

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

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

PREDSEDNICI PODRUŽNICA

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

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

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

Sremska Mitrovica - Šid - dr SLAVKO ARBANAS

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

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

Zrenjanin - dr SVETLANA DETKI

ČLANOVI PREDSEDNIŠTVA

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

PREDSEDNICI SPECIJALISTIČKIH SEKCIJA I AKTIVA

Sekcija za alergologiju i kliničku imunologiju
Sekcija za 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
Pneumofiziološka sekcija
Psihijatrijska sekcija
Reumatološka sekcija
Sekcija za psihoterapiju
Sekcija za saobraćajnu medicinu
Sekcija za sportsku medicinu
Sekcija za socijalnu medicinu
Stomatološka sekcija
Urološka sekcija
Sekcija za trombozu i hemostazu
Sekcija za urgentnu medicinu
Aktiv za kliničku farmakologiju
Aktiv oralnih hirurga
Aktiv za endoskopsku hirurgiju
Umetnička sekcija

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

VOJVODANSKI OGRANAK**AKADEMIJE MEDICINSKIH NAUKA SLD**

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

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

MEDICINSKI PREGLED

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

Glavni i odgovorni urednik
Prof. dr LJILJA MIJATOV UKROPINA

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

REDAKCIJSKI ODBOR

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

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

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

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

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

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

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

SADRŽAJ

UVODNIK

Dragan Savić

ALOTRANSPANTACIJA U ORTOPEDSKOJ HIRURGIJI 189-190

ORIGINALNI NAUČNI RADOVI

Aleksandra Levakov, Nada Vučković, Matilda Đolai, Mihaela Mocko Kaćanski i Snežana Božanić
STAROSNE PROMENE NA KOŽI..... 191-195

Sonja Smiljić i Blagica Radović
KLINIČKE I RADIOGRAFSKE KARAKTERISTIKE TUBERKULOZE PLUĆA..... 196-199

Katica Bajin Katić

KOMPARACIJA AKTIVNOSTI GLIKOLITIČKIH ENZIMA I IZOENZIMA KARCINOMA I DISPLAZIJA DOJKE ... 200-205

Miroslav Knežević, Branislav Stanković, Dejan M. Rašić, Miloš Žarković, Jasmina Ćirić i Biljana Beleslin

REZULTATI DEKOMPRESIJE ORBITE KOD GRAVESOVE ORBITOPATIJE..... 206-209

Ivan Alerić, Jasminka Jakic Razumović i Branka Koprivica

EKSPRESIJA HER-2/NEU ONKOGENSKIH I ESTROGENSKIH RECEPTORA KOD PACIJENATA SA NEMIKRO-
CELULARNIM KARCINOMOM PLUĆA..... 210-215

PREGLEDNI ČLANCI

Ljiljana Strajnić i Darinka Stanišić Sinobad

PRIMENA RENDGENKRANIOMETRIJSKIH ANALIZA ZA ODREĐIVANJE VERTIKALNE DIMENZIJE OKLUZIJE
– PREGLED LITERATURE..... 217-222

STRUČNI ČLANCI

Tatjana Kisić, Nada Konstantinidis, Jovanka Kolarović i Nataša Kaćanski
ZNAČAJ PSIHOLOŠKE PODRŠKE RODITELJIMA DECE OBOLELE OD MALIGNIH BOLESTI..... 223-227

Dragana A. Kastratović, Nadežda N. Radošić, Branko D. Milaković, Snježana D. Tomić, Vladimir S. Nešić i Srđan Z.
Marković

KOREKCIJE DOZA ANESTETIKA U BOLNIČKOJ FARMAKOLOGIJI PRIMENOM TEHNOLOGIJE MONITO-
RINGA BISPEKTRALNOG INDEKSA..... 228-232

Siniša Mirković, Ivan Šarčev, Branislav Bajkin, Ana Tadić i Tatjana Đurđević Mirković

ORTODONTSKO-HIRURŠKA TERAPIJA RETINIRANOG GORNJEG OČNJAKA..... 233-237

Marko Spasić, Slobodan Milisavljević i Vladimir Gajić

ANALIZA UČESTALOSTI JAVLJANJA I NAČINA LEČENJA PNEUMOTORAKSA U KRAGUJEVCU TOKOM PET
GODINA..... 238-243

Biljana Lazović, Vera Milenković i Spomenka Đorđević

LEČENJE METASTATSKIH GESTACIJSKIH TROFOBLASTNIH BOLESTI – DESETOGODIŠNJE ISKUSTVO..... 244-246

Verica Pavlić

PRIMENA LASEROTERAPIJE U LEČENJU KSEROSTOMIJE..... 247-250

PRIKAZI SLUČAJEVA

Matilda Đolai, Bojana Andrejić i Dejan Ivanov
LIPOMI GASTROINTESTINALNOG SISTEMA..... 251-254

Momir Šarac, Ivan Marjanović, Uroš Zoranović, Miodrag Jevtić, Sidor Mišović i Siniša Rusović

EMBOlizACIJA DONJE MEZENTERIČNE ARTERIJE – PREVENCIJA ENDOLEAKA TIPA II..... 255-258

ISTORIJA MEDICINE

Branko Bobić i Anica Bobić Radovanović
DR JOVAN NENADOVIĆ..... 259-262

Dragana Milutinović, Sanja Šumonja i Jovan Maksimović

LIČNOST I DELO FLORENS NAJTINGEJL – TVORCA MODERNOG SESTRINSTVA I PIONIRA JAVNOG ZDRAVLJA. 263-267

CONTENTS

EDITORIAL

Dragan Savić

ALLOTRANSPLANTATION IN ORTHOPEDIC SURGERY..... 189-190

ORIGINAL STUDY

Aleksandra Levakov, Nada Vučković, Matilda Đolai, Mihaela Mocko Kačanski and Snežana Božanić

AGE-RELATED SKIN CHANGES..... 191-195

Sonja Smiljić and Blagica Radović

CLINICAL AND RADIOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF PULMONARY TUBERCULOSIS..... 196-199

Katica Bajin Katić

COMPARISON OF GLYCOLYTIC ENZYME AND ISOENZYME ACTIVITY IN BREAST CANCERS AND DYSPLASIA..... 200-205

Miroslav Knežević, Branislav Stanković, Dejan M. Rašić, Miloš Žarković, Jasmina Ćirić and Biljana Beleslin

ORBITAL DECOMPRESSION IN GRAVES' ORBITOPATHY..... 206-209

Ivan Alerić, Jasminka Jakic Razumović and Branka Koprivica

HER-2/NEU ONCOGENE AND ESTROGENE RECEPTOR EXPRESSION IN NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS.. 210-215

REVIEW ARTICLES

Ljiljana Strajnić and Darinka Stanišić Sinobad

APPLICATION OF CEPHALOMETRIC ANALYSIS FOR DETERMINATION OF VERTICAL DIMENSION OF OCCLUSION
- A LITERATURE REVIEW..... 217-222**PROFESSIONAL ARTICLES**

Tatjana Kisić, Nada Konstantinidis, Jovanka Kolarović and Nataša Kačanski

IMPORTANCE OF PSYCHOLOGICAL SUPPORT FOR FAMILIES OF CHILDREN WITH CANCER..... 223-227

Dragana A. Kastratović, Nadežda N. Radošić, Branko D. Milaković, Snježana D. Tomić, Vladimir S. Nešić and Srđan Z. Marković

ANESTHETIC DOSE CORRECTION IN HOSPITAL PHARMACOLOGY USING BISPECTRAL INDEX MONITORING TECHNOLOGY..... 228-232

Siniša Mirković, Ivan Šarčev, Branislav Bajkin, Ana Tadić and Tatjana Đurđević Mirković

ORTHODONTIC-SURGICAL THERAPY OF RETAINED UPPER CANINE..... 233-237

Marko Spasić, Slobodan Milisavljević and Vladimir Gajić

ANALYSIS OF INCIDENCE AND TREATMENT OF PNEUMOTHORAX IN FIVE-YEAR PERIOD IN KRAGUJEVAC..... 238-243

Biljana Lazović, Vera Milenković and Spomenka Đorđević

TREATMENT OF GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASE - A 10-YEAR EXPERIENCE..... 244-246

Verica Pavlić

THE EFFECTS OF LOW-LEVEL LASER THERAPY ON XEROSTOMIA (MOUTH DRYNESS)..... 247-250

CASE REPORT

Matilda Đolai, Bojana Andrejić and Dejan Ivanov

LIPOMAS OF THE GASTROINTESTINAL SYSTEM..... 251-254

Momir Šarac, Ivan Marjanović, Uroš Zoranović, Miodrag Jevtić, Sidor Mišović and Siniša Rusović

INTRATHROMBUS EMBOLIZATION OF GIANT MESENTERIC INFERIOR ARTERY TO PREVENT TYPE II ENDOLEAK... 255-258

HISTORY OF MEDICINE

Branko Bobić and Anica Bobić Radovanović

DR JOVAN NENADOVIĆ..... 259-262

Dragana Milutinović, Sanja Šumonja and Jovan Maksimović

PERSONALITY AND WORK OF FLORENCE NIGHTINGALE - CREATOR OF MODERN NURSING AND PUBLIC HEALTH
PIONEER..... 263-267



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



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

UVODNIK EDITORIAL

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
Klinika za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju

Uvodnik
Editorial
UDK 617.3-089.844

ALOTRANSPLANTACIJA U ORTOPEDSKOJ HIRURGIJI

ALLOTRANSPLANTATION IN ORTHOPEDIC SURGERY

Dragan SAVIĆ

Transplantaciona hirurgija koštano-zglobnog sistema ni do danas se nije previše razvila u našoj zemlji zbog mnogobrojnih specifičnosti u vezi sa vaskularizacijom, pogotovo zglobova, tehničkih uslova a delom i imunološkog odgovora. Međutim, i pored toga, sad je korišćenje alotransplantata našlo primenu u revizionim artroplastičnim procedurama na zglobu kuka i kolena, prilikom rekonstruktivnih zahvata na ligamentima i tetivama (zbog hroničnih nestabilnosti kolena i ramena, defekata tetiva), u tumorskoj i spinalnoj hirurgiji, artrodezama zglobova itd. [1,2]. Najčešće se u rutinskoj upotrebi koriste neovaskularizovani transplantati za čije se korišćenje vezuju problemi s revaskularizacijom i remodeliranjem koštanog, ligamentarnog ili tetivnog tkiva, s obzirom na to da taj proces treba da bude sinhron i da prati jedan drugog [3,4]. U razvijenim industrijalizovanim zemljama već se duže od dve decenije rutinski upotrebljavaju alotransplantati iz koštanih banaka.

Neznatan je imunološki odgovor organizma na koštano-tetivne transplantate s obzirom na dobro poznatu činjenicu da su ta tkiva hipovaskularizovana i da imaju slabe antigenske osobine [5]. Problem s odbacivanjem transplantata zbog toga je mnogo manje izražen nego u ostalim granama transplantacione hirurgije [3]. Pojedina istraživanja pokazala su da su imunološki procesi koji se javljaju pri transplantaciji koštanog tkiva pretežno celularnog tipa, kao i da iz dosad neobjašnjivog razloga nastaje blokada humornog imuniteta. Zbog slabih antigenskih osobina tkiva pri tim intervencijama, u rutinskoj upotrebi nije neophodna detaljna tipizacija tkiva niti davanje imunosupresivne terapije, već se to svodi na utvrđivanje krvne kompatibilnosti [1,5]. Uspešnost transplantacione hirurgije u patologiji koštano-zglobnog sistema zavisi i od veličine samog transplantata, jer je dobro poznata činjenica da kod manjih grefona nastupa brža revaskularizacija i remodeliranje [1,3,5]. S druge strane, veći kalemi daju mogućnost lakše implantacije i fiksacije, a samim tim i zadovoljenje osnovnih biomehaničkih uslova, što doprinosi bržem i boljem fizikalnom lečenju, tj. postoperativnom rezultatu [3,6].

S obzirom na sve veće zahteve za alograftove, nameće se nužnost formiranja koštanih banaka čiji

je osnovni zadatak da pravovremeno obezbede dovoljne količine klinički sigurnih koštano-ligamentarnih alotransplantata, koji poseduju adekvatne biološke i biomehaničke osobine neophodne za njihovu kliničku primenu [3,6-8]. Alotransplantati iz koštane banke moraju se osloboditi od svih potencijalno štetnih, transmisivnih oboljenja, a istovremeno zadržati svoj osteogeni potencijal i mehaničku čvrstinu, koji su neophodni za uspešnu kliničku primenu koštanog alotransplantata [3,5-9]. Da bi se izbeglo prenošenje bakterijskih ili gljivičnih infekcija s davaoca alotransplantata na primaoca, neophodno je da se prilikom rada u koštanim bankama najstrože pridržava standarda koji primenjuju *American Association of Tissue Banks* (AATB) ili *European Association of Musculo-Skeletal Transplantation* (EAMST) i *European Association of Tissue banks* (EATB), a oni podrazumevaju: pažljivu selekciju davalaca, poštovanje strogih pravila pri uzimanju, čuvanju i implantaciji alotransplantata [7,8].

Alotransplantacija, kao hirurška metoda, povezana je s više problema, kako zdravstvenih tako i medicinsko-legalnih. Osnovni zdravstveni problemi odnose se na pitanje prenosa određenih bolesti s davaoca na primaoca, čuvanje uzetih graftova u koštanoj banci, moguće infekcije nastale kao posledica neodgovarajućeg skladištenja i kasnije ugradnje itd. [10,11]. Transplantacija svežih kalema ne preporučuje se iz dva osnovna razloga: moguće je preneti neku zaraznu bolest, na primer sidu ili hepatitis, a sveže uzeto tkivo ima veći antigenski potencijal nego zamrznuto [4,12,13]. S obzirom na to da je infekcija najveći problem transplantacione hirurgije, izuzimajući odbacivanje transplantata, primenjuju se razni oblici sterilizacije. Mnogi od njih, poput etilen-oksida, gama zračenja, rastvora vodonik-peroksida i joda, i pored svojih dobrih antiseptičnih osobina, imaju negativan efekat na samo koštano-ligamentarno tkivo menjajući mu biomehanička svojstva, tako da gubi na snazi i elastičnosti [2,12-15]. U poslednje vreme nameće se mišljenje da korišćenje sveže zamrznutih ili zamrznuto liofiziranih graftova, uz prethodne virusološke i bakteriološke preglede davalaca i samog grafta, daju najbolje postoperativne rezultate.

Na Klinici za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu još 1992. godine počelo je korišćenje masivnih kortikosteroidnih alograftova. Ceo projekat koštane banke, uz dozvolu tadašnje Etičke komisije, vodio je prof. dr Aleksandar Jovanović i asistenti dr M. Milankov i dr D. Savić. Taj hirurški rad, koji je bio manje-više sporadičan, pratio je i odgovarajući naučno-istraživački rad, te je na Klinici za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju Kliničkog centra u Novom Sadu urađeno nekoliko magistarskih i doktorskih teza iz oblasti rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta kolena i korišćenja autotransplantata i alotransplantata u ortopedskoj hirurgiji.

Posle izvesnog zatišja, kad su se i stekli svi tehnički uslovi za formiranje koštane banke na Klinici za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju (nabavka

zamrzivača s temperaturom od minus 80° C i sva neophodna oprema) i kad je zaživeo transplantacioni program u Kliničkom centru Vojvodine u Novom Sadu, u poslednjih pet godina intenzivirano je korišćenje koštano-ligamentarnih alotransplantata. Tokom godine prosečno se ugrađivalo četrdesetak koštano-ligamentarnih alograftova koji su se najčešće koristili u revizionim artroplastičnim procedurama na zglobovima kuka i kolena, gde je postajao gubitak koštane mase, i kod hroničnih nestabilnosti ligamenata zgloba kolena (rekonstrukcija prednjeg ukrštenog ligamenta kolena). Potreba za koštano-ligamentarnim alograftovima već godinama ima tendenciju stalnog porasta, te se nameće nužnost većeg učešća stanovništva u zaveštanju organa, kao i unapređenja transplantacionog programa u zemlji.

Literatura

- Huo HM, Friedlaender GE, Salvati AE. Bone graft and total hip arthroplasty: a review. *J Arthroplasty*. 1992;2:109-20.
- Conn RA, Peterson LFA, Stauffer RM, Ilstrup D. Management of acetabular deficiency: long term results of bone grafting the acetabulum in total hip arthroplasty. *Orthop Trans*. 1985;9:451-4.
- Friedlaender GE. Bone banking: in support of reconstructive surgery of the hip. *Clin Orthop*. 1987;225:17-21.
- Lemaire R, Masson J. Risk of transmission of blood-borne viral infection in orthopedic and trauma surgery. *J Bone Joint Surg*. 2000;82B:313-23.
- Miljković N, Ercegan G, Harhaji V. Complications of revision hip arthroplasty using fresh bone allografts. *Med Pregl*. 2007;60(9-10):457-63.
- Friedlaender GE. Current concepts review: bone banking. *J Bone Joint Surg*. 1982;64A:307-11.
- American Association of Tissue Banks (AATB): Standards for tissue banking. McLean, VA: AATB; 1991.
- European Association of musculo-skeletal transplantation (EAMST)/European Association of Tissue Banks (EATB). Common standards for musculoskeletal tissue banking. Vienna: EAMST; 1997.
- Tomford WW, Starkweather RJ, Goldman MH. A study of the clinical incidence of infection in the use of banked allograft bone. *J Bone Joint Surg*. 1981;63A:244-8.
- Tomford WW. Current concepts review: transmission of disease through transplantation of musculoskeletal allografts. *J Bone Joint Surg*. 1995;77A:1742-54.
- Journeaux SF, Johnson N, Bryce SL, et al. Bacterial contamination rates during bone allograft retrieval. *J Arthroplasty*. 1999;14(6):677-81.
- Buck BE, Malinin TI, Brown MD. Bone transplantation and human immunodeficiency virus: an estimate of risk of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Clin Orthop*. 1989;240:129-36.
- Smith RA, Ingels J, Lochemes JJ, Dutkowsky JP, Pifer LL. Gamma irradiation of HIV-1. *J Orthop Res*. 2001;19(5):815-9.
- Asselmeier MA, Caspari RB, Bottenfield S. A review of allograft processing and sterilization techniques and their role in transmission of the human immunodeficiency virus. *Am J Sports Med*. 1993;21(2):170-5.
- Chiron PH, Gaudy E, Utheza G, et al. Sterilisation des allogreffes osseuses par la chaleur. *Rev Chir Orthop*. 1993;79:248-52.

Rad je primljen 26. I 2012.

Prihvaćen za štampu 26. I 2012.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:5-6:189-190.

ORIGINALNI NAUČNI RADOVI *ORIGINAL STUDIES*

Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad
Center for Pathology and Histology

Originalni naučni rad
Original study
UDK 616.5-001.15-091.8
DOI: 10.2298/MPNS1206191L

AGE-RELATED SKIN CHANGES

STAROSNE PROMENE NA KOŽI

**Aleksandra LEVAKOV, Nada VUČKOVIĆ, Matilda ĐOLAI,
Mihaela MOCKO KAĆANSKI and Snežana BOŽANIĆ**

Summary – Age-related skin changes can be induced by chronological ageing, manifested in subcutaneous fat reduction, and photo-ageing eliciting increased elastotic substance in the upper dermis, destruction of its fibrillar structure, augmented intercellular substance and moderate inflammatory infiltrate. Forty-five biopsy skin samples of the sun-exposed and sun-protected skin were analyzed. The patients were both males and females, aged from 17 to 81 years. The thickness of the epidermal layers and the number of cellular living layers is greater in younger skin. The amount of keratohyaline granules is enlarged in older skin. Dermoepidermal junction is flattened and the presence of elastotic material in the dermis is pronounced with age. The amount of inflammatory infiltrate is increased, the fibrous trabeculae are thickened in older skin and the atrophy of the hypodermis is observed. Chronological ageing alters the fibroblasts metabolism by reducing their life span, capacity to divide and produce collagen. During ageing, the enlargement of collagen fibrils diminishes the skin elasticity.

Key words: Skin Aging; Skin + physiopathology; Adolescent; Adult; Middle Aged; Aged; Female; Male; Ultraviolet Rays; Sunlight + adverse effects; Collagen; Elastic Tissue; Dermis; Epidermis

Introduction

The skin provides a large body interface with the environment that change with ageing. These changes begin before thirty and are developed by lifestyle and sun exposure. Skin ageing results from two processes: chronological ageing and photo-ageing [1-3].

Intrinsic ageing is a naturally occurring process that results in slow tissue degeneration [2]. Its features are: atrophy of the dermis due to the loss of collagen, degeneration in the elastic fiber network and reduced hydration [2].

Skin ageing changes can be manifested in atrophy of the lower dermis and reduction of subcutaneous fat. Photo-ageing of the skin results from the advanced cumulative effects of ultraviolet (UV) radiation leading to increased elastotic substance in the upper dermis, destruction of its fibrillar structure, augmented amount of intercellular substance and moderate inflammatory infiltrate.

Ageing alters the metabolism of fibroblasts by reducing their lifespan as well as their capacity to divide, and produce collagen. During ageing, the proportional reduction in large proteoglycans (chondroitin-sulfate), along with simultaneous increase in small proteoglycans (dermatan-sulfate), causes intensified synthesis of collagen fibrils and their enlargement, which diminishes the skin elasticity.

Wound healing is affected by systemic factors (endocrine, metabolic, nutrition etc.) and local disorders (vascular, neurological). Ageing is connected with the

decrease in fibronectin at the site of a scar, delayed inflammatory response and re-epithelization. On the contrary, healing in the young produces dense and firm scars. The speed of healing is increased at the expense of the scar quality, probably due to an altered inflammatory response.

Dermal blood vessels changes can compromise inflammatory reaction at the injury spot. Raised amounts of elastin II and fibrillin affect the proximal dermal blood vessels, restore the structure of papillary dermis and improve healing.

Extrinsic ageing is a result of environmental factors, principally ultraviolet exposure. The distinguishing feature of photo-ageing is a massive accumulation of elastotic material in the upper and middle dermis, a process termed solar elastosis [2].

The effects of UV on the skin are inevitable and this is scarcely surprising as the skin contains many cells as well as subcellular chromophores which are capable of absorbing energy within the UV spectrum. Cellular chromophores include keratinocytes, melanocytes, dermal fibroblasts, Langerhans and mast cells. Subcellular chromophores include keratin, melanin, collagen, elastin, lipids and steroids [3,4].

Chronic photodamage of the skin manifests itself as extrinsic skin ageing (photo-ageing) and photocarcinogenesis. Deoxyribonucleic acid (DNA) photodamage and UV-generated reactive oxygen species (ROS) are the initial molecular events leading to the typical histological and clinical manifestations of chronic photodamage of the skin [4]. The exposure

Abbreviations

UV	– ultraviolet rays
DNA	– deoxyribonucleic acid
DCs	– Dendritic cells
LCs	– Langerhans cells
IL	– interleukine
UVB	– ultraviolet B rays

of human skin to environmental and artificial UV irradiation has increased dramatically. The reason for increased solar UV irradiation is not only the stratospheric ozone depletion but also the very popular although unjustified visits to the tanning salons to get "suntan". In addition, travelling to equatorial regions gives its contribution to the individual annual UV damage [5].

The long-term detrimental effects caused by energy absorption of UV photons are immuno-suppression and skin cancer, but the photo-oxidative damage leads to quantitative and qualitative alterations of cells and structural macromolecules of the dermal connective tissue responsible for tensile strength, resilience and stability of the skin. The clinically manifesting results of UV induced damage are wrinkles, skin laxity, leathery appearance, sensitivity, impaired wound healing capacities and higher vulnerability of skin [5].

Previous studies have described changes in epidermis, which becomes thinner during chronological ageing. The thickness of human skin and epidermis is variable, depending on their localization. Thinning is worse at the deepest portions of wrinkles, with or without reduction in the number of cellular layers [6].

The decrease in epidermal thickness corresponds to the reduction in number of cellular layers. On the other hand, stratum corneum of the wrinkle is thickened by the accumulation of corneocytes forming a horny plug. Keratohyaline granules are more abundant in stratum granulosum of the flanks than at the bottom of the wrinkle [6].

The dermoepidermal junction becomes flattened during ageing. This shape is a result of disappearing dermal papillae and epidermal buds.

During ageing, the dermis becomes atrophied due to the reduction in collagen and some glycosaminoglycans and so does the adipose tissue of hypodermis. These reductions lead to wrinkle formation. Atrophy of the hypodermis with fibrous trabeculae thickening is the most intense under the wrinkle itself.

In photodamaged skin, the elastic tissue in the reticular dermis undergoes marked proliferation named actinic elastosis. This elastotic tissue forms real pads on each side of the wrinkle and vanishes at the bottom of the wrinkle. There is a severe decrease of oxytalan fibers forming a Grenz zone in papillary dermis.

Fibrillin microfibrillar network of the papillary dermis is particularly susceptible to degradation by UV irradiation and results in depletion and re-organization of fibrillin in dermoepidermal junction [6].

The most important function of dendritic cells (DCs) is their ability to activate T cells and induce their proliferation. By producing cytokines and chemokines, the DCs modify the survival of immune effectors.

They play a crucial role in initiating and regulating immune responses so they can be directly involved in altered antitumor immunity with ageing. Immune function declines with ageing in contrast to increased susceptibility to infections, malignancies and autoimmune diseases. Both T and B cell immune responses are dramatically affected by ageing.

DCs are present in non-lymphoid peripheral tissues where they recognize environmental antigens. They play a key role in maintaining the host integrity through the host defense and immunity.

A linear decrease in DCs, including Langerhans cells (LCs), might reduce immunosurveillance in the aged skin.

In addition to the reduction in their number, Langerhans cells themselves show morphological signs of atrophy with only few dendrites and several Birbeck granules (BGs). These morphological changes are associated with the loss of DC functions, and contribute to the age-associated development of skin cancer. The number of DCs, their distribution, and development from hematopoietic precursors CD (cluster of differentiation) 34+ are markedly inhibited in the elderly.

Currently, 60% of all neoplasm occur in persons aged 65 years and older. A significant decrease in DCs with ageing reduces the capacity for generating efficient anti-infectious and antitumor immune responses. The DC system is significantly impaired in the tumor microenvironment and usually manifests as decreased dendropoiesis and DC maturation, suppressed ability of DCs to produce interleukin (IL)-12, increased synthesis of IL-10, inability to induce T cell proliferation and shortened survival of DCs [7].

Material and Methods

We analyzed skin structure in biopsies performed for various pathologic changes (nevus, basal cell carcinoma, actinic keratosis, squamous cell carcinoma, hemangioma etc.).

Histological slides were routinely prepared at Pathology and Histology Centre, Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad. Surgical material was fixed in formalin. Paraffin embedded tissue sections of 5-7 μ were further stained with hematoxylin-eosin and observed at low and high light microscope magnification. Masson's trichrome staining serves for showing collagen fibers, whereas orcein dye is for elastotic material. Alcian blue-PAS shows glycogen content.

Forty-five biopsy samples were observed from various body regions (frontal, face, parietal, neck, abdominal, back, lumbar, gluteal, limbs). The patients were of both genders, their age ranging from 17 to 81 years. The intact skin next to a pathological change was under observation.

Two groups of patients were analyzed: specimens of the sun exposed skin and specimens of the sun protected skin. The patients were categorized according to their age.

The obtained results were processed with respect to quality and quantity and the taken images were also analyzed.

All these parameters were counted manually by one examiner.

The following parameters were observed:

- thickness of the epidermal layers,
- number of cellular living layers in epidermis,
- horny plug formation,
- amount of keratohyaline granules in stratum granulosum,
- shape of dermoepidermal junction,
- presence of elastotic material in the upper and middle dermis,
- atrophy of the adipose tissue in hypodermis,
- amount of inflammatory infiltrate,
- thickness of fibrous trabeculae.

Results

Various body regions in both groups of patients showed different changes. Specimens of the sun exposed skin (frontal, face, parietal, neck, back, limbs) and specimens of the sun protected skin (abdominal, lumbar, gluteal) were analyzed. The patients were divided into two age groups: from 17 to 49 and from 50 to 81 years.

The following parameters were reported in the skin specimens from the older group:

- flattened shape of dermoepidermal junction (**Figure 1**)
- number of cellular living layers in epidermis is reduced (**Figure 2**)
- accumulation of keratohyaline granules in stratum granulosum (**Figure 3**)
- presence of elastotic material in the dermis is pronounced with age (**Figure 4**)
- atrophy of the adipose tissue in hypodermis is observed with ageing
- a mount of perivascular inflammatory infiltrate is slightly raised (**Figure 5**)

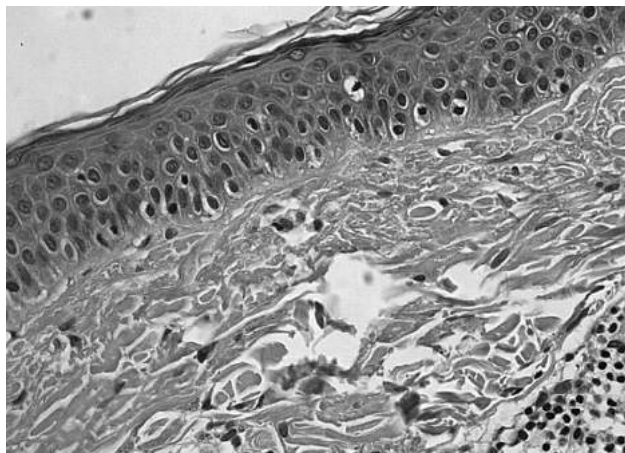


Fig. 1. The flattened shape of dermoepidermal junction in older skin, age 69, face (HE, x 40)

Slika 1. Zaravnjena dermoepidermalna granica u starijoj koži, 69 godina, lice (HE, x 40)

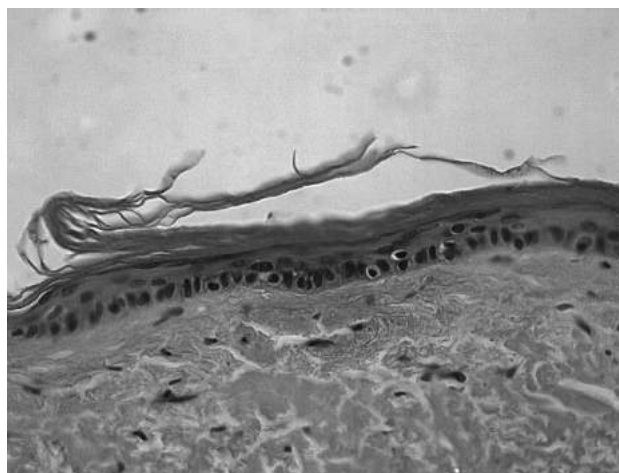


Fig. 2. Reduction in number of living cell layers of epidermis, age 78, head parietal (HE, x 40)

Slika 2. Smanjen broj slojeva živih ćelija epidermisa, 78 godina, poglavina parijetalno (HE, x 40)

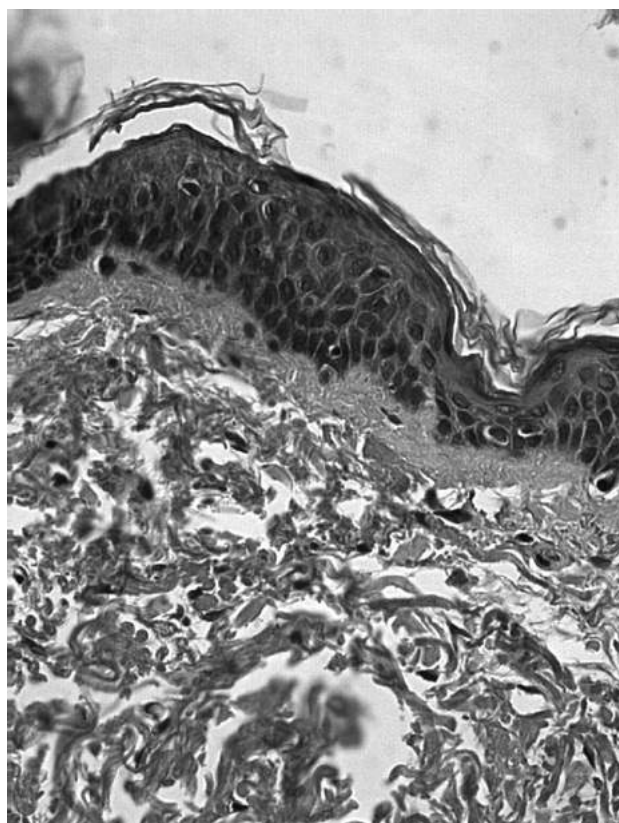


Fig. 3. Accumulation of keratinized cells, age 78, neck (HE, x 40)

Slika 3. Nagomilavanje keratinizovanih ćelija, 78 godina, vrat (HE, x 40)

- thickness of fibrous trabeculae is observed in the aged skin

The following changes were recorded in the skin specimens from the younger age group:

- greater thickness of the epidermal layers
- number of cellular living layers in epidermis is greater

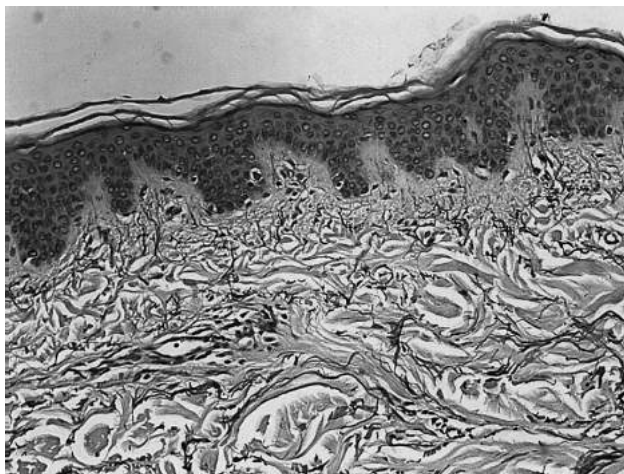


Fig. 4. Dermal accumulation of abnormal elastic fibers, age 82, lumbar (orcein, x 20)

Slika 4. Nakupljanje elastičnih vlakana u dermisu, 82 godine, lumbalno (orcein, x 20)

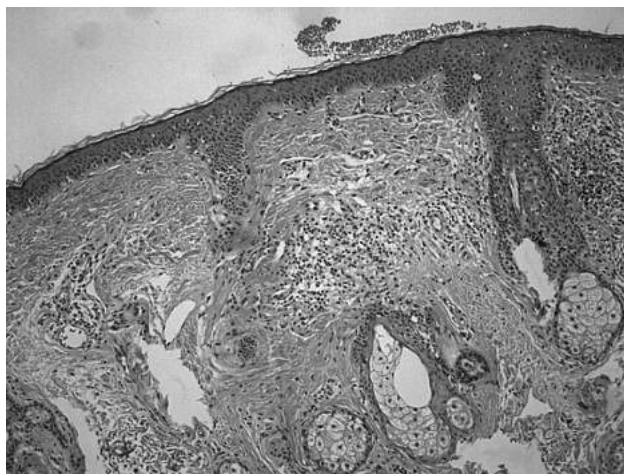


Fig. 5. Dermis contains inflammatory infiltrates, mostly perivascular and perifollicular, age 69, face (HE, x 10)

Slika 5. Inflammatory infiltrat u dermisu smešten perivaskularno i perifolikularno, 69 godina, lice (HE, x 10)

- shape of dermoepidermal junction is more wavelike
- small amount of elastotic material in the dermis
- larger amount of the adipose tissue in hypodermis
- slight amount of inflammatory infiltrate.

