom odnosu između doze i CL VPA i u dečjoj i u populaciji odraslih pacijenata [9,17,22].

Ispitivanje uticaja pola na CL VPA nije pokazalo statističku značajnost što je takođe pokazano i u drugim studijama [18,21,23].

U tretmanu epilepsije, kada sa VPA nije postignuta dobra kontrola napada, obično se dodaje drugi antiepileptički lek (politerapija). S druge strane, ovo otvara mogućnost dešavanja mnogih klinički značajnih interakcija među lekovima. Upotreba karbamazepina (CBZ) i fenobarbitona (PB), koji su enzimski induktori, značajno ubrzava metabolizam valproata. Na primer, konkomitantna terapija sa CBZ dovodi do povećanja klirensa VPA u rasponu od 36% do 61% [9,18,24,25]. Uticaj fenobarbitona je relativno manji i povećava klirens VPA za 10% što je pokazao Yukawa sa saradnicima [12,17]. Benzodijazepini (dijazepam i klobazam) se često koriste kao dodatna terapija u lečenju pacijenata sa epilepsijom kod kojih napadi nisu potpuno kontrolisani tekućom VPA terapijom. Opšte je poznato da je dijazepam lek koji se u visokom procentu vezuje za serumske proteine kao i valproat [26]. Ovo može rezultovati u zameni VPA iz plazma protein-lek kompleksa i u povećanju njene slobodne frakcije. Pojedini istraživači su pronašli da klobazam uzrokuje povećanje serumskog nivoa valproata [27,28]. Uzimajući u obzir sve navedene činjenice, iako se očekivalo da svi pomenuti lekovi koje su primali naši pacijenti u politerapiji sa glavnim ispitivanim lekom dovode do povećanja klirensa VPA, uticaj politerapije se nije ispoljio. Smatramo da je osnovni razlog za ovo mali broj pacijenata koji je bio na politerapiji sa ovim lekovima.

Za validaciju dobijenog konačnog modela za CL VPA korišćeni su podaci od 20 novih pacijenata sa epilepsijom prikupljeni tokom rutinskog TDM u našoj klinici. Mada smo u procesu izgradnje modela koristili dve, samo jedna serumska koncentracija po pacijentu je korišćena u procesu validacije. Rezultati ovog procesa pokazali su dobru prediktivnu sposobnost razvijenog modela za klirens valproata. U validacionom setu podataka može se videti smanjenje izračunatih prediktivnih grešaka kao i poboljšanje distribucije podataka između baznog i konačnog modela.

Zaključak

Naša studija je pokazala da je izvedeni farmakokinetički model dobro opisao klirens valproata kod pacijenata srpske nacionalnosti koji žive u Šumadijskom regionu. Dobijeni model se može koristiti za individualizaciju doznih režima valproata kod dece i mladih osoba sa epilepsijom kako bi se postigla bolja kontrola napada, a time i njihov bolji kvalitet života.

Literatura

- Bondareva IB, Jelliffe RW, Sokolov AV, Tischenkova IF. Nonparametric population modeling of valproate pharmacokinetics in epileptic patients using routine serum monitoring data: implications for dosage. *J Clin Pharm Ther* 2004;29:105-20.
- Peterson GM, Naunton M. Valproate: a simple chemical with so much to offer. *J Clin Pharm Ther* 2005;30:417-21.
- Johannessen CU, Johannessen SI. Valproate: past, present and future. *CNS Drug Rev* 2003;9(2):199-216.
- Katzung BG. *Basic and clinical pharmacology*. 9th ed. East Norwalk, Connecticut: Appleton and Lange; 2004.
- Jovičević M, Diklić V, Divjak I, Žarkov M, Jovanović A. Optimalna terapija epilepsije određena merenjem koncentracije antiepileptika u serumu sa najmanje neželjenih dejstava. *Med Pregl* 2003;56(9-10):419-26.
- Eadie MJ. Therapeutic drug monitoring-antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:185-93.
- Milovanović JR. Terapijski monitoring lekova. *Racionalna terapija* 2009;1(1):11-4.
- Milovanović J, Janković S, Janković S. Monitoring tradicionalnih antiepileptičkih lekova. *Med Čas* 2008;42(1 Suppl 1): 37-8.
- EL Desoky ES, EL Din Amry S, Cosson V. Pharmacokinetic modelling of valproic acid from routine clinical data in Egyptian patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;59:783-90.
- Milovanović JR, Janković SM. Uloga i značaj populacione farmakokinetike. *Med Čas* 2009;43(1Suppl 1):21-2.
- Beal SL, Sheiner LB. *NONMEM users guides*. NONMEM Project Group, San Francisco, University of California; 1998.
- Yukawa E. Population-based investigations of drug relative clearance using nonlinear mixed-effect modelling from information generated during the routine clinical care of patients. *J Clin Pharm Ther* 1999;24:103-13.
- Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1981;9(4): 503-12.
- Milovanovic JR, Jankovic SM. *Populaciona farmakokinetika*. Vojnosanit Pregl 2005;11:847-50.
- Milovanović JR. *Antiepileptici i populaciona farmakokinetika*. Beograd, Zadužbina Andrejević; 2009.
- Williams PJ, Ette EI. The role of population pharmacokinetics in drug development in light of the Food and Drug Administration's Guidance for Industry: population pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinetic* 2000;39(6):385-95.
- Yukawa E, To H, Ohdo S, Higuchi S, Aoyama T. Population-based investigation of valproic acid relative clearance using nonlinear mixed effects modeling: influence of drug-drug interaction and patient characteristics. *J Clin Pharmacol* 1997;37: 1160-7.
- Botha JH, Gray AL, Miller R. A model for estimating individualized valproate clearance values in children. *J Clin Pharmacol* 1995;35:1020-4.
- Park HM, Kang SS, Lee YB, Shin DJ, Kim ON, Lee SB et al.. Population pharmacokinetics of intravenous valproic acid in Korean patients. *J Clin Pharm Ther* 2002;27:419-25.
- Aarons L. Software for population pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinetic* 1999;36(4):255-64.
- Jankovic SM, Milovanovic JR. Pharmacokinetic modeling of valproate from clinical data in Serbian epileptic patients. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2007;29(10):673-9.
- Blanco Serrano B, Garcia Sanchez MJ, Otero MJ, Santos Buelga D, Serrano J, Dominguez-Gil A. Valproate population pharmacokinetics in children. *J Clin Pharm Ther* 1999;24:73-80.
- Blanco Serrano B, Otero MJ, Santos Buelga D, Garcia Sanchez MJ, Serrano J, Dominguez-Gil A. Population estimation of valproic acid clearance in adult patients using routine clinical pharmacokinetic data. *Biopharm Drug Dispos* 1999;20: 233-40.
- Reunanen JI, Luoma P, Myllyla VV, Hokkanen E. Low serum valproic acid concentrations in epileptic patients on combination therapy. *Curr Ther Res* 1980;28:455-62.
- Tanaka E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions between antiepileptic drugs. *J Clin Pharm Ther* 1999;24:87-92.
- Patsalos PN, Froscher W, Pisani F, Van Rijn CM. The importance of drug interaction in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002;43:365-85.
- Sobaniec W. Certain aspects of interaction between sodium valproate and other anticonvulsant drugs in the therapy of epilepsy in children. *Mater Med Pol* 1992;24(2):115-9.
- Theis JG, Koren G, Daneman R, Sherwin AL, Menziano E, Cortez M et al. Interactions of clobazam with conventional antiepileptics in children. *J Child Neurol* 1997;12(3):208-13.

Summary

Introduction

The aim of our study was to develop and use a population pharmacokinetic model for assessment of individual valproate clearance in children and young adults suffering from epilepsy.

Material and methods

The analysis was performed using 52 steady-state concentrations of valproate collected from 26 epileptic patients during the routine clinical practice in our hospital. The mean values of age and total body weight were 19.92 years and 57.12 kg, respectively. NONMEM software with ADVAN 1 subroutine was used for model building and assessing the influence of different covariates. A validation set of 20 epileptic patients (one blood sample per a patient) was used to estimate predicted performances of the pharmacokinetic model.

Key words: Valproic Acid; Pharmacokinetics; Epilepsy; Child; Adolescent; Software; Metabolic Clearance Rate

Rad primljen 22. VI 2007.

Prihvaćen za štampu 08. VIII 2007.

BIBLID.0025-8105(2010):LXIII:5-6:349-355.

Results

The typical mean value of the clearance of valproate estimated by the base model in our population was 0.377 l/h. Out of five considered covariates (total body weight, age, total daily dose, gender and polytherapy) only the age of the patients was a significant determinant of the clearance of valproate. The final regression model for the clearance of valproate was as following: $CL (l/h) = 0.223 + 0.00819 * AGE$

Conclusion

The derived pharmacokinetic model describes the clearance of valproate in relation to patient's age in the observed population. It will help to improve the seizure control in young patients with epilepsy in Serbian population.

Medicinski fakultet Kragujevac
Katedra za anatomiju i sudsku medicinu

Originalni naučni rad
Original study
UDK 611.81.018.8
DOI: 10.2298/MPNS1006356S

MORFOLOGIJA NEURONA SUBICULUM-A PROPER-A ČOVEKA

MORPHOLOGY OF NEURONS OF HUMAN SUBICULUM PROPER

Maja STANKOVIĆ-VULOVIĆ, Ivana ŽIVANOVIĆ-MAČUŽIĆ, Predrag SAZDANOVIĆ,

Dejan JEREMIĆ i Jovo TOŠEVSKI

Sažetak – *Subiculum proper* je arhikortikalno polje subikularnog kompleksa i predstavlja mesto izlaska neurona iz cele hipokampalne formacije. Nasuprot hipokampusu koji je intenzivno proučavan, o subikulumu čoveka ima vrlo malo podataka. Cilj našeg rada bilo je proučavanje morfoloških osobina neurona *subiculum-a proper-a* čoveka. Istraživanje je izvedeno na 10 mozгова oba pola *Golgi* i *Nissl* metodom bojenja kojima su identifikovana sva tri sloja subikuluma: molekularni, piramidalni i polimorfni. U piramidalnom sloju dominiraju veliki piramidalni neuroni. Piramidalni neuroni imaju somu jasnog piramidalnog oblika od koje polazi jak apikalni dendrit i najčešće dva do tri bazalna dendrita. U istom sloju postoje nepiramidalne ćelije u koje smo svrstali multipolarne, bipolarne i neurone sa trouglastom somom. Neurone molekularnog sloja subikuluma čoveka podelili smo u dve grupe: bipolarne i multipolarne. U polimorfnom sloju prevladaju bipolarni i multipolarni neuroni.

Ključne reči: Hipokampus + citologija; Piramidne ćelije + citologija; Neuroni + citologija; Čovek

Uvod

Hipokampalna formacija čoveka sastoji se od hipokampusa propera (polje CA1, CA2 i CA3), girusa dentatusa, subikularnog kompleksa i entorinalnog korteksa (EC) [1]. Subikularni kompleks je arhikortikalna struktura sastavljena od nekoliko polja čiji se broj i naziv vremenom menjao, ali je opšteprihvaćeno da u sastav subikularnog kompleksa ulaze: *subiculum proper* (SP), presubikulum i parasubikulum [2,3]. U funkcionalnom smislu, *subiculum proper* je glavna izlazna struktura hipokampalne formacije [4,5]. On predstavlja mesto izlaska aksona piramidalnih ćelija CA1 polja i relej u polisinaptičkom krugu između EC i hipokampusa [5,6]. Za razliku od hipokampusa propera *subiculum proper* čoveka je relativno neistraženo. Postoje studije koje se odnose na njegovu anatomiju, fiziologiju i funkciju kao sponu između hipokampalnog kompleksa i cerebralnog korteksa, ali ne postoje podaci koji se odnose na celularnu morfologiju ljudskog *subiculum-a proper-a* [7–9].

Subikulum ima važnu ulogu u konsolidaciji dugotrajne memorije, verovatno posredstvom hipokampalnokortikalnih veza. Pored uloge u procesima učenja i pamćenja SP ima uticaj i na ponašanje jedinke u stresnim situacijama. Subikulum takođe ima značajnu ulogu u procesuiranju prostornih informacija i u prostornoj memoriji [10], na šta ukazuju istraživanja lezija ove strukture [11–13].

Promene u *subiculum-u-proper-u* prisutne su kod patofizioloških stanja kao što su epilepsija [14–16], shizofrenija [17,18] i Alchajmerova bolest [19,20].

Subiculum proper čoveka predstavlja još uvek u potpunosti neistraženu trilaminarnu strukturu sličnu hipokampusu properu (polja CA1, CA2 i CA3) i girusu dentatusu. Nasuprot hipokampusu koji je intenzivno proučavan, malo pažnje je posvećeno subiku-

lumu čoveka. Kao jedan od koraka ka razumevanju funkcije subikuluma čoveka, istraživali smo morfologiju neurona ove arhikortikalne strukture upotrebljavajući *Golgi* i *Nissl* metode bojenja.

Materijal i metode

Istraživanje je izvedeno na 10 mozgovu odraslih osoba, oba pola (odnos polova je 5:5), uzrasta od 25 do 75 godina. Svi mozgovu su fiksirani nakon obdukcije unutar deset časova od trenutka smrti. Korišćeni su samo mozgovu, bez vidljivih malformacija i neuropatoloških promena i bez neuropsihijatrijske anamneze. Mozgovu su fiksirani u fosfatno puferizovanom rastvoru desetopostotnog formalina u trajanju od najmanje tri meseca.

Blokovi tkiva dimenzija 2x2x1 cm bojeni su *Golgi-Kopsch* metodom. Blok je sečen na isečke debljine 80-100 μm na mikrotomu. Za *Nissl* metodu parafinski blokovi su sečeni na isečke debljine 8-10 μm. Nakon toga preparati su deparafinisani i sukcesivnom izmenom rastvora alkohola dovedeni do najblažeg rastvora. Ovakvi preparati su bojeni u 1% vodenom rastvoru krezil-violeta do 60 minuta. Nakon deparafinacije preparati su prekriveni DPX i pokrovnim staklom. *Golgi* tehnika je visoko senzitivna i boji samo mali procenat neurona. Neuroni i vlakna na preparatima crtani su na kameri lucidi (*Reichert-Jung, Polyvar*). Ukupan broj *Golgi* impregnisanih neurona subikuluma čoveka bio je 100. Fotografije su pravljene na *Olympus-u C-35 AP-4*, i selektovani neuroni su prikazani na različitim uvećanima. Crteži neurona su najpre skenirani, digitalizovani i obrađeni u programima *Adobe Photoshop 7,0* i *Zeiss Axiovision 3.0.6*.

Klasifikacija neurona je izvršena na osnovu sledećih kriterijuma: a) oblika ćelijskog tela, b) dendritske organizacije – broja dendrita, dužine i načina grananja i c) gustine spina na dendritima.

Skraćenice

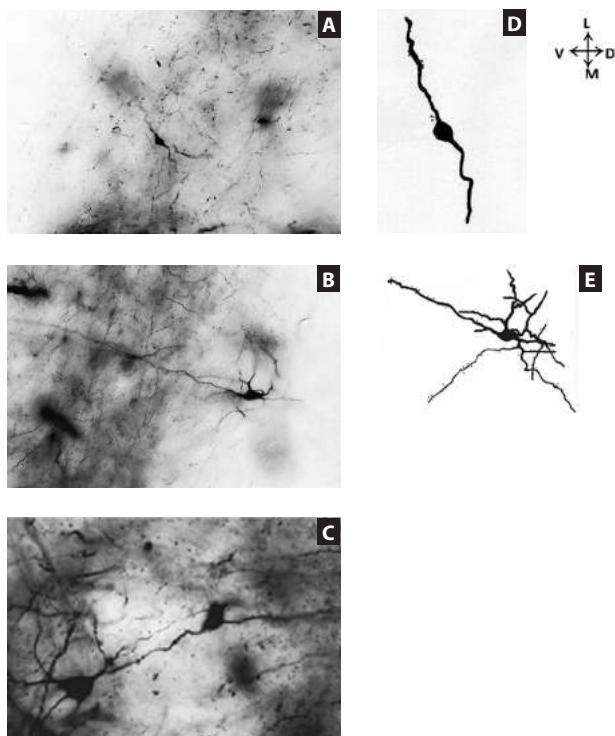
EC – entorinalni korteks
 SP – *subiculum proper*

Rezultati

Subiculum proper čoveka na našim preparatima obojenim Nissl metodom jasno pokazuje tri sloja: molekularni, piramidalni i polimorfni. Morfološke karakteristike neurona proučavane su na preparatima bojenim Golgi metodom.

Molekularni sloj subikuluma smešten je najpovršnije u odnosu na piramidalni i polimorfni sloj, ka pialnoj površini, tj. hipokampalnoj fisuri. U ovom sloju prisutni su retki neuroni koji su klasifikovani u dve grupe: bipolarni i multipolarni neurone (**Slika 1**).

Ovi neuroni se nalaze samo u dubljim delovima ovog sloja, ka piramidalnom sloju, dok nisu vidljivi u drugim delovima. Bipolarni neuroni imaju somu ovalnog oblika, sa čijih suprotnih polova polaze pojedinačna dendritska stabla. Multipolarni neuroni



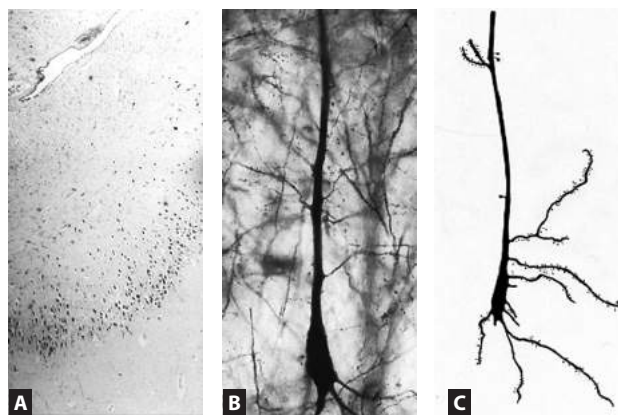
Slika 1. A: Mikrofotografija Golgi impregnisanog bipolarnog neurona molekularnog sloja, uvećanje x400; B: Mikrofotografija Golgi impregnisanog multipolarnog neurona molekularnog sloja, uvećanje x400; C: Dendrodendritski kontakti neurona molekularnog i piramidalnog sloja, uvećanje x400; Crteži Golgi impregnisanog bipolarnog (D) i multipolarnog (E) neurona molekularnog sloja, uvećanje x400.

Fig. 1. A: Microphotograph of Golgi impregnated bipolar neuron in molecular layer magnification x400; B: Microphotograph of Golgi impregnated multipolar neuron in molecular layer, magnification x400; C: Dendrodendritic contacts established between cells from molecular and pyramidal layer, magnification x400; Drawings of Golgi impregnated bipolar (D) and multipolar (E) neurons in molecular layer, magnification x400.

imaju somu nepravilnog oblika. Od some polaze dendriti orijentisani u svim pravcima. Na ovim tipovima neurona su prisutne stalkaste i sesilne spine. Dendriti ovih neurona su orijentisani ka pialnoj površini i ka piramidalnom sloju *subiculum-a proper-a*. Dendriti usmereni ka piramidalnom sloju u bliskom su odnosu sa dendritima ćelija koje se nalaze u spojašnjoj lamini piramidalnog sloja subikuluma. U molekularnom sloju su vidljiva i vlakna koja dolaze iz susjednog piramidalnog sloja.

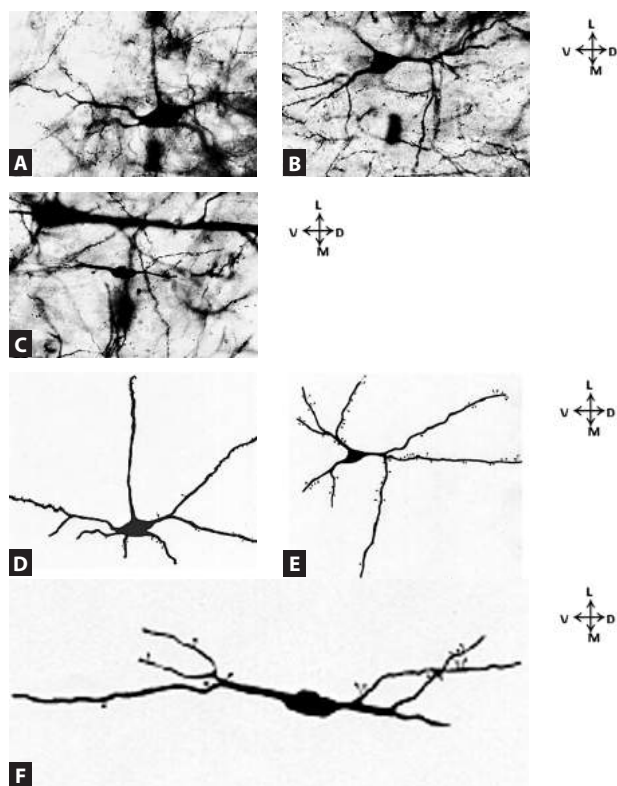
Središnji sloj subikuluma je piramidalni sloj. Ovaj sloj se tamnije boji na Nissl obojenim preparatima u poređenju sa molekularnim i polimorfnim slojevima. Neuroni piramidalnog sloja *subiculum-a proper-a* čoveka podeljeni su na dva glavna tipa: piramidalne ćelije i nepiramidalne ćelije.

Piramidalne, glavne, ćelije su dominantne ćelije u ovom sloju. Na preparatima obojenim Golgi tehnikom bojenja, piramidalne ćelije sa svojim morfološkim karakteristikama jasno su uočljive. Soma ovih ćelija je piramidalnog oblika od koje polazi jedan jak apikalni i više tanjih, bazalnih dendrita (**Slika 2**). Apikalni dendriti svih piramidalnih ćelija usmereni su ka molekularnom sloju i orijentisani su od ventralne ka dorzalnoj površini subikuluma. Bazalni dendriti su orijentisani ka susjednim piramidalnim neuronima i ka dubljim delovima piramidalnog ćelijskog sloja. Svi piramidalni neuroni su prekriveni velikim brojem spina. Najveći broj spina ima stalak sa terminalnim proširenjem. Broj spina znatno raste povećanjem rastojanja od some. One prekrivaju distalnije delove primarnih dendrita kao i sekundarne i tercijarne dendrite. Aksoni piramidalnih ćelija polaze od baze some, ali i od drugih delova some. Stalkaste spine prekrivaju i aksone na njihovim ranim ramifikacijama.



Slika 2. A: Mikrofotografija piramidalnog sloja, obojenog Nissl metodom, uvećanje x200; B: Mikrofotografija Golgi impregnisanog piramidalnog neurona piramidalnog sloja, uvećanje x400; C: Crtež Golgi impregnisanog piramidalnog neurona piramidalnog sloja, uvećanje x400

Fig. 2. A: Microphotograph of Nissl stained pyramidal layer, magnification x200; B: Microphotographs of Golgi impregnated pyramidal neuron in pyramidal layer, magnification x400; C: Drawing of Golgi impregnated pyramidal neuron in pyramidal layer magnification x 400.

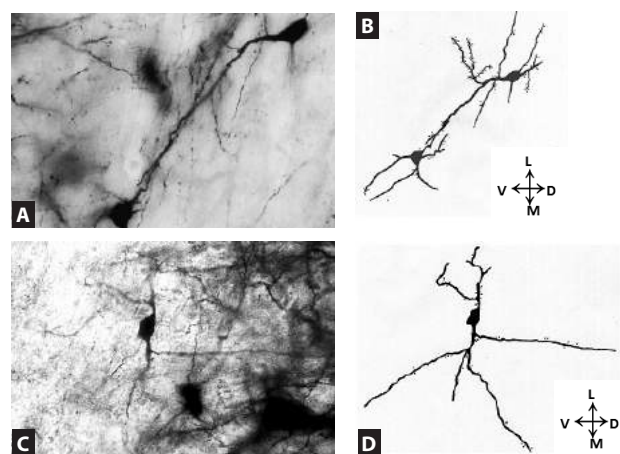


Slika 3. A: Mikrofotografija Golgi impregnisanog multipolarnog neurona piramidalnog sloja, uvećanje x400; B: Mikrofotografija Golgi impregnisanog neurona trouglastog oblika some, uvećanje x400; C: Mikrofotografija Golgi impregnisanog bipolarnog neurona piramidalnog sloja, (strelica pokazuje neuron), uvećanje x400; Crteži Golgi impregnisanog multipolarnog (D), neurona sa trouglastim oblikom some (E) i bipolarnog neurona (F) piramidalnog sloja.

Fig. 3. A: Microphotograph of Golgi impregnated multipolar neuron in pyramidal layer, magnification x 400. B: Microphotograph of Golgi impregnated neuron with triangular - shaped soma, magnification x 400. C: Microphotograph of Golgi impregnated bipolar neuron (arrow) in pyramidal layer, magnification x400; Drawings of Golgi impregnated multipolar (D) neuron, neuron with triangular shaped soma (E) and bipolar neurons (F) in pyramidal layer, magnification x400.

U piramidalnom sloju prisutni su i neuroni čija se morfologija (oblik some, dendritska organizacija – položaj, broj, ramifikacija) razlikuje od morfologije piramidalnih neurona. Nepiramidalne ćelije predstavljaju morfološki heterogene tipove, koji se nalaze između piramidalnih neurona u svim delovima ovog ćelijskog sloja. Nepiramidalne ćelije su podeljene na tri tipa: bipolarnne ćelije, multipolarne ćelije i neurone sa trouglastim oblikom some (**Slika 3**).

Multipolarni neuroni imaju somu nepravilnog oblika i dendrite koji se pružaju u svim pravcima. Na ovim neuronima uočavaju se stalkaste spine, ne toliko brojne kao kod piramidalnih neurona ovog sloja. Dendriti ćelija sa somom trouglastog oblika prostiru se u svim pravcima, prekriveni su stalkastim spinama čiji se broj povećava na sekundarnim i tercijalnim granama. Na ovim



Slika 4. A: Mikrofotografija Golgi impregnisanih multipolarnih neurona polimorfnog sloja, uvećanje x 400; B: Crteži Golgi impregnisanih multipolarnih neurona, uvećanje x 400; C: Mikrofotografija Golgi impregnisanog bipolarnog neurona polimorfnog sloja, uvećanje x 400; D: Crtež Golgi impregnisanog bipolarnog neurona polimorfnog sloja, uvećanje x 400.

Fig. 4. A: Microphotograph of Golgi impregnated multipolar neurons polymorphic layer, magnification x 400; B: Drawings of Golgi impregnated multipolar neurons in polymorphic layer, magnification x 400. C: Microphotograph of Golgi impregnated bipolar neuron, magnification x 400. D: Drawings of Golgi impregnated bipolar neuron in polymorphic layer, magnification x 400.

neuronima nalaze se i sesilne spine, ali u znatno manjem broju. Bipolarni tip neurona ima iste morfološke odlike kao i bipolarni neuroni molekularnog sloja subikuluma.

Najdublji sloj *subiculum-a proper-a* je polimorfni sloj. Neurone ovog sloja podelili smo na dva tipa: multipolarni i bipolarni tip (**Slika 4**). Multipolarni neuroni imaju somu nepravilnog oblika od koje polazi nekoliko primarnih dendrita prekrivenih spinama. Dendriti ovih neurona formiraju recipročne kontakte. Bipolarni neuroni iregularnog oblika some, sa dendritima koji potiču sa suprotnih polova some, takođe su prisutni u ovom sloju. Na njima je prisutan umeren broj spina.

Diskusija

Nasuprot hipokampalnoj formaciji koja je intenzivno proučavana, subikulum čoveka ranijih godina nije toliko privlačio pažnju. Istraživanja *subiculum-a proper-a* pokazuju da je on troslojni arhikorteks. Najpovršiji je molekularni sloj koji se nastavlja na *stratum lacunosum-moleculare* i *radiatum* CA1 polja [3]. Širok piramidalni ćelijski sloj sa piramidalnim neuronima je središnji sloj a najdublje se nalazi polimorfni sloj. Braak je 1972. godine podelio piramidalni sloj na dve sublamine: spoljašnju sublamini, bližu molekularnom sloju i unutrašnju sublamini. Glavni ćelijski sloj subikuluma, piramidalni sloj, se sastoji od velikih piramidalnih neurona jednakog oblika i veličine, sa apikalnim dendritima usmerenim ka molekularnom sloju i bazalnim dendritima

usmerenim ka dubljim delovima piramidalnog sloja. Piramidalne ćelije ovog sloja subikuluma nisu tako gusto pakovane kao istoimene ćelije u CA1 polju i među njima se nalaze manji neuroni – interneuroni [21,23]. Detaljna istraživanja neuroanatomskih, neurofizioloških i funkcionalnih karakteristika subikuluma sisara je izvršio O' Mara [3]. Sličnu studiju, samo na ljudskom mozgu uradio je i Amaral [1]. Dosadašnja istraživanja subikuluma čoveka nisu u potpunosti razjasnila morfološke odlike neurona. Upotrebom *Nissl* i *Golgi* metoda bojenja preparata dobijenih serijom frontalnih preseka hipokampalne formacije čoveka, uočili smo tri sloja *subikuluma propera*: molekularni, piramidalni i polimorfni. Istoimene slojeve takođe su opisali Amaral i Insausti [1,2] i O'Mara [3]. Ova troslojna struktura, u stvari, predstavlja nastavak hipokampusa *propera* koji odgovara troslojnom arhitektonskom. Posmatrajući molekularni sloj koji se nalazi najpovršnije, ka pialnoj površini, možemo da zaključimo da on predstavlja nastavak istoimenih slojeva hipokampalnog polja CA1. Amaral i Insausti [2] i O'Mara [3] opisujući molekularni sloj *subiculum-a propera* ukazuju da je on nastavak *stratum-a lacunosum-moleculare* i *radium* CA1 polja hipokampusa.

Posebno interesantni nalazi na našim preparatima, dobijenim serijom preseka ljudskog mozga, tiču se molekularnog sloja subikuluma. Tradicionalno molekularni sloj je najbliži pialnoj površini i u njemu nema neurona. Njega karakteriše prisustvo vlakana koja stižu iz različitih slojeva ove strukture [1]. Na *Golgi* obojenim preparatima u molekularnom sloju jasno su vidljivi neuroni. Neurone ovog sloja smo podelili u dve grupe: multipolarne i bipolarne neurone. Klasifikacija je izvršena na osnovu morfoloških karakteristika ovih neurona, koje se odnose na oblik soma, dendritsku organizaciju – položaj, broj, ramifikaciju i ekspresija spina. Prisustvo neurona u molekularnom sloju hipokampusa *propera* i girusa dentatusa, ali ne i u subikulumu utvrdili su imunohistohemijamskim studijama Abraham i Meyer [23]. Idući od pialne površine i molekularnog sloja u dubinu prisustvo piramidalnog sloja jasno je uočljivo. Piramidalne, glavne ćelije su dominantne ćelije u ovom sloju. Naše istraživanje na preparatima ljudskog *subiculum-a propera* pokazuje da su pirami-

dalni neuroni tipični kortikalni piramidalni neuroni, tj. ovi neuroni imaju karakterističnu piramidalnu somu, jak apikalni dendrit i više tanjih bazalnih dendrita. Našim istraživanjem smo potvrdili nalaze Amarala i Insaustija [1,2] koji su ukazali da su apikalni dendriti piramidalnih ćelija usmereni ka molekularnom sloju a da su njihovi bazalni dendriti usmereni u dublje delove piramidalnog sloja.

Između piramidalnih neurona piramidalnog sloja nalaze se i nepiramidalni neuroni. U eksperimentima izvedenim na pacovima Swanson [24] i Amaral i Witter [22] ove neurone nazvali su interneuronima. Ovi autori su sve neurone koji su manji od piramidalnih neurona klasifikovali kao interneurone. U našoj studiji nepiramidalne neurone smo podelili u tri grupe na osnovu njihovih morfoloških karakteristika: bipolarne, multipolarne i neurone sa trouglastim oblikom soma. Imunohistohemijamskim istraživanjem humanog *subiculum-a propera*, upotrebom kalcijum-vezujućeg proteina parvalbumina [25], pokazano je postojanje dva različita tipa interneurona: *basket* i *chandelier* ćelija. Klasifikacija ovih neurona na *basket* i *chandelier* ćelije izvršena je na osnovu tipa sinaptičkog kontakta koje su ovi neuroni pravili sa drugim ćelijama. Ove ćelije su identifikovane i kao GABA-ergički interneuroni. Naše istraživanje nije pokazalo prisustvo ovih neurona.

Postoji malo podataka o polimorfnom sloju *subiculum-a propera* čoveka. Istraživanja Amarala i Insaustija [2] ukazala su na prisustvo manjih neurona u polimorfnom sloju, što im je ukazalo na analogiju istoimenog sloja identifikovanog kod majmuna [26]. Neurone polimorfnog sloja smo klasifikovali u dva tipa: multipolarne i bipolarne neurone.

Zaključak

Nalazi našeg istraživanja morfoloških karakteristika neurona ljudskog *subiculum-a propera* su samo jedan deo informacija koje nedostaju. Buduća istraživanja *subiculum propera* čoveka su neophodna kako bi se razjasnili važni funkcionalni aspekti ove arhitektonske struktura za koju već postoji dovoljno podataka o njenoj značajnoj ulozi u memorijskim procesima, čija je složenost naročito izražena kod čoveka.

Literatura

1. Insausti R, Amaral DG. Hippocampal formation. In: Paxinos G, ed. The human nervous system 2nd ed. New York: Academic Press; 2004. p. 871-913.
2. Amaral DG, Insausti R. Hippocampal formation. In: Paxinos G, ed. The human nervous system. New York: Academic Press; 1990. p. 711-55.
3. O'Mara SM, Sanchez-Vives MV, Brotons-Mas JR and O'Hare E. Roles for the subiculum in spatial information processing, memory, motivation and the temporal control of behaviour. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2009;33(5):782-790.
4. Naber PA, Witter MP. Subicular efferents are organized mostly as parallel projections: a double-labeling, retrograde-tracing study in the rat. *J Comp Neurol* 1998;393:284-97.
5. Swanson LW, Wyss JM, Cowan WM. An autoradiographic study of the organization of intrahippocampal association pathways in the rat. *J Comp Neurol* 1978;181:681-716.
6. Tamamaki N, Nojyo Y. Disposition of slab-like modules formed by axon branches originating from single CA1 pyramidal cell neurons in the rat hippocampus. *J Comp Neurol* 1990;291:509-519.
7. Commins S, Gigg J, Anderson M, and O'Mara SM. The projection from hippocampal area CA1 to the subiculum sustains long-term potentiation. *NeuroReport* 1998;9:847-50.

8. Commins S, Aggleton JP, O'Mara SM. Physiological evidence for a possible projection from dorsal subiculum to hippocampal area CA1. *Exp Brain Res* 2002;146(2):155-60.
9. Anderson MI, O'Mara SM. Analysis of recordings of single-unit firing and population activity in the dorsal subiculum of unrestrained, freely moving rats. *J Neurophysiol* 2003;90(2):655-65.
10. Morris RGM, Schenk F, Tweedie F, Jarrard LE. Ibotenate lesions of the hippocampus and/or subiculum: dissociating components of allocentric spatial learning. *Eur J Neurosci* 1990;2:1016-28.
11. Schenk F, Morris RGM. Dissociation between components of spatial memory in rats after recovery from the effects of retrohippocampal lesions. *Exp Brain Res* 1985;58:11-28.
12. Taube JS, Kesslak JP, Cotman CW. Lesions of the rat post-subiculum impair performance on spatial tasks. *Behav Neural Biol* 1992;57:131-43.
13. Sharp PE, Green C. Spatial correlates of firing patterns of single cells in the subiculum of the freely moving rat. *J Neurosci* 1994;14:2339-56.
14. Dreier JP, Heinemann U. Regional and time dependent variations of low Mg²⁺ induced epileptiform activity in rat temporal cortex slices. *Exp Brain Res* 1991;87:581-96.
15. Cohen I, Vincent N, Stephane C, Michel B, Richard M. On the origin of interictal activity in human temporal lobe epilepsy in vitro. *Science* 2002;298:1418-21.
16. De Luka SR, Protić S, Vrbaski SR. Gamma aminobutyric acid – its function, disorders and their sequelae. *Med Pregl* 1998;51(7-8):319-24.
17. Weinberger RD. Cell biology of the hippocampal formation in schizophrenia. *Soc Biol Psychiatry* 1999;45:395-402.
18. Steven EA. Cellular and molecular neuropathology of the parahippocampal region in schizophrenia. *Ann NY Acad Sci* 2000;911:275-92.
19. Van Hoesen GW, Damasio AR. Neural correlates of cognitive impairment in Alzheimer's disease. In: Plum F, ed *Handbook of Physiology*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1987.
20. Falke E, Jonathan N, Mitchell TW, Bennett DA, Trojanowski JQ, Steven EA. Subicular dendritic arborization in correlates with neurofibrillary tangle density Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 2003;163(4):1615-21.
21. Brak H. Zur pigmentarchitektonik der grosshirnrinde des menschen. I: regio entorhinalis. *Z. Zellforsch Mikrosk Anat* 1972;127:407-38.
22. Amaral DG and Witter MP. Hippocampal formation. In: Paxinos G, ed. *The rat nervous system*. San Diego: Academic Press; 1995. p. 443-93.
23. Abraham H, Meyer G. Reelin-expressing neurons in postnatal and adult human hippocampal formation. *Hippocampus* 2003;13(6):715-27.
24. Swanson LW, Kohler C, Bjorklund A. The limbic region. I: the septohippocampal system. In: *Handbook of chemical neuroanatomy*. Amsterdam: Elsevier 1987. p. 125-227.
25. Shulman Y, Tibbo P. GABAergic deficits in schizophrenia: evidence and implications. *Reviews UAHSJ* 2005;2:23-27.
26. Bakst I, Amaral DG. The distribution of acetylcholinesterase in the hippocampal formation of the monkey. *J Comp Neurol* 2004;225:344-71.

Summary

Subiculum proper is an archicortical structure of the subicular complex and presents the place of origin of great majority of axons of the whole hippocampal formation. In contrast to the hippocampus which has been intensively studied, the data about human subiculum proper are quite scarce. The aim of our study was to indentify morphological characteristics of neurons of the human subiculum proper. The study was performed on 10 brains of both genders by using Golgi impregnation and Nissl staining. The subiculum has three layers: molecular, pyramidal and polymorphic layer. The dominant cell type in the pyramidal layer

was the pyramidal neurons, which had pyramidal shaped soma, multiple basal dendrites and one apical dendrite. The nonpyramidal cells were scattered among the pyramidal cells of the pyramidal layer. The nonpyramidal cells were classified on: multipolar, bipolar and neurons with triangular-shaped soma. The neurons of the molecular layer of the human subiculum were divided into groups: bipolar and multipolar neurons. The most numerous cells of the polymorphic layer were bipolar and multipolar neurons.

Key words: *Hippocampus + cytology; Pyramidal Cells + cytology; Neurons + cytology; Humans*

Rad primljen 3. IX 2007.

Prihvaćen za štampu 16.X 2007.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:5-6:356-360.

Opšta bolnica Berane
 Odeljenje za infektivne bolesti¹
 Klinički centar Kragujevac,
 Klinika za infektivne bolesti²

Originalni naučni rad
Original study
 UDK 616.981.45:616.61]-037
 DOI: 10.2298/MPNS1006361Z

PARAMETRI ZA PROCENU TEŽINE KLINIČKE SLIKE HEMORAGIJSKE GROZNICE SA BUBREŽNIM SINDROMOM

PARAMETERS FOR ASSESSING THE SEVERITY OF CLINICAL PRESENTATION OF HEMORRHAGIC FEVER WITH KIDNEY SYNDROME

Milovan ŽIVKOVIĆ¹, Zoran TODOROVIĆ², Oligica GAJOVIĆ²,
 Ljiljana NEŠIĆ² i Željko MIHAILOVIĆ²

Sažetak – Hemoragijska groznica sa bubrežnim sindromom je akutna infektivna bolest zoonoznog karaktera koja se odlikuje naglim početkom, visokom temperaturom, izraženim hemoragijskim sindromom i simptomima i znacima akutne bubrežne insuficijencije. Ovo oboljenje može da ima blagu, umereno tešku i tešku kliničku sliku, a smrtnost se na našim prostorima kreće 5-15%. Cilj nam je da pokušamo prikazati kriterijume na osnovu kojih bi se mogla predvideti težina kliničke slike i uočiti bolesnici sa najtežom formom oboljenja. U desetogodišnjem periodu 87 pacijenata obolelih od hemoragijske groznice sa bubrežnim sindromom lečeni su u Opštoj bolnici u Beranama, dok je serološka potvrda bolesti rađena u Institutu za virusologiju Torlak u Beogradu. Rezultati rada govore da se na osnovu brzine rasta vrednosti uree i kreatinina, dužine trajanja stanja šoka, dužine trajanja oligurije manje od 300 ml/24 h broja kolapsa, prisustva meningealnog sindroma i pojave ascitesa i pleuralnog izliva može blagovremeno predvideti težina kliničke slike. Kada na osnovu ovih parametara bolesnike svrstamo u grupe sa lakom, umereno teškom i teškom kliničkom slikom odgovarajućim statističkim metodama nalazimo razliku u dužini trajanja bolesti, kao i toku i ishodu lečenja i broju dijaliziranih bolesnika. Pravovremenim postavljanjem dijagnoze i pažljivim praćenjem kliničkih i laboratorijskih parametara bitnih za ishod lečenja, možemo na vreme predvideti klinički tok kod obolelog.

Cljučne reči: Hemoragijska groznica sa bubrežnim sindromom + klasifikacija; Znaci i simptomi; Dijagnoza

Uvod

Hemoragijska groznica sa bubrežnim sindromom (HGSBS) akutna je infektivna bolest zoonoznog karaktera koja se odlikuje naglim početkom, visokom temperaturom, izraženim hemoragijskim sindromom i simptomima i znacima akutne bubrežne insuficijencije [1]. Izaživač bolesti je *Hantaan virus* koji spada u grupu *Bunyaviridae*. Genom virusa čini trosegmentna RNK, a svaki od tri segmenta (mali, srednji i veliki) kodira sintezu jednog dela virusa [2,3]. Virus zbog toga lako mutira, slično Mikso i Arena virusima, pa je do danas u svetu otkriveno preko 30 serotipova od kojih je oko 15 patogeno. Sve češće iz različitih delova sveta pristižu informacije o novim serotipovima, kao i novim prirodnim žarištima gde bolest ima svoje kliničke, epidemiološke i laboratorijske karakteristike [1,3].

Prirodni domaćini virusa su mišoliki glodari: žutogrlji i poljski miševi (*Apodemus flavicollis* i *Apodemus agrarius*) i voluharice (*Clethrionomus glareolus*). HGSBS je bolest stanovništva čije je zanimanje u vezi sa selom. Najčešće obolevaju radnici na poljima, berači šumskih plodova, lovci, vojnici u logorima i slično. Dominantan put prenosa je respiratorni, ali je čest i alimentarni. Tipovi *Hantaan* i *Beograd-Dobrava* na našem području su najčešći, mada su opisane i epidemije izazvane tipovima *Seoul* i *Puumala* [4].

Najteža klinička slika bolesti javlja se kada su izazivači tipovi *Hantaan* i *Beograd* [1,4]. Smrtnost

se na našim prostorima kreće 5-15%. Ukoliko su izazivači tipovi *Seoul* ili *Puumala* smrtnost je oko 1%. Bolest može da protekne i supklinički, a verovatno i asimptomatski [5,6]. Pored serotipa koji je uzrokovao bolest, težina kliničke slike zavisi i od koncentracije virusnih receptora za koje se uzročnik veže, zatim količine izlučenog beta interferona, a utvrđeno je i da HLA tip obolelog utiče na težinu kliničke slike [7,8]. Korejac H.W. Lee je pokušao dati kriterijume za procenu težine kliničke slike HGSBS, koji su našli primenu kod mnogih autora uprkos nekim nedostacima. Glavni parametri na osnovu kojih je Lee bolesnike podelio na one sa lakom, umereno teškom i teškom kliničkom slikom su: maksimalne vrednosti leukocita više od $15 \times 10^9/l$, minimalne vrednosti trombocita manje od $39 \times 10^9/l$, dužina trajanja febrilnog stanja više od 7 dana, maksimalna izmerena temperatura iznad $41^\circ C$, dužina trajanja stanja šoka više od 24 h i, na kraju, maksimalna diureza u fazi poliurije iznad $6 l/24 h$ [8,9].

Kada HGSBS prolazi, tipično gotovo jasno se uočavaju četiri faze bolesti. Prva je početna ili prodromalna i odlikuje se naglim početkom i skokom temperature, a u laboratorijskim nalazima niskim vrednostima trombocita, normalnim ili sniženim vrednostima leukocita [10,11]. U urinu imamo prisustvo hijalinih i granuliranih cilindara i visoku specifičnu težinu. Petehije na koži lica, vrata i dekoltea su veoma česta pojava. Nakon ove faze koja traje 4-6 dana nastupa oligoanurična faza koja je i najteža, a smrtnost u ovoj fazi najčešća. Bol u predelu bubrega, oli-

Skraćenice

HGSBS – hemoragijska groznica sa bubrežnim sindromom

gurija do anurije, hemoragije, niska tenzija i bradikardija su najčešći simptomi i znaci, dok u laboratorijskim nalazima imamo visoke vrednosti uree i kreatinina [12,13]. Trombociti se obično normalizuju, leukociti su normalni ili blago povišeni, a u urinu se nalaze proteini. Treća faza je poliurična, kada dolazi do postepenog poboljšanja, mada usled hipervolemije može doći do naglog skoka tenzije, pa i intrakranijalnog krvarenja. Diureza prelazi 3 l/24 h, a nekada dostiže i 15 l/24 h [1,8,13]. Urea i kreatinin se postepeno normalizuju i oko 15-17 dana od početka dostižu normalne vrednosti. Četvrta je faza rekonvalescencije koja je i 2-12 meseci [8,9,14].

Terapija bolesti je uglavnom simptomatska. Primena antivirusnog leka Ribavirina na samom početku, dovodi do skraćenja toka bolesti i smanjenja smrtnosti [4,14]. Postoje podaci u literaturi koji uspešnost primene ovog leka negiraju. Najteži bolesnici se obično upućuju na dijalizu, mada ima mišljenja da ona skraćuje tok bolesti, ali ne i procenat smrtnosti. Uprkos najsavremenim metodama lečenja smrtnost se u pojedinim delovima sveta kreće do 30% [13,15]. Na našim prostorima ona je iznosila 9,7% [16,17]. Pravovremeno postavljanje dijagnoze i započinjanje terapije dovodi do smanjenja smrtnosti [8,15,17].

Osnovni cilj rada bio je da pokušamo dati parametre na osnovu kojih bismo predvideli težinu kliničke slike, kako bi se pravovremeno preduzele adekvatne mere lečenja; takođe, da na osnovu ovih parametara bolesnike lečene od HGSBS podelimo na one koji su imali: laku, umereno tešku i tešku kliničku sliku i uporedimo kliničke i laboratorijske karakteristike, kao i tok i ishod lečenja kod pojedinih grupa.

Materijal i metode

U periodu januar 1995 – decembar 2005. na Odeljenju za infektivne bolesti Opšte bolnice u Beranama lečili smo ukupno 87 bolesnika sa simptomima i znacima HGSBS. Kod njih 72 bolest je potvrđena i serološki u Institutu za virusologiju Torlak u Beogradu. Laboratorijski parametri rađeni su u biohemijskoj laboratoriji naše ustanove. Bolesnici kojima je bila neophodna dijaliza upućivani su u Klinički centar Crne Gore u Podgorici.

Rezultati i diskusija

Detaljnou analizom kliničkih i laboratorijskih parametara kod 87 pacijenata primećeno je da se klinička slika kreće od lake, preko umereno teške do teške, sa stopom smrtnosti od 3,4%. S obzirom na tok bolesti, dužinu i način lečenja, učestalost javljanja pojedinih kliničkih i laboratorijskih parametara i naravno ishoda bolesti, pokušali smo dati naše parametre za procenu težine kliničke slike. Na osnovu njih formirali smo tri grupe obolelih: sa lakom, umerenom i teškom formom bolesti. Ne osporavajući kriterijume koje je dao H.W. Lee, primetili smo da takva podela često dovodi do zabune, jer se dešava, što bi

bio slučaj i kod nas, da bolesnici sa lakom kliničkom slikom završe na dijalizi ili da bolest ima smrtni ishod. Osim toga, neke od parametara kao što su temperatura iznad 40°C, sistolni pritisak ispod 80 mmHg duže od 48 sati, kao i minimalan broj trombocita ispod $39 \times 10^9/l$, teško je moguće verodostojno prikazati, bilo zbog neblagovremenog javljanja pacijenta lekaru, bilo zbog medikamentoznih mera da se to izbegne. Zato smo varijabilnost kliničke slike podelili na osnovu kriterijuma koji nam se čine prihvatljiviji i isključuju ranije nabrojane nedostatke [8].

Kriterijumi koji pacijenta svrstavaju u grupu sa lakom kliničkom slikom:

1. izostanak krvarenja iz više od dva sistema organa,
2. izostanak meningealnog sindroma,
3. izostanak stanja šoka,
4. do dva kolapsa u toku bolesti,
5. minimalna diureza preko 600 ml/24 h,
6. vrednosti kreatinina manje od 300 mmol/l
7. vrednosti uree manje od 15 mmol/l.

Kriterijumi za tešku kliničku sliku:

1. oligurija manja od 300 ml duže od 72 h,
2. više od dva kolapsa u toku bolesti,
3. prisutno stanje šoka duže od jednog dana,
4. vrednosti kreatinina iznad 700 mmol/l nakon tri dana od prijema,
5. vrednosti kreatinina iznad 800 mmol/l tokom bolesti,
6. vrednosti uree iznad 30 mmol/l nakon tri dana,
7. vrednosti uree iznad 35 mmol/l bilo kada tokom bolesti,
8. prisustvo ascitesa,
9. pleuralni izliv.

Pacijenti koji ne spadaju u prve dve, svrstani su u grupu sa umereno teškom kliničkom slikom.

Ukoliko je pacijent nakon tri dana, i pored primene diuretika, imao diurezu ispod 300 ml/24 h, vrednosti kreatinina su prelazile 700 mmol/l, a uree 30 mmol/l, sa tendencijom rasta, razmatrali smo mogućnost da bude priključen na dijalizu.

Na osnovu ovih kriterijuma, od ukupno 87 naših pacijenata, 25 je svrstano u grupu sa lakom kliničkom slikom, 14 je imalo tešku kliničku sliku, dok je najviše pacijenata, ukupno 48, imalo umereno tešku kliničku sliku.

Urađena je uporedna analiza najznačajnijih subjektivnih simptoma i objektivnih znakova, laboratorijske analize, dužine lečenja i neophodnosti dijalize.

Najčešći subjektivni simptomi bili su: visoka temperatura, glavobolja, bol u predelu bubrega, povraćanje i dijareja, suvi kašalj, petehijalni osip i diplopije. Njihova učestalost po grupama prikazana je u **Tabeli 1**.

Razlika se uočava u trajanju temperature nakon 8 dana od početka bolesti, što je najzastupljenije u grupi bolesnika sa teškom kliničkom slikom (**Tabela 2**).

Nakon podele pacijenata na osnovu težine kliničke slike, uporedili smo i učestalost najkarakterističnijih objektivnih znakova na **Tabeli 3**.

Uporedna analiza vrednosti najvažnijih laboratorijskih rezultata u različitim fazama bolesti i njihove vrednosti prema težini kliničke slike prikazani su u **Tabeli 4**.

Tabela 1. Učestalost kliničkih simptoma u zavisnosti od težine kliničke slike

Table 1. Frequency of clinical symptoms depending on severity of clinical presentation

Klinički simptomi Clinical symptoms	Laka Light (N=25)	%	Umereno teška Intermediate (N=48)	%	Teška Heavy (N=14)	%
Glavobolja Headache	19	76	44	91,6	13	92,86
Bol u predelu bubrega Pain in the kidney region	24	96	45	93,75	14	100
Petehijalni osip Petechial rash	12	48	33	68,7	8	57,1
Povraćanje i dijareja Vomiting and diarrhoea	5	20	12	25	5	35,1
Smetnje vida Vision abnormalities	5	20	23	47,9	12	85,7
Suvi kašalj Dry cough	9	36	31	64,53	11	78,5

Poređenjem biohemijskih nalaza pacijenata ove tri grupe ANOVA testom došlo se do zaključka da postoji statistička razlika u srednjim vrednostima uree, kreatinina, kao i procentu bolesnika sa vrednostima uree preko 30 mmol/l i kreatinina preko 700 mmol/l.

Tabela 3. Učestalost kliničkih znakova u zavisnosti od težine kliničke slike

Table 3. Frequency of clinical signs depending on severity of clinical presentation

Klinički znak Clinical sign	Laka Mild (N=25)	%	Umereno teška Moderate (N=48)	%	Teška Severe (N=14)	%
Hipotenzija Hypotension (<115/75 mmHg.)	18	72	42	87,5	9	64,2
Bradikardija Bradycardia (<60/min.)	15	60	29	60,4	6	42,8
Hipertenzija Hypertension (>150/100 mmHg)	7	28	24	50	7	50
Tahikardija Tachycardia (>80/min)	2	8	10	20,8	5	64,2
Mening. znaci Signs of meningitis	0	0	5	10,4	6	42,8
Oligurija/Oliguria (<600 ml)	0		20	41,6	14	100

Poređenjem vrednosti određenih laboratorijskih analiza pacijenata sa teškom i umereno teškom kliničkom slikom utvrđeno je da:

- Postoji značajna statistička razlika u srednjoj maksimalnoj vrednosti uree (F=80,93, p<0,03);
- Postoji značajna statistička razlika u srednjoj maksimalnoj vrednosti kreatinina i iznosi F=70,77

Tabela 2. Trajanje temperature >38°C u zavisnosti od težine kliničke slike

Table 2. Duration of fever >38°C depending on severity of clinical presentation

Temperatura>38 °C/Fever > 38 °C	Laka/Mild (N=25)	%	Umereno teška/Moderate (N=48)	%	Teška/Severe (N=14)	%
5 dana /days	10	40	28	58,33	13	92,86
6 dana /days	8	32	18	37,50	9	64,29
7 dana /days	4	16	9	18,75	7	50
8 dana /days	2	8	4	8,33	5	35,71
9 dana /days	0	0	2	4,17	1	7,14
10 dana/days	0		1	2,1	0	0

Tabela 4. Vrednosti laboratorijskih analiza u odnosu na težinu kliničke slike

Table 4. Laboratory values depending on severity of clinical presentation

	Laka/Mild (N=25)			Umereno teška/ Moderate (N=48)			Teška/ Severe (N=14)			ANOVA	
	Broj/Number	\bar{X}	SD	Broj/Number	\bar{X}	SD	Broj/Number	\bar{X}	SD	F	p
Leukociti <4x10 ⁹ /l (prijem) Leukocytes <4x10 ⁹ /l (arrival)	4	3,8	0,15	9	2,8	0,6	3	3,5	0,5	5,47	0,016
Leukociti > 9x10 ⁹ /l (tokom bolesti) Leukocytes >9x10 ⁹ /l (during the disease)	7	11,5	1,96	2	16,5	0,6	11	15,2	3,2	4,65	0,024
Urea srednja max.vrednost (mmol/l) Urea max.value (mmol/l)	25	13,7	1,2	48	19,6	6,51	14	41,14	11,4	59,19	0,001
Urea > 30 mmol/l	0			4	31,5	2,33	14	43,7	9,8	5,77	0,03
Trombociti (srednja vrednost) Platelet (mean value)	25	81,4	35,6	48	60,1	31,3	14	61,4	43,4	3,241	0,044
Kreatinin (srednja max. vrednost) Kreat. (mean max. value)	25	237,1	12,5	48	391,6	196,1	14	888,7	181,1	4,8,14	0,002
Kreatinin >700/mmol/l/Creatinin >700 mmol/l	0			4	740,7	34,6	14	925,6	121,9	8,61	0,01
Kreatinin <300 mmol/l/Creatinin <300 mmol/l	25	237,1	12,5	22	217	47,4	0			1,04	0,316
Trombociti <50 x 10 ⁹ /l/Platelet <50 x 10 ⁹ /l	4	35,7	7,94	24	36,4	11,2	5	24,8	23,1	1,63	0,21
Fibrinogen (g/l)	25	2,7		48	2,7		14	1,7			

Tabela 5. Tok i ishod bolesti u zavisnosti od težine kliničke slike
Table 5. Course and outcome depending on severity of clinical presentation

	Laka <i>Mild</i> (N=25)	%	Umereno teška <i>Moderate</i> (N=48)	%	Teška <i>Severe</i> (N=14)	%
Dijalizirani <i>Patient on hemodialysis</i>	0	0	0	0	5	35,7
Umrli/Deceased	0	0	0	0	3	21,4
Bolnički dani <i>Hospital days</i>	10,76		11,04		20,0	
Izlečeni/Cured	25	100	48	100	11	64,3
Starost (god.) <i>Age (years)</i>	44,8		42,3		43,5	

($p < 0,04$). kao i broja bolesnika kod kojih su vrednosti kreatinina veće od 700 mmol/l ($F=8,61$, $p < 0,01$);

– Ima statistički značajne razlike u prosečnom broju bočničkih dana među grupama pacijenata ($F=27,32$, $p < 0,05$);

Značajno je poređenje broja i učestalosti dijaliziranih bolesnika, dužine bolničkog lečenja i, naravno broja umrlih u zavisnosti od težine kliničke slike. Navedena je i prosečna starost pacijenata po pojedinim grupama.