The horny plug formation depends on the site of the skin, and is not in correlation with ageing.

Discussion

Chronological ageing and photo ageing induce atrophy of all cutaneous structures with the exception of elastotic hypertrophy in dermis.

This study showed a reduction in the number of living cell layers of epidermis. In addition, there was a disorder in the cell differentiation or desquamation process and the result was the accumulation of keratinized cells.

Collagen IV forms a dense network at the level of dermoepidermal junction. Its diminution could weaken this junction and compromise the mechanical stability of the skin itself. Some studies have shown that there is no significant alteration of collagen IV pattern in photodamaged skin; however, there is a significant reduction in it at the bottom of the wrinkles [6].

Collagen VII forms anchoring fibrils that stabilize binding of the basement membrane to the underlying papillary dermis. The number of anchoring fibrils in the photodamaged skin is lower than in the sun protected areas. The disappearance of collagen VI weakens the bond between the epidermis and dermis and contributes to the wrinkle formation [6].

Chondroitin-sulphates consolidate collagen fibers and participate in cutaneous hydration. They are also decreased during ageing [6].

Photo-ageing is associated with the accumulation of abnormal elastic fibers in the dermis due to decreased degradation and overproduction of elastic fibers. Separated material has been derived from disintegrated elastic fibers resulting from the long exposure to UV irradiation. Histological studies of chronically sun-exposed skin show that the dermis contains inflammatory infiltrates, mostly perivascular and perifollicular. Mast cells are more abundant in photodamaged skin than in the normal skin. They synthesize and release mediators which modulate directly or indirectly extra cellular matrix production and degradation [7]. Ultrastructural studies of the sun-exposed skin have also shown infiltration of the epidermis by macrophage (dendritic like cells), but with fewer Langerhans cells [1,8].

Ultraviolet B rays (UVB) irradiation has been reported to induce photo-ageing and suppress systemic immune function, thus leading to photocarcinogenesis [9]. The measurements have shown a significant increase in skin surface roughness and the loss of skin elasticity. The sample of the skin exposed to UVB irradiation exhibited a significant increase in epithelial keratins, elastins and metalloproteinases as well as the degradation of collagens (I,IV,VII) [10].

Several investigators have shown that exposure of the skin to UV induces leukocyte infiltration and elastase secreted by leukocytes or dermal fibroblasts [11].

Conclusion

It is generally accepted that there are two different processes: chronological and photo-induced skin ageing, both being present in the sun exposed skin. The amount of chondroitin-sulphates that consolidate collagen fibers is reduced during the ageing process.

The linear decrease in DCs, including LCs as well, might reduce immunosurveillance and lead to carcinogenesis in the aged skin. Infiltration of the epidermis by macrophages (dendritic-like cells), but with fewer Langerhans cells, was observed in the sun exposed skin, which could also contribute to the higher incidence of skin cancer.

UVB exposed skin has a rough surface and loses its elasticity; it contains leukocyte infiltrates which release elastase, causing further skin damage.

Knowledge of the ultraviolet-absorbing chromophores in the skin and of the molecular mechanisms

leading to the unwanted effects of sun exposure provides the basis to develop novel strategies in the prevention and repair of photo-ageing.

References

1. Rocquet C, Bonte F. Molecular aspect of skin ageing-recent data. *Acta Dermatovenerol* 2002;11(3):71-94.
2. Uitto J. The role of elastin and collagen in cutaneous aging: intrinsic aging versus photo exposure. *J Drugs in Dermatol* 2008;7(2):12-6
3. Dalziel KL. Aspects of cutaneous ageing. *Clin Exp Dermatol* 1991;16(5):315-23
4. Fisher GJ, Kang S, Varani J, Bata Csorgo Z, Wan Y, Datta S. Mechanisms of photo aging and chronological skin aging. *Arch Dermatol* 2002;138:1462-70.
5. Ma W, Wlaschek M, Tancheva-Poór I, Schneider LA, Naderi L, Razi-Wolf Z, et al. Chronological ageing and photo-ageing of the fibroblasts and the dermal connective tissue. *Clin Exp Dermatol* 2001;26(7):592-9
6. Content-Audonneau JL, JeanMarie C, Pauly G. A histological study of human wrinkle structures: comparison between sun-exposed areas of the face, with or without wrinkles, and sun-protected areas. *Brit J Dermatol* 1999;140:1038-47.
7. Milosavljević Z, Ljujić B. Produkcija humanog dermalnog ekvivalenta u in vitro uslovima. *Med Pregl* 2010;63(7-8):459-64.
8. Shurin MR, Shurin GV, Chatta GS. Aging and the dendritic cell system: implications for cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;64:90-105.
9. Trautinger F. Mechanisms of photodamage of the skin and its functional consequences for skin ageing. *Clin Exp Dermatol* 2001;26(7):573-7.
10. Hachiya A, Sriwiryanont P, Fujimura T, Ohuchi A, Kitahara T, Takema Y, et al. Mechanistic effects of long-term ultraviolet B irradiation induce epidermal and dermal changes in human skin xenografts. *Am J Pathol* 2009;174(2):401-13.
11. Muto J, Kuroda K, Wachi H, Hirose S, Tajima S. Accumulation of elafin in actinic elastosis of sun-damaged skin: elafin binds to elastin and prevents elastolytic degradation. *J Invest Dermatol* 2007;127(6):1358-66.

Sažetak

Uvod

Starosne promene kože su rezultat: hronološkog procesa i kumulativnog dejstva UV zračenja.

Materijal i metode

Analizirani su isečci kože izloženi i zaštićeni od sunca, kod pacijenata oba pola, uzrasta 17–81 godina.

Rezultati

Debljina epidermisa i broj slojeva živih ćelija veći su u mlađoj koži. Starija koža sadrži više keratohijalinih granula i veću količinu keratinizovanih ćelija u epidermisu. Dermoepidermalna granica je zaravnjena, s izraženim elastotičnim materijalom u

dermisu. Inflamatorni infiltrat je povećan, a fibrozne trabekule su zadebljale u starijoj koži. Primetna je i atrofija hipodermisa.

Zaključak

Hronološko starenje oštećuje metabolizam fibroblasta skraćanjem njihovog života, kao i sposobnosti da se dele i proizvode kolagen. Tokom starenja se sa uvećanjem kolagenih vlakana smanjuje elastičnost kože. Starenje je udruženo sa smanjenjem količine fibronektina u ožiljku, zakasnelim inflamatornim odgovorom i reepitelizacijom tkiva. Starenjem opada funkcija imunitea, nasuprot povećanoj podložnosti za infekcije, malignitete i autoimune bolesti.

Ključne reči: Starenje kože; Koža + patofiziologija; Adolescenti; Odrasli; Srednjih godina; Stari; Žensko; Muško; Ultraljubičasti zraci; Sunčeva svetlost + neželjeni efekti; Kolagen; Elastično tkivo; Dermis; Epidermis

Rad je primljen 22. VIII 2011.

Prihvaćen za štampu 14. IX 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:5-6:191-195.

Medical Faculty, Kosovska Mitrovica-Priština, Serbia
 Department of Physiology¹
 The Health Centre, Kosovska Mitrovica
 Pulmonary Department²

Originalni naučni rad
Original study
 UDK 616.24-002.5-053.88/9
 DOI: 10.2298/MPNS1206196S

CLINICAL AND RADIOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF PULMONARY TUBERCULOSIS

KLINIČKE I RADIOGRAFSKE KARAKTERISTIKE TUBERKULOZE PLUĆA

Sonja SMILJIĆ¹ and Blagica RADOVIĆ²

Summary – Pulmonary tuberculosis in the elderly shows a specific clinical presentation in relation to younger persons. The aim of this study was to examine the influence of age and possible risk factors on pulmonary tuberculosis, clinical features of disease and lung x-ray findings. The research included 151 patients who had been treated at the Pulmonary Department of the Health Centre in Kosovska Mitrovica in the period from 2005 to 2009. Younger patients often suffer from severe forms of tuberculosis with caverns (46.9%), a significantly higher number of their sputum is positive for bacillus Kohn and they show a greater tendency towards alcoholism. A common symptom in older patients is dyspnea and radiographic changes are the most intense in the lower lung fields. The number of younger people suffering from severe forms of cavernous tuberculosis is significantly higher. Sputum findings are often negative, the caverns are found less often and lower lung fields are affected more often in the elderly.

Key words: Tuberculosis, Pulmonary; Radiography; Risk Factors; Age Factors; Signs and Symptoms; Sputum

Introduction

The number of patients with pulmonary tuberculosis in developed countries in recent decades has been decreasing but there is a greater tendency of morbidity among elderly persons [1]. However, in less developed and developing countries, the population is equally at risk of developing tuberculosis irrespective of the age of the patient. One of the reasons for the continuing perpetuation of new cases of tuberculosis in most areas of the world is the growing number of human immunodeficiency virus (HIV) positive patients [2,3]. Pulmonary tuberculosis is a major health problem and it is a difficult task for the doctors to suspect tuberculosis and recognize the typical symptoms [4]. An early established diagnosis would allow optimal treatment and decrease mortality and morbidity in elderly patients suffering from pulmonary tuberculosis [5].

A great number of published data on pulmonary tuberculosis were based on the characteristics of the disease in young adults. Physiological, psychological and sociological changes resulting from aging, together with chronic degenerative diseases, are the reason enough to expect pulmonary tuberculosis in elderly patients with possibly different characteristics more often than in younger patients [6]. Because of its frequency, severity of clinical analysis and atypical radiological changes, pulmonary tuberculosis in the elderly is an important diagnostic problem [7]. In addition, making this diagnosis is difficult not only because of atypical presentation of illness but also because doctors are less suspicious of possible infection of the elderly by the tuberculosis bacilli [8,9].

In this paper, we compared the demographic data, initial disease symptoms, risk factors, the presence of comorbidities, and lungs imaging in patients of younger and older age in order to facilitate disease recognition and diagnosis.

Material and Methods

A prospective study was conducted at the Pulmonary Department of the Health Center in Kosovska Mitrovica, the reference facility for the treatment of pulmonary tuberculosis. The study included 151 patients with the diagnosis of pulmonary tuberculosis, who had been treated in the period between 2005 and 2009. All hospitalized patients were divided into 2 groups: younger persons, aged between 18 and 59 and older persons, aged 60 and over.

On admission the patients' data regarding demographics, age, gender, body mass and initial symptoms of the disease were taken and processed afterwards. The patients were considered to have positive symptoms of cough, sputum, dyspnea, weight loss, night sweats and fatigue if these symptoms had been present for two or more weeks. Weight loss was defined as positive if it was greater than 10% in the previous 6 months. Hemoptysis was positive if it occurred only once.

We dealt with the risk factors [6] of getting infected by tuberculosis, including previous symptoms of tuberculosis, the possibility of contact with persons suffering from tuberculosis, alcoholism, drug use, prolonged use of corticosteroids, the use of immunosuppressive therapy and concomitant diseases such as diabetes mellitus, chronic renal failure, cancer, chronic obstructive pulmonary disease, liver cirrhosis, heart failure and HIV infections.

The results of chest x-rays were categorized according to the extent of the changes, their location and approximately to their morphological structure [10]. Sputum was taken from all the patients for direct microscopy of the preparations stained according to the Ziehl-Neelsen method. Cultivation of bacillus on Lowenstein-Jensen surface was also performed for all samples. Sputum was taken in the morning, before breakfast, after a spontaneous expectoration. Each sputum

Abbreviations

HIV – human immunodeficiency virus
 BK – Koch bacilli
 OR – odds ratio
 CI – confidence interval

Table 1. The comparison of demographic characteristics and bacteriological results of elderly and young patients with pulmonary tuberculosis

Tabela 1. Demografski podaci i bakteriološki nalaz sputuma na BK kod obolelih od tuberkuloze pluća mlađeg i starijeg životnog doba

	18-59 years godina	%	>60 years godina	%	OR OR	95% CI 95% IP	p p
Number of patients Broj obolelih	98	64.9	53	35.1			
Male sex/Muškarci	80	82.6	34	64.2	1.05	0.51-2.18	>0.05
Initial body weight Telesna masa (SD) kg	59.5 (13.1)		56.7 (14.3)				>0.05
Previous TB disease Ranije lečeni od TB	15	15.3	10	18.9	1.46	0.69-3.61	>0.05
Infection TB contact history	9	9.2	1	1.9	0.12	0.14-2.02	<0.05
<i>Kontaktna infekcija</i>							
Bacteriologically confirmed BK in sputum Bakteriološki potvrđen BK u sputumu	73	74.5	29	54.7	0.47	0.23-1.29	<0.05

CI-Confidence interval/IP – interval poverenja; OR-odds ratio/OR – odds ratio (unakrsni odnos); SD- standard deviation/SD – standardna devijacija; TB- pulmonary tuberculosis/TB – tuberkuloza pluća; BK- Koch bacillus/BK – Kochov bacil

positive for Koch bacilli (BK) was verified by the culture on Lowenstein-Jensen surface. Pulmonary tuberculosis was confirmed bacteriologically if two sputum findings confirmed the existence of bacillus and/or in case of positive sputum cultivation [11].

Pearson's χ^2 test and Fisher's exact test were applied in the statistical data analysis for comparing groups. To identify risk factors, we used the results of binary logistic regression and the results are presented as OR (odds ratio) with 95% CI (95% confidence interval) and *p* - value. Statistical hypothesis testing was conducted at the level of significance of 0.05.

Results

Out of 151 patients treated for pulmonary tuberculosis at the Pulmonary Department, 98 (64.9%) patients were aged between 18 and 59 and 53 (35.1%) patients were older than 60. Male sex was predominant in both groups, with 82.6% in younger and 64.2% in older patients and there were no significant differences between groups, but there were significantly more male patients compared to female patients. In addition, there were no statistically significant differences between groups regarding body weight and earlier treatment of pulmonary tuberculosis (*p*>0.05). In the elderly, not only did the contact infections have less importance for the occurrence of the disease (*p*<0.050), but the number of sputum positive for BK was statistically significantly lower (*p*<0.05) (Table 1).

None of the patients mentioned drug use, prolonged use of corticosteroids or immunosuppressive therapy as

Table 2. Initially presented symptoms in elderly and young patients with pulmonary TB

Tabela 2. Simptomi bolesti obolelih od tuberkuloze pluća mlađeg i starijeg životnog doba

	18-59 years godina	%	>60 years godina	%	OR OR	95% CI 95% IP	p p
Cough/Kašalj	89	90.1	47	88.7	0.73	0.35-2.21	>0.05
Expectoration Iskašljavanje	73	74.5	35	66.0	0.49	0.25-1.05	>0.05
Hemoptysis Hemoptizije	18	18.36	6	11.3	0.37	0.18-1.37	>0.05
Dyspnea/Dispneja	14	14.3	16	30.2	2.22	1.05-4.55	<0.05
Weight loss Gubitak težine	35	35.7	17	32.1	0.88	0.37-1.69	>0.05
Night sweats Noćno znojenje	10	10.2	6	11.3	1.41	0.75-5.86	>0.05
Fatigue Malaksalost	15	15.3	7	13.2	2.77	0.82-9.89	>0.05

CI-Confidence interval/IP – interval poverenja; OR-odds ratio/OR – odds ratio (unakrsni odnos)

one of the possible risk factors for tuberculosis. The symptoms most often reported by the patients were cough, expectoration, hemoptysis, dyspnea, weight loss, night sweats and fatigue. There were no significant differences in the symptoms in patients suffering from pulmonary tuberculosis of younger or older age (*p*>0.05), except that dyspnea was more common in older patients (*p*<0.05) (Table 2).

The presence of concomitant diseases, such as chronic obstructive lung disease and heart failure was significantly higher in patients of older age (*p*<0.05). There were no significant differences between the two groups regarding the incidence of diabetes mellitus, chronic renal insufficiency and malignant diseases (*p*>0.05). A significantly lower number of consumers of alcoholic beverages was among the older patients (*p*<0.05) (Table 3).

Chest radiographic finding varied significantly in patients of younger and older age suffering from tuberculosis. In elderly patients, lower lung fields were significantly more affected (*p*<0.05). Upper lung segments were equally affected in both groups. More serious clinical forms of pulmonary tuberculosis with cavities were significantly more frequent in younger patients (*p*<0.05). In addition, the findings of micro-nodular miliary shadows on chest X-rays which, together with other diagnostic procedures enable us to diagnose miliary tuberculosis of the lungs, were significantly higher in younger patients (*p*<0.05) (Table 4).

Discussion

The described differences in the incidence of pulmonary tuberculosis among young and elderly persons may be related to weaker immune status resulting from old age [11,12]. The most important role in specific defense of the organism against tuberculosis is played by macrophages and T-lymphocytes [10]. It is known that the elderly have less T-lymphocytes functions, including proliferative response. In our study, we found that the basic demographic findings were not significantly different in

Table 3. Coexisting diseases in elderly and young patients with pulmonary TB**Tabela 3.** Pridružene bolesti kod obolelih od tuberkuloze pluća mlađeg i starijeg životnog doba

	18-59 years godina	%	>60 years godina	%	OR OR	95% CI 95%IP	p p
Diabetes mellitus <i>Diabetes mellitus</i>	10	10.2	8	15.1	1.24	0.66-2.44	>0.05
Chronic obstructive lung disease/ <i>HOBP</i>	8	8.2	20	37.8	4.84	1.56-14.97	<0.05
End-stage renal disease <i>HBI</i>	6	6.1	4	7.54	1.82	0.16-2.03	>0.05
Heart failure/ <i>KSI</i>	1	1.0	9	15.1	1.07	1.12-1.26	<0.05
Hypertension <i>Arterijska hipertenzija</i>	20	20.4	13	24.5	1.14	0.57-2.43	>0.05
Neoplasm/ <i>Maligne bolesti</i>	2	2.0	1	1.9	2.20	0.12-0.56	>0.05
Alcoholism/ <i>Alkoholizam</i>	9	9.2	2	3.8	0.21	0.04-0.95	<0.05

CI-Confidence interval/IP – interval poverenja; OR-odds ratio/OR – odds ratio (unakrsni odnos); *HOBP* – hronična opstruktivna bolest pluća; *HBI* – hronična bubrežna insuficijencija; *KSI* – kongestivna srčana insuficijencija

the examined groups but the bacteriological confirmation of Koch bacilli in sputum in the elderly was significantly lower, maybe because it seems to be more difficult to obtain an adequate sputum sample from older patients. This can be attributed to the fact that they cannot provide an adequate sputum either due to weakness or lack of cooperation, so the sputum appears to be of poorer quality and contains more saliva than mucus from the lungs. Several studies have indicated that properly taken mucus facilitates diagnosis [11]. Therefore, the proper way of providing sputum must be carefully explained to the elderly patients.

The symptoms of the disease, except for dyspnea, did not differ significantly in patients with pulmonary tuberculosis of younger or older age. The most common symptoms were cough and expectoration, which were experienced by over 70% of patients and weight loss that in 1/3 of the patients was about 10% on average in the previous 2 months. In older subjects there is a greater occurrence of comorbidities such chronic obstructive pulmonary disease and congestive heart insufficiency. Diabetes mellitus more common in younger patients but not significantly. The data are consistent our studies [13].

The influence of aging on the radiological presentation may be very important in miscomprehension of the clinical picture, untimely diagnosis and late introduction of treatment. In most cases, radiographic changes suggesting pulmonary tuberculosis are shown in the lower lung fields in older patients [14]. It is believed that the changes in the lower lung fields in younger patients are atypical, and that this localization is found in about 50% of patients suffering from tuberculosis with immunodeficiency. Although changes in the middle and lower lung areas indicate primary tuberculosis, the development of disease in the lower parts of the lungs is usually due to immune abnormalities in the elderly [15].

An alternative explanation for the radiographic changes in the lower lung lobe is the disturbed ratio of ventilation/perfusion in the elderly. *Mycobacterium tuberculosis* is better reproduced in an environment with higher

Table 4. Initially presented chest radiograph findings in elderly and young patients with pulmonary TB**Tabela 4.** Radiografski nalaz pluća na početku lečenja obolelih od tuberkuloze

	18-59 years godina	%	>60 years godina	%	OR OR	95% CI 95%IP	p p
Normal/ <i>Normalan nalaz</i>	6	6.1	3	5.7	0.45	0.12-1.75	>0.05
Right upper field <i>Promene u gornjim segmentima pluća</i>	64	65.3	35	66.0	1.05	0.53-1.85	>0.05
Left upper field/ <i>Promene u donjim segmentima pluća</i>	34	34.7	29	54.7	2.33	1.05-4.43	<0.05
Hilar adenopathy <i>Hilarna adenopatija</i>	38	38.8	16	30.2	1.04	0.56-1.95	>0.05
Cavity/ <i>Tuberkulozna kaverna</i>	46	46.9	10	18.7	0.30	0.15-0.60	<0.05
Micro-nodular miliary shadow/ <i>Sitnomrljaste (milijarne) senke</i>	2	2.1	0	0			<0.05
Pleural effusion <i>Pleuralni izliv</i>	3	3.1	1	1.9	2.94	1.12-7.22	>0.05

CI-Confidence interval/IP – interval poverenja; OR-odds ratio/OR – odds ratio (unakrsni odnos)

partial pressure of oxygen (PO₂). Aging results in an increase of alveolar ventilation with inadequate increase in perfusion, which results in an increase of PO₂ in lower lung lobes much higher than in the upper. Therefore, the age-induced changes favored reproduction of *Mycobacterium tuberculosis* in the lower lung regions [16].

Caverns are less likely to occur in older patients, which is associated with their poorer immune status. Less frequent incidence of cavernous forms of tuberculosis is described in other immunocompromised patients such as HIV positive patients who are treated for pulmonary tuberculosis [17]. Some recent studies have stated that there is a link between severe forms of tuberculosis with caverns and sputum positive for BK [18]. Our data are consistent with what we quoted. The presence of caverns and positive sputum are interrelated and are significantly higher in younger persons. Military tuberculosis is an extremely rare disease at this day of age but, we diagnosed it in only two younger persons, which is consistent with research we had conducted a year earlier [19]. Pleural outflow was reported in 4 (2.7%) of the total number of treated patients and there were no significant differences related to age. Doctors must be careful in interpreting the chest radiographic findings in the elderly because of the possible atypical location of changes.

Conclusion

In this study, we identified some age-related differences in the characteristics of pulmonary tuberculosis incidences. In younger group, there was a greater number of patients after the initial infectious contact, the sputum was positive for BK, there was greater cavernous tuberculosis and the most important nonspecific factor reducing the resistance to tuberculosis was alcoholism.

Dyspnea and radiographic changes in the lower lung segments were more often in older patients. In addition, the most common comorbidities in older people, as it could be expected, were chronic obstructive pulmonary disease and heart failure. These may be the reasons for the

doctors not to suspect pulmonary tuberculosis and their failure to diagnose tuberculosis on time, which has a direct impact on morbidity and mortality in older persons with tuberculosis.

References

1. Pešut D, Gledović Z, Grgurević A, Nagorni-Obradović Lj, Adžić T. Tuberculosis incidence in elderly in Serbia: key trends in socioeconomic transition. *Croat Med J.* 2008;49:807-12.
2. Euro TB and the National Coordinators for Tuberculosis Surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 1999. Saint-Maurice, France: WHO; 2002.
3. WHO. Report 2006. global tuberculosis control surveillance planning financing. Geneva: WHO; 2006.
4. Ristić L, Rančić M, Radović M. Tuberkuloza u XXI veku: izazovi, stremljenja i preporuke lekarima. *Med Pregl.* 2010;63(11-12): 811-5.
5. Tsung-Cheng T, Ming Szu H, Chuan Chen I, Ghee Ch, Wen-Huei L. Delayed diagnosis of active pulmonary tuberculosis in emergency department. *Am J Emerg Med.* 2008;26:888-92.
6. Davies PD. Risk factors for tuberculosis. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2005;63:37-46.
7. Savić S, Savić B, Škodrić V. Neprepoznata tuberkuloza kao klinički, epidemiološki i sudskomedicinski problem: prikaz dva slučaja. *Srp Arh Celok Lek.* 2006;134(11-12):541-5.
8. Wang CS, Chen CH, Yang JC, Wang W, Chong WI, Hwang JJ, et al. The impact of age on the demographic, clinical, radiographic characteristics and treatment outcomes of pulmonary tuberculosis patients in Taiwan. *Infection.* 2008;35(4):335-40.
9. Jakubowiak WM, Bogorodskaya EM, Borisov SE, Danilova ID, Lomakina OB, Kourbatova EV. Impact of socio-psychological factors on treatment adherence of TB patients in Russia. *Tuberculosis.* 2007;90(3-4):122-32.
10. Popovac D. Bolesti pluća. Beograd: Data status; 1999.
11. Škodrić-Trifunović V. Nova saznanja o transmisiji tuberkuloze. *Med Pregl.* 2004;57(11-12):561-5.
12. Smiljić S, Radović D, Miletić M, Biševac B, Radović B, Stevanović J. Značaj pridruženosti tuberkuloze pluća kod pacijenata lečenih od diabetes mellitus-a. X Kongres udruženja internista Srbije i internacionalni dani interne medicine; 2010 juni 9-13; Beograd, Srbija. Beograd: Udruženje internista Srbije; 2010.
13. Smiljić S, Ivanović M, Radović D, Milanović Z, Nestorović V, Dragić S. Kliničko epidemiološke karakteristike tuberkuloze pluća. XIV Kongres lekara Srbije i kongres lekara otadžbine i dijaspore; 2000 maj 21-24; Beograd, Srbija. Beograd: SLD; 2000.
14. Vuković D, Rusch-Gerdes S, Savić B, Niemann S. Molecular epidemiology of pulmonary tuberculosis in Belgrade, Central Serbia. *J Clinical Microbiol.* 2003;41(9):4372-7.
15. Asimos AW, Ehrhardt J. Radiographic presentation of pulmonary tuberculosis in severely immunosuppressed HIV-seropositive patients. *Am J Emerg Med.* 1996;14:359-63.
16. Cardus J, Burgos F, Diaz O, Roca J, Barbera JA, Marrades RM, et al. Increase in pulmonary ventilation-perfusion inequality with age in healthy individuals. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:648-53.
17. Agizew T, Bachhuber MA, Nyirenda S, Makwaruzi V, Tedla Z, Tallaksen RJ, et al. Association of chest radiographic abnormalities with tuberculosis disease in asymptomatic HIV-infected adults. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(3):324-31.
18. Ors F, Deniz O, Bozlar U, Gumus S, Tasar M, Tozkoparan E, Tet al. High-resolution CT findings in patients with pulmonary tuberculosis: correlation with the degree of smear positivity. *J Thorac Imaging.* 2007;22:154-9.
19. Smiljić S, Ivanović M. Kliničko-epidemiološka evaluacija adolescentne tuberkuloze pluća. *Praxis Med.* 1994;23(1-2):16-20.

Sažetak

Uvod

Tuberkuloza pluća kod starijih osoba pokazuje specifičnu kliničku prezentaciju u odnosu na osobe mlađeg životnog doba. Cilj rada bio je da se ispita uticaj životnog doba i mogućih faktora rizika za obolevanje od tuberkuloze pluća, kliničke karakteristike bolesti i radiografski nalaz pluća.

Materijal i metode

Ispitivanjem je bio obuhvaćen 151 pacijent lečen na Grudnom odeljenju Zdravstvenog centra u Kosovskoj Mitrovici u periodu od 2005. do 2009. godine.

Rezultati

Oboleli mlađeg životnog doba češće boluju od težih oblika tuberkuloze s kavernama (46,9%), znatno veći broj sputuma je pozitivan na ba-

cil Kohna i pokazuju veću sklonost k alkoholizmu. Kod starijih osoba su pridružene bolesti, hronična opstruktivna bolest pluća i srčana insuficijencija znatno češći. Karakterističan simptom za starije pacijente je dispneja, a radiografske promene su najintenzivnije u donjim plućnim segmentima. Nema razlika između grupa u odnosu na pol, telesnu masu, ranije obolevanje od tuberkuloze, kao i u odnosu na pridružene bolesti poput dijabetesa melitus, arterijske hipertenzije, bubrežne insuficijencije i malignih bolesti.

Zaključak

Osobe mlađeg životnog doba znatno češće obolevaju od težih kavernoznih oblika tuberkuloze. Starije osobe češće imaju negativan nalaz sputuma, ređe su kaverne i češće su zahvaćena donja plućna polja.

Ključne reči: Plućna tuberkuloza; Radiografija; Faktori rizika; Starosni faktori; Simptomi i znaci; Sputum

Rad je primljen 18. VII 2011.

Prihvaćen za štampu 5. IX 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:5-6:196-199.

Faculty of Medicine, Novi Sad
Department of Biochemistry

Originalni naučni rad
Original study
UDK 618.19-006.03/04-074:577.15
DOI: 10.2298/MPNS1206200B

COMPARISON OF GLYCOLYTIC ENZYME AND ISOENZYME ACTIVITY IN BREAST CANCERS AND DYSPLASIA

KOMPARACIJA AKTIVNOSTI GLIKOLITIČKIH ENZIMA I IZOENZIMA KARCINOMA I DISPLAZIJA DOJKE

Katica BAJIN KATIĆ

Summary – The study was aimed at assessing the total enzyme activity and the profile of breast cancer and dysplasia on the human material. In addition, the validity of data was evaluated from the aspect of improving diagnostics. Lactate dehydrogenase activity, as well as the profile of its isoenzymes, pyruvate kinase and hexokinase, were measured. The study included 60 samples of breast cancer, out of which 20 were benign breast tumours and 40 were 1st and 2nd degree dysplasia of the breast. The samples were collected from the patients operated at the Institute for Oncology of Faculty of Medicine in Sremska Kamenica. Lactate dehydrogenase isoenzymes were separated by the vertical polyacrylamide gel disc electrophoresis according to the slightly modified Brewer and Ashworth's method. The activity of all the tested enzymes was measured under the conditions of linear kinetics in the function of time and enzyme concentration. Lactate dehydrogenase-5 was found in 88% of the analyzed breast cancer samples, whereas it was not detected in breast dysplasia. Pyruvate kinase (4.-isoenzyme) was about 50 times higher and the activity of hexokinase was 3 times higher in breast cancer than in breast dysplasia. Lactate dehydrogenase-5 and pyruvate kinase (4.-isoenzyme) are particularly important and reliable markers of malignity. The results obtained for quantitative and qualitative changes in the enzyme activity can be used to improve diagnostics and early diagnostics of malignant breast neoplasm.

Key words: Breast Neoplasms; Fibrocystic Breast Disease; Biological Markers; L-Lactate Dehydrogenase; Pyruvate Kinase; Hexokinase; Diagnosis; Early Detection of Cancer

Introduction

Several important hypotheses have been set when attempting to explain biochemistry of neoplasm and to find molecules that would be specific for tissues growing uncontrollably. All the observations, which are basically correct, point to some specific features of malignant neoplasm; however, none of the hypotheses resulting from the above observations [1-4] could explain the true nature of the very complex neoplastic process.

Attempts at proving differences between a normal and malignantly transformed cell have failed so far, and only few researchers believe that tumour tissues are characterized by certain biochemical features that could not be found in normal cells [2].

Nowadays, the association between malignant neoplasm and regulation disorders, i.e. gene expression, is being talked about with more confidence. The significant changes occurring during malignant alteration are closely related with the new programme of protein synthesis in tumour cells [5-12]. The reprogramming of gene expression results in the changes in the biomechanics of malignant cell as well. Gene expression in tumour cells is unpredictable and extremely heterogeneous.

Since enzymes are the products of genes, the quantitative (total) activity changes represent an excellent indicator for activities of the corresponding genes. It is not only the quality of enzymes that changes, the profile of isoenzymes changes as well (qualitative changes), which leads to the development of a specific tumour metabolism.

Voluminous literature sources dealing with isoenzymes, collected over the recent years, confirm that if not all then the majority of enzymes have their own isoenzymes. The existence of diverse molecular forms of a single enzyme with different kinetics has its biological purpose, which is to ensure metabolic functions of certain tissues and organs as well as alternations of these functions in various physiological and pathological conditions.

Certain enzymes and isoenzymes are often used as markers in diagnosing malignant diseases. The activity of many enzymes is altered in malignant diseases. It is highly probable that the presence or a change in the activity of certain enzymes and their isoenzymes is an indicator of the presence of a malignant tumour. Although these enzymes represent products of malignant cells, they are still not strictly specific for malignity because they can sometimes appear in some other diseases.

Besides changes in the total enzyme activity, there are characteristic profiles of tumour type isoenzymes. According to the current attitude, it is much more important, specific, and sensitive to determine the isoenzyme activity than to measure the total enzyme activity since extensive changes in the composition of enzymes are often associated with a somewhat altered total enzyme activity.

Further research is necessary to standardize methods, choices and procedures as well as detailed laboratory and diagnostic correlations in order to show whether isoenzymes can be used with a high level of confidence to identify both patients having hidden metastatic changes and premalignant and early malignant

Abbreviations

LDH	– lactate dehydrogenase
HK	– hexokinase
PK	– pyruvate kinase
PK-K ₄	– pyruvate kinase 4-isoenzyme
EGTA	– ethylene glycol-bis (beta-aminoethyl ether NN – tetraacetic acid)

lesions before pathohistological changes become evident.

Although various glycolytic enzymes and their isoenzymes cannot be regarded as strictly specific tumour markers, they may contribute to better diagnostics of malignant tumours besides other laboratory tests. The activity of glycolytic enzymes in malignant tumours, particularly lactate dehydrogenase (LDH), (EC.1.1.1.27), hexokinase (HK) (EC.2.7.1.1.), pyruvate kinase (PK) (EC.2.7.1.40.) and their isoenzymes have been studied by many authors [13-15] because of the enormously increased aerobic and anaerobic glycolysis, which is one of the dominant characteristics of malignant neoplasms.

This research was aimed at performing the quantitative and qualitative analysis of lactate dehydrogenase, pyruvate kinase and hexokinase and breast cancers and dysplasia and at assessing possibilities of enzymatic diagnostics of these malignant tumours. The reliability of the applied methods was tested for the same purpose.

Material and Methods*Origin and Source of the Material*

The material obtained from the patients operated on at the Institute for Oncology of the Faculty of Medicine in Sremska Kamenica included 60 samples of breast cancers, 20 samples of benign breast tumours and 40 samples of 1st and 2nd degree dysplasia of the breast. These patients had not been treated by either radiotherapy or cytostatics before the surgical intervention and each sample was previously verified patho-histologically. Blood serum was obtained from healthy blood donors, and the liver and heart of healthy Wistar male rats, aged 2-3 months, weighing about 200 gr, were used as the biological material. The experimental animals were obtained from the experimental animal farm of the Institute for Biochemistry of the Medical Faculty in Novi Sad.

Preparation of Experimental Animal Tissue Extract

The extracted organs (liver and heart) were washed several times with the saccharose medium containing 250 mmol/l sucrose, 10mmol/l of Tris-hydrochlorid acid (HCl), 5 mmol/l of EGTA, pH7.4. The tissue cut into small pieces was homogenized in the glass homogenizer – it took six movements of the piston from top to bottom to break up the liver cells and about 20 of them for the heart. The homogenate was poured into the test tube and centrifuged at 2000 rpm for 10 min, i.e. 10000 rpm for 20 min. The supernatant was decanted and designated. The proteins were determined in each supernatant by Biuret method [16]. The supernatants obtained

in this way were used to check the applied methods, i.e. they were the internal control of the experiment performed.

Serum Preparation

Blood was obtained from voluntary donors by the cubital vein puncture. Serum was separated from the same blood sample after coagulation.

Preparation of Human Malignant Material for Enzyme Analyses

The material (breast cancers, malignant tumours, and dysplasia) was collected during the surgeries and kept at -20° C in hypotonic buffer containing 50.00mmol/l of sodium chloride (NaCl), 5 mmol/l of phosphate buffer potassium dihydrogen phosphate (KH₂PO₄) pH 7.20 before being assayed. The frozen breast tumour samples were cut into pieces by the microtome. Prior to extraction, the samples were thawed at room temperature. Breast cancers showed the highest heterogeneity due to a different relation between the stroma and malignant cells. In order to make the extraction of soluble proteins uniform, the tumour tissue was frozen and thawed three times; thus, better reproducibility was achieved in enzyme and isoenzyme extraction. Homogenization was done in the glass homogenizer very carefully and tenderly. Supernatants were obtained by differential centrifugation and they were used for measuring enzyme activity and proteins.

Analyses of Enzyme and Isoenzyme Activity

The vertical polyacrylamide gel disc electrophoresis according to the slightly modified Brewer and Ashworth's method was carried out by an apparatus designed by the company "Pleuger" Wijnegem-Belgium to separate LDH isoenzyme [17]. Having been separated and incubated, the gel was conserved in acetic acid (CH₃COOH) and kept in dark for several years without a considerable loss of colour. The stained gels were analyzed and photographed. In some cases, the quantitative analysis of the photographed enzymograms was done as well by the Eppendorf densitometer and the relative isoenzyme values were expressed in percents. The total LDH activity was determined by the method based on the optical test according to Wroblewski et al [18] and the total hexokinase activity was determined by the method of Lamprescht et al [19]. The method of Gutmann and Bernt was used for measuring the total activity of PK [20] and pyruvate kinase-4-isoenzyme (PK-K₄) was measured by the method, hereby enclosed, for the total PK activity with the addition of L-alanine.

The obtained results were statistically analyzed by determining the mean value (X) with the standard deviation (SD), and the comparison between the groups (dysplasia and cancer,) was done by Student's t-test. Sigma Stat 2.0 programme was applied for the statistical analysis, and the value p<0.001 was regarded as a statistically significant difference.

Results

A great number of experiments were carried out to check the method of polyacrylamide gel disc electrophoresis and to find suitable experimental conditions for qualitative LDH isoenzyme determination in malignant tissues. The original method was modified. The duration of gel polymerization and electrophoresis varied as well as the amount of material. The analysis of human serum LDH isoenzyme and of rat liver and heart extracts was previously performed and the profiles obtained thereby were characteristic of the above biological samples. Such analyses represented the internal control of the method applied. LDH isoenzymes were designated from 1 to 5 as follows: the fastest migrating isoenzyme was designated LDH₁-anodic and the slowest migrating one was designated LDH₅-cathodic. The isoenzyme profiles of the control biological material are given on the original photographs. Fast isoenzymes prevail in blood serum of a healthy person. The greater part of LDH isoenzyme activity is found in the fast-moving fractions of LDH₁, LDH₂ and LDH₃ (**Figure 1**). Such an enzyme profile is in accordance with confirmed findings of other authors [21]. LDH₅ fraction is dominant in the rat liver extract, whereas LDH₅ fraction is the most intense in the rat heart (**figure 2 and 3**).

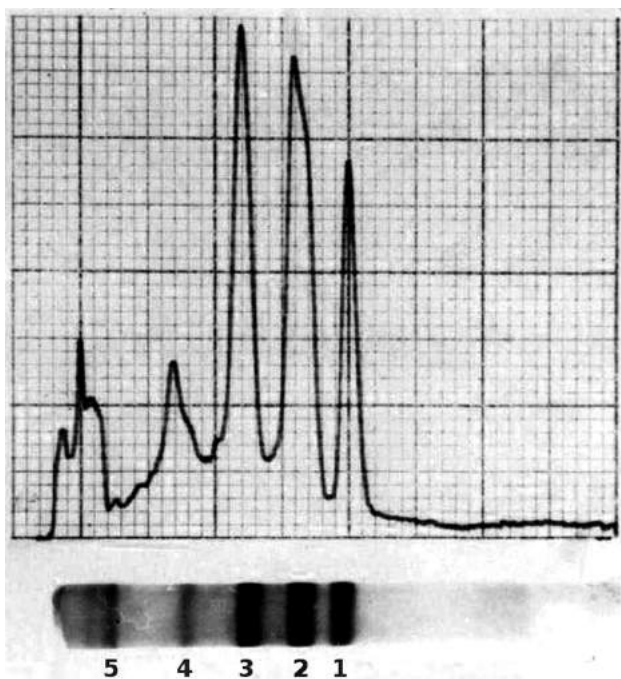


Fig 1. Densitometry of human serum LDH isoenzyme
Slika 1. Dezintometrija izoenzima LDH humanog seruma

During the electrophoretic separation of enzymes of breast malignant and benign tissues and dysplasia, the most frequently used referral sample was a rat liver sample. This method was applied to analyze LDH isoenzyme in 120 samples of malignant and benign tumours of breast as well as 1st and 2nd de-

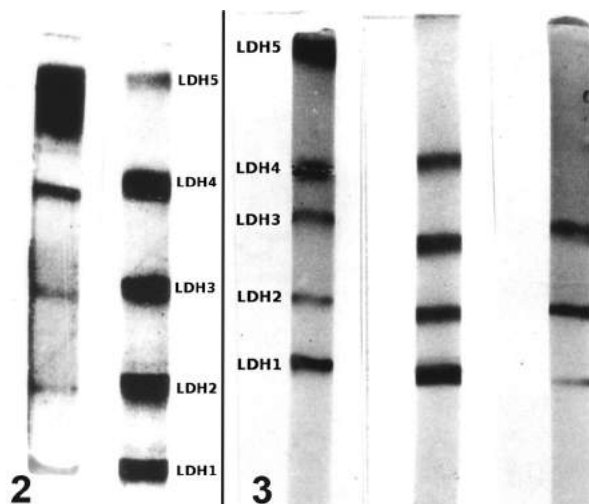


Fig. 2. Comparison of LDH isoenzyme profile - heart and liver of rat (from left to right)

Slika 2. Poređenje profila izoenzima (slevo nadesno) – jetra pacova, srce pacova

Fig. 3. Comparison of LDH isoenzyme profile obtained by parallel analysis – breast cancer, 2nd degree breast dysplasia, 1st degree breast dysplasia (from left to right).

Slika 3. Poređenje profila izoenzima LDH dobijenih na osnovu paralelne analize (slevo nadesno), karcinom dojke, displazija dojke II stepena, displazija dojke I stepena

gree dysplasia. The original photographs of the obtained enzymograms are shown in the **Figure 3** and **4**. Some significant results were obtained by the parallel analysis of the samples of breast cancer, tumour and dysplasia on the same electrophoretic gel. Not a single breast dysplasia sample was found to have LDH₅ enzyme fraction, whereas this molecular form appeared in 88% of breast cancer samples. The obtained results point to the increased LDH₃ and LDH₄ fraction in benign breast tumours and the absence of LDH₅ fraction (**Figure 4**).

In some samples, LDH isoenzymes were determined quantitatively by photographing stained gels using Eppendorf densitometer at wavelength of 500nm (**Figure 1**). The relative ratio of LDH isoenzyme fractions in human serum, rat liver and breast cancers and dysplasia was determined according to the densitographic enzymogram (**Table 1**).

In human serum, the maximum of activity was observed in LDH₁, LDH₂, LDH₃ fractions. The amount of quantity of LDH₅ fraction detected in the rat liver extract was 73%. The increase in LDH₅ fraction was significant in breast cancer samples and it was 48% of activity of all enzyme fractions, whereas this fraction was represented in breast dysplasia by only 2% of the total activity.

The authors of this study measured the activity of hexokinase in the samples of breast cancers and dysplasia and the obtained results are shown in **Table 2**, indicating that there was a significant increase in all tested malignant tissues. The activity of hexokinase was three times higher in breast cancer than in breast dysplasia.

Table 1. The relative ratio of LDH isoenzyme in human serum, rat liver, breast cancer and breast dysplasia

Tabela 1. Relativan odnos izoenzima LDH u humanom serumu, jetri pacova, karcinomu dojke i displaziji dojke

Isoenzyme Izoenzimi	Human serum Humani serum (%)	Rat liver Jetra pacova (%)	Breast cancer Karcinom dojke (%)	Breast dysplasia Displazija dojke (%)
LDH ₁	22	5	8	18
LDH ₂	33	4	12	19
LDH ₃	21	4	13	50
LDH ₄	17	14	16	18
LDH ₅	7	73	48	2

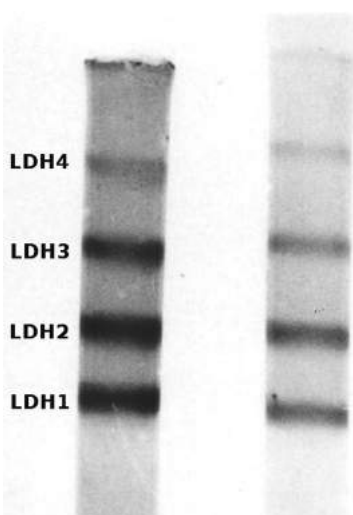


Fig 4. Isoenzyme profile of LDH in benign breast tumour
Slika 4. Izoenzimski profil LDH benignih tumora dojke

In addition to the two mentioned enzymes, which belong to the glycolytic pathway, the authors also measured the total activity of pyruvate kinase and K₄ isoenzyme in the samples including breast malignant tumours and dysplasia. The results, given in Table 2, show that the enzyme was about ten times higher in breast cancers than in breast dysplasia. K₄ isoenzyme was also measured in all tested samples in the presence of L-alanine and the obtained results are given in Table 2 as well. The analysis of PK-K₄ activity shows that the increase in the total pyruvate kinase activity in malignant tissues mainly results

Table 2. Enzyme activity in breast cancer and breast dysplasia

Tabela 2. Enzimaska aktivnost karcinoma dojke i displazija dojke

Enzyme Enzimi	Enzyme activity (nmol/min mg of protein) Enzimaska aktivnost (nmol/min mg proteina)	
	Breast dysplasia Displazija dojke	Breast cancer Karcinom dojke
Pyruvate kinase/Piruvat kinaza	7.50 ± 0.80	78.40 ± 11.62
PK-K ₄		48.30 ± 7.98
% of other activities % preostale aktivnosti		38.40 ± 0.34
Hexokinase/Heksokinaza	2.10 ± 0.26	6.20 ± 0.73

X ± SD; p < 0.001

SD – standard deviation/standardna devijacija; p – value/vrednost; statistically significant correlation at the level of p < 0.001/statistički značajna korelacija na nivou p < 0,001

from the increased K₄ isoenzyme activity, which is about fifty times higher in breast cancers than in breast dysplasia (Table 2).

Discussion

The application of enzyme and isoenzyme analysis has become widespread in diagnostics of malignant diseases and follow-up of therapy effects. Regardless of the cause and mechanism of malignant transformation and progression of malignant neoplasm, one of the essential characteristics of tumours is a deep change in the protein synthesis programme, which results in the synthesis of proteins unusual for the type of cells from both the qualitative (isoenzymes) and quantitative (the total enzyme activity) aspect.

It was assumed that the planned biochemical analyses aimed at identifying changes in enzyme activity and isoenzyme profiles (lactate dehydrogenase, hexokinase, pyruvate kinase) in malignant tumours would offer significant possibilities for early diagnosis of malignomas, since these methods are sensitive and specific. Lactate dehydrogenase isoenzyme was analyzed by polyacrylamide gel disc electrophoresis method. The organ extracts of experimental animals (liver and heart), as well as human serum, were used to introduce and check the parameters of the applied method. Our analyses have shown that a high percentage of breast cancer (88%) is associated with the appearance of LDH₅ isoenzyme, whereas this enzyme has been found neither in even a single benign tumour of breast nor in samples of breast dysplasia. The most valuable result obtained by this study is the change of LDH isoenzyme profile in malignant tumours in the sense of reduced LDH₁ and the appearance of LDH₅ isoenzyme. The appearance of LDH₅ fraction, which is characteristic of breast malignant alteration, may be very important in diagnostics and differential diagnostics regarding benign tumours and dysplasia of the breast. The method of polyacrylamide gel disc electrophoresis, which is sensitive and simple, has shown that 88% of malignant tumours are associated with the appearance of LDH₅ isoenzyme. According to the experience, the technique of polyacrylamide gel disc electrophoresis detects subtle changes in malignant tissues and offers great possibilities in diagnostics of malignant diseases. The method itself and the obtained results can be repeated and checked with high reliability. Such an LDH isoenzyme profile in malignant tumours is in accordance with findings of other authors [22,23]. More recent research [24] has highlighted the great importance of determining the total activity of LDH and isoenzyme profile in diagnostics and treatment of patients with testicular cancer. The total LDH activity and isoenzyme profile were measured in patients with breast cancer [25]. The authors have pointed to the elevation of LDH₅ isoenzyme and associated the increased activity of this enzyme with short survival of the patients.

The results of measuring the activity of hexokinase in malignant tumours and dysplasia of breast suggest that there is a correlation between malignant process and increased activity of this enzyme. Our results have been compared with those from literature [26]. The hexokinase activity was measured in the tissues of patients having colon cancer, whereby a great difference was also confirmed in the activity of enzymes in malignant tissues as compared to surrounding normal tissues, which were not affected by malignant process. Our results of measuring the total hexokinase activity in human cancers are in accordance with those of other authors [27], who have claimed that the hexokinase activity is much higher in breast cancers than in normal tissues of the breast.

The activity of pyruvate kinase, being one of the key enzymes of glycolysis, is elevated in malignant tumours, probably resulting from an increased energy demand of malignant tissues [28]. A great difference was found when measuring the total pyruvate kinase activity in breast cancer as compared with the values measured in breast dysplasia. This increase was about 10 times higher in breast cancer than in breast dysplasia. These data may tell us whether the change is malignant or benign, since K_4 isoenzyme [29] represents a specific indicator of malignant alteration. According to the obtained results, the more malignant the tumour, the higher the percentage of inhibition with L-alanine; therefore, the percentage of inhibition points to the level of malignity. The test of L-alanine inhibition can be done in 10 minutes and thus, in a very short time, data can be obtained on the malignant potential of tumour. The obtained results are in accordance with data from literature [30]. The more recent research included measuring the presence of K_4 isoenzyme in different malignant tissues (lungs, breast, brain). Using allosteric inhibition of K_4 isoenzyme with L-alanine, the same authors have proved that the

percentage of inhibition exceeding 20% is significant for diagnostic purposes. According to the same authors, tumours showing inhibition over 80% belong to a group of very malignant tumours.

Conclusion

The planned research was important for the application of enzyme diagnostics of malignant tumours in our conditions, which should help in those cases when there is a dilemma whether the changes are malignant or benign. Morphological analyses can detect only advanced changes. Our assumption was that biochemical analyses of changes of enzyme activity and isoenzyme profile could offer greater possibilities for early diagnosis of breast cancer.

The study included qualitative and quantitative changes in the activity of lactate dehydrogenase, pyruvate kinase and hexokinase. According to the obtained results, the following conclusions can be made: the development of activity of lactate dehydrogenase (5.-isoenzyme) represents a very important characteristic of the tested cancers where this fraction was present in 88% of the analyzed cancer samples; lactate dehydrogenase (5.-isoenzyme) was not detected in breast dysplasia and benign tumours; the obtained data suggest that the malignant process is associated with the altered profile of lactate dehydrogenase isoenzyme, meaning that lactate dehydrogenase (5.-isoenzyme) appeared; an increased activity of hexokinase enzyme was detected in all breast cancer samples.

The activity of pyruvate kinase (4.-isoenzyme) was 50 times higher in breast cancer than in breast dysplasia. Measuring the activity of this isoenzyme represents a considerably more specific and more sensitive parameter of malignant alteration than measuring the total activity of pyruvate kinase.

References

1. Warburg O. Metabolism of tumors. London: Arnold Constable; 1930.
2. Weber G. Biochemical strategy of cancer cells and design of chemotherapy. *Cancer Res.* 1983;43:3466-92.
3. Schapira F. Isoenzymes and cancer. *Adv Cancer Res.* 1973;18:77-153.
4. Weinhouse S. The Warburg hypothesis fifty years later. *Z Krebsforsch* 1976;87:115-26.
5. Criss EW. A review of isozymes in cancer. *Cancer Res.* 1971;31:1523-42.
6. Weber G. Enzymology of cancer cells I. *New Engl J Med.* 1977;296:483-6.
7. Weber G. Enzymology of cancer cells II. *New Engl J Med.* 1977;296:541-51.
8. Stefanini M. Enzymes, isoenzymes and enzyme variants in the diagnosis of cancer. *Cancer.* 1995;55:1931-6.
9. Cairns RA, Harris IS, Mak TW. Regulation of cancer cell metabolism. *Nat Rev Cancer* 2011;11:85-95.
10. Sanchez RM, Rodrigues Enriques S, Marin Hernandez A, Savedra E. Energy metabolism in tumor cells. *FEBS J* 2007; 274:1393-418.
11. Breberina M. Neoadjuvantno lečenje karcinoma rektuma. *Med Pregl.* 2005;58(3-4):117-22.
12. Miučin-Vukadinović I, Kozic D, Adić O, Radovanović Z, Breberina M, Bokorov B. Rectal cancer: possibilities of MRI in detection of local recurrence. *Med Pregl.* 2008;61(3-4):157-63.
13. Balinsky D, Platz CE, Jefferey WL. Isozyme patterns of normal benign and malignant human breast tissues. *Cancer Res.* 1983;43:650-8.
14. Gough NR. Pyruvate kinase for cancerous metabolism. *Sci Signal* 2008;1(11):97.
15. Balinsky D. Activities and isoenzyme patterns of some enzymes of glucose metabolism in human primary malignant hepatoma. *Cancer Res.* 1984;33:249-55.
16. Gornall AG, Bardawill CJ. Determination of serum proteins by means of the Biuret reaction. *J Biol Chem* 1949;177:751-6.
17. Brewer JM, Ashwort B. Disc electrophoresis. *J Chem Educ.* 1969;46:41-5.
18. Wroblewski F. Determination of lactate dehydrogenase. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1955;90:210-3.
19. Lamprecht W, Trautsschol DZ. Adenosine-5-triphosphate determination with hexokinase and glucose-6-phosphate dehy-

drogenase. In: Bergmeyer HU, ed. Methods of enzymatic analysis. New York: Academic Press; 1985. p. 346-57.

20. Gutmann I, Bernt E. Methoden der enzymatischen analyse. Weinheim: Ghemie; 1970. p. 739.

21. Zondag HA. Enzyme in clinical chemistry. Amsterdam: Elsevier; 1965. p. 120.

22. Šimaga Š, Abramić M, Osmak M, Babić D, Ilić J. Total tissue lactate dehydrogenase activity in endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2008;18:1277-8.

23. Balinsky D, Greengard O. Isoenzymes in human breast and lung tumors. Fed Proc. 1981;40:1777.

24. Klein EA. Tumor markers in testis cancer. Urol Clin North Am. 1993;20:67-73.

25. Balinsky D, Charies EP. Enzyme activities in normal, dysplastic, and cancerous human breast tissues. J Natl Cancer Inst. 1984; 72:217-24.

26. Rasmuson T. Tumor markers in colorectal carcinoma. Acta Radiol Oncol. 1984;23:27-32.

27. Moro L, Gazzacchini C. Biochemical markers for detecting bone metastases in patients with breast cancer. Clin Chem. 1993;39:131-4.

28. Ibsen KH. Expression of multimolecular forms of pyruvate kinase in normal, benign and malignant human breast tissue. Cancer Res. 1982;42:888-92.

29. Kumar Y, Tapuria N, Kirmani N, Davidson BR. Tumor M2-pyruvate kinase: a gastrointestinal cancer marker. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007;19:265-76.

30. Mostert HW. Pyruvate kinase inhibition in the diagnosis of gliomas within and intermediate degree of malignancy. Acta Neuropathol. 1986;70:296-301.

Sažetak

Uvod

Istraživanja su imala za cilj da se ispita ukupna aktivnost enzima i profil izoenzima karcinoma i displazija dojke na humanom materijalu, kao i da se procene vrednosti podataka s aspekta poboljšanja dijagnostike.

Materijal i metode

Ispitivana je aktivnost laktat dehidrogenaze i profila njenih izoenzima, piruvat kinaze i heksokinaze. Ispitivanje je izvedeno na 60 uzoraka karcinoma dojke, 20 uzoraka benignih tumora dojke, 40 uzoraka displazija dojke I i II stepena kod pacijenata operisanih u Institutu za onkologiju Medicinskog fakulteta u Sremskoj Kamenici. Za separaciju izoenzima laktat dehidrogenaze primenjena je vertikalna disk elektroforeza na poliakrilamidnom gelu, po metodi Brewera i Ashwortha, uz manje modifikacije.

Ključne reči: Karcinom dojke; Displazija dojke; Biološki markeri; Laktat dehidrogenaza; Piruvat kinaza; Heksokinaza; Dijagnoza; Rana detekcija karcinoma

Rad je primljen 12. V 2011.

Prihvaćen za štampu 15. V 2011.

BIBLID.0025-8105.(2012):LXV:5-6:200-205.

Aktivnost svih ispitivanih enzima merena je u uslovima linearne kinetike u funkciji vremena i koncentracije enzima.

Rezultati i diskusija

U 88% analiziranih uzoraka karcinoma dojke nađena je laktat dehidrogenaza (5-izoenzim), dok u displazijama dojke ovaj enzim nije uočen. Piruvat kinaza (4-izoenzim) u karcinomu dojke povećana je oko 50 puta u odnosu na displazije. Aktivnost heksokinaze u karcinomu dojke triput je veća od displazije dojke. Laktat dehidrogenaza (5-izoenzim) i piruvat kinaza (4-izoenzim) predstavljaju posebno bitne i pouzdane markere maligniteta. Dobijeni rezultati kvantitativnih i kvalitativnih promena u aktivnosti enzima mogu se koristiti za poboljšanje dijagnostike i rane dijagnostike maligne neoplazme dojke.

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu¹
 Klinički centar Srbije, Beograd
 Klinika za očne bolesti²
 Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma³

Originalni naučni rad
Original study
 UDK 617.7:616.441-008.61]-089
 DOI: 10.2298/MPNS1206206K

REZULTATI DEKOMPRESIJE ORBITE KOD GRAVESOVE ORBITOPATIJE

ORBITAL DECOMPRESSION IN GRAVES' ORBITOPATHY

Miroslav KNEŽEVIĆ^{1,2}, Branislav STANKOVIĆ^{1,2}, Dejan M. RAŠIĆ^{1,2}, Miloš ŽARKOVIĆ^{1,3},
 Jasmina ĆIRIĆ^{1,3} i Biljana BELESLIN^{1,3}

Sažetak – Cilj ovog rada bio je prikazivanje naših prvih iskustava i rezultate u hirurškom rešavanju egzoftalmusa kod bolesnika s Gravesovom orbitopatijom. U pitanju je retrospektivni, interventni, nekomparativni prikaz serije slučajeva. Sedamnaest operacija dekompresija orbite kod deset pacijenata izvedeno je tokom 2008. i 2009. godine. Zavisno od potrebe, dekompresija je uključivala jedan do tri orbitalna zida s uklanjanjem masnog tkiva ili bez njega, pristupom kroz donji forniks vežnjače i karunkulu. Svi operisani pacijenti bile su žene starosti između 23 i 62 godine (prosek 48±11,43). Preoperativni egzoftalmus iznosio je 21 do 28 mm (prosek 25,18±2,04). Tri meseca posle operacije egzoftalmus se smanjio na 18 do 22 mm (prosečno 20,59±1,33 mm). Razlika u egzoftalmusu pre i posle operacije iznosila je 4,59±1,58 mm. Intraoperativni tok protekao je bez komplikacija. Postoperativno kod dvanaest pacijenta (70,57%) postojala je prolazna infraorbitalna hipostezijska. Operacija dekompresije orbite pokazala se kao bezbedna, pouzdana i uspešna procedura kad se dobro isplanira i adekvatno izvede.

KLjučne reči: Grejvsova oftalmopatija; Hirurška dekompresija; Egzoftalmus; Orbita + hirurgija; Žensko; Odrasli; Srednjih godina; Ishod lečenja

Uvod

Gravesova orbitopatija predstavlja znatan klinički i terapijski izazov. Jedan je od najčešćih razloga orbitalne inflamacije, egzoftalmusa i stečenog strabizma u srednjem dobu [1–3].

Više od 70% pacijenata s Gravesovom orbitopatijom ima izmenjenu fizionomiju lica zbog retrakcije kapaka s egzoftalmusom i otokom kapaka ili bez njih [4,5]. Osećaj iritacije površine oka imaju skoro svi pacijenti [4–6]. Pojava duplih slika takođe je čest simptom, naročito kad je pacijent umoran ili pri pogledu u stranu [7]. Do 5% obolelih može imati komplikacije u vidu smanjenja pa čak i gubitka vida zbog optičke neuropatije ili neodgovarajuće lečenih komplikacija lagooftalmusa [4–6]. Bolest najčešće počinje progresivnim pogoršavanjem simptoma i znakova, dostiže svoj maksimum, a zatim sledi faza u kojoj nastaje postepen spontani oporavak [8]. Na početku, bolest je „aktivna” s jasnim znacima inflamacije retrobulbarnog prostora. Mourits 1989. godine uvodi tzv. zbir kliničke aktivnosti (*Clinical Activity Score – CAS*) [7]. CAS obuhvata sledeće parametre: retrobulbarni bol u miru, retrobulbarni bol pri pokretima oka, eritem kapaka, hiperemiju konjunktive, otok kapaka, otok karunkule i otok konjunktive (hemozu). Postojanje svakog od navedenih parametara boduje se sa po jednom bodom. Zbir ≥ 3 ukazuje na aktivnost bolesti. Prestanak aktivnosti bolesti ili smirivanje ($CAS < 3$), najčešće nastaje tokom nekoliko meseci pa do dve godine, uz stabilno regulisan hormonski status barem u poslednjih šest meseci, preduslov je za hiruršku korekciju promena na očima [6]. Odluku o operaciji zajednički donose endokrinolog i oftalmolog.

Hirurška intervencija sprovodi se, zavisno od potrebe, u nekoliko faza. Prvo se uradi operacija dekompresije orbite s uklanjanjem masnog tkiva ili bez njega. Nakon toga, ukoliko je potrebno, planira se operacija strabizma koju bi trebalo izvesti minimum nakon šest me-

seci od dekompresije orbite. Cilj operacije strabizma je da se nakon stabilizacije devijacije uspostavi prihvatljivo korisno polje binokularnog vida. Po sanaciji strabizma, nakon tri do šest meseci, ukoliko je potrebno, hirurški se koriguje pozicija kapaka [9].

Tradicionalne indikacije za orbitalnu dekompresiju jesu distiroidna optička neuropatija i znatan egzoftalmus s kornealnom dekompenzacijom [10]. Dekompresija se takođe radi i iz estetskih razloga kod velike protruzije, kao i kad je razlika protruzije između očiju veća od dva milimetra.

Cilj rada bio je prikazivanje naših prvih iskustava i rezultata u hirurškom rešavanju egzoftalmusa kod bolesnika s Gravesovom orbitopatijom.

Materijal i metode

Dizajn studije je retrospektivni, interventni, nekomparativni prikaz serije slučajeva. Tokom 2008. i 2009. godine na Klinici za očne bolesti Kliničkog centra Srbije izvedeno je sedamnaest operacija dekompresije orbite kod deset pacijenata. Svi operisani bili su ženskog pola, starosti između 23 i 62 godine (prosek 48±11,43). U svim slučajevima indikacije za dekompresiju bile su medicinske, osim kod jedne pacijentkinje gde je lečenje sprovedeno zbog estetski neprihvatljivog izgleda.

Osnovni preduslov za operaciju bila je neaktivna orbitopatija sa stabilnim hormonskim statusom barem u poslednjih šest meseci. Svim pacijentima merena je širina otvora kapaka, pozicija kapaka u odnosu na oko, veličina egzoftalmusa, oštrina vida, a rađena je i kompjuterizovana tomografija orbita kako bi se procenio okolni prostor i očekivan rezultat operacije. Izbor operacija (broja zidova i širine otvaranja) radio se na osnovu nalaza kompjuterizovane tomografije koštanih struktura orbite, veličine protruzije i dužine trajanja bolesti (očekivane fibroze tkiva). Zavisno od potrebe, dekompresija je uključivala jedan do tri orbitalna zida s uklanjanja-

Tabela 1. Prikaz bolesnika preoperativno i postoperativno s vrstom izvedenih procedura
Table 1. Review of patients before and after surgery and type of procedure performed

Bolesnik Patient	Starost (god.) Age (yrs)	Oko Eye	Hertel pre oper. (mm) Hertel before surgery	Hertel posle oper. (mm) Hertel after surgery	Razlika (mm) Difference (mm)	Operacija Surgery	Operacija strabizma Strabismus surgery	Operacija kapaka Eyelid surgery
1	22	desno right	28	22	6	dva zida i masno tkivo 2 walls and fat tissue	ne no	
2	40	desno right	27	20	7	dva zida i masno tkivo 2 walls and fat tissue	ne no	
2	40	levo left	27	20	7	dva zida i masno tkivo 2 walls and fat tissue	ne no	
3	42	desno/right	26	19	7	tri zida/3 walls	ne/no	
3	42	levo/left	22	19	3	dva zida/2 walls	ne/no	
4	44	levo/left	21	18	3	dva zida/2 walls	da/yes	
5	49	desno/right	25	22	3	dva zida/2 walls	da/yes	
5	49	levo left	27	22	5	dva zida i masno tkivo 2 walls and fat tissue	da yes	
6	51	desno right	26	21	5	dva zida i masno tkivo 2 walls and fat tissue	ne no	da yes
6	51	levo/left	26	22	4	dva zida/2 walls	ne/no	da/yes
7	54	desno/right	25	20	5	dva zida/2 walls	ne/no	
7	54	levo/left	25	20	5	dva zida/2 walls	ne/no	
8	55	desno/right	26	21	5	dva zida/2 walls	ne/no	
8	55	levo/left	23	21	2	jedan zid/1 wall	ne/no	
9	60	desno/right	25	22	3	dva zida/2 walls	da/yes	
9	60	levo left	27	22	5	dva zida i masno tkivo 2 walls and fat tissue	da yes	
10	62	desno/right	22	19	3	tri zida/3 walls	ne/no	
Prosek/Average	48 ± 11,43		25,18 ± 2,04	20,59 ± 1,33	4,59 ± 1,58			

njem masnog tkiva ili bez njega, pristupom kroz donji forniks vežnjače i karunkulu. Sve pacijente operisali su u opštoj anesteziji.

Pristup je bio kroz donji forniks i karunkulu za sve pacijente, s tim da se u slučaju potrebe oslobađao i lateralni ligament donjeg kapka. Zatim se odizao periost poda, medijalnog i po potrebi lateralnog zida orbite i uklanjale su se kosti odgovarajućih zidova orbite. Uvek je čuvan infraorbitalni živac i donji kosi mišić pokretač oka. Kosti medijalnog zida i poda lako su uklanjane zbog male debljine penom i hvataljkom *Balcksley*, dok je lateralni zid skidan čekićem i dletom. Krvarenja iz sinusa tamponirana su gazama koje su se po prestanku krvarenja uklanjale. Gaza se držala pet do deset minuta, a za to vreme radilo se drugo oko ili drugi zid istog oka. Po uklanjanju kostiju, otvor donjeg forniksa ostavljan je da spontano zaraste, karunkula se šila koncem *Vicryl 7,0*, a lateralni ugao (kad je bio otvoren) koncem *5,0 (Éthicon, Johnson & Johnson Company)*.

Nakon operacije svi su pacijenti intravenski dobili osam miligrama *Dexamethasona* radi smanjenja postoperativnog otoka orbitalnog tkiva, i preventivno *Cefuroksim* u dozi od 750 mg (cefalosporin druge generacije). Na oko postavljala se gaza, bez zavoja i kompresije. Prva dva sata nakon operacije stavljani su hladni oblozi (kese s ledom). Postoperativna hospitalizacija trajala je dva dana. Jedna bolesnica, međutim, hospitalizovana je deset dana zbog izraženog otoka periorbitalnog tkiva u trajanju od sedam dana. Sedam dana po operaciji skidane su suture s lateralnog ugla oka. Veličina egzoftalmusa merena je preoperativno i tri meseca po operaciji Hertelovim egzoftalmometrom (OCULUS GmbH).

Rezultati

Operacija dekompresije orbite urađena je na 17 očiju kod deset bolesnika. Veličina egzoftalmusa merena pre operacije bila je između 21 i 28 mm za svih 17 operisanih očiju (prosek 25,18±2,04). Tri meseca od operacije veličina egzoftalmusa znatno je smanjena – bila je između 18 i 22 mm (prosek 20,59±1,33) (**Tabela 1**).

Hipoestezija predela inervisanog infraorbitalnim živcem postojala je kod 12 (70,59%) operisanih orbita i s vremenom postepeno je nestala.

Trima bolesnicama operisan je strabizam, s tim da je kod jedne bila potrebna dopunska intervencija. Kod svih bolesnica nestale su duple slike u prihvatljivo širokom polju binokularnog vida. U jednom slučaju bila je indikovana korekcija retrakcije kapaka. Četrnaest meseci od operacije stanje se u jednom slučaju pogoršalo, a protruzija vratila zbog loše regulacije hormona po operaciji. Hertelovom egzoftalmometrijom izmerene vrednosti iznosile su 24 mm (pre operacije bile su 26, a po operaciji 19 mm).

Diskusija

Dugogodišnja borba s problemima oka kod Gravesove orbitopatije počela je pokušajima da se ukloni masno tkivo [11]. Veliku seriju prikazuje *Olivari*, ali drugi nisu imali njegove rezultate jer, verovatno, nisu adekvatno reprodukovali tehniku [12–14]. Kompletно napušteno uklanjanje masnog tkiva ponovo se praktikuje i radi uz dekompresiju koštanih zidova [15–17]. Dekompresija koštanih zidova orbite uvedena je kod najtežih slučajeva, gde nije bilo drugog iz-

bora, da bi u poslednjih dvadesetak godina nakon velikog broja modifikacija zaživela kao rutinska metoda u visokospecijalizovanim centrima [18–20]. Sama hirurška procedura za hirurga koji često radi operacije u regionu orbite nije teška, ali je mutilantna i može biti praćena brojnim komplikacijama, koje se adekvatnom preoperativnom pripremom i dobrim odabirom hirurškog pristupa i operacije mogu izbeći [21].