Statistički je značajna razlika u dužini lečenja ($F=20,2$, $p < 0,001$);

Iz **Tabele 5** se jasno vidi da je dužina lečenja najveća kod bolesnika svrstanih u grupu sa teškom kliničkom slikom. Iz iste grupe su i umrli bolesnici, dok godine starosti nemaju veći značaj u proceni težine

kliničke slike. Statistički je značajna razlika u dužini lečenja ($F=20,2$, $p < 0,001$). Iz tabele se jasno vidi da je dužina lečenja najveća kod bolesnika svrstanih u grupu sa teškom kliničkom slikom. Iz iste grupe su i umrli bolesnici, dok godine starosti nemaju veći značaj u proceni težine kliničke slike.

Zaključak

Klinička slika hemoragijske groznice sa bubrežnim sindromom kretala se od lakših oblika, zatim umereno teških, pa sve do onih sa veoma teškom kliničkom slikom i stopom smrtnosti od 3,4%.

Težina kliničke slike zavisila je od serotipa izazivača bolesti, ali i od niza parametara, na osnovu kojih se moglo i predvideti, relativno rano, u koju grupu će bolesnik biti svrstan.

Oligurija manja od 300 ml/24 h duže od 24 h, učestali kolapsi i produženo stanje šoka, kao i vrednosti uree preko 30 mmol/l i kreatinina preko 700 mmol/l, uz prisustvo pleuralnog izliva i ascitesa, kriterijumi su na osnovu kojih bolesnike svrstavamo u grupu sa teškom kliničkom slikom. Ovo su bile i indikacije da u lečenje uključimo i nefrologe.

Napred navedeni kriterijumi, pokazalo se, imaju veliki značaj za rano prepoznavanje bolesnika sa teškom kliničkom slikom, što lekaru praktičaru pomaže da pravovremeno započne sa lečenjem u jedinicama intenzivne nege.

Ne sporeći kriterijume koje je dao H.W. Lee, formirane grupe na osnovu težine kliničke slike, kod naših bolesnika jasno su se razlikovale.

Literatura

1. Antonijević B. Istraživanje etiologije kliničkih manifestacija i epidemiologije hemoragičnih groznica sa bubrežnim sindromom i njihova uzajamna povezanost sa ekologijom prirodnog žarišta, (doktorska disertacija), Beograd: Univerzitet u Beogradu; 1984.
2. Antonijević B. Febris haemorrhagica cum syndroma renali. I: antonijević B, urednik. Zoonoze. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavne sredstva; 2001.str.140-5.
3. Nathanson N, et al. Pathogenesis of viral hemorrhagic fevers. In: Viral pathogenesis. Philadelphia: Lipincott-Raven; 1996.
4. Živković M, Todorović Z, Čanović P, Primena ribavirina u lečenju hemoragijske groznice sa bubrežnim sindromom. Med Pregl 2009;62(1-2)63-7.
5. Kruger DH, Ulrich R, Lundkvist A. Hantavirus infections and their prevention. Mikrobios Infect. 2001;3:1129-44
6. Gligić A, Obradović M, Stojanović R, et al. Epidemic hemorrhagic fever with renal syndrome in Yugoslavia, 1986. Am J Trop Med Hyg 1989;41:102-8.
7. Harison S. Principi interne medicine. 15. izd. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2004.str.1152-66.
8. Živković M, Osobnosti u toku hemoragijske groznice sa bubrežnim sindromom u regionu severoistočne Crne Gore, (doktorska disertacija). Kragujevac: Univerzitet u Kragujevcu; 2008.
9. Vujošević N. Ekološko-epidemiološka obeležja hemoragijske groznice sa bubrežnim sindromom u njenim prirodnim žarištima republike Crne Gore, (doktorska disertacija). Niš: Medicinski fakultet; 1995.
10. Gavrilovskaja I. N. Gemoragičeskaja lihorodka s pečnim sindromom. Obzornaja informacija VNIMI, Moskva 1985.
11. Čumakov M.P., Virusnie gemoragičeskoe lihoradki. Naučnij obzor. Moskva: VNIMI, 1985.
12. Suša S. Hemoragička groznica sa bubrežnim sindromom: Savremena administracija, Beograd 1997.
13. Hukić M, Šibalić S, Virusne hemoragijske groznice, Tuzla: off-set; 2003:124-58.
14. Živković M, Todorović Z, Čukić G. Kliničke karakteristike hemoragijske groznice sa bubrežnim sindromom u zavisnosti od antigeno tipa virusa. Naučne medicinske komunikacije. 2006;(2):26-9.
15. Hofman F., Tiller F. W. Hemorrhagices Krim-Kongo fiber: hantavirus-krankheiten, In: Hofman F, Tiller F.W. Praktische infektologie. 2. aufi.Landsberg: Ecomed;2001.p.74-6.
16. Plyusnin A, Nemirov K, Apekina N, Plyusnina A, Lundkvist A, Vaheri A, Dobrava Hantavirus in Rusia. Lancet 1999;353:207.
17. Laušević M, Klinička slika hemoragijske groznice sa bubrežnim sindromom: uža specijalizacija, Beograd: Medicinski fakultet; 2006.

Summary

Introduction

Hemorrhagic fever with kidney syndrome is an acute infectious disease of the zoonotic character, which is characterized by the sudden beginning, high temperature, distinct hemorrhagic syndrome and symptoms and signs of the acute kidney insufficiency. Hemorrhagic fever with kidney syndrome can have mild, moderate and severe clinical picture and the mortality ranges from 5% - 15% in our area. The purpose of this study was to try to present criteria on the basis of which it would be possible to foresee, on time, the severity of the clinical picture and to recognize the patient with the most severe disease form.

Material and methods

Within the period of ten years, 87 patients became ill of hemorrhagic fever with kidney syndrome and were treated at General Hospital in Berane, where they were followed from the aspect of clinical and laboratory analyses while the serologic confirmation of the disease was done at the institute of Immunology and Virology "Torlak" in Belgrade.

Key words: Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome + classification; Signs and Symptoms; Diagnosis

Rad primljen 10. X 2007.

Prihvaćen za štampu 19. X 2007.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:5-6:361-365.

Results

The results show that the severity of the clinical picture can be foreseen on time on the basis of the dynamics of increase of the values of urea and creatinine, duration of the shock condition, duration of the oliguria less than 300 ml/24h, number of the collapses, presence of the meningitic syndromes and appearance of the asciteses and pleuritic hemorrhage. When, on the basis of these parameters, we classify the patients into the categories of mild, moderate and severe clinical picture, using the appropriate statistics methods we find out the differences in duration of the disease as well as in the result of treatment and number of the dialysed patients.

Conclusion

It is possible to foresee clinical course in a patient on time by making timely diagnosis and careful following the clinical and laboratory parameters, important for the result of treatment.

Medicinski fakultet Niš
Klinika za stomatologiju
Odeljenje oralne hirurgije

Originalni naučni rad
Original study
UDK 616.314.21-089.5
DOI: 10.2298/MPNS1006366T

PROCENA ANESTETIČKOG EFEKTA ROPIVAKAINA U HIRURGIJI HRONIČNIH PERIPIKALNIH LEZIJA

EVALUATION OF ANESTHETIC EFFECT OF ROPIVACAINE IN SURGERY OF CHRONIC PERIAPICAL LESSIONS

Miloš TIJANIĆ, Nikola BURIĆ i Goran JOVANOVIĆ

Sažetak – Ropivakain je najnoviji lokalni anestetik dugog dejstva amidne grupe, hemijski veoma sličan bupivakainu i mepivakainu. Cilj rada je da se uporedi anestetičko dejstvo 0,75% ropivakaina i 0,5% bupivakaina pri hirurškom uklanjanju hroničnih periapikalnih lezija u gornjoj vilici. Ispitivanje je sprovedeno na 60 pacijenata kod kojih je bilo indikovano hirurško uklanjanje hroničnih periapikalnih lezija na jednom od frontalnih zuba gornje vilice. Ispitanici su podeljeni u dve grupe od po 30 pacijenata, kojima je neposredno pre hirurške intervencije aplikovano 2 ml lokalnog anestetika 0,75% ropivakaina odnosno 0,5% bupivakaina. Radi praćenja parametara anestezije, korišćena je sprovodna anestezija za *n. infraorbitalis* (intraoralnim pristupom) u količini od 1,8 ml. Takođe, kod svih pacijenata lokalni anestetik aplikovan je i sa palatinalne strane za završne grančice *n. nasopalatinus*-a u količini 0,2 ml. Praćeni su sledeći parametri: vreme nastupanja dejstva anestezije, kvalitet anestezije, intenzitet bola za vreme intervencije i dužina trajanja anestetičkog efekta. Početak dejstva anestezije posle aplikacije ropivakaina iznosio je 1,57 min. a posle primene bupivakaina 1,67 min. Utrnulost mekih tkiva posle aplikacije ropivakaina prosečno je trajala 321 min. a nešto kraće kod bupivakaina – 296 min. Kvalitet anestezije ropivakaina bio je statistički značajno bolji u poređenju sa bupivakainom. Takođe, ispitanici u grupi sa ropivakainom trpeli su značajno niži intenzitet bola u toku intervencije. Ropivakain poseduje potencijal da u potpunosti zameni bupivakain u slučajevima gde postoji indikacija za njegovu primenu u oralnoj hirurgiji

Ključne reči: Amidi + administracija i doziranje; Lokalni anestetici; Merenje bola; Bupivakain; Lokalna anestezija; Periapikalne lezije; Oralna hirurgija

Uvod

Lokalni anestetici su svakako najkorišćeniji lekovi u stomatološkoj praksi još od 1884. godine, kada su prvi put primenjeni, nastavlja se njihovo usavršavanje ka što bezbednijem i efikasnijem anestetiku [1].

Ropivakain je najnoviji lokalni anestetik dugog dejstva amidne grupe, hemijski sličan bupivakainu i mepivakainu. Sintetisan je zajedno sa bupivakainom 1957. godine, ali je samo bupivakain dalje razvijan za kliničku upotrebu [2]. Nakon izveštaja o neželjenim efektima bupivakaina (kardiovaskularni kolaps, smrt nakon nenamerne aplikacije intravenozno i dr.), ropivakain je posle brojnih ispitivanja, uveden u kliničku upotrebu 1996. godine.

Ropivakain je S-enantiomer propivakaina (1-propil-2',6'-pipekoloksilidid hidrohlorid monohidrat). Prvi je lokalni anestetik označen kao „čisti” enantiomer, koji sadrži više od 99% S oblika. Mnogobrojnim laboratorijskim ispitivanjima utvrđeno je da S-enantiomeri poseduju znatno manju kardiotoksičnost u odnosu na R formu. Veće doze ropivakaina su potrebne da bi izazvale kardiovaskularni kolaps i konvulzije, u odnosu na bupivakain [3]. Srčani zastoj izazvan ropivakainom pogodniji je za tretman nego onaj izazvan bupivakainom ili levobupivakainom [4]. Ropivakain se duži niz godina koristi u ortopediji, ginekologiji, hirurgiji, oftalmologiji, dok su iskustva sa njegovom primenom u stomatologiji još uvek limitirana. Prema do sada dostupnim podaci-

ma u literaturi za primenu ropivakaina u stomatologiji, najpogodniji je u koncentraciji 0,75% [5].

S obzirom na navedene osobine ropivakaina, smatrali smo da je potrebno sprovesti istraživanje koje će potvrditi primenljivost ovog lokalnog anestetika u oralnoj hirurgiji. Cilj ovog istraživanja bio je da se uporedi anestetičko dejstvo lokalnih anestetika 0,75% ropivakaina i 0,5% bupivakaina, pri hirurškom uklanjanju hroničnih periapikalnih lezija u maksili.

Materijal i metode

Kliničko ispitivanje anestetičkog dejstva 0,75% rastvora ropivakaina u hirurgiji hroničnih periapikalnih lezija sprovedeno je na Odeljenju oralne hirurgije Klinike za stomatologiju u Nišu. Ispitivanjem su obuhvaćeni pacijenti kod kojih je bilo indikovano hirurško uklanjanje hroničnih periapikalnih lezija na jednom od frontalnih zuba gornje vilice. Svi pacijenti obuhvaćeni ispitivanjem bili su zdravi, bez ikakvih podataka o oboljenju kardiovaskularnog sistema, centralnog nervnog sistema, jetre, bubrega, endokrinih žlezda ili nekog drugog oboljenja od značaja, kao i bez podataka o alergiji na lokalne anestetike. Ni kod jednog pacijenta nije bilo znakova akutne infekcije u orofacijalnoj regiji. Svim pacijentima je prethodno objašnjen protokol ispitivanja na koji su dali saglasnost. Nijedan pacijent nije uzimao analgetike, sedative ili primao lokalne anestetike u orofacijalnoj regiji u periodu od 24 h pre hirurške intervencije.

Ukupan broj ispitanika iznosio je 60, podeljenih u dve grupe od po 30 pacijenata. U prvoj radnoj grupi kao lokalni anestetik korišćen je 0,75% ropivakain hidrohlorid (*Naropin®* 0,75%; *Astra Zeneca*, Švedska), a u drugoj kontrolnoj grupi 0,5% bupivakain hidrohlorid (*Vexelit®* 0,5%; *Zdravlje*, Leskovac).

Radi praćenja parametara anestezije prilikom hirurškog uklanjanja hroničnih periapikalnih lezija na jednom od frontalnih zuba gornje vilice, korišćena je sprovedna anestezija za *n. infraorbitalis* (intraoralnim pristupom) u količini od 1,8 ml. Takođe, kod svih pacijenata lokalni anestetik aplikovan je i sa palatinalne strane za završne grančice *n. nasopalatinus*-a u količini 0,2 ml. Za aplikaciju lokalnog anestetikog rastvora korišćena je standardna plastična brizgalica od 2 ml kao i igla za jednokratnu upotrebu 25 GI 0,5x25. Kod svih pacijenata korišćena je standardna operativna tehnika hirurškog uklanjanja hroničnih periapikalnih lezija.

Za svakog pacijenta formiran je istraživački karton u koji su unošeni dobijeni podaci.

Radi procene anestetikog dejstva lokalnih anestetika praćeni su sledeći parametri:

I. Vreme nastupanja dejstva anestezije, praćeno je pojavom utrnulosti gornje usne.

II. Radi objektivizacije merenja kvaliteta anestezije korišćena je skala za procenu kvaliteta anestezije po Sisku [6]:

1. Uspešna – bez bola;

2. Uspešna – minimalan bol u toku procedure, bez dodatne anestezije posle početka operacije;

3. Uspešna – minimalan bol posle prve anestezije, bez bola posle druge anestezije;

4. Ograničen uspeh – bol u toku operacije posle prve anestezije i posle druge anestezije, ali operacija završena bez treće anestezije;

5. Ograničen uspeh – bol u toku operacije počinje posle dve anestezije; operacija završena bez treće anestezije;

6. Neuspeh – bol u toku operacije posle prve anestezije; bol u toku operacije posle druge anestezije; potrebna treća anestezija;

7. Neuspeh – bol u toku operacije počinje posle dve anestezije, potrebna treća anestezija;

8. Neuspeh – bez anestezije posle dve lokalne anestezije, potrebna treća anestezija ili operacija odložena.

Procenu kvaliteta anestezije je vršio operator.

III. Intenzitet bola za vreme intervencije meren je korišćenjem vizuelno analogne skale, na kojoj je pacijent obeležavao jačinu bola koji je osetio u toku intervencije [7]. Vizuelno analogna skala je predstavljena horizontalno nacrtanom duži od 100 mm, gde početni kraj označava stanje „bez bola”, a drugi kraj je obeležen rečima „najgori bol koji mogu da zamislim”. Od pacijenata je neposredno po završetku hirurške intervencije zahtevano da na skali obeleži tačku koja odgovara nivou intenziteta najjačeg bola koji je osetio tokom intervencije. Nakon toga je lenjirom mereno rastojanje u milimetrima od početka skale do obeležene tačke, koje predstavlja numerički indeks jačine bola.

IV. Dužina trajanja anestetikog efekta – praćena je prestankom utrnulosti mekih tkiva.

Dobijeni rezultati statistički su analizirani primenom sledećih parametara: aritmetička sredina, značajnost razlika u prosečnim vrednostima malih zavisnih i malih nezavisnih uzoraka (t-test) i χ^2 -test.

Rezultati

Ispitanici su bili pripadnici oba pola, starosne dobi od 19 do 53 godina (**Tabela 1**).

Tabela 1. Prosečna starost i pol ispitanika
Table 1. Mean age and gender of examinees

Anestetik <i>Anesthetic</i>	♂	♀	Prosečna starost (god) <i>Mean age (yr)</i>
Ropivakain/ <i>Ropivacaine</i>	17	13	31,5
Bupivakain/ <i>Bupivacaine</i>	16	14	30,5

Početak dejstva anestezije posle aplikacije ropivakaina iznosio je 1,57 min. a posle primene bupivakaina 1,67 min. Utrnulost mekih tkiva duže je trajala nakon aplikacije ropivakaina i prosečno je iznosila 321 minut. Najveća vrednost za ovaj parametar kod ropivakaina iznosila je maksimalnih 600 minuta, a najmanja 90 min. Nešto kraće anestetikog dejstvo imao je bupivakain – 296,5 minuta, sa varijacijama od maksimalnih 420 do minimalnih 210 minuta. Nije bilo statistički značajne razlike u pogledu dužine dejstva (**Tabela 2**).

Tabela 2. Parametri anestezije
Table 2. Anesthesia parameters

Anestetik <i>Anesthetic</i>	Početak dejstva – sr. vrednost <i>Mean onset time</i>	Dužina utrnulosti gornje usne – sr. vrednost <i>Mean numbness duration of upper lip</i>	Intenzitet bola – sr. vrednost <i>Pain intensity – mean value</i>
Ropivakain 0,75% <i>Ropivacaine 0,75%</i>	1,57 min	321 min	30,1 mm
Bupivakain 0,5% <i>Bupivacaine 0,5%</i>	1,67 min	296,5 min	41,7 mm

Kvalitet anestezije nakon primene 0,75% ropivakaina procenjen je od strane operatera prosečnom ocenom 1,76. Kod najvećeg broja pacijenata (56,7%) kvalitet anestezije posle primene 0,75% ropivakaina ocenjen je sa 1 – uspešna anestezija bez bola. Nije bilo pacijenata kod kojih je anestezija ocenjena kao neuspešna (**Tabela 3**).

Tabela 3. Procena kvaliteta anestezije
Table 3. Quality of anesthesia rating scale

Oцена/Rating	1	2	3	4	5	6	7	8	Sr.vrednost/mean value
Ropivakain <i>Ropivacaine</i>	17	7	3	2	1	∅	∅	∅	1,76
Bupivakain <i>Bupivacaine</i>	3	13	5	3	3	2	∅	1	3

Kvalitet anestezije nakon aplikacije 0,5% bupivakaina ocenjen je od operatera prosečno ocenom 3,03 (uspešna – bez bola nakon druge anestezije). Kod 3 pacijenta (10%) kvalitet anestezije je ocenjen sa ocenom 1 (uspešna bez bola). Neuspešnom je ocenjena anestezija kod 3 pacijenta. Statistički značajno lošiji kvalitet anestezije bio je nakon aplikacije 0,5% rastvora bupivakaina u odnosu na 0,75% ropivakaina ($p < 0,01$).

Na vizuelno analognoj skali na kojoj su pacijenti obeležavali intenzitet bola za vreme intervencije pri kojoj je kao lokalni anestetik korišćen ropivakain, obeležena srednja vrednost iznosila je 30,1 mm, a za intervencije uz upotrebu bupivakaina 41,7 mm. Ropivakain je takođe imao statistički značajno nižu srednju vrednost intenziteta bola u toku intervencije u odnosu na bupivakain ($p < 0,05$).

Diskusija

U do sada publikovanoj literaturi malo je stručnih radova koji se bave primenom ropivakaina u stomatologiji. Jedini objavljeni radovi u vezi sa upotrebom ropivakaina u oralnoj hirurgiji odnose se na njegovu uspešnu primenu u sklopu hirurškog lečenja maksilarnog sinusa [8,9] i prilikom ekstrakcije donjih umnjaka [10]. U studiji koju su realizovali Kennedy i saradnici [11] latentni period nakon infiltracione anestezije 1,8 ml 0,5% ropivakaina u maksili, iznosio je 0,64 minuta. Razlika u odnosu na dužinu latentnog perioda koji smo mi dobili očekivana je s obzirom na razliku u primenjenoj tehnici anestezije i koncentraciji. Lokalni anestetici koji su izraženo lipofilni (bupivakain) mogu se u većoj količini raspodeliti u tkivu blizu mesta aplikacije tako da je preostala količina anestetika koja difunduje kroz nervnu membranu ograničena. Stoga je tačnost uvođenja igle ključni faktor za brzinu nastupanja anestezije [12].

Intervencije kod kojih je korišćen ropivakain obavljene su uz minimalan bol i bez potrebe za dodatnom anestezijom. Kvalitet anestezije posle primene bupivakaina bio je statistički značajno lošiji ($p < 0,01$) u poređenju sa ropivakainom i iako je okarakterisana kao uspešna, zahtevala je dopunsku anesteziju. Do slične vrednosti za kvalitet anestezije 0,75% ropivakaina pri sprovednoj anesteziji za *n. alveolaris inferior*, koristeći skoro indentičnu skalu, došli su El-Sharawy i Yagiela [10].

Pacijenti su takođe vršili procenu intenziteta bola koji su trpeli za vreme intervencije na vizuelno-analognoj skali. Ovaj sistem procene bola takođe može biti subjektivan, ali može da otkrije svaku grublju razliku koja je postojala između dve intervencije. Jači bol trpeli su pacijenti u kontrolnoj grupi kod kojih je korišćen bupivakain, statistički značajno ($p < 0,05$) u odnosu na studijsku grupu u kojoj je korišćen ropivakain.

Postoje oprečna mišljenja u literaturi o kvalitetu anestezije koji se postiže nakon primene 0,5% bupivakaina. Brojniji su autori koji smatraju da se postiže zadovoljavajući kvalitet anestezije [13–16], te ga preporučuju za upotrebu u oralnoj hirurgiji. Nasuprot

njima su pojedini autori [17,18] koji smatraju da je 0,5% bupivakain neadekvatan za oralnohirurške zahvate. Naši rezultati ukazuju da je kvalitet anestezije postignut 0,5% bupivakainom značajno lošiji od kvaliteta anestezije nakon aplikacije 0,75% ropivakaina.

Ropivakain je ispoljio dugotrajno anestetičko dejstvo (321 min.) nakon aplikacije tehnikom sprovedne anestezije za *n. infraorbitalis*. U literaturi nema podataka o dužini dejstva ropivakaina nakon primene ove tehnike sprovedne anestezije, ali dosad objavljene studije [5,19,20] sa primenom ropivakaina u oralnoj regiji potvrđuju njegov dug anestetički efekat. Kennedy [11] navodi da je anestetički efekat 0,5% ropivakaina nakon infiltracije u predelu gornjeg lateralnog inciziva prosečno trajao 247 minuta. U istoj studiji anestetički efekat 0,5% ropivakaina sa dodatkom adrenalina 1:200.000 trajao je 310 minuta, što je u suprotnosti sa drugim studijama u kojima adrenalin dodat anestetikom rastvoru ropivakaina nije izazvao produženje anestetičkog efekta [20–22]. Mnogobrojne kliničke studije iz oblasti hirurgije, ginekologije, ortopedije ukazuju na dug anestetički efekat ropivakaina u različitim koncentracijama. Dugo dejstvo ropivakaina posledica je njegove izražene sposobnosti vezivanja za proteine u visokom procentu (90–95%) [23].

Nešto duže trajanje anestetičkog dejstva 0,75% ropivakaina u našoj studiji u odnosu na 0,5% bupivakaina može da se objasni većom koncentracijom primenjenog rastvora ropivakaina. Dugotrajno dejstvo 0,5% bupivakaina nakon njegove aplikacije sprovednim i infiltracionim tehnikama anestezije pri oralnohirurškim intervencijama i endodontskim procedurama, potvrđeno je u više do sada publikovanih studija [13,14,16,18,24].

Lokalni anestetici dugog dejstva (bupivakain, etidokain) do sada su korišćeni u oralnoj hirurgiji pri ekstrakciji impaktiranih trećih molara [13,16,18,25,26], zbrinjavanju fraktura, uklanjanju torusa, multiprim ekstrakcijama sa alveolotomijama [18] i u tretmanu hroničnog orofacijalnog bola [24]. Lokalni anestetici dugog dejstva pokazuju svoje prednosti pri dugotrajnim intervencijama (umanjuje se potreba dodatnom anestezijom) i u ublažavanju postoperativnih bolova. Pojedini prikazi slučajeva ukazali su na povećanu kardiotsičnost bupivakaina. Albright [27] je opisao 6 slučajeva iznenadnog kardiovaskularnog kolapsa nakon intravaskularne injekcije kliničkih doza bupivakaina, a bez prethodnih znakova CNS toksičnosti. Četiri godine kasnije objavljen je izveštaj o 31 smrtnom slučaju nakon aplikacije bupivakaina [28]. Bacsik i saradnici [29] objavili su prikaz slučajeva sa teškim i tragičnim posledicama po pacijente koji su primili čak i male doze bupivakaina.

Veći broj studija [30–37] pokazao je da ropivakain ima manji potencijal izazivanja CNS i kardiovaskularne toksičnosti u poređenju sa bupivakainom. Akerman i saradnici [38] ukazali su da je ropivakain manje toksičan od bupivakaina, ali da je toksičniji od lidokaina. U poređenju sa bupivakainom, ropivakain ima za 70–75% veću bezbedonosnu granicu [31,34]. S

obzirom na to da su potrebne doze ropivakaina da izazovu CNS toksičnost i kardiotoksičnost veće nego kod bupivakaina, manja je verovatnoća aplikacije „toksične doze” [39]. Oliveira i saradnici [20] nalaze da 0,75% ropivakain u količini od 1,8 ml aplikovan u pterigomandibularni prostor ne izaziva značajne efekte na arterijski pritisak i elektrokardiografske parametre kod zdravih osoba. U toku ove studije nije bilo izraženih neželjenih efekata nakon aplikacije ropivakaina. Primećeni neželjeni efekti bili su blagi i uobičajeni u svakodnevnoj oralnohirurškoj praksi i ne mogu se pripisati samo dejstvu anestetika.

Zaključak

Sagledavajući prethodno iznete podatke, kao i rezultate naše studije, možemo reći da ropivakain poseduje potencijal da u potpunosti zameni bupivakain u slučajevima gde postoji indikacija za njegovu primenu u oralnoj hirurgiji (dugotrajne intervencije, intervencije praćene intenzivnim postoperacionim bolovima, blokade nerava).

Literatura

1. Zdravković D, Bilanović D, Dikić S, Zdravković M, Milić N. William Stewart Halsted: 110 years of the use of surgical gloves. *Med Pregl*. 2007;60(7-8):405-8.
2. Owen M, Dean L. Ropivacaine. *Exp Opin Pharmacother* 2000;1(2):325-36.
3. Arthur GR, Feldman HS, Hurley RJ, Doucette AM, Covino BG. Treatment of acute toxicity after rapid intravenous ropivacaine and bupivacaine in the conscious dog. *Anesthesiology* 1990;73:A827.
4. Ohmura S, Kawada M, Ohta T. Systemic toxicity and resuscitation in levobupivacaine, bupivacaine or ropivacaine infused rats. *Anesth Analg* 2001;93:743-8.
5. Ernberg M, Kopp S. Ropivacaine for dental anesthesia: a dose finding study. *J Oral Maxillofac Surg* 2002;60:1004-10.
6. Sisk AL. Evaluation of the Akinosi mandibular block technique in oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1986;44:113-5.
7. Malamed S, Gagnon S, Leblanc D. Efficacy of articaine: a new amide local anesthetic. *JADA* 2000;131:635-42.
8. Burić N. Ropivakain kao lokalni anestetik u hirurgiji maksilarnog sinusa. *Acta Stom Naissi* 2003;19:167-71.
9. Burić N. The assessment of anesthetic efficacy of ropivacaine in oral surgery. *N Y State Dent J*. 2006;72(3):36-9.
10. El-Sharraway E, Yagiela JA. Anesthetic efficacy of different ropivacaine concentrations for inferior alveolar nerve block. *Anesth Prog* 2006;53:3-7.
11. Kennedy M, Reader A, Beck M, Weaver J. Anesthetic efficacy of ropivacaine in maxillary anterior infiltration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91(4):406-12.
12. Sisk AL. Long-acting local anesthetics in dentistry. *Anesth Prog* 1992;39:53-60.
13. Laskin J, Wallace W, DeLeo B. Use of bupivacaine hydrochloride in oral surgery: a clinical study. *J Oral Surg* 1977;35:25-9.
14. Marković A. Klinička ispitivanja efekata sprovodne anestezije bupivakainom u oralnoj hirurgiji (magistarski rad). Beograd: Univerzitet u Beogradu; 1995.
15. Moore P, Dunsky J. Bupivacaine anesthesia-a clinical trial for endodontic therapy. *Oral Surg* 1983;55(2):176-9.
16. Pricco D. An evaluation of bupivacaine for regional nerve block in oral surgery. *J Oral Surg* 1977;35:126-9.
17. Fawcett J, Kennedy J, Kumara G, Zacharias M. Comparative efficacy and pharmacokinetics of racemic bupivacaine and S-bupivacaine in third molar surgery. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2002;5(2):199-204.
18. Nespeca J. Clinical trials with bupivacaine in oral surgery. *Oral Surg* 1976;42(3):301-6.
19. Axelsson S, Isacson G. The efficacy of ropivacaine as a dental local anaesthetic. *Swed Dent J* 2004;28(2):85-91.
20. Oliveira NE, Lima Filho NS, Lima EG, Vasquez EC. Effects of regional anesthesia with ropivacaine on arterial pressure and heart rate in healthy subjects. *Eur J Oral Sci* 2006;114:27-32.
21. Cederholm I, Evers H, Löfström JB. Effect of intradermal injection of saline or a local anaesthetic agent on skin blood flow: a methodological study in man. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35:208-15.
22. Kopacz DJ, Carpenter RL, Mackey DC. Effect of ropivacaine on cutaneous capillary blood flow in pigs. *Anesthesiology* 1989;71:69-74.
23. Chapman PJ, Ganendran A. Prolonged analgesia following preoperative bupivacaine neural blockade for oral surgery performed under general anesthesia. *J Oral Maxillofac Surg* 1987;45:233-5.
24. Moore P. Bupivacaine: a long-lasting local anesthetic for dentistry. *Oral Surg* 1984;58(4):369-74.
25. Jensen O, Upton G, Hayward J, Sweet R. Advantages of long-acting local anesthesia using etidocaine hydrochloride. *J Oral Surg* 1981;39:350-3.
26. Laskin J. Use of etidocaine hydrochloride in oral surgery: a clinical study. *J Oral Surg* 1978;36:863-5.
27. Ahlbright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* 1979;51:285-7.
28. Horlocker T, Wedel D. Local anesthetic toxicity-does product labeling reflect actual risk? *Reg Anesth Pain Med* 2002;27(6):562-7.
29. Bacsik CJ, Swift JQ, Hargreaves KM. Toxic systemic reaction of bupivacaine and etidocaine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1995;79:18-23.
30. Arthur GR, Feldman HS, Covino BG. Comparative pharmacokinetic of bupivacaine and ropivacaine, a new amide local anesthetic. *Anesth Analg* 1988;67:1053-8.
31. Feldman HS, Arthur RG, Covino BG. Comparative systemic toxicity of convulsant and supraconvulsant doses of intravenous ropivacaine, bupivacaine, and lidocaine in the conscious dog. *Anesth Analg* 1989;69:794-801.
32. Graf B, Martin E, Stowe D. Stereospecific effect of bupivacaine isomers on atrioventricular conduction in the isolated perfused guinea pig heart. *Anesthesiology* 1997;86:410-9.
33. Moller R, Covino BG. Cardiac electrophysiologic properties of bupivacaine and lidocaine compared with those of ropivacaine, a new amide local anesthetic. *Anesthesiology* 1990;72:322-9.
34. Reiz S, Haggmark G, Johnansson G, Nath S. Cardiotoxicity of ropivacaine: a new amide local anaesthetic agent. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989;33:93-8.

35. Scott DB, Lee A, Fagan D, Bowler GMR, Bloomfield P, Lundh R. Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine. *Anesth Analg* 1989;69:563-9.

36. Guinet P, Estebe JP, Ratajczak-Enselme M, Bansard JY, Chevanne F, Bec D, et al. Electrocardiographic and hemodynamic effects of intravenous infusion of bupivacaine, ropivacaine, levobupivacaine, and lidocaine in anesthetized ewes. *Reg Anesth Pain Med.* 2009;34(1):17-23.

37. Nazir MS, Holdcroft A. Local anaesthetic drugs: adverse effects as reported through the ADROIT system in the UK. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(11):1000-6.

38. Akerman B, Hellberg IB, Trossvik C. Primary evaluation of the local anesthetic properties of the amino amide agent ropivacaine (LEA 103). *Acta Anaesthesiol Scand* 1988;32:571-8.

39. Mather L, Chang D. Cardiotoxicity with modern local anaesthetics. *Drugs* 2001;61(3):333-42.

Summary

Introduction

Ropivacaine is used in orthopedics, gynecology, surgery, ophthalmology, whereas experience about its usage in dentistry is still limited. The aim of this research was to compare the anesthetic effect between local anesthetics ropivacaine and bupivacaine, in surgical disposals of chronic periapical lesions in maxilla.

Material and methods

The study included the patients that had indications for surgical removal of chronic periapical lesions at one of the frontal teeth of upper jaw. The total number of examinees was 60, and they were divided in two groups. Ropivacaine chloride (0.75%) was used as a local anesthetic in one group (Naropin® 0,75%; Astra Zeneca), and in the other one bupivacaine chloride (0.5%) (Vixelit® 0,5%; Zdravlje). The authors applied 1,8 ml of block anesthesia for the n. infraorbitalis (intra-oral approach) as well as 0,2 ml of the local anesthetic from the palatine side for the final branches of n. nasopalatinus in order to observe the following anesthetic parameters.

I. Beginning of anesthesia was followed by the appearance of upper lip numbness.

II. Pain rating scale according to Sisk was used for the objective measurement of the anesthesia quality.

III. The pain intensity during the intervention was measured by visual analogous scale, on which the patient denoted the intensity of pain he had felt during the intervention.

IV. Duration of anesthetic effect – it is followed by soft tissues numbness.

Results and discussion

After the ropivacaine application anesthesia effect started in 1.57 min. and after the usage of bupivacaine in 1.67 min. The mean duration of soft tissue numbness after the application of ropivacaine was 321 minutes. Bupivacaine had a shorter anesthetic effect - 296.5 minutes. The quality of anesthesia after the usage of ropivacaine was assessed by the surgeons with average mark - 1.76. Interventions in which this anesthetic was used were performed with minimal pain and without additional anesthesia. The quality of anesthesia after the usage of bupivacaine (3.03) was statistically much worse ($p < 0.01$) in comparison to ropivacaine. In visual analogous scale where patients denoted the intensity of pain during the intervention with ropivacaine the marked average value was 30.1 mm while the average value with usage of bupivacaine was 41.7 mm. The patients from the control group, where bupivacaine was used, had much stronger pain, statistically significant ($p < 0.05$) in comparison to the group where ropivacaine was used. Our results show that the quality of anesthesia that was attained with 0,5% bupivacaine was much worse than the quality of anesthesia after the application of 0,75% ropivacaine.

Conclusion

Ropivacaine has a potential to replace bupivacaine completely in cases when there is the indication for its usage in oral surgery (longlasting intervention, interventions followed by intensive postoperative pain, nerve blockade).

Key words: Amides + administration and dosage; Anesthetics, Local; Pain Measurement; Bupivacaine; Anesthesia, Local; Periapical Diseases; Surgery, Oral

Rad primljen 6. XI 2007.

Prihvaćen za štampu 23. XI 2007.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:5-6:366-370.

PREGLEDNI ČLANCI REVIEW ARTICLES

Fakultet za sport i turizam, Novi Sad
Katedra za biomedicinske nauke

Pregledni članak
Review article
UDK 796.431.012.1
DOI: 10.2298/MPNS1006371O

ANALIZA VERTIKALNE SKOČNOSTI U TESTOVIMA SNAGE I ANAEROBNE SPOSOBNOSTI

VERTICAL JUMP AS A TOOL IN ASSESSMENT OF MUSCULAR POWER AND ANAEROBIC PERFORMANCE

Sergej M. OSTOJIĆ, Marko STOJANOVIĆ i Zlatko AHMETOVIĆ

Sažetak – Posebnoj grupi testova mišićne snage i anaerobne sposobnosti pripadaju merenja pojedinačnih ili serijskih vertikalnih skokova. Anaerobna sposobnost izmerena ovim testovima pokazala je značajno veću korelaciju sa specifičnim sportskim postignućem u odnosu na druge testove anaerobne sposobnosti. Najčešće primenivan protokol testiranja vertikalne skočnosti na kontaktnoj i tenziometrijskoj platformi obuhvata izvođenje pojedinačnih skokova iz različitih osnovnih položaja i serije skokova različitog trajanja. Varijable koje se dobijaju merenjem i kalkulacijom tipično obuhvataju visinu skoka, vreme trajanja skoka i apsolutnu i relativnu maksimalnu snagu skoka. Tokom brojnih studija pokazane su značajno veće vrednosti visine i maksimalne snage vertikalnog skoka kod vrhunskih nego kod nižerazrednih sportista. Uzrok nadmoćnijeg postignuća u ovim testiranjima verovatno leži u kombinaciji uticaja genetskih faktora i akutnih, odnosno prolongiranih efekata treninga.

Ključne reči: Mišićna snaga; Sportska postignuća; Anaerobni prag; Testovi mišićne snage; Motorne sposobnosti

Uvod

Kategorija testova mišićne snage fokusira se na merenje vršnog kapaciteta mišića ili mišićne grupe da proizvede silu. Cilj ovih testova merenje različitih elemenata mišićne aktivnosti, od sposobnosti da generišu silu pri velikim brzinama, preko produkcije sile izometrijskom kontrakcijom, do merenja maksimalne snage [1]. Svako od ispoljavanja mišićne sile zahteva angažovanje i centralnih i perifernih neuralnih procesa pa postignuće u testovima zavisi od brojnih faktora (npr. brzine hidrolize adenozintrifosfata (ATP), poprečnog preseka mišića, brzine kontrakcije i translacije signala, stepena regrutovanja motornih jedinica, sinhronizacije okidanja itd). Kako testovi treba da budu standardizovani definisanjem pozicije dela tela i čitavog tela (da bi rezultat određenog mišića ili grupe mogao biti izolovan i specifičan) i definisanjem ugla merenja i sile tj. brzine, neophodan je poseban neuralni program [2]. Posledica ovoga su dve implikacije - obrazac za specifičan pokret mora biti specifičan i pravilno naučen ili zadatak neće reflektovati kapacitet mišića. Dalje, rigorozna standardizacija neophodna za objektivno merenje, omogućava evaluaciju veoma specifične neuromišićne funkcije. Pojedini sportski pokreti (npr. skokovi, bacanja) sastoje se od serije brzih kratkotrajnih koncentričnih kontrakcija koje momentalno slede ekscentrične kontrakcije iste mišićne grupe (tzv. *stretch-shortening* ciklus). Osim izometrijskih, izotoničnih, izoinercijalnih i izokinetičkih merenja sile i snage, poželjno je meriti postignuće pod ovakvim uslovima, uglavnom testiranjem različitih parametara vertikalnog skoka na po-

sebno dizajniranim dinamometrima koji mere sile, rad i snagu generisanu tokom skoka [3].

Sa druge strane, laboratorijska i terenska merenja anaerobne moći i kapaciteta relevantna su pre svega za sportiste u kojima disciplina zahteva značajan doprinos anaerobnih energetskih puteva – fosfokreatinskog i glikolitičkog anaerobnog metabolizma. Ovakvi testovi najčešće se koriste kod sportista koji zahtevaju maksimalno ispoljavanje energije u kratkom vremenskom intervalu od nekoliko sekundi do oko 6 minuta [4]. Laboratorijski testovi su najefikasniji kada simuliraju matični obrazac aktivnosti i uključuju specifične mišićne grupe korišćene u određenoj aktivnosti. Analiza postojeće literature ukazuje na veliki broj nespecifičnih testova anaerobnog energetskog sistema [4,5]. Postoji relativno mali broj specifičnih testova u laboratorijskim uslovima, pa se većina ovih testova i dalje koristi samo u terenskim uslovima. Prema trajanju aktivnosti, svi testovi anaerobne moći i kapaciteta dele se na kratkotrajne, intermedijarne i duge.

Kratkotrajni anaerobni testovi uglavnom su trajanja oko 10 sekundi ili kraće i dizajnirani su sa ciljem evaluacije alaktatnog anaerobnog kapaciteta. Maksimalna produkcija energije u jednoj sekundi često se dobija kao rezultat ovih testiranja. Indeks ukupnog rada tokom testa ili prosečna snaga mogu se koristiti kao indikatori anaerobne izdržljivosti u kratkom periodu vremena. Najpoznatiji testovi su *Margaria* test, *Quebec* test od 10 sekundi, testovi trčanja (na 5, 10 i 20 metara sa kompletnim oporavkom) i drugi.

Intermedijarni anaerobni testovi traju od 20 do 50 sekundi i cilj je određivanje laktatne anaerobne moći i

Skraćenice

ATP	– adenozintrifosfata
SJ	– skok iz čučnja
CMJ	– skok iz stojećeg stava sa rukama na kukovima
SSC	– smanjivanje ekscentrične i koncentrične kontrakcije mišića
VJ	– skok u vis sa zamahom ruku
DJ	– skokovi sa različitim visina na podlogu
4CMJ	– prosečna visina serije četiri skoka sa rukama na kukovima
60CMJ	– prosečna visina serije šezdeset skokova sa rukama na kukovima
P	– maksimalna snaga
TM	– telesna masa
FAnZ	– faktor anaerobnog zamora
IS	– indeks simetrije donjih ekstremiteta
FP	– faktor potencijacije
IK	– indeks koordinacije
RT	– reakciono vreme

kapaciteta. Rezultat testiranja je ukupni izvršeni rad, maksimalni izvršeni rad, prosečna vrednost obavljenog rada, faktor anaerobnog zamora. Potrebno je zapaziti da se maksimalan doprinos glikolize produkciji ATP dešava između 25. i 30. sekunde maksimalne aktivnosti. Primeri testova su *Wingate-ov test*, *de Bryn-Prevost test*, sport-specifični i ostali testovi.

Dugotrajni anaerobni testovi traju između 90 i 120 sekundi. Služe za procenjivanje ukupnog anaerobnog kapaciteta i sposobnosti za održavanje maksimalne snage anaerobnih izvora energije. Primeri testova su *Quebec test* 90 sekundi na ergo biciklu, *Cunningham-ov test*, *Running Anaerobic Sprint Test* (test trčanja na 35 metara u 6 serija sa 10 sekundi pauze), *Side-Step test* itd [1].

Kada se bira vrsta testa mišićne snage i/ili anaerobne sposobnosti, potrebno je obratiti pažnju na parametre kao što su specifičnost testa, lakoća dobijanja i analize podataka i isplativost merenja. Specifičnost merenja odnosi se na izbor procedure testiranja koje angažuje karakteristične mišićne grupe za izabrani sport (analizom anatomske pokreta agonističke muskulature), određivanjem obrasca kretanja i tipa kontrakcije i definisanjem brzine izvođenja pokreta shodno obrascu specifičnom za sport. Na primer, merenje sport-specifične snage ili anaerobnog kapaciteta treba da obuhvati mišićne grupe uključene u aktivnost a oblik testiranja treba da simulira vrstu i brzinu kontrakcije. Poznato je da sportisti u sportovima eksplozivnosti i snage (npr. sprinteri) bolje rezultate postižu u testovima visoke brzine. Portabilnost opreme dominira u kreiranju novih sistema što omogućava veću primenu testiranja i jednostavnost dobijanja i analize podataka. Takođe, ovakvi aparati značajno smanjuju vreme potrebno za merenje parametara snage

Posebnu grupu testova mišićne snage i anaerobne sposobnosti, koji mogu pripadati svim vremenskim kategorijama, čine testovi pojedinačnih ili serijskih vertikalnih skokova, čije su merenje i interpretacija veoma rašireni u savremenoj sportskoj nauci i praktičnom radu [6].

Metodologija testiranja vertikalnog skoka

Određivanje visine jednog ili serije vertikalnih skokova jedna je od najstarijih metoda za utvrđivanje fizičkih sposobnosti. Krajem XIX veka dr *Dudely Sargent* sa Univerziteta u Harvardu dizajnirao je test za procenu eksplozivnosti mišića opružaca nogu. Test se zasnivao na principu merenja visine vertikalnog skoka koji se dobija kao razlika između dohvatne visine u mirovanju i visine dostignute prilikom maksimalnog skoka u vis iz mesta praćenog snažnim zamahom ruku. Od tada pa do danas razvijena je raznovrsna metodologija merenja visine različitih vrsta i oblika vertikalnog skoka, praćena adekvatnim tumačenjem dobijenih rezultata. Pokazana je jasna korelacija između parametara vertikalnog skoka i anaerobne sposobnosti i eksplozivne snage primarnih opružaca nogu. Osim toga, anaerobna sposobnost izmerena ovim testovima pokazala je značajno veću korelaciju sa specifičnim sportskim postignućem ili testovima zlatnog standarda u odnosu na druge testove anaerobne sposobnosti [7].

Savremene metode testiranja anaerobne sposobnosti vertikalne skočnosti obuhvataju upotrebu raznovrsnih dohvatnih aparata, ultrazvučnih detektora vertikalnog kretanja, kontaktnih i tenziometrijskih platformi. Bez obzira na testiranu proceduru, testiranjem se dobijaju informacije o genetskom potencijalu i arhitekturi angažovanih mišića, dostupnosti supstrata, akumulaciji nusprokuda, efikasnosti metaboličkih puteva i efikasnosti trenajnog procesa. Klasična metoda testiranja dohvatne visine omogućava najjednostavnije merenje, namenjena je rutinskoj praksi i uglavnom limitirana skromnim izborom testova i niskom validnošću rezultata. Optoelektronska laserska oprema predstavlja sistem preciznijeg merenja dohvatne visine, koristeći prekidanje laserske zavese pri izvođenju skoka, dok video uređaji obezbeđuju preciznu kinetogramsku analizu pokreta. Upotreba ultrazvučnih detektora vertikalnog kretanja koristi *Doppler-ov* efekat i meri kretanje tela tokom skoka, kalkulišući visinu izvedenog skoka iz razlike u vremenu kretanja ultrazvučnog signala u stanju mirovanja i skoka. Napredniji način utvrđivanja mišićne snage i anaerobnih sposobnosti tokom vertikalnih skokova izvodi se uz pomoć tenziometrijske platforme, složenog biomehaničkog sistema merenja produkcije mišićnih sila tokom različitih vrsta pokreta. Piezoelektrični senzori ugrađeni u platformu registruju velikom brzinom (500 Hz) kompresione sile tokom izvođenja pojedinačnih ili serijskih skokova i omogućavaju detaljnu dinamičku analizu svih faza skoka i visoku validnost svakog izvedenog pokreta. Osim standardnih parametara, tenziometrijska platforma omogućava praćenje dinamike i tranzitivnosti razvoja sile, brzinu izvođenja skoka, stepen dubine odskoka (doskoka), efekte istezanja i brojne druge parametre. S druge strane, kontaktna ploča jedan je od najprisutnijih i praktičnijih načina merenja visine vertikalnog skoka i zasniva se na metodi prekidanja kontinuiranog strujnog kola ugrađenog u podlogu. Ploča detektuje prisustvo, ili odsustvo, ispitanika sa platforme (odnosno centra gravitacije) i na osnovu vremena provedenog u skoku programski paket prika-

zuje ostale parametre skoka. Merenje na kontaktnoj platformi zahteva rigorozno pridržavanje tehnike izvođenja testa (npr. oba stopala treba da istovremeno napuste i vrata na platformu, kolena u skoku zauzimaju opružen položaj, trup se zadržava u opruženom položaju). Portabilnost, pristupačnost i primerna validnost dobijenih rezultata testiranja vertikalnog skoka, čine kontaktnu ploču dijagnostičkim alatom bliskim sportskom dijagnostičaru [8].

Različiti tipovi test skokova

Dok tradicionalna metoda dohvatne visine skoka uglavnom omogućava merenje i ograničenu analizu jednog tipa skoka (sa slobodnim zamahom ruku), napredne metode merenja omogućavaju testiranje različitih vrsta i tipova vertikalnog skoka, pojedinačno izvedenih ili u serijama varijabilnog broja i trajanja. Izvođenje različitih test protokola omogućava detaljnu kvalitativnu i kvantitativnu analizu različitih faza kontrakcije mišića gornjih i donjih ekstremiteta koji učestvuju u izvođenju kretanja. Skok iz čučnja (*squat jump* – SJ) podrazumeva izvođenje maksimalnog vertikalnog napreznja iz pozicije polučučnja (zglob kolena pod uglom od 90°), sa rukama postavljenim na predeo kukova. Ova vrsta merenja omogućava procenu sposobnosti izolovane koncentrične mišićne kontrakcije opružaća donjeg ekstremiteta. Kao i drugi testovi, može se izvoditi sa dodatnim opterećenjem [9]. Skok iz stojećeg stava sa rukama na kukovima (*countermovement jump* – CMJ) izvodi se iz pozicije stojećeg stava sa opruženim nogama u zglobu kolena i sa rukama na kukovima. Maksimalan vertikalni skok nakon brzog polučučnja omogućava indirektnu procenu sposobnosti SSC (*stretch-shortening cycle*) opružaća donjeg ekstremiteta tj. sposobnosti brzog smenjivanja ekscentrične i koncentrične kontrakcije i transfer elastične energije, esencijalne za sportsko postignuće [10].

Eliminacija pokreta ruku pri vertikalnom skoku smanjuje doprinos koordinacije izvođenju pokreta čime se pažnja usmerava na eksplozivnost opružaća nogu [1,11]. Tipično se po istom metodi izvode i skokovi (pojedinačni ili serijski) sa osloncem na jednoj nozi (bez zamaha suprotnog ekstremiteta) čime se indirektno utvrđuje simetričnost ispoljavanja snage nogu [12]. Izvođenje serijskih protokola vertikalnih skokova radi analize anaerobne sposobnosti po pravilu se izvodi naizmeničnim skokovima tipa CMJ koje se razlikuju po broju skokova ili trajanju testa (npr. 4-60 skokova, 15-60 sekundi) [13]. Klasičan skok iz stojećeg stava (*vertical jump* – VJ) izvodi se iz pozicije stojećeg stava sa opruženim nogama u zglobu kolena i sa slobodnim rukama, opuštenim pored tela. Ispitanik izvodi maksimalno snažan vertikalni skok praćen zamahom ruku (visok sport-specifičan pokret) čime se procenjuje sposobnost smenjivanja izotoničnih kontrakcija opružaća donjih i gornjih ekstremiteta [14]. Pokazano je da zamah ruku doprinosi porastu visine tradicionalnog CMJ za oko 10% [15] i da trening snage gornjih ekstremiteta dovodi do porasta visine vertikalnog skoka [2]. Posebnu grupu skokova predstavljaju skoko-

vi sa različitim visina na podlogu (*drop jump* – DJ) čime se utiče na stepen ekcentrične kontrakcije u intervalima od 20 cm [3,16]. Pre izvođenja ovih test protokola neophodno je preduzeti elementa standardizacije kvaliteta merenja. Testiranja vertikalne skočnosti izvode se pre drugih vrsta funkcionalnih testiranja, nakon 24 časa apstinencije od fizičke aktivnosti i zagrevanja i istežanja praćenog specifičnim vežbama u trajanju od 15 do 20 minuta. Izvode se dva merenja svakog parametra uz beleženje superiorne vrednosti. Problem motivacije ispitanika pri izvođenju maksimalnih napreznja redukovana je upotrebom elektromiografskog praćenja [6]. Jedan od najčešće primenjivanih protokola testiranja vertikalne skočnosti na kontaktnoj i tenziometrijskoj platformi obuhvata izvođenje unilateralnih i bilateralnih pojedinačnih skokova (SJ, CMJ, VJ, DJ) i serije skokova (4CMJ i 60CMJ). Varijable koje se dobijaju merenjem i kalkulacijom tipično obuhvataju visinu skoka (cm), vreme trajanja skoka (s) i apsolutnu i relativnu maksimalnu snagu skoka (u W i W/kg). Maksimalna snaga (P) tipično se dobija iz niže navedene Lewis-ove formule gde je TM telesna masa ispitanika u kg a VJ maksimalna visina skoka u m, mada se pomenuta relacija koristi mestimično zbog kontroverzne validnosti [17].

$$P (W) = 21,67 \times TM (kg) \times \sqrt{VJ (m)}$$

Komparacijom skokova dobijaju se indeks simetrije oba ekstremiteta (razlika u eksplozivnoj snazi donjih ekstremiteta), faktor potencijacije (ocena brzine izvođenja ekcentrične kontrakcije i SSC) i indeks koordinacije (stepen doprinosa snage gornjih ekstremiteta izvođenju skoka). Testiranjem serije skokova tokom određenog vremena ili broja skokova (npr. 60 sekundi ili 60CMJ) dobijaju se maksimalne, prosečne i minimalne vrednosti parametara (visina skoka, trajanje skoka, apsolutna i relativna snaga skoka) kao i faktori zamora (stepen opadanja merene varijable) odnosno stepen anaerobnog zamora (FAnZ). Poseban segment podrazumeva i merenje tzv. reakcionog vremena čitavog tela [18] koje podrazumeva najkraće izmereno vreme kontakta sa podlogom tokom serije skokova. Poželjne vrednosti za vrhunske sportiste u nacionalnim okvirima prikazane su u tabelama 1 i 2.