Postignuto smanjenje egzoftalmusa bilo je klinički značajno. Pozicija očiju, mereno Hertelovim egzoftalmometrom, postoperativno bila je ista kod 15 bolesnica, dok je kod dve bolesnice razlika strana bila jedan milimetar. Smatra se da je aksijalna razlika u poziciji očiju do dva milimetra fiziološka [22]. Samo se u jednom slučaju stanje pogoršalo, i to 14 meseci od operacije. Postoji malo podataka o pogoršanjima, naročito nakon dugog perioda po lečenju. Jedna od retkih studija [7] pokazala je da se pogoršanja događaju kod 5% pacijenata, i to čak i 30 godina od pojave bolesti. Kod nas je to bilo u 5,88% (jedno od 17 operisanih očiju), uz ograničenje da se radi

o malom uzorku. Ovo je ujedno i opomena da hirurgija ne rešava sve probleme i da je tesna saradnja s endokrinologom neophodna, ali da ne može uvek sprečiti pogoršanje.

Postoji niz opisanih komplikacija ove hirurške procedure. Pogoršanje postojećeg stanja i novonastali strabizmi [10] nisu viđeni u našoj seriji. Učestalost prolazne postoperativne infraorbitalne hipoestezije odgovara prikazanim rezultatima [23]. Nismo imali slučaj trajnog gubitka senzitivnosti. U literaturi opisane komplikacije kao prolaps oka u maksilarni sinus, likvoreju i infekciju nismo imali [24,25]. Subjektivno su, tri meseca po operaciji, svi pacijenti bili zadovoljni ishodom.

Zaključak

Operacija dekompresije orbite pokazala se kao bezbedna, pouzdana i uspešna procedura kad se dobro isplanira i adekvatno izvede.

Literatura

1. Wiersinga WM, Perros P, Kahaly GJ, Mourits MP, Baldeschi L, Boboridis K, et al. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol.* 2006;155:387-9.
2. Perros P, Baldeschi L, Boboridis K, Dickinson AJ, Hullo A, Kahaly GJ, et al. A questionnaire survey on the management of Graves' orbitopathy in Europe. *Eur J Endocrinol* 2006;155:207-11.
3. Cekić S, Stanković-Babić G. Application of ultrasound in diagnosing and follow-up of endocrine orbitopathy. *Med Pregl.* 2010;63(3-4):241-8.
4. Kendler DL, Lippa J, Rootman J. The initial clinical characteristics of Graves' orbitopathy vary with age and sex. *Arch Ophthalmol.* 1993;111:197-201.
5. Bartey GB, Fatourehchi V, Kadmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, et al. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol.* 1996;121:284-90.
6. Dickinson AJ, Perros P. Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment. *Clin Endocrinol.* 2001;55:283-303.
7. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol.* 1989;73:639-44.
8. Gilbard JP, Farris RL. Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease. *Acta Ophthalmol.* 1983;61:108-16.
9. Harting F, Koornneef L, Peeters HJF, Gillisen JPA. Fourteen years of orbital decompression in Graves' disease: a review of technique, results and complications. *Orbit* 1986;5:123-9.
10. Dagi LR, Elliott AT, Roper-Hall G, Cruz OA. Thyroid eye disease: honing your skills to improve outcomes. *J AAPOS.* 2010;14(5):425-31.
11. Moore RF. Exophthalmus and limitation of eye movements of Graves' disease. *Lancet* 1920;II:701.
12. Olivari N. Transpalpebral decompression: operation bei endokriner orbitopathy (exophthalmus). *Wien Med Wochenschr* 1988;18:138-42.
13. Trokel S, Kazim M, Moore S. Orbital fat removal, decompression for Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology* 1993;100:674-82.
14. Adenis JP, Rober PY, Lasudry JGH, Dalloul Z. Treatment of proptosis with fat removal orbital decompression in Graves' ophthalmopathy. *Eur J Ophthalmol.* 1998;8:246-52.
15. Goldberg RA. The evolving paradigm of orbital decompression surgery. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:95-6.
16. Unal M, Leri F, Konuk O, Hasanreisoglu B. Balanced orbital decompression combined with fat removal in Graves' ophthalmopathy: do we really need to remove the third wall? *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2003;19:112-8.
17. McCann JD, Goldberg RA, Anderson RL, Burroughs JR, Ben Simon GJ. Medial wall decompression for optic neuropathy but lateral wall decompression with fat removal for non vision-threatening indications. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:916-7.
18. Walsch TE, Ogura JH. Transantral orbital decompression for malignant exophthalmus. *Laryngoscope* 1957;67:544-68.
19. McCord CD. Orbital decompression for Graves' disease: exposure through lateral canthal and inferior fornix incision. *Ophthalmology* 1981;88:533-41.
20. Mourits MPH, Koornneef L, Wiersinga WM, et al. Orbital decompression for Graves' ophthalmopathy by inferomedial, by inferomedial plus lateral, and by coronal approach. *Ophthalmology.* 1990;97:636-41.
21. Wiersinga WM, Kahaly GJ. Graves' orbitopathy: a multidisciplinary approach. Basel: Karger AG; 2007. p. 163-75.
22. Rootman J. Diseases of the orbit: a multidisciplinary approach. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
23. Carrasco JR, Castillo I, Bilyk JR, Pribitkin EA, Savino PJ. Incidence of infraorbital hypesthesia and sinusitis after orbital decompression for thyroid-related orbitopathy: a comparison of surgical techniques. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2005;21:188-91.
24. Goldberg RA, Christenbury ID, Shorr N. Medial entropion following orbital decompression for dysthyroid ophthalmopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 1988;4:81-5.
25. Rose GE, Lund VJ. Clinical features and treatment of late enophthalmos after orbital decompression: a condition suggesting cause for idiopathic 'imploding antrum' (silent sinus) syndrome. *Ophthalmology.* 2003;110:819-26.

Summary

Introduction

This paper was aimed at presenting our experience and results in the surgical management for proptosis in patients with Graves' orbitopathy.

Material and Methods

This is a retrospective, interventional, non-comparative case series review. Seventeen eyes of ten patients underwent orbital decompression between 2008 and 2009. Depending on case, the surgery involved one to 3 orbital walls with or without fat removal, being approached through combined transcaruncular and lower fornix incision.

Key words: *Graves Ophthalmopathy; Decompression, Surgical; Exophthalmos; Orbit + surgery; Female; Adult; Middle Aged; Treatment Outcome*

Rad je primljen 12. XII 2011.

Prihvaćen za štampu 28. XII 2012.

BIBLID.0025-8105;(2012):LXV:5-6:206-209.

Results

All the operated patients were females, their mean age being 48, with proptosis ranging from 21 to 28 mm, and 18 to 22 mm three months after surgery. A mean reduction in proptosis of 4.59 ± 1.58 mm was attained. Intra-operative course was uneventful and post-operatively transient infraorbital hypoesthesia was seen in twelve patients (70.57%).

Conclusion

Orbital decompression proved to be a safe, reliable and effective way to reduce proptosis provided that the procedure is carefully planned and properly performed.

Clinical Hospital Center Zagreb, Zagreb, Croatia
 Department of Pulmology¹
 Department of Pathology²
 Clinical Hospital Centre Zvezdara, Belgrade
 Department of Internal Critical Care³

Originalni naučni rad
Original study
 UDK 616.24-006.6-091.8
 DOI: 10.2298/MPNS1206210A

HER-2/NEU ONCOGENE AND ESTROGENE RECEPTOR EXPRESSION IN NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS

EKSPRESIJA HER-2/NEU ONKOGENSKIH I ESTROGENSKIH RECEPTORA KOD PACIJENATA SA NE-MIKROCELULARNIM KARCINOMOM PLUĆA

Ivan ALERIĆ¹, Jasminka JAKIĆ RAZUMOVIĆ² and Branka KOPRIVICA³

Summary – Non-small cell lung cancers are among the leading causes of cancer morbidity and mortality worldwide. The prognosis is usually based on traditional pathohistological parameters and clinical stage, but additional prognostic survival factors have also been sought. The aim of this retrospective study was to explore the membranous expression of HER-2/neu and estrogen receptors in non-small cell lung cancers and their relation to survival of patients with non-small cell lung cancers and to traditional prognostic factors. The sample consisted of 132 consecutive, surgically resected patient tissues of non-small cell lung cancers, and the following parameters were examined: HER-2/neu and estrogen receptor expression, as well as the related clinical and pathological features: tumor, nodes, and metastases stage, level of tumor necrosis, histological and nuclear grade, lymphocytic infiltrate, and number of mitoses. HER-2/neu was positive in 28.8% of tumor samples, and estrogen receptor expression was positive in 29.5% of tumors, but neither was significantly associated with the outcome of non-small cell lung cancers. There was a significant association between HER-2/neu and nuclear grade ($P=0.01$). In addition, the association between estrogen receptor expression and histological type of tumor ($P=0.04$) and mitotic rate ($P=0.008$) was found. Kaplan-Meier analysis showed a significant association of patients' overall survival with the tumor node metastasis stage ($P<0.001$) and the degree of tumor necrosis ($P=0.02$). Cox proportional hazard regression analysis showed that male gender ($P=0.01$), histological type ($P=0.03$), high degree of necrosis ($P=0.006$), and higher histological grade ($P=0.037$) were associated with the patients' survival. Our findings indicate that the expression of HER-2/neu and estrogen receptor is less reliable than traditional histological parameters in predicting the survival of patients with non-small cell lung cancers.

Key words: Receptor, erbB-2; Receptors, Estrogen; Carcinoma, Non-Small-Cell Lung; Survival Rate; Statistics as Topic

Introduction

Non-small cell lung cancers (NSCLC) are associated with high mortality worldwide, and they are responsible for the highest number of cancer-related deaths [1,2]. The majority of patients with poor survival are diagnosed at a late stage of the disease, but even among the patients who are diagnosed earlier and surgically treated, the 5-year survival rate for stage I is 55-75%, and for stage II is approximately 30% [3]. Several studies explored possible prognostic factors that would allow discerning patients with better disease-free and overall survival from those who will have early tumor recurrence and metastatic disease [4,5]. Since histopathological examinations have proved insufficiently accurate in predicting disease progression and clinical outcome, more attention has been given to molecular prognostic factors, such as the presence of k-ras oncogene, p53, bcl-2, retinoic acid protein, E-cadherin and collagenase type IV [6,7]. None of these factors are routinely used in clinical practice, and no therapeutic agents have been developed to target these molecules. Among many investigated target molecules, HER-2/neu is very attractive because of the therapeutic monoclonal antibody developed for clinical usage (trastuzumab). Over-expression of HER-2/neu (c-erbB-2) trans-

membrane receptor has been established as a prognostic and predictive factor in a substantial group of human malignancies such as breast [8], ovary [9], gastrointestinal [10], salivary gland [11]. Membranous cell expression of HER-2/neu on tumor cells is accepted as a standard laboratory testing for monoclonal antibody therapy in breast cancer patients, and strong HER-2/neu expression indicates tamoxifen resistance and a poor prognosis in some subsets of patients [12]. Some studies have investigated potential indications of trastuzumab in other types of cancers, including NSCLC. The correlation between HER-2/neu expression and clinical outcome in NSCLC patients has been reported in several studies, but the findings are not consistent. HER-2/neu was found over-expressed in 4-57% patients with NSCLC, and some studies have shown that HER-2/neu over-expression correlate with poor prognosis in both surgically treated and advanced NSCLC [13,14]

Expression of steroid receptors has also been established as an important prognostic factor with therapeutic implications in certain malignancies, such as breast, endometrial and prostatic cancer [15,16]. The role of expression of estrogen receptors (ER) in pathogenesis, treatment and prognosis of breast cancer is well known, as well as its negative correlation with HER-2/neu expression [17]. Steroid

Abbreviations

NSCLC	– non small cell lung cancers
ER	– estrogen receptors
TNM	– Tumor, Nodes, and Metastases
HPF	– high power fields

receptors are also known as transcription factors necessary for normal lung maturation and function. The presence and role of steroid hormones in lung cancers has been the subject of several studies, including those that retrospectively explored the expression of ER by immunohistochemical (IHC) assays in larger population of patients [18-20].

The aim of this study was to analyze the clinical and pathological data of NSCLC patients, and to explore the possible association of HER-2/neu and ER expression, tested under uniform conditions, with patient's survival. The study was also aimed at exploring the association of standard histological prognostic factors with the patient's survival and with HER-2/neu and ER expression.

Material and Methods

A hundred and fifty four consecutive NSCLC patients surgically resected during 1994 in the Clinical Hospital for Pulmonary Diseases Jordanovac, Zagreb, Croatia, were eligible for the study, regardless of their clinical stage. Twenty-two patients were lost from the follow-up and therefore excluded from the study. The final number of included patients was 132. The sample was not divided according to the histological type of tumor, as there is no difference between the different subtypes of NSCLC in the clinical work. Neither chemotherapy nor radiotherapy was carried out in any of the patients prior to surgery. In all patients, the same pathologist used a light microscope to review histological slides and determine the degree of tumor necrosis, histological and nuclear grade, amount of lymphocyte infiltrate and mitotic rate. The amount of tumor necrosis and lymphocytic infiltrates in all tumor samples were determined using semi-quantitative method on a scale from 0 to 3+. The samples with no necrosis were marked as level 0; the samples with necrosis of up to one third of the tumor tissue were marked as level 1+; the samples with necrosis of up to half of the tumor tissue were marked as 2+; if more than half of the tumor tissue was necrotic, the sample was marked as 3+. Mitotic count per 10 high power fields (HPF) was counted and expressed as less than 10 mitoses/HPF, 11-20, 21-30 and more than 30 mitoses/HPF. The tumor grade and nuclear grade for all NSCLC were determined by the standard histological criteria. The clinical data were obtained from the patients' files.

Immunohistochemistry

In all patients, paraffin blocks showing the most representative areas of NSCLC were selected, cut, and immunohistochemically stained with Herceptest (Dako, Glostrup, Denmark) for HER-2/neu detection, and with anti-ER antibody (clone 1D5, Dako) for ER detection.

An automated immunostainer (TechMate Dako) was used to stain the slides. All samples were subjected to heat-induced epitope retrieval. The positive (breast cancer cell lines positive for HER-2/neu) and negative (lung cancer samples stained by omitting primary antibody) controls were used in each assay. The slides were counterstained with hematoxylin, and analyzed by the light microscope. The same investigator reviewed all immunohistochemical staining. For HER-2/neu only membrane staining with intensity of 3+ on a 0 to 3+ scale was considered positive, as recommended by the manufacturer. The samples with weak incomplete membrane staining in less than 10% cancer cells was considered as 1+ staining (negative), complete staining of moderate intensity or strong but incomplete membranous staining on more than 10% tumor cells was marked as 2+ intensity staining (negative), and strong membrane continuous staining on more than 10% cells was considered as 3+ (positive). The presence of any nuclear ER staining was indicative of the steroid receptor positivity. Cytoplasmatic staining was found in several samples but it was not taken as positive reaction for either HER-2/neu or ER.

Statistical analysis

The patients' data were acquired by retrospective chart review. The follow-up data were obtained from the Croatian Tumor Registry or by direct contact with patients. The end point for clinical follow-up was December 31, 2001. The overall cancer-specific survival was defined as time in months from the date of surgery to the date of cancer death or last clinical examination. Chi-square test was used to examine the differences between variables. The Kaplan-Meier analysis and multivariate Cox's regression model was used in the analysis of survival. The differences were considered significant when P -value was <0.05 .

Results

The median age of the patients was 57.8 years, ranging from 40 to 70 years. The majority of patients were men, at clinical stage 1B (**Table 1**). The histological evaluation showed that most patients had moderately (47.7%) and poorly differentiated (40.2%) tumors, with higher nuclear grade and more than 10 mitoses/10 HPF. Necrosis was a prominent finding in the analyzed tumors. The majority of tumors showed moderate lymphocytic infiltration. HER-2/neu was found to be over-expressed in 38 (28.8%) of patients, whereas ER was positive in 39 (29.5%) tumors (**Table 1**).

HER-2/neu was significantly associated only with tumor nuclear grade ($P=0.01$). The association with HER-2/neu over-expression was not found for other investigated parameters, such as Tumor, Node, Metastase (TNM) status ($P=0.68$), ER expression ($P=0.61$), necrosis ($P=0.24$), histological grade ($P=0.59$), lymphocytic infiltration ($P=0.76$) and number of mitoses ($P=0.21$) (**Table 2**). In the group of tumors with ER expression, the association was found with the number of mitoses ($P=0.008$) (**Table 2**). Median follow-up was

Table 1. Incidence of investigated clinical and pathohistological parameters in 132 non-small cells lung carcinoma patients**Tabela 1.** Učestalost ispitivanih kliničkih i patohistoloških parametara kod 132 pacijenta obolela od nemikrocelularnog karcinoma pluća

Variable/Parametar	No	%	
Gender/Pol	male/muški	117	88.6
	female/ženski	15	11.4
Smoking/Pušenje	yes/da	128	97.0
	no/ne	4	3.0
Tumor-node - metastasis stage Tumor-nodus - metastaze stepen	Carcinoma <i>in situ</i>	1	0.8
	IA	1	0.8
	IB	78	59.0
	IIA	4	3.0
	IIB	17	12.9
HER-2/neu	IIIA	23	17.4
	IIIB	7	5.3
	IV	1	0.8
	Negative/Negativan	94	71.2
Estrogen receptor/Estrogenski receptor	Positive/Pozitivan	38	28.8
	Negative/Negativan	93	70.5
Necrosis/nekroza	Positive/Pozitivan	39	29.5
	0	11	8.3
	1	56	42.4
	2	36	27.3
Histological grade Histološki gradus	3	29	22.0
	1	16	12.1
	2	63	47.7
Nuclear grade Nuklearni gradus	3	53	40.2
	1	10	7.6
	2	63	47.7
Lymphocytic infiltrate Limfocitna infiltracija	3	59	44.7
	0	8	6.0
	1+	42	31.8
	2+	48	36.4
Number of mitoses Broj mitoza	3+	34	25.8
	0-10	25	18.9
	11-20	42	31.8
	21-30	29	22.0
	>30	36	27.3

46.5 months (ranging from 1 to 108 months). At the follow-up end point, 38 (28.8%) patients were alive and free of cancer, 94 (71.2%) patients had died of cancer. There were no other causes of death in this group of patients. The estimated 2-year survival was 57.6%, 5-year survival was 35.6%, while the actual 9-year survival was 28.8%. Significantly shorter overall survival was associated with the advanced TNM status ($P<0.001$), and high amount of necrosis ($P=0.02$) (Table 3). There was no significant difference in the overall survival either between HER-2/neu positive and negative patients, or between ER positive and negative patients.

Cox proportional hazards regression analysis was used to define factors which were independent predictors of cancer death. Significant influence on patients' survival was found for male gender ($P=0.021$), high degree of necrosis ($P=0.006$), and higher histological grade (0.037). The relative risk of death was 2.7 times higher in the males and 3.4 times higher in tumors with prominent necrosis than in tumors without necrosis.

Table 2. Association of HER-2/neu and estrogen receptor expression with histological and clinical parameters**Tabela 2.** Povezanost HER-2/neu i estrogenskih receptora s histološkim i kliničkim parametrima

Variable/Parametar	HER-2/neu			ER			
	Positive Pozitivan	p*	Negative Negativan	Positive Pozitivan	p*	Negative Negativan	
Carcinoma <i>in situ</i>	1		0	0		1	
	IA		1	0		1	
	IB		57	18		60	
	IIA	0.676	3	2	0.304	2	
	IIB		13	5		12	
Tumor-nodus - metastaze stepen	IIIA		14	10		13	
	IIIB		5	3		4	
	IV		1	1		0	
	Negative Negativan	28		65	0		93
Estrogen receptor Estrogenski receptor	Positive Pozitivan	0.605	29	39		0	
	Negative Negativan	0	94	29	0.605	65	
HER-2/neu	Positive Pozitivan	38	0	10		28	
	0	2	9	3		8	
Necrosis Nekroza	1	0.239	42	15	0.542	41	
	2	15	21	14		22	
	3	7	22	7		22	
Histological grade Histološki gradus	1	3	13	4		12	
	2	20	0.588	43	20	0.842	43
	3	15	38	15		38	
Nuclear grade Nuklearni gradus	1	7	3	2		8	
	2	17	0.010	46	18	0.667	45
	3	14	45	19		40	
Lymphocytic infiltrate Limfocitna infiltracija	0	3	5	2		5	
	1	13	0.755	29	14	0.644	28
	2	12	36	15		33	
Number of mitoses Broj mitoza	3	9	25	8		27	
	0-10	5	20	11		14	
	11-20	17	0.211	25	16	0.008	26
	21-30	8	21	9		20	
>30	8	28	3		33		

Discussion

Our study did not find a correlation between the HER-2/neu or ER over-expression and the survival of NSCLC patients. It has also confirmed the prognostic importance of the patient's gender and the histological characteristics of tumor. Almost 30 percent of the patients in our sample were HER-2/neu positive, which is within the range found in other studies. The differences in expression of HER-2/neu between studies may be due to different interpretation of positive immunohistochemical staining since this is a semi-quantitative analysis. We chose to follow the recommendation of manufacturers who had suggested that cytoplasmic staining should be disregarded.

Iglehart and colleagues have found that HER-2/neu is over-expressed in 20-30% of breast cancers, and that high concentrations of HER-2/neu are corre-

lated with the shorter survival and worse prognosis of the disease [8]. Furthermore, over-expression of HER-2/neu in breast cancers was found to be negatively correlated with the status of estrogen and progesterone receptors [8]. Neither of these was found in our study of NSCLC patients, which indicates that oncogenic mechanisms in breast cancer are different from those in NSCLC. Similar to our findings, Pairolero and colleagues, as well as Haque and colleagues have shown that HER-2/neu over-expression in NSCLC patients is not an independent prognostic factor [7,21]. As opposed to that, Kern and colleagues found HER-2/neu over-expression to be a negative prognostic factor in 10 of 29 patients with advanced lung adenocarcinoma [22]. However, this study included a smaller and histologically heterogeneous group of patients, which makes the interpretation of their results more difficult. Although the prognostic value of HER-2/neu in NSCLC is still ambiguous, there are some indications that this oncogen may be a predictor of therapeutic response since there is a positive correlation between the level of HER-2/neu and resistance to chemotherapy [23–25]. Previous studies also explored HER-2/neu expression in relation to other prognostic factors such as histological type of tumor, metastases in lymph nodes or number of mitoses, but no such association was found [26]. We found that HER-2/neu was associated only with nuclear grade, which may indicate that its expression may depend on the level of cell differentiation. Literature about ER in NSCLC is also contradictory and the rates of over-expression vary among the studies, probably due to different methods used for detection. When the biochemical method was used, the reported expression of ER was between 16.6% and 40%. The studies using immunohistochemical method reported even greater range of results – from 0 to 96.8% [16–19]. Recently, a more standardized approach for measuring ER has evolved with monoclonal antibodies directed against specific epitopes and with more antigen retrieval techniques. These techniques have been used with great success in both detecting ERs in breast cancer and predicting the response to endocrine therapy [27]. In our study, monoclonal antibody (clone 1D5) and heat-induced citrate antigen retrieval was used for ER detection and 29.5% patients had clear nuclear positivity. We found no difference in ER expression between male and female patients, that being in accordance with the results of previous studies, which also failed to show expression of ER in normal lung tissue [19]. It has been suggested that epidemiology of lung cancer is different in male and female population, but it seems that distribution of sex hormones in NSCLC is not connected with the gender of patients but with the tumor biology.

Our results are consistent with previous studies in that they have not shown a correlation of ER expression with patients' survival, even if there are some correlations with morphological characteristic of tumor such as mitotic activity. Since our study was lim-

Table 3. Survival of 132 non-small cell lung carcinoma patients in relation to investigated parameters (Log-rank test)

Tabela 3. Preživljavanje 132 pacijenta obolela od nemikrocelularnog karcinoma pluća u odnosu na ispitivane parameter (Log-rank test)

Variable/Parametar	Survival (months)		P*	
	Preživljavanje (meseći)			
	mean prosečan	median srednji		
Gender/Pol	Male/muški	46	27	0.081
	Female/ženski	117	15	
	In situ	1	1	
Tumor-node-metastasis stage Tumor nodus-metastaze stepen	IA	-	-	<0.001
	IB	56	40	
	IIA	42	12	
	IIB	53	48	
	IIIA	26	14	
	IIIB	23	17	
HER-2/neu	Negative/Negativan	50	27	0.777
	Positive/Pozitivan	48	27	
Estrogen receptor Estrogenski receptor	Negative/Negativan	45	25	0.619
	Positive/Pozitivan	50	32	
Necrosis/Nekroza	0	85	85	0.0153
	1	50	27	
	2	35	13	
Histological grade Histološki gradus	3	49	32	0.0861
	1	68	70	
	2	39	26	
Nuclear grade Nuklearni gradus	3	53	33	0.699
	1	49	26	
	2	52	36	
Lymphocytic infiltrate Limfocitna infiltracija	3	45	17	0.750
	0	52	26	
	1	48	27	
Number of mitoses Broj mitozna	2	45	27	0.824
	3	54	27	
	0-10	49	26	
	11-20	53	37	
	21-30	44	26	
	>30	46	23	

ited by a relatively small number of tumor samples, we believe that the clinical usage of ER expression in NSCLC is still ambiguous and it should be further investigated in large prospective studies.

Conclusion

Whether or not future studies demonstrate a specific relationship between estrogen receptor and subgroups of non small cell lung cancer patients, our findings indicate that the potential hormonal responsiveness is not restricted to the patient's gender or the type of cell tumor. The same can be concluded for HER-2/neu over-expression because it has been shown that there is an association between non small cell lung cancer cell differentiation and HER-2/neu expression. This can be useful in assessing a certain morphological group of aggressive non small cell lung cancer which might be candidates for specific therapy, but at this point it seems that breast cancer model can not be implemented in non small cell lung cancer patients.

References

- Rončević N, Stojadinović A. Mortalitet adolescenata u Republici Srbiji. *Med Pregl* 2008;61(9-10):503-6.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43-66.
- Van Rens MTM, De la Rivière AB, Elbers HRJ, Van Den Bosch JM. Prognostic assessment of 2,361 patients who underwent pulmonary resection for non-small cell lung cancer, stage I, II, and IIIA. *Chest* 2000;117:374-9.
- Van Velezen E, Sniyder RJ, De la Rivière AB, Elbers HR, Van Den Bosch JM. Lymph node type as a prognostic factor for survival in T2 N1 M0 non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:1436-40.
- Sidoni A, Cavaliere A, Bellezza G, Del Sordo R, Angiero F, Gori S, et al. Coexpression of HER-2/neu and p53 in breast cancer identifies a subset with an aggressive biopathological profile. *Tumori* 2006;92:412-5.
- Harpole DH JR, Marks JR, Richards WG, Herndon JE 2nd, Sugarbaker DJ. Localized adenocarcinoma of the lung: oncogene expression of *erbB-2* and *p53* in 150 patients. *Clin Cancer Res* 1995; 1:659-64.
- Haque AK, Syed S, Lele SM, Freeman DH, Adegboyega PA. Immunohistochemical study of thyroid transcription factor-1 and HER2/neu in non-small cell lung cancer: strong thyroid transcription factor-1 expression better survival. *App Immunohistochem & Molec Morphol* 2002;10(2):103-9.
- Iglehart JD, Kraus MH, Langton BC, Huper G, Kerns BJ, Marks JR. Increased *erbB-2* gene copies and expression in multiple stages of breast cancer. *Cancer Res* 1990;50:6701-07.
- Stromberg K, Johnson GR, O'Connor DM, Sorensen CMJ, Gullick WJ, Kannan B. Frequent immunohistochemical detection of EGF supergene family members in ovarian carcinogenesis. *Int J Gynecol Pathol* 1994;13:342-7.
- Lemoine NR, Jain S, Silvestre F, Lopes C, Hughes CM, McLelland E, et al. Amplification and overexpression of the EGF receptor and *c-erbB-2* proto-oncogenes in human stomach cancer. *Br J Cancer* 1991;64:79-83.
- Press MF, Pike MC, Hung G, Zhou JY, Ma Y, George J, et al. Amplification and overexpression of *HER-2/neu* in carcinomas of salivary gland: correlation with poor prognosis. *Cancer Res* 1994;54:5675-82.
- Scheurl D, Jahanzeb M, Aronsohn RS, Watzek L, Narayanan R. HER-2/neu expression in archival non-small cell lung carcinomas using FDA-approved Hercep test. *Anticancer Res* 2000;20(3B):2091-6.
- Hirsch FR, Langer CJ. The role of *HER-2/neu* expression and trastuzumab in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2004;31(Suppl 1):75-82.
- Cheng CM, Tsuneyama K, Kazuhiro M, Takahashi H, Ishizawa S, Takano Y. Cytoplasmic expression of C-erbB-2 in non-small cell lung carcinoma. *Virchows Arch* 2005;446:596-603.
- Ludwig H. Prognostic factors in endometrial cancer. *Int J Gynecol Obstet* 1995;49(suppl): S1-S7.
- Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L, Llombert-Cussac A, Jänicke F, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2 positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3808-16.
- Canver CC, Memoli VA, Vanderveer PL, Dingivan CA, Mentzer RM. Sex hormone receptors in non-small-cell lung cancer in human beings. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:153-7.
- Su JM, Hsu HK, Chang H, Lin SL, Chang HC, Huang MS, et al. Expression of estrogen and progesterone receptors in non-small-cell lung cancer: immunohistochemical study. *Anti-cancer Res* 1996;16:3803-6.
- Mollepur S, Jorgensen K, Berge G, Haugen A. Expression of estrogen receptors alpha and beta in human lung tissue and cell lines. *Cancer* 2002;37(2):153-9.
- Apolinario RM, Van Der Valk P, De Jong JS, Deville W, Van Ark-Otte J, Dingemans AM, et al. Prognostic value of the expression of p53 *bcl-2*, and *bax* oncoproteins, and neovascularization in patients with radically non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2456-66.
- Paolero PC, Williams DE, Bergstralh EJ, Piehler JM, Bernatz PE, Payne WS. Postsurgical stage I bronchogenic carcinoma: morbid implications of recurrent disease. *Ann Thorac Surg* 1984;38: 331-6.
- Kern JA, Schwartz DA, Nordberg JE, Weiner DB, Greene MI, Torney L, et al. P185^{neu} expression in human lung adenocarcinomas predicts shortened survival. *Cancer Res* 1990;50:5184-91.
- Tsai CM, Levitzki A, Wu LH, Chang KT, Cheng CC, Gazit A, et al. Enhancement of chemosensitivity by tyrphostin AG825 in high-p185(neu) expressing non-small cell lung cancer cells. *Cancer Res* 1996;56:1068-74.
- Tsai CM, Perng RP, Chen MM, Jan YH, Hung MC, Ku TY, et al. Greater enhancement of chemosensitivity by caffeine in high p185neu-expressing human non-small cell lung cancer cell lines. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1018-20.
- Tsai CM, Chang KT, Chen JY, Chen YM, Chen MH, Perng RP. Cytotoxic effects of gemcitabine-containing regimens against human non-small cell lung cancer cell lines which express different levels of p185neu. *Cancer Res* 1996;56:794-801.
- Bakir K, Ucak R, Tuncozgun B, Elbeyli L. Prognostic factors and c-erbB-2 expression in non-small-cell lung carcinoma (c-erbB-2 in non-small cell lung carcinoma). *Thorac Cardiovasc Surg* 2002;50:55-8.
- Andre F, Chevalier TL, Soria JC. Her2-neu: a target in lung cancer? *Ann Oncol* 2004;15:3-4.

Sažetak

Uvod

Nemikrocelularni karcinom pluća među vodećim je uzrocima smrti. Prognoza preživljavanja zasnovana je na tradicionalnim patohistološkim parametrima i kliničkom stadijumu, a dodatni prognostički faktori se razmatraju. Cilj naše studije bio je da se ispita membranska ekspresija HER-2/neu i estrogenski receptori

u nemikrocelularnom karcinomu pluća, kao i njihov uticaj na preživljavanje.

Rezultati

U 132 tkivna uzorka pacijenata operisanih od nemikrocelularnog karcinoma pluća ispitivali smo: ekspresiju HER-2/neu i estrogenskih receptora, te njihovu korelaciju sa tumor, nodus,

metastases stepenom, stepenom nekroze, histološkom i nuklearnom građom, limfocitnom infiltracijom i brojem mitozu. HER-2/neu bio je pozitivan u 28,8%, a estrogenski receptori u 29,5% uzoraka, ali bez korelacije s ishodom bolesti. Nađena je znatna povezanost između HER-2/neu i nuklearne građe, ekspresije estrogenskih receptora i histološke građe tumora te broja mitozu, kao i bitna povezanost preživljavanja sa stepenom metastaza

tumora, stepenom tumorske nekroze, muškim polom, histološkim tipom tumora.

Zaključak

Naši rezultati ukazuju na to da je ekspresija HER-2/neu i estrogenskih receptora prognostički manje bitna od tradicionalnih histoloških parametara u prognozi preživljavanja pacijenata obolelih od nemikrocelularnog karcinoma pluća.

Ključne reči: HER-2/NEU receptori; Estrogeni receptori; Nemikrocelularni karcinom pluća; Faktori preživljavanja; Korelacija

Rad je primljen 24. I 2011.

Prihvaćen za štampu 14. II 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:5-6:210-215.

PREGLEDNI ČLANCI REVIEW ARTICLES

Medicinski fakultet, Novi Sad
Klinika za stomatologiju Vojvodine¹
Stomatološki fakultet, Beograd²

Pregledni članci
Review article
UDK 616.314-089.23:572.52.087
DOI: 10.2298/MPNS1206217S

PRIMENA RENDGENKRANIOMETRIJSKIH ANALIZA ZA ODREĐIVANJE VERTIKALNE DIMENZIJE OKLUZIJE – PREGLED LITERATURE

APPLICATION OF CEPHALOMETRIC ANALYSIS FOR DETERMINATION OF VERTICAL DIMENSION
OF OCCLUSION – A LITERATURE REVIEW

Ljiljana STRAJNIĆ¹ i Darinka STANIŠIĆ SINOBAĐ²

Sažetak – Optimalna rekonstrukcija vertikalne dimenzije okluzije izuzetno je važna za funkcijsku i fiziognomsku rehabilitaciju bezubih pacijenata. Cilj ovog rada je bio da se iznesu mišljenja i studije o primeni rendgenkranometrijskih analiza u iznalaženju optimalne vertikalne dimenzije okluzije. Pregled literature prikazuje istraživanja u kojima se analiziraju mogućnosti primene rendgenkranometrijskih analiza s ciljem unapređenja kliničkih metoda za određivanje vertikalne dimenzije okluzije u terapiji bezubih pacijenata. Do danas, istraživanja se mogu grubo podeliti na: rendgenkranometrijsku evaluaciju vertikalne dimenzije okluzije osoba s očuvanim prirodnim zubikom, metoda pravljenja preekstrakcionih rendgenkranometrijskih registrata, rendgenkranometrijska metoda registrovanja položaja fiziološkog mirovanja mandibule, rendgenkranometrijsku evaluaciju vertikalne dimenzije okluzije nakon klinički određenih međuviličnih odnosa i rendgenkranometrijsku analizu bezubih pacijenata sa starim totalnim protezama za planirano povećanje vertikalne dimenzije okluzije. U skladu s podacima iz literature, nije dokazan precizan naučni i univerzalno prihvaćena metoda za tačno određivanje vertikalne dimenzije okluzije. Razne metode koje se predlažu za determinisanje vertikalne dimenzije okluzije u svakodnevnoj praksi preporučuju se najčešće u kombinaciji s drugim metodama. Utvrđivanje individualnih morfoloških pokazatelja vertikalne dimenzije okluzije pomoću rendgenkranometrijske analize predstavlja, u tom smislu, jedan od puteva pronalaza boljih rešenja pri planiranju veštačkog okluzionog kompleksa.