Tabela 1. Očekivane vrednosti testiranja pojedinačnih skokova
Table 1. Reference values for single-jump test protocols among national-level athletes

	SJ (cm)	CMJ (cm)	VJ (cm)	P _{VJ} (W/g)	IS (%)	FP (%)	IK (%)
♂	>45	>56	>70	>18	<10	>20	>20
♀	>41	>51	>60	>16	<10	>15	>15

SJ – skok iz čučnja (*squat jump*), CMJ – skok sa rukama na kukovima (*countermovement jump*), VJ – skok u vis sa zamahom ruku (*vertical jump*), P_{VJ} – maksimalna snaga (*maximum power*) VJ; IS – indeks simetrije donjih ekstremiteta (*lower extremity – symmetry index*), FP – faktor potencijacije (*potentiation-factor*); IK – indeks koordinacije (*coordination-index*)

Vertikalni skok i sposobnosti vrhunskih sportista

Vertikalni skok je vrlo dobar pokazatelj snage i anaerobne sposobnosti. Brojne studije pokazale su

Tabela 2. Očekivane vrednosti testiranja serije skokova
Table 2. Reference values for multiple-jump test protocols among national-level athletes

	4CMJ (cm)	P _{4CMJ} (W/kg)	60CMJ (cm)	P _{60CMJ} (W/kg)	RT (s)	FAnZ (%)
♂	>60	>17	>45	>15	<0,20	>90
♀	>53	>15,5	>38	>14,3	<0,22	>90

4CMJ – prosečna visina serije četiri skoka sa rukama na kukovima (CMJ)/average height of 4 consecutive countermovement jumps; P_{4CMJ} – prosečna vrednost snage 4CMJ/average power of 4 consecutive countermovement jumps; 60 CMJ – prosečna visina serije šezdeset CMJ/average height of 60 consecutive countermovement jumps; P_{60CMJ} – prosečna vrednost snage 60_{CMJ}/average power of 60 consecutive countermovement jumps; RT – reakciono vreme čitavog tela/whole-body reaction time; FAnZ – faktor anaerobnog zamora/anaerobic fatigue index.

značajno veće vrednosti visine i maksimalne snage vertikalnog skoka, kod vrhunskih sportista nego kod nižerazrednih ispitanika (**Tabela 3**) [19–28].

Tabela 3. Parametri vertikalnog skoka kod vrhunskih sportista
Table 3. Descriptive statistics of vertical jump test protocols among elite athletes

Populacija/Sample	VJ (cm)	P _{VJ} (W)	Izvor/Source
NCAADI (košarka/basketball)	♂ 71,4±10,4	1671±210	Latin et al. 1994
NCAA D I (košarka/basketball)	♀ 48,2±8,5		La Monte et al. 1999
NCAADI (američki fudbal/football)	♂ 80,1±10,2	2078±307	Garstecki et al. 2004
NCAA D I (odbojka/volleyball)	♀ 48,0±4,2		Fry et al. 1991
NCAA D I (rvanje/wrestling)	♂ 59,9±9,9	4916±395	Kraemer et al. 2001
NCAA DI (američki fudbal/football)	♂ 70,1±12,1	1898±371	Garstecki et al. 2004
NCAA D III (bejzbol/baseball)	♂ 56,6±6,4		Hoffman 2006
NFL	♂ 84,3±8,4		McGee and Burkett 2003
NBA	♂ 79,2		Hoffman 2006
Norveška fudbalska liga Norwegian soccer league	♂ 54,4±5,2		Wisloff et al. 1998
Bejzbol liga SAD U.S.A baseball league	♂ 60,2±8,2		Hoffman 2006
Rep. u dizanju tegova SAD U.S.A weightlifting national team	♂ 60,8±3,9	5377±395	Fry et al. 2003
Rep. u dizanju tegova SAD U.S.A weightlifting national team	♀ 50±8	962±232	Stoessel et al. 1991

Pojedini autori [26,29,30] pokazali su da su superiorne vrednosti anaerobnih parametara i parametara mišićne snage poželjni u vrhunskom sportu i verovatno u izvesnoj meri smanjuju rizik od povreda

obežbeđujući moćnije skokove, šuteve, driblanja i sprint. U energetskom smislu, oba parametra indirektno govore o alaktatnom (fosfagenom) anaerobnom energetskom sistemu. Aktivnosti ovog tipa česte su u sportskim igrama i polivalentnim sportovima i tipično traju do 15 sekundi. Moguće je da je za nadmoćnije postignuće u ovim testiranjima odgovoran genetski faktor koji determiniše strukturu i funkciju pojedinih neuro-muskularnih elemenata (npr. sadržaj brzokontrahujućih mišićnih vlakana) ili akutni, odnosno prolongirani efekat programiranog trenažnog procesa [31–33]. Jasnije je pokazano da do unapređenja postignuća u pojedinačnim ili serijskim vertikalnim skokovima dolazi nakon trenažnog programa koji uključuje eksplozivni trening maksimalnog naprežanja, elektrostimulaciju, vibracioni trening i verovatno najefikasniji oblik rada tzv. pliometrijski trening [34]. Iako je izvođenje testova vertikalne skočnosti relativno jednostavno i veće specifičnosti i validnosti od drugih testova, rezultati prikupljeni iz literature relativno su skromni. Nedostatak standardizacije testiranja i neujednačenost prikazanih rezultata (npr. simultana komparacija CMJ i VJ) otežavaju analizu rezultata. Relativno inferiorne vrednosti domaćih vrhunskih sportista [29,30] u izvesnoj meri mogu biti razlog za slabije rezultate naših timova i selekcija u susretu sa internacionalnim ekipama. Ovo je možda posledica slabije selekcije za vrhunski sport ali i neodgovorajućih režima treninga u profilisanju vrhunskih sportista. Sportisti koji imaju superiornu mišićnu snagu i anaerobnu alaktatnu sposobnost imaju prednost u kratkotrajnim aktivnostima (trajanja do 15 s) koje u mnogim sportskim aktivnostima imaju primaran značaj.

Zaključak

Vertikalni skok predstavlja široko prihvaćenu test proceduru za utvrđivanje anaerobnih sposobnosti sportista. Za dobijanje vrednosti vertikalnog skoka moguće je koristiti široku paletu dijagnostičke opreme, pri čemu je za dobijanje validnih rezultata neophodno poštovati definisanu metodologiju testiranja. Različiti tipovi test skokova utvrđuju različite parametre anaerobnih sposobnosti čime je omogućena detaljnija analiza trenutnih sposobnosti i ukazivanje na eventualne slabosti koje je poželjno akcentovati u trenažnom procesu. Konačno, kao parametar koji ima značajan uticaj na sportsko postignuće u velikom broju individualnih i kolektivnih sportova, nekoliko tipova test skokova poželjno je dijagnostikovati u redovnim vremenskim intervalima u toku trenažnog procesa.

Literatura

- Young W. A simple method for evaluating the strength qualities of the leg extensor muscles and jumping abilities. *Strength Condit Coach* 1994;2:5-8.
- Narita S, Anderson T. Effects of upper body strength training on vertical jumping ability of high school volleyball players. *Sports Med Train Rehabil* 1992;3:34.
- Bosco CP, Viitasalo JT, Komi PV, Luhtanen P. Combined effect of elastic energy and myoelectrical potentiation during stretch-shortening cycle exercise. *Acta Physiol Scand* 1982;114:558-65.
- Vandewalle H, Pérès G, Monod H. Standard anaerobic exercise tests. *Sports Med* 1987;4:268-89.

5. Heck H, Shulz H, Bartmus U. Diagnostics of anaerobic power and capacity. *Eur J Sports Sci* 2003;3:1-23.
6. Lara AJ, Abián J, Alegre LM, Jiménez L, Aguado X. Assessment of power output in jump tests for applicants to a sports sciences degree. *J Sports Med Phys Fitness* 2006;46:419-24.
7. Markovic G, Dizdar D, Jukic I, Cardinale M. Reliability and factorial validity of squat and countermovement jump tests. *J Strength Cond Res* 2004;18:551-5.
8. Hoffman JR, Kang J. Evaluation of a new anaerobic power testing system. *J Strength Cond Res* 2002;16:142-8.
9. Dugan EL, Doyle TL, Humphries B, Hasson CJ, Newton RU. Determining the optimal load for jump squats: a review of methods and calculations. *J Strength Cond Res* 2004;18:668-74.
10. Bobbert MF, Gerritsen KG, Litjens MC, Van Soest AJ. Why is countermovement jump height greater than squat jump height? *Med Sci Sports Exerc* 1996;28:1402-12.
11. Walsh MS, Böhm H, Butterfield MM, Santhosam J. Gender bias in the effects of arms and countermovement on jumping performance. *J Strength Cond Res* 2007;21:362-6.
12. Impellizzeri FM, Rampinini E, Maffiuletti N, Marcora SM. A vertical jump force test for assessing bilateral strength asymmetry in athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:2044-50.
13. Bosco CP, Luhtanen P, Komi P. A simple method for measurement of mechanical power in jumping. *Eur J Appl Physiol* 1983;50:273-82.
14. Falvo MJ, Schilling BK, Weiss LW. Techniques and considerations for determining isoinertial upper-body power. *Sports Biomechanics* 2006;5:293-311.
15. Luhtanen P, Komi RV. Segmental contribution to forces in vertical jump. *Eur J Appl Physiol* 1978;38:181-8.
16. Lees A, Fahmi E. Optimal drop heights for plyometric training. *Ergonomics* 1994;37:141-8.
17. Sayers SP, Harackiewicz DV, Harman EA, Frykman PN, Rosenstein MT. Cross-validation of three jump power equations. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:572-7.
18. Togari H, Takahashi K. Study of whole body reaction in soccer players. *Proceedings of the Department of Physical Education*. Tokyo: College of General Education, University of Tokyo 1977. p. 35-41.
19. Latin RW, Berg K, Baechle T. Physical and performance characteristics of NCAA Division I male basketball players. *J Strength Cond Res* 1994;8:214-8.
20. LaMonte MJ, McKinney JT, Quinn SM, Bainbridge CN, Eisenman PA. Comparison of physical and physiological variables for female college basketball players. *J Strength Cond Res* 1999; 13:264-70.
21. Gartsecki MA, Latin RW, Cuppett MM. Comparison of selected physical fitness and performance variables between NCAA Division I and II football players. *J Strength Cond Res* 2004;18:292-7.
22. Fry AC, Kraemer WJ, Weseman CA, Conroy BP, Gordon SE, Hoffman JR, et al. The effects of an off-season strength and conditioning on starters and non-starters in women's intercollegiate volleyball. *J Appl Sport Sci Res* 1991;5:174-81.
23. Kraemer WJ, Fry AC, Rubin MR, Triplett-McBride T, Gordon SE, Koziris P et al. Physiological and performance responses to tournament wrestling. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:1367-78.
24. Hoffman J. Norms for fitness, performance and health. Champaign, IL: Human Kinetics; 2006.
25. McGee KJ, Burkett LN. The National Football League combine: a reliable predictor of draft status? *J Strength Cond Res* 2003;17:6-11.
26. Wisloff U, Helgerud J, Hoff J. Strength and endurance of elite soccer players. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:462-7.
27. Fry AC, Schilling BK, Staron RS, Hagerman FC, Hikida RS, Thrush JT. Muscle fiber characteristics and performance correlates of male Olympic style weightlifters. *J Strength Cond Res* 2003;17:747-54.
28. Stoessel L, Stone MH, Keith R, Marple D, Johnson R. Selected physiological, psychological and performance characteristics of national-caliber United States women weightlifters. *J Appl Sport Sci Res* 1991;5:87-95.
29. Ostojic SM. Elite and non elite soccer players: preseasonal physical and physiological characteristics. *Res Sports Med* 2004; 12:143-50.
30. Ostojic SM, Mazic S, Dikic N. Profiling in basketball: physical and physiological characteristics of elite players. *J Strength Cond Res* 2006;20:740-4.
31. Carlock JM, Smith SL, Hartman MJ, Morris RT, Ciroslan DA, Pierce KC, et al. The relationship between vertical jump power estimates and weightlifting ability: a field-test approach. *J Strength Cond Res* 2004;18:534-9.
32. Ugrinowitsch C, Tricoli V, Rodacki AL, Batista M, Ricard MD. Influence of training background on jumping height. *J Strength Cond Res* 2007;21:848-52.
33. Popadić-Gaćeša J, Karaba-Jakovljević D, Barak O, Drapšin M. Primena modifikovanog Wingate anaerobnog testa za merenje maksimalne snage. *Med Pregl* 2009;62(5-6):207-11.
34. Markovic G. Does plyometric training improve vertical jump height? A meta-analytical review. *Br J Sports Med* 2007;41: 349-55.

Summary

Muscular strength and anaerobic power could be assessed by single and multiple vertical jump testing procedures. Anaerobic capacity measured by vertical jump testing is highly correlative with athletic performance, as compared to other anaerobic testing procedures. The most frequently used protocol with contact mat or force platform consists of single jump (i.e. squat jump, drop jump, countermovement jump) and serial jump testing with

different duration. Measured variables include jump height and duration along with absolute and relative peak muscular power. Several investigators have clearly shown superior jump performance variables in elite athletes as compared to non-elite subjects. Differences obtained could be due to genetic factors and acute or prolonged effects of training regimen.

Key words: Muscle Strength; Athletic Performance; Anaerobic Threshold; Exercise tests; Motor Skills

Rad je primljen 16. V 2008

Prihvaćen za štampu 29. VIII 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:5-6:371-375.

Dom zdravlja Niš
Organizaciona jedinica za zdravstvenu zaštitu žena¹
Klinički centar Niš,
Klinika za ginekologiju i akušerstvo²

Pregledni članak
Review article
UDK 615.256.3-06-055.2:616.14-005.6
DOI: 10.2298/MPNS1006376V

VENSKI TROMBOEMBOLIZAM I ORALNA KONTRACEPCIJA

VENOUS THROMBOEMBOLISM AND ORAL CONTRACEPTION

Milena VELJKOVIĆ¹ i Jasmina POPOVĆ²

Sažetak – Primena kontraceptivnih pilula koje sadrže estrogen i progestin zove se monofazna kombinovana oralna kontracepcija i spada u najefikasnije metode zaštite od neželjene trudnoće. Brojne nekontraceptivne koristi ove metode potiču od supresije ovulacije i nisu dozna zavisne, a najvažniji rizici odnose se na pojavu kardiovaskularnih bolesti i jesu dozna zavisni. Danas se koriste niskodozni preparati koji sadrže manje od 50 mikrograma estrogena (etinil estradiol). Primenu prati minimalno povećanje rizika od pojave venskog tromboembolizma, mada je to izuzetno retka pojava u mladim, zdravih žena. Apsolutni rizik od venskog tromboembolizma se povećava sa godinama života žene, gojaznošću, operativnim zahvatom ili naslednom sklonošću ka hiperkoagulaciji. Pilule mogu da koriste zdrave žene do 50. godine života ili do menopauze pod uslovom da nemaju faktore rizika za pojavu infarkta miokarda i da ne puše. Rizik od pojave trombotičnog šloga je minimalno povećan ako je žena zdrava, a krvni pritisak normalan pre započinjanja primene pilula. Rizik od pojave hemoragičnog šloga smatra se da nije povećan u mladim i zdravih korisnicima pilula koje ne puše.

Ključne reči: Venski tromboembolizam; Oralni kontraceptivi; Kombinovani oralni kontraceptivi; Estrogeni; Progestini; Faktori rizika; Žena

Uvod

Homeostaza cirkulatornog sistema održava se uspostavljanjem ravnoteže između procesa koagulacije i fibrinolize.

Aktivirani X faktor koagulacije sa tkivnim i trombocitnim fosfolipidima i V faktorom koagulacije stvara aktivator protrombina koji katalizuje pretvaranje protrombina u trombin. Peti faktor koagulacije je najpre neaktivan unutar aktivatora protrombina, a aktiviraju ga male količine stvorenog trombina. Aktivirani V faktor postaje jak akcelerator ove reakcije. Pri formiranju tromba ugradi se 85-90% stvorenog trombina i time se sprečava njegovo širenje po cirkulaciji [1].

Preostali trombin se vezuje za antitrombin III i transmembranski proteinski receptor (trombomodulin). Vezivanjem trombina za trombomodulin aktivira se protein C, bitan antikoagulantni faktor za održavanje mikrocirkulacije. Aktivirani protein C uz protein S kao kofaktor inaktivira V i VIII faktor koagulacije [1,2]. Vezivanjem trombina za trombomodulin gubi se njegovo prokoagulantno svojstvo i on ulazi u antikoagulantni put proteina C [2].

Peti faktor koagulacije može da ispolji prokoagulantni ili antikoagulantni efekat: vezivanjem za aktivirani X faktor ili trombin uključuje se u prokoagulantni put, a vezivanjem za aktivirani protein C u antikoagulantni put [2].

Venski tromboembolizam

Venski tromboembolizam obuhvata trombozu dubokih vena i plućni tromboembolizam i predstavlja retku pojavu u mladim, zdravih žena. Godišnje se javlja 1 slučaj na 10 000 osoba mlađih od 40 godina [2].

U 20% osoba sa venskim tromboembolizmom prisutni su nasledni poremećaji u sistemu koagulacije: deficit proteina C, proteina S, ili antitrombina III, mutacija gena za sintezu protrombina i rezistencija na aktivirani protein C [2-4]. Deficiti proteina C i S retko su prisutni u opštoj populaciji, a vrlo često u osoba sa venskim tromboembolizmom. Deficit proteina C javlja se, aproksimativno, u 1 na 250-500 zdravih osoba, a deficit proteina S je još ređi. Deficit proteina C javlja se u 3%, a proteina S u 1-2% osoba sa venskim tromboembolizmom [2]. Mutacija gena za sintezu protrombina prisutna je u 0,7-4% ljudi bele rase [3].

Rezistencija na aktivirani protein C je obično posledica faktor V *Leiden* mutacije usled čega nastaje nenormalan V faktor koagulacije koji ne može da se veže za aktivirani protein C. Aktivirani protein C postaje rezistentan na V faktor i nastaje sklonost ka hiperkoagulaciji [5]. Mutacija se nasleđuje autozomno dominantno i prisutna je u 2%-15% ljudi opšte populacije [2], a u 20%-40% ljudi sa venskim tromboembolizmom [6], pa čak i do 60% [2]. Rizik od venskog tromboembolizma u heterozigotnih nosilaca ove mutacije je povećan 5-8 puta, a u homozigotnih 80 puta u odnosu na opštu populaciju [2,3]. Tromboze su skoro isključivo venske. Najčešće su zahvaćene duboke vene nogu, a ređe vena porte, moždane vene i površne vene [2].

Postojanje faktor V *Leiden* mutacije uz još neki faktor koji pogoduje pojavi hiperkoagulacije rezultuje sinergizmom njihovog delovanja. Ova mutacija je česta u porodici sa deficitom proteina C, proteina S ili protrombina. Mutacija se manifestuje kao homozigotno stanje ako uz ovu mutaciju postoji i deficit V faktora koagulacije, mada je osoba u suštini heterozigot [2]. Najčešći razlog pojave venskih tromboza u nosilaca faktor V *Leiden* mutacije je udruženost sa nekim stečenim okolnostima koje stvaraju sklonost ka hiperkoagulaciji. Rezistenciju na aktivirani prote-

in C može izazvati i mutacija nekog drugog gena odgovornog za sintezu V faktora koagulacije u oko 5% slučajeva [2].

Rezistencija na aktivirani protein C može da se javi tokom trudnoće, primene oralne kontracepcije, pri hormonskoj supstitucionoj terapiji kao i u žena sa sistemskim lupusom koje imaju lupus antikoagulantne [2,5].

Upotreba kombinovane oralne kontracepcije

Prvi izveštaji o povezanosti kombinovane oralne kontracepcije i venskog tromboembolizma pojavili su se već 1961. godine. Kasnije analize ukazale su da su ti slučajevi bili u vezi sa stanjima koja danas smatramo kontraindikacijom za primenu ove forme kontracepcije [3,7].

Najpre su se primenjivale pilule koje su imale 50 i više mikrograma etinil estaradiola (visokodozni preparati). Estrogena komponenta podsticala je povećanje nivoa VII, VIII, X faktora koagulacije, fibrinogena i plazmoinogena, a smanjivala nivo antitrombina III i proteina S uz povećanje rezistencije prema aktiviranom proteinu C što je za rezultat imalo prokoagulantni uticaj [8] i povećan rizik od pojave venskih tromboza za 10 puta [5]. Smanjenje doze hormona pratilo je smanjenje rizika od pojave ovog poremećaja uz očuvanje visoke kontraceptivne efikasnosti.

Primena pilula koje sadrže manje od 50 mikrograma etinil-estradiola (niskodozni preparati) nije praćena značajnim uticajem na sistem koagulacije. Izvesno povećanje nivoa trombina neutrališe se povećanjem fibrinolitičke aktivnosti [3], a faktori koagulacije ostaju u normalnim okvirima. Smatra se da ne utiču na pojavu venskog tromboembolizma u zdravih osoba [9], a ukoliko je prisutan izvestan rizik ove vrste on je ograničen na sadašnje korisnice pilula i gubi se 3 meseca od prekida njihove primene [3]. Rizik je najveći tokom prve godine primene, mada mali rizik postoji i u kasnijem periodu. Rizik ne zavisi od dužine primene pilula, ali bitno zavisi od primenjene doze hormona [10].

Smatra se da ako žena pri primeni kombinovane oralne kontracepcije dobije trombozu vena ona verovatno ima sklonost ka hiperkoagulaciji i poremećaj te vrste može da se očekuje tokom trudnoće i babinja. Rizik je 12 puta veći tokom trudnoće, a duplo je manji pri primeni kombinovane oralne kontracepcije nego tokom trudnoće [6,11].

Rizik od venskog tromboembolizma povećava se sa godinama života žene. Po nalazima Svetske zdravstvene organizacije, očekuje se pojava 9 slučajeva venskog tromboembolizma na 100000 korisnica oralnih kontraceptiva u žena od 20-24 godine, a duplo više u žena od 40-44 godine. Rizik je isti u pušača i nepušača [6].

Primena kombinovane oralne kontracepcije potencira naslednu sklonost ka hiperkoagulaciji [12]. Očekuje se pojava 24-40 slučajeva venskog tromboembolizma na 1000000 žena sa faktor V Leiden mutacijom [3].

Danas se smatra da nije potrebno da se vrši rutinski skrining na prisustvo faktor V Leiden mutacije pre započinjanja primene oralne kontracepcije, zato što je mutacija relativno retka i skrining nije ekonomski isplativ [13].

Svetska zdravstvena organizacija preporučuje da se skrining ograniči na žene sa povećanim rizikom od venskog tromboembolizma što se procenjuje na bazi lične i porodične anamneze. Pregled treba izvršiti ako je žena već imala venski tromboembolizam, više spontanih pobačaja, prevremeni porodaj, mrtvorodenost, tešku formu preeklampsije, abrupciju placente, zastoj rasta ploda, ako ima rođake sa ovom mutacijom ili rođake koji su venski tromboembolizam dobili pre 50-te godine života bez prisustva malignog oboljenja [14].

Progestini III generacije (desogestrel, gestoden, norgestimat) nastali su u težnji da se izbegne nepoželjan androgeni efekat koji je prisutan u progestina II generacije (levonorgestrel) [15]. Tokom 1995. godine objavljene su tri nezavisne studije koje su našle prisustvo duplo većeg rizika za pojavu venskog tromboembolizma pri primeni preparata sa progestinom III generacije u odnosu na primenu preparata sa progestinom II generacije [16,17,18,19]. Pravljeni su pretpostavke koje su pokušale da objasne ovu pojavu. Navodi se mogućnost da su kliničari prevodili visokorizične korisnice kombinovane oralne kontracepcije ili žene sa izraženim sporednim efektima na nove „sigurnije“ preparate koji su sadržali progestine III generacije, a zdravije žene su nastavile da koriste stare preparate. Često se ovaj efekat zove efekat zdrave populacije [20]. Druga je mogućnost da su preparati sa progestinom III generacije češće propisivani ženama koje su započinjale primenu ove forme kontracepcije i nisu imale prethodnu trudnoću, pa nisu indentifikovane one sa sklonošću ka hiperkoagulaciji [21].

Visokodozni preparati smanjuju nivo lipoproteina visoke gustine u cirkulaciji, a povećavaju nivo lipoproteina male gustine (efekat progestina nadvladava efekat estrogena). Istovremeno se u krvi povećava nivo triglicerida (efekat estrogena nadvladava efekat progestina) [9]. Efekat estrogena na trigliceride krvi delimično antagonizuju progestini sa androgenim potencijalom. Znatno je veći androgeni potencijal progestina II nego progestina III generacije. Povećanje nivoa triglicerida posle obroka je izraženije ako oralni kontraceptiv sadrži desogestrel ili gestoden. Oslobođaju se masne kiseline iz lipoproteina koji su bogati trigliceridima i mogu da deluju kao kofaktor pri aktiviranju VII faktor koagulacije [15].

Postoji mogućnost da primenu kombinovanih oralnih kontraceptiva prati izvesno smanjenje senzitivnosti na aktivirani protein C u odnosu na žene koje koriste nehormonske metode kontracepcije, a smanjenje ove senzitivnosti je izraženije pri primeni preparata koji sadrže progestin III nego progestin II generacije [3,22].

U cilju potpunijeg sagledavanja uticaja kombinovane oralne kontracepcije na sistem koagulacije na-

pravljena je obimna multicentrična studija koja je obuhvatila 707 zdravih nulipara nepušača. Tokom 6 ciklusa koristile su jedan od sedam raspoloživih preparata koji su sadržali 50, 30 ili 20 mikrograma etinil estardiola i progesterin (desogestrel, gestoden, norgestimat ili levonorgestrel). Analiza nije podržala da postoji razlika u riziku od pojave venskog tromboembolizma između oralnih kontraceptiva koji sadrže progesterin II i progesterin III generacije kao što su pokazale ranije epidemiološke studije [23]. Za sada nema dovoljno podataka koji bi dopustili zaključak da su preparati sa progesterinom II generacije bolji od preparata sa progesterinom III generacije i ne preporučuju se izmene u preskripciji [24].

Sem venskih, moguće su i arterijske tromboze (infarkt miokarda i šlog).

Infarkt miokarda je retko oboljenje žena reproduktivnog doba. Danas preovladava mišljenje da primena kombinovane oralne kontracepcije ne povećava rizik od pojave infarkta miokarda ukoliko nisu prisutni dodatni faktori rizika za pojavu ovog oboljenja (u prvom redu pušenje i arterijska hipertenzija, ali i diabetes mellitus, abnormalni profil lipida krvi, reumatsko oboljenje srca itd.). Dužina primene, doza estrogena, doza i tip progesterina nemaju uticaja. Primena preparata koji sadrže 35 mikrograma etinil estradiola i manje može biti bezbedna u nepušača bez obzira na godine života (primena je moguća u nepušača do 50-te godine ili do menopauze). Primena je kontraindikovana za žene koje imaju 35 i više godina ako puše cigarete duvana [6,24,25].

Šlog je retko oboljenje žena reproduktivnog doba. Rizik od pojave trombotičnog šloga je blago povećan pri primeni niskodozne kombinovane oralne kontracepcije u zdravih žena, ali je veoma važno da ne puše i da su normotenzivne pre započinjanja primene pilula [6]. Rizik od hemoragičnog šloga nije povećan tokom primene ovih kontraceptiva kod mladih normotenzivnih žena koje ne puše.

Propisivanje oralne kontracepcije.

Prema preporuci Svetske zdravstvene organizacije, primena kombinovane oralne kontracepcije je apsolutno kontraindikovana ako žena ima ili je imala trombozu dubokih vena ili plućni tromboembolizam [25,26,27].

Ako venski tromboembolizam postoji u rođaka prvog stepena srodstva, primena oralne kontracepcije je generalno moguća uz posebne mere opreza, mada nije optimalan izbor pošto su neka hiperkoagulantna stanja nasledna. Ukoliko su ovi rođaci mlađi od 45 godina postoji potreba da se izvrši pregled na prisustvo naslednih poremećaja sistema koagulacije mada nije moguće otkriti sve poremećaje ove vrste [25,26,27].

Tromboflebitis u ličnoj anamnezi generalno omogućava primenu oralne kontracepcije uz mere opreza mada nije optimalan izbor, dok varikoziteti vena nisu praćeni restrikcijom u primeni ako nema drugih poremećaja zdravlja [25,26,27,28].

Potreba da se izvrši mali operativni zahvat bez imobilizacije nije praćena restrikcijom pri propisivanju kontraceptivnih pilula, a ako je potreban opsežniji operativni zahvat bez duže imobilizacije propisivanje pilula je moguće mada nije optimalan izbor [25,26,27,28].

Apsolutno je kontraindikovana primena kombinovane oralne kontracepcije ako se planira veći operativni zahvat posle koga će biti potrebna prolongirana imobilizacija. Prekida se primena pilula 4 sedmice pre operativnog zahvata, a primena može ponovo početi po isteku 2 sedmice pošto žena postane pokretna. Ako je potrebna hitna operacija žene koja koristi oralnu kontracepciju potrebno je razmotriti potrebu profilaktičke primene antikoagulantne terapije (mikroheparinska profilaksa) [25,26,27,28].

Gojaznost (indeks telesne mase 30 kg/m² i više) je faktor rizika za pojavu venskog tromboembolizma. Primena oralne kontracepcije je generalno moguća uz mere opreza, mada izbor nije optimalan [25,26,27,28].

Povećan nivo lipoproteina krvi nije apsolutna kontraindikacija za primenu oralne kontracepcije sem ako je nivo triglicerida ekstremno visok, ako ima oboljenje krvnih sudova ili ako žena puši. Estrogena komponenta pilule može izazvati dalje povećanje triglicerida. Izbor zavisi od težine poremećaja i prisustva drugih faktora rizika za pojavu oboljenja srca i krvnih sudova. Primena pilula je moguć, ali ne optimalan izbor ako je u lečenju hiperlipidemije dovoljna dijeta [25,26,27,28,29].

Zaključak

Primena kombinovane oralne kontracepcije praćena je izvesnim povećanjem rizika za pojavu venskog tromboembolizma, mada je ovaj efekat minimalan pri primeni savremenih niskodoznih preparata. Većinu žena koje su u grupi rizika možemo raspoznati pri uzimanju anamneze. Trudnoća i porođaj za njih predstavljaju veći rizik nego primena kombinovanih kontraceptivnih pilula.

Kombinovanu oralnu kontracepciju mogu da koriste žene koje nemaju faktore rizika za pojavu infarkta miokarda. Primena je moguća do 50-te godine ili do menopauze ako je žena zdrava i ne puši. Rizik od pojave šloga nije povećan ako je žena normotenzivna i ne puši cigarete duvana.

Od bitne važnosti je dobra selekcija potencijalnih kandidata za primenu kombinovane oralne kontracepcije. Većina mladih žena može bezbedno da koristi ovu formu kontracepcije. Time izbegava pojavu neželjene trudnoće, čuva svoje reproduktivno zdravlje i koristi brojne nekontraceptivne prednosti ove metode.

Literatura

- Guyton AC, Hall EH. Text book of medical physiology. 10th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia 2000;419-29.
- Nicolaes GA, Dahlbach B. Activated protein C resistance (FV Leiden) and thrombosis: factor V mutations causing hypercoagulable states. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003;17(1):37-61.
- Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 6th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.p.867-945.
- Greydanus DE, Patel DR, Rimsza ME. Contraception in the adolescent: an update. *Pediatrics* 2001;107(3):562-73.
- Obradović D. Trombofilija i tromboza. *Med Pregl* 2005;58(7-8):375-9.
- Burkman RT, Schlesselmann JJ, Ziemann M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:S5-22.
- Drife JO. The benefits and risks of oral contraceptives today. New York: The Parthenon Publishing Group Inc; 1996.
- van Hylckama VA, Helmerhorst FM, Vandenbrucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. *BMJ* 2009;339:b2921.
- Stenchever MA, Droegemueller W, Herbst AL, Mishell DR Jr. *Comprehensive gynecology*. 4th ed. St. Luis: Mosby; 2001.p.295-358.
- Petitti DB. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N Engl J Med* 2003;349:1443-50.
- Shulman LP. Oral contraceptives. Risks. *Obstet Gynecol Clinics* 2000;27(4):695-704.
- Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology*. 2008;28:370-2.
- Martinez F, Avezilla A. Combined oral contraception and vascular thromboembolism. *Europ J Contraception and Reproductive Health* 2007;12:97-106.
- Alment L. Factor V Leiden and contraception. *J Midwifery Womens Health* 2004;49:51-2.
- Van Rooijen M, von Schoultz B, Silveira A, Hamstein A, Bremme K. Different effects of oral contraceptives containing levonorgestrel or desogestrel on plasma lipoproteins and coagulation factor VII. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(1):44-8.
- Hennessy S, Berlin JA, Kimman JL, Margolis DJ, Marcus SM, Stom BL. Risk of venous thromboembolism from oral contraceptives containing gestodene and desogestrel versus levonorgestrel: a meta-analysis and formal sensitivity analysis. *Contraception* 2001;64:125-33.
- Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001;323:131-4.
- Webberley H, Mann M. Oral contraception. *Curr Obstet Gynecol* 2003;13:21-9.
- Jick H, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza, Jick SS. Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis. *BMJ* 2000;321:1190-5.
- Davis AJ. Advances in contraception. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000;27(3):597-610.
- Hewitt G, Cromer B. Update on adolescent contraception. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000;27(1):143-62.
- Lidegard O, Lokkgegaard E, Sevendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b.2890.
- Skouby SO, Jaspersen J. Metabolic effects of progestogens. *Gynecol Forum* 2004;9(2):11-3.
- The practice committee of the American Society for Reproductive Medicine. Hormonal contraception: recent advances and contraverses. *Fertil Steril* 2004;82(Suppl 1):26-32.
- World Health Organization. Improving access to quality care in family planning. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2000.
- World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd ed. Geneva. World Health Organization; 2004.
- Sedlecki K, Nikolić B, Bošković V, Vukelić J, Veljković M, Lukić G, i dr. Kontracepcija i reproduktivno zdravlje: vodič za kombinovanu hormonsku i intrauterinu kontracepciju. Beograd: Republički centar za planiranje porodice Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr Vukan Čupić"; 2006.
- Veljković M. Kontracepcija. Niš: Serafimović; 2006.
- International Planned Parenthood Federation. IMAP statement on contraception for women with medical disorders. *IPPF Med Bull* 1999;33(5):1-3.

Summary

Introduction

Because of their safety and efficacy, oral contraceptives are available without prescription in many countries. Monophasic combined oral contraceptives are a combination of estrogen and progestin taken in constant amounts.

Venous thromboembolism

Combined oral contraceptives slightly increase the risk of venous thromboembolism, but this event is very rare among non-pregnant women of reproductive age. The absolute risk rises with age, obesity, recent surgery and certain forms of thrombophilia. The estrogen component of combined oral contraceptives increases the synthesis of several coagulation factors in a dose-dependent manner. Changes of most of these parameters are very small and there is no

evidence that they have any effect upon the clinical risk of developing venous thrombosis. If a woman has an inherited coagulation disorder that increases her risk of developing thrombosis, the risk is increased several fold if she ingests estrogen containing oral contraception.

Conclusion

The increased risk of venous thromboembolism associated with combined oral contraceptives should have little impact on healthy women, but may have substantial impact on women with a history of thromboembolism. Combined oral contraceptive use increases the risk of venous thromboembolism in a dose-dependent manner. The absolute risk of venous thromboembolism rises with age, obesity, recent surgery and certain forms of thrombophilia, as well.

Key words: Venous Thromboembolism; Contraceptives, Oral; Contraceptives, Oral, Combined; Estrogens; Progestins; Risk Factors; Female

Rad primljen 15. VI 2007.

Prihvaćen za štampu 28. XII 2007.

BIBLID.0025-8105(2010):LXIII:5-6:376-379.

Medicinski fakultet Novi Sad, Katedra za biohemiju¹
 Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica
 Zavod za eksperimentalnu onkologiju²
 Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
 Klinika za hematologiju³

Pregledni članak
 Review article
 UDK 616.15-006.04-092:576.54
 DOI: 10.2298/MPNS1006380S

ULOGA TIROZIN-KINAZA U ETIOPATOGENEZI I TERAPIJI MALIGNITETA – AKTIVIRAJUĆE MUTACIJE C-KIT RECEPTORA

TYROSINE KINASES IN ETIOPATHOGENESIS AND THERAPY OF MALIGNANT DISEASES – C-KIT ACTIVATING MUTATIONS

Karmen STANKOV¹, Gordana BOGDANOVIĆ² i Stevan POPOVIĆ³

Sažetak – Tokom poslednjih petnaest godina, uvođenje metoda i tehnika molekularne biologije radi identifikacije mutacija, a nedavno i merenja nivoa ekspresije mutiranih gena, omogućila je preciznu molekularnu dijagnostiku, klasifikaciju, kao i procenjivanje prognoze i terapijskog odgovora maligniteta na specifični vid lečenja. Ekspanzija i nagomilavanje saznanja o genomu kancera, kao i uvođenje brojnih novih metoda u istraživanju maligniteta značajno je unapredilo proces otkrivanja lekova. Celokupni tehnološki napredak je doveo do ključnog uspeha, posebno u oblasti ciljane terapije, otkrivanja specifičnih inhibitora mutiranih proteina, uključujući i grupu inhibitora tirozin-kinaza, koji se koriste kao neoadjuvantna i adjuvantna terapija brojnih maligniteta. Klinička istraživanja koja su u toku obećavaju još značajnije i brojnije rezultate, a neophodna su da bi se dalje precizirale odgovarajuće doze, stadijumi bolesti u kojima treba započeti tretman, kao i najefikasnije terapijske kombinacije.

Cljučne reči: Tirozin kinaza; Hematološki maligniteti; Leukemija; Receptori Tirozin kinaze; Proto-onkogeni c-kit; Inhibitori protein kinaza

Uvod

U toku ranog perioda razvoja genomike, tokom osamdesetih i devedesetih godina 20. veka, karakterizacija precizne molekularne patologije različitih tipova maligniteta je postala centralno pitanje i osnova za otkrivanje novih lekova, usmereno ka identifikaciji i inhibiciji gena i proteina koji iniciraju ili pospešuju kancerogenezu. Dometi genomike i proteomike u toku poslednjih godina, posebno pristupi koji omogućuju visoku rezoluciju u analizi čitavog genoma takođe su ukazali na brojne mete terapije i biomarkere oboljenja, koji obećavaju uspeh u smislu specifičnosti terapije, što značajno ubrzava i naglašava potrebu za stalnim pronalaženjem novih molekula u ciljanoj terapiji maligniteta [1–4].

Ekspanzija i nagomilavanje saznanja o genomu kancera, kao i uvođenje brojnih novih metoda u istraživanju maligniteta značajno je unapredilo proces otkrivanja lekova. Celokupni tehnološki napredak je doveo do ključnog uspeha, posebno u oblasti ciljane terapije, otkrivanja specifičnih inhibitora mutiranih proteina, uključujući i grupu inhibitora tirozin kinaza (TKI), koji se koriste kao neoadjuvantna i adjuvantna terapija brojnih maligniteta [5–8].

Uvođenje u kliničku praksu imatinib mesilata (IM), predstavljalo je revoluciju u lečenju pacijenata sa hroničnom granulocitnom leukemijom (HGL). Druga generacija TKI, koja se razvija i već primenjuje u praksi, pokazuje značajne prednosti u odnosu na IM. Korišćenje malih ciljnih molekula u terapiji, koji inhibiraju ključne efekte u molekularnoj transdukciji signala, uključenih u ćelijsku proliferaciju, invaziju i metastaziranje, angiogenezu i apoptozu otvorilo je nove perspektive u ulozi TKI u normalnoj homeostazi ćelija,

ali i u ulozi mutacija i poremećene aktivnosti TKI u etiopatogenezi i terapiji maligniteta [9–12].

Receptori sa aktivnošću tirozin-kinaza

Receptori tirozin-kinaza (RTK) i receptori faktora rasta imaju ključnu ulogu u prenosu informacija iz spoljašnjosti ćelije u citoplazmu i jedro. Signalna kaskada posreduje u inicijaciji, regulaciji i sprovođenju veoma važnih ćelijskih funkcija i procesa, kao što su diferencijacija, rast i preživljavanje/programirana smrt ćelije. Prilikom vezivanja liganda za ekstracelularni (ligand-vezujući) domen receptora, RTK se dimerizuju/oligomerizuju i pospešuju transfosforilaciju tirozinskih rezidua u citoplazmatskom domenu. Za citoplazmatski domen RTK je vezano više adaptornih molekula koji sadrže SH₂ (Src homologni) domen ili PTB (fosfotirozin-vezujući) domen. Adaptorni molekuli aktiviraju putem fosforilacije tirozina brojne nizvodno postavljene signalne molekule i puteve. Većina puteva, kao što su Ras/MAPK (Ras onkogen/mitogen aktivisana protein kinaza), fosfatidilinozitol 3-kinaza (PI3K) i putevi signalnog prenosioca i aktivatora transkripcije (STAT), imaju ulogu značajnih signalnih puteva u onkogenezi [13].

Receptori tirozin-kinaza pripadaju značajnoj porodici receptora sa intrinzičkom enzimskom aktivnošću, zajedno sa receptorima koji poseduju gvanilat-ciklaznu i serin/treonin kinaznu aktivnost. Ovi membranski receptori su glikoproteini koji samo jedan put prolaze kroz ćelijsku membranu. RTK se aktiviraju tokom interakcije receptora sa ekstraćelijskim agonistom (ligandom). Ciljana terapija je usmerena kako prema blokiranju mesta vezivanja liganda za receptor, tako i ka citoplazmatskom (kinaznom) domenu RTK. RTK posreduju u aktivnosti brojnih faktora rasta, kao

Skraćenice

TKI	– inhibitori tirozin kinaza
IM	– imatinib mesilat
HGL	– hronična granulocitna leukemija
RTK	– receptori tirozin-kinaza
Src	– gen virusa Rousovog sarkoma
Ras	– onkogen
MAPK	– mitogen aktivirana protein kinaza
PI3K	– fosfatidilinozitol 3–kinaza
STAT	– signalni prenosilac i aktivator transkripcije
IGF	– insulinu sličan faktor rasta
VEGF	– vaskularni endotelijalni faktor rasta
EGF	– epidermalni faktor rasta
NGF	– nervni faktor rasta
PDGF	– trombocitni faktor rasta
SCF	– faktor matičnih ćelija, ligand za c–kit receptor
Raf	– serin–treonin specifična kinaza
Akt	– protein serin/treonin kinaze
mTOR	– rapamicinska meta kod sisara
Bcr	– <i>breakpoint cluster region</i> , region sa čestim prekidima hromozoma
Abl	– onkogen (<i>Abelson murine leukemia viral oncogene homolog</i>)
EGFR	– receptor za epidermalni faktor rasta
RET	– onkogen rearanžiran tokom transfekcije
CSF-1R	– receptor za faktor stimulacije kolonija
Flt3	– <i>fms–like tyrosine kinase receptor–3</i>
Ph+	– Filadelfija hromozom pozitivno
ALL	– akutna limfoblastna leukemija
ARG	– tirozin-kinaza
JNK	– c–Jun N–terminalna kinaza
IĆC	– intersticijalne ćelije Cajala
GIST	– gastrointestinalni stromalni tumor
FGF1	– <i>fibroblast growth factor receptor</i>
AML	– akutna mijeloidna leukemija
Jak/STAT	– Janus aktivirana kinaza/signalni prenosilac i aktivator transkripcije
ATP	– adenozin trifosfat

što su insulin, insulinu sličan faktor rasta (IGF), vaskularni endotelijalni faktor rasta (VEGF), epidermalni faktor rasta (EGF), nervni faktor rasta (NGF), trombocitni faktor rasta (PDGF) i faktor matičnih ćelija (SCF, ligand za c-kit receptor). Njihov citoplazmatski domen poseduje tirozin-kinaznu aktivnost i tirozinske rezidue za autofosforilaciju [14].

Uprkos razlikama u strukturi, funkciji i supcelularnoj lokalizaciji, mnogi od RTK onkogeni sprovode signalizaciju kroz iste puteve radi stimulacije proliferacije i produženja vitalnosti ćelija. Ovi putevi uključuju i aktivaciju Ras/Raf/MAPK (Raf-serin/treonin specifična kinaza), signalnih prenosilaca i aktivatora transkripcije (STATs) i PI3K. PI3K sprovodi signalizaciju preko protein serin/treonin kinaze (Akt), rapamicinske mete kod sisara (mTOR) i p70S6 kinaze (p70S6K) [15].

Zbog izuzetno važne uloge u fiziologiji ćelija i etiopatogenezi oboljenja, receptori tirozin-kinaze predstavljaju značajne terapijske mete. Ciljana molekularna terapija maligniteta je u ekspanziji tokom poslednjih godina, a posebno u oblasti inhibitora tirozin-kinaza. Prvi, neselektivni preparat inhibitor tirozin-kinaza, STI-571/IM, pokazao se uspešnim u inhibiciji

Bcr-Abl (*Bcr-breakpoint cluster region*, region sa čestim prekidima hromozoma; Abl-onkogen, *Abelson murine leukemia viral oncogene homolog*) kod pacijenata sa HGL, nakon čega je usledila sinteza i klinička primena novih, selektivnijih TKI [15].

Inhibitori tirozin-kinaza u terapiji malignih oboljenja

Strategije koje su usmerene ka efikasnoj borbi protiv maligniteta, bez neželjenih efekata u odnosu na normalne ćelije i tkiva su najvećim delom limitirane činjenicom da izuzev nekoliko izuzetaka, malignitet ne poseduje ciljne molekule i gene koji su istovremeno tumor-specifični i vitalni za funkciju ćelija tumora. Tumor-specifične mutacije receptora tirozin-kinaza se često koriste upravo kao potencijalne terapijske mete, a takođe i kao glavni prognostički faktori za selekciju tretmana i odgovor na primenjenju terapiju [16].

Receptori tirozin-kinaza predstavljaju veliku porodicu meta za ciljanu terapiju, koja poslednjih godina predstavlja neiscrpno polje u korišćenju TKI u molekularnoj terapiji različitih maligniteta (**Tabela 1**) [17]. Počevši od 1996. godine, kada je za prvi neselektivni TKI, STI-571/IM pokazano da uspešno inhibira Bcr-Abl kod pacijenata sa HGL, do sada se pojavio veliki broj novih efikasnijih TKI, koji su odobreni za kliničku primenu. Erlotinib se koristi u terapiji nemikrocelularnog karcinoma pluća, specifično inhibirajući receptor za epidermalni faktor rasta (EGFR). Sorafenib je mali molekularni inhibitor r/Raf kinaze, PDGF i VEGF, koji imaju ulogu u angiogenezi i proliferaciji tumora. Sunitinib inhibira c-kit, RET (onkogen rearanžiran tokom transfekcije), CSF-1R (receptor za faktor stimulacije kolonija) i Flt3 (*fms*-nalik receptor tirozin-kinaza 3). Dasatinib je oralni dvojni Bcr-Abl i Src inhibitor, odobren za korišćenje kod pacijenata sa HGL nakon tretmana imatinibom, kao i kod Filadelfija pozitivne akutne limfoblastne leukemije (Ph+ALL). Broj TKI je u konstantnom porastu, a među novim TKI se svakako nalaze i nilotinib, pazopanib, vatalanib, vandetanib i brojni drugi [14,18].

Pored TKI, još jedna od strategija ciljane terapije maligniteta je i korišćenje, sa jedne strane monoklonalnih antitela usmerenih ka receptorima sa blokirajućim, antagonističkim efektima, koja su odobrena kao antitumorski lekovi (trastuzumab, anti-HER2 i cetuximab, anti-EGFR), ili sa druge strane monoklonalna antitela usmerena protiv medijatora efekata (bevacizumab, anti-VEGF) [13,19].

Sinteza i klinička primena IM, kao prvog uspeha translacione medicine, zasnovana je na poznavanju preciznih molekularnih događaja na nivou recipročne translokacije [t(9;22)(q34;q11)], koja dovodi do stvaranja Bcr-Abl proteina, konstitutivno aktivne tirozin-kinaze. Konstitutivno aktivna Bcr-Abl tirozin-kinaza ima ulogu u promociji ćelijskog preživljavanja, proliferacije i maligne transformacije. Korišćenje IM u hroničnoj fazi HGL, rezultovalo je uvođenjem praćenja tri ključna stepena odgovora na ciljanu terapiju: kompletni hematološki odgovor (definisan kao nor-

Tabela 1. Antitumorska aktivnost inhibitora tirozin kinaza (modifikovana po Doepfner et al, 2007).**Table 1.** Antitumor activity of tyrosine kinase inhibitors (modified from Doepfner et al, 2007).

Inhibitor <i>Inhibitor</i>	Inhibirana meta tirozin kinaza/ <i>Inhi- bitory target</i>	IC50 za inhibiciju kinaze (Nm) <i>IC50 for kinase inhibition</i>	Tip maligniteta <i>Malignancy types</i>	Klinički status <i>Clinical status</i>
Imatinib mesilat (STI 751, Glivec)	Bcr-Abl C-kit PDGFR	100 100 100	HGL; GIST <i>HGL; GIST</i>	Odobren <i>Approved</i>
Gefitinib (Iressa)	ErbB1 (EGFR)	33	Karcinom pluća/ <i>Lung cancer</i>	Odobren <i>Approved</i>
Erlotinib (Tarceva)	ErbB1 (EGFR)	2	Karcinom pluća/ <i>Lung cancer</i>	Odobren <i>Approved</i>
Lapatinib	ErbB1 ErbB2	10 98	Karcinom dojke, drugi solidni tumori/ <i>Breast can- cer and other solid cancers</i>	Odobren <i>Approved</i>
Canertinib	EGFR (neselektiv- no)	17	Karcinom dojke/ <i>Breast cancer</i>	Faza I/II <i>Stage I/II</i>
Semaxinib	VEGFR-2 C-kit FLT-3	1040	AML AML	Faza II/III <i>Stage II/III</i>
Vatalanib	VEGFR-1 (Flt-1) VEGF-2 (FLK/KDR)	77 37	Karcinom kolorektuma, prostate i bubrega/ <i>Colorectal, prostate and kidney cancer</i>	Faza II/III <i>Stage II/III</i>
Sutent	VEGFR PDGFR C-kit FLT-3	10 10	GIST, karcinom bubrega <i>GIST kidney cancer</i>	Odobren <i>Approved</i>
Sorafenib	B-Raf VEGFR-2	38 90	Karcinom bubrega, maligni melanom <i>Kidney cancer, malignant melanoma</i>	Odobren <i>Approved</i>
Leflunomide	PDGFR	65	Karcinom prostate <i>Prostate cancer</i>	Faza II/III <i>Stage II/III</i>
Nilotinib	Bcr-Abl	30	Imatinib rezistentna HGL/ <i>Imatinib resistant HGL</i>	Faza II/III <i>Stage II/III</i>

malizacija broja leukocita), kompletna citogenetska remisija (odsustvo pozitivnosti za Filadelfija hromozom (Ph+) analizom 20 metafaza u klasičnom kariotipu) i kompletni molekularni odgovor na terapiju (eliminacija Bcr-Abl transkripta, detektovana kvantitativnom reakcijom lančane polimeraze) [20].

Tirozin-kinazna aktivnost fuzionog proteina Bcr-Abl osnovna je terapijska meta imatiniba, koji takođe inhibira c-kit, ARG tirozin-kinazu i PDGF receptore. Imatinib se vezuje za Bcr-Abl protein u neaktivnoj konformaciji, a ne može se vezivati za aktivnu konformaciju Bcr-Abl proteina [19].

Korišćenje inhibitora tirozin-kinaza u lečenju pacijenata sa HGL predstavlja najveći pojedinačni us-

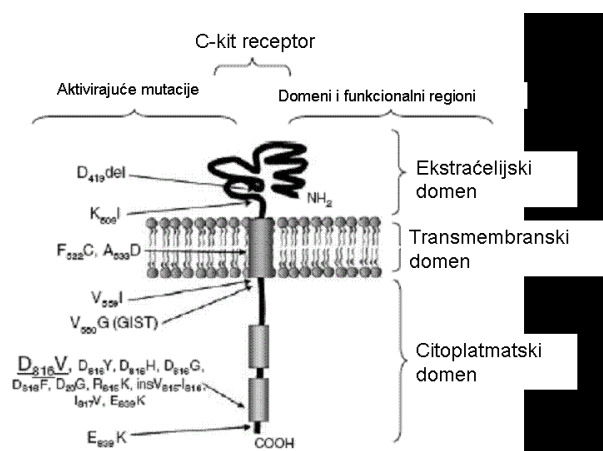
peh ciljanog lečenja maligniteta. Međutim, u većini slučajeva, terapija inhibitorima tirozin-kinaza suprimira, ali ne eliminiše u potpunosti primitivne matične ćelije hronične granulocitne leukemije, koje su refraktorne na primenjenu terapiju. Dasatinib, snažan inhibitor Bcr-Abl proteina *in vitro*, pokazao se efikasnim u lečenju pacijenata sa HGL, sa rezistencijom ili intolerancijom u odnosu na IM, što pokazuje multicentrična, multinacionalna studija publikovana u junu ove godine (faza II kliničkih ispitivanja), koja je evaluirala efikasnost i toksičnost dasatiniba u hroničnoj fazi HGL [16,20].

Rezultati meta analiza i nekoliko pojedinačnih kontrolnih kliničkih studija objavili su u preglednom članku u januaru ove godine Murdoch i Sager [18] i pokazali da ciljana terapija, uključujući monoklonalna antitela, inhibitore tirozin kinaza, inhibitore proteazoma, kao i inhibitore puteva mTOR i Raf kinaze, pokazuju značajnu efikasnost kod određenih tipova maligniteta, ali preostaje težak zadatak prevazilaženja stečene rezistencije na ove lekove. Drugi efikasan pristup u ciljanju terapiji maligniteta je u selekciji relevantnih kombinacija terapijskih režima novih jedinjenja i klasične hemio- i radioterapije. Najveći klinički uspeh i korist pokazali su trastuzumab (anti-HER2 monoklonalno antitelo), kod HER2 pozitivnih karcinoma dojke, i imatinib (inhibitor tirozin kinaza), kod Ph+ HGL, jer obezbeđuju značajno produženje preživljavanja. Kod pacijenata sa karcinomom bubrega, još jedan neselektivni inhibitor tirozin kinaza, sunitinib, dovodi do značajnog produženja preživljavanja bez progresije oboljenja. Erlotinib (usmeren ka inhibiciji EGFR), značajno produžava preživljavanje kod nemikroćelijskog karcinoma pluća, i značajno unapređuje kvalitet života pacijenata. Klinička istraživanja koja su u toku obećavaju još značajnije i brojnije rezultate, a neophodna su da bi se dalje precizirale odgovarajuće doze, stadijumi bolesti u kojima treba započeti tretman, kao i najefikasnije terapijske kombinacije [18,21–23].

Funkcije receptora tirozin-kinaze c-kit *in vivo*

Gen koji kodira humani c-kit protein je kloniran 1987. godine [24]; to je onkogen koji se nalazi na hromozomu 4 i predstavlja ćelijski homolog virusnog v-kit (Hardy-Zuckerman 4 virus sarkoma kod mačke). Gen kodira protein koji funkcioniše kao transmembranski receptor sa tirozin kinaznom aktivnošću i koji je ekspimiran u intersticijalnim ćelijama Cajala, u ćelijama hematopoeze, melanocitima i mastocitima [25].

C-kit pripada porodici receptora tirozin-kinaza tip III (Slika 1) [26]. Brojni putevi prenosa signala, kao što su PI3K/Akt i c-Jun N-terminalna kinaza (JNK), uključeni su u biološke efekte inicirane i posredovane putem c-kit receptora, kao što su proliferacija, migracija, preživljavanje i diferencijacija. Svi ovi efekti su posredovani aktivacijom c-kit receptora usled njegove liganom-indukovane oligomerizacije. Vezivanje c-kit liganom, faktora matičnih ćelija za c-kit, izaziva dimeri-



Slika 1. Struktura C-kit receptora i pojedine mutacije udružene sa malignim oboljenjima (modifikovana po Jensen et al, 2008).

Fig 1. C-kit receptor structure and mutations associated with malignancies (modified from Jensen et al, 2008).

zaciju receptora i indukuje njegovu intrinzičku tirozin-kinaznu aktivnost. Ovi događaji dovode do fosforilacije ključnih tirozinskih rezidua i posredovanja pri aktivaciji nizvodnih izvršilaca bioloških efekata [23].