Ključne reči: Vertikalna dimenzija okluzije; Kranimetrija; Kompjutersko interpretiranje radiografskih snimaka; Bezubost; Totalne zubne proteze; Dizajniranje zubnih proteza

Uvod

Istraživanja i primena rendgenkranometrijskih analiza u određivanju vertikalne dimenzije okluzije (VDO) već su dugi niz godina u centru pažnje mnogih protetičara. Razvojni put rendgenkranometrijskih istraživanja u svetu podrazumevao je period značajnih naučnih istraživanja na telerendgenskim snimcima pacijenata sa završenim rastom i razvojem zuba i vilica i očuvanim zubikom, kao i na telerendgenskim snimcima bezubih pacijenata, a u cilju unapređenja kliničkih metoda za određivanje visine zagrižaja kod bezubih pacijenata. Do danas, istraživanja se mogu grubo podeliti na rendgenkranometrijsku evaluaciju VDO osoba s očuvanim prirodnim zubikom, metod pravljenja preekstrakcionih rendgenkranometrijskih registrata, rendgenkranometrijska metoda registrovanja položaja fiziološkog mirovanja mandibule, rendgenkranometrijsku evaluaciju VDO nakon klinički određenih međuviličnih odnosa i rendgenkranometrijsku analizu pacijenata sa starim totalnim protezama za planirano povećanje VDO.

Rendgenkranometrijska evaluacija VDO osoba s očuvanim prirodnim zubikom

Rendgenkranometrijska ispitivanja na telerendgenskim snimcima osoba s očuvanim prirodnim zu-

bikom sprovode se da bi se utvrdili precizni i egzaktni pokazatelji vertikalne dimenzije okluzije i uspostavili rendgenkranometrijski standardi za praktičnu primenu u protetici. Analizirani su različiti kraniofacijalni parametri i odnosi. Ispitujući veličinu slobodnog interokluzionog prostora aparatom *dakometar* i veličinu gonijalnog ugla (*ArGoMe*) rendgenkranometrijskom analizom kod pacijenata s očuvanim prirodnim zubikom, Potgieter i saradnici u svojoj studiji nalaze negativnu linearnu korelaciju između tih parametara. Oni uvode regresivnu formulu ($Y = 25,6883 - (0,1805 \times X)$) kojom bi se predvidela najbolja veličina interokluzionog prostora kod bezubih pacijenata rendgenkranometrijskom analizom gonijalnog ugla [1]. Edwards i saradnici objavljuju studiju o kompjuterskom programu *SAM AXIOCOMP* za telerendgen analizu VDO, gde podaci stvoreni na osnovu kompjuterske analize služe za promenu položaja incizalne bodlje kod artikulisanih modela u artikulaturom *SAM 2*. Kompjuterski se određuje VDO korišćenjem četiri tehnike koje su razvili Ricketts, Slavicek, McNamara i Harvold na telerendgenskim snimcima ispitivanja s očuvanim prirodnim zubikom, upoređuje sa VDO kod artikulisanih gipsanih modela zuba istih pacijenata u artikulaturom *SAM 2* i nalazi razlika [2]. Na telerendgenskim snimcima pacijenata s očuvanim prirodnim zubikom Seifert i

Skraćenice

VDO – vertikalna dimenzija okluzije

saradnici analiziraju modifikovan ugao donje trećine lica – ugao K (Sna–Xi–Pg), povezujući ga s referentnim ravnima za orijentaciju modela u prostoru artikulatora. Zaključuju da ispitivani ugao može poslužiti kao kontrolna veličina za određivanje VDO kod bezubih pacijenata, ali da ga ne treba prihvatiti kao strogu normu [3]. Rendgenkranometrijskom evaluacijom vertikalnih kraniofacijalnih odnosa kod osoba s očuvanim prirodnim zubikom, odnosno analizom parametara gornje VDO (ANS–Pt.cond–Me), srednje VDO (ANS–Xi–Pm), donje VDO (ANS–Go–Me), ugla inklinacije madibule prema Frankfurtskoj horizontali, FMA ugla (FH–Go–Me), M-luka (Xi–Pm), mandibularnog (gonijalnog) ugla (Ar–Go–Me), Orthlieb i saradnici dobijaju regresionu formulu kojom bi se izračunavala idealna donja VDO (ANS–Go–Me) kod bezubih pacijenata merenjem mandibularnog (gonijalnog) ugla (donja VDO = 0,508x (gonijal – 15,7)). Smatraju da rendgenkranometrijske analize i analiza statističke signifikantnosti između korelacije položaja mandibule i donje facijalne visine u okluziji, uprkos njihovoj nesavršenosti, mogu pomoći praktičarima u rekonstrukciji VDO [4]. Ukazujući na značaj rendgenkranometrijskih analiza i njihovu primenu u stomatološkoj protetici, Strajnić i saradnici objavljuju studije urađene na ispitanicima s očuvanim prirodnim zubikom kao objektivne parametre u terapiji totalnim protezama [5–10]. Strajnić i saradnici sprovode rendgenkranometrijsko istraživanje korišćenjem kompjuterskog programa za rendgenkranometrijsku analizu *Dr Ceph (FYI Technologies, GA, USA)* kod ispitanika s očuvanim prirodnim zubikom i skeletnim odnosom vilica I klase srpske populacije s područja Vojvodine za dobijanje objektivnih parametara za precizno i objektivno kontrolisanje rekonstrukcije vertikalne dimenzije okluzije, blagovremeno otkrivanje grešaka i korekciju vertikalne dimenzije okluzije u procesu izrade totalnih proteza. Analizirano je 25 parametara a najvažniji su: prednja totalna visina lica (N–Me, $\bar{x} = 120,75$ mm, $\bar{y} = 112,72$ mm), prednja gornja visina lica (N–Sna), prednja donja visina lica (Sna–Me, $\bar{x} = 67,87$ mm, $\bar{y} = 61,50$ mm), zadnja totalna visina lica (S–Go), zadnja donja visina lica (Snp–MP), odnos zadnje i prednje totalne visine lica (S–Go : N–Me, $\bar{y} = 68,96\%$, $\bar{x} = 72,8\%$), odnos gornje i donje prednje visine lica (N–Sna : Sna–Me, $\bar{x} = 79,36\%$, $\bar{y} = 80,63\%$), odnos prednje donje i prednje totalne visine lica (Sna–Me : N–Me), ugao između prednje kranijalne baze i osnovne ravni donje vilice (SN/MP), ugao osnovnih ravni vilica (SpP/MP), ugao između frankfurtske horizontale i osnovne ravni donje vilice (FH/MP), ugao Y-ose, kao i vilični ugao (ArGoMe). Strajnić utvrđuje da je merenjem gornje prednje visine lica kod bezubih pacijenata moguće odrediti matematičkim izračunavanjem i korišćenjem regresivne formule optimalnu prednju totalnu visinu lica ($\bar{Y} = 34,224 + 1,616953 \cdot X$; $\bar{Y} = 108,2235 + (-0,0507927) \cdot X$) [11,12]. Karin i saradnici u svojoj studiji na telerendgenskim snimcima pacijenata s oču-

vanim prirodnim zubikom analiziraju gornji facijalni ugao Na–CF–ENA (N–CF–Sna) $x = 50,29^\circ$ i srednji facijalni ugao CF–ENA–Goc (CF–Sna–Go) $x = 49,95^\circ$ za određivanje VDO koja se može primeniti bez obzira na delimično postojanje ili nepostojanje svih zuba [13]. Ispitujući vertikalne kraniofacijalne parametre kod starijih pacijenata s velikim brojem preostalih zuba i upoređujući ih s kontrolnom grupom mladih ispitanika, Shimizu i saradnici koriste telerendgensku analizu. Utvrđuju da donja prednja visina lica nije snižena kod starijih pacijenata uprkos abraziji zuba, i to objašnjavaju činjenicom da abrazija bočnih zuba uzrokuje zadnju donju rotaciju mandibule [14].

Preekstrakcioni rendgenkranometrijski registrati VDO

Preekstrakcioni rendgenkranometrijski registrati VDO podrazumevaju pravljenje telerendgenskih snimaka kod pacijenta s očuvanim prirodnim zubikom i VDO. Rendgenkranometrijski se analiziraju vertikalni kraniofacijalni odnosi u periodu pre ekstrakcije zuba i čuvaju se da bi se kasnije koristili. Atwood upoređuje preekstrakcionu rendgenkranometrijsku analizu linearnog parametra prednje totalne visine lica (N–Gn) kod pacijenata pre ekstrakcije prirodnih zuba i nakon terapije imedijatnim totalnim protezama. Kao prednosti rendgenkranometrijske analize izdvaja merenja na koštanim tačkama, nepotrebnost manipulisanja na licu pacijenta i korišćenja odgovarajućih mernih instrumenata, postojanost zapisa i njihova dostupnost u svakom trenutku [15]. Preekstrakcionu rendgenkranometrijsku analizu linearnog parametra od tačke nasion – N, do tačke ukrštanja – O (identično sa N–Gn) koriste i Basler i saradnici. Dobijene vrednosti tog parametra upoređuju s onima dobijenim na telerendgenskim snimcima nakon ekstrakcije zuba i nakon određivanja VDO uz upotrebu triju različitih kliničkih metoda [16]. Na osnovu rendgenkranometrijskih istraživanja „morfološke visine lica”, analizirajući linearni parametar N–Gn kod pacijenata pre i nakon ekstrakcije zuba, Cocco i saradnici preporučuju preekstrakcionu registraciju „morfološke visine lica” kod svih potencijalnih nosilaca totalnih proteza. Zaključuju da se mogu minimizirati greške pri određivanju VDO kod bezubih pacijenata neposredno posle vađenja zuba i nakon dugogodišnjeg bezubog staža s obzirom na trajnost preekstrakcionog rendgenkranometrijskog zapisa [17]. Istražujući ispravnost konvencionalnih metoda za određivanje VDO kod bezubih pacijenata, Hasanreisoglu i saradnici koriste preekstrakcione registre linearnih parametara – prednje totalne visine lica (N–Me), prednje donje visine lica (ANS–Me) i zadnje totalne visine lica (S–Go) – za upoređivanje s istim parametrima dobijenim na telerendgenskim snimcima nakon ekstrakcije svih zuba i terapije totalnim protezama [18]. Tallgren i saradnici preporučuju metodu rendgenkranometrijske preekstrakcione registracije linearnih parametara: prednje totalne visine lica – N–Me, prednje donje visine lica – ANS–Me i ugla između osnovnih ravni lica – NL/ML (SpP/MP) u slučajevima gde je to izvodljivo [19].

Rendgenkranometrijska metoda registrovanja položaja fiziološkog mirovanja mandibule

Registracija položaja fiziološkog mirovanja mandibule u svakodnevnoj praksi podrazumeva upotrebu raznih instrumenata za merenje mekog tkiva na licu. Za registraciju tog položaja neki naučnici predlagali su merenje rendgenkranometrijskih parametara na bočnim telerendgenskim snimcima načinjenim kad je mandibula u položaju fiziološkog mirovanja. Kao prednost te metode ističu objektivnu analizu rastojanja između koštanih tačaka na telerendgenogramu, trajni zapis tog položaja, kao i mogućnost longitudinalne analize tog položaja nakon terapije. Vertikalnu dimenziju fiziološkog mirovanja kod bezubih pacijenata Pyott registruje pravljenjem telerendgenograma bezubog pacijenta u položaju fiziološkog mirovanja koristeći tehniku gutanja. Analizira linearni parametar prednju totalnu visinu lica – Na–Pog. Autor koristi shemu artikulatora Hanau superponiranu preko telerendgenskog snimka za određivanje VDO. Zagrižajni šabloni podešavaju se do približno tri milimetra separacije između vertikalne dimenzije fiziološkog mirovanja i VDO. Prema ovom autoru, na osnovu rendgenkranometrijske analize vertikalne dimenzije u terapijskoj proceduri ona se može kontrolisati i menjati pre, tokom i nakon uspostavljanja [20]. Atwood i saradnici ističu rendgenkranometrijski metod za registraciju položaja fiziološkog mirovanja mandibule kao veoma ispravan, dajući mu prednost u odnosu na kliničko određivanje. Za rendgenkranometrijsku registraciju položaja fiziološkog mirovanja mandibule koriste linearni parametar – prednju totalnu visinu lica – N–Gn. Na osnovu dobijenih rezultata ukazuju na individualnu promenljivost tog položaja neposredno nakon ekstrakcije zuba – od povećanja do smanjenja, i promenljivost u zavisnosti od postojanja proteza u ustima kod bezubih pacijenata. Manja vrednost nađena je pri registraciji fiziološkog mirovanja mandibule bez postojanja proteza [21]. Rendgenkranometrijsku registraciju položaja fiziološkog mirovanja mandibule na osnovu analize linearnog parametra – prednju totalnu visinu lica – N–Gn (identično sa N–Me) kod bezubih pacijenata pre ekstrakcije zuba i pola, jednu, tri i sedam godina nakon terapije imedijatnim protezama koristi Tallgren. Na osnovu rezultata, ona ukazuje na kontinuirano smanjenje visine tog parametra u odnosu na inicijalno merenje kod pacijenata pre ekstrakcije zuba. Upoređujući vrednosti položaja fiziološkog mirovanja u zavisnosti od toga da li postoje proteze u ustima, nalazi manje vrednosti kod pacijenata bez proteza u ustima [22].

Vrednost rendgenkranometrijske analize u protetici kao dijagnostičku pomoć afirmišu i Hull i saradnici, koji opisuju analizu „facijalne vertikalne dimenzije” kod bezubih pacijenata u položaju fiziološkog mirovanja, u položaju kad se usne blago dodiruju, zatim kad pacijent zadržava vodu dva minuta radi zamora mišića i dve-tri sekunde posle gutanja. Za registraciju predlažu linearna rendgenkranometrijska

merjenja: totalne visine lica N–Gn, donje visine lica ANS–Gn (Sna–Gn), proporcionalnog odnosa donje visine lica naspram totalne visine, zatim podeļjenu donju visinu lica na maksilarnu visinu lica ANS–OL (Sna–OccP) i mandibularnu visinu lica OL–Gn (OccP–Gn) [23]. Na osnovu rendgenkranometrijske analize linearnog parametra – prednje totalne visine lica Na–U (identično sa N–Gn), Ismail i saradnici istražuju vertikalnu dimenziju fiziološkog mirovanja kod pacijenata pre ekstrakcije (130,9 mm) i nakon ekstrakcije zuba (128,1 mm). Zaključuju da je vertikalna dimenzija fiziološkog mirovanja znatno manja nakon vađenja postojećih zuba, a da je signifikantno veća (133,3 mm) nakon terapije totalnim protezama [24,25].

Rendgenkranometrijska evaluacija VDO u terapiji bezubih pacijenata

Polazeći od činjenice da sama klinička analiza ne daje dovoljno podataka o nekadašnjoj vrsti okluzije i međuviličnim odnosima kod bezubih pacijenata, neki autori ukazivali su na neophodnost uvođenja preciznijih metoda analize morfoloških karakteristika kod svakog bezubog pacijenta ponaosob u toku protetske terapije. Kao metoda izbora preporučuje se rendgenkranometrijska evaluacija VDO nakon klinički određenih međuviličnih odnosa za blagovremeno otkrivanje eventualnih grešaka, uz mogućnost korekcije u procesu izrade totalnih proteza. Za to se koriste različiti rendgenkranometrijski parametri. U studiji o rendgenkranometrijskoj tehnici za protetsku dijagnozu i plan lečenja, Chaconas i saradnici predlažu kao naučni metod za determinaciju korektno VDO merenje donje visine lica – analizu ugla ANS–Xi–PM \bar{X} 47°. Prema ovim autorima, taj ugao ukazuje na postojanje skeletnog otvorenog zagriža – veći ugao (*dolichofacial*) ili dubokog zagriža – manji ugao (*brachyfacial*). Oni preporučuju tu rendgenkranometrijsku analizu zajedno s fonetskom metodom za određivanje divergencije oralne šupljine odnosno vertikalnog maksilomandibularnog odnosa kod bezubih pacijenata. Uz to, naglašavaju da veličina tog ugla ima uticaja pri postavljanju veštačkih zuba [26]. Rendgenkranometrijsku evaluaciju VDO primenjuje i Tallgren. Ona komparira linearni parametar „morfološku visinu lica” N–Gn (identično sa N–Me) na telerendgenskim snimcima pacijenata pre ekstrakcije zuba i posle terapije imedijatnim totalnim protezama čija je VDO određena metodom fiziološkog mirovanja – tehnikom relaksacije, nalazeći signifikantno veću vrednost za 3,32 mm kod pacijenata s imedijatnim totalnim protezama [22]. Slično istraživanje sprovode Ismail i saradnici analizirajući „okluzalnu visinu lica” rendgenkranometrijskom evaluacijom linearnog parametra Na–U (identično sa N–Gn) kod pacijenata oba pola pre ekstrakcije zuba i nakon terapije imedijatnim totalnim protezama čija je VDO uspostavljena tehnikom gutanja i pravljenjem voštanih konusa na donjim zagrižajnim šablonama. Zaključuju da postoji signifikantno veća vrednost ispitivanog parametra

za 2,8 mm kod pacijenata nakon terapije imedijatnim totalnim protezama. Nalaze signifikantnu pozitivnu korelaciju između broja nedostajućih zuba pre ekstrakcije i povećanja linearnog parametra kod pacijenata s totalnim protezama [24, 25]. Rendgenkranometrijskom evaluacijom VDO Tallgren i saradnici kompariraju linearne parametre N–Me i ANS–Me na telerendgenskim snimcima pacijenata pre ekstrakcije zuba i posle terapije imedijatnim totalnim protezama čija je VDO određena metodom pravljenja okluzalnih stopa na zagrižajnim šablonama. Nalaze nesignifikantno veću vrednost od 0,31 mm za parametar ANS–Me i 0,34 mm za parametar N–Me [27]. Preciznost kliničkih metoda za determinaciju VDO u terapiji bezubih pacijenata istražuju Hasanreisoglu i saradnici. Na osnovu rendgenkranometrijske analize načinjeni su preekstrakcioni registri prednje totalne visine lica (N–Me), prednje donje visine lica (ANS–Me) i zadnje totalne visine lica (S–Go). Ti parametri upoređivani su s onim načinjenim posle ekstrakcije svih zuba i terapije totalnim protezama čija je VDO određena metodom fiziološkog mirovanja i najbližeg govornog položaja mandibule. Rezultati te studije prikazuju nesignifikantno veću vrednost svih parametara kod pacijenata s totalnim protezama [18]. Evaluaciju VDO kod bezubih pacijenata s novim totalnim protezama, čija je VDO određena metodom fiziološkog mirovanja, i to metodom relaksacije i fonetskom metodom, istražuju Unger i saradnici. Na osnovu rendgenkranometrijske analize linearnog parametra N–Gn (identično sa N–Me) dobijaju srednju vrednost od 122,7 mm. Za žene srednja vrednost iznosi 117 mm, a za muškarce 129,7 mm. Upoređujući dobijene vrednosti s nalazima istog rendgenkranometrijskog parametra kod ispitanika s prirodnim zubikom u grupi od 30. do 81. godine starosti, gde je srednja vrednost 122 mm, nalaze podudaranje srednjih vrednosti parametra N–Gn kod bezubih pacijenata i ispitanika s prirodnim zubikom slične starosne grupe [28]. Procenjujući korisnost upotrebe rendgenkranometrijske analize, Bassi i saradnici evaluiraju VDO kod bezubih pacijenata s novim totalnim protezama, subjektivno i objektivno korektnim. Visina zagrižaja utvrđena je prema kliničkim metodama. Za vrednovanje i upoređivanje koriste rendgenkranometrijsku analizu jednog parametra – ugao SpP/GoGn (SpP/MP). Utvrđene su manje srednje vrednosti i kod muških ($\bar{x} = 18,3^\circ$) i kod ženskih ($\bar{x} = 17,6^\circ$) ispitanika. Upoređujući vrednosti za ugaoni parametar, među polovima nije utvrđena signifikantna razlika [29]. Emad i saradnici rendgenkranometrijski analiziraju VDO koja je određena metodom fiziološkog mirovanja mandibule i primenom rendgenkranometrijskih metoda kod bezubih pacijenata. Korišćene rendgenkranometrijske tehnike za određivanje VDO bile su: zlatna proporcija – metoda A i B (Ricketts), kvadrilateralna analiza (Di Paolo), proporcija između srednje facijalne dužine i donje prednje facijane visine (McNamara) i ugao divergencije oralne šupljine (Ricketts). Na osnovu dobijenih rezultata zaključuju da se VDO može odrediti metodom fiziološkog mirovanja mandibule, ali da se za korekciju takvog položaja koristi jedna ili više

pouzdanih telerendgenskih analiza [30]. Brzoza i saradnici ukazuju na mogućnost korišćenja rendgenkranometrijske analize za dobijanje informacija za optimalno određivanje VDO kod bezubih pacijenata. Analiziraju srednju trećinu lica (N–ANS), donju trećinu lica (ANS–Me) i donju visinu lica (ugao ANS–Xi–Pm) na telerendgenskim snimcima načinjenim bez proteza u položaju fiziološkog mirovanja i s protezama u položaju centralne relacije. Na osnovu uporedne analize utvrđuju nesignifikantno manje vrednosti s protezama u ustima, predstavljajući razliku između merenja kao slobodni interokluzioni prostor. Za proporciju između srednje (N–ANS) i donje trećine lica (ANS–Me) koriste odnos prema Leganu i Burstonu (0,8). Svojim istraživanjem ukazuju na mogućnost korišćenja te metode u svakodnevnoj praksi. Rendgenkranometrijsku analizu predstavljaju kao jednostavnu, jeftinu i atraumatsku metodu za determinaciju VDO u terapiji totalnim protezama [31]. Strajnić i saradnici na osnovu analize 25 parametara na telerendgenskim snimcima ispitanika s očuvanim prirodnim zubikom i skeletnim odnosom vilica I klase srpske populacije s područja Vojvodine utvrđuju optimalne parametre za poređenje, vrednovanje i korekciju rekonstruisane VDO kod bezubih pacijenata skeletne I klase srpske populacije s područja Vojvodine. Analiza je urađena u procesu izrade novih totalnih proteza nakon klinički određene VDO. Istraživanje je potvrdilo pouzdanost i vrednost rendgenkranometrijskih analiza i ukazalo na mogućnosti njihovog korišćenja u protetskoj dijagnostici i terapiji [11,12].

Rendgenkranometrijska analiza bezubih pacijenata sa starim totalnim protezama za planirano povećanje VDO

Za određivanje VDO u terapiji totalnim protezama Mariotto i saradnici koriste Slavičekovu metodu. Na telerendgenskom snimku bezubih pacijenata sa starim totalnim protezama analizirani su ugao UH (Sna–Xi–Pm), gonijalni ugao, frankfurtska horizontala i horizontala *axis-orbitale*. Izvršena je korekcija VDO na sledeći način: shema telerendgenskog snimka svakog pacijenta superponirana je sa shemom artikulatora SEM 2, orijentišući je preko horizontale *axis-orbitale* i na osnovu veličine gonijalnog ugla, te se ugao UH na shemi artikulatora uvećavao u milimetrima [32]. Kod pacijenata s višedecenijski starim totalnim protezama i znatno smanjenom VDO, Sofou i saradnici rendgenkranometrijski analiziraju položaj mandibule koristeći više parametara (Xi–Pm, Po–PTV, PT–Xi–PTV, Na–Pog–PoOr). Pacijenti su evaluirani sa starim i novim protezama i utvrđene su promene položaja mandibule pomoću rendgenkranometrijskih analiza. Kod pacijenata s velikim sniženjem VDO i habitualno protrudiranom mandibulom predlažu preliminarnu terapijsku protezu nazivajući je „dijagnostička okluzalna priprema“ za period od tri do dvadeset i jedne nedelje s korekcijom VDO i maksimalnom slobodom pokreta [33]. Evaluirajući promene u maksilomandibularnom odnosu kod bezubih pacijenata

s totalnim protezama prosečno starim deset godina, Yalçın i saradnici nalaze signifikantno različite rendgenkranometrijske parametre od vrednosti tih parametara nakon izrade novih totalnih proteza. Analizirajući linearni parametar ANS–Me, utvrđuju razliku od 5,6 mm. Utvrđuju i razlike za ugao donje facijalne visine ANS–Xi–PM od 4,1°, za ugao inklinacije mandibule prema Frankfurtskoj horizontali, FMA od 4,9°, a za ugao GoGn–SN od 3,5° [34].

Zaključak

U skladu s podacima iz literature, nije dokazan precizna naučna i univerzalno prihvaćena metoda za tačno

određivanje vertikalne dimenzije okluzije. Razne metode koje se predlažu za determinisanje vertikalne dimenzije okluzije u svakodnevnoj praksi preporučuju se najčešće u kombinaciji s drugim metodama. U okviru ovog rada učinjen je pokušaj da se iznesu mišljenja i pregled literature što prezentuju rendgenkranometrijske analize u iznalaženju optimalne vertikalne dimenzije okluzije i ukazuju na nužnost korišćenja individualnih bioloških pokazatelja u protetskoj dijagnostici i terapiji. Utvrđivanje individualnih morfoloških pokazatelja vertikalne dimenzije okluzije pomoću rendgenkranometrijske analize predstavlja, u tom smislu, jedan od puteva pronalazjenja boljih rešenja pri planiranju veštačkog okluzionog kompleksa.

Literatura

- Potgieter PJ, Monteith BD, Kemp PL. The determination of free-way space in edentulous patients: a cephalometric approach. *J Oral Rehabil.* 1983;10:283-93.
- Edwards L, Charles Lejgune C, Richards WM, Billy JE, Neilans CL. Using computerized cephalometrics to analyze the vertical dimension of occlusion. *Int J Prosthodont.* 1993;6:4:371-6.
- Seifert D, Jerolimov V, Vukovojac S, Čatović A. Modification of the angle of the lower third of the face. *Coll Antropol.* 1998;22:147-52.
- Orthlieb JD, Laurent M, Laplanche O. Cephalometric estimation of vertical dimension of occlusion. *J Oral Rehabil.* 2000; 27(9):802-7.
- Strajnić Lj. Uloga nagiba incizalne putanje pri planiranju veštačke okluzije (magistarski rad). Novi Sad: Medicinski fakultet; 1999.
- Strajnić Lj. Određivanje položaja prednjih zuba kod mobilnih zubnih proteza. *Med Pregl.* 2002;55(11-12):490-4.
- Strajnić Lj, Vučinić P. Vrednovanje rendgenkranometrijskih parametara za pozicioniranje prednjih veštačkih zuba. *Stom Glas Srb* 2003;50(2):76-81.
- Strajnić Lj. Rendgenkranometrijska analiza ugla konveksiteta. *Stom Glas Srb* 2003;50(3):124-8.
- Strajnić Lj. Komparacija vertikalne dimenzije okluzije bezubih i ispitanika s prirodnom zubikom. *Stom Glas Srb* 2004;51(1):7-11.
- Strajnić Lj, Stanišić-Sinobad D, Stojanović Lj. Značaj i primena rendgenkranometrijskih analiza u terapiji bezubih pacijenata. *Eskulap* 2007;2(2):62-7.
- Strajnić Lj. Rendgenkranometrijska evaluacija vertikalne dimenzije okluzije u terapiji bezubih pacijenata -longitudinalna studija (doktorska disertacija). Beograd: Stomatološki fakultet; 2006.
- Strajnić Lj, Stanišić-Sinobad D, Marković D, Stojanović Lj. Cephalometric indicator of the vertical dimension of occlusion. *Coll Antropol.* 2008;32(2):535-41.
- Tavano KTA, Seraidarian PI, de Oliveira DD, Jansen WC. Determination of vertical dimension of occlusion in dentate patients by cephalometric analysis: pilot study. *Gerodontology* 2011; doi: 10.1111/j.1741-2358.2011.00469.x.
- Shimizu T, Motegi E, Nomura M, et al. Cephalometric study of elderly with nearly intact dental arches. *Gerodontology* 2006;23:60-3.
- Atwood DA. Cephalometric study of the clinical rest position of the mandible. Part I: the variability of the clinical rest position following the removal of the occlusal contacts. *J Prosthet Dent.* 1956;6:504-19.
- Basler FL, Douglas JR, Moulton RS. Cephalometric analysis of the vertical dimension of occlusion. *J Prosthet Dent.* 1961;11:831-5.
- Coccaro PJ, Loyd R. Cephalometric analysis of morphologic face height. *J Prosthet Dent.* 1965;15:35-44.
- Hasanreisioğlu U, Can G, Altuğ Z. Comparative evaluation of methods of determining the vertical dimension of occlusion in edentulous patients by cephalometric means. *Ankara Univ Hekim Fak Derg.* 1988;15(2):177-82.
- Tallgren A, Lang RB, Miller LR. Longitudinal study of soft tissue profile changes in patients receiving immediate complete dentures. *J Prosthet Dent.* 1991;4(1):9-16.
- Pyott JE, Schaeffer AB. Centric relation and vertical dimension by cephalometric roentgenograms. *J Prosthet Dent.* 1954;4:35-41.
- Atwood DA. A cephalometric study of the clinical rest position of the mandible. Part III: Clinical factors related to variability of the clinical rest position following the removal of occlusal contact. *J Prosthet Dent.* 1958;8:698-708.
- Tallgren A. The reduction in face height of edentulous and partially edentulous subjects during long-term denture wear: a longitudinal roentgenographic cephalometric study. *Acta Odontol Scand.* 1966;24:2:195-239.
- Hull CA, Jughans JA. A cephalometric approach to establishing the facial vertical dimension. *J Prosthet Dent.* 1968;20:1:37-42.
- Ismail YH, Sassouni V. Cephalometric study of the changes occurring in the face height following prosthetic treatment. Part II: variability in the rate of face height reduction. *J Prosthet Dent.* 1968;19:331-7.
- Ismail YH, George WA, Sassouni V, Russell HS. Cephalometric study of the changes occurring in the face height following prosthetic treatment. Part I: gradual reduction of both occlusal and rest face heights. *J Prosthet Dent.* 1968;19:321-30.
- Chaconas JS, Gonidis D. A cephalometric technique for prosthodontic diagnosis and treatment planning. *J Prosthet Dent.* 1986;56(5):567-74.
- Tallgren A, Lang BR, Walker GF, Ash MM.Jr. Roentgen cephalometric analysis of ridge resorption and changes in jaw and occlusal relationships in immediate complete denture wearers. *J Oral Rehabil.* 1980;7:77-94.
- Unger WJ. Comparison of vertical morphologic measurements on dentulous and edentulous patients. *J Prosthet Dent.* 1990;64(2):232-4.
- Bassi F, Deregibus V, Previgliano P, Bracco P, Preti G. Evaluation of the utility of cephalometric parameters in constructing complete denture. Part I: placement of posterior teeth. *J Oral Rehabil.* 2001;28(3):234-8.

30. Emad B, Abd El-S, Osama AB, Magdy MB. A comparison between conventionally and cephalometrically determined vertical dimension of occlusion for completely edentulous patients. *Ain Shams Dent J.* 2002;1:81-5.

31. Brzoza D, Barrera N, Contasti G, Hernández A. Predicting vertical dimension with cephalograms for edentulous patients. *Gerodontology* 2005;22(2):98-103.

32. Mariotto R, Panziera G, Fraccazi F, Bogini A. Determination of the vertical dimension using the Slavicek method in 6 cases of complete denture rehabilitation. *Stomatol Mediterr.* 1989;9(2):131-5.

33. Sofou AM, Diakoyianni-Mordohai I, Emmanouel I, Markovitsi H, Pissiotis AL. Using cephalometry to evaluate maxillo-mandibular relationships in complete denture construction. *Int J Prosthodont.* 1993;6(6):540-5.

34. Yalçın Ç, İlken K, Şenay C, Pinar Ş. Cephalometric evaluation of maxillomandibular relationships in patients wearing complete dentures: a pilot study. *Angle Orthodontist.* 2005;75(5):821-5.

Summary

Introduction

*Optimal reconstruction of vertical dimension of occlusion is crucial for functional and physiognomic rehabilitation of edentulous patients. This article is aimed at presenting attitudes and studies on application of cephalometric analysis in obtaining optimal vertical dimension of occlusion. The review of literature presents the studies which analyse the possibilities of cephalometric analysis aimed at improving the clinical methods for vertical dimension of occlusion determination in treatment of edentulous patients. The research carried out so far can roughly be divided into: **cephalometric vertical dimension of occlusion evaluation in dentulous patients** performed to determine precise indicators of vertical dimension of occlusion and to establish cephalometric standards for practical application in prosthodontics; **the method of producing pre-extraction cephalometric registries** involves the production of cephalometric radiographs for potential prosthodontic patients in dental pre-extraction period which are kept for reference to be used in later therapy; **the cephalometric method of registering the position of physiologic rest position of the mandible** involves measuring*

*cephalometric parameters in cephalometric radiographs made when the mandible is in physiologic rest position; **cephalometric evaluation of vertical dimension of occlusion in complete denture therapy** after clinical determination of intemaxillary relationship is recommended for timely detection of possible mistakes, with a possibility of correction in the process of complete denture production; and **cephalometric analysis in edentulous patients with old complete dentures** for a planned vertical dimension of occlusion extension.*

Conclusion

Data from the literature give no proof of a scientific and universally accepted method for precise determination of vertical dimension of occlusion, which is a point many authors agree upon. Different methods proposed for vertical dimension of occlusion determination in everyday practice are usually recommended in combination with other methods. Determination of individual, morphological vertical dimension of occlusion indicators by cephalometric analysis is, in this sense, one of the directions for finding a better solution when planning an artificial occlusion complex.

Key words: Vertical Dimension; Cephalometry; Radiographic Image Interpretation, Computer-Assisted; Mouth, Edentulous; Denture, Complete; Dental Prosthesis Design

Rad je primljen 29. VI 2011.

Prihvaćen za štampu 29. VII 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:5-6:217-222.