C-kit indukuje aktivaciju brojnih intracelularnih puteva uključenih u preživljavanje, proliferaciju i diferencijaciju matičnih ćelija tokom hematopoeze, gametogeneze i melanogeneze. Nedavno objavljeni rezultati istraživanja, najvećim delom sprovedenim kod glodara, pokazuju *in vivo* značaj c-kit receptora za razvoj i pravilno funkcionisanje beta ćelija pankreasa [27,28]. Pored toga, c-kit ima značajnu ulogu u održavanju adekvatnog broja beta ćelija i pravilnom metabolizmu glukoze. Rezultati koji potkrepljuju ove tvrdnje dobijeni su u ispitivanjima na miševima sa mutacijama c-kit receptora, za koje je pokazano da imaju poremećaje tolerancije na glukozu, povišene nivoe glikemije tokom gladovanja, kao i smanjen nivo ekspresije gena za insulin. Ovi miševi imaju teške oblike anemije, infertilni su (odsustvo gameta), pigmentacija krzna je potpuno odsutna, uz smanjenu aktivnost c-kit receptora tirozin-kinaze usled tačkaste mutacije c-kit gena (T660M, treonin-metionin zamena amino kiselina) [29].

Jedna od mogućih uloga c-kit receptora je i korišćenje kao markera za praćenje funkcije i stepena diferencijacije embrionalnih matičnih ćelija, što je pokazano kod miševa. Pored toga, značajno otkriće predstavlja i uloga ekspresije c-kit receptora u mezenteričnim ćelijama miša, kod eksperimentalno izazvane dijabetesne neoangiogeneze, koja je odgovorna za razvoj nefropatije i retinopatije [29].

Ispitivanja kod životinja sa mutacijama c-kit gena pokazala su da signalizacija posredovana c-kit receptor tirozin-kinaznom aktivnošću ima ulogu u prostornoj orijentaciji i učenju, na nivou hipokampalnog regiona mozga. Signalizacija putem c-kit receptora je takođe značajna za migraciju nervnih matičnih i progenitornih ćelija ka oštećenim područjima mozga kod glodara [30,31].

Brojne studije su pokazale esencijalnu ulogu c-kit ekspresije u intersticijalnim ćelijama Cajala (ICC), za normalan razvoj gastrointestinalnog trakta i neurotransmisiju u intestinumu. Povišena c-kit ekspresija stimuliše rast ICC kod glodara starosti 9-15 dana [32]. Gastrointestinalni stromalni tumor (GIST) je najčešća mezenhimalna neoplazma gastrointestinalnog trakta. Smatra se da potiče od ICC, koje funkcionišu kao intestinalni pejsmejker. GIST se mogu razviti u svim delovima gastrointestinalnog trakta, ali najčešće se pojavljuju u želucu, ređe u crevima [33].

Hirota i saradnici su 1998. pronašli c-kit mutacije u tumorima pet pacijenata obolelih od GIST. Ove mutacije su identifikovane u egzonu 11 (juktamembranski domen) c-kit gena, i rezultovale su aktivacijom c-kit receptora. Mutacije drugih regiona c-kit gena, uključujući egzone 9, 13 i 17 su ređe prisutne kod GIST. Mutacije su skoro po pravilu somatske, jer je do sada identifikovano samo nekoliko porodica sa c-kit mutacijama kod GIST [34].

Preporučuje se da pacijenti oboleli od GIST, koji inicijalno ne odgovore na terapiju imatinibom budu tretirani tradicionalnim palijativnim opcijama za metastatski GIST, kao što su hemioterapija, hirurška terapija (sa ili bez intraperitonealne hemoterapije), embolizacija hepatičke arterije, ili radioterapija. Kod pacijenata sa primarnim GIST, hirurška terapija predstavlja osnovni tretman, a rezultati lečenja mogu biti poboljšani korišćenjem IM kao neoadjuvantne ili adjuvantne terapije [33,34].

C-kit u hematološkim malignitetima

Disregulacija aktivnosti RTK uključena je u progresiju brojnih leukemija i drugih maligniteta [15]. Najčešće su u pitanju hromozomalne translokacije koje utiču na regulaciju tirozin-kinazne aktivnosti c-kit receptora, Flt3 receptora i PDGFβ/fibroblast growth factor receptor (FGF1) receptora, što je pokazano kod sistemske mastocitoze, akutne mijeloidne leukemije (AML) ili hronične granulocitne leukemije (HGL) [35]. Mutacije mogu zahvatiti ekstraćelijski deo receptora i dovesti do forsirane dimerizacije, koja zatim imitira efekte vezivanja liganda. Ovi efekti nastaju i u slučaju hromozomalnih translokacija koje dovedu do konstitutivne dimerizacije receptora. RTK su obično aktivirane dimerizacijom indukovanom vezivanjem liganda. Ovaj proces pokreće čitavu kaskadu mehanizama aktivacije tirozin-kinaza, autofosforilacije, delovanja efektornih proteina i aktivacije Ras/MAPK, Pi3K/Akt i Jak/STAT. Poznato je da MAPK i Pi3K/Akt signalni putevi kontrolišu veliki broj fundamentalnih procesa u ćelijama, kao što su preživljavanje, diferencijacija i proliferacija. Mutacije ovih receptora su detektovane i u njihovom kinaznom domenu, odgovornom za njihovu onkogeno aktivnost [36].

Ispitivanja onkogenih alteracija u AML dovela su do hipoteze o modelu „dva udara” u leukemogenezi [37]. Prema ovom modelu, akutna leukemija nastaje u slučaju kooperacije između jedne klase mutacija, koja utiče na procese diferencijacije, i druge klase mutacija

koje doprinose proliferativnoj prednosti kod tumorskih ćelija. Do sada je zaista i utvrđeno da, u određenim slučajevima, kod AML upravo postoje dvojne mutacije transkripcionog faktora AML1 i receptora kinaza (Flt3 ili c-kit), i da ove dvojne mutacije predstavljaju loš prognostički faktor [38]. Kod eritroleukemije, c-kit mutacije se javljaju kao sekundarni i ključni događaj koji je udružen sa malignom progresijom proeritroblastu. Svi ovi rezultati ukazuju da leukemoidna transformacija zahteva udruženost najmanje jedne mutacije koja doprinosi proliferaciji i još jedne koja blokira diferencijaciju. Kod AML je utvrđen visok procenat c-kit ekspresije (60-80%), kao i tačkaste mutacije c-kit gena kod 33,3–45% AML sa inverzijama i 12,8–46,8% sa AML M2 sa translokacijom t(8;21) [22]. Mutacije aktivirajuće petlje (pre svega D816V mutacija), povezane su sa povećanom incidencijom AML i sistemske mastocitoze [39].

Brojni dokazi da su receptori tirozin-kinaza važni u patogenezi hroničnih i akutnih mijeloproliferativnih oboljenja, stimulisali su sve veći interes za pronalazanjem mogućih terapijskih intervencija. Korišćenje inhibitora tirozin-kinaza u lečenju pacijenata obolelih od različitih tipova leukemija se do sada pokazalo veoma korisnim, jer je pokazano da kod pacijenata sa c-kit mutacijama u jukstamembranoznom delu receptora, kao kod pacijenata sa translokacijama na nivou gena PDGFR β , postoji odgovor na terapiju imatinibom [40,41]. Pored do sada poznatih, postoji mogućnost da još neki od receptora tirozin kinaza mogu biti konstitutivno aktivirani u AML, preko brojnih mehanizama [22]. Potvrda ovog koncepta je i publikovani slučaj pacijenta sa AML, kod koga je i pored osustva bilo koje od poznatih mutacija RTK, postignuta kompletna hematološka remisija terapijom IM [42]. U poslednje vreme je identifikovan veći broj drugih potencijalno efikasnih inhibitora RTK. Levis i saradnici [43] su publikovali rezultate prema kojima lestaurtinib (poznat i kao CEP-701, derivat indolokarbazola), predstavlja senzitivni i specifični Flt3 inhibitor. Ohrabruje činjenica da CEP-701 inhibira jednu od najčešćih Flt3 onkogenih mutacija, Flt3-ITD (interna tandem duplikacija), i to kod primarnih leukemijskih blast ćelija kod pacijenata sa AML. Pored toga, pokazano je da CEP-701 produžava preživljavanje kod miševa sa murinim modelom Flt3-ITD leukemije. Klinička istraživanja sa CEP-701 su već inicirana kod pacijenata sa AML i rezultati se očekuju sa velikim interesovanjem [44–47]. Nedavno je pokazano da SU11248 inhibira podeljeni kinazni domen RTK, uključujući PDGFR α i β , VEGFR2, c-kit, zatim nemutirani „divlji” tip Flt3, Flt3-ITD, kao i mutirani oblik Flt3 aktivirajuće petlje (Flt3 Asp835), i ima potencijal veoma efikasnog terapijskog sredstva [48].

Klinička ispitivanja imatiniba u agresivnoj fazi HGL i Ph+ ALL veoma su brzo pokazala pojavu rezistencije na IM, pre svega usled tačkastih mutacija Bcr-Abl gena [49]. Pokazano je i da se kod pacijenata sa nalazom mutirane c-kit izoforme i kod najvećeg broja c-kit mutiranih oblika aktivirajuće petlje razvija rezistencija kod kli-

nički preporučenih doza IM. Imatinib se isključivo vezuje za inaktivni oblik c-kit. Mutacije c-kit na nivou aktivirajuće petlje dovode ne samo do stimulacije kinazne aktivnosti, nego i stabilizuju aktivacionu petlju u konformaciji koja ne dozvoljava efikasno vezivanje IM [49].

Dasatinib, poznat i kao BMS-354825, je ATP-kompetitivni, dvojni Bcr-Abl i Src inhibitor. Dasatinib je u stanju da inhibira mutacije aktivirajuće petlje Bcr-Abl, koje postoje kod određenih pacijenata obolelih od HGL, sa stečenom rezistencijom na imatinib. Neki od malih molekula sa inhibitornom aktivnošću u odnosu na Src/Abl, takođe pokazuju efikasnost u odnosu na c-kit kinazu. Ove činjenice su stimulisale Schittenhelma i saradnike [50], da postavljaju hipotezu o mogućnosti dasatiniba da inhibira kinaznu aktivnost kako nemutiranog c-kit, tako i forme sa c-kit mutacijama jukstamembranoznog domena koje dovode do autofosforilacije i c-kit – zavisne aktivacije „nizvodnih” efektorskih puteva, odgovornih za preživljavanje ćelija, kao što su MAPK, PI3K/Akt i STAT. Pored toga, ovi autori su pokazali da je dasatinib moćan inhibitor imatinib-rezistentnih ćelija sa c-kit mutacijama aktivirajuće petlje, i da indukuje apoptozu mastocita i leukemijskih ćelijskih linija koje poseduju ove mutacije [50].

C-kit mutacije aktivirajuće petlje (D816V), dovode do rezistencije na inhibitornu aktivnost imatiniba. Nedavno je koncept racionalnog dizajniranja lekova, uključujući i imatinib, doveo do redizajniranja ovog inhibitora RTK, i inhibicije IM rezistentnih ćelija sa mutacijama c-kit, kao i ćelija sa nemutiranim c-kit [51]. Novi prototip IM bolje stabilizuje aktivnu konformaciju aktivirajuće petlje, putem specifične metilacije imatiniba. Navedeni koncept je potvrđen u *in vitro* ispitivanju, koje je pokazalo dvojni inhibički efekat IM prototipa, kako u slučaju nemutirane forme c-kit, tako i u slučaju IM rezistentne c-kit kinaze [51].

Uprkos evidentnom i značajnom progresu u ovoj oblasti, rezistencija na TKI je i dalje veoma ozbiljan problem u lečenju maligniteta. Nedavno publikovani matematički model rezistencije na lekove kod obolelih od HGL predviđa da je u terapiji neophodno korišćenje nekoliko lekova koji ne izazivaju ukrštnu rezistenciju, da bi se izbegao negativan odgovor na terapiju [52]. Epidemiološke studije pokazuju poraznu činjenicu da je stopa mortaliteta od leukemije 5,2 na 100.000 stanovnika, a da je petogodišnje preživljavanje 50% kod žena, 75% kod dece i 35% kod obolelih muškog pola u Evropi [53].

Brojne studije koje su u toku, a koje ispituju ulogu receptora tirozin-kinaza u razvoju maligniteta, kao i ulogu inhibitora ovih receptora u ciljanoj molekularnoj terapiji malignih oboljenja, kako na pret-kliničkom, tako i na nivou kliničkih ispitivanja, omogućiće kompletnije i preciznije razumevanje biologije tumora i unapređenje terapije malignih bolesti.

Literatura

1. Landry Y, Gies JP. Drugs and their molecular targets: an updated overview. *Fundam Clin Pharmacol* 2008;22:1-18
2. Stegmeier F, Warmuth M, Sellers WR, Dorsch M. Targeted cancer therapies in the twenty-first century: lessons from imatinib. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87:543-52.
3. Strebhardt K, Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. *Nature Rev Cancer* 2008;8:473-80
4. Sullivan C, Peng C, Chen Y, Li D, Li S. Targeted therapy of chronic myeloid leukemia. *Biochem Pharmacol*. 2010;80:584-91.
5. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J. Flying under the radar: the new wave of BCR-ABL inhibitors. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2007;6:834-48.
6. Vasey PA, Gore M, Wilson R, Rustin G, Gabra H, Guastalla JP, et al. A phase Ib trial of docetaxel, carboplatin and erlotinib in ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers. *Br J Cancer* 2008;98:1774-80.
7. Agrawal M, Garg RJ, Kantarjian H, Cortes J. Chronic myeloid leukemia in the tyrosine kinase inhibitor era: what is the "best" therapy? *Curr Oncol Rep*. 2010. doi 10.1007/s11912-010-0116-1
8. Wernig G, Kharas MG, Okabe R, Moore SA, Leeman DS, Cullen DE et al. Efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in treatment of a murine model of JAK2V617F-induced polycythemia vera. *Cancer Cell* 2008;13:311-20.
9. Marrari A, Trent JC, George S. Personalized cancer therapy for gastrointestinal stromal tumor: synergizing tumor genotyping with imatinib plasma levels. *Curr Opin Oncol*. 2010;22:336-41
10. Duensing S, Duensing A. Targeted therapies of gastrointestinal stromal tumors (GIST)—The next frontiers. *Biochem Pharmacol*. 2010;80:575-83
11. Apperley JF. Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *The Lancet*. 2007;8:1018-29
12. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nature Reviews Cancer* 2007;7:332-44
13. Fabbro D, Parkinson D, Matter A. Protein tyrosine kinase inhibitors: new treatment modalities? *Curr Opin Pharmacol*. 2002;2:374-81.
14. Levitzki A, Mishani E. Tyrosine kinase inhibitors and other tyrosine kinase inhibitors. *Annu Rev Biochem*. 2006;75:93-109.
15. Matsumura I, Mizuki M, Kanakura Y. Roles for deregulated receptor tyrosine kinases and their downstream signaling molecules in hematologic malignancies. *Cancer Sci* 2008;99:479-85
16. Blagosklony M. Prospective strategies to enforce selectively cell death in cancer cells. *Oncogene* 2004;23:2967-75
17. Doepfner KT, Boller D, Arcaro A. Targeting receptor tyrosine kinase signaling in acute myeloid leukemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2007;63:215-30
18. Murdoch D, Sager J. Will targeted therapy hold its promise? An evidence-based review. *Curr Opin Oncol* 2008;20:104-11
19. Savona M, Talpaz M. Getting to the stem of chronic myeloid leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2008;8:341-50
20. Milojkovic D, Apperley J. State-of-the-art in the treatment of chronic myeloid leukaemia. *Curr Opin Oncol* 2008;20:112-21.
21. Hochhaus a, Baccarani M, Deininger M, Apperley J, Lipton J, Goldberg L et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia*. 2008;22:1200-06.
22. Renneville A, Roumier C, Biggio V, Nibourel O, Boissel N, Fenaux P. Cooperating gene mutations in acute myeloid leukemia: a review of the literature. *Leukemia* 2008;22:915-31
23. Lennartsson J, Voytyuk O, Heis E, Sundberg C, Sun J, Ronnstrand L. C-Kit signal transduction and involvement in cancer. *Cancer Therapy* 2005;3:5-28
24. Yarden Y, Kuang WJ, Yang-Feng T. Human proto-oncogene c-kit: a new cell surface receptor tyrosine kinase for an unidentified ligand. *EMBO J* 1987;6:3341-51.
25. Besmer P, Murphy JE, George PC. A new acute transforming feline retrovirus and relationship of its oncogene v-kit with the protein kinase gene family. *Nature* 1986;320:415-21.
26. Jensen BM, Akin C, Gilfillan AM. Pharmacological targeting of the KIT growth factor receptor: a therapeutic consideration for mast cell disorders. *Br J Pharmacol* 2008;154:1572-8
27. Lu M, Glover CH, Tien AH, Humphries RK, Piret JM, Helgason CD. Involvement of tyrosine kinase signalling in maintaining murine embryonic stem cell functionality. *Exp Hematol*. 2007;35:1293-302
28. Krishnamurthy M, Ayazi F, Li J, Lyttle AW, Woods M, Wu Y, et al. c-Kit in Early Onset of Diabetes: A Morphological and Functional Analysis of Pancreatic β -Cells in c-KitW-v Mutant Mice. *Endocrinology* 2007;148:5520-30
29. Kelly DJ, Zhang Y, Gow RM, Itescu S, Gilbert RE. Cells expressing the stem cell factor receptor, c-kit, contribute to neoangiogenesis in diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res* 2005;5:76-80
30. Katafuchi T, Li AJ, Hirota S, Kitamura Y, Hori T. Impairment of spatial learning and hippocampal synaptic potentiation in c-kit mutant rats. *Learn Mem* 2000;7:383-92
31. Sun L, Lee J, Fine HA. Neuronally expressed stem cell factor induces neural stem cell migration to areas of brain injury. *J Clin Invest* 2004;113:1364-74.
32. Rich A, Miller SM, Gibbons SJ, Malysz J, Szurszewski JH, Farrugia G. Local presentation of Steel factor increases expression of c-kit immunoreactive interstitial cells of Cajal in culture. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;284:G313-320
33. Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumor. *The Lancet* 2007;369:1731-41.
34. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577-80.
35. Reilly J. Receptor tyrosine kinases in normal and malignant haematopoiesis. *Blood Rev* 2003;17:241-8.
36. Corell PH, Paulson RF, Wei X. Molecular regulation of receptor tyrosine kinases in hematopoietic malignancies. *Gene*. 2006;374:26-38.
37. Gilliland DG. Hematologic malignancies. *Current Opinions in Hematology*. 2001;8:189-91
38. Kosmider O, Denis N, Lacout C, Vainchenker W, Dubreuil P, Moreau-Gachelin F. Kit-activating mutations cooperate with Spi-1/PU.1 overexpression to promote tumorigenic progression during erythroleukemia in mice. *Cancer Cell*. 2005;8:467-78.
39. Patnaik MM, Tefferi A, Pardanani A. Kit: molecule of interest for the diagnosis and treatment of mastocytosis and other neoplastic disorders. *Curr Cancer Drug Targets*. 2007;7:492-503.
40. Tuveson DA, Willis NA, Jacks T, Griffin JD, Singer S, Fletcher CD, et al. STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: biological and clinical implications. *Oncogene* 2001;20:5054-8.

41. Apperley JF, Gardembas M, Melo JV, Russell-Jones R, Bain BJ, Baxter EJ, et al. Response to imatinib mesylate in patients with chronic myeloproliferative disorders with rearrangement of the platelet-derived growth factor receptor beta. *N Engl J Med* 2002;347:481-7.

42. Kindler T, Breitenbuecher F, Marx A, Hess G, Gschaidmeier H, Gamm H, et al. Sustained complete hematologic remission after administration of the tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate in a patient with refractory, secondary AML. *Blood* 2003;101:2960-2.

43. Levis M, Brown P, Smith BD. Plasma inhibitory activity (PIA): a pharmacodynamic assay reveals insights into the basis for cytotoxic response to FLT3 inhibitors, *Blood* 2006;108:3477-83

44. Rowe JM. Why is clinical progress in acute myelogenous leukemia so slow? *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2008;21:1-3

45. Schenone S, Brullo C, Musumeci F, Botta M. Novel dual Src/Abl inhibitors for hematologic and solid malignancies. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010;19:931-45.

46. Tam WF, Gilliland DG. Can FLT3 inhibitors overcome resistance in AML? *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2008;21:13-20

47. Schimmer AD. Apoptosis in leukemia: From molecular pathways to targeted therapies. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2008;21:5-11.

48. O'Farrell AM, Abrams TJ, Yuen HA, Ngai TJ, Louie SG, Yee KW, et al. SU11248 is anovel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood* 2003;101:3597-605.

49. Shah NP, Sawyers CL. Mechanisms of resistance to STI571 in Philadelphia chromosome-associated leukemias. *Oncogene*. 2003;22:7389-95

50. Schittenhelm MM, Shiraga S, Schroeder A, Corbin AS, Griffith D, Lee FY, et al. Dasatinib (BMS-354825), a dual SRC/ABL kinase inhibitor, inhibits the kinase activity of wild-type, juxtamembrane, and activation loop mutant KIT isoforms associated with human malignancies. *Cancer Res*. 2006;66:473-81.

51. Fernandez A, Sanguino A, Peng Z, Crespo A, Ozturk E, Zhang X et al. Rational Drug Redesign to Overcome Drug Resistance in Cancer Therapy: Imatinib Moving Target. *Cancer Res* 2007;67:4028-33.

52. Komarova NL, Wodarz D. Drug resistance in cancer: principles of emergence and prevention. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:9714-9

53. Levi F, Lucchini F, Negri E, Barbui T, La Vecchia C. Trends in mortality from leukemia in subsequent age groups. *Leukemia* 2000;14:1980-5.

Summary

Introduction

In the last 15 years, the introduction of molecular biology methods and techniques for identifying mutations and measuring gene expression levels of mutated genes since recently, have enabled precise molecular diagnostics, classification and assessment of prognosis and therapeutic response of malignant disease to specific therapies. The increased knowledge of the cancer genome and the introduction of multiple new technologies in cancer research have significantly

improved the drug discovery process, leading to key success in targeted cancer therapeutics, including tyrosine kinase inhibitors. Tyrosine kinase inhibitors are the molecular targeted neoadjuvant and adjuvant therapy of various malignancies. Many more results which are expected from ongoing trials are necessary to specify the appropriate dosages, stages at which to start the treatment, and which therapeutic combinations to apply.

Key words: *Protein-Tyrosine Kinases; Hematologic Neoplasms; Leukemia; Receptor Protein-Tyrosine Kinases; Proto-Oncogene Proteins c-kit; Protein Kinase Inhibitors*

Rad je primljen 26. VIII 2008.

Prihvaćen za štampu 14. X 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:5-6:380-386.

Vojnomedicinska akademija, Beograd
Klinika za kardiologiju¹
Sektor za lečenje²
Klinika za nefrologiju³

Pregledni članak
Review article
UDK 616.24-008.4-079.4:616.12-008.315
DOI: 10.2298/MPNS1006387M

NOVI BIOHUMORALNI MARKERI ZA DIFERENCIJALNU DIJAGNOZU DISPNEJE KOD BOLESNIKA SA SUMNJOM NA SRČANU SLABOST

*NEW BIOHUMORAL MARKERS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS IN PATIENTS
WITH SUSPECTED HEART FAILURE*

Radimir MATUNOVIĆ¹, Zdravko MIJAILOVIĆ¹, Milorad RABRENOVIĆ² i Violeta RABRENOVIĆ³

Sažetak – Procena uzroka dispneje je dilema koja ima značajan uticaj u proceni prognoze i lečenju bolesnika. U hitnim slučajevima, kada je to najpotrebnije, često je veoma teško utvrditi da li je dispneja prouzrokovana srčanim oštećenjem ili je posledica bolesti pluća. Simptomi i znaci kongestivne srčane slabosti su nespecifični, adekvatnu anamnezu često nije moguće dobiti, a postojeće dijagnostičke procedure ili su nedovoljno precizne, pružaju nedovoljno informacija ili se, pak, ne mogu uvek sprovesti u odgovarajućim uslovima. Na osnovu dosadašnjih istraživanja, moždani natriuretski peptid može doprineti ne samo utvrđivanju ispravne dijagnoze već i mogućnosti uvođenja odgovarajuće terapije kod ovih bolesnika. Utvrđivanje natriuretskog peptida predstavlja verovatno najveći progres u dijagnozi srčane slabosti od kako je uvedena ehokardiografija u kliničkoj praksi. Njegova visoka senzitivnost i negativna prediktivna vrednost sa velikim stepenom sigurnosti mogu imati velikog značaja u kliničkoj praksi u isključivanju postojanja srčane slabosti.

Ključne reči: Biološki markeri; Diferencijalna dijagnoza; Dispnea; Srčana slabost; Moždani natriuretski peptid

Uvod

Tokom poslednje dve decenije nastavlja se brzi rast prevalencije kongestivne srčane slabosti (KSS) i pored uvođenja lekova koji su pokazali potencijal u modifikaciji i kontroli postojećeg oboljenja, uključujući inhibitore angiotenzin-konvertujućeg enzima i beta blokatore. Takođe, studije pokazuju da je sem morbiditeta i mortalitet kod ovih bolesnika značajno visok, pa tako petogodišnji mortalitet za KSS iznosi 50%, dok u toku deset godina umre oko 90% bolesnika [1].

Nadalje, mnogi aspekti KSS ostaju izazov za kliničare. Utvrditi stvarno postojanje KSS u različitim komorbiditetima i stanjima nema samo dijagnostički već i prognostički značaj za svakog pojediničnog bolesnika. Osim teškoća u dijagnostikovanju, postoje problemi i u proceni intrahospitalnog i vanhospitalnog lečenja [2]. Za akutnog bolesnika koji dolazi sa dispnejom postavljanje neodgovarajuće dijagnoze može imati ozbiljne posledice, zbog čega postavljanje dijagnoze kongestivne srčane slabosti (KSS) u jedinicama hitne pomoći mora biti precizno i brzo. Nažalost, simptomi i znaci KSS su nespecifični, adekvatnu anamnezu često nije moguće dobiti, a postojeće dijagnostičke procedure ili su nedovoljno precizne, pružaju nedovoljno informacija ili se, pak, ne mogu uvek sprovesti u odgovarajućim uslovima. Prema tome, diferencijalna dijagnoza dispneje, glavnog simptoma KSS, ostaje izazov za lekare. Otkriće natriuretskih peptida kao novih bihumoralnih markera dijagnoze, ozbiljnosti i prognoze KSS je od ogromnog značaja za sve koji se svakodnevno suočavaju sa KSS.

Primena natriuretskih peptida u kliničkoj praksi

Procena uzroka dispneje je dilema koja u svakodnevnoj kliničkoj praksi ima značajne implikacije u le-

čenju, ali i prognozi kod bolesnika. U urgentnim stanjima, kada je to najneophodnije, često je teško napraviti razliku između srčanog i plućnog uzroka dispneje. Postavljanje neodgovarajuće dijagnoze može se nepovoljno odraziti na zdravlje bolesnika, naročito ako je lečenje neadekvatno. Simptomimetski amini i β -agonisti, na primer, mogu indukovati anginu i aritmije kod bolesnika sa dispnejom zbog postojeće KSS [3-5].

Takođe, iako KSS zahteva brzu i preciznu dijagnostiku, dobra anamneza kao osnov kliničkog nalaza i polazišna tačka za dalja dijagnostička ispitivanja, često se ne može dobiti od akutno obolelog bolesnika. Dispneja, ključni simptom KSS, nespecifičan je i prisutan u oboljenjima različitih sistema i organa. Karakteristični fizički znaci, kao što su jugularni venski puls, treći srčani ton, plućni pukoti i edem, često mogu biti odsutni kod bolesnika sa postojećom KSS [6]. Sa druge strane, rutinski laboratorijski testovi, elektrokardiogram i radiografija grudnog koša imaju malu prediktivnu vrednost [7]. Dostupnost ehokardiografije u urgentnim situacijama je ograničena i često slabo primenjiva zbog akutnog i teškog fizičkog stanja bolesnika. Bolesnik sa dispnejom često ne može da izdrži potpun ehokardiografski pregled, koji se, takođe, često ne može korektno izvesti i zbog pratećih komorbiditeta kao što su gojaznost i bolest pluća. U **Tabeli 1** prikazan je stepen senzitivnosti specifičnosti simptoma koji korespondiraju sa merljivim prediktorima KSS u grupi od 250 bolesnika sa akutnom dispnejom u centru hitne pomoći [8].

Prema tome, potreba za dijagnostičkom procedurom koja bi pomogla u dijagnostici KSS je evidentna. Kada je reč o testu baziranom na uzorcima krvi, a koji može biti široko dostupan u primeni kako u kliničkim, tako i u ambulantnim uslovima i koji ispunjavaju postavljene uslove, kod bolesnika sa dispnejom, ukoliko je to moguće, njegova praktična vrednost

Skraćenice

KSS	– kongestivna srčana slabost
BNP	– moždani natriuretski peptid
USFDA	– US Food and Drug Administration
POCT	– <i>point-of-care testing</i>
ANP	– atrijalni natriuretski peptid
NYHA	– Njujorška klasifikacija srčanog statusa (<i>New York Heart Association classification</i>)
NHANES	– <i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NT-proBNP	– N-terminalni fragment BNP
HFSS	– skor preživljavanja od srčane slabosti
RED-HOT	– <i>Rapid Emergence Department Heart Failure Outpatient Trial</i>

Tabela 1. Tačnost anamneze i fizikalnog nalaza u dijagnostici KSS
Table 1. Accuracy of anamnesis and physical finding in diagnosis of CHF

	Senzitivnost <i>Sensitivity %</i>	Specifičnost <i>Specificity %</i>	Tačnost <i>Accuracy %</i>
Anamneza o SS <i>Anamnesis of HF</i>	62	94	80
Dispneja/ <i>Dispnea</i>	56	53	54
Ortopneja/ <i>Ortopnea</i>	47	88	72
Pukoti/ <i>Weasing</i>	56	80	70
S3	20	99	66
DJV/ <i>Jugular vien distension</i>	39	94	72
Edem/ <i>Oedema</i>	67	68	68

Legenda: SS- srčana slabost, DJV – distenzija jugularnih vena

Legend: Hf – heart failure

bi bila za sve njih, ali i za lekare u svakodnevnoj medicinskoj praksi neprocenjiva. Skloni smo da verujemo da je sa upotrebom natriuretskih peptida to moguće. Naime, na osnovu dosadašnjih saznanja pokazano je da moždani natriuretski peptid (BNP) pruža značajan doprinos postavljanju korektno dijagnoze i mogućnost započinjanje adekvatne terapije kod takvih bolesnika [9].

Međutim, pravu vrednost ovih peptida tek treba procenjivati u odnosu na druge kliničke manifestacije i pokazatelje, kao i u odnosu na specifičnosti samih bolesnika ispitanih, uključujući starost, pol i prisustvo ili odsustvo bolesti pluća i bolesti bubrega [10].

Portabilni petnaestominutni esej nazvan Triage® BNP – test proizvođača *Biosite Diagnostics* iz San Diega, odobren je od strane USFDA (*Us Food and Drug Administration*). On ima analitički opseg od 5 do 5 000 pg/ml i koeficijent varijacije od oko 15% [11]. S obzirom da je esej dizajniran za primenu na mestu zbrinjavanja, može se iskoristiti u kliničkim, ali i ambulantnim uslovima, kao što su centri hitne pomoći, jedinice intenzivne nege i odeljenja kardiologije i pulmologije. Testovi za primenu na mestu zbrinjavanja (POCT – *point-of-care testings*) u vidu imunoeseja za srčane markere danas mogu identifikovati bolesnike sa ishemijom, infarktom i KSS mnogo brže od standardnih testova baziranih na rutinskim laboratorijskim analizama [11–13].

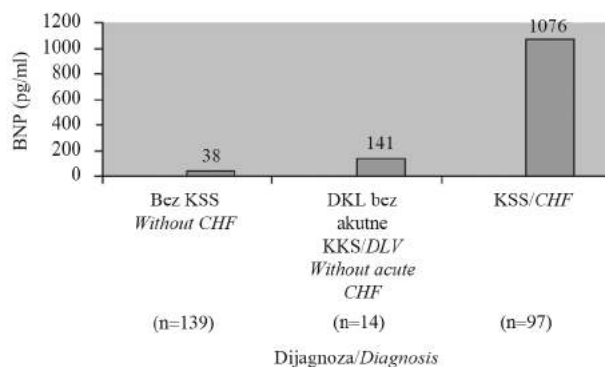
Primena natriuretskih peptida u evaluaciji bolesnika sa dispnejom.

Za primenu u dijagnostičke svrhe u akutnim stajanjima odgovarajući testovi treba da imaju visoku ne-

gativnu prediktivnu vrednost, što omogućava kliničarima da brzo isključe ozbiljne poremećaje [13–15].

BNP je prvi put korišćen za evaluaciju dispneje u studiji Davisa i saradnika [15]. Mereni su nivoi BNP i atrijalnog natriuretskog peptida (ANP) kod 52 bolesnika sa akutnom dispnejom. Nađeno je da je koncentracija BNP u plazmi na prijemu preciznije odražavala konačnu dijagnozu od ekekcione frakcije ili koncentracije ANP u plazmi. Dao i saradnici prvi su primenili brzi esej u evaluaciji 250 bolesnika sa akutnom dispnejom u jedinici hitne pomoći [8]. Lekari hitne pomoći koji nisu imali uvid u vrednosti BNP trebalo da je procene da li je uzrok dispneje postojeća KSS. Bolesnici sa konačnom dijagnozom KSS (n=97) imali su srednji nivo BNP od 1076±138 pg/ml, dok su oni bez KSS (n=139) imali srednji nivo BNP od 38±4 pg/ml (**Grafikon 1**). Od presudnog značaja je da su bolesnici sa konačnom dijagnozom bolesti pluća imali značajno niže vrednosti BNP (86±39 pg/ml) od onih sa konačnom dijagnozom KSS (p<0,001). Ova razlika je možda ključni element u diferencijalnoj dijagnozi bolesnika sa akutnom dispnejom.

Navedena studija je bila uvod u nedavno završenu *Breathing Not Properly* (BNP) multinacionalnu prospektivnu studiju sedam centara na 1586 bolesnika sa akutnom dispnejom u centrima hitne pomoći [16]. Njima je POCT esejom na prijemu određivan nivo BNP i funkcionalna klasa prema Njujorškoj



Grafikon 1. Nivoi BNP-a kod bolesnika sa različitim uzrocima dispneje (prema Dao i sar. [8])

Graph. 1. Level of BNP in patients with different cause of dispne (according to Dao i sar. [8])

KSS – kongestivna srčana slabost / CHF – congestive heart failure;

DLK – disfunkcija leve komore / DLV – left ventricular dysfunction;

BNP – moždani natriuretski peptid / brain natriuretic peptide

klasifikaciji srčanog statusa (*New York Heart Association Classification*, NYHA). Bolesnici dijagnostikovani (bez uvida u nivo BNP) kao akutna KSS imali su nivo BNP od 675±450 pg/ml, dok su oni bez KSS imali nivo BNP 110±225 pg/ml. Grupa bolesnika za koju se smatralo da imaju hroničnu disfunkciju leve komore bez akutnog pogoršanja imali su srednju koncentraciju BNP 346±390 pg/ml. Takođe, nađeno je da postoji značajna razlika u koncentraciji BNP kod bolesnika sa različitim NYHA funkcionalnim statusom. Nivo BNP je precizniji parametar

za diferencijaciju uzroka dispneje od bilo kog anamnestičkog, fizikalnog ili laboratorijskog parametra. Dijagnostička tačnost granične vrednosti BNP od 100 pg/ml bila je 83,4%, što je mnogo više nego kod standardnih NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) (67%) i Framinghamskih kriterijuma (73%). Negativna prediktivna vrednost za nivo manji od 50 pg/ml bila je 96%, a nivo BNP od 100 pg/ml smanjio je kliničku neodlučnost sa 43% na 11% [16].

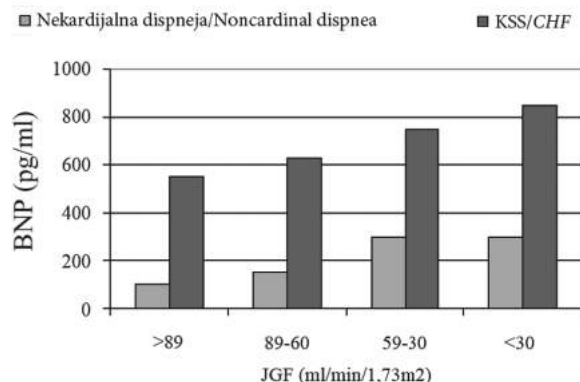
Osim kod KSS, stanja kod kojih može biti povišen nivo BNP-a jesu: starije životno doba, bubrežna slabost, akutni koronarni sindrom, bolesti pluća, masivni plućni embolizam, stanja sa visokim minutnim volumenom. Sa druge strane, postoje faktori kod kojih se u prisustvu KSS može naći niži nivoi BNP-a od očekivanih, kao što su: hiperakutni plućni edem, akutna mitralna regurgitacija, mitralna stenozna, miksom pretkomore i pacijenti se stabilnom NYHA I i niskom ejectionom frakcijom [16]. U akutnom infarktu miokarda povišeni su nivoi i BNP i NT-proBNP (N-terminalni fragment BNP). Drugi skok BNP koji se dešava između 2. i 4. dana nakon akutnog infarkta miokarda posledica je remodelovanja srca i snažan je prediktor naknadne disfunkcije leve komore i mortaliteta [17,18]. Takođe, smatra se da je kod rapidnog plućnog edema potrebno najmanje 1 sat da bi se mogao detektovati porast BNP. Pretpostavlja se da je u tom slučaju za rani porast odgovoran atrijalni BNP.

Vrednost od 100 do 500 pg/ml predstavljaju nivoi BNP koji opisuju neka druga stanja, a ne KSS [19]. Kod bolesnika sa nekardiogenom dispnejom istovremeno se može naći i stara disfunkcija leve komore. Kod njih su nivoi BNP najčešće veći od 100 pg/ml. Morrison i saradnici su nedavno pokazali da brzo merenje BNP može pomoći u diferenciranju pulmonalnih od kardiogenih uzroka dispneje [20]. U jednoj od sub studija, studije *Breathing Not Properly*, 417 bolesnika sa ranijom astmom ili hroničnom opstruktivnom bolešću pluća, ali bez poznate KSS, 21% slučajeva (87 bolesnika) imalo je novootkrivenu KSS. Samo 37% od ovih 87 bolesnika je dijagnostikovano u centrima hitne pomoći (od strane lekara koji nisu znali vrednosti BNP), za razliku od BNP koji je bio veći od 100 pg/ml kod 93% bolesnika [21]. U istoj studiji oko 20% bolesnika primljenih u centrima hitne pomoći, i primarno označenih da imaju astmu ili emfizem, imali su povišen nivo BNP, a nakon čega im je preinačena ili pridodata dijagnoza srčane slabosti.

Neki oblici bolesti pluća kao što su cor pulmonale, karcinom pluća i plućni embolizam, takođe mogu biti praćeni povišenim nivoom BNP, ali obično ne u onoj meri kao što je to slučaj kod bolesnika sa akutnom disfunkcijom leve komore. Prema tome, kliničko prosuđivanje je neophodno u ovakvim slučajevima. Često se, pak, sreću bolesnici sa istovremenom bolešću pluća i srca, koje se obično međusobno pogoršavaju i dovode do zabune, što takođe zahteva kliničku procenu i dalja ispitivanja.

Bolesnici sa bolestima pluća mogu imati nešto više vrednosti BNP i NT-proBNP nego bolesnici bez bole-

sti pluća, delom zbog toga što mnogi bolesnici sa terminalnom plućnom bolešću imaju prateću disfunkciju desne komore. Nagaya i saradnici merili su hemodinamičke parametre i nivo BNP kod 44 bolesnika sa opterećenjem desne komore plućnom hipertenzijom [22]. Srednji nivo BNP bio je 294 pg/ml i dobro je korelirao sa vrednostima pritiska u plućnoj arteriji i enddiastolnim pritiskom u desnoj komori, kao i sa dugoročnim hemodinamičkim promenama. Prema tome, pozitivna prediktivna vrednost BNP može se kretati između 80 i 300 pg/ml kod bolesnika sa mogućim zahvatanjem desne komore. Na kraju, dovoljno veliki plućni embolizam praćen povećanjem pritiska u plućnoj arteriji zbog opterećenja desne komore može biti praćen povišenim nivoom BNP. Kod ovih bolesnika BNP ima visoku prognostičku vrednost [23]. Ukoliko se mogu isključiti svi ranije nabrojani uzroci, najverovatnije je da vrednosti BNP između 100 i 500 pg/ml reprezentuju postojeću KSS.



Grafikon 2. Nivoi BNP-a prema funkciji bubrega izraženoj veličinom glomerularne filtracije kod bolesnika sa KSS i bez nje (prema: McCullough, i sar.)

Graph. 2. Level of BNP in relation to renal function as measurement of glomerular filtration in patients with CHF and without it. (according to McCullough et al.)

KSS – kongestivna srčana slabost / CHF – congestive heart failure; JGF – procenjena jačina glomerularne filtracije / estimated glomerular filtration intensity;

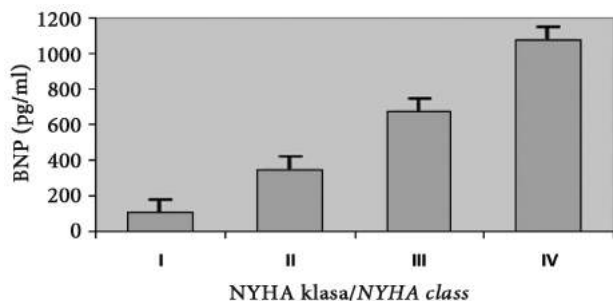
BNP – moždani natriuretski peptid / brain natriuretic peptide

I BNP i NT-proBNP mogu biti povišeni u stanjima hronične bolesti bubrega zbog preopterećenja volumenom [24,25]. Smatra se da je BNP dobar test za dijagnostiku slabosti srca kod bolesnika sa povišenim nivoom kreatinina u serumu jer daje širok prostor za razlikovanje bolesnika sa slabosti srca i bez nje (više od 500 pg/ml) (**Grafikon 2**) [25].

Natriuretski peptidi i stepen slabosti srca

NYHA funkcionalni sistem klasifikacije dobro koreliše sa simptomima i mortalitetom bolesnika sa slabošću srca, ali ima dosta mana. To je subjektivna analiza, a mnogi bolesnici, uključujući i one sa bolestima pluća, artritismom i bolestima perifernih arteri-

ja, ne mogu se klasifikovati pomoću ovih kriterijuma. S obzirom da je nivo BNP u korelaciji sa povećanjem enddiastolnog pritiska (EDP) i napetošću zida leve komore, a enddiastolni je u bliskoj vezi sa dispnejom, ne iznenađuje činjenica da nivo BNP dobro koreliše sa NYHA klasifikacionom shemom (**Grafikon 3**) [26]. Takođe, kada su nivoi BNP i NT-proBNP međusobno upoređeni, nađeno je da nivo BNP preciznije identifikuje bolesnike sa smanjenom sistolnom funkcijom leve komore [27].



Grafikon 3. Veza između nivoa BNP i NYHA funkcionalne klase (prema: Kuster i sar.)

Graph. 3. Relation between BNP-level and NYHA functional class (according to Kuster et al.)

Implikacije za primenu BNP-a u dijagnostici i lečenju KSS u jedinicama hitne pomoći

Bolesnici sa ranijom KSS, čak i oni na efikasnoj terapiji, ponekad mogu pokazivati simptome koji ukazuju na dekompenzaciju. Određivanje da li ti simptomi reprezentuju pogoršanje postojeće KSS ili ne veoma je važno zato što takvi bolesnici često zahtevaju hospitalizaciju. Međutim, kako ovakvo stanje nije lako dijagnostikovati, često se u tu svrhu koriste posebni algoritmi.

BNP se pokazao kao pouzdan parameter za procenu prognoze i stratifikaciju rizika kod bolesnika sa slabošću srca. Studija Koglina i saradnika na 78 bolesnika sa KSS pokazala je značajnu korelaciju između BNP i skora preživljavanja od srčane slabosti (*Heart Failure Survival Score*, HFSS) [28]. U studiji Harrisona i saradnika praćeno je 325 bolesnika tokom 6 meseci od dolaska na odeljenje hitne pomoći zbog dispneje [29]. Viši nivoi BNP upućivali su na goru prognozu. Kumulativni rizik nakon 6 meseci i smrt bolesnika sa novom BNP preko 480 pg/ml bili su 24 puta veći u odnosu na iste kod bolesnika sa nivoom BNP ispod 230 pg/ml. Prema tome, određiva-

nje BNP može biti korisno ne samo za procenu da li bolesnik sa dispnejom ima KSS već i za donošenje odluka o trijaži i lečenju [30–32]. Naime, ima bolesnika koji dolaze sa blagom KSS, najčešće zbog neadekvatne dijeta i uzimanja lekova. Mnogi od njih imaju nivo BNP manji od 400 pg/ml i bivaju bolje nakon jedne injekcije diuretika Henlejeve petlje. S druge strane, postoje bolesnici koji dolaze sa značajnom simptomatologijom KSS i koji imaju nivo BNP preko 1000 pg/ml. Ovakvi bolesnici zahtevaju neodložnu hospitalizaciju i agresivnu terapiju. Takođe, smatra se da je od izuzetne prognostičke važnosti bilo određivanje nivoa natriuretskih peptida kod bolesnika sa slabošću srca kod uzroka neposredno pre otpusta iz bolnice [33,34].

Nedavno su objavljeni rezultati prve faze RED-HOT (*Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial*) studije, prve velike studije koja ispituje efikasnost brzih BNP testova u radu u jedinicama hitne pomoći u smislu olakšavanja postavljanja dijagnoze kod bolesnika sa dispnejom, kao i pravilnog izbora terapije i procene njenog efekta kod bolesnika sa KSS [35]. U tu svrhu dizajniran je poseban algoritam [30]. Rezultati snažno ukazuju da nivoi BNP pomažu lekarima u donošenju odgovarajućih odluka u trijaži bolesnika u jedinicama hitne pomoći u smislu otpuštanja ili primanja bolesnika u bolnici. Njegova primena trebalo bi da omogući izbegavanje produženog boravka u jedinicama hitne pomoći, nepotrebne hospitalizacije ili otpuštanje kući i da dovede do poboljšanja sveukupne nege bolesnika.

Zaključak

Određivanje natriuretskih peptida verovatno predstavlja najveći napredak u dijagnostici slabosti srca još od pojave ehokardiografije. Njihova visoka senzitivnost i negativna prediktivna vrednost omogućavaju im da postanu validan test za isključivanje KSS sa visokim stepenom sigurnosti. Sto je veći nivo ovih peptida veća je i specifičnost i pozitivna prediktivna vrednost. S obzirom da stepen povišenja ovih peptida u krvi koreliše sa ozbiljnošću i prognozom KSS, otvara se mogućnost za upotrebu ovih markera za vođenje terapije KSS kako u hroničnim, tako i u urgentnim stanjima.

Literatura

1. McCullough PA, Philibin EF, Spertus JA, Kaatz S, Sandberg KR, Weaver DW. Confirmation of a heart epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congresive Heart Failure (REACH) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:60-9.
2. Stevenson LW. The limited availability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989;261:884-8.
3. Prcovic M, Prcovic B, Damjanovic M, Matunovic R. Heart failure: definition, epidemiology, etiology, classification and importance. In: Prcovic M, editor. Heart failure (in Serbian). Belgrade: VIZ; 2002. p. 17-29.
4. Prcovic B, Prcovic M, Matunovic R. Therapeutic strategy for heart failure. In: Prcovic M, editor. Heart failure (in Serbian). Belgrade: VIZ; 2002. p. 229-44.

5. Vucinic Z, Pavlovic P, Matunovic R. Beta blockers in heart failure. In Prcovic M, editor. Heart failure (in Serbian). Belgrade: VIZ; 2002. p. 283-301.
6. Ristic A, Gligic B, Matunovic R, Prcovic B. Determinants of ventricular function. In: Prcovic M, editor. Heart failure (in Serbian). Belgrade: VIZ; 2002. p. 29-36.
7. McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, Sandberg KR, Sullivan RA, Koatz S. Opportunities for improvement in the diagnosis and treatment of heart failure. *Clin Cardiol* 2003;26: 231-7.
8. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L, et al. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) in the diagnosis of CHF in an urgent care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:379-85.
9. Matunovic R, Stojanovic A, Mijailovic Z, Ćosić Z; Natriuretski peptidi i multimarkerski pristup u evaluaciji bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom. *Med Pregl* 2006;59(5-6):244-7.
10. Matunovic R, Stojanovic A, Damjanovic M., Natriuretski peptidi u klinickoj praksi, *Vojnosanit Pregl* 2005;62(2):147-53.
11. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4:72-80.
12. Wieczorek SJ, Wu AHB, Christenson R, Krishaswamy P, Gottlieb S, Rosano T, et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnosis left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation. *Am Heart J* 2002;144:834-9.
13. Newby LK, Storrow WB. Bedside multimarker testing for risk-stratification in chest pain units: the chest pain evaluation by creatine Kinase-MB, myoglobin, and Troponin-I (CHECKMATE) study. *Circulation* 2001;(1-3):1832-7.
12. Vinson JM, Rich MW, Sperry JC. Early readmission of elderly patients with heart failure. *J Am Geriatr Soc* 1990;38: 1290-5.
14. Matunovic R, Vicinic Z, Pavlovic P, Prcovic B. Rhythm disorders and antiarrhythmic therapy in heart failure. In: Prcovic M, editor. Heart failure (in Serbian). Belgrade:VIZ; 2002.p.211-28.
15. Davis M, Espiner E, Richards G. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnea. *Lancet* 1994;343:440-4.
16. MAisel A. B-Type Natriuretic peptide measurements in diagnosing congestive heart failure in the dyspneic emergency department patient. *Rev Cardiovasc Med* 2002;3:10-7.
17. Omland T, Bonarjee VVS, Lie RT, Caidahl K. Neurohumoral measurements as indicators of long term prognosis after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995;76:230-5.
18. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TH, Ikram H, Espiner EA, Turner JG, et al. Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction. *Heart* 1999;81:114-20.
19. McCullough PA, Steg GP, Aumont MC, Duc P, Omland T, Knudsen WC, et al. What causes elevated B-type natriuretic peptide in patients without heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:278A.
20. Morrison KL, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide (BNP) assay in differentiating CHF from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:202-9.
21. McCullough PA, Hollander JE, Nowak RM, Storrow AB, Duc P, Omland T. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2003;10:198-204.
22. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, et al. Plasma brain natriuretic peptide level increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:202-8.
23. Kucher N, Printzen G, Goldhaber S. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:2545-7.
24. Davičević Ž. Značaj moždanog natriuretskog peptida u proceni optimalnog vremena za hirurško lečenje aortne stenozе, (doktorska teza). Beograd; VMA;2009.
25. McCullough PA, Duc P, Omland T, Mc Cord J, Nowak RM, Hollander JE, et al. B-type natriuretic peptide predicts heart failure independent of renal function in patients with acute dyspnea: an analysis from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study. *Am J Kidney Dis* 2003;41:571-9.
26. Kuster GM, Tanner H, Printzen G. B-type natriuretic peptide for diagnosis and treatment of congestive heart failure. *Swiss Med Wkly.* 2003;33:623-8.
27. Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Muller S, Pachinger O, Bernd P, Mair J. Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. *Clin Chim Acta* 2001;310:193-7.
28. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, vonScheidt W. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1934-41.
29. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Dao Q, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002;39:131-8.
30. Knudsen CW, Riisa JS, Finsena AV, Eikvarb L, Muller C, Westheima A, et al. Diagnostic value of rapid test for B-type natriuretic peptide in patients presenting with acute dyspnoea: effect of age and gender. *Eur J Heart Fail* 2004;6:55-62.
31. McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, Luchner A, Hildebrandt P, Dargie HJ. NT-proBNP and diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Fail* 2004;6:269-73.
32. Williams SG, Ng LL, O'Brien RJ, Taylor S, Wright DJ, Tan LB. Is plasma N-BNP a good indicator of the functional reserve of failing hearts? The FRESH-BNP study. *Eur J Heart Fail* 2004;6:891-900.
33. Wantabe J, Nobuyuki S, Tsuyoshi S, Yoshitani K, Akihiko K, Tatsuya K, et al. Prognostic value of plasma brain natriuretic peptide combined with left ventricular dimensions in predicting sudden death of patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2005;11:50-5.
34. Hamada Y, Nobuaki T, Kazuya M, Akira T, Yasuaki W, Rikimaru O, et al. Significance of Predischarge BNP on one year outcome in decompensated heart failure: comparative study with Echo – Doppler indexes. *J Card Fail* 2005;11:43-9.
35. Maisel A, Hollander JE, Guss D, McCullough P, Nowak R, Green G, et al. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT): a multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1328-33.

Summary

Introduction

In the regular clinic practice, the assessment of the cause of dyspnea is a dilemma which has a significant implication in both the estimation of prognosis and treatment of the patient. In emergency cases, when most necessary, it is often very difficult to determine whether dyspnea was caused by a heart or lung disease.

Role of natriuretic peptide in patients with dyspnea

An acute patient with dyspnea might suffer serious consequences of inadequately established diagnosis so congestive heart failure (CHF) has to be diagnosed quickly and precisely in the ER. Unfortunately, symptoms and signs of CHF are unspecific, it is sometimes impossible to obtain an adequate anamnesis and diagnostic procedures currently applied are either insufficiently precise or provide scarce information or can not always be performed un-

der appropriate conditions. On the basis of previous findings, it has been proved that brain natriuretic peptide (BNP) can considerably contribute to the establishment of correct diagnosis as well as to the possibility of introducing an adequate therapy for those patients. However, the real value of those peptides should be estimated in relation to other clinical manifestations and indicators and the specifics of examined patients including the age, gender and the presence or absence of pulmonary or renal diseases.

Natriuretic peptide in assessment gradient of heart failure

Determination of natriuretic peptide has represented most probably the greatest progress in diagnosing the heart failure since the introduction of echocardiography into practice. Its high sensitivity and negative predicted value makes it a valid test for excluding congestive heart failure with a very high degree of certainty.

Key words: *Biological Markers; Diagnosis, Differential; Dyspnea; Heart Failure; Natriuretic Peptide; Brain*

Rad je primljen 19. VI 2007.

Prihvaćen za štampu 24. VII 2007.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:5-6:387-392.

Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Beograd
 Klinika za anesteziju i intenzivno lečenje¹
 Klinika za kardiohirurgiju²
 Kliničko-bolnički centar „Dr Dragiša Mišović”, Beograd
 Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu terapiju³

Pregledni članak
 Review article
 UDK 616.127-089.163:615.211
 DOI: 10.2298/MPNS1006393J

PERSPEKTIVA KARDIOPROTEKCIJE INHALACIONIM ANESTETICIMA

PROSPECTS OF CARDIOPROTECTION BY VOLATILE ANESTHETICS

Miomir JOVIĆ¹, Borislav KRIVOKAPIC¹, Milan BABIĆ², Duško NEŽIĆ², Boško ĐUKANOVIĆ² i
 Predrag STEVANOVIĆ³

Sažetak – Ishemija miokarda dovodi do niza promena, reverzibilnih i ireverzibilnih. Kardioprotekcija utiče na brojne intracelularne procese, kao što su: očuvanje celularne energetske rezerve, redukcija sinteze radikala kiseonika, protekcija funkcionalne stabilnosti endotela, očuvanje bilansa u metabolizmu kiseonika i održavanje intracelularne jonske ravnoteže. Opšteprihvaćena metoda intraoperativne kardioprotekcije je korišćenje rastvora kristaloidne i krvne kardioplegije. Posle prvih iskustava sa rastvorom glukoza-insulin-kalijum kod infarkta miokarda, pristupilo se intraoperativnoj protekciji miokarda modulacijom intracelularnog metabolizma. Korišćenjem savremenih inhalacionih anestetika, koji su u svom sastavu halogenirani ugljovodonici sa jonom fluora, otvoreno je novo polje kardioprotekcije. Rezultati brojnih eksperimentalnih studija i prvih kliničkih ispitivanja doneli su novi pristup modulaciji intracelularnog odgovora na ishemijsku leziju i koncept anestezijske preoperativne pripreme (*preconditioning-a*) miokarda kao i protekcije tokom reperfuzije (*postconditioning-a*). Postoje li razlike, u zavisnosti od vrste i doze inhalacionih anestetika, u „pripremi” miokarda za period ishemijske i od kolikog je značaja genska regulacija kardioprotekcije, utvrdiće dalja randomizovana istraživanja.

Ključne reči: Inhalatorni anestetici; Miokardna ishemija; Kardioprotektivi; Preoperativna priprema miokarda

Uvod

Interventna revaskularizacija miokarda, koronarna angioplastika ili hirurška revaskularizacija, ima za cilj uspostavljanje što povoljnije koronarne perfuzije, čime se optimizira intracelularni bioenergetski potencijal i funkcionalna rezerva miokarda. Sve složenije kardiohirurške procedure i savremena kardiohirurgija išle su ukorak sa napretkom kardioprotekcije [1]. Tradicionalno shvatanje srca kao mišićne pumpe koja odgovara na spoljašnje stimuluse (fiziološko–psihološke poremećaje) pretrpelo je snažne promene. Srce predstavlja kompleksan organ – sistem, koji poseduje brojne mehanizme autoregulacije i adaptacije. Oglada se u autoregulaciji funkcije kontraktilnih proteina kao odgovor na opterećenje (*preload*, *afterload*) ili promene autokrine/parakrine regulacije u stresu, ili „naučene” tolerancije (*preconditioning*) pri značajnoj hipoperfuziji miokarda.

Obim i stepen promena na koronarnim arterijama, kao i distribucija tih promena određuju dinamiku koronarne insuficijencije, čime je određen i obim poremećaja intracelularnih mehanizama koji čine osnov energetske i funkcionalne rezerve. Tako, u istom srcu postoje zone u kojima je stepen tih promena različitog intenziteta i dinamike. Delovi miokarda, u kojima nivo perfuzije i oksigenacije ostvaruje energetske bilans dovoljan za održanje intacelularnih mehanizama nalazi se u stanju hibernacije. Hibernisani miokard šteti svu stvorenu energiju za održavanje intracelularnih mehanizama, za opstanak ćelije. Pri tom ne sintetizuje dovoljno energije za generisanje kontrakcije i predstavlja metu revaskularizacije i protekcije.

Evolucija ishemijskih promena u miokardu nije uniformna. Ishemija započinje nizom progresivnih

intracelularnih promena, metaboličkih i funkcionalnih, koje, ako ne budu prekinute ranom reperfuzijom, neumitno kulminiraju smrću ćelije. Trajanjem ishemijske stepen oštećenja je sve intenzivniji, to jest, sve je manji broj ćelija koje su u reverzibilnoj fazi promena/oštećenja, a samim tim, sve je manja količina tkiva koja bi imala eventualne koristi od reperfuzije. Potpuni oporavak ishemijskog tkiva može se postići samo ranom reperfuzijom dok su promene u tkivima u okvirima reverzibilne lezije.

Tokom hirurške revaskularizacije miokarda, osnovna protekcija miokarda se postiže korišćenjem kristaloidne ili krvne kardioplegične solucije [2–4]. Aplikuje se anterogradno, retrogradno ili u kombinaciji jednog i drugog postupka [5,6]. Istovremeno, deo istraživanja je bio usmeren u nastojanju da se angažuju unutrašnje rezerve miokarda u prezervaciji celularne energije a time i elektrolitno-biohemijskog i funkcionalnog integriteta miokarda. Začetak metaboličke modulacije u protekciji miokarda datira od prvih korišćenja rastvora glukoze, insulina i kalijuma (GIK) u infarktu miokarda [7–9] i u hirurškoj revaskularizaciji miokarda uz različite modifikacije koncentracije glukoze, količine insulina i istovremene upotrebe aminokiselina [10–13].

Odnedavno, u više eksperimentalnih i nekoliko kliničkih studije, ispitivan je efekat inhalacionih anestetika na metaboličku modulaciju u kardioprotekciji [14].

Kardioprotekcija – modulacija intracelularnih procesa

Tokom brojnih eksperimentalnih i kliničkih studija ispitivan je niz postupaka sa ciljem da se uspori

Skraćenice

GIK	– glukoza-insulin-kalijum
ATP	– adenozintrifosfat
PKC	– protein kinaza C
KATP	– energetski zavisni kalijumovi kanali
Ca	– kalcijum
MAC	– minimalna alveolarna koncentracija
LDH	– laktat-dehidrogenaza
VTK	– vantelesni krvotok
BNP	– <i>brain natriuretic peptide</i>
mPTP	– mitohondrijalne tranzitno permeabilne pore

progresija ishemijskog oštećenja miokarda i, na taj način, da se: a) ograniči akumulacija protona (H^+) i acidoza; b) preusmeri snabdevanje energijom sa slobodnih masnih kiselina na glukozu; c) ograniči potrošnja visokoenergetskih fosfata (adenozintrifosfata, ATP); d) smanji preplavlivanje ćelije jonima kalcijuma i natrijuma; e) modifikuje enzimska i proteinska regulacija procesa; f) spreči gubitak kalijuma, kofaktora i elemenata u tragu; g) ograniči razaranje nuklearnog materijala; h) blokira aktivnost litičkih enzima i leukocita; i) smanji produkcija slobodnih radikala kiseonika i ubrza njihova eliminacija i j) spreči edem ćelije i ruptura ćelijske membrane [1].

U prvim pokušajima kardioprotekcija je bila usmerena na zaštitu miocita zapostavivši druga funkcionalno vrlo važna tkiva: endotel, glatku muskulaturu koronarnih arterija, sprovodni sistem i vezivno tkivo; koja su takođe jako osetljiva na ishemiju. Odnedavno, posebna pažnja se poklanja mikrocirkulaciji, posebno endotela, koji može biti izuzetno vulnerabilan tokom ishemije i reperfuzije. Hipoteza novih istraživanja jeste da je održavanje mikrocirkulacije glavni preduslov preživljavanja srca kao celine [15].

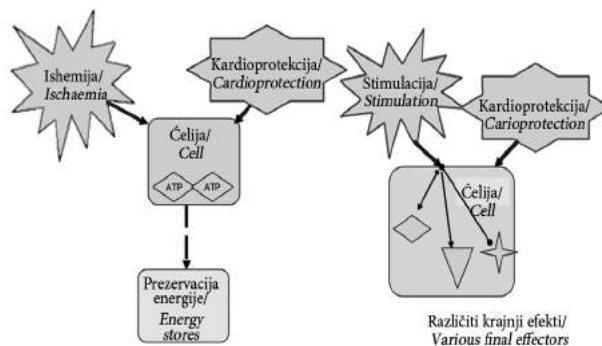
Kardioprotekcija inhalacionim anestheticima

Oštećenje tkiva/miokarda nastalo tokom perioda ishemije i razmere tog oštećenja određene su brojnim faktorima, pre svega trajanjem. Rezultati eksperimentalnih istraživanja potvrđuju kardioprotektivni efekat halogeniranih (jonom fluora) inhalacionih anestetika, koji se ne može jednostavno objasniti uticajem na koronarni protok ili miokardni balans kiseonika. Izgleda da volatilni anestetici imaju direktno i indirektno kardioprotektivno dejstvo, stimulišući preishemijsku pripremu miokarda - ishemijski *preconditioning* miokarda. Istovremeno, pokazalo se da korišćenje volatilnih anestetika smanjuje obim reperfuzione lezije kada se koriste za vreme reperfuzionog perioda. Korišćenje ovih karakteristika inhalacionih anestetika tokom kliničke anestezije, može da doprinese prevenciji i terapiji perioperativne disfunkcije miokarda izazvane ishemijom i reperfuzijom.

Najveći broj kliničkih istraživanja u ovom pravcu urađen je tokom hiruruške revaskularizacije miokarda, kada se obe faze, i ishemije i reperfuzije, dešavaju u kontrolisanim kliničkim uslovima kao sastavni i neizbežni deo procedure aortokoronarnog bajpasa.

Preishemijska priprema miokarda - *preconditioning* je niz intracelularnih procesa izazvanih pre-

tmanom nekim potencijalno noksičnim stresom koji povećava celularnu toleranciju na naredni stresni stimulus. To je endogeni adaptacioni odgovor na kratkotrajne, subletalne epizode ishemije, pri čemu se razvija posebna paradoksalna otpornost na sledeću, moguću letalnu ishemiju. Ovaj efekat ishemijskog *preconditioning*-a ograničenog je trajanja i tipično se deli u dve faze: ranu i kasnu. Rana faza se odvija odmah i predstavlja snažan odgovor koji traje 1-2 sata. Kasna faza, koja traje oko 24 sata posle inicijalnog stimulusa, slabijeg je protektivnog efekta ali traje do tri dana. Pre desetak godina efekat *preconditioning*-a tumačen je očuvanjem rezervi visokoenergetskih fosfata (adenozintrifosfata). Međutim, kasnijim istraživanjima je ovo pojednostavljeno tumačenje značajno izmenjeno. Trenutno prihvaćena hipoteza *preconditioning*-a je, da veliki broj inicirajućih procesa stimuliše intracelularno širenje signala različitim pravcima i aktivaciju nekoliko medijatora, koji aktiviraju po jedan ili više krajnjih efektoara što rezultira zaštitom od produžene ishemije (Shema 1) [16].



Shema 1. Mehanizam kardioprotekcije

Scheme 1. The mechanisms of cardioprotection

Inicijalna pretpostavka bila je da je suština mehanizma kardioprotekcije – štednja energije. Sada je postalo jasnije da proces obuhvata niz intracelularnih mehanizama koji aktiviraju jedan ili više krajnjih efektoara.

Initially, cardioprotection has been considered as a cellular energy sparing. Now it is clear that it is a modulation of the net of intercellular mechanisms with activation of different end effectors.

Ukratko, aktivatorna (signalna) supstancija se vezuje za sistem inhibitorynog G proteina i stimuliše aktivaciju nekoliko intracelularnih pravaca širenja signala. Pri tom, dolazi do modifikacija (translokacije i fosforilacije) izvesnog broja intracelularnih proteina. U ovim procesima protein-kinaza C (PKC) ima centralno mesto, ali su zahvaćeni i tirozin-kinaza i mitogen-aktivisana protein-kinaza. Tokom rane faze *preconditioning*-a centralno mesto u formiranju celularne memorije je modulacija, odnosno, translokacija protein-kinaze C iz citozola na različite celularne membrane, što rezultira brzom i snažnijom aktivacijom protein-kinaze C tokom prolongiranog ishemijskog perioda. Pri tom je nekoliko supcelularnih struktura obuhvaćeno kao krajnji

ne hiperkontraktilnosti, depresiji aktivisanih neutrofila i njihove uloge u sintezi radikala kiseonika. Pri tom se došlo do saznanja da je suština i preishemijskog i postishemijskog delovanja sevoflurana - prevencija preplavlivanja ćelije jonom kalcijuma.

Klinička iskustva kardioprotekcije inhalacionim anestetima

Korišćenje inhalacionih anestetika tokom kliničke anestezije može biti dodatni način protekcije miokarda kao prevencije srčane disfunkcije u perioperativnom periodu.

Nekoliko kliničkih studija je evaluiralo efekat inhalacionih anestetika tokom faze *preconditioning*-a. Ispitivanje je sprovedeno kod 22 bolesnika administracijom enflurana 1,3% (0,5-2%) neposredno pre početka vantelesnog krvotoka (VTK), tokom 5 minuta. U ispitivanoj grupi je došlo do postoperativnog poboljšanja funkcije leve komore ali bez razlike u nivou kreatin-kinaze MB i troponina I između ispitivane i kontrolne grupe [22]. U drugoj studiji (20 bolesnika) ispitivanje efekat isofluta (2,5 MAC), koji je administriran tokom 5 minuta početkom VTK, pre postavljanja poprečne klemene na aortu i srčanog ishemijskog aresta. Mada su razlike u nivou kreatin-kinaze MB i troponina I bile niže u ispitivanoj grupi, razlike u drugim parametrima nisu dostigle statističku značajnost [23].

U multicentričnoj, prospektivnoj studiji, ispitivano je i randomizovano 72 bolesnika. Administriran je sevofluran (2 MAC) ili mešavina kiseonika i vazduha, tokom 10 minuta na početku VTK. Praćeni su biohemijski markeri lezije miokarda (kreatin-kinaza MB i troponin T), markeri miokardne disfunkcije (*brain natriuretic peptide*, BNP) i nivo oštećenja miokarda (nivo protein-kinaze C, izoforme d i e iz uzoraka miokarda intraoperativno uzetih sa pretkomore). U ispitivanoj grupi, tretiranoj sevofluranom utvrđen je značajno niži nivo natriuretičkog peptida i po prvi put je demonstrirana značajna translokacija protein-kinaze C, izoforma d i e, što se tumači vodećom promenom u humanom miokardu tretiranom sevofluranom tokom anestetičkog *preconditioning*-a [24]. U eksperimentalnim studijama je potvrđena uloga izoforma protein kinaze C, a i e, u modulaciji akutne faze prekondicioniranja [25]. U nedavno izvedenoj, *in vitro* studiji, na humanom materijalu, delu desne komore uzetom tokom operacije, demonstrirano je da pretretman sevofluranom prekondicionira miokard na hipoksiju, aktivacijom KATP zavisnih kanala i stimulacijom adenozin A1 receptora [26]. Prospektivnom, randomizovanom i kontrolisanom studijom potvrđen je protektivni efekat desflurana u koronarnoj hirurgiji [27]. Daljim kliničkim istraživanjima, De Hert i saradnici utvrdili su da protektivni efekat inhalacionih anestetika (sevoflurana) zavisi od načina aplikacije (dužine davanja) a ne od koncentracije tokom hirurške revaskularizacije miokarda na VTK [28]. Posebno interesovanje u budućim istraživanjima, pobudiće kardioprotekcija

tokom reperfuzione faze, kratki periodi ishemije ili farmakološko delovanje tokom reperfuzije miokarda – *postconditioning*. Prva eksperimentalna istraživanja u ovom smeru potvrdila su postojanje postkondicioniranih mehanizama. Eksperimentalnom studijom na zečevima, posle ishemije srca od 30 minuta usledila je faza reperfuzije tokom 4 sata. Kontrolna grupa nije podvrgavana dodatnim intervencijama. U postkondicioniranoj grupi, srce je podvrgavano jednogminutnim periodima ishemije praćenim jednogminutnim periodima reperfuzije u četiri navrata tokom reperfuzije. U prekondicioniranoj grupi, srce je podvrgavano petominutnoj ishemiji uz petominutnu reperfuziju pre tridesetominutne ishemije i četvrta grupa je dobila inhibitor mitohindrijalnih tranzitno permeabilnih pora (mPTP). Rezultati su potvrdili značajno manju zonu infarkta miokarda u sve tri terapijske grupe, pri čemu *postconditioning* ima snažnu antiishemijsku protekciju inhibicijom otvaranja mPTP [29].

Diskusija

Mehanizam protekcije miokarda inhalacionim anestetima nije potpuno jasan i niz pitanja ostaje otvoren za dalja istraživanja koja će, verovatno, biti usmerena u više pravaca. Jedan od pravaca biće ispitivanja koja treba da odgonetnu da li je mehanizam dejstva jona kalcijuma na homeostazu isti tokom preishemijskog i postishemijskog perioda i da li su mehanizmi regulacije ovog procesa isti tokom preishemijskog i postishemijskog perioda. Drugim pravcem će ići ispitivanja efekata različitih anestetika, koja treba da utvrde mogu li se ti efekti porediti i da li zavise od doze anestetika [30]. Istovremeno, treba ispitati mehanizme produženog (kasnog) anestetičkog *preconditioning*-a [31,32] u trajanju do 24 sata posle ishemije, o čemu postoje prvi nagoveštaji, kao i detaljnije istražiti razlike kardioprotekcije intravenskim [33] i inhalacionim anestetima [34] kao i kardioprotektivni potencijal volatilnih anestetika tokom drugih kardiorurških procedura [35] kao i tokom nekardijalnih procedura kod kardijalnih bolesnika [36]. Genetskim istraživanjima je potvrđeno postojanje genoma za *preconditioning*, što može dati posebnu dimenziju daljim istraživanjima i primeni anestetičke kardioprotekcije u skladu sa genskim zapisom. Ishemijski i farmakološki *preconditioning*, slično ali na poseban način, reprogramiraju genski odgovor na ishemijsku leziju. Mada ishemijski *preconditioning* podstiče postishemijski genski ekspresioni profil, sličniji je nezaštićenom miokardu nego farmakološki, što može biti prednost u strategiji kardioprotekcije [37].

Zaključak

Intenzivna klinička ispitivanja kardioprotektivnog delovanja anestetika, nesumnjivo potvrđuju ulogu volatilnih (izoflurana, sevoflurana i desflurana) kao i nekih intravenskih anestetika (propofola) i opijata u protekciji miokarda pre i tokom ishemije miokarda,

kao i tokom reperfuzione faze. Kardioprotektivni efekat anestetika postiže se modulacijom brojnih intracelularnih mehanizama poboljšanjem mitohondrijalne bioenergetike i redukcijom kiseoničkog disbalansa, kao i sniženom produkcijom slobodnih kiseoničkih radikala tokom reperfuzije.

Literatura

1. Flameng W. Intermittent ischemia. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1993;5(2):107-13.
2. Guyton AR. Oxygenated crystalloid cardioplegia. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1993;5(2):115-21.
3. Loop DF. Crystalloid versus blood cardioplegia. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1993;5(2):122-4.
4. Geffin GA, Reynolds TR, Titus JS, O'Keefe DD, Daggett MW, et al. Relation of myocardial protection to cardioplegic solution pH: modulation by calcium and magnesium. *Ann Thorac Surg* 1991;52:955-64.
5. Buckberg DG, Beyersdorf F, Kato SN. Technical considerations and logic of antegrade and retrograde blood cardioplegic delivery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1993;5(2):125-33.
6. Loop FD, Higgins TL, Panda R, Pearce G, Estafanos GF. Myocardial protection during cardiac operations. Decreased morbidity and lower cost with blood cardioplegia and coronary sinus perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:608-18.
7. Sodi-Pallares D, Testelli M, Fishleder F. Effects of an intravenous infusion of a potassium-insulin-glucose solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1962;9:166-81.
8. Dias R, Paolasso AE, Piegas SL, et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction: the ECLA glucose-insulin-potassium pilot trial. *Circulation* 1997;96(4):1074-7.
9. Fath-Ordoubadi F, Baett KJ. Glucose-insulin-potassium (GIK) therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo controlled trials. *Circulation* 1997;96:1152-6.
10. Svedjeholm R, Hallhagen S, Ekroth P, Joachimmson PO, Ronquist G. Dopamine and high-dose insulin infusion (glucose-insulin-potassium) after a cardiac operations: effects on myocardial metabolism. *Ann Thorac Surg* 1991;51:262-70.
11. Gradinac S, Coleman GL, Taegtmeier H, Sweeney M, Fraiyer HO. Improved cardiac function with glucose-insulin-potassium after aortocoronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1989;48:484-9.
12. Svedjeholm R, Huljebrant I, Hakanson E. Glutamate and high-dose glucose-insulin-potassium (GIK) in the treatment of severe cardiac failure after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1995;59:23-30.
13. Jović M, Popović Z, Nežić D, Ilic V, Gradinac S, Babic M, i dr. Uloga Swan-Ganz PA katetera u proceni hemodinamskih promena tokom hirurške revaskularizacije miokarda u bolesnika sa oslabljenom funkcijom leve komore. *Acta Chir Jugosl.* 2002;49(1):27-35.
14. Huffmyer J, Raphael J. Physiology and pharmacology of myocardial preconditioning and postconditioning. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2009;13(1):5-18.
15. Hearse DJ, Maxwell L, Saldanha C, Gavin BJ. The myocardial vasculature during ischaemia and reperfusion: a target for injury and protection. *J Mol Cell Cardiol* 1993;25:759-800.
16. De Hert GS. Cardioprotection with volatile anesthetics: clinical relevance. *Curr Opin Anaesthesiol* 2004;17:57-62.
17. Sommerschild HT, Kirkeboen KA. Preconditioning: endogenous defence mechanisms of the heart. *Acta Anaesth Scand* 2002;46:123-37.
18. Weber NC, Preckel B, Shlack W. The effect of anaesthetics on the myocardium: new insights into myocardial protection. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22:647-7.
19. Zaugg M, Lucchinetti E, Uecker M, Pasch T, Schaub CM. Anaesthetics and cardiac preconditioning, Part I: signaling and cytoprotective mechanisms. *Br J Anaesth* 2003;91:551-65.
20. Miki T, Miura T, Tsuchida A, Nakano A, Hasegawa T, Fukuma T, et al. Cardioprotective mechanism of ischemic preconditioning is impaired by postinfarct ventricular remodeling through angiotensin II type 1 receptor activation. *Circulation* 2000;102:458-63.
21. Lucchinetti E, Jamnicki M, Fisher G, Zaugg M. Preconditioning by isoflurane retains its protection against ischemia-reperfusion injury in postinfarct remodeled rat hearts. *Anesth Analg* 2008;106:17-23.
22. Penta de Peppo A, Polisca P, Tomai E, De Paulis R, Turani F, Zupancich E, et al. Recovery of LV contractility in man is enhanced by preischemic administration of enflurane. *Ann Thorac Surg* 1999;68:112-28.
23. Belhomme D, Peynet A, Louzy M, Kitakaze M, Menasche P. Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1998;45:233-9.
24. Julier K, da Silva R, Garcia C, Bestmann L, Frascarolo P, Zollinger A, et al. Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, placebo controlled multicenter study. *Anesthesiology* 2003;98:1315-27.
25. Yvon A, Hanouz JL, Haelewyn B, Terrien M, Massetti M, Babatasi G, et al. Mechanisms of sevoflurane-induced myocardial preconditioning in isolated human right atria in vitro. *Anesthesiology* 2003;99:27-33.
26. Okusa C, Miyamae M, Sugioka S, Kaneda K, Inamura Y, Onishi A, et al. Acute memory phase of sevoflurane preconditioning is associated with sustained translocation of protein kinase C-alpha end epsilon, but not delta, in isolated guinea pig heart. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26(7):282-8.
27. Tritapepe L, Landoni G, Guarracino F, Pompei F, Crivelleri M, Maselli D, et al. Cardiac protection by volatile anaesthetics: a multicentre randomized controlled study in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthesiol* 2007;24:323-31.
28. De Hert GS, Van der Linden JP, Chromheecke S, Meeus R, Neils A, Van Reeth V, et al. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology* 2004;101:299-310.
29. Toller WG, Kersten JR, Gross ER, Pagel PS, Wartier DC. Isoflurane preconditions myocardium against infarction via activation of inhibitory guanine nucleotide binding proteins. *Anesthesiology* 2000;92:1400-7.

30. Frassdorf J, Borowski A, Ebel D, Feindt P, Hermes M, Meemann T, et al. Impact of preconditioning protocol on anesthetic-induced cardioprotection in patients having coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137(6):1436-42.

31. Takahashi MW, Otani H, Nakao S, Imamura H, Shingu K. The optimal dose, the time window, and the mechanism of delayed cardioprotection by isoflurane. *Anesthesiology* 2004;101:A-632.

32. Da Silva R, Lucchinatti E, Pasch T, Schaub CM, Zaugg M. Ischemic but not pharmacological preconditioning elicits a gene expression profile similar to unprotected myocardium. *Physiol Genomics* 2004;20:117-30.

33. Kuzume K, Wolff RA, Chien GL, VanWinkle DM. Remifentanyl limits infarct size but attenuates preconditioning-induced infarct limitation. *Coron Artery Dis* 2004;15:449-55.

34. He W, Zhang JF, Wang PS, Chen G, Chen CC, Yan M. Postconditioning of sevoflurane and propofol is associated with mitochondrial permeability transition pore. *J Zhejiang Univ Sci B* 2008;9(2):100-8.

35. Cromheecke S, Pepermans V, Hendrickx E, Lorsomradee S, W. Ten Broecke P, Rodrigus IE, et al. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2006;103:289-96.

36. Radović D, Kolak R, Topić A, Radović Z, Jovanović G. Kardijalne perioperativne komplikacije u nekardijalnoj hirurgiji. *Med Pregl* 2008;61(7-8):375-83.

37. Argaud L, Gateau-Roesch O, Raisky O, Loufouat J, Robert D, Ovize M. Postconditioning inhibits mitochondrial permeability transition. *Circulation* 2005;111:194-7.

Summary

Myocardial ischaemia is followed by some reversible or irreversible changes. The aim of cardioplegia is to protect numerous intracellular processes: to spare the intracellular energy stores, to reduce the free oxygen radicals synthesis, to protect the function of the endothelium and myocardial oxygen balance as well as ionic balance. The crystalloid or blood cardioplegia, with antegrade or retrograde infusion, is a basic procedure of the intraoperative cardiac protection. Glucose-insulin-potassium solution was primarily used in a myocardial infarction. After the first promising results, some surgical teams started to use the high glucose-insulin-potassium solution, as a metabolic modulation approach, during a coronary surgery as addition to cardioplegia. During ischaemia, a number of intracellular mechanisms deteriorate with bioenergy misbalance and decrease of cellular functional reserve. In particular, the regula-

tion of contractility in response to loading, alteration in autocrine or paracrine regulation in metabolically stressed hearts and acquired, "learned" tolerance of muscle to deteriorate perfusion (preconditioning) are examples of a variety of the cardiac adaptation. The further improvement in the metabolic modulation during a coronary surgery was made with fluorine ion halogenated volatile anaesthetics used for anaesthesia. The results of some experimental and first clinical studies induced a new approach to the modulation of the intracellular metabolic mechanisms and announced a new concept of anaesthetic preconditioning in coronary surgery. Large, randomized studies are needed to evaluate anaesthetic preconditioning and dependence of its efficiency on type and dose of volatile anaesthetics as well as the role of gene regulation in cardioprotection.

Key words: Anesthetics; Inhalation; Myocardial Ischemia; Cardiotoxic Agents; Ischemic Preconditioning; Myocardial

Rad je primljen 4. IV 2008.

Prihvaćen za štampu 6. V 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:5-6:393-398.

STRUČNI ČLANCI

PROFESSIONAL ARTICLES

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
Klinika za ginekologiju i akušerstvo

Stručni članak
Professional article
UDK 618.39:616.89-008.441
DOI: 10.2298/MPNS1006399V

ISPITIVANJE FAKTORA RIZIKA AKUTNE REAKCIJE NA STRES IZAZVANE ABORTUSOM

INVESTIGATION OF RISK FACTORS FOR ACUTE STRESS REACTION FOLLOWING INDUCED ABORTION

Jelka VUKELIĆ, Aleksandra KAPAMADŽIJA i Biljana KONDIĆ

Sažetak – Namerni prekid trudnoće – abortus krajnji je izlaz u metodama planiranja porodice koji može da ostavi i fizičke i psihičke posledice po ženu. Cilj ovog rada bio je da se utvrdi u kojoj meri je abortus stresogeno iskustvo za ženu. Dokazano je da više od polovine ispitanica (52,5%) posle abortusa ispoljavaju akutni stresni poremećaj. Posttraumatski stresni poremećaj se javlja kod 32,5% žena nakon abortusa. Žene koje nakon abortusa imaju akutni stresni poremećaj, u većoj meri od onih bez akutnog stresnog poremećaja ispoljavaju sledeća osećanja: krivicu, razdražljivost, stid, samoosudu, strah od Boga i mržnju prema sebi. One su manje obrazovane i lošijeg su materijalnog statusa, više su religiozne, u manjem procentu odobravaju abortus i u većoj meri su im se odnosi sa partnerom pogoršali nakon abortusa u odnosu na žene bez akutnog stresnog poremećaja. Za sledeće faktore rizika dokazano je da ne postoji statistički značajna razlika kod ispitanica sa akutnim stresnim poremećajem i bez njega: starost ispitanica, starost ispitanica za vreme prvog abortusa, broj prethodnih abortusa i težina donošenja odluke o abortusu.

Ključne reči: Faktori rizika; Indukovani abortus; Psihološki stres; Akutni stresni poremećaj; Posttraumatski stresni poremećaj

Uvod

Namerni prekidi trudnoće su „nužno” zlo u planiranju porodice jer predstavljaju najdrastičniji i najgori način planiranja porodice. Abortus predstavlja izvor polarizacije javnosti, kako kroz istoriju, tako i u savremenom svetu.

Psihološke i emocionalne posledice abortusa intenzivnije se istražuju od kraja sedamdesetih i početka osamdesetih godina prošlog veka. Od tada pa do danas napravljen je veliki broj studija na ovu temu, ali jedinstven zaključak nije izveden. Mišljenja naučnika su diametralno suprotna: jedni smatraju da je značaj psiholoških posledica zanemarljiv (oko 1%) dok drugi smatraju da je značajan. U svetu se godišnje uradi oko 41 milion prekida trudnoće, a u Srbiji oko 200 000. Statistički gledano 1% „zanemarljivih” komplikacija predstavlja psihološki 410 000 pogođenih žena u svetu ili 2 000 žena u Srbiji. Iz tog razloga ovaj aspekt abortusa zavređuje detaljnija istraživanja [1–9].

Materijal i metode

Cilj ove studije bio je da se ispita da li se nakon namernog prekida trudnoće javlja akutni stresni poremećaj (ASP), koji su faktori rizika za pojavu akutnog stresnog poremećaja i koje emocije prate namerni prekid trudnoće. Ispitivanje je vršeno na Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu u periodu jun-oktobar 2008. godine. Ispitivanu grupu činilo je 40 žena 7 dana

nakon namernog prekida trudnoće, a kontrolnu grupu 49 žena, drugi dan nakon porođaja. Sve žene su ispunjavale:

1. Anonimni upitnik posebno konstruisan za ovo istraživanje koji se sastoji od 20 pitanja u vezi sa faktorima rizika a odnose se na: godine starosti, školsku spremu, zanimanje, bračno stanje, religioznu opredeljenost, socijalnu i emocionalnu podršku, promene u odnosima sa partnerom, društveni status i obrazovanje, stav prema abortusu, bolesti zavisnosti, period izvršenog abortusa, prethodne traume, zlostavljanje u detinjstvu, ranije psihičke poremećaje.

2. Likertovu skalu kojom je ispitivano 19 emocija koje se mogu javiti nakon namernog prekida trudnoće i porođaja: tuga, krivica, razdražljivost, depresija, bes, stid, očaj, žaljenje, strah, bespomoćnost, zabrinutost, samoosuda, strah od Boga, mržnja prema sebi, olakšanje, sloboda, unutrašnji mir, snaga i sreća. Prvih 14 osećanja označili smo kao negativna (neprijatna za ženu), a poslednjih 5 kao pozitivna (prijatna) osećanja [2]. Svaka od emocija je posebno obrađivana frekventnom analizom i procentualnom zastupljenošću.

3. Bryantovom skalom akutne reakcije na stres (ASPS) registrovano je javljanje akutnog stresnog poremećaja (ASP) i predviđanje posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP). Skalu je konstruisao australijski psihijatar R. Bryant sa saradnicima. ASPS se sastoji od 19 pitanja koja su bazirana na DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) kriterijumima [3].

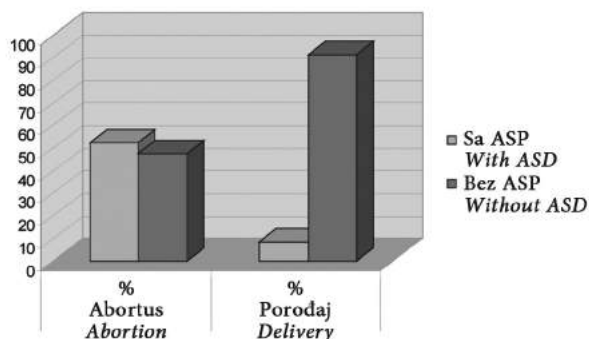
Skraćenice

- ASP – akutni stresni poremećaj
 ASPS – skala akutne reakcije na stres
 PTSP – posttraumatski stresni poremećaj

Dobijeni rezultati su statistički obrađeni sledećim statističkim metodama: frekventnom analizom, procentualnom zastupljenošću, aritmetičkom sredinom, standardnom devijacijom, koeficijentom varijacije, T-testom i χ^2 -testom.

Rezultati

U ispitivanoj grupi žena nakon abortusa, 21 žena (52,5%) ispunjava kriterijume za ASP, a u kontrolnoj grupi žena nakon porođaja samo su 4 žene (8,5%) imale akutni stresni poremećaj. Utvrđena je statistički značajna razlika u broju žena sa ASP ispitivane i kontrolne grupe na nivou $p < 0,001$ ($t = 4,97$). Polovina žena nakon abortusa ima akutni stresni poremećaj (**Grafikon 1**).



Grafikon 1. Akutni stresni poremećaj – ASP posle abortusa i porođaja

Graph 1. Acute stress disorder following abortion and delivery

Skala akutne reakcije na stres predviđa pojavu PTSP kod 32,5% žena nakon abortusa i 2,13% žena kontrolne grupe. Postoji statistički značajna razlika u broju žena kod kojih postoji mogućnost pojave PTSP ispitivane i kontrolne grupe na nivou $p < 0,001$ ($t = 3,88$).

Ne postoji statistički značajna razlika u godinama žena sa i bez ASP ($p > 0,05$, $t = 0,4$). Prosečna starost žena koje su ispoljile ASP u ispitivanoj grupi iznosi 30,3 (SD=6,39, CV=21,09%) dok je prosečna starost žena bez ASP 31,2 (SD=7,68, CV=24,62%).

Broj prethodnih abortusa nema statističku značajnost za nastanak ASP ($p > 0,05$, $\chi^2 = 0,019$).

Prosečna starost ispitanica prilikom prvog abortusa kod onih sa ASP je 25,57 (SD=5,73, CV=22,41%), dok je kod onih bez ASP 26,74 (SD=7,16, CV=26,78%). Ne postoji statistički značajna razlika u starosti prilikom prvog abortusa kod ove dve grupe ispitanica ($p > 0,05$, $t = 1,45$). Prosečna starost trudnoće kod ispitanica sa ASP je 7,45 nedelja dok je kod onih bez ASP 8,24 nedelje. Ne postoji statistički značajna razlika u starosti trudnoće kod ispitanica sa ASP i onih bez ASP ($p > 0,05$, $t = 0,89$).

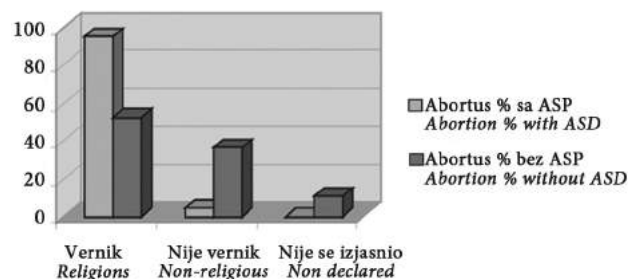
Odluka o abortusu za ispitanice sa ASP bila je teška kod jedne trećine žena (33,33%, dok se najveći procenat

ispitanica bez ASP izjasnio da je odluku o abortusu doneo lako (47,37%). Ne postoji statistički značajna razlika u donošenju odluke o abortusu između ispitanica sa ASP i bez ASP ($p > 0,05$, $\chi^2 = 0,218$).

Što se tiče školskog obrazovanja, najveći broj ispitanica ima završenu srednju školu. Veći je broj ispitanica sa osnovnom školom u grupi koja je imala ASP (23,81%) u odnosu na grupu koja nije ispoljila ASP (15,79%). Broj ispitanica sa fakultetskim obrazovanjem viši je u grupi bez ASP (26,32%) nego u onoj sa ASP (19,05%).

Bračno stanje ne utiče na pojavu ASP, jer nema statistički značajne razlike u bračnom statusu između ispitanica sa ASP i bez ASP.

Ispitanice koje su ispoljile ASP u 95,24% slučajeva izjasnile su se kao vernici, dok se među ispitanicama koje nisu ispoljile ASP 52,63% izjasnilo da su vernici (**Grafikon 2**).



Grafikon 2. Religiozna opredeljenost

Graph 2. Religiosity

U grupi sa ASP 71,43% ispitanica ima saznanje o mogućim posledicama prekida trudnoće, a bez ASP 84,21%.

Najveći procenat ispitanica sa ASP 28,57% navodi materijalne razloge za prekid trudnoće, dok najveći procenat ispitanica bez ASP 42,11% navodi kao razlog planiran broj dece (**Tabela 1**).

Tabela 1. Razlog zbog kog su se ispitanice odlučile na abortus

Table 1. Reasons for abortion

Razlog abortusa Reason for abortion	Abortus/Abortion			
	Sa ASP With ASD		Bez ASP Without ASD	
	Broj Number	%	Broj Number	%
Planiran broj dece Planned number of children	5	23,81	8	42,11
Materijalni razlozi/Financial reasons	6	28,57	3	15,79
Nerešen bračni status Unsettled marital status	1	4,76	1	5,26
Ne oseća se psihički sposobno za radanje/Not psychologically fit for having a child	5	23,81	3	15,79
Drugo/Other	3	14,28	4	21,05
Nije se izjasnilo/Not declared	1	4,76	0	0
Ukupno/Total	21	100	19	100

Podršku pri donošenju odluke o abortusu od strane partnera imalo je 52,38% sa ASP i 47,37% bez ASP. O prekidu trudnoće kao načinu planiranja porodice pozitivno se izjasnilo 23,81% ispitanica sa ASP, a bez ASP 63,16%. Obe grupe ispitanica podjednako odobravaju abortus ako sa plodom nešto nije u redu: ASP-14,29%, bez ASP-15,79% (**Tabela 2**).

Tabela 2. Stav ispitanica prema abortusu

Table 2. Women's opinion on abortion

Stav prema abortusu <i>Opinion on abortion</i>	Abortus/ <i>Abortion</i>			
	Sa ASP <i>With ASD</i>		Bez ASP <i>Without ASD</i>	
	Broj <i>Number</i>	%	Broj <i>Number</i>	%
Odobrava/ <i>Approve</i>	5	23,81	12	63,16
Odobrava ako je ugrožen život žene <i>Approve if the woman's life is endangered</i>	2	9,52	1	5,26
Odobrava ako sa plodom nešto nije u redu/ <i>Approve if something is wrong with the fetus</i>	3	14,29	3	15,79
Ne odobrava/ <i>Disapprove</i>	6	28,57	1	5,26
Drugo/ <i>Other</i>	4	19,05	2	10,53
Nije se izjasnilo/ <i>Not declared</i>	1	4,76	0	0
Ukupno/ <i>Total</i>	21	100	19	100

Ispitanice sa ASP (76,19%) i bez ASP (84,21%) lako stupaju u komunikaciju i ostvaruju dobre odnose sa drugima. Odnos sa partnerom nakon abortusa pogoršao se kod 33,33% ispitanica sa ASP dok nijedna ispitanica bez ASP nije izjavila da se odnos sa partnerom pogoršao.

Psihičke i emocionalne probleme pre abortusa nije imalo 90,48% ispitanica sa ASP, a bez ASP je 89,47% žena bilo bez ovih tegoba.

Poredeći osećaje ispitanica sa i bez ASP uočavamo da veći procenat ispitanica sa ASP ima snažnija negativna osećanja. Od pozitivnih osećanja olakšanje i slobodu snažnije osećaju ispitanice sa ASP dok je osećaj unutrašnjeg mira, snage i sreće snažniji kod ispitanica bez ASP.

Ispitanice sa ASP u statistički značajno većoj meri od ispitanica bez ASP imaju sledeća osećanja: krivica ($p < 0,05$, $t = 2,44$), razdražljivost ($p < 0,05$, $t = 2,45$), stid ($p = 0,05$, $t = 2,04$), samoosuda ($p < 0,05$, $t = 2,39$), strah od Boga ($p < 0,01$, $t = 3,29$), mržnja prema sebi ($p < 0,05$, $t = 2,49$).

Diskusija

Akutni stresni poremećaj ispitivan je do sada kod žena koje su imale spontani pobačaj i zaključeno je da se ASP javlja kod 10% ovih žena [10–12]. Prema irskoj studiji anksioznost (jedan od simptoma ASP) se javlja kod 20% žena a transformiše se u bolest kod 10-20% [13,14].

U studiji rađenoj u Kanadi navedeno je da je tri nedelje nakon abortusa 41,7% žena još uvek bilo pod visokim stresom [15]. Švedska studija je zaključila

da 50-60% žena koje se podvrgnu abortusu doživi u nekoj meri emocionalni distres, koji je klasifikovan kao ozbiljan u 30% slučajeva [16]. Naše istraživanje je pokazalo da 52,5% žena nakon namernog prekida trudnoće ispoljava simptome ASP.

Psihijatar B. Major [17] je 2000. godine u svojoj studiji o emocijama i mentalnom zdravlju žena nakon abortusa iznela podatak da 1% žena nakon abortusa ispolji simptome PTSP. Istraživanje namernog prekida trudnoće i traumatskog stresa poređenjem ruskih i američkih žena pokazalo je da 0,9% Ruskinja i 13,1% Amerikanki ispunjava pune dijagnostičke kriterijume za PTSP [10–15,18]. U studiji prediktora PTSP posle namernog prekida trudnoće na Beloruskinjama pronađeno je da 46% žena pokazuje simptome PTSP [13]. Skala akutne reakcije na stres primenjena u našem istraživanju predviđa pojavu PTSP kod 32,5% žena posle namernog prekida trudnoće što je statistički značajno u odnosu na 2,13% žena kontrolne grupe.

Istraživanje je obuhvatilo grupu sociodemografskih karakteristika za koje se smatra da bi mogle predstavljati faktore rizika za razvoj ASP posle namernog prekida trudnoće.

Starost ispitanica za neke autore predstavlja faktor češćeg javljanja ASP ili PTSP, te neki navode da se oni javljaju češće kod mladih [2,17,19], a neki kod starijih žena [18], a u našem istraživanju nema razlike u godinama između ispitanica sa i bez ASP.

Naša studija pokazuje da obrazovanje žene imaju manje izražen ASP nakon abortusa od manje obrazovanih. Bračno stanje na našem uzorku se nije pokazalo kao faktor koji ima ulogu u javljanju ASP, dok se u literaturi navodi da više neudatih žena posle abortusa ispoljava negativne emocije [5].

Veliki broj studija [10,20–22] koje su razmatrale religioznu opredeljenost u okviru svojih istraživanja, navode religioznost kao značajan faktor rizika a imenuju je kao religioznu odbojnost prema abortusu, aktivnu religioznost, religiozni afinitet i religiozni konzervativizam. Naše istraživanje je pokazalo da je procenat religioznih žena sa ASP za 42,41% veći nego procenat religioznih žena koje nemaju ASP.

Jedno istraživanje navodi da su multipli abortusi povezani sa mnogo većom stopom PTSP i socijalne anksioznosti [3]. Druga studija ističe da je povećani nivo distresa pre procedure bio isti i kod prvog i kod ponovljenih abortusa, a da su nakon intervencije žene sa ponovljenim abortusom nastavile da saopštavaju signifikantno veći emocionalni distres u poređenju sa onima koje su prvi put abortirale [23]. Naše istraživanje je pokazalo da iako je broj ponovljenih abortusa visok, ne postoji statistički značajna razlika u broju prethodnih abortusa kod ispitanica sa ASP i bez ASP. Starost ispitanica u vreme prvog abortusa se u nekim studijama pokazuje kao značajan faktor za pojavu ASP [5], dok se u našem ispitivanju ovo nije pokazalo kao značajno.

Neke od postojećih studija [5,10,20,21,24] navode kao značajan faktor rizika ambivalenciju u vezi sa odlukom o abortusu. Naši rezultati pokazuju da ne

postoji statistički značajna razlika u donošenju odluke o abortusu između ispitanica sa i bez ASP.

U nekim studijama, grupa žena koje su imale abortus, a koja je imala signifikantno više obrazovanja i primanja i nižu ukupnu veličinu porodice, bila je povezana sa nižim rizikom od depresije [7]. Najveći procenat naših ispitanica sa ASP navodi materijalne razloge za prekid trudnoće, dok najveći procenat ispitanica bez ASP navodi kao razlog planiran broj dece.

Veći broj studija [5,10,20,24] navodi kao faktor rizika lošu emocionalnu podršku porodice i prijatelja. U našem istraživanju procenat ispitanica koje nisu imale podršku pri donošenju odluke o abortusu je veći za 3,76% kod žena sa ASP u odnosu na one bez ASP.

Navodi iz literature [5,10,20,21,24] ističu da je mogući faktor rizika za razvoj emocionalnog distresa ambivalencija u vezi sa odlukom o abortusu ili negativan stav prema abortusu. Naše ispitanice sa ASP u većoj meri ne odobravaju abortus.

Podaci iz literature ukazuju da su bitne dispozicije za razvoj stresnog poremećaja i karakteristike ličnosti kao što su emocionalna stabilnost, socijalnost, zrelost ličnosti, samopoštovanje, tj. da se stresni poremećaji lakše javljaju kod osoba koje su slabije prilagođene okolini i imaju lošiju komunikaciju i manje samopoštovanje [25]. Naše istraživanje je pokazalo da je procenat ispitanica koje se osećaju usamljeno i teško komuniciraju veći u grupi sa ASP za 8,52% u odnosu na grupu bez ASP.

Veliki broj studija [20,21,24,26] ističe značajnost partnerskih odnosa u pojavi emocionalnog distresa. Pogoršanje odnosa sa partnerom potvrdilo je 33,33% ispitanica sa ASP dok nijedna ispitanica bez ASP nije imala pogoršanje odnosa.

Podaci iz literature [3,7,10,27] ističu da se psihološke posledice abortusa češće javljaju u siromašnijim slojevima društva, sa nižim ličnim dohotkom. Naše ispitanice sa ASP su u nešto većoj meri imale lošiju materijalnu situaciju od onih bez ASP.

Istraživanje je obuhvatilo 19 emocija za koje se smatra da se češće javljaju nakon namernog prekida trudnoće. Rezultati pokazuju da postoji statistički

značajna razlika u osećanjima krivice, razdražljivosti, stida, samoosude, straha od Boga i mržnje prema sebi koje se u većoj meri javljaju kod ispitanica sa ASP. Ovi podaci odgovaraju onim objavljenim u ranijoj studiji koja ističe da su najčešća osećanja koja se javljaju posle namernog prekida trudnoće olakšanje, krivica i stid, a nakon pobačaja osećaj gubitka i kajanja. Ista studija navodi i to da je kratkoročna emocionalna reakcija na pobačaj veća i snažnija nego na namerni prekid trudnoće dok je dugoročni odgovor obrnut [11].

Zaključak

Namerni prekid trudnoće, abortus, predstavlja značajno stresno iskustvo - više od polovine ispitanica posle abortusa ispoljavaju akutni stresni poremećaj. Skala akutne reakcije na stres predviđa pojavu posttraumatskog stresnog poremećaja kod trećine žena nakon abortusa. Postoji statistički značajna razlika u broju žena kod kojih postoji mogućnost pojave posttraumatskog stresnog poremećaja nakon abortusa u odnosu na žene nakon porođaja. Ovi rezultati ukazuju na pretpostavku da je abortus događaj koji izaziva veći stres nego porođaj i prilikom dugoročnog posmatranja. Žene koje nakon abortusa imaju akutni stresni poremećaj, u većoj meri od onih bez akutnog stresnog poremećaja ispoljavaju sledeća osećanja: krivica, razdražljivost, stid, samoosuda, strah od Boga i mržnja prema sebi. Žene koje ispoljavaju akutnu reakciju na stres nakon abortusa u većoj meri su manje obrazovane i imaju lošiju materijalnu situaciju, više su religiozne, u manjem procentu odobravaju abortus i u većoj meri su im se odnosi sa partnerom pogoršali nakon abortusa od žena bez akutnog stresnog poremećaja. Za sledeće faktore rizika dokazano je da ne postoji statistički značajna razlika kod ispitanica sa i bez akutnog stresnog poremećaja: starost ispitanica, starost ispitanica za vreme prvog abortusa, broj prethodnih abortusa i težina donošnja odluke o abortusu.

Literatura

1. Vukelić J. Planiranje porodice:100 pitanja i odgovora. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu Medicinski fakultet; 2008.
2. Adler NE, Pope LM, Tschann JM. Postabortion psychological adjustment: are minors at increased risk? *J Adolesc Health*. 2001;29(1):2-11.
3. Russo NF, Schmiede S. Depression and unwanted first pregnancy: longitudinal cohort study. *BMJ* 2005;331(7528):1303.
4. Coleman PK. Induced abortion and increased risk of substance abuse: a review of the evidence. *Curr Women's Health Rev*. 2005;1:21-34.
5. Reardon DC, Cogle JR, Coleman PK. Generalized anxiety following unintended pregnancies resolved through childbirth and abortion: a cohort study of the 1995 National Survey of Family Growth. *J Anxiety Disord*. 2005;19(1):137-42
6. Rue VM, Coleman PK, Rue JJ, Reardon DC. Induced abortion and traumatic stress: a preliminary comparison of American and Russian women. *Med Sci Monit*. 2004;10(10):5-16.
7. Russo NF, Schmiede S. Depression and unwanted first pregnancy: longitudinal cohort study. *BMJ*. 2005;331(7528): 1303.
8. Cogle JR, Reardon DC, Coleman PK. Depression associated with abortion and childbirth: a long-term analysis of the NLSY cohort. *Med Sci Monit*. 2003;9(4):105-12.
9. Marmor C, Spiegel D. Gabbard's treatments of psychiatric disorders. Hth ed. Arlington, Virginia: American psychiatric publishing, inc; 2007.
10. Stotland NL. Psychiatric issues related to infertility, reproductive technologies and abortion. *Prim Care*. 2002;29(1):13-26.
11. Broen A, Moum T, Bødtker A, Ekeberg Ö. Psychological impact on women of miscarriage versus induced abortion: a 2-year follow-up study. *Psychosom Med* 2004;66:265-71.
12. Bowles SV, James LC, Solorsh DS, Yancey MK, Epperly TD, Folen RA, et al. Acute and post-traumatic stress disorder after spontaneous abortion. *Am Fam Physician* 2000;61(6):1689-96.

13. Bryant R, McNally R, Ehlers A. Acute stress disorder. *Psychol Science Public Interest* 2003;4(2):53-5.
14. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: WHO; 1992.
15. Bonevski B, Adams J. Psychological effects of termination of pregnancy: a summary of the literature 1970-2000. Newcastle: Institute of Public Health. 2001.
16. Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM. Abortion in young women and subsequent mental health. *J Child Psychology Psychiatry* 2006;47(1):16-24.
17. Major B, Cozzarelli C, Cooper L, Zubek J, Richards C, Wilhite M, et al. Psychological responses of women after first – trimester abortion. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:777-84.
18. Mufel N, Speckhard A, Sivuha S. Predictors of posttraumatic stress disorder following abortion in Former Soviet Union country. *J Pre Perinatal Psychol Health* 2002;17(1):41-61.
19. Frey R.J. Acute stress disorder. *Gale Encyclopedia of Mental Disorders*. 2003. Available from: <http://www.encyclopedia.com>
20. Söderberg H, Janzon L, Sjöberg NO. Emotional distress following induced abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 79:173-8.
21. Speckhard AC, Rue VM. Postabortion syndrome: an emerging public health concern. *J Soc Issues* 1992;48(3):95-119.
22. Casey PR. Psychological effects of abortion. *Servir*. 1998;46(1):5-7.
23. Freeman EW, Rickels K, Huggins GR, Garcia CR, Polin J. Emotional distress patterns among women having first or repeat abortions. *Obstet Gynecol* 1980;55(5):630-6.
24. Lauzon P, Roger-Achim D, Achim A, Boyer R. Emotional distress among couples involved in first-trimester induced abortions. *Can Fam Physician* 2000;46:2033-40.
25. Zotović M. Stres i posledice stresa: prikaz transakcionističkog teorijskog modela. *Psihologija* 2002;35(1-2):3-23.
26. Kapor-Stanulović N. Three phases of the abortion process and its influence on women's mental health. *Am J Public Health* 1972;62(7):906-7.
27. Gissler M, Hemminki E, Lönngvist J. Suicides after pregnancy in Finland, 1987-94: register linkage study. *BMJ* 1996;313(7070):1431-4.

Summary

Introduction

Termination of pregnancy – induced abortion is inevitable in family planning as the final solution in resolving unwanted pregnancies. It can be the cause of major physical and psychological consequences on women's health. Diverse opinions on psychological consequences of induced abortion can be found in literature.

Material and methods

A prospective study was performed in order to predict acute stress disorder (ASD) after the induced abortion and the possibility of post-traumatic stress disorder (PTSD). Seven days after the induced abortion, 40 women had to fill in: 1. a special questionnaire made for this investigation, with questions linked to some risk factors inducing stress, 2. Likert's emotional scale and 3. Bryant's acute stress reaction scale.

Key words: Risk Factors; Abortion, Induced; Stress, Psychological; Stress Disorders, Traumatic, Acute; Stress Disorders, Post-Traumatic

Rad je primljen 17. III 2009.

Prihvaćen za štampu 26. III 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:5-6:399-403.

Results

After an induced abortion 52.5% women had ASD and 32.5% women had PTSD. Women with ASD after the abortion developed more sense of guilt, irritability, shame, self-judgement, fear from God and self-hatred. They were less educated, had lower income, they were more religious, did not approve of abortion and had worse relationship with their partners after the abortion in comparison to women without ASD. Age, number of previous abortions and decision to abort did not differ between the two groups.

Discussion and conclusion

Induced abortion represents a predisposing factor for ASD and PTSD in women. Some psycho-social factors contribute to the development of stress after abortion. Serbia has a task to reduce the number of abortions which is very high, in order, to preserve reproductive and psychological health of women.

Opšta bolnica Berane
Hirurško odeljenje

Stručni članak
Professional article
UDK 616.366-002-036.1-089.86
DOI: 10.2298/MPNS1006404S

LAPAROSKOPSKA HOLECISTEKTOMIJA KOD AKUTNIH HOLECISTITISA

LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY OF ACUTE CHOLECYSTITIS

Veselin STANIŠIĆ, Milorad BAKIĆ, Milorad MAGDELINIĆ, Hamdija KOLAŠINAC i Igor BABIĆ

Sažetak – Laparoskopiska holecistektomija je metoda izbora hirurškog lečenja oboljenja žučne kese. Iako većina hirurga danas laparoskopsku holecistektomiju koristi u tretmanu teških akutnih holecistitisa, mnogi hirurzi još uvek smatraju akutni holecistitis relativnom kontraindikacijom za laparoskopsku holecistektomiju zbog „konfuzne” anatomije i „teške” patologije. Cilj studije je analiza ishoda laparoskopске holecistektomije u tretmanu akutnog holecistitisa. Prospektivnom analizom obuhvaćeno je 78 bolesnika operisanih u periodu januar 2007–decembar 2008. godine. Analizirali smo kliničke karakteristike toka bolesti, udružena oboljenja, trajanje operacije, operativne i postoperativne komplikacije, razloge konverzija u otvorenu holecistektomiju. Rezultati istraživanja ukazuju na mali procenat operativnih i postoperativnih komplikacija, kratak boravak u bolnici, brz oporavak i uštedu u lečenju. Nije bilo smrtnih ishoda. Poznavanje preoperativnih faktora rizika koji predviđaju poteškoće u njenom izvođenju su pomoć u preoperativnoj selekciji bolesnika. Rana konverzija u otvorenu holecistektomiju je racionalan izbor hirurga kod nejasne anatomije i uznapredovalog inflamatornog procesa sa smanjenjem operativnog i postoperativnog morbiditeta.