STRUČNI ČLANCI

PROFESSIONAL ARTICLES

Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad
Služba za hematologiju i onkologiju

Stručni članak
Professional article
UDK 616-006.04-052:615.851
UDK 616-006.04-053.2:316.356.2
DOI: 10.2298/MPNS1206223K

ZNAČAJ PSIHOLOŠKE PODRŠKE RODITELJIMA DECE OBOLELE OD MALIGNIH BOLESTI

IMPORTANCE OF PSYCHOLOGICAL SUPPORT FOR FAMILIES OF CHILDREN WITH CANCER

Tatjana KISIĆ, Nada KONSTANTINIDIS, Jovanka KOLAROVIĆ i Nataša KAĆANSKI

Sažetak – Postavljeni cilj ispitivanja bio je utvrđivanje oblika psihološke podrške, iz užeg i šireg socijalnog okruženja, koje roditelji dece obolele od malignih bolesti označavaju kao najadekvatnije, nakon postavljanja dijagnoze, kao i u toku prve dve godine lečenja. Rezultati su dobijeni na osnovu metode analize podataka dobijenih primenom upitnika sačinjenog u svrhe ispitivanja roditelja dece obolele od različitih oblika malignih bolesti, na Odeljenju hematookologije Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu, u periodu od aprila 2007. do oktobra 2009. godine. Uzorkom su obuhvaćena 72 roditelja, oba pola, čija su deca lečena u Institutu u periodu od 2007. do 2009. Rezultati pokazuju da se roditelji nakon suočavanja s dijagnozom okreću partnerskom odnosu, drugoj deci, porodici kao celini, kao izvorima osnovne podrške (64,05%). Kontakt s drugim roditeljima obolele dece takođe označavaju kao bitan izvor stalne podrške u toku lečenja bolesnog deteta (56,55%). Slaganje s partnerom u pogledu lečenja deteta veoma je bitan faktor stabilnosti porodičnog sistema (87,7%). Povremeno osećaju potrebu za razgovorom sa stručnim licima s odeljenja (71,7%). Individualne kontakte s odeljenjskim psihologom zatražilo je 65,5% roditelja u toku bolničkog tretmana deteta. Rad u grupi roditelja većina smatra adekvatnim oblikom podrške (55,5%). Visok procenat roditelja iz uzorka kontinuirano se dodatno informiše iz raznih raspoloživih izvora o bolesti svoga deteta u toku lečenja (52,5%), a 85% roditelja procenjuje da su kontakti s odeljenjskim psihologom veoma značajni, i za decu i za roditelje, kako u toku tako i nakon hospitalizacije, u periodu rehabilitacije i resocijalizacije. Na osnovu analize rezultata pomenute ankete izdvojeni su oblici podrške koje roditelji dece obolele od malignih bolesti opisuju kao najznačajnije: partnerski odnos, druga deca, porodica kao celina, roditelji sa sličnim ili istim iskustvom, stručna lica s odeljenja na kom se dete leči, kontakti i konsultacije s psihologom, te dodatne informacije o bolesti deteta iz raspoloživih izvora.

Ključne reči: Socijalna podrška; Psihološki stres; Neoplazme + psihologija; Roditelji; Dete; Porodica; Savetovanje

Uvod

Maligna oboljenja i egzistencijalna pretnja mladim ljudima svakako su među najnepravednijim životnim presudama, bez optužbe, sudije i krivca, ali i bez objašnjenja. Zato borba za život na način na koji se upravo dešava na onkološkim odeljenjima dečjih bolnica zahteva divljenje i posebno poštovanje zbog uspeha na planu, pre svega, psihološkog preživljavanja [1].

Bolest, onesposobljenost i smrt univerzalna su ljudska iskustva, te tako i deo svakog porodičnog iskustva to jest deo životnog ciklusa i razvoja svake porodice. Ali samo neke bolesti i neki tipovi onesposobljenosti mogu znatno da ugroze život jedne porodice. To su najčešće hronične bolesti, bolesti s terminalnim ishodom, bolesti s dramatičnim izbijanjem – akutnog karaktera, kao i sva stanja koja podrazumevaju veliku onesposobljenost, potpunu ili delimičnu, usporenost ili oštećenost u ukupnom životnom funkcionisanju osobe [2]. Dakle, različite bolesti i različiti tretmani u specijalizovanim zdravstvenim ustanovama u različitoj meri i na različite načine izazivaju pojavu stresova, separacionih i egzi-

stencijalnih kriza, kako kod bolesnika tako i kod svih članova porodice kojoj pripada [1–3].

Hronična bolest deteta problematična je za porodicu i samo dete iz više razloga:

1. dete, pogotovo dete mlađeg, predškolskog uzrasta, nije sposobno da razume pravu prirodu bolesti i nužnost lečenja, te sprovođenje svih bolničkih procedura i bolnih, invanzivnih intervencija, kako dijagnostičkih tako i terapijskih

2. takođe, hronično obolelo dete, sve do adolescentnog uzrasta, nije sposobno da samostalno učestvuje u sprovođenju tretmana i kompletnom lečenju osnovne bolesti – roditelj je u ovom slučaju maksimalno angažovan

3. deci je teško da se podvrgnu uslovima izolacije i ukupnim uslovima hospitalizacije, a bez prisustva roditelja, to je do određenog uzrasta potpuno neizvodljivo [4].

Suočavanje s dijagnozom koja ukazuje na hronično oboljenja deteta (pogotovo kad su u pitanju teže hronične bolesti koje znatno ograničavaju redovno funkcionisanje deteta i porodice) predstavlja jedan od najintenzivnijih stresogenih događaja u porodi-

nom sistemu, pre svega u životnom iskustvu roditelja [4]. Na osnovu dugogodišnjeg kliničkog iskustva u radu s porodicama dece obolele od malignih bolesti, opservirajući i prateći ponašanje i reakcije roditelja pratilaca u toku lečenja deteta u bolničkim uslovima, prateći nivo i kvalitet adaptacije na bolest deteta i život s bolešću, možemo reći da ovakva životna kriza, po zasićenosti stresom i po stepenu emocionalne krize koju izaziva, kako na individualnom nivou tako i na nivou sistema, ne može da se meri ni s jednim oblikom i tipom životne krize. Za dete pacijenta ova situacija je jedno od najtežih životnih iskustava [4]. Razvojno gledano, iako postoje kvalitativne razlike u shvatanju, načinu obrade i prihvatanju bolesti i hospitalizacije od pripadnika različitih uzrasnih kategorija, za svako dete i mladu osobu, bez obzira na godine, izmeštanje iz svakodnevnog, porodičnog i vršnjačkog rutine, dakle iz prirodnog okruženja, samo po sebi je stres izuzetno visokog intenziteta. Česti boravci u bolničkom okruženju, česte i dugotrajne hospitalizacije, bez jasnog ishoda, koje je nemoguće vremenski omeđiti, i za roditelje i za njihovo dete predstavljaju situaciju zasićenu neizvesnošću, neprijatnim iskustvima i neprijatnim emocionalnim stanjima [5,6].

Nikada nećete zaboraviti te reči. Dok god živite, i u srećnim i u tužnim vremenima, te reči će vam se vraćati. Te prve reči koje vam je lekar uputio saopštivši vam da nešto nije u redu s vašim detetom. Način na koji ćete to prihvatiti, način na koji ćete početi da se suočavate s tim, s novonastalom situacijom, počinju upravo tim prvim rečima koje čujete od stručnjaka... (K. Swiryczuk, majka hronično obolelog deteta, o svom iskustvu nakon saopštavanja dijagnoze) [7].

Takva situacija traži hitnu medicinsku i porodičnu odluku i intervenciju. Porodici je u tom momentu, kao i tokom samog lečenja, neophodna kontinuirana pomoć i podrška medicinsko-stručnog tima, prijatelja, rodbine, šire društvene zajednice. Najčešće navođeni oblici i izvori podrške od roditelja lečene dece, kako u literaturi tako i u kontaktima, u sklopu praćenja i opservacije u kliničkim uslovima, jesu: partner, psiholog, obolelo dete, drugi roditelji sa sličnim ili istim iskustvom, članovi stručnog tima koji leči i prati dete, osoblje bolnice, religija (vera) [4,8–11].

Naše ispitivanje sprovedeno je u periodu od aprila 2007. do oktobra 2009. u Institutu za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu.

Cilj ispitivanja je bio da se utvrde i označe oblici (izvori) psihološke podrške iz užeg ili šireg socijalnog okruženja koje roditelji dece obolele od nekog oblika maligne bolesti označavaju kao najadekvatnije ili najčešće birane, nakon postavljanja dijagnoze, kao i u toku prve dve godine lečenja deteta.

Materijal i metode

Upitnik sačinjen za potrebe ispitivanja roditelja dece obolele od različitih oblika malignih hematoloških bolesti konstruisan je isključivo za potrebe takvog tipa eksploracije, s prethodno navedenim ciljem istraživanja. Upitnik je sačinio psiholog tima, a prilagođen

je za potrebe istraživanja u kliničkim uslovima u saradnji s ostalim članovima hematološkog tima. Upitnik čini 16 domena koji su pretvoreni u stavke, a ispitanici imaju mogućnost da se opredele za jednu od više ponuđenih mogućnosti za odgovor na višestepenoj skal, to jest da iskažu stepen slaganja s tvrdnjom, te da opišu svoj način reagovanja u opisanim situacijama (saopštavanje dijagnoze i suočavanje s bolešću deteta, potreba za razgovorom s drugima, kontakt s drugim roditeljima sa sličnim ili istim iskustvom, slaganje s partnerom u pogledu lečenja deteta, socijalna mreža, vreme za lične sadržaje, promene u načinu života nakon suočavanja s bolešću deteta, potreba za razgovorom sa stručnim licima, potreba za individualnim kontaktom s psihologom, potreba za lekarskim intervencijama (za roditelje), pristupanje grupi roditelja sa sličnim iskustvom, potreba za uključivanjem u udruženje roditelja, animiranje javnosti putem medija, potraga za dodatnim informacijama o bolesti i lečenju dece, alternativne opcije, kontakti s odeljenjskim psihologom). Na samom kraju, ostavljen je prostor za lične sugestije i predloge, a predviđen je i deo za podatke o detetu (uzrast, godina lečenja i dijagnoza).

PRIOLOG: UPITNIK

Poštovani roditelji,

u cilju ostvarivanja kvalitetnije saradnje, molimo vas da popunite ponuđeni upitnik i time date bitan doprinos našem zajedničkom radu. Anкета je anonimnog karaktera. Unapred hvala!

1. Nakon suočavanja s činjenicom da moje dete boluje od maligne bolesti:

- a) potpuno se povlačim u sebe obavljajući rutinski sve aktivnosti u vezi s lečenjem deteta
- b) posvećujem se prvenstveno potrebama obolelog deteta i svim fazama lečenja i kontrolisanja bolesti, zanemarujući ostale oblasti života
- c) pored aktivnog učešća u negovanju i brizi o obolelom detetu, oslanjam se i na partnerski odnos, kao i na odnos prema drugoj deci i porodici kao celini

2. Osećam potrebu da o svom problemu razgovaram i s drugim osobama:

- a) uglavnom mi pomaže razgovor
- b) povremeno osetim potrebu
- c) ne osećam potrebu za razgovorom

3. U kontaktu s roditeljima druge obolele dece:

- a) osećam bliskost i povezanost
- b) osećam bliskost, ali mi to nije dovoljno
- c) ne osećam se dobro u kontaktu

4. Moj partner i ja u stavovima prema načinu lečenja našeg deteta:

- a) slažemo se
- b) delimično se slažemo
- c) nismo usaglašeni

5. Otkako mi se život radikalno promenio zbog bolesti deteta, osećam se sigurnije ako sam okružen/a dragim ljudima, rodbinom, prijateljima:

- a) da
- b) ponekad
- c) ne

6. Stižem da odvojim vreme samo za sebe:

- a) uglavnom stižem
- b) sve ređe
- c) nikako ne stižem

7. Promena našeg načina života rezultirala je nekim novim odlukama (moguće je zaokružiti više odgovora):

- a) promena radnog mesta
- b) prekid radnog odnosa u slučaju jednog ili oba roditelja (bolovanje, otkaz i slično)
- c) promena mesta stanovanja (blizina zdravstvene ustanove u kojoj se dete leči)
- d) odluka o proširenju porodice i rođenju drugog deteta

e) odluka o prekidu postojećeg partnerskog odnosa (razvod braka i slično)

f) formiranje nove partnerske zajednice (novi partner, brak i slično)

g) ništa od navedenog

8. Otkad je moje dete na dužem bolničkom tretmanu, imam

potrebu za razgovorom ili kontaktima sa stručnim licima i osobljem Odeljenja (lekar, sestra, psiholog, vaspitač):

a) imam stalnu potrebu

b) povremeno mi prijaju ovakvi kontakti

c) ne

9. U toku lečenja deteta, osetio/la sam potrebu za individualnim kontaktima s psihologom:

a) da

b) nisam osetila potrebu

10. U toku lečenja deteta, osetio/la sam potrebu da se obratim za pomoć lekaru specijalisti (neuropsihijatru, internisti...):

a) da

b) ne

11. Smatram da je rad u grupi roditelja sa sličnim iskustvom bitan:

a) potpuno se slažem

b) pozdravljam ovu ideju, ali ja se ne bih uključivao/la

c) ne slažem se

12. Povremeno osetim potrebu da se uključim u druge oblike društvenog angažovanja (udruženja roditelja):

a) da

b) nisam siguran/na

13. Mislim da je animiranje javnosti naša zajednička obaveza (TV i radio emisije, štampa, časopisi i slično):

a) već sam bio/la uključen/a

b) nisam siguran

c) ne

d) da

14. Otkad mi je dete hospitalizovano, sve slobodno vreme provodim tragajući za dodatnim informacijama o bolesti svog deteta (internet, literatura, časopisi):

a) da

b) povremeno

c) ne

15. Od momenta kad je lečenje započeto, tragam i za drugim metodama lečenja bolesti (alternativne metode):

a) da

b) samo uz konsultaciju s lekarima

c) ne

16. Kontakti s odeljenjskim psihologom:

a) mnogo znače i za decu i za roditelje

b) potrebni su deci nego nama odraslima

c) ne znače mnogo ni za decu ni za roditelje

17. Molimo vas da na kraju date neki svoj komentar, predlog, sugestiju:

PODACI O DETETU:

Uzrast: _____

Dijagnoza: _____

Godina lečenja: _____

Vaš psiholog

Uzorak su činili roditelji (N=72), oba pola, čija su deca lečena u Institutu za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, u Novom Sadu, u periodu od 2007. do 2009. godine, u Službi za hematologiju i onkologiju. Deca su bila različitih uzrasnih kategorije sa različitim dijagnozama hematoloških malignih bolesti. Roditelji su svojom voljom pristupili ispitivanju i popunjavanju Upitnika. Prethodno su svi obavesteni o svrsi ispitivanja, te su nakon pismene saglasnosti dobrovoljno pristali da učestvuju u istraživanju u kliničkim uslovima. Ispitivanje je u potpunosti bilo anoni-

mnog karaktera. Upitnik su popunjavali u toku hospitalizacije deteta, u okviru boravka uz dete u Službi za hematologiju i onkologiju ili u uslovima dnevne bolnice, u sklopu kontrolnog pregleda deteta, te u okviru dnevne terapije. I jedan i drugi vid saradnje s roditeljima podrazumeva kraći ili duži boravak deteta i roditelja u prostorijama Službe za hematologiju i onkologiju, gde se ispitivanje sprovodilo.

Rezultati

Br.	Odgovor	%
1.	Nakon suočavanja s činjenicom da njihovo dete boluje od maligne bolesti, većina roditelja se okreće potrebama bolesnog deteta, ali se oslanja i na partnera i na porodicu kao celinu.	64,05
2.	Potreba za razgovorom s drugim osobama o sopstvenom problemu postoji kod više od polovine roditelja.	51,15
3.	Kontakt s drugim roditeljima obolele dece, dakle potreba da se podele osećanja u grupi roditelja sa sličnim ili istim iskustvom, registruje se kod većeg broja roditelja.	56,55
4.	Slaganje s partnerom u pogledu načina lečenja deteta uočeno u visokom procentu, što se u praksi pokazuje kao veoma bitan faktor porodične stabilnosti, pogotovo u situaciji lečenja hronično obolelog deteta.	87,7
5.	Okruženost bliskim ljudima u teškim životnim momentima priželjkuje više od polovine uzorka roditelja.	51,55
6.	Manji postotak roditelja uspeva da odvoji vreme samo za sebe u novonastaloj situaciji.	34,9
7.	Promena načina života ima za posledicu i nove odluke, koje rezultiraju bitnim promenama na individualnom nivou, kao i na nivou porodičnog sistema, na primer prekid radnog odnosa.	47,05
8.	Povremeno, velik procenat roditelja ima potrebu za razgovorom sa stručnim licima i osobljem Odeljenja.	71,7
9.	Individualne kontakte s odeljenjskim psihologom ili konsultaciju s psihologom zatražila je većina roditelja za vreme lečenja deteta.	65,5
10.	Pomoć lekara specijaliste zbog zdravstvenih ili subjektivnih tegoba potražio je manji broj roditelja u toku hospitalizacije deteta.	33,1
11.	Rad u grupi roditelja pozdravlja većina roditelja i smatra odgovarajućom podrškom.	55,5
12.	Manji broj roditelja iskazuje spremnost da se uključi u rad Udruženja roditelja.	34,6
13.	Mali procenat roditelja s Odeljenja misli da je zadatak samih roditelja da animiraju javnost putem medija za naznačenu problematiku.	22,7
14.	Veći deo uzorka roditelja se kontinuirano dodatno informiše o bolesti svog deteta iz dostupnih izvora.	52,5
15.	Za alternativnim načinima lečenja traga samo trećina roditelja iz uzorka, ostali se oslanjaju na institucionalno lečenje u okvirima klasične medicine.	33,5
16.	Kontakte s odeljenjskim psihologom većina roditelja iz uzorka procenjuje kao veoma značajne, kako za decu tako i za same roditelje.	84,9

Diskusija

Oblici psihološke podrške koje roditelji dece lečene od nekog oblika hematoonkološke bolesti u Službi za hematologiju i onkologiju na Institutu za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu navode u najvećem procentu i ističu ih kao najadekvatnije jesu:

1. *partnerski odnos* – slaganje u pogledu načina lečenja i uzajamna podrška (87,7%)

2. visok procenat roditelja smatra da *kontakti s odeljenjskim psihologom* mnogo znače i deci i roditeljima, to jest odraslima koji su uz dete (84,9%)

3. *kontakti s osobljem* Odeljenja na kom se dete leči, pre svega s lekarima, medicinskim sestrama, psihologom, vaspitačem... (71,7%)

4. *porodica kao celina*, bolesno dete, zdrava deca kao izvori podrške (64,05%)

5. komunikacija i razmena iskustava s roditeljima *dece koja se takođe leče* od nekog oblika maligne bolesti (56,55%) – odnos uzajamnog poverenja i prihvatanja, razumevanje

6. rad u okviru organizovane Grupe podrške - Grupe roditelja sa sličnim životnim iskustvima (55,5%)

7. dostupnost kompetentnih izvora informacija o prirodni bolesti deteta (internet, literatura, časopisi – 52,5%).

Na osnovu analize rezultata pomenute ankete izdvojeni su oblici podrške koje roditelji opisuju kao osnovne i najznačajnije izvore podrške u procesu adaptacije na bolest deteta: partnerski odnos, porodica kao celina, zajedno s bolesnim i zdravim detetom, kontakti s odeljenjskim psihologom, komunikacija i dostupnost kompletnog osoblja Odeljenja. Akcenat je, pre svega, na kontaktu s lekarima koji leče dete, ali i kontaktu s medicinskim sestrama, ponovo psihologom, vaspitačem, zatim komunikacija i razmena iskustava s roditeljima obolele dece, uključivanje u Udruženja i Grupe roditelja, kao i dostupnost javnih izvora informisanja o prirodni malignih bolesti, ponuda alternativnih opcija lečenja u okruženju. Uglavnom se naša opažanja podudaraju sa sličnim ispitivanjima u okruženju ali i šire, što potvrđuje univerzalnu dimenziju takvih ljudskih iskustava [1,3,5].

Potreba za psihološkom podrškom u periodu ove velike emocionalne, lične i porodične krize, jaka socijalna sigurnosna mreža koja podupire, jača i obnavlja postojeće lične i individualne resurse, omogućava doživljaj kontrolisanja situacije, koja se zapravo veoma teško kontroliše, doživljaj pripadanja, prihvaćenosti, potreba za razmenom emocija i verbalnih poruka u teškim trenucima prevazilazi sve kulturne, obrazovne i statusne barijere. O tome govore i brojni autori navodeći studije koje su se bavile upravo istraživanjem faktora rizika ili otpora u procesu adaptacije na život s bolešću, kako samog deteta tako i cele porodice. Da bi se bolje razumeli procesi adaptacije, neophodno je upoznati uticaj i prirodu različitih faktora koji znatno utiču na nivo i kvalitet ovog procesa [5]. Tako su u literaturi zabeleženi pokušaji utvrđivanja povezanosti faktora poput kategorije bolesti, verovatnoće fatalnog ishoda, socioekonomskog statusa porodice, pola i uzrasta deteta, porodične stabilnosti, veličine porodice, bračnog stanja roditelja, etničke pripadnosti i kulturnih karakteristika, zdravstvenog statusa roditelja, stepena psihosocijalne podrške užeg i ši-

reg okruženja i stepena adaptacije roditelja i deteta na život s bolešću. Ples i Nolan (1991) dali su pregled faktora za predviđanje kvaliteta adaptacije kod dece, dok su Ajzer (1990) i Garison i Makviston (1989) posmatrali porodicu kao celinu [5]. Zaključci su uglavnom išli u prilog gorenavedenim opservacijama, iskustvima i zapažanjima, u našim uslovima, pre svega uzimajući u obzir faktor psihosocijalne podrške.

Zaključak

U ispitivanju su učestvovali roditelji dece s različitim dijagnozama hematoonkoloških oboljenja. U uzorak su uključeni roditelji oba pola, različitog obrazovnog nivoa, te različitih materijalno-egzistencijalnih statusa. Deca su, pripadnici različitih uzrasnih kategorija. Ovakva heterogenost uzorka u pogledu navedenih varijabli objašnjava se činjenicom da je reč o kategoriji retkih bolesti na pedijatrijskom uzrastu, te da je bilo teško homogenizovati uzorak po navedenim kriterijumima. Ovo je istovremeno i jedno od većih ograničenja samog istraživanja, te u perspektivi ovakav tip nedostatka može da posluži kao smernica i ideja za nove istraživačke poduhvate.

U cilju definisanja najčešće navođenih izvora ili oblika psihološke podrške iz užeg i šireg socijalnog konteksta koje ističu roditelji dece obolele od malignih bolesti dobijamo rezultate iz kojih je moguće izvesti sledeće zaključke:

- definisani su oblici podrške koje biraju roditelji iz opisanog uzorka (rezultati, tabelarni prikaz)

- da su ponuđeni oblici podrške od neprocenjivog značaja, kako za pacijente tako i za porodicu, u procesu adaptacije

- da je porodica, kao primarni i najznačajniji socijalni kontekst unutar koga se bolest dešava i rešava, ujedno i jedinica zdravlja i medicinske zaštite ukoliko je obezbeđen dobar program psihosocijalne podrške porodičnom sistemu u toku lečenja deteta kako bi porodica savladala nastalu krizu na što adekvatniji način, s pozitivnim ishodom

- da su ovakva zapažanja i zaključci u skladu s tematski slično definisanim istraživanjima u drugim regionima ili sredinama [4]

- da ovo istraživanje predstavlja potvrdu sličnih nalaza iz drugih sredina na našoj populaciji

- u okviru studije ovoga puta nije kontrolisana značajnost varijabli poput uzrasta i pola pacijenata, te bračnog, zdravstvenog i socioekonomskog statusa roditeljskog para, zatim značaj kategorije bolesti, same dijagnoze i težine oboljenja ili verovatnoće fatalnog ishoda

- ovi nedostaci mogu da posluže kao dalji predlozi i smernice, te idejna rešenja budućih istraživanja u kliničkim uslovima.

Literatura

- Berger D. Psihologija obolelih od malignih hematoloških bolesti. Beograd: Naučna knjiga; 1993. str. 125.
- Berger D. Zdravstvena psihologija. Beograd: Centar za primenjenu psihologiju; 2002. str. 240.
- Adamović V. Emocije i telesne bolesti. Beograd: Nolit; 1983. str. 240.
- Spinetta J. Suffer the children: an examination of psychosocial issues in children and adolescents with terminal illness. ABS 2002;46(2):299-315.
- Dejvis H. Savetovanje roditelja hronično obolele dece ili dece ometene u razvoju. Beograd: Institut za mentalno zdravlje; 1995. str. 158.
- Havelka M. Zdravstvena psihologija. Zagreb: Naklada Slap; 2002. p. 250.
- Orkin SH, ed. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2010.
- Kraigher-Guzina A. Poremećaji emocionalnog vezivanja i neurotičnost dece. Beograd: Institut za mentalno zdravlje; 1999. str. 195.
- Mitić M. Porodica, zdravlje, bolest. Beograd: Centar za primenjenu psihologiju; 2002. str. 134.
- Spinetta J, Deasy-Spinetta P, Kung HF. Emotional aspects of childhood blood cancers [Internet]. San Diego: The Leukemia and Lymphoma society, USA; 2009 Feb [cited 2010 Oct 5]. 45 p. Available from: <http://www.leukemia-lymphoma.org>
- Kaćanski N, Konstantinidis N, Kolarović J, Slavković B, Vujić D. Akutna bifenotipska leukemija: prikaz dva pedijatrijska bolesnika. Med Pregl. 2010;64(11-12):867-9.

Summary

Introduction

A family of a child with cancer needs continuous help and support from medical and other professionals, relatives, friends and community at the moment of making diagnosis and during the treatment. The goal of this study was to find out the most frequent sources of individual or community based psychological support, reported by parents of children suffering from malignant diseases. We focused on the help received at the moment of making diagnosis and within the first and second year of treatment.

Material and Methods

We analyzed data obtained by a questionnaire specially designed for parents of children suffering from different malignancies. The poll was conducted from April 2007 till October 2009 at the Hematology/Oncology Department of Children's Hospital of Novi Sad and it included 72 parents of both sexes, whose children were treated at our Department in the period from 2007 to 2009. The children were of different age.

Results

The parents selected the following forms of support as the most important: support given by the emotional partner and other family members (together with sick and healthy child), communication with and accessibility of hospital staff (physicians at the first place, but also psychologists, nurses, other parents, support groups...). They also expressed their need for contacting friends, relatives and other close people. The selected forms of support are extremely important for the patients (regardless of age) and for their family. All forms of organized and professionally conducted psycho-social support of patients and their family result in higher quality of psychological survival during the treatment and further rehabilitation of patients after rejoining their primary social environment.

Conclusion

Family is the primary and the most important social surrounding within which disease both happens and is resolved. Adequate support can help family to overcome such crises, thus leading to the positive outcome.

Key words: Social Support; Stress, Psychological; Neoplasms + psychology; Parents; Child; Family; Counseling

Rad je primljen 22. VII 2011.

Prihvaćen za štampu 5. VIII 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:5-6:223-227.

Klinički centar Srbije, Beograd
 Služba za kliničku farmakologiju¹
 Centar za anesteziju²
 Klinika za ORL i MFH³
 Medicinski fakultet, Beograd⁴

Stručni članak
Professional article
 UDK 615.211.015.3
 UDK 615.211.033
 DOI: 10.2298/MPNS1206228K

KOREKCIJE DOZA ANESTETIKA U BOLNIČKOJ FARMAKOLOGIJI PRIMENOM TEHNOLOGIJE MONITORINGA BISPEKTRALNOG INDEKSA

ANESTHETIC DOSE CORRECTION IN HOSPITAL PHARMACOLOGY USING BISPECTRAL INDEX MONITORING TECHNOLOGY

**Dragana A. KASTRATOVIĆ¹, Nadežda N. RADOŠIĆ², Branko D. MILAKOVIĆ²,
 Snježana D. TOMIĆ², Vladimir S. NEŠIĆ³ i Srđan Z. MARKOVIĆ⁴**

Sažetak – Savremena bolnička farmakologija insistira na valorizaciji pacijentovih individualnih karakteristika koje utiču na farmakokinetičke i farmakodinamičke efekte lekova. Radi se o evaluaciji doza anestetika kod pacijenata s benignim tumorima larinksa operisanih uz primenu endoskopskih hirurških procedura, a kod kojih je tokom opšte endotrahealne anestezije korišćena tehnologija monitoringa bispektralnog indeksa. Pacijenti su podeljeni u dve grupe: A – deset pacijenata, korišćene su preporučene doze anestetika, a uvid u vrednosti bispektralnog indeksa bio je moguć tek nakon završetka anestezije; B – dvadeset pacijenata, doze anestetika korigovane su prema numeričkim vrednostima bispektralnog indeksa. U A-grupi buđenje je trajalo prosečno 120±10 sekundi, a u B-grupi 70±9 sekundi (p<0,01). U B-grupi indukciona doza je 25% manja (p<0,01), doza održavanja 15% manja, a ukupna potrošnja propofola 25% manja nego u A-grupi (p<0,01). Bez tehnologije monitoringa bispektralnog indeksa moguće je predozirati anestetik. Monitoring bispektralnog indeksa treba da bude standard u kliničkoj anesteziji.

Ključne reči: BIS Monitoring; Anestetici + administracija i doziranje; Klinička farmakologija; Odnos doze i odgovora na lek

Uvod

U svakodnevnoj kliničkoj praksi lekarima je veoma dobro poznato da pored stručne spremnosti i opremljenosti lekarskog tima i objektivnih kliničkih parametara, razvoj kliničke situacije zavisi od individualnih karakteristika svakog pacijenta. Klinički farmakolozi insistiraju na valorizaciji pacijentovih individualnih karakteristika koje utiču na farmakokinetičke i farmakodinamičke efekte lekova [1].

Bispektralni indeks (BIS) jeste monitoring dubine anestezije, nastao bispektralnom analizom elektroencefalograma, direktna mera efekata anestetika i sedativa na mozak, novi „vitalni znak“ koji dozvoljava kliničarima da s mnogo više preciznosti vode anesteziju, da procene promene kliničkog stanja pacijenta tokom hirurškog zahvata i efikasnije reaguju na njih [2]. Numeričke vrednosti BIS-a kreću se od sto do nule, pri čemu vrednostima u rasponu od 60 do 40 postizemo opštu anesteziju [3].

Kliničke studije pokazuju da korišćenje BIS monitoring tehnologije omogućava bolje vođenje anestezije, što podrazumeva manju potrošnju anestetika i brži oporavak od nje [4]. Podaci iz literature pokazuju da upotreba BIS monitoring tehnologije ne samo što doprinosi unapređenju kliničkog rada nego vodi i ekonomskim uštedama, te zaslužuje da postane rutinska procedura [5].

Endoskopske hirurške intervencije u faringo-laringealnoj regiji karakteriše srednji stepen anesteziološkog stresa (minimalno krvarenje u operativnom polju,

s dominacijom refleksne nadražljivosti nad bolnom stimulacijom), s prosečnom dužinom trajanja oko 60 minuta. Primenjuje se opšta endotrahealna anestezija (OETA) uz upotrebu endotrahealnih tubusa manjeg dijametra, kako bi se endoskopisti omogućio optimalan prostor za rad.

Specifičnosti anestezije za ove procedure, pod uslovom da se radi o pacijentima iz grupe ASA I i II (prema klasifikaciji Američkog društva anesteziologa (ASA), grupe sa malim, odnosno prihvatljivim operativnim rizikom), omogućavaju dobro praćenje efekata opšteg anestetika na ciljni organ – mozak, korišćenjem BIS tehnologije. Ovako selekcionisana grupa pacijenata predstavlja dobru osnovu za kvalitetnu a jednostavnu analizu efekata primenjenih doza anestetika koje beleži BIS monitoring tehnologija.

Prema postojećoj literaturi, pretpostavili smo da će se doze anestetika korigovati ako se koristi BIS monitoring tehnologija tokom opšte anestezije u endoskopskoj hirurgiji larinksa [6,7].

Radi se o evaluaciji primenjenih doza anestetika kod pacijenata s benignim tumorima larinksa, operisanih uz primenu endoskopskih hirurških procedura, a kod kojih se tokom OETA koristila BIS monitoring tehnologija.

Materijal i metode

Ovaj rad deo je prospektivne akademske (nekommercijalne) studije IV faze, koja se sprovodi u Kliničkom centru Srbije (KCS), na Klinici za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju (ORL i MFH). Studija ima odobrenje Etičkog komiteta KCS i sprovodi se u skladu

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

Skraćenice

BIS	– bispektralni indeks
ASA	– Američko društvo anesteziologa
OETA	– opšta endotrahealna anestezija
KCS	– Klinički centar Srbije
ORL	– otorinolaringologija
MFH	– maksilofacijalna hirurgija

s direktivama Evropske unije o kliničkim ispitivanjima [8]. Svi pacijenti potpisali su informativnu saglasnost (IC).

Primenjivana je OETA kao rutinska anesteziološka procedura u ORL hirurgiji i MFH. Tokom hirurškog zahvata dubina anestezije procenjivala se i standardnim kliničkim monitoringom – praćenjem krvnog pritiska, pulsa, saturacije periferne krvi kiseonikom, elektrokardiografijom i kapnometrijom. Uporedo se koristio BIS monitoring (BIS modul – *Aspect®*, i monitor *Infinite Delta®* – *Draeger*).

Pacijenti su hirurški lečeni u dnevnoj bolnici Instituta za ORL i MFH KCS. Trideset pacijenata starosti od 18 do 65 godina, oba pola, obolelih od benignih tumora larinksa, grupe ASA I, kod kojih je indikovano endoskopski hirurški zahvat, podeljeno je u dve grupe: A (deset pacijenata) i B (dvadeset pacijenata). Obe grupe praćene su pomoću BIS monitoring tehnologije. U prvoj grupi (A) pacijenti su anestezirani preporučenim dozama anestetika, a uvid u BIS monitoring vrednosti bio je moguć tek nakon završetka anestezije. U drugoj grupi (B) doze anestetika korigovane su prema numeričkim vrednostima BIS monitoring tehnologije. Svi podaci pohranjeni su u bazi studije, a trake BIS-a i podaci karte anestezije korišćeni su pri obradi podataka.

Za premedikaciju svim je pacijentima davano: 1 mg midazolama i.v. (*Dormicum®* 5 mg/5 ml, amp. i.v.; *Roche*) i 0,05 mg fentanila i.v. (*Fentanyl®*, 0,1 mg/2 ml, amp. i.v.; *Janssen*). Za uvod u anesteziju korišćen je propofol (*Recofol®*, 20 mg/ml; *Bayer-Schering*) i relaksant rokuronijum-bromid (*Esmeron®*, 50 mg/5 ml, inj. i.v. inf.; *Organon*). Anestezija je održavana propofolom (*Recofol®*, 20 mg/ml; *Bayer-Schering*), uz korišćenje infuzione pumpe za propofol – *Diprifuzor Pilot 2*, i redukovanom dozom intravenuskog narkotika fentanila 0,1 µg/kg.

Neposredno po završetku anestezije analizirane su numeričke vrednosti i grafički zapis BIS-a kod pacijenata iz A-grupe. Na osnovu uvida u te vrednosti zaključili smo da je potrebno korigovati primenjene preporučene doze anestetika. To kliničko iskustvo koristili smo da na 20 pacijenata iz B-grupe primenimo korigovane doze anestetika u skladu s vrednostima BIS-a, prateći ih neprestano tokom anestezije.

Rezultati su obrađivani korišćenjem statističkih metoda: deskriptivne statistike (tabelarno i grafičko prikazivanje) i analitičke statistike (T-test za dva mala nezavisna uzorka).

Rezultati

Pacijenti iz A-grupe bili su prosečne starosti 46,62±6,7, a pacijenti iz B-grupe 49,12±4,5 godina.

Nije bilo statistički značajne razlike u starosti između pacijenata A i B grupe ($p>0,5$).

Naši pacijenti bili su radno aktivni, bez sociopatoloških karakteristika (zavisnost od alkohola ili psihoaktivnih supstancija). Svi su pripadali ASA I grupi.

Pacijenti obeju grupa bili su dobro uhranjeni, bez ekstremnih odstupanja. Pacijenti iz A-grupe imali su prosečno 74±16,7 kg, a iz B-grupe prosečno 71±12 kg, među grupama nije bilo statistički značajne razlike ($p>0,5$) u telesnoj težini (**Tabela 1**).

Tabela 1. Demografske varijable grupâ pacijenata
Table 1. Demographic variables in patient groups

Varijabla <i>Variable</i>	Grupa <i>Group</i>	Sr. vrednost <i>Mean value</i>	SD	Min.	Maks.	Statistika <i>Statistics</i>
Starost (god.)	A	46,6	6,7	30	55	t = -1,218
Age (yrs.)	B	49,1	4,5	37	55	p = 0,233
Masa (kg)	A	74,0	16,7	55	99	t = 0,505
Weight (kg)	B	71,0	12,0	49	95	p = 0,621

U A-grupi bilo je šest žena i četiri muškarca, a u B-grupi šest žena i četrnaest muškaraca.

Dužina trajanja hirurškog tretmana u A-grupi bila je prosečno 20 minuta i 44 sekunde, a u B-grupi 21 minut i 25 sekundi. Nije bilo statistički značajne razlike u dužini hirurškog tretmana između A i B grupe ($p>0,5$) (**Tabela 2**).

Tabela 2. Vremenske karakteristike opšte anestezije
Table 2. Time characteristics of general anesthesia

Varijabla <i>Variable</i>	Grupa <i>Group</i>	Sr. vrednost <i>Mean value</i>	SD	Min.	Maks.	Statistika <i>Statistic</i>
Hirurška inter. (min.)	A	20,4	0,8	19	22	t = -1,884
Surgical treatment (min.)	B	21,3	1,4	19	23	p = 0,07
Buđenje (s)	A	120,0	10,0	105	135	t = 13,801
Waking up (s)	B	70,0	9,0	50	80	p < 0,001

U A-grupi buđenje je trajalo prosečno 120±10 sekundi, a u B-grupi 70±9 sekundi. Buđenje je u statističkom pogledu znatno kraće u B-grupi nego u A-grupi ($p<0,01$) (**Tabela 2**).

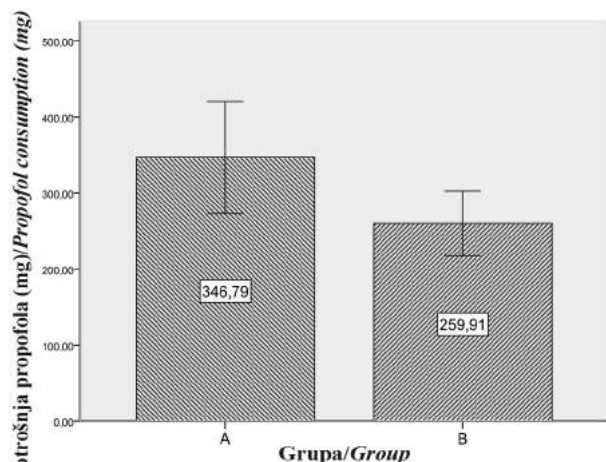
Indukciona doza anestetika u A-grupi bila je 2 mg/kg, a u B-grupi 1,5 mg/kg, što znači da je u B-grupi za 25% manja indukciona doza, što je statistički veoma značajna razlika ($p<0,01$) (**Tabela 3**).

Doza održavanja u A-grupi bila je prosečno 7 mg/kg/h, a u B-grupi prosečno 6mg/kg/h.

To znači da je u B-grupi doza održavanja bila za 15% manja, što je statistički veoma značajna razlika ($p<0,01$) (**Tabela 3**). Ukupna potrošnja propofola to-

Tabela 3. Karakteristike doznog režima anestetika (propofol)
Table 3. Anesthetic doses characteristics (propofol)

Varijabla <i>Variable</i>	Grupa <i>Group</i>	Sr. vrednost <i>Mean value</i>	SD	Min.	Maks.	Statistika <i>Statistic</i>
Indukciona doza (mg/kg)	A	2,0	0,0	2,0	2,0	t = 26,049
Induction dose (mg/kg)	B	1,5	0,1	1,4	1,6	p < 0,001
Doza održavanje (mg/kg/h)	A	7,0	0,2	6,8	7,3	t = 17,039
Maintenance dose (mg/kg/h)	B	6,0	0,1	5,9	6,2	p < 0,001
Ukupna potrošnja (mg)	A	346,8	73,7	260,2	474,6	t = 3,454
Total consumption (mg)	B	259,9	42,5	178,5	341,6	p = 0,005



Grafikon 1. Ukupna potrošnja propofola u A i B grupi
Graph 1. Total consumption of propofol in group A and B

kom operacije u A-grupi bila je prosečno 346,7 mg, a u B-grupi 260,50 mg. Ukupna potrošnja propofola u B-grupi bila je za 25% manja nego u A-grupi, što je statistički veoma značajna razlika ($p < 0,01$) (**Tabela 3, Grafikon 1**).

Koristeći BIS monitoring tehnologiju, sve vreme tokom opšte anestezije beležili smo efekte propofola na mozak. U A-grupi indukcioni BIS bio je u proseku $25 \pm 1,5$, a u B-grupi prosečno $35 \pm 2,3$, što je statistički veoma značajna razlika ($p < 0,001$).

BIS tokom održavanja anestezije bio je u A-grupi $35 \pm 1,5$, a u B-grupi $42 \pm 1,3$, što je takođe statistički veoma značajna razlika ($p < 0,001$) (**Tabela 4**).

Tabela 4. Vrednosti BIS monitoringa tokom anestezije korišćenjem preporučenih (A-grupa) i korigovanih (B-grupa) doza anestetika

Table 4. Bispectral index monitoring values during anesthesia when using recommended (group A) and corrected (group B) anesthetic doses

Varijabla Variable	Grupa Group	Sr. vrednost Mean value	SD	Min. Min.	Maks. Max.	Statistika Statistic
Indukcioni Induction	A	25,0	1,5	23	27	$t = -12,269$
	B	35,0	2,3	31	38	$p < 0,001$
Održavanja Maintenance	A	35,0	1,5	33	37	$t = -13,015$
	B	42,0	1,3	40	44	$p < 0,001$

Diskusija

Nije bilo komplikacija tokom operacije ispitivanih pacijenata, te je njeno trajanje u granicama uobičajenog za tu hiruršku intervenciju u obe grupe. Pacijenti su bili iz grupe ASA I, približne telesne mase i doba. Na osnovu parametara standardnog kliničkog monitoringa, sve je ukazivalo na to da će naš rad biti jednostavan i da će adekvatne doze anestetika biti približne preporučenim.

Za uspešan ishod i kvalitet opšte anestezije važna je dužina trajanja buđenja. U B-grupi, gde smo, praćeci BIS monitoring vrednosti, korigovali doze anestetika, pacijenti su se znatno brže budili, i to je u skladu s podacima iz literature [4,8].

Svi pacijenti iz obe grupe naglašavali su kako su se osećali bezbednije pri uspjavanju pošto su znali da će se tokom anestezije efekti anestetika pratiti pomoću BIS monitoring tehnologije. To je značajno jer lekari znaju da je dizajnom studije predviđena korekcija doza anestetika u B-grupi, a A-grupa imala je uobičajene preporučene doze anestetika. Pokazana znatnija medicinska pažnja zbog korišćenja te tehnologije podigla je i nivo subjektivnog osećanja sigurnosti pacijenata u obe grupe. Nakon operacije svi su pacijenti bili zadovoljni, ali su u A-grupi bili bradipsihični, a u B-grupi navodili su da je bilo „nekako lako” [9,10]. To je bila neočekivana dobit koju nismo planirali, ali nam je pohvala veoma prijala.

U skladu s ciljem ovoga istraživanja, najveća pažnja celog tima, a posebno bolničkog kliničkog farmakologa, bila je usmerena na analizu vrednosti doza i potrošnje anestetika [11]. Indukciona doza anestetika bila je 25% manja, sa statistički veoma značajnom razlikom ($p < 0,01$) koju smo dobili, i u skladu s podacima iz literature [12].

Doza održavanja u B-grupi bila je 15% manja, što je statistički veoma značajno ($p < 0,01$). Kad u kliničkoj farmakologiji govorimo o smanjenju doze za preko 10% na relativno malu potrošnju leka, to je klinički veoma korisno smanjenje, značajno za kvalitetnije vođenje anestezije. Rano je za analizu neželjenih dejstava i preporuke, jer je uzorak mali, a treba i sumirati rezultate iz ostalih hirurških tehnika regije glava-vrat [13] i eventualne etničke karakteristike.

Vrednost ukupne potrošnje propofola najilustrativniji je podatak dobijen ovim istraživanjem za procenu korisnosti BIS monitoring tehnologije. Ukupna potrošnja propofola u B-grupi bila je za 25% manja nego u A-grupi, što je i statistički veoma značajno ($p < 0,01$).

Pored ovako ilustrativnih rezultata, u skladu s podacima iz literature [12], analizu nam je olakšala, ali i podvukla značaj dobijenih rezultata, činjenica da su pacijenti iz grupe ASA I. Kod težih pacijenata, zbog postojećeg komorbiditeta, ima više interakcija među lekovima pa i više neželjenih dejstava lekova.

Savremena bolnička farmakologija podrazumeva individualni farmakoterapijski pristup pacijentu. To znači da primenjujući BIS monitoring tehnologiju, možemo pratiti postignuto dejstvo propofola na efektorni organ – mozak, jer ista koncentracija tog anestetika može izazvati različit hipnotički efekat kod različitih pacijenata, ali i kod iste osobe pod različitim okolnostima. Kliničku korist od primene BIS monitoring tehnologije čine tri elementa: manje neželjenih dejstava anestetika, preciznije donošenje kliničkih odluka i ostvarenje farmakoterapeutskog cilja. Savremena farmakovigilansa beleži neželjena dejstva anestetika posle nekoliko dana, nedelja ili pak meseci od hirurške intervencije. Donošenje efikasnih kliničkih odluka u pravom trenutku veoma je značajno u operacionoj sali, kad su moguće iznenadne promene pritiska i srčanog rada, embolizacije, krvarenja, konvulzije itd. [14–16]. Postizanje najboljeg terapijskog efekta jeste, bez dileme, najjasniji klinički dobitak koji nam daje BIS. Bez BIS monitoring

tehnologije moguće je propustiti informaciju značajnu za vođenje kvalitetne kliničke anestezije.

Primenom preporučenih doza anestetika, uz klasičan klinički monitoring, pacijenti A-grupe imali su niske vrednosti BIS-a. Korekcije doza anestetika pomoću BIS monitoring tehnologije u B-grupi dovele su numeričke vrednosti BIS-a na one željene (40–60). Tako je buđenje u B-grupi bilo znatno brže, u statističkom pogledu, a pacijenti su tokom cele OETA bili hemodinamski stabilniji (predmet detaljne analize u farmakokinetičkom delu naše studije).

Primena BIS monitoring tehnologije omogućava objektivni uvid u dubinu anestezije praćenjem efekata na *target* organ – mozak, omogućava individualni dozno-klinički pristup pacijentu, pa samim tim bezbedniju i kvalitetniju anesteziju i hirurški tretman [4]. Time je omogućen mnogo funkcionalniji rad tima – anesteziologa, bolničkog kliničkog farmakologa i ORL hirurga. BIS monitoring tehnologija popravlja raspoloženje u lecarskom timu jer daje zasad najbolji odgovor na večita pitanja: „Da li je moj pacijent adekvatno anesteziran?” [17]; „Mogu li individualne razlike pacijenata biti prednost u doziranju lekova?”; „Mogu li boljom anestezijom moji hirurški rezultati biti unapređeni?”. Naravno, ovo lekare čini mnogo perceptivnijim tokom kliničkog rada, što razvija primenu medicinsku nauku. Sad znamo da bismo bez primene BIS monitoring tehnologije mogli propustiti korisne informacije o stanju pacijenta.

Individualizacija doznog režima postoji i u pogledu operativne regije, hirurške dijagnoze i primenjene hirurške tehnike, što je izrazita karakteristika hirurških zahvata u regiji glava–vrata, a ne samo pacijentovih individualnih karakteristika. To nedvosmisleno navodi na zaključak da BIS tehnologija treba da bude standard u operacionim salama gde se radi hirurgija regije glava–vrata.

Farmakokinetika propofola je komplikovana i interesantna [18]. Precizne odgovore na pitanja kakva

je koncentracija anestetika propofola što izaziva ciljnu BIS monitoring vrednost daće populaciona farmakokinetika koja je u toku na našoj klinici.

Neophodno je u velikom broju akademskih kliničkih ispitivanja ovoga tipa steći znanje i iskustvo koji bi to bio okvirni preporučeni dozni režim, naravno, uz obavezno naglašene karakteristike celokupnog anesteziološko-hirurškog tretmana što utiču na dozni režim i na šta treba obratiti pažnju. Za to je potrebna studija rađena na velikom broju pacijenata i podrška farmaceutske industrije. U ovom medicinskom zadatku timski rad je jedino rešenje. Bolnička klinička farmakologija ovde ima svoje pravo mesto, a sofisticiranost lekara ovoga profila potpuno odgovara tom zadatku. To bi doprinelo da kvalitet toka i ishoda anestezije i hirurške intervencije u regiji glava–vrata bude na najvišem mogućem nivou.

Zaključak

Specifičnosti anestezije u otorinolaringologiji i maksilofacijalnoj hirurgiji predstavljaju razlog više za primenu monitoringa bispektralnog indeksa kao standarda u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Individualno, svakom pacijentu prilagođeno doziranje anestetika podiže nivo bezbednosti, komfora i kvaliteta rada celog lecarskog tima i doprinosi bezbednosti i kvalitetu anestezije iz perspektive pacijenta. Bez tehnologije monitoringa bispektralnog indeksa moguće je predozirati anestetik.

Primenjenoj nauci jeste mesto u najboljim medicinskim centrima. Potrebna su višegodišnja istraživanja na velikom broju pacijenata da bi se utvrdio dozni režim i njegovo objašnjenje u pogledu vrste hirurškog tretmana, anesteziološke tehnike i neželjenih dejstva anestetika.

Koristeći tehnologiju monitoringa bispektralnog indeksa, anesteziolog ima pisani dokaz o toku opšte anestezije, što je u nekim slučajevima od neprocenljivog značaja za lekare. Dakle, insistiramo na stalnoj edukaciji bolničkog kliničkog farmakologa, anesteziologa, hirurga.

Literatura

1. Cascorbi I. The promises of personalized medicine. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(8):749-54.
2. Johansen JW, Sebel PS, Sigl JC. Clinical impact of hypnotic-titration guidelines based on EEG bispectral index (BIS) monitoring during routine anesthetic care. *J Clin Anesth.* 2000;12: 433-43.
3. Kelley SD. *Monitoring Consciousness during anaesthesia & sedation: a clinician's guide to the bispectral index®.* Washington: Aspect Medical System Inc. 2003.
4. Mak S, Crowley I. The utility of the bispectral index vs. standard practice anesthetic care: a meta analysis of randomized trials comparing drug reduction and recovery time. 17th Annual meeting of SAMBA; 2002 may 2-5; Orlando, Florida. Orlando: SMABA; 2002.
5. Vučović D, Kastratović DA, Radošić NN. Monitoring of anesthesia depth using bispectral technology (BIS). X kongres anesteziologa i intenzivista Srbije. Beograd: Udruženje anesteziologa Srbije; 2007. str. 167-74.
6. Rosow C, Mandenberg PJ. Bispectral index monitoring. *Anesthesiol Clin North Am.* 2001;19(4):947-66.
7. European Parliament and the Council of the European Union Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the member states relating to implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medical products for human use. May, 2001. Available from: <http://www.eort.be/services/Doc/clinical-eu-directive-04-apr011.pdf> (accessed may16,2003)
8. Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, et al. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology.* 1997;87:808-15.
9. Nelskyla KA, Yli-Hankada AM, Puro PH, Kortilla KT. Sevoflurane titration using bispectral index decreases postoperative vomiting in phase II recovery after ambulatory surgery. *Anesth Analg.* 2001;93(5):1165-0.
10. Myles P, Williams D. Patient satisfaction after anesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10811 patients. *Br J Anesth.* 2000;84(1):6-10.

11. Struys M, Versichelen L, et al. Clinical usefulness of the bispectral index for titrating propofol target effect-site concentration. *Anaesthesia*. 1998;53:4-12.

12. Glass PSA, Sebel PS, Rosow C, Payne F, Embree P, et al. Improved propofol titration using the bispectral index (BIS). *Anesthesiology*. 1996;85(3A):A351.

13. Radošić NN, Kastratović DA, Tomić SD, Terzić MK, Marković SZ, Milaković BD. Detekcija budnosti tokom anestezije u otorino-maksilofacijalnoj hirurgiji primenom BIS monitoringa. *Med Pregl*. 2012: in press.

14. Merat S, Brinquin L, Diraison Y, Hoffmann JJ, Le Gulluche Y, Levecque JP. BIS monitoring may allow the detection of severe cerebral ischemia. *Can J Anesth*. 2001;48:1066-9.

15. England MR. The changes in bispectral index during a hypovolemic cardiac arrest. *Anesthesiology*. 1999;91:1947-9.

16. Schultz B, Schultz A, Grouven U, Korsch G. Epileptiform EEG activity: occurrence under sevoflurane and not during propofol application. *Anaesthesist*. 2001;50:43-5.

17. England MR, Murphy MC, Court M. How much is enough: titrating to the bispectral index during cardiac anesthesia. *Anesth Analg*. 1997;84:S73.

18. Calvo R, Telletxea S, Leal N, Aguilera L, Suarez E, De La Fuente L, et al. Influence of formulation on propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthetized patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:1038-48.

Summary

Introduction

Modern hospital pharmacology insists on assessing each patient's individual characteristics because of their influence on drug pharmacokinetics and pharmacodynamic effect. The study was aimed at evaluating anesthetic doses in patients with benign larynx tumors treated by general endotracheal anesthesia during endoscopic surgery procedures.

Material and Methods

The study is a part of a prospective, phase IV, academic study carried out at the Clinical Center of Serbia. The evaluation included 30 patients, who were divided into two groups: Group A – 10 patients, anesthetized with standard recommended anesthetic doses. The insight into the obtained bispectral index values was possible only after completion of the surgery. Group B

consisted of 20 patients, anesthetized with anesthetic doses corrected according to bispectral index monitoring values.

Results

The average duration of waking up in group A and B was 120.0 ±10.0 sec and B 70.0±9.0 sec, respectively, ($p<0.01$). When compared with group A the corrected induction anesthetic doses, corrected maintenance doses and anesthetic total consumption were lower in group B by 25% ($p<0.01$), 15% ($p<0.01$) and 25% ($p<0.01$), respectively.

Conclusion

It is possible to overdose anesthetic drug during surgery without using bispectral index technology monitoring during general anesthesia in otorhinolaryngology maxillofacial surgery. Bispectral index monitoring should be the clinical standard in general anesthesia.

Key words: Consciousness Monitors; Anesthetics + administration and dosage; Pharmacology, Clinical; Dose-Response Relationship, Drug

Rad je primljen 25. VII 2011.

Prihvaćen za štampu 22. X 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012);LXV:5-6:228-232.

Klinika za stomatologiju Vojvodine, Medicinski fakultet Novi Sad
 Odeljenje oralne hirurgije¹
 Klinički centar Vojvodine
 Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju²

Stručni članak
Professional article
 UDK 616.314.4-089.23
 DOI: 10.2298/MPNS1206233M

ORTODONTSKO-HIRURŠKA TERAPIJA RETINIRANOG GORNJEG OČNJAKA

ORTHODONTIC-SURGICAL THERAPY OF RETAINED UPPER CANINE

Siniša MIRKOVIĆ¹, Ivan ŠARČEV¹, Branislav BAJKIN¹, Ana TADIĆ¹ i
 Tatjana ĐURĐEVIĆ MIRKOVIĆ²

Sažetak – Nema sumnje da je problem s terapijom impaktiranih zuba zaintrigirao mnoge eksperte stomatologije. Izazovu su se tokom godina odazvali stomatolozi opšte prakse, kao i specijalisti, uključujući dečje stomatologe, periodontologe, ortodonte, a posebno oralne i maksilofacijalne hirurge. Svaki od ovih stručnjaka može da doprinese rešavanju tog problema, međutim, svaki od njih samostalno može da reši samo mali broj slučajeva. U novije vreme, sudbina impaktiranog zuba većinom zavisi od sposobnosti i spretnosti ortodonta da efikasnim sredstvima primeni laganu trakciju u pravom smeru nakon hirurškog eksponiranja zuba. Oralni hirurg i ortodont treba da podele odgovornost za pacijenta s impakcijom, jer zajedno imaju svu veštinu i znanje koje je potrebno da bi se sprovela data terapija. Treba da uzmu u obzir i dentalni uzrast deteta, potencijalno preplitanje s drugim anomalijama u zubnom luku, kao i opšte zdravlje deteta.

Ključne reči: Očnjak + patologija; Pomeranje zuba; Impaktirani zub + hirurgija; Ortodonticija; Oralna hirurgija

Uvod

Prevalencija

Prevalencija palatinalno impaktiranih očnjaka generalno je niska, ali postoji varijabilna distribucija u različitim etničkim grupacijama (Slika 1). Dokazano je da je prevalencija impaktiranih očnjaka 1,7% kod Azijaca, a 5,9% kod bele populacije. Prevalencija je veća kod žena nego kod muškaraca u odnosu 2,5 : 1. Mislilo se da je ovakva proporcija nastala stoga što je devojčicama bitnija estetika, pa se i češće obraćaju ortodontu, međutim, ova pretpostavka ne može biti uvažena jer impaktirani zubi uglavnom ne utiču na izgled. Postoji pun zubni niz, tako da pacijenti i ne primete da nešto nije u redu [1].

Etiologija

Etioloških faktora za nastanak palatinalno impaktiranih maksilarnih očnjaka je mnogo. U predelu očnjaka retki su patološki procesi, kao što su odontomi, koji mogu izazvati impakciju i dislokaciju



Slika 1. Aksijalno topografski snimak impaktiranog gornjeg očnjaka
 Fig. 1. Bite Wing X-ray of impacted upper cuspid

ovog zuba i zato glavne uzročne faktore tražimo drugde (Slika 2).

Veoma je važno da poznajemo normalan razvoj maksilarnog očnjaka kako bismo razumeli aberacije u ovom procesu koje mogu izazvati dislokaciju zuba [1,2].

Normalan razvoj

U sredini perioda mlečne denticije na radiološkom snimku premaksile vidi se da su koreni mlečnih sekutića potpuno formirani. Takođe se mogu primetiti preklapljenе senke stalnih centralnih i lateralnih sekutića, koji su manje ili više u istoj horizontalnoj ravni s apikalnim delom korena mlečnih sekutića, dok su stalni očnjaci postavljeni na višem nivou. Preklapanje krunica stalnih zuba proisteklo je iz toga što su ovi, prilično široki zubi, smešteni na uskom prostoru i u to vreme locirani palatinalno u alveolarnoj kosti. Dok se razvijaju, lateralni sekutići nalaze se palatinalnije, kako od centralnih sekutića tako i od očnjaka. Zbog toga na snimku dobijamo utisak teskobe [3].

Kako počinje erupcija stalnih centralnih sekutića, tako se korenovi mlečnih istoimenih zuba resorbuju. Stalni centralni sekutići polako migriraju kroz alveolarnu kost okluzalno i labijalno, te izbijaju labijalnije od položaja mlečnog prethodnika. Pri ovim pomeranjima krunica neizniklog lateralnog sekutića smešta se distalno od korena centralnih sekutića, pa u ovom predelu nastane mnogo više prostora. Sad lateralni sekutići izbijaju lagano okluzalno i labijalno, a njihove pokrete prate i stalni kaninusi. Kako se sad nalazi tačno distalno od korena stalnih centralnih sekutića, krunica stalnih lateralnih sekutića gura ove korenove čineći ih konvergentnim, a krunice divergentnim. U ovoj fazi javlja se fiziološka dijastema nazvana i „ružno pače”. Oko godinu dana kasnije, kako se spušta distalnom stranom centralnog sekutića, pritisak lateralnog sekutića na njihov koren



Slika 2. Odontom kao uzrok impakcije gornjeg očnjaka
Fig 2. Denticle as a cause of upper canine impaction

popušta, što im omogućava da se razdvoje. Kako popušta pritisak na koren centralnih sekutića, tako raste pritisak na njihovu krunicu, te se delimično zatvara dijastema medijana. Korenovi centralnih sekutića postavljeni su više paralelno, dok su korenovi lateralnih nagnuti prema njima [3,4].

Na retroalveolarnom snimku tad će se videti neiznikle krunice stalnog očnjaka, usmerene mezijalno k apikalnoj regiji lateralnog sekutića. Misli se da su one uzrok konvergencije korenova sekutića i nepotpunog zatvaranja dijasteme medijane. Kontrolne radiografije pokazaće da se položaj stalnog očnjaka menja pri spuštanju duž distalne strane lateralnog sekutića i da se aksijalna osovina zuba ispravlja. Aksijalna osovina samog očnjaka takođe postaje vertikalnija kako napreduje i resorbuje koren mlečnog prethodnika. Posle ispadanja mlečnog očnjaka, stalni izbija s malom mezijalnom inklinacijom i gura sekutiće jedne prema drugima, čime se potpuno zatvara dijastema medijana (**Slika 3**) [3,4].

Očekivano vreme erupcije stalnog očnjaka je 11–13 godina, a i dve-tri godine pre toga možemo ga palpirati na bukalnoj strani alveolarnog grebena.



Slika 3. RTG snimak nicanja gornjih centralnih sekutića i njihov odnos prema gornjem stalnom očnjaku

Fig 3. Panoramic X-ray of the eruption of central incisors and their relation to permanent cusps

Teorije u vezi s palatinalnim položajem gornjeg očnjaka

Dug put erupcije

Decenijama je kao primarni uzrok palatinalnog položaja gornjeg stalnog očnjaka istican dug i tortuozan put erupcije koji počinje u blizini poda orbite. Smatralo se da ovaj zub mora mnogo više da putuje pre izbivanja nego ostali, te da se zato lakše „izgubi na putu” [5].

Teskoba

Teskoba rezultira pomeranjem zuba u odnosu na njihov razvojni položaj u luku. Kao što je već opisano, stalni lateralni sekutić u razvoju smešten je lingvalno od zubnog luka. Stoga, kad se teskoba javi u ranoj mešovitoj denticiji, nema dovoljno prostora u luku da se lateralni sekutić smesti između stalnog centralnog sekutića i mlečnog očnjaka, nego ostaje lingvalno postavljen. Ranije je istaknuto da je normalan put erupcije stalnog očnjaka bukalno od dentalnog luka, a poznato je i da lateralni sekutić i prvi premolar, agonisti očnjaka, izbijaju pre njega. Stoga će u prisustvu teskobe biti redukovani prostor u luku u očnjačkoj regiji, te očnjak neće moći da se smesti u zubni luk, već će biti postavljen bukalno od njega. Ovo je tipična klinička slika za primarnu teskobu. Nije relevantno da li će zub izbiti ili ostati impaktiran, mada je bukalna impakcija očnjaka veoma retka. Iz priloženog je sasvim jasno da teskoba izaziva potpuno obrnutu kliničku sliku i da ne može biti uzrok palatinalnog postavljanja impaktiranog očnjaka. Novija istraživanja su čak pokazala da je mogućnost pojave palatinalno impaktiranog očnjaka mnogo veća kad postoji višak prostora u luku [5,6].

Izostanak resorpcije korena mlečnog zuba

Smatra se, a i u praksi je pokazano da napredujuća erupcija stalnog zuba stimuliše resorpciju mlečnog, s tim što je deo korena mlečnog zuba koji je udaljen od klice stalnog manje podložan ovom stimulusu. Čak je pokazano da će impaktirani zub spontano iznići ukoliko uklonimo njegove prethodnike [6].

Trauma

U skorašnjim istraživanjima pokazano je da trauma koja izaziva zastoj u razvoju korena lateralnog sekutića može biti u vezi s palatinalnom impakcijom

očnjaka. Ovo se može objasniti nekom od sledećih pretpostavki:

a) Trauma je možda izazvala pomeranje lateralnog sekutića;

b) Trauma je možda izazvala pomeranje samog očnjaka;

c) Ukoliko povežemo traumom s teorijom vođenja, to je zbog kratkoće korena lateralnog inciziva, čiji je rast zaustavljen traumom.

Neki autori smatraju da je moguć uzrok i hronična iritacija ili rezidualna infekcija oko apeksa avitalnog mlečnog očnjaka koja izaziva promenu puta erupcije stalnog očnjaka.

Teorija vođenja

Utvrđena je neobično velika prevalencija hipodoncije lateralnog sekutića kod pacijenata s palatinalno impaktiranim očnjacima. Stoga se smatra da pod ovim uslovima stalni očnjak nema distalnu stranu korena lateralnog sekutića, koja ga vodi na pravo mesto u zubnom nizu. Kao što smo istakli ranije, pri normalnom razvoju očnjak ima razvojni put usmeren k mezijalno, koji se u daljem toku menja k okluzalno, navodno duž distalne površine korena lateralnog inciziva. Zaključeno je da u nedostatku ovog zuba očnjak nastavlja svoj put usmeren k mezijalno i palatinalno. Zub tako ostaje impaktiran palatinalno, iza centralnih sekutića i izbija sa zakašnjenjem, ako uopšte i izbije. Mislilo se da izobličeni, nerazvijeni i klinasti sekutići ne mogu da utiču na retenciju očnjaka, jer imaju koren skoro normalne dužine i razvijenosti. Međutim, ispitivanja su pokazala da se klinasti i slabije razvijeni lateralni sekutići razvijaju i do tri godine kasnije nego što bi trebalo, što znači da je očnjacima vođenje uskraćeno u kritičnom periodu za njihov razvoj. U opštoj populaciji, 93% lateralnih inciziva normalnog su oblika, a u populaciji s impaktiranim očnjakom, samo 52%. Hipodoncija lateralnog sekutića u opštoj populaciji javlja se u 1% slučajeva, a oko pet puta češće kod pacijenata s impaktiranim očnjacima. Dalje, pojava lateralnih sekutića manjih dimenzija u grupi pacijenata s impaktiranim očnjakom i do osam puta je češća. Stoga je očigledno da postoji i neki dodatni mehanizam kojim lateralni sekutići manje veličine izazivaju palatinalnu impakciju očnjaka, pored vođenja. Dokazano je da je taj mehanizam opstrukcija [6,7].

U prvoj fazi palatinalne impakcije, stalni očnjak, usled nedostatka vođenja od nerazvijenog korena lateralnog sekutića, biva usmeren mezijalno i palatinalno.

Palatinalni perioost može da promeni putanju impaktiranog očnjaka, pa čak i da ga usmeri vertikalno nadole, a ako se to desi, sama alveolarna kost će svojim oblikom usmeravati zub k labijalno. Ovo je prva faza impakcije sa sekundarnom korekcijom. Pomoću ove korekcije, zub može izbiti i na svoje mesto u zubnom luku.

Ukoliko postoji lateralni sekutić koji se kasno razvija, on će stati na put ovim korektivnim pokretima i svako vertikalno pomeranje očnjaka će se dešavati

na palatinalnoj strani, što će dovršiti drugu fazu palatinalne impakcije.

Ukoliko ekstrahujemo mlečni očnjak, ili čak i sam lateralni sekutić, može se javiti spontana erupcija impaktiranog zuba, kad nastaje druga faza impakcije sa sekundarnom korekcijom.

Veća učestalost impaktiranog gornjeg očnjaka u ženskoj populaciji može se objasniti činjenicom da je frekvencija manjih, klinastih lateralnih sekutića, kao i njihove hipodoncije, dvaput učestalija nego u muškoj populaciji. Dalje, stalni gornji očnjak ranije izbija kod devojčica, tako da ovaj zub treba izvaditi u mlađem uzrastu [7].

Saradnja oralnog hirurga i ortodonta

U novije vreme, sudbina impaktiranog zuba većinom zavisi od sposobnosti i spretnosti ortodonta da efikasnim sredstvima primeni laganu trakciju u pravom smeru nakon hirurškog eksponiranja zuba. Ukoliko je ortodonska terapija dostupna pacijentu, nema potrebe da hirurg izvodi dodatne intervencije jer je dokazano da one u isto vreme pomažu ortodonski proces koliko mu i štete [8,9].

Stoga, zaključuje se da uloga hirurga u lečenju impaktiranih zuba treba da se ograniči na:

a) Obezbeđivanje pristupa impaktiranom zubu;

b) Uklanjanje opstrukcija na putu erupcije, kao što su prekobrojni zubi, odontomi i zadebljala pokrovna mukoza;

c) Aktivno učešće u pričvršćivanju atechmena na zub preko održavanja hemostaze, što je ključalno za uspeh ove intervencije.

Oralni hirurg i ortodont treba da podele odgovornost za pacijenta s impakcijom, jer zajedno imaju svu veštinu i znanje koje je potrebno da bi se sproveda data terapija.

Timski pristup pričvršćivanju atechmena

Pričvršćivanje atechmena se u ovom slučaju svodi na obezbeđivanje pogodnog prostora za aplikaciju ortodonskog vučnog sistema, i kao takvo treba da se izvodi na hirurškoj a ne ortodonskoj klinici. Ortodonski tretman bi trebalo da je započet pre hirurške intervencije. Procedure koje treba da izvede ortodont tokom ove hirurške intervencije malobrojne su i relativno jednostavne, i mogu se bez problema izvesti u operacionoj sali. Međutim, ortodont treba da pripremi mali set instrumenata i materijala koji obično nisu dostupni u hirurškoj ordinaciji. Hirurg podiže mukoperiostalni režanj i uklanja kost koja prekriva retinirani zub. Ova kost je uglavnom veoma tanka i lako se sljušti sečivom skalpela. Zatim se ukloni dentalni folikul sa željenog mesta, samo u širini koja ispunjava sledeća dva zahteva:

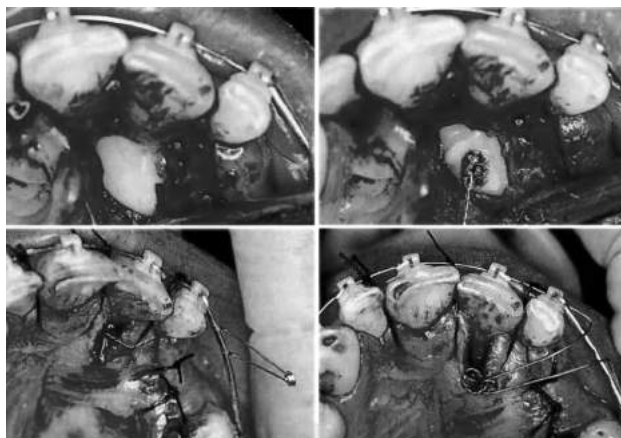
Da obezbedi onoliko slobodne gledne površine koliko je potrebno da se pričvrsti mali atechmen;

A da ipak da bude dovoljno široka da omogućí uspostavljanje adekvatne hemostaze kako bi se pričvršćivanje odvijalo bez kontaminacije.