Cljučne reči: Laparoskopiska holecistektomija; Akutni holecistitis; Holecistitijaza; Ishod lečenja; Faktori rizika; Postoperativne komplikacije

Uvod

Laparoskopiska holecistektomija (LH) je procedura izbora za bolesnike sa oboljenjem žučne kese, posebno onih sa hroničnim holecistitisom zbog smanjenog operativnog i postoperativnog morbiditeta, kraćeg postoperativnog boravaka u bolnici i ranog povratka na posao [1–5]. Akutni holecistitis (AH) je u početku smatran relativnom kontraindikacijom za LH [6]. Edem i inflamacija kod AH menjaju anatomiju Kalotovog trougla i lože žučne kese i čine operativnu disekciju težom i rizičnijom što rezultira većim operativnim i postoperativnim morbiditetom smanjujući prednosti laparoskopске procedure u odnosu na otvorenu. Međutim, sa sticanjem iskustva u izvođenju laparoskopskih operativnih procedura i usavršavanjem laparoskopskih instrumenata, sve veći broj hirurga primenjuje LH u tretmanu AH. Dobra preoperativna selekcija bolesnika sa AH ovu proceduru čini sigurnom i korisnom u tretmanu AH sa prihvatljivom stopom morbiditeta i konverzija [7]. Međutim u mnogim studijama primena i bezbednost LH kod AH je još uvek diskutabilna [8].

Cilj istraživanja je analiza ishoda LH i procena njene efikasnosti i bezbednosti u tretmanu bolesnika sa AH.

Materijal i metode

U prospektivnoj studiji analizirano je 78 bolesnika sa AH koji su operisani LH. Dijagnoza AH je bila postavljena na osnovu anamneze, kliničkog nalaza, ultrasonografskog pregleda, intraoperativnog laparoskopskog nalaza i patohistološke verifikacije ekstimpiriranih žučnih kesa. Ulazni klinički kriterijumi bili su: postojanje bola u desnom hipohondrijumu, telesna temperatura $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, leukociti $\geq 10^9\text{ g/l}$, ul-

trasonografski znaci AH (zadebljan zid žučne kese, edematozan zid žučne kese, pozitivan Murphyev znak ili periholecistični izliv). Svi operisani bolesnici bili su ASA I-III prema klasifikaciji Američkog udruženja anesteziologa (*American Society of Anesthesiologists*). Istraživanje je sprovedeno na hirurškom odeljenju Opšte bolnice Berane u periodu januar 2007–decembar 2008. godine. Operisano je 285 bolesnika četvoroportnom laparoskopskom tehnikom – indikacija za LH je kod 78 (25%) bolesnika bio akutni kalkulozni holecistitis (AKH) a kod 207 (75%) hronični kalkulozni holecistitis (HKH). Bolesnike sa AKH smo podelili u četiri grupe: I–akutni opstruktivni holecistitis, II–hidrops žučne kese III–empijem žučne kese i IV–gangrena žučne kese sa ili bez perforacije. Napravljen je protokol o preoperativnim dijagnostičkim procedurama, kliničkoj slici, intraoperativnom nalazu, postoperativnom periodu. Kod svih pacijenata je preoperativno urađena ultrasonografija abdomena, 6 (8%) bolesnika sa AKH je upućeno na CT abdomena. Analizirali smo vrednosti leukocita (Le), sedimentacije eritrocita (SE), C-reaktivnog proteina (CRP), bilirubina, diastaza u krvi i urinu, gama-glutamil transferaze (GGT), aspartat-aminotransferaze (AST), alanin-aminotransferaze (ALT), karakter i dužinu trajanja bola, dužinu pojedinih faza laparoskopске holecistektomije, intraoperativne komplikacije, postoperativni morbiditet, dužinu preoperativne i postoperativne hospitalizacije. Identifikaciju biliovaskularnih elemenata Kalotovog trougla smo podelili u tri grupe – laku, srednje tešku i tešku, uzimajući u obzir vremensku distancu (laka do 10 minuta, srednje teška 11-20 i teška preko 21 minuta). Nakon operacije kod svih pacijenata je rađena ultrasonografija i kontrolisane su vrednosti bilirubina. Analizirali smo razloge konverzije za otvorenu holecistektomiju.

Skraćenice

LH	– laparaskopska holecistektomija
AH	– akutni holecistitis
AKH	– akutni kalkulozni holecistitis
HKH	– hronični kalkulozni holecistitis

Rezultati

Na hirurškom odeljenju Opšte bolnice Berane, od 78 operisanih bolesnika zbog AKH sa LH dominirale su osobe ženskog pola 44 (56,4%) u petoj deceniji života – 18 (23,1%). Prosečna starost bolesnika bila je $50,2 \pm 14,6$ godina. Najmlađi bolesnik imao je 17 a najstariji 82 godine. U seriji od 78 bolesnika multiplu kalkulozu imalo je 60 (76,9%) a kalkuluse veće od 2 cm 43 (55,2%) bolesnika. Dijametar najvećeg kalkulusa iznosio je 4,2 cm. Akutni opstruktivni holecistitis bio je indikacija za LH kod 16 (20,5%), hidrops žučne kese 24 (30,8%), empijem (Slika 1) 32 (41%), gangrena žučne kese 6 (7,7%) bolesnika. Četvoro (66,6%) bolesnika sa gangrenom žučne kese imalo je perforaciju žučne kese sa periholecističnim gnojnim infiltratom (Tabela 1).



Slika 1. Empijem žučne kese

Fig. 1. Empyema of gall bladder

Tabela 1. Trajanje bola

Table 1. Duration of pain

Indikacija Indication	Bol/Pain		
	≤ 72 h No. of patients %	72-96 h No. of patients %	5-7 dana/days No. of patients %
Akutni opstruktivni holecistitis/Acute obstructive cholecystitis	16	0	0
Hidrops žučne kese Hydrops of gall bladder	9	15	0
Empijem žučne kese Empyema of gall bladder	0	2	30
Gangrena žučne kese Gangrene of gall bladder	0	0	6
Ukupno/Total	25 (32%)	17 (21,8%)	36 (46,2%)

Bolove u desnom hipohondrijumu do 72 sata pre operacije imalo je 25 (32%) bolesnika, 58 (74,3%) pripadalo je ASA grupi I/II. Od udruženih oboljenja ar-

terijsku hipertenziju imalo je 46 (58,9%), dijabetes melitus 15 (19,2%), prethodno infarkt miokarda 2 (2,6%), cerebrovaskularni inzult 1 (1,3%) bolesnika. Kod 37 (47,4%) bolesnika hospitalizacija zbog AH je bila prva manifestacija bilijarne kalkuloze.

Svi bolesnici su imali nagli početak bola u desnom hipohondrijumu, leukocitozu $\geq 10 \times 10^9$ g/l, CRP ≥ 6 g/l, ultrasonografske karakteristike AH (zadebljao i edematozan zid žučne kese, pozitivan Murphyev znak ili periholecistični izliv). Zadebljao zid žučne kese ≥ 3 mm imalo je 40 (51,3%) bolesnika, distenziju žučne kese 34 (43,6%). Kliničke karakteristike bolesnika prikazane su u Tabeli 2.

Tabela 2. Kliničke karakteristike

Table 2. Clinical characteristics

Bolesnici n (%) / Patient n (%)	78 (100%)
Le/WBC $\geq 10^9$ g/l	78 (100%)
TT/T $\geq 37,5^\circ$ C	78 (100%)
Zid žučne kese ≥ 3 mm / Wall of gall bladder	40 (51,3%)
ITM/BMI ≥ 30 kg/m ²	63 (80,7%)
Prvi atak bolesti / The first attack of disease	31 (39,7%)
CRP ≥ 6 mg/l	78 (100%)
Kamen/Stone ≥ 2 cm	43 (55,2%)
Multipla kalkuloza / Multiple calculosis	60 (76,9%)
Prethodne operacije gornjeg abdomena Previous upper abdominal operations	3 (3,8%)

Legenda: Le - leukociti, TT - telesna temperatura, ITM - indeks telesne mase, CRP - C-reaktivni protein

Legend: WBC - white blood cels; T - temperature; BMI - body mass index; CRP - C-reactive protein

Operativne poteškoće su bile prisutne kod 56 (71,8%) bolesnika. Razlog su bile priraslice žučne kese sa omentumom i okolnim organima, nejasna anatomija u Kalotovom trouglu, uznapredovala inflamacija žučne kese sa zadebljalim zidom i distenzijom lumena.

Intraoperativno priraslice žučne kese sa omentumom i okolnim organima bile su zastupljene kod 68 (87,2%) bolesnika, punkturali smo 56 (71,8%) žučnih kesa, laka identifikacija arterije i duktusa cistikusa bila je kod 30 (38,5%) bolesnika, srednje teška kod 31 (39,7%), teška kod 17 (21,8%), a Mirizijev sindrom kod 14 (17,9%) bolesnika. Suphepatična loža drenirana je kod 30 (38,4%), desni supfrenijum i suphepatična loža 39 (50%) bolesnika.

Četiri (5,1%) bolesnika imalo je perforaciju žučne kese sa periholecističnim apscesom. Laparaskopska holecistektomija je završena kod dva, a kod dva bolesnika je urađena konverzija u otvorenu holecistektomiju.

Prosečna dužina trajanja oslobađanja priraslica žučne kese od omentuma i susednih organa u našoj seriji je $4,1 \pm 6,9$ min. disekcije i klipsovanja arterije i duktusa cistikusa $16,5 \pm 7,9$ min, oslobađanje žučne kese iz njene lože $17,7 \pm 11,6$ min, ekstrakcije žučne kese iz trbušne duplje $6,8 \pm 3,4$ min, lavaže trbušne duplje $9,2 \pm 5,2$ min. Prosečno trajanje laparaskopske holecistektomije AKH $58,1 \pm 26,2$ min (Tabela 3).

Tabela 3. Dužina trajanja operacije
Table 3. Duration of operation

	Opstruktivni Obstructive	Hidrops ŽK Hydrops of GB	Empijem ŽK Empyema of GB	Gangrena ŽK Gangrene of GB
Disekcija adhezija Dissection of adhesions	4,5 ± 3,8	1,7 ± 1,4	4,4 ± 5,9	18,3 ± 16,5
Disekcija a./d. cistikusa/Dissection of a./d. cysticus	10,1 ± 6,3	11,3 ± 5,5	21,2 ± 12,1	38 ± 5,3
Disekcija ŽK Dissection of GB	13 ± 6,2	12,4 ± 4,6	22,5 ± 11,9	29,3 ± 1,1
Ekstrakcija ŽK Extraction of GB	7,3 ± 4,2	6,7 ± 4,1	6,6 ± 4,5	7 ± 2,6
Lavaža trbušne du- plje/Intraabdominal lavagae	7,5 ± 7,4	6,3 ± 3,1	11,5 ± 3,9	5 ± 0,2
Dužina operacije Duration of operation	46,9 ± 17,9	44,5 ± 11,9	69,3 ± 22,4	114 ± 13

ŽK - žučna kesa/GB - gallbladder

Intraoperativno, perforaciju žučne kese smo imali kod 15 (19,2%), krvarenje iz lože 9 (11,5%), leziju ekstrahepatičnih žučnih vodova (*d. choledochus*) kod jednog (1,3%) bolesnika sa empijemom žučne kese, leziju *lig. teres hepatis*-a prilikom pozicioniranja žučne kese lateralnim portom i krvarenje parenhima jetre iz fisure ligamenti teretis kod 2 (2,6%) bolesnika, rasipanje kamenaca iz žučne kese 12 (15,4%). Kod 6 (7,7%) bolesnika urađena je konverzija u otvorenu holecistektomiju (**Tabela 4**).

Tabela 4. Operativne i postoperativne komplikacije
Table 4. Operative and postoperative complications

Bolesnici n (%) / Patients n (%)	78 (100%)
Povrede žučnih puteva/Injury of bile ducts	1 (1,3%)
Perforacija žučne kese/Perforation of gall bladder	15 (19,2%)
Krvarenje iz lože žučne kese/Bleeding from the lodge of gall bladder	9 (11,5%)
Povreda parenhima jetre/Trauma of liver parenchyma	2 (2,6%)
Rasipanje kamenaca iz žučne kese/Stone spillage	12 (15,4%)
Konverzija/Conversion	6 (7,7%)
Krvarenje/Bleeding	3 (3,8%)
Curenje žuči/Bile leakage	3 (3,8%)
Intraabdominalna kolekcija/Abdominal collection	1 (1,3%)
Incizionalna hernija/Incisional hernia	1 (1,3%)
Infekcija operativne incizije/Port site infection	3 (3,8%)
Mortalitet/Mortality	0 (0%)

Razlog konverzije kod jednog (16,6%) bila je lezija bilijarnih puteva (*d. choledochus*) a kod 5 (83,4%) „nejasna anatomija” i „teška” patologija.

U postoperativnom periodu specifične postoperativne komplikacije imalo je 11 (14,1%) bolesnika- 3 (3,8%) krvarenje iz trbušne duplje ≥ 100 ccm/24 h, 3 (3,8%) eksteriorizaciju žuči (50-100 ccm/24h), 1 (1,3%) suphepatičnu intraperitonealnu kolekciju, 3 (3,8%) infekciju na mestu radnog supksifoidnog porta, 1 (1,3%) incizionalnu herniju na mestu plasiranja

radnog porta nakon saniranja infekcije. Komplikacije su se javile kod bolesnika sa empijemom i gangrenom žučne kese. Incizionalna hernija je rešena otvorenom tenzionom operativnom tehnikom tokom druge hospitalizacije, ostale komplikacije su konzervativno zbrinute. Opštih komplikacija nije bilo. Nije bilo smrtnih ishoda.

U našoj seriji dužina hospitalizacije se razlikovala u zavisnosti od inflamatornog patološkog supstrata. Prosečna dužina preoperativne hospitalizacije iznosila je $1,4 \pm 0,5$ dana, postoperativne $2,5 \pm 1,6$. Dužina hospitalizacije u zavisnosti od vrste AH prikazana je u **Tabeli 5**.

Tabela 5. Dužina hospitalizacije
Table 5. Duration of hospitalization

	Preoperativni dani Preoperative days	Postoperativni dani Postoperative days
Hidrops ŽK/Hydrops of GB	1,4 ± 0,5	1,1 ± 0,3
AOH/AOCH	1,3 ± 0,2	1,1 ± 0,3
Empijem ŽK/Empyema of GB	1,5 ± 0,5	3,9 ± 0,9
Gangrena ŽK/Gangrene of GB	1,3 ± 0,6	5,6 ± 0,6

Legenda: ŽK - žučna kesa, AOH - akutni opstruktivni holecistitis
Legend: GB - gall bladder; AOCH - acute obstructive cholecystitis

Diskusija

Laparoscopska holecistektomija je za bolesnike imala značajne prednosti u odnosu na otvorenu proceduru, posebno u smanjenju komplikacija i kraćeg boravka u bolnici. Tretman AH je još uvek sporan [9] iako LH većina hirurga primenjuje kao inicijalnu hiruršku proceduru. U početku AH je bio relativna kontraindikacija za LH. Glavni razlog je bio veliki rizik povrede ekstrahepatičnih žučnih vodova zbog inflamacijom promenjenog zida žučne kese i izmenjene nejasne anatomije u Kalotovom trouglu [4-6]. Iskustva pokazuju da je AH predviđajući faktor teške laparoscopske operacije koja povećava mogućnost konverzije u otvorenu proceduru [10-14]. Akutni holecistitis je razlog produženog trajanja LH sa većim procentom moguće konverzije i rizikom oštećenja bilijarnih puteva. Rana dijagnoza i operacija smanjuju pojavu komplikacija udruženih sa AH [15]. U izveštajima mnogih autora LH je izvodljiva u tretmanu AH sa stopom konverzije 0,5-28% [11,13, 14]. U našem istraživanju stopa konverzije bila je 7,7%. Morbiditet i mortalitet udruženi sa AH su relativno visoki i izgleda da su uslovljeni prisustvom udruženih akutnih i hroničnih oboljenja u vreme postavljanja dijagnoze. U brojnim izveštajima operativni mortalitet kod AH je 0-0,9% [16-18]. Ludwig i saradnici su objavili smrtnost od 9% kod 985 operisanih bolesnika [16]. U našoj studiji nije bilo smrtnih ishoda. Prisustvo inflamacije, edema, fibroze, nekroze sa gangrenom, prekomerne gojaznosti čine poteškoće u disekciji Kalotovog trougla, i žučne kese iz njene lože, posebno kada su prisutne omentalne adhezije. Aspiraciona punkcija žučne kese mora biti urađena radi dekompresije edematozne žučne kese zadržavajući zida kako bi omogućili plasiranje graspera i

imali što bolju vizuelizaciju Kalotovog trougla, smanjujući mogućnost povrede biliovaskularnih elemenata [17–22]. Operativne poteškoće su bile prisutne kod 56 (71,8%) bolesnika. Priraslice žučne kese sa omentumom i okolnim organima bile su zastupljene kod 68 (87,2%) bolesnika, punktirali smo 56 (71,8%) žučnih kesa. Navedeni podaci su u korelaciji sa brojnim publikovanim studijama [17–19]. Povrede žučnih vodova su češće kod LH u odnosu na otvorenu proceduru sa učestalošću 0,3–0,6% [17–22]. Colonval iznosi podatak od 0,4% lezija žučnih vodova [23]. Međutim, Zucker i saradnici u seriji od 720 operisanih bolesnika nisu imali povrede žučnih vodova [24]. U našem istraživanju imali smo jednu leziju duktusa holedohusa (1,3%) kod bolesnika sa empijemom žučne kese i Mirizijevim sindromom. Nakon konverzije lezija je zbrinuta *Roux en Y* holedohojejunostomijom. Krvarenje je najčešća i potencijalno fatalna komplikacija LH koja može biti prevenirana iskustvom hirurga. Prema podacima iz literature u 0,5% slučajeva krvarenje je razlog konverzije u otvorenu proceduru [25–27]. U našoj seriji je bilo zastupljeno krvarenje iz lože kod 9 (11,5%) bolesnika i zbrinuto je dijatermijom. Perforacije žučne kese i rasipanje kamenaca u trbušnu duplju su prisutne kod 58% bolesnika [27]. U našoj seriji perforaciju žučne kese smo imali kod 15 (19,2%), a rasute kamence kod 12 (15,4%) bolesnika. Svi kamenci su odstranjeni iz trbušne duplje sa izdašnom lavažom fiziološkim rastvorom. Prosečna dužina trajanja lavaže trbušne duplje iznosila je 9,2±5,2 min. Imali smo jednu (1,3%) incizionalnu herniju na mestu plasiranog radnog desetomilimetarskog supksifoidnog porta. Otkar i Asaglu u prospektivnoj studiji od 1 518 bolesnika iznose podatak od 0,6%. Stopa ukupnih postoperativnih komplikacija je bila 14,1% i slična je podacima iz literature [18,25,27].

U brojnim studijama, incidencija curenja žuči nakon LH je između 0,2–2% i može biti uzrok formira-

nja intraabdominalnih kolekcija, bilijarnog peritonitisa [28]. Najčešći razlog je skidanje klipsa sa cističnog bataljka, povreda duktusa hepaticusa komunisa ili malih akcesornih *Lushka*-žučnih puteva u loži žučne kese. Dijagnoza i operativni tretman curenja žuči iz aberantnih žučnih puteva mora biti odložena [29], kod difuznog bilijarnog peritonitisa je otvorena hirurgija neophodna i neodložna [30]. U našoj studiji učestalost curenja žuči bila je 1,3% sa dnevnom eksteriorizacijom 50–100 ccm/24 h. Tri (3,8%) bolesnika su imala krvarenje iz trbušne duplje ≥ 100 ccm/24 h a 1 (1,3%) suphepatičnu intraperitonealnu kolekciju. Rezultati se slični podacima iz publikovane literature [31,32]. Komplikacije su rešene konzervativnim tretmanom.

Brojne kliničke studije iznose podatke o boljim kliničkim rezultatima i bržem povratku svakodnevnim aktivnostima kao značajnim prednostima LH u odnosu na otvorenu proceduru [33]. U našoj studiji prosečna dužina postoperativne hospitalizacije bila je 2,5 dana i ne razlikuje se od rezultata iznetim u drugim brojnim studijama [7,13,14,32].

Zaključak

Laparoskopska holecistektomija je efikasna procedura zaiskusne hirurge u tretmanu akutnog holecistitisa jer smanjuje dužinu hospitalizacije, postoperativne komplikacije i troškove lečenja. Konverzija u otvorenu proceduru kod teških akutnih holecistitisa sa znacima jake inflamacije i nejasne anatomije je racionalan stav hirurga koji smanjuje mogućnost operativnih lezija i nastanka postoperativnih težih komplikacija. Poznavanje preoperativnih faktora rizika i dobra preoperativna selekcija bolesnika sa akutnim holecistitisom ovu proceduru čini sigurnom i korisnom u tretmanu akutnih holecistitisa sa prihvatljivom stopom morbiditeta i konverzija.

Literatura

1. Cushieri A, Dubois F, Mouiel J, et al. The European experience with laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1991;161:385-7.
2. The Southern Surgeons Club. A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies. *N Eng J Med* 1991;324:1073-8.
3. Navez B, Mutter D, Russier Y, et al. Safety of laparoscopic approach for acute cholecystitis: retrospective study of 690 cases. *World J Surg* 2001;25:1352-6.
4. Soper NJ, Stockmann PT, Dunnegan DL, Ashley SW. Laparoscopic cholecystectomy: the new gold standard? *Arch Surg* 1992;127:917-23.
5. Hannan EL, Imperato PJ, Nenner RP, Satarr H. Laparoscopic and open cholecystectomy in New York state: mortality, complications and choice of procedure. *Surgery* 1999;125:223-31.
6. Schirmer BD, Edge SB, Dix J, Hyser MJ, Hanks JB, Jones RS. Laparoscopic cholecystectomy: treatment of choice for symptomatic cholelithiasis. *Ann Surg* 1991;213:665-7.
7. Wilson RG, Macintyre IMC, Nixon SJ, Saunders JH, Varma JS, King PM. Laparoscopic cholecystectomy as a safe and effective treatment for severe acute cholecystitis. *BMJ* 1992;305:394-6.
8. Shikista S, Noguchi Y, Fukui T. Early versus delayed cholecystectomy for acute cholecystitis: a meta-analysis of randomized controlled trial. *Surg Today* 2005;35:553-60.
9. Serralta AS, Beno JL, Planells MR, et al. Prospective evaluation of emergency versus delayed laparoscopic cholecystectomy for early cholecystitis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2003;13:71-5.
10. Garber SM, Korman J, Cosgrave JM, Cohen JR. Early laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Surg Endosc* 1997;11:347-50.
11. Capizzi FD, Fogli L, Brulatti M et al. Conversion rate in laparoscopic cholecystectomy: evolution from 1993 and current state. *J Laproendosc Adv Surg Tech A* 2003;13:89-91.
12. Frierson HF. Gall bladder and extrahepatic tree In; Sternberg SS ed. *Histology for pathologist*. New York; Raven Press; 1992. p. 639-45.

13. Franklin ME, Vancaillie TG, Daniel C. Is laparoscopic cholecystectomy applicable to patients with acute cholecystitis? *J Laproendosc Surg* 1992;2:159-63.
14. Eldar S, Sabo E, Nash E, Abrahamson J, Matter I. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: prospective trial. *World J Surg* 1997;21:540-5.
15. Miličević M. Acute cholecystitis. *Acta Chir Yugosl* 2003;50(4):27-30.
16. Ludwig K, Lorenz D, Koeckerling F. Surgical strategies in the laparoscopic therapy of cholelithiasis and CBD stones. *Aust N Z J Surg* 2002;72(8):547-52.
17. Nair R, Dunn D, Fowler S, Mc Cloy. Progress with cholecystectomy: improving results in England and Wales. *Br J Surg* 1997;84:1396-8.
18. Z'graggen K, Wehrli H, Metzger A, Buechler M, Frei E, Klaiber C. Complications of laparoscopic cholecystectomy in Switzerland. A prospective 3-year study of 10,174 patients. *Surg Endosc* 1998;12:1303-10.
19. Carbonell AM, Lincourt AE, Kercher KW, Matthews BD, Cobb WS, Sing RF et al. Do patient or hospital demographics predict cholecystectomy outcomes? A nationwide study of 93,578 patients. *Surg Endosc* 2005;19:767-73.(ab).
20. Dolan JP, Diggs BS, Sheppard BC, Hunter JG. Ten-year trend in the national volume of bile duct injuries requiring operative repair. *Surg Endosc* 2005;19:967-73.(ab).
21. Gentileschi P, Di Paola M, Catarci M, Santoro E, Montemurro L, Carlini M et al. Bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy: a 1994-2001 audit on 13,718 operations in the area of Rome. *Surg Endosc* 2004;18:232-6.
22. Way LW, Stewart L, Gantert W, Liu K, Lee CM, Whang K, et al. Causes and prevention of laparoscopic bile duct injuries: analysis of 252 cases from human factors and cognitive psychological perspective. *Ann Surg* 2003;237:460-9.
23. Colonval P, Navez B, Camber E, et al. Is laparoscopic cholecystectomy reliable and effective in acute cholecystitis? Results of a prospective study of 221 pathologically documented cases. *Ann Chir* 1997;51:689-96.
24. Zucker KA, Flowers JL, Bailey RW, et al. Laparoscopic management of acute cholecystitis. *Am J Surg* 1993;165(4):508-14.
25. Deziel DJ. Complications of cholecystectomy. *Surg Clin North Am* 1994;74:809-23.
26. Larson GM, Vitale GC, Casey J, et al. Multipractice analysis of laparoscopic cholecystectomy in 1983 patients. *Am J Surg* 1992;163:221-6.
27. Bender JS, Zenilman MF. Immediate laparoscopic cholecystectomy as a definitive therapy in acute cholecystitis. *Surg Endosc* 1995;9:1081-4.
28. Ralph-Edwards T, Himal HS. Bile leak after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1992;6:33-5.
29. Suhocki PV, Meyers WC. Injury to aberrant bile ducts during cholecystectomy: a common cause of diagnostic error and treatment delay. *Am J Roentgenol* 1999;172:955-9.
30. Braghetto I, Bastias J, Csendes A, Debandi A. Intraoperative bile collections after laparoscopic cholecystectomy: causes, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Surg Endosc* 2000;14:1037-41.
31. Lee VS, Chari RS, Cucchiario G, Mezers WC. Complications of laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1993;165:527-32.
32. Johansson M, Thune A, Blomqvist A, Nelvin L, Lundell L. Management of acute cholecystitis in the laparoscopic era: results of a prospective randomized clinical trial. *J Gastrointest Surg* 2003;7:642-5.
33. Begić L, Glavić Z, Simleša D, Rukavina A, Gverić D, Sabalić S. Comparison of open and laparoscopic cholecystectomy in the treatment of acute cholecystitis. *Lijec Vjesn* 2004;126(5-6):137-40.

Summary

Introduction

Laparoscopic cholecystectomy is a method of choice for surgical treatment of diseases of gallbladder. Although most surgeons today use laparoscopic cholecystectomy in treatment of severe acute cholecystitis, most surgeons still consider acute cholecystitis a relevant contraindication for laparoscopic cholecystectomy because of "confused" anatomy and "severe" pathology. Aim of the study was to analyze laparoscopic cholecystectomy outcomes in treatment of acute cholecystitis.

Material and methods

A prospective analysis included 78 patients operated for acute calculose cholecystitis from Jan 2007 to Dec 2008. We analyzed clinical characteristics of the course of disease, associated diseases, duration of operation, operative and postoperative complications, reasons for conversion into open cholecystectomy.

Results

The study indicated a low percentage of operative and postoperative complications, short stay in hospital, quick recovery and

saving in treatment. The length of preoperative and postoperative hospitalization was 1.4 ± 0.5 days and 2.5 ± 1.6 days, respectively. 25 (32%) patients were operated within 72 hours from the onset of symptoms, some operative difficulties were present in 56 (71%) patients, light identification of artery and ductus cysticus in 30 (38.5%) patients, intraoperative lesion of ductus choledochus in 1 (1.3%); in 6 (7.7%) patients conversion into open cholecystectomy was done, the average duration of laparoscopic cholecystectomy was 58.1 ± 26.2 min. There were no lethal outcomes.

Conclusion

Laparoscopic cholecystectomy is an efficient and reliable operative procedure in treatment of acute cholecystitis. It is much easier to select patients for laparoscopic cholecystectomy when preoperative risk factors predicting difficulties during the operation are known. An early conversion into open cholecystectomy is a rational choice of any surgeon when anatomy is not clear and in cases of advanced inflammatory process in order to decrease operative and postoperative morbidity.

Key words: Cholecystectomy, Laparoscopic; Cholecystitis, Acute; Cholelithiasis; Treatment Outcome; Risk Factors; Postoperative Complications

Rad je primljen 23. I 2009.

Prihvaćen za štampu 7. IV 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:5-6:404-408.

Klinički centar Kragujevac
 Klinika za pedijatriju¹
 Medicinski fakultet Kragujevac²
 Klinički centar Kragujevac
 Centar za plućne bolesti³

Stručni članak
Professional article
 UDK 616.248-085-06-053.2:572.512.087
 DOI: 10.2298/MPNS1006409K

INDEKS TELESNE MASE DECE SA ASTMOM PRE I POSLE JEDNOGODIŠNJE PRIMENE INHALATORNIH GLIKOKORTIKOSTEROIDA

*BODY MASS INDEX IN ASTHMATIC CHILDREN BEFORE AND AFTER ONE YEAR INHALED
 GLUCOCORTICOSTEROIDS THERAPY BMI*

Gordana KOSTIĆ¹, Nevenka ILIĆ², Marina PETROVIĆ³, Slavica MARKOVIĆ¹,
 Biljana VULETIĆ i Zoran IGRUTINOVIĆ¹

Sažetak – Astma je najčešća hronična bolest dece, sa tendencijom porasta obolevanja. S obzirom na kontroverzne podatke o gojaznosti astmatične dece i eventualnog uticaja inhalatornih glikokortikosteroida na rast dece, cilj našeg istraživanja bio je da utvrdimo stanje uhranjenosti dece sa astmom na početku terapije i da istražimo uticaj kontinuirane primene inhalatornih glikokortikosteroida u toku godinu dana na rast i indeks telesne mase. U istraživanje je uključeno 100 dece, uzrasta 7 do 18 godina (uzrasne grupe: 7-10, 11-14 i 15-18 godina), sa delimično kontrolisanom i nekontrolisanom astmom, koja su u toku godinu dana kontinuirano dobijala inhalatorne glikokortikosteroide. Deca sa indeksom telesne mase $<p10$ po polu i uzrastu, smatrana su pothranjenom, sa $p10-84$ normalno uhranjenom, sa $p85-97$ prekomerno uhranjenom i sa indeksom telesne mase $>p97$ gojaznom. Najveći procenat dece sa astmom je normalno uhranjen (70%), pothranjenih je 10% (više dečaka $n=8/60$, 13,3% u odnosu na devojčice $n=2/40$, 5%), a prekomerno uhranjenih i gojaznih bilo je 18%. Analiza posle godinu dana kontinuirane primene inhalatornih glikokortikosteroida pokazala je da je veći broj dece normalno uhranjen (80%), 7% je bilo pothranjenih i 13% prekomerno uhranjenih i gojaznih. Monovarijabilnom analizom varijanse sa ponavljanim merenjima pokazano je da postoji statistički signifikantna promena u visini dece u svim uzrasnim grupama posle godinu dana primene inhalatornih glikokortikosteroida ($p=0,000$), izuzev devojčica uzrasta 15-18 godina ($p>0,05$). Većina dece sa astmom ima normalan indeks telesne mase i inhalatorni glikokortikosteroidi sa sigurnošću se mogu primenjivati kod dece sa astmom.

Cljučne reči: Indeks telesne mase; Dete; Astma; Glikokortikoidi; Inhalatorna primena

Uvod

Astma je najčešće hronično oboljenje kod dece sa tendencijom sve većeg porasta. Iako su epidemiološka ispitivanja dečje astme posebno otežana, dokumentovano je da su mortalitet i morbiditet od astme u stalnom porastu, naročito u poslednjih 20 godina [1]. U razvijenim zemljama gojaznost je dobila razmere epidemije, a sa paralelnim porastom incidencije astme pojavili su se radovi koji ukazuju na moguću udruženost ove dve bolesti [2]. Ipak podaci iz literature su kontroverzni zbog neusaglašenih kriterijuma gojaznosti, tj. percentilnih vrednosti indeksa telesne mase (BMI), malih studijskih grupa, različitih definicija težine astme i parametara poboljšanja, kao i generalizacije ispitivane populacije pacijenata.

U ispitivanjima stanja uhranjenosti i učestalosti obolevanja od astme u dečjem uzrastu američki autori navode povećano obolevanje od astme dece prekomerne telesne mase oba pola, ali i značajni procenat astme kod pothranjenih dečaka [3]. Drugi autori ukazuju da su deca obolela od astme normalno uhranjena i imaju normalnu stopu rasta [4]. Ipak, stanje uhranjenosti, naročito gojaznost, utiče na zdravstveno stanje dece sa astmom. Gojazna deca sa astmom imaju teže oblike astme, veći broj hospitalizacija i duže vreme lečenja akutnih egzacerbacija u odnosu na decu normalne uhranjenosti [5]. Postoje mnoga

pitanja na koja treba dati odgovor zašto je to tako. Po nekim autorima, inflamacija, imunološki, genetski i mehanički mehanizmi povezuju astmu i gojaznost, a po drugima astma kod gojaznih predstavlja poseban fenotip astme [6].

Savremeni terapijski koncept za astmu podrazumeva stalno lečenje hroničnog, perzistentnog zapaljenja i prevenciju akutnih pogoršanja bolesti. Inhalatorni glikokortikosteroide (ICS) su antiinflamatorni lekovi koji ublažavaju simptome astme kako kod odraslih, tako i kod dece, putem smanjenja inflamacije u disajnim putevima, smanjenja sekrecije sluzi i smanjenja bronhijalne hiperreaktivnosti (BHR) uz istovremeno obnavljanje integriteta disajnih puteva [7]. Idealni ICS bi trebalo da imaju što duže vreme boravka u plućima, visoku *intrinsic* aktivnost, nisku oralnu bioraspoloživost i visoki sistemski klirens. Postoji veliki broj radova koji dokazuju i antiinflamatorno dejstvo laserske svetlosti i pozitivan efekat kombinovane primene klasične medikamentne i laserske terapije na plućne funkcije kod dece sa astmom [8].

Glikokortikosteroide su potentni inhibitori svih komponenti odgovornih za rast: sekrecija i dejstvo hormona rasta, insulinu sličnog faktora rasta, sinteza kolagena i produkcija androgenih hormona, što je i razlog najvećeg straha od mogućeg negativnog dejstva ICS na dečji rast. Brojne studije su došle do zaključka da ovi lekovi mogu dovesti do privremenog

Skraćenice

BMI	– body mass index (indeks telesne mase)
ICS	– inhalatorni glikokortikosteroidi
BHR	– bronchial hyperresponsibility (hiperreakibilno bronhijalno stablo)
BDP	– Beclomethason-dipropionate
FP	– Fluticasone-propionate
BUD	– Budesonide
TV	– telesna visina
TM	– telesna masa

zaostatka u rastu kod dece, ali da ne utiču na konačnu visinu u adultnom dobu [9].

S obzirom na kontroverzne podatke o stanju uhranjenosti astmatične dece i eventualnom uticaju inhalatornih glikokortikosteroida na rast dece u prepubertetskom i pubertetskom periodu, cilj ovog rada bio je da procenimo stanje uhranjenosti dece na početku terapije i ispitamo uticaj kontinuirane primene ICS u toku jedne godine na rast i stepen uhranjenosti dece sa astmom.

Materijal i metode

Ispitivanjem je obuhvaćeno 100 dece uzrasta 7 do 18 godina, sa dijagnozom delimično kontrolisane i nekontrolisane alergijske astme, koja su u toku jedne godine kontinuirano dobijala inhalatorne kortikosteroide sa ciljem prevencije astmatičnih napada, na Klinici za pedijatriju, Kliničkog centra u Kragujevcu u periodu od 2004. do 2006. godine. Prevencija je sprovedena sledećim ICS: *Beclomethasone-dipropionate* (BDP); *Fluticasone-propionate* (FP) i *Budesonide* (BUD) u srednjim i visokim terapijskim dozama [10]. Procena stanja uhranjenosti vršena je na početku terapije i posle 12 meseci. Telesna visina (TV) merena je antropometrom sa postoljem (Harpenden), a telesna masa (TM) digitalnom decimalnom vagom. BMI je izračunavan po formuli TM/TV^2 (kg/m^2), a vrednosti su upoređivane sa tabelama Tanner-Whitehouse [11]. Decu sa $BMI < p10$ po uzrastu i polu, smatrali smo pothranjenom, normalno uhranjenom decu sa $p10-84$, prekomerno uhranjenom decu sa $p85-97$ i gojaznom decom sa $BMI > p97$. Pacijenti su podeljeni u grupe prema polu i uzrastu (7-10, 11-14 i 15-18 god). Iz studije su isključena deca sa astmom koja su tri meseca pre početka studije uzimala inhalatorne glikokortikosteroide i deca kod kojih je prekidana kontinuirana terapija ICS u toku trajanja studije.

Kvantitativne varijable opisane su kao srednja vrednost i standardna devijacija ili medijana i procenti. Upoređivanje između grupa vršeno je korišćenjem t-testa i χ^2 testa, a upoređivanje ponovljenih merenja vršeno je jednofaktorskom ili dvofaktorskom analizom varijanse. Nivo signifikantnosti bio je 5%.

Rezultati

U grupi ispitivane dece (n=100) bilo je 60 dečaka i 40 devojčica. Nekompatibilnu astmu imalo je 24 dece, a delimično kontrolisanu 76 dece.

Na početku studije, analiza stepena uhranjenosti pokazala je da je pothranjene dece bilo 10% (dečaka

13,3%; devojčica 5%), normalno uhranjene dece 70% (dečaka 68,34%; devojčica 72,5%), prekomerno uhranjene dece 18% (dečaka 15%; devojčica 22,5%) i gojazne dece 2% (dečaka 3,3%; devojčica 0%) (Tabela 1).

Tabela 1. Stanje uhranjenosti dece sa astmom pre i posle kontinuirane terapije ICS u toku jedne godine po polu.

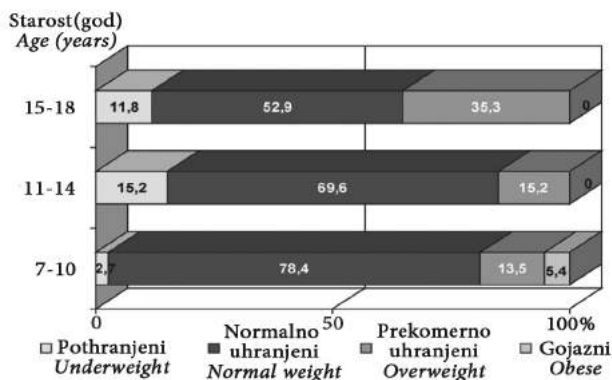
Table 1. Nourishment status of asthmatic children before and after 1-year ICS therapy by gender

Stanje uhranjenosti Nourishment status	Pre terapije Before therapy			Posle primene ICS After therapy		
	Ukupno Total	Dečaci Boys	Devojčice Girls	Ukupno Total	Dečaci Boys	Devojčice Girls
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Pothranjeni Underweight	10 (10)	8 (13,33)	2 (5)	7 (7)	4 (6,67)	3 (7,50)
Normalno Normal weight	70 (70)	41 (68,34)	29 (72,5)	80 (80)	49 (81,67)	31 (77,50)
Dobro uhranjeni Overweight	18 (18)	9 (15)	9 (22,5)	13 (13)	7 (11,67)	6 (15)
Gojazni/Obese	2 (2)	2 (3,34)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ukupno Total	100 (100%)	60 (100%)	40 (100%)	100 (100%)	60 (100%)	40 (100%)

U grupi od 7 do 10 godina bilo je pothranjene dece (2,7%), normalno uhranjenih (78,4%), prekomerno uhranjenih (13,5%) i gojaznih (5,4%).

U grupi dece od 11 do 14 godina bilo je pothranjenih (15,2%), normalno uhranjenih (69,6%), prekomerno uhranjenih (15,2%), dok gojaznih nije bilo.

U grupi dece od 15 do 18 godina bilo je: pothranjenih (11,8%), normalno uhranjenih (52,9%), prekomerno uhranjenih (35,3%) i nije bilo gojaznih (Grafikon 1).



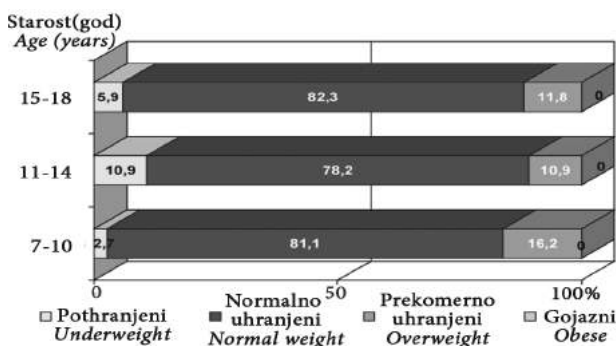
Grafikon 1. Stanje uhranjenosti dece sa astmom pre terapije sa ICS po uzrastnim grupama

Graph. 1. Nourishment status of asthmatic children before ICS therapy by age groups

Posle godinu dana kontinuirane primene ICS, stanje uhranjenosti ispitivane dece bilo je: Pothranjenih 7% (dečaka 6,67%; devojčica 7,5%), normalno uhranjenih 80% (dečaka 81,7%; devojčica 77,5%), prekomerno uhranjenih 13% (dečaka 11,7%; devojčica 15%) i nije bilo nijednog gojaznog deteta (Tabela 1).

Iako je broj dece koja su normalno uhranjena porastao posle godinu dana, a broj dece koja su odstupala od normalne uhranjenosti se smanjio, ipak χ^2 testom nije pokazana statistički značajna razlika u stanju uhranjenosti dece sa astmom pre i posle godinu dana primene ICS ($p>0,05$).

Raspodela stanja uhranjenosti među decom sa astmom, po uzrasnim grupama, nakon godinu dana primene ICS bila je sledeća: u grupi od 7 do 10 godina bilo je pothranjene dece (2,7%), normalno uhranjenih (81,1%), prekomerno uhranjenih (16,2%) i gojaznih nije bilo u ovoj grupi; u grupi dece 11 do 14 godina bilo je pothranjenih (10,9%), normalno uhranjenih (78,2%), prekomerno uhranjenih (10,9%) i gojaznih nije bilo; u grupi dece od 15 do 18 godina bilo je pothranjenih (5,9%), normalno uhranjenih (82,3%), prekomerno uhranjenih (11,8%) i gojaznih nije bilo u ovoj grupi.



Grafikon 2. Stanje uhranjenosti dece sa astmom nakon jednogodišnje kontinuirane terapije sa ICS po uzrasnim grupama
Graph. 2. Nourishment status of asthmatic children after 1-year ICS therapy by age groups

Telesna visina dece obolele od astme po uzrasnim grupama i polu, pre i posle godinu dana kontinuirane terapije ICS prikazana je u **Tabeli 2**. Jednofaktorskom analizom varijanse sa ponovljenim merenjima pokazana je statistički značajna razlika u telesnoj visini dece u svim uzrasnim grupama posle godinu dana primene kontinuirane terapije ICS ($p=0,000$), osim kod devojčica uzrasta 15–18 godina kod kojih nije postojala statistički značajna razlika u telesnoj visini pre i posle terapije ($p>0,05$).

Tabela 2. Srednja telesna visina dece sa astmom pre i posle kontinuirane terapije ICS u toku jedne godine po uzrasnim grupama i polu
Table 2. Mean body height of asthmatic children before and after ICS therapy by age groups and gender

Uzrasne grupe / Age group	TV (cm) pre terapije / BH(cm) before ICS therapy			TV (cm) posle primene ICS / BH(cm) after ICS therapy		
	Ukupno / Total	Dečaci / Boys	Devojčice / Girls	Ukupno / Total	Dečaci / Boys	Devojčice / Girls
7–10 god/yr	133,2	131,1±6,7	135,3±8,0	138,5	137,2±6,6	142±8,7
11–14 god/yr	154,45	157,2±8,6	151,7±9,3	161,1	163,9±9,1	158,2±8,1
15–18 god/yr	169,8	173,0±7,2	166,7±3,8	171,7	175,9±5,9	167,5±3,7
Prosečna vrednost / Mean value	152,5	153,8±17,2	151,2±14,2	157,1	159±16,1	155,9±12,7

Diskusija

U ovoj studiji deca sa dijagnozom astme su u najvećem procentu bila normalno uhranjena (70%), zatim prekomerno uhranjena (18%), dok je zastupljenost pothranjene (10%) i gojazne dece (2%) bila manja. Prema velikoj studiji stanja uhranjenosti 4131 deteta uzrasta od 6 do 16 godina u regionu Centralne Srbije u periodu 1996/1997. godine procenat pothranjene dece iznosio je 18%, normalno uhranjene 60%, prekomerno uhranjene 12% i gojazne 11% [12]. Razlike u stanju uhranjenosti tumačimo činjenicom da se navedena klinička studija izvodila u vreme dugogodišnjih sankcija prema našoj zemlji. Deca u ovoj ispitivanoj grupi su u 78% imala dobre i odlične socioekonomske uslove, te smo imali manje pothranjene dece u odnosu na opštu populaciju.

U ovoj studiji je bilo 2,7 puta više pothranjenih dečaka sa astmom u odnosu na devojčice. Američki autori ukazuju na povećan procenat astme kod pothranjenih dečaka crnaca ili španske nacionalnosti [3].

Postoji veliki broj kontroverznih studija o uticaju gojaznosti na pojavu astme. Neke od tih studija ukazuju da astma i gojaznost dele zajedničke faktore rizika [13], da je gojaznost faktor rizika za nastanak astme [14], da smanjena fizička aktivnost i ostanak u kući povećavaju izloženost kućnim alergenima [15], kao i da je gojaznost udružena sa smanjenjem kalibra disajnih puteva usled restrikcije disajnih puteva uzrokovane depozicijom masti [16]. Portugalski autori ukazuju da je prevalencija prekomerno uhranjene i gojazne dece uzrasta 5–16 godina bila povećana u grupi dece sa atopijskim bolestima (44,6%), a povezanost gojaznosti i astme bila je veća u odnosu na rinitis i ekcem [17]. Ova studija ne pokazuje povećanu učestalost gojaznosti kod dece sa astmom. McCowen sa saradnicima takođe ukazuje da većina dece sa astmom ima normalnu telesnu masu i visinu [4]. Grčki autori u svojoj studiji na 436 astmatične dece i 710 zdrave dece, takođe ukazuju da nema statistički značajne razlike u telesnoj visini i BMI dece, kao i da kod astmatične dece nema razlike u telesnoj visini i BMI u odnosu na težinu i trajanje njihove bolesti, kao i u odnosu na alergijski status i pridružene druge alergijske bolesti [18]. Reis sa saradnicima u studiji na 231 detetu, takođe nisu našli razliku u BMI između zdravih i dece obolele od astme [19]. Vignolo i saradnici ukazuju da su prekomerna gojaznost i gojaznost zastupljenije u zdravoj populaciji u odnosu na decu obolelu od astme [20].

Rezultati u ovoj studiji ukazuju da se nakon godinu dana primenjene kontinuirane terapije ICS procenat pothranjene, prekomerno uhranjene i gojazne dece smanjio, a posledično povećao procenat normalno uhranjene dece. Smatra se da je povećanje fizičke aktivnosti kod astmatične dece pod ICS značajan faktor u smanjenju telesne mase prekomerno uhranjene i gojazne dece. Naime, primena ICS u terapiji astme dovodi do smanjenja inflamacije i poboljšanja plućne funkcije, kao i da omogućava povećanje fizičke aktivnosti kod dece sa astmom. S druge strane, smanje-

nje telesne mase uvodi dete u blaže oblike astme, s obzirom da veliki broj studija ukazuje da je smanjenje telesne mase udruženo sa poboljšanjem fizioloških i kliničkih parametara astme [21]. U ukupnom procentu došlo je do smanjenja procenta pothranjene dece sa 10% na 7%, ali je kod dečaka ta razlika veća (sa 13,3% na 6,67%). Takođe je primećeno da su dečaci uzrasta 11-14 godina sa nekontrolisanom astmom bili normalne uhranjenosti, ali se njihov BMI u 100% nalazio na percentilnoj krivi p10-p25. Posle godinu dana terapije sa ICS ova deca su dobila u telesnoj masi i njihov BMI bio je u grupama p25 do p75. Smanjenje procenta pothranjene dece tumači se činjenicom da je primena ICS dovela do bolje kontrole simptoma astme (smanjenje kašlja, noćnih napada, broja hospitalizacija), a time i do poboljšanja kvaliteta života, što je rezultovalo pojačanim unosom hrane i poboljšanjem stanja uhranjenosti pothranjene dece.

Neke studije su pokazale da kod dece sa astmom postoji zastoj u rastu [4] koji se tumači tranzitornom pojavom koja je najverovatnije posledica kašnjenja puberteta dok u drugim studijama nije utvrđen poremećaj rasta dece sa astmom [22]. U ovoj studiji nismo utvrdili neželjene efekte ICS na rast dece, s obzirom da su deca linearno rasla prosečno 4,6 cm za godinu dana. Deca u uzrastnoj grupi 7-10 godina porasla su prosečno za 5,3 cm, u uzrastu 11-14 godina 6,6 cm, a u grupi 15-18 godina 2 cm godišnje. Arend i saradnici, ispitivanjem 124 dece sa astmom, uzra-

sta od 3 do 16 godina, nisu uočili negativni uticaj ICS, primenjenih u toku jedne godine, na rast dece [23]. U našem ispitivanju, devojčice uzrasta od 15 do 18 godina nisu statistički značajno porasle, jer se njihov rast u postpubertetskom periodu zaustavlja, odnosno raste se još dve godine nakon pojave menarhe, a menarha se javlja na našem području obično sa 12,7 godina, pa se ova pojava ne može protumačiti neželjenim efektom ICS. Inhalirani kortikosteroidi predstavljaju glavnu profilaktičku terapiju astme. Preporučene doze inhaliranih kortikosteroida mogu biti primenjene kod dece sa astmom u toku niza godina sa minimalnim rizikom od ispoljavanja klinički značajnih neželjenih efekata na rast dece [24].

Zaključak

Deca sa delimično kontrolisanom i nekontrolisanom astmom, u najvećem su procentu normalno uhranjena. Kontinuirana primena inhalatornih glikokortikosteroida u toku jedne godine nije statistički značajno uticala na stanje uhranjenosti dece sa astmom po polu i uzrastu, iako se procenat normalno uhranjene dece povećao. U toku jednogodišnje primene inhalatornih glikokortikosteroida u svim grupacijama, osim kod devojčica uzrasta 15-18 godina, nađen je statistički značajan porast u telesnoj visini. Inhalatorni glikokortikosteroidi su visoko efikasni i sigurni lekovi u terapiji nekontrolisane astme kod dece.

Literatura

1. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema. *Lancet* 1998;351:1225-32.
2. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(2):112-9.
3. Kwon HL, Ortiz B, Swamer R, Shoemaker K, Jean-Louis B, Northridge ME, et al. Childhood asthma and extreme values of body mass index: the Harlem Children's Zone Asthma Initiative. *J Urban Health* 2006;83(3):421-33.
4. McCowan C, Neville RG, Thomas GE, Clark RA, Ricketts IW, Cairns AY, et al. Effect of asthma and its treatment on growth: four year follow up of cohort of children from general practices in Tayside, Scotland. *BMJ* 1998;316(7132):668-72.
5. Carroll CL, Stoltz P, Raykov N, Smith SR, Zucker AR. Childhood overweight increases hospital admission rates for asthma. *Pediatrics* 2007;120(4):734-40.
6. Beuther, DA. Recent insight into obesity and asthma. *Curr Opin Pulmon Medic* 2010;16(1):64-70.
7. O'Burne PM, Cuddy L, Taylor DW, Birch S, Morris J, Syrotiuk J. The clinical efficacy and cost benefit of inhaled corticosteroid as therapy in patients with mild asthma in primary care practice. *Can Res J* 1996;3:169-75.
8. Nedeljković M, Ljuština-Pribić R, Savić K. Laserska akupunktura akutne opstrukcije kod dece sa astmom-novi pristup. *Med Pregl* 2008;61(3-4):123-30.
9. Leone FT, Fish JE, Szeffler SJ, West SL. Corticosteroid use: systematic review of the evidence regarding potential complications of inhaled corticosteroid use in asthma. *Chest* 2003;124:2329-40.
10. Global Initiative for Asthma (GINA). global strategy for asthma management and prevention, 2004. Available from: <http://www.ginaasthma.org>
11. Tanner JM, Whitehouse RH. Atlas of childrens growth normal variation and growth disorders. London: Academic Press; 1992.
12. Marković S. Klinička procena rasta i razvoja školske dece (magistarska teza). Beograd; Medicinski fakultet, 2000.
13. To T, Vydykhan TN, Dell S, Tassoudji M, Harris JK. Is obesity associated with asthma in young children ? *J Pediatr* 2004;144:162-8.
14. Figueiroa-Munoz JL, Chinn S, Rona RJ. Association between obesity and asthma in 4 to 11 year old children in the UK. *Thorax* 2001;56:133-7.
15. Platts-Mills TAE, Blumenthal K, Perzanowsky M, Woodfolk JA. Determinants of clinical allergic disease : the relevance of indoor allergens to the increase in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:S128-33.
16. Von Kries R, Hermann M, Grunert VP, von Mutius E. Is obesity a risk factor for childhood asthma? *Allergy* 2001;56:318-22.
17. Silva MJ, Ribiero MC, Carvalho F, Goncalves Oliviera JM. Atopic disease and body mass index. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007;35:130-5.
18. Moudiou T, Theophilatou D, Priftis K, Papadimitrou A. Growth of asthmatic children before long-term treatment with inhaled corticosteroids . *J Asthma* 2003;40(6):667-71.
19. Reis R, Patricio L, Didenko I, Salgado M, Ferrao A, Tomaz E, et al. Body weight mass and exercise induced respiratory symptoms in children and adolescents. EAACI-ERS Pediatrics joint mee-

ting: abstract book; 2007 October 20-23; Estoril, Portugal. Lisbon: EAACI; 2009.

20. Vignolo M, Silvestri M, Parodi A, Pistorio A, Battistini E, Rossi GA, et al. Relationship between body mass index and asthma characteristics in a group of Italian children and adolescents. *J Asthma*. 2005;42(3):185-9.

21. Hakala K, Stenius-Aarniala B, Sovijarvi A. Effects of weight loss on peak flow variability, airways obstruction, and lung volumes in obese patients with asthma. *Chest* 2000; 118(5):1315-21.

22. Gulliver T, Morton R, Eid N. Inhaled corticosteroids in children with asthma: pharmacologic determinants of safety and efficacy and other clinical considerations. *Pediatr Drugs* 2007;9(3):185-94

23. Arend E, Fischer G, Debiassi M, Schmid H. Inhaled corticosteroid treatment and growth of asthmatic children seen at outpatient clinics. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(3):197-203.

24. Pedersen S. Clinical safety of inhaled corticosteroids for asthma in children: an update of long-term trials. *Drug Saf* 2006;29(7):599-612.

Summary

Introduction

Asthma is the most frequent children's disease, with a tendency of further growth. Bearing in mind controversial data on obesity of asthmatic children and a possible effect of inhaled corticosteroids (ICS) on children's growth, the aim of our study was to determine the body mass index (BMI) in asthmatic children at the beginning of the therapy and to study the effect of the continuous application of ICS on growth and BMI during the period of 1 year.

Material and methods

The study included 100 children aged 7 to 18 diagnosed to have partly controlled and uncontrolled allergic asthma, who were continuously given ICS as a prevention against asthma attacks at Pediatric Clinic of the Clinical Center in Kragujevac for the period of 1 year. Children with BMI < p10 by their age and gender were considered to be underweight, children with p10-84 as

of normal weight, children with p85-97 as overweight and children with BMI >p97 as obese.

Results

The highest percentage of children with asthma was within normal parameters (70%), 10% of the children were underweight (boys: n=8/60, 13.3% vs. girls: n=2/40, 5%), and 18% were overweight/obese. Monovariate analysis of variant with repeated measurements have shown a statistically significant difference in the height of children in all age groups after a year of continuous therapy of ICS (p=0.000), except in girls aged 15-18, who did not show any significant difference in body height after the therapy (p>0.05).

Conclusion

Asthmatic children with partly controlled and uncontrolled asthma have mostly normal BMI and ICS can be safely administered in asthmatic children.

Key words: *Body Mass Index; Child; Asthma; Glucocorticoids; Administration, Inhalation*

Rad je primljen 28. X 2008.

Prihvaćen za štampu 4. I 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:5-6:409-413.

Klinički centar Kragujevac
Ginekološko-akušerska klinika¹
Institut za javno zdravlje Kragujevac²

Stručni članak
Professional article
UDK 616-036.88-053.31:[615.9:632.95.02
DOI: 10.2298/MPNS1006414D

MORBIDITET NOVOROĐENČADI EKSPONIRANIH ORGANOFOSFORNIM PESTICIDIMA

MORBIDITY IN NEWBORNS EXPOSED TO ORGANOPHOSPHORUS PESTICIDES

Momčilo ĐORĐEVIĆ¹, Predrag SAZDANOVIĆ¹, Gordana ĐORĐEVIĆ¹ i Božidar JOVANOVIĆ²

Sažetak – Insekticidi su otrovi kojima uništavamo štetne insekte. Najčešći insekticidi koji se koriste u današnje vreme su organofosforne pesticidi. U ovu grupu jedinjenja svrstavaju se supstancije čiji se mehanizam dejstva zasniva na inhibiciji acetilholinesteraze u nervnim sinapsama čime se proizvodi holinergični sindrom nastao usled nagomilavanja acetilholina nastalog zbog odsustva razgradnje pod uticajem holinesteraze. U kliničkoj slici akutnog trovanja inhibitorima holinesteraza jasno se razlikuju muskarinski i nikotinski efekti. Osnovni cilj istraživanja bio je da utvrdimo uticaj prisustva organofosforne pesticida u krvi i mleku babinjara na morbiditet novorođenčadi. Studijsku grupu činilo je 18 novorođenčadi kod čijih su majki iz krvi i mleka u trećem posleporodajnom danu izolovani organofosforne pesticidi, a kontrolnu grupu 84 novorođenčadi kod čijih majki nisu izolovani organofosforne pesticidi iz krvi i majčinog mleka. Postoji oko tri puta viši morbiditet, koji je najčešće u kombinaciji sa nekim poremećajem centralnog nervnog sistema, čiji je relativni rizik za nastanak osam puta viši kod novorođenčadi koji su eksponirani organofosfornim pesticidima. Oštećenja koja nastaju kod novorođenčadi koja su izložena pesticidima su mutagena, kancerogena i neurotoksična, a pojedini agensi mogu da poremete imuni sistem, što se i ogleda u povećanju morbiditeta, prvenstveno centralnog nervnog sistema. Prisustvo organofosforne pesticida u krvi i mleku babinjare, nepovoljno utiču na novorođenčad. Organofosforne pesticidi pored inhibicije acetilholinesteraze deluju i drugim mehanizmima.

Ključne reči: Morbiditet; Novorođenče; Pesticidi; Insekticidi; Acetilholin; Krv; Mleko; Majka

Uvod

Insekticidi su otrovi kojima uništavamo štetne insekte. Upotrebljavaju se u poljoprivredi, veterini, medicini, domaćinstvu [1,2].

Insekticidi brzo prodiru u lanac prehrane, masti i ulja, gde se dugo zadržavaju. Najbolji kriterijum za ocenu stanja je analiza humanog mleka. Uzorci iz mnogih zemalja trećeg sveta još uvek pokazuju nivoe koji su daleko viši od dopuštenih vrednosti [3–5].

Najčešći insekticidi koji se koriste u današnje vreme su organofosforne pesticidi. U ovu grupu jedinjenja svrstavaju se supstancije čiji se mehanizam dejstva zasniva na inhibiciji acetilholinesteraze (AChE) u nervnim sinapsama čime se proizvodi holinergični sindrom nastao usled nagomilavanja acetilholina nastalog zbog odsustva razgradnje pod uticajem holinesteraze [6,7].

U kliničkoj slici akutnog trovanja inhibitorima holinesteraza jasno se razlikuju muskarinski i nikotinski efekti. Težina i pojava simptoma je direktno dozno i vremenski zavisna.

Kao jedno od prvih dijagnostičkih sredstava koristi se spektrofotometrijsko određivanje aktivnosti acetilholinesteraze i ako je ona smanjena iznad 50%, smatra se da je trovanje blagog stepena; ako je smanjena na 20–40% od fiziološke aktivnosti, smatra se da je trovanje umereno; a ako je aktivnost pala na ispod 20% fiziološke, smatra se da je trovanje teško. Treba imati na umu da i samo fiziološko variranje aktivnosti AChE može da bude značajno (i do 40%), da može da zavisi od pola (aktivnost AChE kod muškaraca je i do 15% veća nego kod žena), genetskog faktora i upotrebe nekih lekova (neki anestetici, antibiotici, karbamati, kardiovaskularni lekovi) [8,9].

Osnovni cilj istraživanja bio je da utvrdimo uticaj prisustva organofosforne pesticida u krvi i mleku babinjara na morbiditet novorođenčadi.

Materijal i metode

Tokom 2006. godine sprovedena je kohortna studija, *Analiza prisustva pesticida u majčinom mleku i telesnim tečnostima*, na Ginekološko-akušerskoj klinici Kliničkog centra Kragujevac u Kragujevcu i Toksikološkoj laboratoriji Vojnomedicinske akademije u Beogradu, koja je bila deo projekta Medicinskog fakulteta u Kragujevcu. Ispitanice su bile sa teritorije Šumadijskog okruga koje su se porodile na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Kragujevac u Kragujevcu, kao i njihova novorođenčad.

Studijsku grupu činilo je 18 novorođenčadi kod čijih su majki iz krvi i mleka u trećem posleporodajnom danu izolovani organofosforne pesticidi, a kontrolnu grupu 84 novorođenčadi kod čijih majki nisu izolovani organofosforne pesticidi iz krvi i majčinog mleka. Pošto se radilo o kohortnoj studiji u razmatranje su uzete sve ispitanice da bi se odredila incidenca prisustva pesticida u ispitivanoj populaciji bez obzira na faktore rizika i načina ekspozicije pesticidima.

U studiju su bile uključene jednodne, donesene trudnoće. Novorođenčad su bila isključivo na ishrani majčinim mlekom, bez dodatka dopunske ishrane ili tečnosti. Obe grupe upoređivane su među sobom po svim relevantnim parametrima.

Grupa pesticida koja je bila predmet ispitivanja analizirala se u krvi i majčinom mleku u trećem posleporodajnom danu. Analizirani su organofosforne pesticidi dimetoat, diazinon i malation, sa limitom detek-

Skraćenice

AChE – acetilholinesteraza

CNS – centralni nervni sistem

cije od 0,1 µg/l i limitom kvantifikacije od 0,33 µg/l. U svim slučajevima gde su detektovani pesticidi u krvi detektovani su i u majčinom mleku.

Kod novorođenčeta su određivani sledeći parametri: prisustvo morbiditeta sa najčešćim oboljenjima tokom prvih dana života, sa posebnim akcentom na oboljenja centralnog nervnog sistema (CNS).

Zaključivanje o validnosti razlika između pojedinih parametara i njihovih verovatnoća utvrđena je primenom odgovarajućih statističkih testova i to *Mann-Whitney U* testa. Za nivo pouzdanosti uzeto je do 5% ili $p < 0,05$.

Rezultati

Tabela 1 predstavlja raspodelu svih oboljenja i normalnog nalaza nakon rođenja, po istraživanim grupama. Vidno je, sa pomenute tabele, da postoji veća učestalost obolevanja odojčadi čije su majke bile nosioci pesticida neposredno posle porođaja, a verovatno i tokom dela trudnoće. U ovoj grupi novorođenčadi, normalan nalaz javlja se u 38,9% slučajeva, za razliku od kontrolne grupe gde je normalan nalaz bio u 67,9% slučajeva. Karakteristično je da su odojčad iz ispitivane grupe najčešće imala kombinaciju više oboljenja i da je u svakoj od njih bio neki od poremećaja CNS.

Tabela 1. Oboljenja novorođenčadi**Table 1.** Diseases in newborns

Dijagnoza/Diagnosis	Ispitivana grupa Study group (N=18)		Kontrolna grupa Control group (N=84)	
	N	%	N	%
Normalan nalaz/Normal finding	7	38,9	57	67,9
Infekcija/Infection	1	5,6	15	17,9
Hiperbilirubinemija Hyperbilirubinemia	2	11,1	6	7,1
Poremećaj CNS/CNS disorder	0	0	3	3,6
Sepsa/Sepsis	1	5,6	0	,0
Kombinovano * Combined *	7	38,9	3	3,6
Ukupno/Total	18	100	84	100

* poremećaj CNS je u svakoj kombinaciji

* CNS disorder is present in any combination

Morbiditet odojčadi, kod čijih su majki detektovani pesticidi u krvi i majčinom mleku, značajno je veći u poređenju sa kontrolnom grupom, gde nije postojala kontaminacija babinjare pesticidom utvrđena analizom krvi i majčinog mleka (*Mann-Whitney U* test, $p=0,001$).

Morbiditet odojčadi, kod čijih su majki detektovani pesticidi u krvi i majčinom mleku, značajno je veći u poređenju sa kontrolnom grupom, gde nije postojala kontaminacija babinjare pesticidom utvrđena analizom krvi i majčinog mleka (*Mann-Whitney U* test, $p=0,001$).

U nastavku analize morbiditeta novorođenčadi primenjena je statistička procerura za procenu relativnog rizika za obolevanje (analiza rizika).

Iz odnosa verovatnoća da se oboljenje pojavi u ispitanjoj, odnosno kontrolnoj grupi, zaključuje se da postoji oko tri puta više šansi da ono bude u grupi odojčadi čije majke imaju detektovane pesticide u krvi i majčinom mleku (OR=3,317; 95% CI=1,158-9,504) (**Tabela 2**).

Tabela 2. Morbiditet novorođenčadi**Table 2.** Morbidity in newborn.

Morbiditet/Morbidity	Ispitivana grupa Study group (N=18)		Kontrolna grupa Control group (N=84)	
	N	%	N	%
Da/Yes	11	61,1	27	32,1
Ne/No	7	38,9	57	67,9
Ukupno/Total	18	100,0	84	100,0

Analiza za procenu rizika primenjena je i po grupama oboljenja, prvenstveno posmatrajući udeo oboljenja CNS, odnosno poremećaja CNS.

Utvrđeno je da od svih oboljenja novorođenčadi kod čijih su majki izolovani pesticidi u krvi i majčinom mleku, najveći rizik postoji za oboljenja koja uključuju neki od poremećaja CNS. Postoji preko osam puta veća šansa da će od svih oboljenja ono biti više zastupljeno kod odojčadi ispitivane grupe (OR=8,273; 95% CI=2,34-29,16) (**Tabela 3**).

Tabela 3. Oboljenja CNS.**Table 3.** CNS diseases

Morbiditet/Morbidity	Ispitivana grupa Study group (N=18)		Kontrolna grupa Control group (N=84)	
	N	%	N	%
Da/Yes	7	38,9	6	7,1
Ne/No	11	61,1	78	92,9
Ukupno/Total	18	100	84	100

Diskusija

Novorođenčad koja su apsorbovala izvesne količine pesticida preko placente i nastavljanjem tog procesa preko majčinog mleka, imaju u prvim danima, sa značajno većom verovatnoćom, pojavu morbiditeta u poređenju sa kontrolnom grupom, gde nije postojala kontaminacija babinjare pesticidom utvrđena analizom krvi i majčinog mleka. U ovoj grupi novorođenčadi, normalan nalaz javlja se u 38,9% slučajeva, za razliku od kontrolne grupe gde je normalan nalaz bio u 67,9% slučajeva. Karakteristično je da su novorođenčad iz ispitivane grupe najčešće imala kombinaciju više oboljenja i da je u svakoj od njih bio neki od poremećaja CNS.

Iz odnosa verovatnoća da se oboljenje pojavi u ispitanjoj, odnosno kontrolnoj grupi, zaključuje se da postoji oko tri puta više šansi da ono bude u grupi novorođenčadi čije majke imaju detektovane pesticide u krvi i majčinom mleku.

Dosadašnja saznanja ukazuju da je uticaj pesticida na ljudsko zdravlje najveći u slučajevima akutno visokog nivoa izloženosti, ali se vrlo malo zna o konsekvencama hronično niskog nivoa izloženosti, koje je od ključnog značaja u procesu dojenja. Oštećenja koja nastaju kod novorođenčadi koja su izložena pesticidima su mutagena, kancerogena i neurotoksična, a pojedini agensi mogu poremetiti imuni sistem – to je ono što je neosporno i to je ono sa čime se ljudstvo mora suočiti kao sa urgentnim zadatkom [10,11].

Ovim istraživanjem je nedvosmisleno potvrđeno da se konsekvence koje nosi toksično delovanje pesticida u organizmu novorođenčeta, ostvareno verovatno transplacentarnim transportom pri kraju trudnoće i evidentno preko majčinog mleka posle rođenja, sa najvećom verovatnoćom, odnose na devijacije u centralnom nervnom sistemu, što su pokazala i druga istraživanja u svetu [12,13].

Smatra se da su mozak i nervni sistem programirani i da postoje brojne tačke u vremenu i poziciji na kojoj pesticidi stupaju u interakciju. Pojedini autori tvrde da pesticidi napadaju neurone u ranoj fazi razvoja mozga i centralnog nervnog sistema. Informacije o neuronskim procesima signaliziraju se preko transmitujućih elemenata nervnog sistema. Oštećenja neurona u ranoj fazi razvoja mogu biti neotkrivena u dužem vremenskom periodu. Pojedini, rani simptomi izloženost toksičnom delovanju, mogu nestati u pojedinim fazama razvoja, da bi se pojavili u kasnijem životu kao različiti neurološki simptomi [14,15].

Pojedini autori iznose tvrdnju da organofosforni pesticidi nisu samo inhibitori holinesteraze, nego da je njihovo štetno delovanje i mnogo kompleksnije. Za vreme pojedinih faza rasta, određeni regioni mozga su osetljivi na interferiranje pesticida sa G-proteinom u adenilil-ciklazi, što je samo korak u narušavanju transkripcije jezgra DNA. Pesticidi suprimiraju sintezu DNA u prozencefalni epitelijum i replikaciju neuralnih ćelija. Autori tvrde da bi serumski proteini mogli imati protektivnu ulogu u aktivnosti antimitoze DNA, ali pošto fetusi i novorođenčad imaju niže koncentracije serumskog proteina nego odrasli, oni postaju mnogo ranjiviji [16,17].

Pored očiglednih strukturalnih defekata, postoje defekti u neurološkom razvoju koji ne mogu biti otkriveni odmah po rođenju, a ponekad ni kasnije u životu. Najčešće je vrlo teško kvantifikovati stvarni neurološki defekt i skoro uvek on je predstavljen u formi individualne funkcionalnosti i ponašanja [18].

Zaključak

Prisustvo organofosfornih pesticida u krvi i mleku babinjare nepovoljno utiču na novorođenčad, izazivajući tri puta viši morbiditet, koji je najčešće u kombinaciji sa nekim poremećajem centralnog nervnog sistema, čiji je relativni rizik za nastanak osam puta viši. Organofosforni pesticidi, pored inhibicije acetilholinesteraze, deluju i drugim mehanizmima.

Literatura

1. Barr DB, Barr JR, Maggio VL, Whitehead RD, Sdowsky MA, Whyatt RM, et al. A multi-analyte method for the quantification of contemporary pesticides in human serum and plasma using high-resolution mass spectrometry. *J Chromatography B* 2002;778:99-111.
2. Williams MK, Barr DB, Camann DE, Carton EJ, Borjas M, Carlton, et al. An intervention to reduce residential insecticide exposure during pregnancy among an inner-city cohort. *Environ Health Perspect* 2005;114(11):1684-9.
3. Kristoforović-Ilić M. Pesticides and the environment. *Med Pregl* 2004;57(11-12):523-35.
4. Perera FP, Jadrychowski W, Rauh V, Whyatt RM. Molecular epidemiologic research on the effects of environmental pollutants on the Fetus. *Environ Health Perspect* 2005;107(Suppl 3):451-60.
5. Smith D. Worldwide trends in DDT levels in human breast milk. *Int J Epidemiol* 1999; 28(2):179-88.
6. Zhao Q, Gadagbui G, Dourson M. Lower birth weight as a critical effect of chlorpyrifos: a comparison of human and animal data. *Regul Toxicol Pharmacol* 2005;42(1):55-63.
7. Ricceri L, Venerosi A, Capone F, Cometa MF, Lorenzini P, Fortuna S, et al. Developmental neurotoxicity of OP pesticides: fetal and neonatal exposure to chlorpyrifos alters sex-specific behaviors at adulthood in mice. 2006;93(1):105-13.
8. Schuh RA, Lein PJ, Beckles RA, Jett DA. Noncholinesterase mechanisms of chlorpyrifos neurotoxicity: altered phosphorylation of Ca²⁺/cAMP response element binding protein in cultured neurons. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002;182:176-85.
9. Vergara P, Fargallo JA, Bandab E, Parejoc D, Lemusa JA, Montijanod MG. Low frequency of anti-acetylcholinesterase pesticide poisoning in lesser and Eurasian kestrels of Spanish grassland and farmland populations. *Biol Conserat* 2008;141:499-505.
10. Meyer A, Seidler FJ, Cousins MM, Slotkin TA. Developmental neurotoxicity elicited by gestational exposure to chlorpyrifos: When is adenylyl cyclase a target? *Environ Health Perspect* 2003;111:1871-6.
11. Dewailly E, Ayotte P, Bruneau S, Gingras S, Belles-Isles M, Roy R. Susceptibility to infections and immune status in Inuit infants exposed to organochlorines. *Environ. Health Perspect.* 2000;108:205-11.
12. Bradman A, Barr DB, Henn BGC, Drumheller T, Curry C, Eskenazi B. Measurement of pesticides and other toxicants in amniotic fluid as a potential biomarker of prenatal exposure: a validation study. *Environ Health Perspect.* 2003;111:1779-82.
13. Rosso SB, Garcia GB, Madariaga MJ, Evangelista de Duffard AM, Duffard RO. 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid in developing rats alters behaviour, myelination and regions brain gangliosides pattern. *Neurotoxicology* 2000;21:155-63.
14. Roy TS, Seidler FJ, Slotkin TA. Morphologic effects of subtoxic neonatal chlorpyrifos exposure in developing rat brain: regionally selective alterations in neurons and glia. *Dev Brain Res.* 2004;148:197-206.
15. Slotkin TA, Seidler FJ, Fumagalli F. Exposure to organophosphates reduces the expression of neurotrophic factors in neonatal rat brain regions: similarities and differences in the effects of chlorpyrifos and diazinon on the fibroblast growth factor. *Environ Health Perspect* 2007;115(6):99-16.
16. Ostrea EM Jr, Morales V, Ngoumgna E, Prescilla R, Tan E, Hernandez E, et al. Prevalence of fetal exposure to environmental toxins as determined by meconium analysis. *Neurotoxicology* 2002;23:329-39.

17. Aldridge JE, Seidler FJ, Slotkin TA. Developmental exposure to chlorpyrifos elicits sex-selective alterations of serotonergic synaptic function in adulthood: critical periods and regional selectivity for effects on the serotonin transporter, receptor subtypes, and cell signaling. *Environ Health Perspect* 2004;112:148-55.

Summary

Introduction

Insecticides are toxins by which we destroy harmful insects. The most frequent insecticides which are used today are organophosphorus pesticides. This group of compounds make substances whose activity mechanism is based on the inhibition of acetylcholinesterase in nerve synapsis, thus producing cholinergic syndrome, resulting from the accumulation of acetylcholine which developed due to the absence of decomposition under the influence of cholinesterase. In the clinical picture of acute toxication by cholinesterase inhibitors there is a clear difference between muscarinic and nicotine effects. The basic aim of the study was to establish the effects of organophosphorus pesticides present in blood and breast milk of mothers on newborns morbidity.

Material and methods

The study group consisted of 18 newborns whose mothers had isolated organophosphorus pesticides in their blood and breast-milk on the third day after delivery, and the control group con-

sisted of 84 newborns whose mothers did not have isolated organophosphorus pesticides in their blood and breastmilk.

Results

Morbidity is three times greater, often in combination with some disorders of the central nervous system, and the relative risk for its appearance is eight times greater in newborns exposed to organophosphorus pesticides.

Discussion

Disorders that appear in newborns exposed to pesticides are mutagenic, cancerogenic and neurotoxic and some agents could disturb the immune system which is reflected in morbidity increase, primarily of the central nervous system.

Conclusion

The presence of organophosphorus pesticides in blood and breast milk has negative effects on newborns. In addition to acetylcholinesterase inhibition, organophosphorus pesticides react by means of other mechanisms as well.

Key words: *Morbidity; Infant, Newborn; Pesticides; Insecticides; Acetylcholine; Blood; Milk; Mothers*

Rad je primljen 13. V 2008.

Prihvaćen za štampu 17. V 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:5-6:414-417.

PRIKAZI SLUČAJEVA CASE REPORTS

Vojnomedicinska akademija, Beograd
Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju

Prikaz slučaja
Case report
UDK 616.71-007.233
DOI: 10.2298/MPNS1006419B

PROGRESIVNI TOK HIPOFOSFATEMIJSKE OSTEOMALACIJE PRAĆENE U PERIODU OD 25 GODINA

PROGRESSIVE COURSE OF HYPOPHOSPHATEMIC OSTEOMALACIA DURING 25-YEAR FOLLOW UP

Jaroslav BOJOVIĆ i Ljiljana PAVLICA

Sažetak – Hipofosfatemijska osteomalacija se definiše kao poremećaj mineralizacije novoformiranog koštanog matriksa (osteoida) kod odraslih osoba kao posledica deficita fosfata. Bolesnica stara 62 godine iz Beograda, razbolela se 1982. godine u 36. godini uz osećaj hroničnog zamora i bola u kostima. Godine 1986. u toku bolničkog lečenja zaključeno je da bolesnica ima hipofosfatemijsku osteomalaciju. Lečenje je započeto vitaminom D, kalcijumom, i miksturom fosfata. Godine 1990. imala je blago kliničko pogoršanje. Godine 1993. dolazi do pojave fraktura vrata obe butne kosti, 2000. do pojave polifraktura, zbog čega je podvrgnuta hiruškom lečenju (osteosinteza). Pri poslednjoj hospitalizaciji, 2008. godine, nisu konstatovane nove pseudofrakturacije niti frakture, mada je i dalje postojao biohemijski profil hipofosfatemijske osteomalacije. Uz korekciju doza trojne terapije otpuštena je na dalje kućno lečenje. Cilj ovog rada bio je da istakne komplikovanost u dijagnostičkom i terapijskom pristupu, težinu dijagnoze i lečenja hipofosfatemijske osteomalacije. U prikazanom slučaju bolesnica je imala progresivan tok bolesti.

Cljučne reči: Osteomalacija; Hipofosfatemija; Žena; Kombinovana terapija; Dijagnoza; Prelom kosti; Bol

Uvod

Osteomalacija je metabolička bolest kostiju koja nastaje zbog poremećene mineralizacije novoformiranog koštanog matriksa (osteoida) kod odraslih osoba [1]. Poremećaj metabolizma vitamina D je najčešći uzrok osteomalacije, a ređe nedostatak fosfata, nedostatak alkalne fosfataze (nasledna hipofosfatazija), dejstvo toksičnih agenasa, hronična bubrežna insuficijencija i poremećaj koštane fibrogeneze [2]. U skladu sa tim izvršena je podela osteomalacije: osteomalacija izazvana deficijencijom vitamina D, hipofosfatemijska osteomalacija, osteomalacija u renalnoj tubulskoj acidozi, hipofosfatazijska i jatrogena osteomalacija [3,4]. Hipofosfatemijska osteomalacija je ređi klinički entitet od osteomalacije uzrokovane deficitom vitamina D. Hipofosfatemija je suprotno hipokalcemiji, retko uzrokovana smanjenim unosom fosfora, već obično prouzrokovana povećanom ekskrecijom fosfora. Uzroci uključuju niz poremećaja fosfatnog transporta u bubrezima. Autozomno dominantan hipofosfatemijski rahitis koji počinje u detinjstvu povezan je sa mutacijom gena koji kodira faktor rasta fibroblasta (FGF-23), koji sa svoje strane deluje kao hormon koji povećava renalnu fosfatnu ekskreciju [5–7]. X vezani hipofosfatemijski rahitis kod odraslih, u vezi je sa mutacijama kojima se inaktivira proizvod PHEX gena (fosfat regulacioni gen). Kod stečene osteomalacije koja je uzrokovana benignim ili malignim mezenhimalnim tumorima, koji luče faktore koji vode do gubit-

ka fosfata, daju fenotip sličan X vezanom hipofosfatemijskom rahitisu [7–9]. Kod poslednja dva entiteta serumski nivo FGF-23 je povećan, ali tačan odnos između tubulske reapsorpcije fosfata FGF-23 i PHEX funkcije nije tačno poznat [8,9]. Povećan klirens fosfata sa posledičnom hipofosfatemijom je markantan laboratorijski poremećaj u hipofosfatemijskoj osteomalaciji vezanoj za X hromozom. Dok hipofosfatemija kod zdravih ljudi stimuliše hidroksilaciju 25-hidroksiholekalciferola [25(OH)D] u 1,25-dihidroksiholekalciferol [1,25(OH)₂D], kod X vezane hipofosfatemije, hidroksilacija izostaje zbog izmenjenog mehanizama prolaza fosfata u tubulima. Tako je nivo 1,25(OH)₂D nesrazmerno nizak u odnosu na veličinu gubitka fosfata. Kod odraslih sa X vezanom hipofosfatemijom često se nalaze pseudofrakturacije, frakture, osteoartritis i entezopatije. Ovakve osobe, imaju normalan nivo serumskog kalcijuma, snižen nivo serumskog fosfora, normalnu vrednost paratiroidnog hormona (PTH) i 25(OH)D vitamina, sniženu tubularnu resorpciju fosfata (TRP) i povišen fosfatni ekskrecioni indeks (PEI). Poremećaj mineralizacije kosti nastaje zbog niskog nivoa fosfata i poremećene funkcije osteoblasta, što je verovatno u vezi sa poremećenim metabolizmom ćelija proksimalnih tubula. Ranije se X vezani oblik hipofosfatemijske osteomalacije lečio visokim dozama vitamina D (od 50 000 do 200 000 i.j./dan) ali je terapijski odgovor retko bio potpun. Po mnogim autorima, dodavanjem anorganskog fosfora u dozi od 2 do 5 g/dan, dobijen je zadovoljavajući terapijski efe-

Skraćenice

FGF-23	– faktor rasta fibroblasta
PHEX gen	– fosft regulacioni gen
PTH	– paratiroidni hormon
TRP	– tubularna resorpcija fosfata
PEI	– fosfatni ekskrecioni index
1,25(OH) ₂ D	– 1,25-dihidroksiholekalciferol
25(OH)D	– 25-hidroksiholekalciferol
ALP	– alkalna fosfataza

kat [6–9]. Tako kombinovan način lečenja osteomalacije, popravljajući mikroskopske periostalne defekte mineralizacije i poboljšava rast. Međutim, i posle izlečenja hipofosfatemijske osteomalacije ostaje poremećeni klirens fosfata sa hipofosfatemijom, pa je zbog toga lečenje doživotno [9–12].

Dijagnoza hipofosfatemijske osteomalacije postavlja se na osnovu anamnestičkih podataka, kliničkog nalaza, karakterističnih biohemijskih poremećaja u krvi i urinu, radiografskih nalaza, scintigrafskih ispitivanja, biopsije kosti i histomorfometrijskih tehnika uz pomoć dvostruko obeleženog tetraciklina [3,9,13,14]. U diferencijalnoj dijagnozi neophodno je isključiti osteoporozu [15].



Slika 1. Obostrane frakture vrata butne kosti
Fig. 1. Bilateral femoral neck fractures

U radu je prikazan slučaj bolesnice sa hipofosfatemijom praćene u periodu od 25 godina kod koje je i pored primenjene terapije, bolest imala progresivan tok.

Prikaz slučaja

Bolesnica od 62 godine iz Beograda primljena je januara 2008. godine zbog kliničke kontrole ranije dijagnostikovane hipofosfatemijske osteomalacije. Njene tegobe bile su otežano kretanje, bolovi u lumbosakralnom delu kičme, kukovima i kolenima.

Bolest je počela 1982. godine, u 36. godini, postepeno, bolovima u kostima, uz osećaj hroničnog zamora. Lečena je simptomatski bez značajnijeg efekta. Zbog progresije tegoba (bol u grudnom košu, duž celog kičmenog stuba, otežan gegajući hod, zamor) hospitalizovana je 1986. godine u referentnoj reumatološkoj ustanovi u Beogradu, gde je posle ispitivanja otpuštena pod dijagnozom *Osteoporosis col.*

vertebralis, Osteomalatio susp. i upućena na dalje ispitivanje u našu kliniku. Tada je isključeno postojanje neoplastičnih, hematoloških, endokrinoloških oboljenja kao i bolesti urogenitalnog i gastrointestinalnog sistema. Na osnovu anamneze, kliničke slike i objektivnog pregleda (bol pri palpaciji rebara i bolovi proksimalne muskulature donjih ekstremiteta, otežan hod), radiološkog nalaza (generalizovana demineralizacija) i laboratorijskih analiza [kalcijum: 2,2 mmol/l, fosfor: 0,45 mmol/l (↓), TRP: 42,5% (↓), PEI: 0,59 (↑), alkalna fosfataza (ALP): 180 U/l (↑)] zaključeno je da bolesnica ima hipofosfatemijku osteomalaciju. Lečenje je započeto vitaminom D u dozi od 30 000 i.j./d kalcijumom, 2 g/dan i miksture fosfata 700 ml/dan (2,1 g/dan fosfora), a kasnije nižim dozama vitamina D (*Rocaltrol* 0,25 µg/d) i kalcijuma (1,5 g/d). Četiri godine kasnije, tokom 1990. godine, zapaža se blago pogoršanje bolesti, ispoljeno pojavom jakih bolova u mišićima, otežanim kretanjem, a u laboratorijskim analizama beleži se hipofosfatemija (nivo kao na početku bolesti) i blago povišene vrednosti alkalne fosfataze uz normalne vrednosti serumskog kalcijuma. Terapija je korigovana, povećanjem doze *Rocaltrola* na 0,5 µg/d i kalcijuma 2 g/d a uz istu dozu fosfora. Godine 1993, dolazi do pojave frakture vrata butne kosti obostrano (**Slika 1**), zbog čega je podvrgnuta hirurškom lečenju i nastavljena terapija povećanim dozama vitamina D (*Rocaltrol* 1 µg/d), kalcijuma (2,5 g/d) i miksture fosfata (800 ml/d).



Slika 2. Fraktura ulne
Fig. 2. Ulnar fracture

Od 1997. do 2000. godine pacijentkinja je bila bez terapije (iz tehničkih razloga) što je uslovlilo pojavu novih fraktura, leve i desne ulne (**Slika 2**), proksimalnog dela desnog femura (**Slika 3**), kao i serijskih fraktura rebara obostrano. Tada, pri hospitalizaciji 2000. godine kreće se uz pomoć štaka, a u laboratorijskim analizama beleži se izrazito niska vrednost fosfora (0,37 mmol/l). Lečenje je nastavljeno povećanjem doze miksture fosfata (2,5 g/d), doze vitamina D (*Alfa D₃* 1,25 µg/d) i kalcijuma (*Kaltegal*



Slika 3. Fraktura vrata desnog femura i osteosinteza
Fig. 3. Femoral neck fracture and osteosynthesis

2 g/dan). Posle tri meseca primene terapije, dolazi do značajnog poboljšanja opšteg stanja i laboratorijskih analiza [kalcijum 2,3 mmol/l, fosfor: 0,86 mmol/l, ALP: 86 U/l, TRP: 71% (↓)]. Sledeća hospitalizacija je usledila 2008. godine. Pri prijemu, kreće se uz pomoć štaka, gojazna po opštem tipu (telesna masa 65 kg), telesne visine 155 cm (gubitak u telesnoj visini za 15 cm u odnosu na 1982. godinu), kifozna torakalne kičme, redukovani pokreti u kičmenom stubu i koksofemoralnim zglobovima. Postoji palpatorna bolna osetljivost u predelu rebara. Vred-

nosti laboratorijskih analiza bile su u granicama referentnih vrednosti (sedimentacija: 14 mm/h, kompletna krvna slika, urea, kreatinin, bilirubin, natrijum, kalijum, hloridi, AST, ALT, CPK, profil glikemije, elektroforeza proteina, reumatoidni faktor, T3, T4, TSH, PTH: 6,7 pmol/l). Ukupni kalcijum iznosio je 2,3 mmol/l, fosfor pri prijemu 0,54 mmol/l, a na otpustu 0,69 mmol/l (0,81-1,53mmol/l), ALP 350 U/l (do 270 U/l), kalcijurija 3,5 mmol/l i fosfaturija 13,5 mmol/l - u granicama referentnih vrednosti.

Na radiografskim nalazima karlice, grudnog koša i kičme nije bilo novih pseudofrakture i frakture. Osteodenzitometrijski je nađena smanjena mineralna koštana gustina T-skor: - 1,4 (L1-L4), što bi moglo da se dovede u vezu sa postmenopauznom sniženom koštanom gustinom za to starosno doba. Lečena visokim dozama vitamina D (Alfa D₃ 1,5 mcg/dan), kalcijuma (*Kaltegal* 1 g/dan) i miksturom fosfata (700 ml/dan). U toku hospitalizacije došlo je do normalizacije vrednosti ALP i blagog povećanja vrednosti fosfora u serumu. Zbog obostrane koksartroze predložena je ugradnja endoproteze.

Kod naše bolesnice bilo je potrebno gotovo pet godina od pojave prvih simptoma do dijagnoze bolesti. Terapija je započeta visokim dozama vitamina D, miksturom fosfata i kalcijuma. Sedam godina kasnije (1993) bolest pokazuje evolutivni karakter što se ispoljava pojavom frakture, te je bilo neophodno i hirurško lečenje. Godine 2000. drugo pogoršanje bolesti praćeno je novim frakturama. Celokupan tok bolesti odlikovao se nekontinuiranim uzimanjem terapije što je imalo za posledicu invaliditet bolesnice.

Zaključak

Hipofosfatemijaska osteomalacija je hronična metabolička bolest kostiju koja zahteva pravovremenu dijagnozu i kontinuiranu doživotnu terapiju. Lečenje je usmereno ka nadoknadi fosfata, a zbog prevencije hipokalcemije istovremeno se daju vitamin D i kalcijum. U prikazanom slučaju naše bolesnice, osteomalacija je imala progresivan i komplikovan tok. Smatramo da za ovako nepovoljan tok bolesti ima udela diskontinuitet u primeni medikamentne terapije, za šta odgovornost snosi sam bolesnik. Druga otežavajuća okolnost je što se terapija nije mogla sprovesti lečenjem samog uzroka hipofosfatemije jer ga nije bilo moguće jasno klinički i biohemijski definisati.

Literatura

1. Delaney ME Metabolic bone disease. U: Kelley textbook of rheumatology, 6th ed. Ruddy Harris ED Jr, Sledge CB (eds) WB Saunders, Philadelphia, 2001; pp. 1635-52.
2. Orwoll ES, Bliziotes M, eds. Osteoporosis-pathophysiology and clinical management. New Jersey: Human press; 2003.
3. Stefanović D, Petronijević M. Diferencijalna dijagnoza osteoporoze i osteomalacije. *Balneoklimatologija* 2007;31:71-8.
4. Richard L Prince and Pul Glendening Disorders of bone mineral other than osteoporosis *Clin Endocrinol Oxf* 2004;354-9.
5. Jan deBeurSM levine molecular pathogenesis of hypophosphatemic rickets *J Clin Endocrinol Metab* 2006;87:2467-73.
6. Freidman NE, Lobaugh B Effects of calcitriol and phosphorus therapy on the growth of patients with X linked hypophosphatemia. *Endocrinol Metab* 2007;97:2839-44.
7. Tanaca H, hypophosphatemia and rickets/osteomalacia *clin Calcium* 2001;1:1282.
8. Sabagh Y. Hypophosphatemia leads to rickets by impairing-caspase mediated apoptosis hypertroph. *Proc Natl Acad Sci Usa* 2005 Jul 9:637-42.

9. Blumshon A. What have we learnt about the regulation of phosphate metabolism. *Cur Opin Nephrol Hypert* 2004;13:397-401.

10. Freitag A, Berzel US. Differential diagnosis of osteoporosis. *Gerontology* 2002;48:98-102.

11. Harison *Interna medicina* 2003 Philadelphia 1910-1912

12. Richard L Prince, Paul Glendenning Disorders of bone and mineral other than osteoporosis. *Endocrinology* 2004;180:354-9.

13. Harris ED Jr, Genovese MC, eds. Primary care in rheumatology. Philadelphia: WB Saunders; 2000.

14. Kllipel JH, Diepe PA, eds. Practical rheumatology. London: Mosby; 2007.

15. Ajduković Z, Dimić A, Stanković S, Krunic N. Mineralne materije u koštanom tkivu i krvi pacijentkinja sa osteoporozom. *Med Pregl* 2009;62:(9-10):407-9.

Summary

Introduction

Hypophosphatemic osteomalacia is defined as mineralization of the newly formed bone matrix (osteoids) in adults as a consequence of the phosphate deficiency.

Case report

A female from Belgrade, aged 62 years fell ill in 1982. when she was 36. She first felt pains in bones associated with chronic fatigue. In 1986. during her hospitalization the presence of neoplastic hematologic, endocrinologic, urogenital and gastroenterologic system diseases was excluded. Hypophosphatemic osteomalacia was diagnosed on the basis of the history, clinical presentation, physical examination, radiologic finding and laboratory analyses (lower serum phosphorus level). The initial therapy included a mixture of phosphates, vitamin D and calcium. The doses were several times corrected over the following four years. In

1990 she had a mild clinical deterioration requiring recorection of the mentioned therapy. In 1993 bilateral femoral neck fractures occurred and subsequent osetosynthe as wasperformed. The disease had a progressive character in spite of the administered drug therapy so that multiple fractures occurred in 2000. During the last hospitalization in 2008. neither new pseudo fractures nor fractures were found although biochemical profile of the hypophosphatemic osteomalacia was still present.

Conclusion

The aim of this study was to emphasize the complexity in both diagnostic and therapeutic approach in the case of hypophosphatemic osteomalacia. In the presented case the patient showed a complicated and progressive course. In our opinion such course was a consequence of impossible etiologic treatment and discontinued therapy.

Key words: Osteomalacia; Hipophosphatemia; Female; Drug Therapy, Combination; Diagnosis; Fractures, Bone; Pain

Rad je primljen 23. VI 2008.

Prihvaćen za štampu 9. VII 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:5-6:419-422.

Klinički centar Srbije, Beograd
Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju¹

Prikaz slučaja
Case report
UDK 616.33-007.43-072.1
DOI: 10.2298/MPNS1006423J

NEOBIČAN I REDAK UZROK MIKROCITNE HIPOHROMNE ANEMIJE – CAMERONOV SINDROM

CAMERON LESION: AN UNUSUAL CAUSE OF ANEMIA

Ivan JOVANOVIĆ, Tamara ALEMPIJEVIĆ, Dragan POPOVIĆ,
Nada KOVAČEVIĆ i Miodrag KRSTIĆ

Sažetak – Cameronove lezije predstavljaju linearne erozije ili ulceracije sluznice želudačnih nabora na mestu impresije dijafragme kod osoba koje imaju veliku hijatusnu herniju. Bolesnica stara 56 godina primljena je u Kliniku za gastroenterologiju i hepatologiju, Kliničkog centra Srbije u Beogradu radi ispitivanja etiologije dugotrajne hipohromne mikrocitne anemije zbog koje je u više navrata uzimala supstitucione preparate gvožđa. Do prijema u kliniku nije imala manifestno krvarenje iz digestivnog trakta. Tokom hospitalizacije urađene su gornja i donja endoskopija. Tom prilikom nađena je velika hijatusna hernija sa erozijama/ulceracijama sluznice na temenu želudačnih nabora na mestu gde dijafragma utiskuje zid želuca. Bolesnica je operisana (gastropeksija uz fundoplikaciju) nakon čega se dobro osećala, a na kontrolnim pregledima su registrovane normalne vrednosti hemoglobina i serumskog gvožđa. Cameronov sindrom je redak i neobičan uzrok dugotrajnog gubitka krvi kod osoba sa velikom hijatusnom hernijom na koji treba misliti tokom ispitivanja bolesnika zbog uzroka sideropenijske anemije.

Ključne reči: Hipohromna anemija; Hijatusna hernija; Dijagnoza; Znaci i simptomi; Žena; Odrasli; Gastrična mukoza; Endoskopija

Uvod

Cameronov sindrom je redak i neobičan uzrok dugotrajnog, okultnog gubitka krvi iz digestivnog trakta [1]. On označava postojanje erozija/ulceracija nabora sluznice u delu želuca koji prelazi kroz otvor hiatusa [2].

Prikaz slučaja

Bolesnica stara 56 godina primljena je u Kliniku za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu radi ispitivanja uzroka mikrocitne hipohromne anemije. Bolest se ispoljila nekoliko godina ranije u vidu malaksalosti, zamaranja i otežanog disanja pri lakom fizičkom naporu kao i sve češćim glavoboljama i slabljenjem koncentracije, a nekoliko meseci pre prijema u bolnicu utvrđeno je postojanje sideropenijske anemije, bez manifestnog krvarenja iz digestivnog (hematemeza, melena, *rectorrhagia*) i urogenitalnog trakta (postmenopausalne metroragije), zbog čega je u nekoliko navrata uzimala peroralne supstitucione preparate gvožđa. Bolesnica je negirala uzimanje lekova, uključujući i nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL) i ranije teže bolesti (maligna, hematološka, hronična oboljenja) i vegetarijanski način ishrane.

Prilikom prijema u Kliniku, osim bledila kože i vidljivih sluznica klinički nalaz je bio normalan. Analiza krvne slike pokazala je izraženu mikrocitnu hipohromnu anemiju: hematokrit 0,26 (referentne vrednosti: 0,42-0,53), vrednost hemoglobina od 77 g/l (138-175 g/l) uz normalne vrednosti leukocita i trom-

bocita. Vrednost serumskog gvožđa bila je 3,1 $\mu\text{mol/l}$ (8,8-32,4 $\mu\text{mol/l}$), srednja zapremina eritrocita (MCV) 69 fl (83-97 fl), feritin u serumu < 26 lg/l i ukupan kapacitet vezivanja gvožđa 86 $\mu\text{mol/l}$ (44,8-80,6 $\mu\text{mol/l}$), dok su ostali biohemijski parametri bili u granicama referentnih vrednosti. Prethodno urađenim kolonoskopskim pregledom nisu utvrđene patološke promene na debelom crevu i eksplorisano delu tankog creva. Ginekološkim pregledom utvrđeno postojanje involutivnih promena genitalnih organa u skladu sa starosnim dobom i konstitucijom bolesnice. Nisu nađeni mogući razlozi gubitka krvi iz urogenitalnih i reproduktivnih organa.

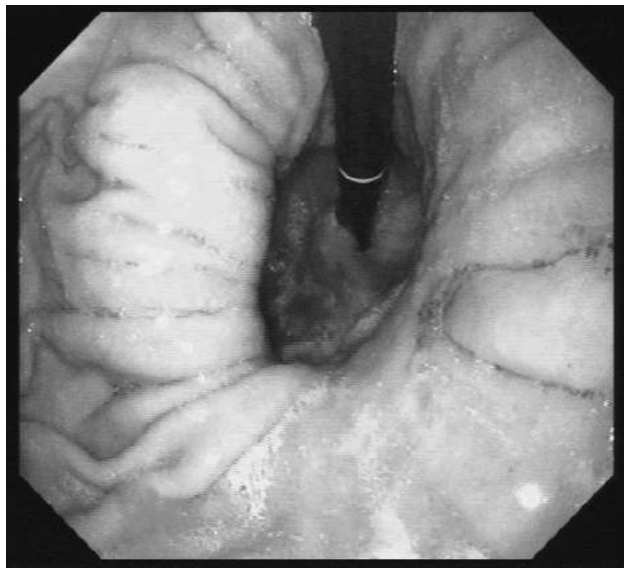
Tokom hospitalizacije kod bolesnice je urađena gornja endoskopija tokom koje su pažljivo pregledani jednjak, želudac i proksimalni deo duodenuma, te uzete biopsije sluznice antruma, korpusa i dvanaestopalačnog creva radi isključenja postojanja gastritisa udruženog sa *Helicobacter pylori* infekcijom i celijakije kao mogućeg uzroka sideropenijske anemije.

Endoskopskim pregledom gornjih delova digestivnog trakta uočena je velika (> 5 cm) hijatusna hernija, mereći rastojanje od ezofagogastričnog spoja do hiatusa dijafragme pri umereno insufliranom vazduhu u želudac. Pored toga, pažljivim pregledom, uočene su i linearne erozije na temenu želudačnih nabora u samom hijatusu, tj. mestu gde hijatus dijafragme utiskuje zid želuca (**Slika 1**).

Ove erozije nazivaju se Cameronove lezije ili Cameronove ulceracije i karakteristično se mogu videti kod bolesnika koji imaju veliku hijatusnu herniju i mogu biti uzrok anemije usled nedostatka gvožđa kod ovih bolesnika.

Skraćenice

NSAIL – Nesteroidni antiinflamatorni lekovi
 MCV – Srednja zapremina eritrocita



Slika 1. Endoskopski izgled linearne erozije sluznice želuca u hijatusu

Fig. 1. Endoscopic appearance of hiatal gastric erosions

Nakon toga, kod bolesnice je urađen standardni radiografski pregled jednjaka, želuca i dvanaestopalačnog creva barijumom (**Slika 2**) kao i pasaža tankeg creva radi isključenja patoloških promena u tankom crevu. Kod bolesnice je započeta supstitucionna terapija preparatima gvožđa, najpre parenteralno, a potom i *per os*. Po normalizaciji vrednosti hemoglobina, započeta je standardna terapija inhibitorom protonske pumpe (pantoprazol 40 mg/dan *per os*) i bolesnica je upućena na laparoskopski operaciju smanjenja hijatusa uz *Nissen* fundoplikaciju.

Diskusija

Velike hijatusne hernije su poznat uzrok sideropenijske anemije usled prisustva erozija sluznice u delu želuca koji se nalazi u hijatusu (Cameronove erozije) koje mogu uzrokovati hronični gubitak krvi [1,2].

Cameronove erozije prvi su opisali Cameron i Higgins 1986. godine kod 109 bolesnika sa velikom hijatusnom hernijom, od kojih je 39 imalo linearne ulceracije sluznice želuca na mestu gde dijafragma utiskuje zid želuca [2]. Patofiziologija ovih erozija nije poznata, ali se pretpostavlja da su one rezultat bilo mehaničke traume, ili nedovoljne ishranjenosti – ishemije ili su posledica oštećenja sluznice želudačnom kiselinom [1]. Za Cameronove lezije se smatra da su jedan od uzroka hroničnog ali nevidljivog – okultnog gubitka krvi ili što je ređe, da su uzrok akutnog vidljivog – manifestnog gastrointestinalnog krvarenja [3]. Tipično, one su linerane po svom izgledu, površne i ne krvare u vreme pregleda. Mogu biti veoma diskretne i vrlo često se previde, sem ukoliko se na njih



Slika 2. Velika paraezofagealna hiatusna hernija - tip II

Fig. 2. Large paraesophageal hiatal hernia - type 2

ne misli i ako se pažljivo, ciljano, endoskopski „ne traže” [1].

Američko udruženje gastroenterologa u svom tehničkom pregledu uzroka sideropenijske anemije, takođe navodi prisustvo velike hijatusne hernije uz Cameronove erozije kao moguć uzrok nemanifestnog gastrointestinalnog krvarenja, naročito u slučaju „negativnog” prvog nalaza prilikom endoskopskog ispitivanja (gornje i donje endoskopije) [4]. Međutim, velike hijatusne hernije i lezije mukoze unutar hijatusa nisu našle svoje mesto među mogućim uzrocima u preporukama dobre kliničke prakse za ispitivanje uzroka sideropenijske anemije Britanskog udruženja gastroenterologa, kao i u nekoliko drugih istraživanja [5–8]. Stoga, pravi značaj velike hijatusne hernije za nastanak anemije usled nedostatka gvožđa ostaje nedovoljno jasan i kontroverzan, kao i učestalost hijatusne hernije među ambulantnim bolesnicima koji se ispituju zbog anemije usled nedostatka gvožđa.

Procena je da se velika hijatusna hernija može naći kod oko 6-9% osoba sa sideropenijskom anemijom [2,3] ali je dizajn ovih istraživanja različit pa i nije moguće napraviti pravo poređenje. Dok se jedne bave ispitivanjem učestalosti hijatusne hernije u sideropenijskoj anemiji, druge uzimaju kao kriterijum isključivo postojanje erozija. Pored toga postoje i istraživanja koja ispituju učestalost sideropenijske anemije kod osoba sa hijatusnom hernijom. Ako se kao kriterijumi za ispitivanje uzroka sideropenijske anemije uzmu u obzir samo laboratorijski parametri

sideropenijske anemije, bez drugih kliničkih znakova krvarenja i pozitivnog testa prisustva okultne krvi u stolici, onda je ta povezanost očiglednija (9,2%) nego što se to prvobitno mislilo (3-6%) [3], tj. da su velike hijatusne hernije značajan ali često zapostavljen uzrok hroničnog gubitka krvi. Međutim, interesantno je da se Cameronove lezije mogu naći u svega 33% slučajeva, ostavljajući veliku prazninu i nepoznanicu u smislu etiologije uzroka gubitka krvi kod preostalih 2/3 bolesnika sa velikom hijatusnom hernijom [3]. Jedan od razloga je što se često ove promene prilikom endoskopije uopšte ne uoče. Dalje, imaju osobinu da se spontano zaceljuju i ponovo pojave, ili da budu okarakterisane kao „patologija” želuca, odnosno erozivni gastritis pre nego erozije na mestu hijatusa. Pored toga, endoskopistima je obično prvi cilj da isključe prisustvo malignog oboljenja i ulkusne bolesti i oni jednostavno, vide ono za čim tragaju da vide.

U proceni veličine hernije, ezofagogram daje više informacije i ona je gotovo po pravilu veća nego kada se procena vrši endoskopski [4,5]. Ove varijacije u veličini verovatno su posledica nemogućnosti endoskopiste da proceni širinu hernije kao i položaj ezofagogastričnog spoja koji zavisi od akta gutanja i faze respiratornog ciklusa, količine insufliiranog vazduha i podrigivanja. Stoga je radiografsko ispitivanje komplementarno endoskopskom u preoperativnoj proceni veličine hernije.

Što se tiče lečenja, i inhibitori protonske pumpe i kombinacija inhibitora protonske pumpe i hirurškog lečenja su efikasni u lečenju i prevenciji ponovnog javljanja anemije [6,7]. Naša bolesnica lečena je kombinovanom terapijom, a godinu dana nakon operacije vrednosti hemoglobina i feritina su stabilne i bez uzimanja suplemenata gvožđa. Slični rezultati dobijeni su i u drugim istraživanjima koja su se bavila efikasnošću različitih terapijskih pristupa [1,3,8-10], što ukazuje na ulogu želudačne kiseline u nastanku ero-

zija i potvrđuje da je dugotrajna supresija sekrecije hlorovodonične kiseline neophodna kod ovih bolesnika bez obzira na konačan pristup u lečenju.

Ne postoji konsenzus u odnosu na optimalno lečenje ovih lezija. Konzervativna terapija podrazumeva inhibiciju sekrecije želudačne kiseline i supleme gvožđa. Neki bolesnici sa refraktornom anemijom, koji zahtevaju transfuzije, pokazuju dobar oporavak nakon hirurškog lečenja hijatusne hernije [11].

Međutim, kada se planira lečenje ovih bolesnika, ne treba zaboraviti da hirurško lečenje nosi sa sobom određeni, mada ne i veliki, morbiditet i mortalitet [12-15]. Iako za sada ne postoje dugoročne prospektivne studije koje bi to i potvrdile, prisutno je ubeđenje da hirurško lečenje treba da bude opcija kod bolesnika sa Cameronovim ulceracijama koje teško zarastaju, krvare i po okončanju medikamentozne terapije i imaju anemiju koja je stalno zavisna od nadoknade gvožđa [10,12].

Zaključak

Velike hijatusne hernije treba uvek uzeti u obzir kao uzrok anemije usled gubitka gvožđa. Kod ovih bolesnika treba uvek misliti i na postojanje Cameronovih erozija i za njima pažljivo tragati. Dugotrajana inhibicija sekrecije želudačne kiseline u kombinaciji sa nadokandom preparatima gvožđa predstavlja metod izbora u lečenju ovih bolesnika i u većini slučajeva su dovoljni da obezbede dugotrajnu korekciju anemije. U slučaju velikih hijatusnih hernija, refraktorne anemije i ponavlanog krvarenja iz Cameronovih erozija, treba razmotriti mogućnost i hirurškog lečenja, ali su dalje istraživanja neophodna kako bi se definisao najoptimalniji terapijski pristup.

Literatura

1. Moskovitz M, Fadden R, Min T, et al. Large hiatal hernias, anemia, and linear gastric erosion: studies of etiology and medical therapy. *Am J Gastroenterol* 1997;87:622-6.
2. Cameron AJ, Higgins JA. Linear gastric erosions. A lesion associated with large diaphragmatic hernia and chronic blood loss anemia. *Gastroenterology* 1986;91:338-42.
3. Panzuto F, Di Giulio E, Capurso G, et al. Large hiatal hernia in patients with iron deficiency anaemia: a prospective study on prevalence and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:663-70.
4. Worth Boyce H. Hiatus hernia and peptic diseases of the esophagus. In: Sivak MV Jr, ed. *Gastroenterologic endoscopy*. 2nd ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2000:580-9.
5. Linke GR, Borovicka J, Schneider P, et al. Is barium swallow complementary to endoscopy essential in the preoperative assesment of laparoscopic antireflux and hiatal hernia surgery. *Surg Endosc* 2008;22(1):96-100.
6. Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *British Society of Gastroenterology. Gut* 2000;46(Suppl. IV):iv1-5.
7. Laine L, Ahnen D, McClain C, Solcia E, Walsh JH. Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:651-8.
8. Pierre A F, Luketich J D, Fernando H C et al. Results of laparoscopic repair of giant paraesophageal hernias: 200 consecutive patients. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1909-15.
9. Aly A, Munt J, Jamieson GG, Ludemann R, Devitt P G, Watson D I. Laparoscopic repair of large hiatal hernias. *Br J Surg* 2005;92:648-53.
10. Hayden JD, Jamieson GG. Effect on iron deficiency anemia of laparoscopic repair of large paraesophageal hernias. *Dis Esophag* 2005;18:329-31.
11. Ruhl CE, Everhart JE. Relationship of iron-deficiency anemia with esophagitis and hiatal hernia: hospital findings from a prospective, population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:322-6.
12. Trastek VF, Allen MS, Deschamps C et al. Diaphragmatic hernia and associated anemia: response to surgical treatment. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1996;112:1340-5.

13. Watson DI, Davies N, Devitt PG, et al. Importance of dissection of the hernia sac in laparoscopic surgery for large hiatal hernias. *Arch Surg* 1999;134:1069-73.

14. Watson DI, Liu JF, Devitt PG, et al. Outcome of laparoscopic anterior 180-degree partial fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg* 2000;4:486-92.

15. Annibale B, Capurso G, Chistolini A, et al. Gastrointestinal causes of refractory anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Med* 2001;111:439-45.

Summary

Introduction

Cameron lesions are linear gastric ulcers or erosions positioned on the crests of mucosal folds at the diaphragmatic impression, in patients with large hiatal hernia, and can cause iron deficiency anaemia.

Case report

We present a case of a 56-year-old woman who was referred to our institution for further investigation after she was examined in gastroenterology emergency room (GER) for signs and symptoms of severe hypochromic microcytic anemia without signs of acute gastrointestinal bleeding and with no obvious cause of

chronic blood loss. Endoscopy showed linear ulceration at the level of diaphragm-Cameron lesions with large hiatal hernia. She was treated with proton pump inhibitors and iron supplements. The laparoscopic fundoplication was done. Six months later she was asymptomatic.

Conclusion

Large hiatus hernia may cause iron deficiency anemia due to occult bleeding from Cameron erosions. The current therapy concept includes the surgical reconstruction of the hiatus together with gastric fundoplication in combination with the proton pump inhibitor therapy.

Key words: Anemia, Hypochromic; Hernia, Hiatal; Diagnosis; Signs and Symptoms; Female; Adult; Gastric Mucosa; Endoscopy

Rad primljen 12.II 2008.

Prihvaćen za štampu 18. IV 2008.

BIBLID.0025-8105;(2010):LXIII:5-6:423-426.

Klinički centar Kragujevac
 Pedijatrijska klinika¹
 Ginekološko-akušerska klinika²
 Dom zdravlja Kragujevac³

Prikaz slučaja
Case report
 UDK 616-056.7:577.15
 DOI: 10.2298/MPNS10064270

GM₁ GANGLIOZIDOZA – PRIKAZ SLUČAJA

GM₁ GANGLIOSIDOSIS – CASE REPORT

Slobodan OBRADOVIĆ¹, Olivera LABAN², Zoran IGRUTINOVIĆ¹, Biljana VULETIĆ¹,
 Ana VUJIC¹ i Jasmina ĐINĐIĆ³

Sažetak – Gangliozidoze nastaju usled naslednog deficita enzima humane β-galaktozidaze, što dovodi do intraliozomnog nagomilavanja glikosfingolipida. Klinička slika liozomskih bolesti taloženja izrazito je heterogena i može da se pojavi u svakom životnom dobu, a svaka od ovih bolesti klinički može da varira od sasvim blagih do teških kliničkih oblika. Prikazali smo pacijenta sa ranim, infantilnim tipom GM₁ gangliozidoze. Crte lica bile su grube: hipertelorizam, debele usne, širok nos ugnutog korena uz protruziju jezika. Od prvih meseci postojala je teška generalizovana hipotonija i razvojna disharmonija uz hepatosplenomegaliju. Pred smrt, u 13. mesecu, bilo je u vegetativnom stanju: bez spontanih pokreta, sa dispnejom i povremenim apnoičnim krizama, amimičnog lica, slepo i gluvo, ali bez konvulzija i decerebracione rigidnosti koja često prati terminalni stadijum bolesti. Definitivna dijagnoza je postavljena utvrđivanjem odsustva enzimske aktivnosti β-galaktozidaze u fibroblastima kože. Za sada nema uspešnog lečenja ove bolesti, ali nadu daju sve bolji rezultati lečenja drugih liozomskih bolesti taloženja genskom terapijom.

Ključne reči: GM₁ Gangliozidoza; Beta-galaktozidaza; Znaci i simptomi; Dijagnoza; Urođene genetske bolesti; Liozomske bolesti taloženja

Uvod

Prvi klinički opis liozomske bolesti taloženja poznat je u literaturi još od 1881. godine, kada je oftalmolog Warren Tay opisao dečaka sa gangliozidom [1].

Gangliozidoze nastaju usled naslednog deficita enzima humane β-galaktozidaze, što dovodi do intraliozomnog nagomilavanja glikosfingolipida. Sintaza ovog enzima je kodirana na hromozomu 3p21.33. Pored strukturnog gena, postoji i zaštitni protein, poznat pod nazivom β-galaktozidaza 2. Njegov genski lokus je na hromozomu 22 [2]. GM₁ gangliozidoza je retka bolest, koja je prema podacima iz literature najčešća na Malti 1:3 700 živorođenih [3].

Zavisno od uzrasta u kome se ispoljavaju znaci bolesti, kao i kliničkog toka, razlikuju se tri tipa GM₁ gangliozidoze: rani infantilni tip (tip 1), kasni infantilni ili juvenilni tip (tip 2) i adultni ili hronični (tip 3) [4].

Rani infantilni tip (tip 1) obično odlikuje smanjena spontana pokretljivost i neonatalna hipotonija u prvim nedeljama života, koja kasnije prelazi u spasticitet i rigidnost. Slabiji je refleks sisanja i ova deca su obično pothranjena. Dismorfizam može biti prisutan već na rođenju, ali tokom dalje progresije bolesti postaje sve uočljiviji. Grube crte lica odlikuju: širok i ugnut koren nosa, naglašeni frontalni luci, velike nisko postavljene uši, visoka gornja usna, hirzutizam čela i vrata, hipertrofija desni i makroglosija. Zastoj u psihomotoričkom razvoju postaje jasno uočljiv od trećeg do šestog meseca. Javlja se pendularni nistagmus koji ukazuje na slabljenje vida, a takođe je i hiperakuzija česta. Makula boje trešnje (*cherry red spot*) otkriva se kod 50% obolelih obično posle šestog meseca, uz zamućenje rožnjače, a kasnije i atrofiju optikusa. Obim glave je obično normalan na rođenju, ali se kasnije razvija sekundarna mikrocefalija. Konvulzije se javljaju posle šestog

meseca i u drugoj godini mogu dominirati kliničkom slikom. Izražena je hepatosplenomegalija kod svih, a kod pojedinih bolesnika može se ustanoviti kardiomiopatija [5]. U terminalnom stadijumu tokom druge godine života obolela deca su slepa i gluva, u vegetativnom stanju, sa izraženim spasticitetom i epizodama decerebracione rigidnosti. Smrt nastaje obično usled pneumonije i respiratorne insuficijencije.

Prikaz slučaja

Žensko dete romske nacionalnosti, rođeno je iz druge, kontrolisane trudnoće, u 39. gestacionoj nedelji, prirodnom putem. Porodajna telesna masa bila je 3 100 g, porodajna telesna dužina 51 cm, obim glave 34 cm.

Do 3. meseca bilo je na prirodnoj ishrani, a tada je prvi put hospitalizovano zbog upale pluća i uočena je hepatosplenomegalija, ali zbog slabe saradnje roditelja odojče nije podrobije ispitano. Od 4. meseca je uključeno u rehabilitacioni tretman, ali kako nije bilo adekvatnog motoričkog odgovora, ubrzo se odustalo od stimulacije.

Ponovo je hospitalizovano u 8. mesecu života zbog disharmoničnog razvoja i hipotonije. Crte lica bile su grube: hipertelorizam, debele usne, širok nos ugnutog korena uz protruziju jezika (**Slika 1**). Petehijalna ospa se videla po prstima i sakrumu uz dorzalne edeme stopala. Hepatosplenomegalija je bila izražena (jetra 8 cm, a slezina 10 cm ispod rebarnog luka) (**Slika 2**).

Spontana pokretljivost bila je sve oskudnija, generalizovana hipotonija bila je izražena uz očuvane (živahne) tetivne reflekse (**Slika 3**). Predmet u vidnom polju je kratkotrajno pratilo, samo u srednjoj liniji, uz očuvanu reakciju na zvuk.

U 11. mesecu hipotonija je progredirala do potpune atonije, nije postignuta kontrola glave, nije gu-

Skraćenice

ALT – alanin transaminaza
 AST – aspartat transaminaza
 EEG – elektroencefalografija



Slika 1. Grube crte lica u 10. mesecu
Fig. 1. Coarse facial features - 10 months old



Slika 2. Hepatosplenomegalija i kvadrilegija u 10. mesecu
Fig. 2. Hepatosplenomegaly and quadriplegia - 10 months old



Slika 3. Generalizovana hipotonija
Fig. 3. Generalised hypotonia

kalo, nije reagovalo na zvuk, niti pratilo pogledom. Pred smrt je bilo u vegetativnom stanju: bez spontan-
 nih pokreta, sa dispnojom i povremenim apnoičnim
 krizama, amimičnog lica, slepo i gluvo, ali bez kon-
 vulzija i decerebracione rigidnosti koja često prati
 terminalni stadijum bolesti. Dete je egzistiralo u 13.
 mesecu života usled respiratorne insuficijencije.

U perifernoj krvi su postojali vakuolisani limfociti
 uz hipohromiju eritrocita. Nalaz urina bio je uredan.
 Transaminaze su bile povišene: aspartat transami-
 naza (AST) – 40 U/l, alanin transaminaza (ALT) – 83
 U/l. U mijelogramu je nađeno 5% Gaucherovih ćelija.
 Ultrazvuk mozga pri prvom pregledu je bio uredan, ali
 ponovljeni, u 8. mesecu, pokazao je srednje izraženu
 ventrikulomegaliju (visina prednjih rogova bočnih ko-



Slika 4. Atrofija mozga (ultrazvuk u 8. mesecu)
Fig. 4. Cerebral atrophy (ultrasound, 8 months old)

mora 7,5 mm) uz proširenje interhemisferične pukotine (širina pukotine u koronalnom preseku bila je 8 mm), što je ukazivalo na atrofiju mozga (Slika 4). Rendgenski nalaz na plućima potvrdio je klinički dijagnostikovanu desnostranu pneumoniju. Rendgenski nalaz na kostima je pokazao koštanu zrelost koja odgovara uzrastu, bez promene u građi. Elektroencefalogram (EEG) je pokazao difuzno usporenje bez specifičnih grafoelemenata. Pregled očnog dna bio je uredan. Enzimska ispitivanja su dokazala odsustvo aktivnosti β -galaktozidaze A, B i C u fibroblastima kože, što je potvrdilo dijagnozu gangliozidoze GM₁. Roditelji i starija sestra nisu imali kliničke znake bolesti, ali su na osnovu enzimskih testova svi bili heterozigoti.

Diskusija

Na GM₁ gangliozidozu treba posumnjati kod dece sa progresivnom neurološkom deterioracijom ili razvojnom retardacijom, koje su udružene sa somatskim abnormalnostima skeletnog sistema, veziva i visceromegalijom. Dijagnoza je posebno otežana ako postoji kasniji početak bolesti bez dismorfizma i visceromegalije, sa lakšim deformitetima kičmenih pršljenova, ali uz progresivan klinički tok.

Mehanizmi neuronske disfunkcije u gangliozidozi GM₁ još uvek nisu u potpunosti razjašnjeni. Za sada se misli da nagomilavanje gangliozida u lizozomima neurona može da izazove strukturno oštećenje i prekid funkcije, sve do potpune ćelijske smrti [6]. Postoji i hipoteza zasnovana na elektronskoj mikroskopiji korteksa, o prisustvu meganeurita između baze perikariona i početnog dela aksona, naročito u piramidalnim neuronima, kao i ektopična dendrogenezu. Stepem razvoja ovih poremećaja bio je u korelaciji sa početkom, težinom i kliničkim tokom bolesti [7]. Zapažena su dva tipa inkluzija nagomilanog materijala u mozgu i visceralnim organima. GM₁ gangliozidi se akumuliraju u mozgu, a u manjem stepenu u jetri i slezini. Oligosaharidi koji sadrže galaktozu i proteoglikan (keratin-sulfat) nalaze se u vakuolisanim ćelijama jetre, slezine, bubrega i moždanih krvnih sudova [8].

Kod našeg pacijenta klinička slika je bila karakteristična: grube crte lica, ispoljavanje *floppy-infant* sindroma (sindrom mlitavog odojčeta) već u ranom dojenačkom dobu, teška razvojna disharmonija, koja je progredirala do atonične kvadriplegije, hepatosplenomegalija, progresivno pogoršanje sluha i vida. Za razliku od opisa iz literature, nisu se ispoljile konvulzije, niti decerebraciona rigidnost u terminalnom stadijumu bolesti. Živahni tetivni refleksi otклонili su sumnju na neuromišićne bolesti, ali je razlikovanje od drugih metaboličkih bolesti koje se ispoljavaju u prvim mesecima života bilo moguće samo laboratorijskim metodama [9].

Laboratorijski nalazi u perifernoj krvi mogu pokazati vakuolisane limfocite (tip 1) sa bazofilnim granulama u citoplazmi. U koštanoj srži su prisutne penaste, ili balonirane ćelije, a u cerebrospinalnoj tečnosti povećana je koncentracija GM₁ gangliozida. U pe-

rifernoj krvi našeg pacijenta nađeni su vakuolisani limfociti, a u mijelogramu penaste, Gaucherove ćelije. GM₁ gangliozidi nisu određivani u likvoru.

Elektroencefalogram može biti normalan na početku bolesti, ali se kasnije javlja generalizovana disritmija sa iregularnom sporom aktivnošću (posebno izražena u 2. i 3. godini života kod infantilne forme). Mogu se registrovati i fokalna pražnjenja. Kod našeg pacijenta postojalo je difuzno usporenje bez generalizovanih ili fokalnih pražnjenja u tri EEG nalaza.

Rendgenski nalaz na kostima kod odojčadi sa GM₁ gangliozidozom ukazuje na razređenu strukturu sa grubom trabekulacijom, uz hipoplaziju kičmenih pršljenova sa kljunastim ispupčenjima u torako-lumbalnom regionu. Duge kosti su skraćene, a dijafize proširene, zadebljale su kosti lobanje, *sella turcica* je plitka i izdužena, rebra su široka, lopatasta, prisutna je displazija acetabuluma, spljoštena je glava femura itd. Rendgenski nalazi kod deteta koje opisujemo nisu pokazali odstupanje u koštanoj zrelosti, niti građi.

Neuroradiološke metode prema podacima iz literature pokazuju difuznu atrofiju centralnog nervnog sistema (kortikalna atrofija, ventrikulomegalija, demijelinizacija bele mase). Ultrazvučni nalaz mozga kod našeg pacijenta, takođe je potvrdio oče-kivanu atrofiju mozga.

Enzimska aktivnost određena u leukocitima, fibroblastima i isečcima solidnih tkiva jedina su pouzdana metoda za dokazivanje GM₁ gangliozidoze. Približno 50% enzimske aktivnosti utvrđeno je kod heterozigota. Vrlo je važno istovremeno određivanje drugih enzima, uključujući neuroaminidazu sa ciljem isključivanja sekundarne deficijencije β -galaktozidaze, koja se sreće kod galaktosialidoze, *I-cell disease*, mukopolidoze III i mukopolisaharidoze. Kod našeg pacijenta dokazano je odsustvo aktivnost β -galaktozidaze A, B i C u fibroblastima kože. Kod roditelja i starije sestre utvrđena je snižena aktivnost enzima, što ih je svrstalo u heterozigote.

Prenatalna dijagnostika omogućena je određivanjem enzimske aktivnosti β -galaktozidaze u kultivisanim ćelijama amnijske tečnosti ili horionskih ćupica.

Genska dijagnoza koja zahteva mnogo truda i vremena nije za kliničare od većeg značaja, jer genotip ne određuje jasno kliničko ispoljavanje bolesti [10].

Zaključak

Prikazali smo slučaj deteta sa ranim, infantilnim tipom GM₁ gangliozidoze, retkom lizozomskom bolešću sa prepoznatljivim kliničkim i laboratorijskim karakteristikama. Definitivna dijagnoza je postavljena utvrđivanjem odsustva enzimske aktivnosti β -galaktozidaze u fibroblastima kože. Za sada nema uspešnog lečenja ove bolesti, ali nadu daju sve bolji rezultati lečenja drugih lizozomskih bolesti taloženja genskom terapijom.

Literatura

1. Hers HG. Inborn Lysosomal diseases. Gastroenterology 1965;48:625-33.
2. Takano J, Yamanouchi Y. Assignment of human beta-galactosidase-A gene to 3p 21.33 by fluorescence in situ hybridization. Hum Genet 1993;92:403-4.
3. Chamoles NA, Blanco MB, Iorcansky S, et al: Retrospective diagnosis of GM1 gangliosidosis by use of a newborn-screening card. Clin Chem 2001;47(11):2068.
4. Marjanović B. GM 1 Gangliidoze. U: Stojanov LJ, Marjanović B. Nasledne neurometaboličke bolesti kod dece. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2002;str.258-64.
5. Morrone A, et al. Beta-galactosidase gene mutations affecting the lysosomal enzyme and the elastin-binding protein in GM1-gangliosidosis patients with cardiac involvement. Hum Mutat 2000;15:354-66.
6. Lyon G, Adams RD, et al. Neurology of hereditary metabolic diseases of children. New York: Mc Graw-Hill; 1996. p. 45-123.
7. Suzuki Y, Oshima A, Nanba E. b-Galactosidase deficiency (b-Galactosidosis): GM1 gangliosidosis and Morquio B disease. In: Scriver CR, Sly WS, Valle D, et al, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York: Mc-Graw-Hill; 2001. p. 3775-810.
8. Swaiman KF. Lysosomal diseases. In: Swaiman KF. Pediatric neurology: principles and practice. St Louis: Mosby; 1994.p.1275-334.
9. Blau N, Duran M, Blaskovics M, eds. Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. London: Chapman & Hall Medical; London, 2003.
10. Obradović. Neurosonografska dijagnostika. Grafostil Kragujevac. 2009:73-8.

Summary

Introduction

Gangliosidoses occur due to inherited deficiency of human β – galactosidase, resulting in the accumulation of glycosphingolipids within the lysosomes. Clinical manifestations of lysosomal storage disorders are remarkably heterogeneous, they can appear at any age and each of them can vary from mild to severe conditions.

Case report

We present a patient with an early, infantile type of GM₁ gangliosidosis. The facial features were coarse: hypertelorism, wide nose, depressed nasal bridge with lingual protrusion. From the very first months of life she had severe generalized hypoton-

Key words: Gangliosidosis, GM1; beta-Galactosidase; Signs and Symptoms; Diagnosis; Genetic Diseases, Inborn; Lysosomal Storage Diseases

ic, delayed development and hepatosplenomegaly. Before she died, when she was 13 months old, she had not had any spontaneous movements, she was deaf and blind, dyspnoic, with apnoic crises, with amimic face, but without seizures and decerebrate rigidity, which often accompanies the terminal stage of this illness.

Conclusion

The absence of β - galactosidase enzyme activity at the skin fibroblasts confirmed the definitive diagnosis. There has been no successful treatment so far, but increasingly better results of the gene therapy for other lysosomal storage disorders can make us optimistic.

Rad je primljen 10. XII 2007.

Prihvaćen za štampu 10. I 2008.

BIBLID.0025-8105(2010):LXIII:5-6:427-430.

ISTORIJA MEDICINE

THE HISTORY OF MEDICINE

Klinički centar Niš
Centar za radiologiju¹
Oftalmološka klinika²

Istorija medicine
History of medicine
UDK 929:61 Lazarević Laza K.

LAZA K. LAZAREVIĆ – DOKTOR, PRAVNIK, KNJIŽEVNIK I U TRI RATA RATNIK

LAZA K. LAZAREVIĆ – DOCTOR, LAWYER, WRITER AND WARRIOR IN THREE WARS

Rade R. BABIĆ¹ i Gordana STANKOVIĆ BABIĆ²

Sažetak – Laza K. Lazarević rođen je 13. maja 1851. godine u Šapcu, umro je 11. januara 1891. godine u Beogradu, Srbin, pravnik, ratnik, doktor i književnik. Poliglota, govorio je ruski, francuski i nemački. Put Laze K. Lazarevića do lekarskog zvanja: završio je prava u Beogradu 1871. godine, diplomirao na Medicinskom fakultetu u Berlinu 28. januara 1879. a doktorirao na istom fakultetu 8. marta 1879. Njegov put do zvanja doktora medicine bio je trnovit i komplikovan. Laza K. Lazarević, ratnik, ratovao je u Srpsko-turkskom i Srpsko-bugarskom ratu. Za vreme Srpsko-bugarskog rata (1885) proizveden je u čin rezervnog sanitetskog majora, kasnije promovisan u čin aktivnog sanitetskog pukovnika i imenovan za pomoćnika načelnika saniteta Vrhovne komande, sa zadatkom da osnuje Veliku rezervnu vojnu bolnicu u Nišu. U okviru stručnog i naučnog rada dr Laza K. Lazarević objavio je sedamdeset i dva naučna i stručna rada iz medicine. Veći broj tih radova odnose se na nervne bolesti, kao npr. *paralysis agitans*, sklerozu medule spinalis, afaziju i druge nervne bolesti. Zato se s pravom može reći da je dr Laza K. Lazarević bio prvi srpski neurolog. Prvu operaciju katarakte u Srbiji (1886) izveo je dr Laza K. Lazarević, u aseptičnim uslovima, primenivši kokain za anesteziju. Prvi je lekar Srbije kojeg je Ministarstvo unutrašnjih dela 1884. godine uputilo u Beč da izuči spravljanje animalne limfe. Godine 1879. postavljen je za fizikusa Beogradskog okruga, a 1881. godine za primarijusa i šefa Unutrašnjeg odeljenja Opšte državne bolnice u Beogradu. Bio je lični lekar kralja Milana Obrenovića. U srpskoj realističnoj književnosti dr Laza K. Lazarević je začetnik psihološke pripovetke. Objavio je devet pripovedaka, a osam je ostalo nedovršeno. Sanitetski pukovnik dr Laza K. Lazarević razumom i upornošću, zahvaljujući svojoj inteligenciji i vrednoći, uz pomoć države Srbije sticao je znanje po Evropi, školujući se u onda najčვენijim školama Evrope, čemu i sada možemo da se divimo i da zavidimo.

Ključne reči: Laza K. Lazarević; Srbin; Pravnik; Ratnik; Doktor; Književnik

Uvod

Dr Laza K. Lazarević (1851-1891) (**Slika 1**) je jedan od velikana srpske medicine, pravnik, književnik, tvorac savremene srpske pripovetke, naučnik, akademik i ratnik [1–8].

Rođen je 13. maja 1851. godine u Šapcu, od oca Kuzmana i majke Jelene (Slika 2). Osnovnu školu je završio u Šapcu. Gimnaziju je započeo u Šapcu, a maturirao je u Beogradu 1867. godine. Živeo je trideset i devet godina. Bolovao je od tuberkuloze i ischijasa. Preminuo je 11. januara 1891. godine u Beogradu.

Njegova supruga Poleksija je bila ćerka Nikole Hristića (tadašnji predsednik vlade). Laza i Poleksija su izrodili troje dece, dva sina – Kuzmana i Vladu (preminuo kao dete) i ćerku Anđeliju (1885-1926, slikarka i književnica) [1–8].

Slika 1. Portret Laze K. Lazarevića (13. maj 1851. g., Šabac - 11. januar 1891. g., Beograd) akademskog slikara Vlaha Bukovca, Beograd, 1882. g.

Fig. 1. Portrait of Laza K. Lazarević (may 13, 1851. Šabac-January 11, 1891, Belgrade) painted by Vlaha Bukovac, an academic painter, in Belgrade 1882



Dr Laza K. Lazarević najpre je studirao prava na Velikoj školi u Beogradu, na kojoj stiče akademsko zvanje pravnika 1871. godine.

Bio je prvi lekar Srbije kojeg je Ministarstvo unutrašnjih dela 1884. uputilo u Beč da izuči spravljanje animalne limfe [9,10].

Godine 1879. dr Laza K. Lazarević biva postavljen za fizikusa Beogradskog okruga, a 1881.g. za primarijusa i šefa Unutrašnjeg odeljenja Opšte državne bolnice u Beogradu. Preuredivši svoje odeljenje utemeljio je kliničko-bolnički rad i radio u širokom dijapazonu stručne prakse, uključujući i hirurgiju (reponiranje creva, zašivanje rane od uboda volovskim rogom, ekstrakcije katarakte sa kapsulom lentis, rešavanje placente previje sa odstranjivanjem delova posteljice i dr. hirurške intervencije) te okviru odeljenja osnovao je i uzornu laboratoriju [1-8].

Dr Laza K. Lazarević je bio lični lekar Kralja Milana [11].

Za vreme Srpsko-bugarskog rata (1885) proizveden je u čin rezervnog sanitetskog majora i imenovan za pomoćnika načelnika saniteta Vrhovne komande, sa zadatkom da osnuje Veliku rezervnu vojnu bolnicu u Nišu [11,12]. Kasnije biva proizveden u čin aktivnog sanitetskog pukovnika.



Slika 2. Jelena Lazarević, majka dr Laze K. Lazarevića
Fig. 2. Jelena Lazarević, mother of Laza K. Lazarević



Slika 3. Plakat Prvog stručnog sastanaka lekara Podrinsko-Kolubarskog regiona Srpskog lekarskog društva Podružnice Šabac - Lazini dani '77, 30. septembar - 1. oktobar 1977. Šabac, održani u spomen na dr Lazu K. Lazarevića

Fig. 3. The poster of the first meeting of doctors from Podrinjsko-Kolubarski region organized by the Medical Society of Serbia, Branch of Šabac under the name "Laza's days '77" from September 30 to October 1 1977 in Šabac to commemorate Dr Laze Lazarević

Godine 1883. dr Laza K. Lazarević postaje dopisni član Srpske kraljevske akademije (danas Srpska akademija nauke i umetnosti).

Bio je poliglota, govorio je ruski, nemački i francuski.

U spomen dr Laze K. Lazarevića u Šabcu je od 30. septembra do 1. oktobra 1977.g. bio održan prvi stručni sastanak lekara podrinsko-kolubarskog regiona u organizaciji Srpskog lekarskog društva, Podružnice Šabac, pod imenom Lazini dani '77. (Slika 3) [13].

Ne treba zaboraviti iskazane reči dr Vladana Đorđevića: „Ja sam uveren da će u Srpskom lekarskom društvu, dokle god ono bude živelo, živeti i svetla uspomena na jednog od najboljih njegovih članova – svetla uspomena na dr Lazu K. Lazarevića” [1].

Put Laze K. Lazarevića do lekarskog zvanja

Put Laze K. Lazarevića, diplomiranog pravnika, do zvanja doktora medicine započet je sa Objavom SN° 2072 koju je Kancelarija Ministarstva unutrašnjih dela u Beogradu, 10. decembra 1870. godine izdala u Srpskim novinama, u broju 150, od subote, 12. decembra 1870. godine, a koja glasi [14]:

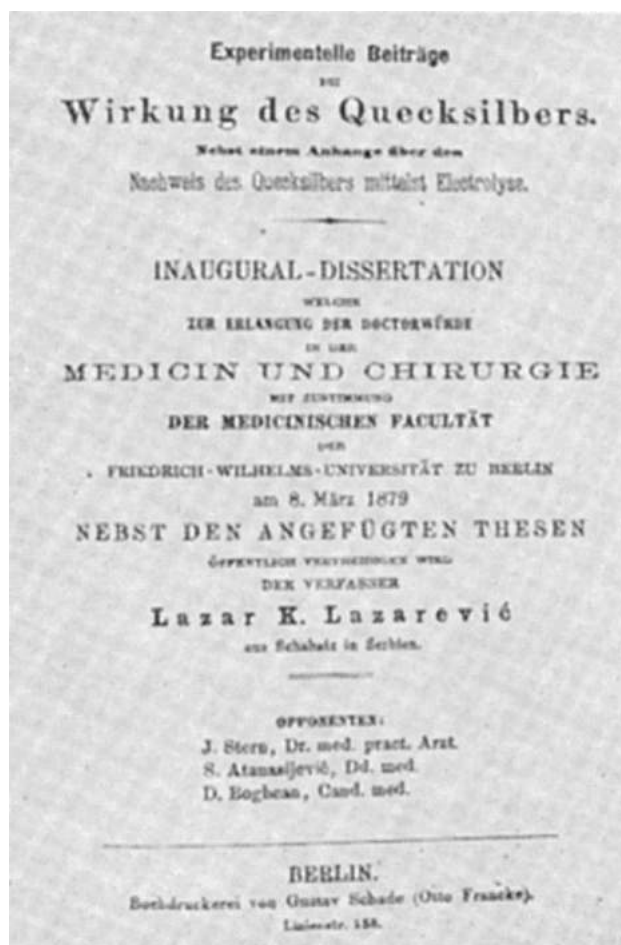
„Praviteljstvo namerava poslati na stranu dva pitomca da o trošku državnim izuče nauke lekarske.

Koji od đaka Velike škole imaju volju i osećaju sposobnost za to, neka se do 1. januara 1871. godine obrate G. ministru unutrašnjih dela sa pismenim izjavama i prilože svedočanstvo o svojoj naučnoj spremi”.



Slika 4. Anna Sophie Agnes Gutjahar – ljubav iz studenskih dana Laza K. Lazarević. Čari ljubavi dr Laze K. Lazarevića prema Ani podstakle su ga da napiše pripovetku „Švabica”, biser srpske književnosti

Fig. 4. *Ana Sophie Agnes Gutjahar – Laza K. Lazarević's love from his student days. His love feelings for Anna inspired him to write the story "Švabica" (A German girl), which is still one of the pearls of Serbian literature*



Slika 5. Naslovna strana doktorske disertacije dr Laze K. Lazarevića

Fig. 5. *The front page of Dr Laza Lazarević's doctoral thesis*

Sedam dana kasnije, Srpske novine u broju 151 od 19. decembra 1870. godine donele su dopunu teksta Objave SN° 2072 Ministarstva unutrašnjih dela:

„Ko želi da se ode na izučavanje tih nauka dužan je da podnese ministarstvu unutrašnjih dela ove svedodžbe:

1. Od strane školske vlasti da je sa odličnim ili vrlo dobrim uspehom svršio koji fakultet u našoj Velikoj školi;

2. Od strane opštine da je siromašnog stanja.

Ostali uslovi za pitomce izloženi su u osobnom aktu, koji će se saopštiti onima, koji budu izabrani.

Međutim dodaje se ovde, „da će se oni, na koje bi pao izbor, podčiniti lekarskom pregledu, te da se vidi, da li su dobrog zdravlja.”

Na tekst Objave u *Srpskim novinama* Laza K. Lazarević, pravnik IV godine na Velikoj školi u Beogradu, 14. decembra 1870. g. podnosi Radivoju Milenkoviću pismenu molbu:

Gospodine Ministre!

Odavno željah da učim lekarske nauke, ali mi svagda želja beše pusta sa siromašnog stanja moga.

Sad ste Vi, gospodine ministre, objavili u Srpskim novinama da će se dva mladića slati o državnom trošku na te nauke.

Ja Vas ponizno molim da mene kao državnog pitomca primite i pošaljete na univerzitet, a ja ću se uspeti da svojim radom dokažem da mi je vredno dati prilike te da najveću moju želju ostvarim.

Uz ovu molbu ide i "svedočanstvo o mojoj naučnoj spremi i vladanju".

Molba Laze K. Lazarevića biva odobrena, ali Laza iako izabran za državnog pitomca nije, po ovom izboru, otišao u inostranstvo na medicinske studije. Razlog tome je da je Laza sa još 15 studenadata napustio studije zbog „nereda u Velikoj školi“, pisao adrese i prikupljao potpise u prilog otpuštenih profesora - Đorđa Pavlovića i Jovana Boškovića. Kako je vreme odmicalo, neredi na Velikoj školi su se stižali. Laza K. Lazarević podnosi molbu ministru prosvete i crkvenih dela da "ne veruje glasinama" da je učestvovao u prikupljanju potpisa u prilog otpuštenih profesora i da mu odobre nastavak školovanja. Po odobrenju Ministarstva prosvete, Laza K. Lazarević koristi junski ispitni rok, polaže zaostale ispite i 1871. godine, na Velikoj školi u Beogradu završava pravne nauke [15].

Diplomiranom pravniku, Lazi K. Lazareviću, još uvek se ne odobrava odlazak na medicinske studije, ali zato biva izabran za državnog pitomca kao praktikant Ministarstva prosvete za 1871. godinu.

Januara 1872. odobravaju mu se medicinske studije u inostranstvu, a od 1. februara 1872. i materijalna sredstva u iznosu od „1.910 groša poreskih“ za medicinske studije u Berlinu.

Konačno, 20. maja 1872. godine diplomirani pravnik Laza K. Lazarević upisuje Medicinski fakultet *Friedrich-Wilhelms* Univerziteta u Berlinu.

Na početku studija tri puta uzastopno menja mesto stanovanja, da bi se na kraju skrasio u pansionu gospođe Pauline Gutjaha, rođene Kirchner, u Berlinu, u Friedrich Strasse, No 111, III Treppen (sprat). Tu Laza K. Lazarević upoznaje i zaljubljuje se u gazdaričinu ćerku Anu (Anna Sophie Agnes Gutjaha) (Slika 4). Ljubav je ostavila traga, pa je Laza K. Lazarević napisao pripovetku *Švabica*, objavljenu osam godina posle njegove smrti, koja predstavlja jedan od uzora i bisera srpske književnosti.

Početkom 1876. g. Laza K. Lazarević počinje sa laboratorijskim radom na izradi doktorske disertacije pod nadzorom profesora Oscara Eugena Mattiasa Liebreichaa (1839-1908).

Te godine nad Balkanom i Srbijom nadvili su se oblaci rata. Državni pitomci prekidaju studije i odlaze da pomognu majku Srbiju. Knjaz srpski Milan M. Obrenović, 18. juna 1876. godine, u Deligradu, saopštava narodu da je Srbija objavila rat Turskoj.

Po naredbi ministra unutrašnjih dela lekarski pitomci raspoređuju se u vojne bolnice. Tom prilikom Laza K. Lazarević upućuje se i raspoređuje kao lekarski pomoćnik pri trupi kod jednog odreda Drinske divizije u poljskoj bolnici u Šapcu. Po okončanom Prvom srpsko-turskom ratu (16. februar 1877.) državni pitomac kandidat medicine Laza K. Lazare-

vić ostaje i dalje vezan za svoj ratni raspored. U toku drugog Srpsko-turskog rata (1. decembar 1877. g.) nalazi se na vojnom rasporedu kao lekarski pomoćnik u Timočkoj diviziji. Po okončanim Srpsko-turskim ratovima nastavlja prekinute studije medicine u Berlinu (25. avgust 1878. g.).

Na Medicinskom fakultetu u Berlinu Laza K. Lazarević završni ispit (*Examen rigorosum*) polaže 28. januara 1879. godine i postaje "doktor celokupnog lekarstva i hirurgije".

Doktorsku disertaciju *Eksperimentalni doprinosi o delovanju žive*, uz dodatak: *Dokazivanje žive pomoću elektrolize (Experimentelle Beiträge zur Wirkung des Quecksilbers nebst einem Anhang über den Nachweis des Quecksilbers mittels Elektrolyse)* odbranio je 8. marta 1879. (Slika 5). Disertaciju je posvetio svojoj majci, a napisao ju je na 48 stranica. Disertacija (veličine 13x18,5 cm) štampana je u Berlinu, u štampariji Gustav Schadea. U zaključku disertacije dr Laza K. Lazarević kaže "da je za sada objašnjenje delovanja žive sasvim nemoguće" i "da je ovde – potrebno još novih činjenica". Na kraju doktorske disertacije izražava iskrenu blagodarnost svom učitelju, prof. dr Oskaru Mateji Eugenu Librajhu (1839-1908) [2,3,4,7,11,15].

Udovoljivši svim predviđenim propisima, dr Laza K. Lazarević sa 28. godina postaje doktor medicine.

Stručni i naučni rad dr Laze K. Lazarevića

Dr Laza K. Lazarević objavio je i napisao sedamdeset i dva stručna i naučna rada iz medicine. Veći broj tih radova odnose se na nervne bolesti, kao npr. *paralysis agitans*, sklerozu medule spinalis, afaziju i druge nervne bolesti. Zato se s pravom može reći da je dr Laza K. Lazarević bio prvi srpski neurolog.

Prvu operaciju katarakte u Srbiji (1886) izveo je dr Laza K. Lazarević, u aseptičnim uslovima, primenivši kokain za anesteziju.

Prvi rad koji je napisao i objavio bio je članak "Dezinfikovanje škola koje su za vreme rata bile bolnice" objavljen u Srpskim novinama u broju 109 od 19. maja 1877., potpisan inicijalima L.K.L. U njemu, jasno i dokumentovano objašnjava granicu celishodnosti higijenskih mera koje treba primeniti pre ponovne upotrebe školskih zgrada, koje su za vreme rata služile kao bolnice i ukazuje na značaj i važnost asepse i antiseptice.

Dr Laza K. Lazarević, kao narodni lekar i prosvetitelj, izrazio je svoje humano i socijalno osećanje u radu *Obmanjivanje publike lažnim lekovima* [1,15].

Godine 1880. u Srpskom arhivu broj 7 objavljuje rad *Ischias postica Cottunni – jedan prilog za njenu diferencijalnu dijagnozu* [16], a potom isti ovaj rad pod naslovom *Ischias postica Contunnii, ein Beitrag zur deren Differential - Diagnose* objavljuje 1884. g. na nemačkom jeziku u bečkom *Allgemeine Wiener Medizinische Zeitung* (Allg. Wien. Zeitg), No 37-38.

Ovim radovima dr Laza K. Lazarević daje ispravno tumačenje nastanaka bola kod išijasa [1,16,17]. Opisuje bolest i daje objašnjenje modifikacije

same bolesti kod dorzalne fleksije stopala (modifikacija danas poznata pod imenom Gawersov simptom i Bragardov simptom) i kod savijanja trupa napred u stojećem stavu s ispruženim kolenima (modifikacija danas poznata pod imenom Thomazerov simptom i Nerijev simptom) [18]. Možda bi ove modifikacije ipak trebalo da se zovu po našem dr Lazi K. Lazareviću. Jake bolove koji se javljaju pri dizanju ispružene noge kod ishijasa, francuski lekar Ernest Charles (1816–1883) nazvao je Lasègueov znak [19]. Pa ipak, dr Laza K. Lazarević je bio prvi koji je opisao dijanostičke znake kod ishijasa. Prema navodima Šulovića i Pavlovića iz 1990. [1], američki neurolog R. Wartenberg ukazao je da tumačenje nastanaka bola kod ishijasa pripada našem dr Lazi K. Lazareviću, ističući da se u Lazarevićevom znaku, pored patoloških manifestacija koje je opisao Laseg, nalaze i Bragardov sindrom, Tomajerov sindrom i Keringov znak.

Spisak nekih od radova dr Laze K. Lazarevića:

- Jedan prilog za latentnu sifilidu. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1880;7:125.
- Jedan slučaj lise. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1881;8:10.
- Dva slučaja *Erythema nodosum*. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1887;9:102.
- O slučajevima meningitisa cerebrosinhalisa u Beogradu u maju 1883. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1887;9:82.
- *Paralysis agitans* (jedan slučaj ove bolesti). Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1887;9:186.
- Slučaj *Sclerosis medullae spinalis*. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1888;10:100.
- O jednom bolesniku sa spastičnom spinoznom paralizom. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1888;10:164.
- O jednom slučaju muskularne atrofije (*Duchenne – Aran*). Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1888; 10: 1208
- O jednom slučaju trovanja morfinom i znaci-ma, koji su se pri tome javljali. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1888;10:181.
- O jednom slučaju pareze gornjih udova kod jednog lončara. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1888;10:196.
- O diferencijalnoj dijagnozi između skarlatine i ru-beole. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1895; 12:19.

– O jednom slučaju progresivne atrofije mišića. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1895;12:35.

– Četiri ekstrakcije katarakte bez discizije nego s kapsulom lentis. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1895;12:27.

– Slučaj intoksikacijom fosforom. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1895;12:45 i dr.

Književna dela dr Laze K. Lazarević

Dr Laza K. Lazarević je začetnik psihološke pripovetke u srpskoj realističnoj književnosti [20,21].

Pripovetke koje je napisao: *Prvi put s ocem na jutrenje*, *Školska ikona*, *U dobri čas hajduci*, *Na bunaru*, *Sve će to narod pozlatiti*, *Vetar*, *On zna sve i Švabica*. U njegovim rukopisima ostalo je još osam nedovršenih pripovedaka.

Svoju prvu pripovetku *Prvi put s ocem na jutrenje* (prvobitni naslov *Zvona s crkve II*) objavio je u bečkom časopisu *Srpska zora* (1879).

Dr Laza K. Lazarević je objavljene pripovetke u časopisima štampao u zbirci *Šest pripovedaka* (1886), koja je sadržala - *Prvi put s ocem na jutrenje*, *Školska ikona*, *U dobri čas hajduci*, *Na bunaru*, *Vetar* i *Sve će to narod pozlatiti*. Pred kraj života dr Laze K. Lazarevića objavljene su još dve pripovetke – *Vetar* (1889) i *On zna sve* (1890), a posthumno *Švabica*.

Zaključak

Dr Laza K. Lazarević je jedan od očeva spske medicine koji je svojim ukupnim delom dao veliki doprinos afirmaciji srpske medicine. Istaknuti srpski sanitetski pukovnik dr Laza K. Lazarević nosi zasluge ne samo za svoj rad u vojnom sanitetu u miru i ratu, već i za celokupno srpsko zdrarstvo onog vremena. Jedan je od osnivača Velike rezervne vojne bolnice u Nišu. Začetnik je psihološke pripovetke u srpskoj realističnoj književnosti. Život su mu bile medicina, književnost i otadžbina, a živeo je kao da ne živi u svojoj okolini i u svom vremenu. Put dr Laze K. Lazarevića do doktorskog zvanja bio je trnovit. Razumom i upornošću, zahvaljujući svojoj inteligenciji i vrednoći, uz pomoć države Srbije sanitetski pukovnik dr Laza K. Lazarević je sticao znanje po Evropi, školujući se u onda najčuvenijim školama Evrope, čemu i sada možemo da se divimo i da zavidimo.

Literatura

1. Šulović V, Pavlović B. Prvi kliničar u Srbiji – doktor Laza K. Lazarević. *Srp Arh Celok Lek* 1990;118:492-6.
2. Milanović M. Biografski leksikon – Poznati srpski lekari. Beograd/Toronto: Vojna štamparija; 2005.
3. Živić R, Živić M. Stopedeset godina od rođenja Laze K. Lazarevića, lekara i književnika. *Acta Med Median* 2001;(1):73-81.
4. Babić RR. Laza K. Lazarević, doktor i književnik. *Acta Med Median* 2006;(1):76-7.
5. Đorić MN. Stogodišnjica L.K. Lazarevića. *Med pregl* 1950;7:192-3.
6. Đorić MN. Laza Lazarević kao lekar. *Srp Arh Celok Lek* 1951;49:337-9.
7. Stanisavljević V. Mesto Laze K Lazarevića u istoriji naše medicine. *Srp arh Celok Lek* 1951;49:340-352
8. Dimitrijević TD. Laza K. Lazarević kao neurolog. *Srp Arh Celok Lek* 1951;49:353-7.
9. Milojević V. Pasterov zavod u Nišu 1990-1985. Prosveta: Niš; 1990.
10. Muzej zdrarstvene kulture. Stalna postavka. Niš: Patstevor zavod; 2009.
11. Dimitrijević S. Laza K. Lazarević. U: Medicinska enciklopedija. Zagreb: Leksikografski zavod FNRJ;1962.
12. Živić R. Enciklopedija. Niš: Gradina;1996.

13. Plamenac S. Izveštaj sa naučno-stručnih skupova. I stručni sastanak lekara Podrinsko-kolubarskog regiona, pod nazivom „Lazini dani 77”. Med rev 1977;4:85-9.

14. Plamenac S. Dr med. Laza K. Lazarević (1851-1890): od studenta do doktora medicine i hirurgije. Povodom 125-godišnjice rođenja. Med rev 1977;4:107-24.

15. Lazarević KL. Ischias postica Cottunni: jedan prilog za njenu diferencijalnu dijagnozu. Srp Arh Celok Lek 1880;7:23-6

16. Glesinger L. Iz povjesti zdravstvene kulture naših naroda. Pro Medico 1972;2:5-13.

17. Glavan I. Živčane bolesti. Baograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1956.

18. Kostić A. Medicinski rečnik. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1971.

19. Nikolić Lj, Milić B. Čitanka sa književnoteorijskim pojmovima. Beograd: Zavod za udžbenike; 2007.

20. Lazarević L. Pripovetke. Beograd: Nolit; 1975.

Summary

Introduction

Laza K. Lazarevic was born on the 13th of May, 1851 in Sabac. He died on the 11th of January, 1891 in Belgrade. Laza K. Lazarevic was a Serb, lawyer, warrior, doctor and writer. He spoke Russian, German and French.

Laza Lazarevic's road to the title of doctor of medicine. He studied law in Belgrade and graduated in 1871 and he graduated from the Faculty of Medicine in Berlin on the 28th of January, 1879. He took his doctor's degree in Berlin on the 8th of March, 1879 at the same Faculty. His road to the title of doctor of medicine was thorny and complicated.

Laza K. Lazarevic as a warrior

He took part in the Serbian-Turkish war and the Serbian-Bulgarian war. During the Serbian-Bulgarian War (1885) he was first given the rank of reserve medical major and later the rank of active medical colonel and then he was appointed assistant chief of the Supreme Command of Health Care with the task to establish the Great reserve military hospital in Nis.

Professional and scientific work of Dr. Laza K. Lazarevic

He had seventy two professional and scientific medical papers published, a great number of which referring to nervous diseases, such as paralysis agitans, sclerosis of medulla spinalis,

aphasia and others. Therefore, it can be rightly said that Dr Laza K. Lazarevic was the first Serbian neurologist. The very first operation of cataract in Serbia was performed by Dr. Laza K. Lazarevic in aseptic conditions, when cocaine was applied for anesthesia. He was the first doctor to be sent by the Ministry of Internal Affairs to Vienna in 1884 to learn how to prepare animal lymph. In 1879 he was appointed the physician of the Belgrade District and in 1881 he was promoted to the position of head doctor and Chief of Internal Department of the General State Hospital in Belgrade. He was the personal doctor of King Milan Obrenovic.

Laza K. Lazarevic as a writer

Laza Lazarevic is considered to be the originator of psychological stories in Serbian realistic literature and had nine stories published, while eight remained unfinished.

Conclusion

Thanks to his intelligence, hard work, determination and persistence and the financial help of Serbia Medical Colonel Dr Laza K. Lazarevic gained the best of knowledge across Europe, having studied at the most prestigious school in Europe – the fact that can be admired and envied even today.

Key words: Laza K. Lazarević, Serb, jurist, warrior, doctor, writer

Rad primljen 6. IV 2009.

Prihvaćen za štampu 16. VI 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:5-6:431-436.

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, izuzev autora iz inostranstva.

Časopis objavljuje sledeće kategorije radova:

1. Uvodnici (editorijali) – do 5 stranica

Sadrže mišljenje ili diskusiju o nekoj temi važnoj za Časopis. Uobičajeno ih piše jedan autor *po pozivu*.

2. Originalni naučni radovi – do 12 stranica

Sadrže rezultate sopstvenih originalnih naučnih istraživanja i njihova tumačenja. Originalni naučni radovi treba da sadrže podatke koji omogućavaju proveru dobijenih rezultata i reprodukciju istraživačkog postupka.

3. Pregledni članci – do 10 strana

Predstavljaju sažet, celovit i kritički pregled nekog problema na osnovu već publikovanog materijala koji se analizira i raspravlja, ilustrujući trenutno stanje u jednoj oblasti istraživanja. Radovi ovog tipa biće prihvaćeni samo ukoliko autori navođenjem najmanje 5 *autocitata* potvrde da su eksperti u oblasti o kojoj pišu.

4. Prethodna saopštenja – do 4 stranice

Sadrže naučne rezultate čiji karakter zahteva hitno objavljivanje, ali ne mora da omogući i ponavljanje iznetih rezultata. Donosi nove naučne podatke bez detaljnijeg obrazlaganja metodologije i rezultata. Sadrži sve delove originalnog naučnog rada u skraćenom obliku.

5. Stručni članci – do 10 stranica

Odnose se na proveru ili reprodukciju poznatih istraživanja i predstavljaju koristan materijal u širenju znanja i prilagođavanja izvornih istraživanja potrebama nauke i prakse.

6. Prikazi slučajeva – do 6 stranica

Obrađuju *retku* kazuistiku iz prakse, važnu lekari- ma koji vode neposrednu brigu o bolesnicima i imaju karakter stručnih radova. Prikazi slučajeva ističu ne- uobičajene karakteristike i tok neke bolesti, neočeki- vane reakcije na terapiju, primenu novih dijagnostič- kih postupaka ili opisuju retko ili novo oboljenje.

7. Istorija medicine – do 10 stranica

Pišu se na poziv uredništva Medicinskog pregleda i obrađuju podatke iz prošlosti sa ciljem održavanja kontinuiteta medicinske i zdravstvene kulture, a imaju karakter stručnih radova.

8. Druge vrste publikacija (feljtoni, prikazi knjiga, izvodi iz strane literature, izveštaji sa kongresa i struč- nih sastanaka, saopštenja o radu pojedinih zdravstvenih ustanova, podružnica i sekcija, saopštenja Uredništva, pisma Uredništvu, novine u medicini, pitanja i odgovori, stručne i staleške vesti i *In memoriam*)

Priprema rukopisa

Kompletan rukopis, koji uključuje tekst rada, sve priloge i propratno pismo, potrebno je poslati:

– u elektronskoj formi na adresu dlv@neobee.net, kao i

– odštampan primerak rukopisa na adresu:

Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva, (Medicinski pregled), Vase Stajića 9, 21000 Novi Sad.

Propratno pismo

– Mora da sadrži svedočanstvo autora da rad pred- stavlja originalno delo, kao i da nije objavljivao u drugim časopisima, niti se razmatra za objavljivanje u drugim časopisima.

– Potvrditi da svi autori ispunjavaju kriterijume za autorstvo nad radom, da su potpuno saglasni sa tekstom rada, kao i da ne postoji sukob interesa.

– Navesti u koju je kategoriju rada spada koji se šalje (originalni naučni rad, pregledni članak, prethodno saop- štenje, stručni članak, prikaz slučaja, istorija medicine).

Rukopis

Za pisanje teksta koristiti *Microsoft Word for Win- dows*. 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 odgovara- ju onima kojim se u zaglavlju navode uz pun naziv i mesta ustanova u kojima autori rade. Na dnu ove stra- nice 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. Saže- tak na engleskom jeziku treba da sadrži do 250 reči, sa izdvojenim celinama koje odgovaraju poglavljljima u radu (za originalne, stručne radove i prethodna sa- opštenja: Uvod, Materijal i Metode, Rezultati, Dis- kusija i Zaključak).

4. Tekst rada

– Tekst originalnih članaka mora da sadrži sledeće celine: Uvod (sa jasno definisanim ciljem rada), Mate- rijal 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 ce- line: Uvod (sa jasno definisanim ciljem rada), Prikaz slučaja, Diskusija i Zaključak.

– Tekst treba da bude napisan u duhu srpskog jezi- ka, oslobođen suvišnih skraćenica, čija prva upotreba zahteva navođenje punog naziva. Skraćenice ne upote- bljavati u naslovu, sažetku i zaključku. Koristiti samo opšte prihvaćene skraćenice (npr. DNA, MRI, NMR, HIV,...). Spisak skraćenice koje se navode u radu, za- jedno sa objašnjenjem njihovog značenja, dostaviti na poslednjoj stranici rukopisa.

– Koristiti mere metričkog sistema prema Inter- nacionalnom sistemu mera (*International System Units – SI*). Temperaturu izražavati u Celzijusovim stepenima (°C), a pritisak u milimetrima živinog stu- ba (mmHg).

– Ne navoditi imena bolesnika, inicijale ili broje- ve 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 po jedinim primerima. Navode se svi autori, a ukoliko ih je preko šest, navesti prvih šest i dodati et al.

Članci u časopisima:

** Standardni članak*

Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2003;1:1435-42.

** Organizacija kao autor*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40(5):679-86.

** Nisu navedena imena autora*

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ* 2002;325(7357):184.

** Volumen sa suplementom*

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988;20 Suppl 5:75-8.

** Sveska sa suplementom*

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Pame SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4 Suppl):31S-37S.

** Sažetak u Časopisu*

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondii* [abstract]. *Clin Res* 1987;35:475A.

Knjige i druge monografije:

** Jedan ili više autora*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

** Urednik(ci) kao autor*

Danset J, Colombani J, eds. *Histocompatibility testing 1972*. Copenhagen: Munksgaard, 1973:12-8.

** Poglavlje u knjizi*

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Soderman WA Jr, Soderman WA,

eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders; 1974. p. 457-72.

** Rad u zborniku radova*

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland*. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

** Disertacije i teze*

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]*. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Elektronski materijal

** Članak u Časopisu u elektronskoj formi*

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

** Monografije u elektronskoj formi*

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

** Kompjuterski dokument (file)*

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

6. Prilozi (tabele, grafikoni, sheme i fotografije).

Dozvoljeno je najviše šest priloga!

– Tabele, grafikoni, sheme i fotografije dostavljaju se kao posebni dokumenti, na posebnim stranicama.

– Tabele i grafikone pripremiti u formatu koji je kompatibilan sa programom *Microsoft Word for Windows*.

– Slike pripremiti u JPG, GIF TIFF, EPS i sl. formatu

– Svaki prilog numerisati arapskim brojevima, prema redosledu njihovog pojavljivanja u tekstu.

– Naslov, tekst u tabelama, grafikonima, shemama i legendama navesti na srpskom i na engleskom jeziku.

– Objasniti sve nestandardne skraćenice u fusnotama koristeći sledeće simbole: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, † ‡, † ‡ †.

– U legendama mikrofotografija navesti korišćenu vrstu bojenja i uvećanje na mikroskopu. Mikrofotografije treba da sadrže merne skale.

– Ukoliko se koriste tabele, grafikoni, sheme ili fotografije koji su ranije već objavljeni, u naslovu navesti izvor i poslati potpisanu izjavu autora o saglasnosti za objavljivanje.

– Svi prilozi biće štampani u crno-belom tehnici. Ukoliko autori žele štampanje u boji potrebno je da snose troškove štampe.

7. Dodatne obaveze

Ukoliko autor i svi koautori nisu uplatili članarinu za Medicinski pregled, rad neće biti štampan. Radovi koji nisu napisani u skladu sa pravilima Medicinskog pregleda, neće biti razmatrani. Recenzija će biti obavljena najkasnije u roku od 6 nedelja od prijema rada. Uredništvo zadržava pravo da i pored pozitivne recenzije donese odluku o štampanju rada u skladu sa politikom Medicinskog pregleda. Za sva dodatna obaveštenja obratiti se tehničkom sekretaru:

Društvo lekara Vojvodine

Vase Stajića 9

21000 Novi Sad

Tel. 021/521 096; 063/81 33 875

E-mail: dlv@neobee.net

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, except for those from abroad.

This journal publishes the following types of articles: editorials, original studies, preliminary reports, review articles, professional articles, case reports, articles from history of medicine and other types of publications.

1. Editorials – up to 5 pages – convey opinions or discussions on a subject relevant for the journal. Editorials are commonly written by one author by invitation.

2. Original studies – up to 12 pages – present the authors' own investigations and their interpretations. They should contain data which could be the basis to check the obtained results and reproduce the investigative procedure.

3. Review articles – up to 10 pages – provide a condensed, comprehensive and critical review of a problem on the basis of the published material being analyzed and discussed, reflecting the current situation in one area of research. Papers of this type will be accepted for publication provided that the authors confirm their expertise in the relevant area by citing at least 5 auto-citations.

4. Preliminary reports – up to 4 pages – contain scientific results of significant importance requiring urgent publishing; however, it need not provide detailed description for repeating the obtained results. It presents new scientific data without a detailed explanation of methods and results. It contains all parts of an original study in an abridged form.

5. Professional articles – up to 10 pages – examine or reproduce previous investigation and represent a valuable source of knowledge and adaption of original investigations for the needs of current science and practise.

6. Case reports – up to 6 pages – deal with rare casuistry from practise important for doctors in direct charge of patients and are similar to professional articles. They emphasize unusual characteristics and course of a disease, unexpected reactions to a therapy, application of new diagnostic procedures and describe a rare or new disease.

7. History of medicine – up to 10 pages – Articles are written by invitation extended by the Editorial Board. They deal with data from history in order to maintain the continuity of medical and health culture. They have the character of professional articles.

8. Other types of publications – The journal also publishes feuilletons, book reviews, extracts from foreign literature, reports from congresses and professional meetings, communications on activities of certain medical institutions, branches and sections, announcements of the Editorial Board, letters to the Editorial Board, novelties in medicine, questions and answers, professional and vocational news and In memoriam.

Preparation of the manuscript

The complete manuscript, including the text, all supplementary material and covering letter, is to be sent

- in electronic format to the address dlv@neobee.net
- the printed copy to the address

Drustvo lekara Vojvodine, Srpskog lekarskog drustva, (Medicinski pregled), Vase Stajica 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 (oC) 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