Hirurg se zatim premešta s druge strane operativne stolice da bi preuzeo odgovornost za održavanje hemostaze i sprečio da pljuvačka ili krv dođu u dodir sa zubnom gleđi za vreme pričvršćivanja atečmena, što je i svrha ove intervencije. S obzirom na to da kost i meka tkiva krvare sve vreme operacije, hirurg će morati da koristi klasične nastavke za sukciju, kao i one manje u formi kanile, da bi održao suvo radno polje. Ponekad se javlja perzistentno krvarenje s jednog dela kosti i tad treba pritisnuti kost tupim instrumentom ili okludirati krvni sud voskom za kost. Krvarenje u mekim tkivima može se zaustaviti elektrokauterizacijom, a u krajnjem slučaju ligaturom krvnog suda. Krvarenje iz preostalog dela folikularne kesice najbolje se zaustavlja pritiskom gaze, koja se na tom mestu može ostaviti dok ne počne ušivanje rane. Ortodont dalje spira gleđnu površinu sterilnim fiziološkim rastvorom pomoću velikog šprica i igle širokog kalibra, dok hirurg vrši sukciju tog fiziološkog rastvora i posušuje gleđ. U hirurškom polju ne treba da koristimo tečne kiseline za nagrizanje gleđi jer je praktično nemoguće prevenirati njeno širenje ka kosti i mekim tkivima, a što je još i važnije, k cementno-gleđnoj granici i budućem pripoju zuba. Najbolje je da se aplikuje nagrizno sredstvo u vidu gela tankim drvenim aplikatorom, sačeka 30 sekundi, a zatim hirurg usisa kiselinu s površine zuba. Dalje se površina ispere sterilnim fiziološkim rastvorom da bi se kiselina potpuno odstranila. Ako nastavimo da vršimo sukciju, praktično ćemo posušiti površinu i dobiti tipični beli mat izgled nagrižene gleđi. Površina je sada spremna za nanošenje bonda. Pripremljeni atečmen može se prineti zubu kleštima ili drugim specijalnim ortodontskim instrumentima. Može da se koristi bilo koji tip bonda, svetlosno ili hemijski polimerizujući. Češće se koristi hemijski polimerizujući sistem koji se sastoji od paste i katalizatora. Mala količina paste stavi se na atečmen, a katalizatora na gleđnu površinu. Atečmen se priljubi čvrsto uz gleđnu površinu. Iako bi zbog viskoziteta paste atečmen mogao da stoji na mestu i sam od sebe, ipak ga ortodont pridržava oko dva minuta dok se ne završi hemijski proces. Naravno, brižljiva sukcija okolne površine krucijalna je za uspeh zahvata. Nakon što je atečmen pričvršćen a pre vraćanja hirurškog reznja, proveravamo njegovu čvrstoću [8,9].

Pri planiranju terapije, ortodont preko radioloških snimaka proceni položaj zuba u kosti i prema tome isplanira ortodontsko rešenje. Kako je impaktirani zub tokom hirurške intervencije eksponiran, ortodont može na licu mesta da potvrdi radiografski određen položaj ili koriguje plan ako je potrebno. Na kraju intervencije, hirurg spusti reznj na prethodno mesto i zašije ga, ostavljajući žicu pričvršćenu za atečmen da slobodno viri između šavova. Za šivenje operativne rane preporučuje se upotreba sintetskih monofilamentnih šavnih materijala (Slika 4) [10].

Trakcija treba da se primeni odmah, bez obzira na metodu koja se koristi. Mora se naglasiti da je kasnija manipulacija ligaturom koja prolazi kroz meka tkiva veoma neprijatna, pa čak i bolna za pacijenta. Među-



Slika 4. Intraoperativni prikaz ortodontsko-hirurške terapije
Fig 4. Intraoperative view of orthodontic-surgical therapy

tim, s obzirom na to da su dodatna podešavanja pomenute ligature potrebna samo u dva-tri navrata, jasno je da prednosti ove terapije daleko prevazilaze njene mane. Mora se primetiti da je prisustvo ortodonta hirurškoj intervenciji višestruko korisno. Kao prvo, ortodont dobije uvid u tačan položaj krunice, usmerenost aksijalne osovine, a može i da proceni lokalizaciju korenskog vrha. Visina na kojoj je zub, kao i njegov odnos s korenovima agonista, takođe mogu da se procene, tako da ortodont na licu mesta, pod direktnom kontrolom oka može da planira strategiju terapije. Ortodont je u poziciji da odluči gde bi na krunici, s mehanoterapeutskog aspekta, tačno trebao da bude lokalizovan atečmen. Nije realno očekivati od oralnog hirurga da zna kako različiti položaji atečmena mogu da utiču na ortodontsku ili periodontološku prognozu zuba, niti od njega treba očekivati da ima iskustva u tehnicu bondiranja, jer se s njome obično ne susreće u svakodnevnoj praksi. Prisustvo ortodonta osigurava da će se bondiranje izvesti korektno, dok hirurg i stomatološka sestra održavaju hemostazu i suvo radno polje [8,9].

Zaključak

Nema sumnje da je problem s terapijom impaktiranih zuba zaintrigirao mnoge eksperte stomatologije. Izazovu su se tokom godina odazvali stomatolozi opšte prakse, kao i specijalisti, uključujući dečje stomatologe, periodontologe, ortodonte, a posebno oralne i maksilofacijalne hirurge. Svaki od ovih stručnjaka može da doprinese rešavanju ovog problema, međutim svaki od njih samostalno može da reši samo mali broj slučajeva. Stoga, preduzeti tretman uglavnom zavisi od toga koji od nabrojanih specijalista prvi stupi u kontakt s pacijentom, kao i od njegovog iskustva sa sličnim slučajevima u sopstvenoj praksi. Takav tretman može da obuhvata hirurško otkrivanje zuba bez pakovanja ili s njim, stvaranje prostora u zubnom luku ortodontskim aparatima, autotransplantaciju i tako dalje. Na osnovu iskustava, dokazano je da se u saradnji hirurga i ortodonta postižu najbolji rezultati. Ta dva stručnjaka treba da udruže svoje znanje, ve-

štinu i iskustvo i pažljivo isplaniraju i sprovedu biološki i funkcionalno najpovoljniju terapiju za svaki slučaj pojedinačno. Tom prilikom treba da se osvrnu na mnogobrojne potencijalne etiološke faktore u nastanku retencije gornjeg stalnog očnjaka, te sprovedu

du kauzalnu terapiju ukoliko je to moguće. Takođe trebaju uzeti u obzir dentalni uzrast deteta, potencijalno preplitanje s drugim anomalijama u zubnom luku, kao i opšte zdravlje deteta.

Literatura

1. Ericson S, Kuroi J. Resorption of incisors after ectopic eruption of maxillary canines: a CT study. *Angle Orthod.* 2000;70:415-23.
2. Caprioglio A. A new device for forced eruption of palatally impacted canines. *J Clin Orthod.* 2004;38(6):342-7.
3. Isaacson KG, Thom, AR, eds. *Orthodontic radiographs guidelines.* 2nd ed. London: British Orthodontic Society; 2001.
4. Mason C, Papadakou, Roberts GJ. The radiographic localization of impacted maxillary canines: a comparison of methods. *Eur J Orthod.* 2001;23:25-34.
5. Galloway I, Stirrups DR. The effect of age at diagnosis on the complexity and treatment of palatally ectopic canines. *Br J Orthod.* 1989;16:87-92.
6. Armstrong C, Johnston C, Burden D, Stevenson M. Localizing ectopic maxillary canines horizontal or vertical parallax? *Eur J Orthod.* 2003;25:585-9.
7. Stewart JA, Heo G, Glover KE, Williamson PC, Lam EWN, Major PW. Factors that relate totreatment duration for patients with palatally impacted maxillary canines. *Am J Orthod Dentofacial Orthopaedics* 2001;119:216-25.
8. Kokich VG. Surgical and orthodontic management of impacted maxillary canines. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2004;126(3):278-83.
9. Kokich VG, Mathews DA. Impacted teeth: surgical and orthodontic considerations. In: McNamara JA Jr, ed. *Orthodontics and dentofacial orthopedics.* Ann Arbor (Mich): Needham Press; 2001.
10. Mirković S, Mirković-Đurđević T. Uticaj hirurškog šavnog materijala na mehanička oštećenja sluzokože usne duplje. *Med Pregl.* 2011;64(3-4):157-60.

Summary

Introduction

Therapy of impacted teeth is undoubtedly one of the most intriguing issues for the experts in the field of dentistry. General dental practitioners, as well as specialists in the field of pediatric dentistry, periodontology, orthodontics and particularly oral and maxillofacial surgery have been facing this challenge throughout past several years. Each of these experts can contribute to solving this problem; however, each of them alone can solve only a limited number of cases.

Discussion and Conclusion

Since recently, the fate of impacted tooth has been determined mainly by the competence, experience and skill of the orthodontist to apply light traction in an appropriate direction once the tooth has been made surgically exposed. Oral surgeon and orthodontist should share the responsibility for a patient with impaction as they together have the necessary skill and competence required for an effective therapy. In addition, dental age of the child is to be taken into consideration, as well as his/her overall health status and potential interference with other anomalies of dental arch.

Key words: *Cuspid + pathology; Tooth Movement; Tooth, Impacted + surgery; Orthodontics; Surgery, Oral*

Rad je primljen 18. VII 2011.

Prihvaćen za štampu 23. VIII 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:5-6:233-237.

Klinički centar Kragujevac
 Klinika za hirurgiju¹
 Odeljenje grudne hirurgije²
 Zavod za hitnu medicinsku pomoć Kragujevac³

Stručni članak
Professional article
 UDK 616.25-003.219-08(497.11 Kragujevac)
 DOI: 10.2298/MPNS1206238S

ANALIZA UČESTALOSTI JAVLJANJA I NAČINA LEČENJA PNEUMOTORAKSA U Kragujevcu TOKOM PET GODINA

ANALYSIS OF INCIDENCE AND TREATMENT OF PNEUMOTHORAX IN FIVE-YEAR PERIOD IN KRAGUJEVAC

Marko SPASIĆ¹, Slobodan MILISAVLJEVIĆ² i Vladimir GAJIĆ³

Sažetak – Pneumotoraks je čest klinički problem. Vodeća strukovna udruženja donela su brojne vodiče i preporuke za lečenje pneumotoraksa, ali je njihova klinička upotreba često insuficijentna. Analizirana je učestalost javljanja pneumotoraksa, profila pacijenata i načina hirurškog lečenja pneumotoraksa na odeljenju grudne hirurgije Kliničkog centra Kragujevac tokom pet godina. Za ovu retrospektivnu, neinterventnu studiju korišćeni su podaci iz istorija bolesti i operativnih protokola odeljenja grudne hirurgije u Kragujevcu tokom pet godina. Hospitalizovana su ukupno 492 pacijenta s dijagnozom pneumotoraksa. Najviše ih je bilo 2009. godine (140), a najmanje 2005. (68). Četvrtinu čini primarni spontani, a polovinu traumatski pneumotoraks. Najviše je pacijenata starosti 21–30 godina (83). Sa starošću, broj pacijenata raste kod sekundarnog spontanog i traumatskog, a opada kod primarnog spontanog i recidivnog pneumotoraksa. Kod svih pneumotoraksa prevladava drenaža kao metod lečenja ($p < 0,01$). Rezultati istraživanja pokazuju sličnosti s drugim studijama kako po učestalosti javljanja pojedinih oblika pneumotoraksa tako i po polno-starosnom profilu pacijenata, kao i po načinu njihovog lečenja.

Ključne reči: Pneumotoraks; Muško; Žensko; Drenaža; Torakotomija; Incidenca; Recidiv

Uvod

Pneumotoraks je čest klinički problem u torakalnoj hirurgiji [1]. U zavisnosti od etiologije, pneumotoraks se klasifikuje na spontani i traumatski (**Tabela 1**). Spontani pneumotoraks dalje se deli na primarni (nastaje u odsustvu prethodne bolesti pluća) i sekundarni (nastaje kao posledica postojeće bolesti pluća). Traumatski pneumotoraks nastaje kao posledica tupih ili penetrantnih povreda grudnog koša ili nakon jatrogenih povreda (dijagnostički i terapijski postupci) [2,3]. Otprilike polovina svih pneumotoraksa nastaje i bez prethodno postojeće bolesti pluća. Primarni spontani pneumotoraks javlja se pretežno kod zdravih muškaraca ($m : \text{ž} = 6 : 1$) mlađeg doba, višeg rasta i astenične konstitucije, s obično pozitivnom anamnezom pušenja [4,5]. Sadikot i saradnici utvrdili su da je rizik od pojave recidiva primarnog spontanog pneumotoraksa tokom četiri godine 54%, većina recidiva nastala je do godinu dana, njih 39% imalo je recidiv pneumotoraksa ipsilateralno, a pojedinačni faktori za koje je ustanovljeno da povećavaju rizik od pojave recidiva jesu pušenje i visina. Primarni spontani pneumotoraks najčešći je u dobu oko 20. godine, a retko nastaje posle 40. godine [6,7]. Obično nastaje u mirovanju. Neka istraživanja navode fizičku aktivnost i pad atmosferskog pritiska kao precipitirajuće faktore [8]. Zanimljivo je da mnogi pacijenti s primarnim spontanim pneumotoraksom ne traže medicinsku pomoć odmah po razvoju simptoma, prema nekim studijama više od 50% pacijenata javlja se za pomoć tek za 24 sata, a 18% pacijenata potražilo je medicinsku pomoć tek nakon nedelju dana od pojave simptoma [8].

Stopa recidiva sekundarnog spontanog pneumotoraksa viša je nego kod primarnog spontanog pneumotoraksa i, prema nekim istraživanjima, kreće se oko 45% [9]. Pojedinačni faktori koji povećavaju rizik od pojave recidiva jesu starost, fibroza pluća, emfizem [10]. Traumatski pneumotoraks veoma je čest kod teške traume [11], neke studije saopštavaju prevalenciju pneumotoraksa veću od 20% kod pacijenata s teškom traumom [12], i čak 50% kod pacijenata s povredom grudnog koša [13]. Vodeća strukovna udruženja donela su brojne vodiče i preporuke za lečenje pneumotoraksa, ali je njihova klinička upotreba često insuficijentna [14]. Pneumotoraks ima više načina lečenja, pri čemu je opservacija jedina neinvazivna metoda. Opservacija je indikovana ako se radi o prvoj epizodi primarnog spontanog pneumotoraksa, pacijent nema tegoba ili su blage, a pneumotoraks je manji od 15% (širina vazdušnog plašta < 2 cm) i kod pacijenata s malim (< 1 cm) asimptomatskim sekundarnim spontanim pneumotoraksom ili kod pacijenata s asimptomatskim izolovanim apikalnim sekundarnim spontanim pneumotoraksom [12]. Brzina resorpcije vazduha iz pleuralnog prostora iznosi oko 1,25% za 24 sata. Primena kiseonika može ubrzati resorpciju. Eksuflacija se preporučuje kao prvi terapijski postupak kod primarnog spontanog pneumotoraksa. Preporučuje se kao inicijalni tretman kod pacijenata mlađih od 50 godina s malim (< 2 cm) sekundarnim spontanim pneumotoraksom s minimalnom simptomatologijom. Perkutana aspiracija vazduha iglom ili preko uvedenog tankog katetera dovodi do uspešne reekspanzije pluća kod 59–83% pacijenata s primarnim spontanim pneumotoraksom i kod 33–67% pacije-

Tabela 1. Klasifikacija spontanog i traumatskog pneumotoraksa
Table 1. Classification of spontaneous and traumatic pneumothorax

Spontani/Spontaneous	Traumatski/Traumatic
Primarni (ruptura subpleuralne bule) <i>Primary (subpleural bullae rupture)</i>	Jatrogen <i>Iatrogenic</i>
Sekundarni <i>Secondary</i>	Postavljanje centralnog venskog katetera <i>Setting up of central venous catheter</i>
Hronična opstruktivna bolest pluća <i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>	Postavljanje pejsmekera <i>Pacemaker implantation</i>
Cistična fibroza <i>Cystic fibrosis</i>	Transtorakalna biopsija iglom <i>Transthoracic needle biopsy</i>
Bronhijalna astma <i>Bronchial asthma</i>	Transbronhijalna biopsija iglom <i>Transbronchial needle biopsy</i>
Bolesti vezivnog tkiva (Marfanov sindrom)/ <i>Connective tissue disorders (Marfan syndrome)</i>	Torakocenteza <i>Thoracentesis</i>
Intersticijalne bolesti pluća (eozinofilni granulom)/ <i>Interstitial lung disease (eosinophilic granuloma)</i>	Nakon laparoskopskih procedura <i>After the laparoscopic procedure</i>
<i>Pneumocystis carinii</i> pneumonija (kod pacijenata sa sidom)/ <i>Pneumocystis carinii pneumonia (in patients with AIDS)</i>	Barotrauma <i>Barotrauma</i>
Pneumonija s plućnim apscesom <i>Pneumonia with lung abscess</i>	Tupa trauma <i>Blunt trauma</i>
Hidatidna bolest pluća <i>Hydatid lung disease</i>	Saobraćajni traumatizam, padovi, sportske povrede/ <i>Traffic accidents, falls, sports injuries</i>
Karcinom pluća, metastaze u plućima (naročito sarkoma)/ <i>Lung cancer, metastases in the lungs (especially sarcoma)</i>	Penetrantna trauma <i>Penetrating trauma</i>
Perforacija ezofagusa <i>Esophageal perforation</i>	Strelne rane, ubodne rane <i>Gunshot wounds, stab wounds</i>
Katamenijalni pneumotoraks <i>Catamenial pneumothorax</i>	
Neonatalni pneumotoraks <i>Neonatal pneumothorax</i>	

nata sa sekundarnim spontanom pneumotoraksom. Stopa recidiva nakon eksuflacije slična je onoj kod torakalne drenaže [15]. Torakalna drenaža predstavlja zlatni standard i terapiju izbora u lečenju pneumotoraksa. Indikovana je kod pacijenata s primarnim spontanom pneumotoraksom i izraženim simptomima bez obzira na veličinu pneumotoraksa, kod pacijenata sa simptomatskim sekundarnim spontanom pneumotoraksom, kod jatrogenog i traumatskog pneumotoraksa [16]. Torakalna drenaža dovodi do promptne reekspanzije pluća. Indikacije za torakotomiju jesu permanentan gubitak vazduha (nakon 5–7 dana torakalne drenaže), nemogućnost potpune reekspanzije pluća, recidiv pneumotoraksa (ipsilateralni ili kontralateralni), bilateralni spontani pneumotoraks, hemotoraks, profesije gde je visok rizik od pojave recidiva (letačko osoblje, ronoci). Cilj hirurške terapije jeste uklanjanje potencijalnog izvora protoka vazduha u pleuralni prostor (resekcija bula) i preveniranje recidiva (obliteracija pleuralnog prostora) [16].

Cilj rada je bio analiza učestalosti javljanja pneumotoraksa, profila pacijenata i načina hirurškog lečenja pneumotoraksa na odeljenju grudne hirurgije Klinike za hirurgiju Kliničkog centra Kragujevac tokom pet godina.

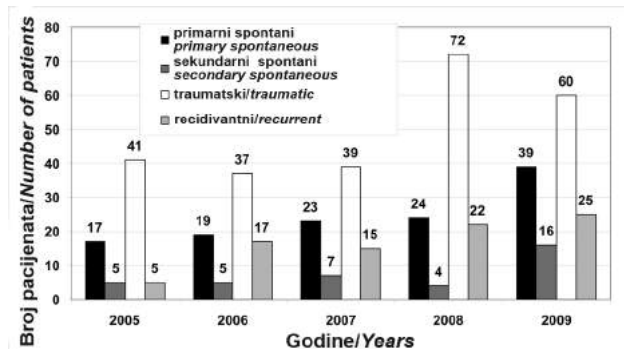
Materijal i metode

Ovo je neinterventna studija po tipu serije slučajeva. Za analizu korišćeni su podaci o pacijentima lečenim zbog pneumotoraksa, a prikupljeni su iz istorija bolesti i operativnih protokola odeljenja grudne hirurgije Kliničkog centra Kragujevac od 1. 1. 2005. do 31. 12. 2009. godine. Podaci obuhvataju Grad Kragujevac sa širom okolinom, koji ima 202 000 stanovnika po popisu iz 2001. godine. Napravljena je retrospektivna statistička analiza, pri čemu su obrađeni ovi parametri: ukupan broj bolesnika s dijagnozom pneumotoraksa po posmatranim godinama, polna distribucija, pri čemu smo pacijente delili prema vrsti pneumotoraksa, starosna distribucija, pri čemu smo pacijente podelili na dobne grupe od po deset godina, raspodela pacijenata prema vrsti pneumotoraksa, terapijske procedure prema vrsti pneumotoraksa. Za statističku obradu podataka korišćene su objektivne matematičko-statističke metode, adekvatno primenjene vrsti i tipu podataka i statističkom testu: metode deskriptivne statistike (tabeliranje, grafičko prikazivanje) i metode neparametarskih statističkih testova (test χ^2). Pritom je verovatnoća $p < 0,05$ statistički značajna razlika, a verovatnoća $p < 0,01$ statistički veoma značajna razlika.

Rezultati

U posmatranom periodu na odeljenju grudne hirurgije u Kragujevcu ukupno su lečena 492 pacijenata s dijagnozom pneumotoraksa. Najmanje pacijenata bilo je u 2005. godini (68), što je 30,90% manje od prosečnog broja za posmatrani period (98,4). U narednim godinama broj pacijenata postepeno raste (78 u 2006. godini, 84 u 2007. godini, 122 u 2008. godini), da bi ih najviše bilo u 2009. godini – 140, što predstavlja 42,27% više od proseka. Postoji statistički značajna razlika u broju pacijenata s pneumotoraksom po godinama ($\chi^2 = 39,14$; DF = 4, $p < 0,01$).

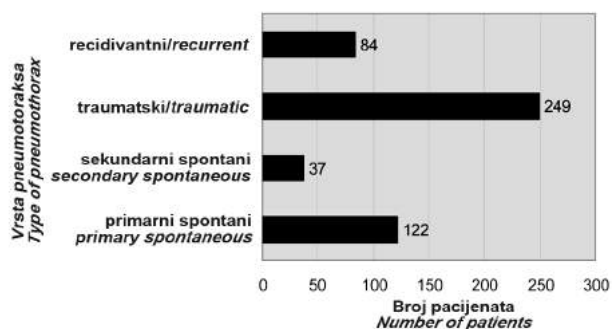
Pritom su sve posmatrane vrste pneumotoraksa pokazivale tendenciju porasta. Tako primarni spontani pneumotoraks pokazuje kontinuirani porast sa 17 pacijenata u 2005. na 39 u 2009. godini (što je 59,80% više od prosečnog broja – 24,4), sa statistički značajnom razlikom među godinama ($\chi^2 = 12,5$; DF = 4, $p < 0,05$). Sekundarni spontani pneumotoraks takođe pokazuje rast s pet pacijenata u 2005. na 16 pacijenata u 2009. godini (što je 116,2% više od prosečnog broja – 7,4, ili četiri puta više nego u 2008. godini), sa statistički veoma značajnom razlikom među godinama ($\chi^2 = 14,00$; DF = 4, $p < 0,01$). Traumatski pneumotoraks pokazuje rast sa 41 pacijenta u 2005. na 72 pacijenta u 2008. godini (što je 44,58% više od proseka – 49,8), sa statistički veoma značajnom razlikom među godinama ($\chi^2 = 22,22$; DF = 4, $p < 0,01$). Takođe, recidivantni pneumotoraks pokazuje isti trend rasta tako da se broj iz 2005. godine (pet pacijenata) upetostručio u 2009. godini, s veoma značajnom razlikom među godinama ($\chi^2 = 13,94$; DF = 4, $p < 0,01$) (**Grafikon 1**).



Grafikon 1. Ukupan broj pneumotoraksa po tipu u posmatranom periodu

Graph 1. Total number of pneumothorax by the type in the observed period

Analizirajući dobijene podatke, nalazimo 122 pacijenta s primarnim spontanim pneumotoraksom, što čini 24,79% hospitalizovanih pacijenata, 37 pacijenata sa sekundarnim spontanim pneumotoraksom ili 7,5% hospitalizovanih, zatim 249 pacijenata s traumatskim pneumotoraksom, što je polovina svih pacijenata (50,61%) i 84 pacijenta s recidivantnim tipom, što čini 17,07% hospitalizovanih pacijenata. Na osnovu statističke analize nalazimo da je $\chi^2 = 278,51$; $DF = 3$, $p < 0,01$, što govori da postoji veoma značajna razlika u broju pacijenata s posmatranim vrstama pneumotoraksa (**Grafikon 2**).

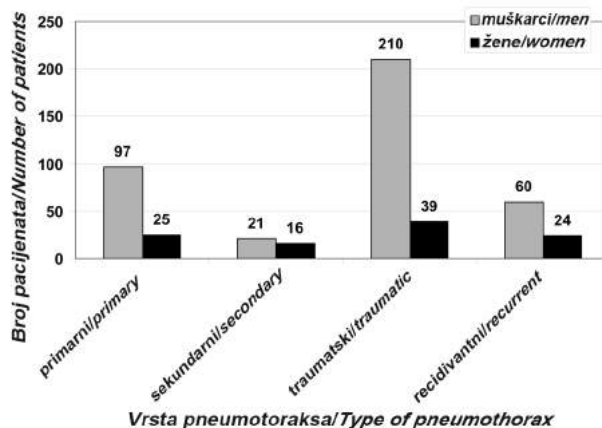


Grafikon 2. Vrste pneumotoraksa u posmatranom periodu

Graph 2. Types of pneumothorax in the observed period

Posmatrano po polu, nalazimo 78,86% muškaraca i 21,14% žena. Posmatrano prema vrsti pneumotoraksa, kod primarnog spontanog pneumotoraksa nalazimo da na jednu žensku osobu dolazi 3,88 muškaraca ($\chi^2 = 42,5$; $DF = 1$, $p < 0,01$), kod sekundarnog 1,31 muškarac ($\chi^2 = 0,68$; $DF = 1$, $p > 0,05$), kod traumatskog na jednu žensku osobu dolazi 5,38 muškaraca ($\chi^2 = 116,97$; $DF = 1$, $p < 0,01$), a kod recidivantnog dolazi 2,5 muškaraca ($\chi^2 = 15,42$; $DF = 1$, $p < 0,01$). Posmatrano u svim vrstama, sem sekundarnog spontanog pneumotoraksa, postoji statistički značajna razlika među polovima u korist muškaraca (**Grafikon 3**).

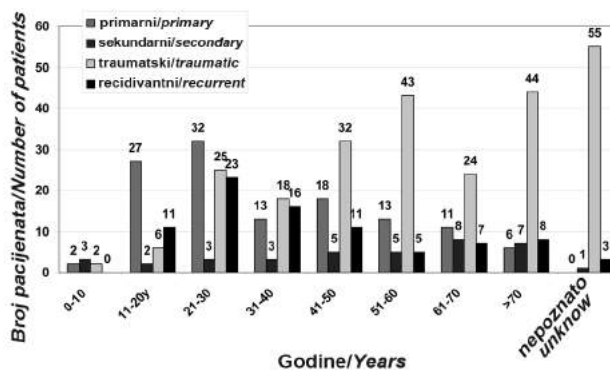
Posmatrano prema dobnoj raspodeli, najviše pacijenata s primarnim spontanim pneumotoraksom u dobnim je grupama 21–30 godina (32 pacijenta) i 11–20 godina (27 pacijenata), dok broj postepeno opada po dob-



Grafikon 3. Polna distribucija prema vrsti pneumotoraksa

Graph 3. Gender distribution by the type of pneumothorax

nim grupama te je u grupi preko 70 godina samo šest pacijenata ($\chi^2 = 47,75$; $DF = 7$, $p < 0,01$). Kod pacijenata sa sekundarnim spontanim pneumotoraksom najviše je pacijenata u dobnim grupama 61–70 godina (osam pacijenata) i preko 70 godina (sedam pacijenata), dok broj postepeno opada prema mlađim dobnim kategorijama, pa nalazimo samo dva pacijenta u grupi 11–20 godina ($\chi^2 = 7,12$; $DF = 7$, $p > 0,05$). Najviše pacijenata s traumatskim pneumotoraksom jeste u dobnim grupama 51–60 godina (43 pacijenta) i preko 70 godina (44 pacijenta), dok postoji trend opadanja (dva pacijenta u grupi 0–10 godina) prema mlađim dobnim grupama ($\chi^2 = 72,92$; $DF = 7$, $p < 0,01$). Karakteristično je da je veliki broj pacijenata (55) nepoznatog godišta, što čini petinu svih pacijenata s traumatskim pneumotoraksom. Pacijenti s recidivantnim pneumotoraksom najbrojniji su u dobnim kategorijama 21–30 i 31–40 godina (23 i 16 pacijenata), što čini skoro polovinu ovih pacijenata ($\chi^2 = 34,5$; $DF = 7$, $p < 0,01$) (**Grafikon 4**).



Grafikon 4. Dobna distribucija pacijenata prema vrsti pneumotoraksa

Graph 4. Age distribution of patients by the type of pneumothorax

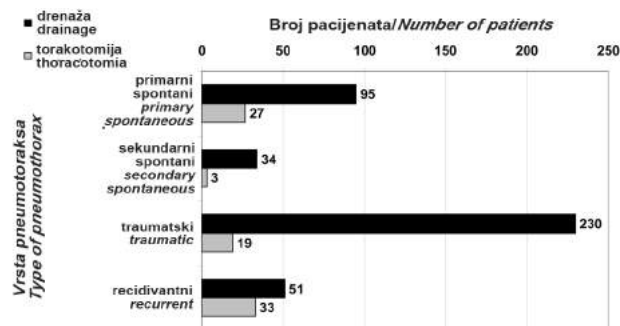
U posmatranom periodu, od 249 pacijenata s traumatskim pneumotoraksom, 192 pacijenta su kao uzrok imala tupu traumu, što čini 77%, a 57 pacijenata imalo je penetrantnu traumu, što čini 23% od ukupnog broja. U grupi onih s tupom traumom najviše ih je bilo povređeno u saobraćajnim udesima (119 pacijenata), što čini 62% pacijenata s tupom traumom, 34 pacijenta

bila su traumatizovana pri padu s visine, što čini 18%, prignječenjem je bilo povređeno 29 pacijenata, što čini 15%, a najmanje ih je povređeno u tuči – deset pacijenata ili 5% od ukupnog broja povređenih.

U grupi s penetrantnom traumom, od ukupnog broja povređenih (57 pacijenata), 32 bolesnika povređena su hladnim oružjem, što čini 56%, a 25 bolesnika bilo je povređeno vatrenim oružjem, što čini 44%.

Na osnovu analize terapijskih postupaka za 122 bolesnika s primarnim spontanom pneumotoraksum, njih 95 lečeno je grudnom drenažom, što čini 77,87%, a 27 pacijenata lečeno je operativno – torakotomijom, što čini 22,13% od ukupnog broja lečenih zbog primarnog spontanog pneumotoraksa. Postoji statistički veoma značajna razlika u načinu hirurškog tretiranja primarnog spontanog pneumotoraksa pojedinim metodama u posmatranom periodu ($\chi^2 = 37,90$; DF = 1, $p < 0,01$). Od ukupno 37 bolesnika sa sekundarnim spontanom pneumotoraksum, 34 pacijenta lečena su grudnom drenažom, što čini 91,89%, a ostali torakotomijom. Statistički posmatrano, postoji veoma značajna razlika u načinu tretiranja pojedinim metodama sekundarnog spontanog pneumotoraksa u posmatranom periodu ($\chi^2 = 25,98$; DF = 1, $p < 0,01$).

Na osnovu analize primenjenih terapijskih postupaka, kod pacijenata s traumatskim pneumotoraksum nalazimo da je njih 230 lečeno grudnom drenažom, a 19 pacijenata torakotomijom. Postoji veoma značajna razlika u načinu tretiranja traumatskog pneumotoraksa pojedinim metodama u posmatranom periodu ($\chi^2 = 178,09$; DF=1, $p < 0,01$). U posmatranom periodu tretirana su ukupno 84 bolesnika s recidivom pneumotoraksa, pri čemu je 51 bolesnik lečen torakalnom drenažom, a 33 pacijenta operativnim putem. Ne postoji znatna razlika u načinu tretiranja pojedinim metodama recidivantnog pneumotoraksa u posmatranom periodu ($\chi^2 = 3,86$; DF = 1, $p > 0,05$) (Grafikon 5).



Grafikon 5. Terapijski postupci prema tipu pneumotoraksa
Graph 5. Therapeutic procedures by the type of pneumothorax

Diskusija

U našem istraživanju, tokom petogodišnjeg praćenja pacijenata s pneumotoraksum hospitalizovanih u Kliničkom centru Kragujevac, najmanje obolelih bilo je u prvoj posmatranoj godini – 2005, da bi taj broj tokom godina porastao na 140 pacijenata u 2009. godini, što je porast od preko 100%. Najveći porast broja pacijenata je u 2008. i 2009. godini, to-

kom kojih je bilo 53,25% svih hospitalizovanih pacijenata. Tako se broj pacijenata s primarnim spontanom pneumotoraksum od 2005. do 2009. godine udvostručio (sa 17 na 39), dok se broj pacijenata sa sekundarnim spontanom pneumotoraksum udvostručio (od 5 na 16). Ovaj rast najviše se pripisuje novim bolestima kao što su avijarna i svinjska influencija, što pokazuju i svetska istraživanja [17–19].

U našem istraživanju, četiri petine ili 78,86% pacijenata je muškog pola, te je 79% muškaraca s primarnim spontanom, 57% muškaraca sa sekundarnim spontanom, 84% muškaraca s traumatskim i 71% muškaraca s recidivantnim pneumotoraksum, te se pol svakako može uvrstiti među respektabilne rizikofaktore za nastanak pneumotoraksa [9,10,21].

Primarni pneumotoraks i dalje je znatan globalni problem, s godišnjom incidencijom od 7,4 – 18/100 000 kod muškaraca i 1,2 – 6/100 000 kod žena. Slično tome, godišnja incidencija sekundarnog spontanog pneumotoraksa je 6,3/100 000 kod muškaraca i 2/100 000 kod žena [8,22]. Neke novije studije navode godišnju incidenciju spontanog pneumotoraksa u Velikoj Britaniji od 24/100 000 kod muškaraca i 9,8/100 000 kod žena, pri čemu je polovinu svih slučajeva činio primarni spontani pneumotoraks [5,8]. U našem istraživanju godišnja incidencija primarnog spontanog pneumotoraksa iznosi 12,2/100 000 kod opšte populacije, pri čemu je incidencija 9,7/100 000 za muškarce i 2,5/100 000 za žene. Kod sekundarnog spontanog pneumotoraksa godišnja incidencija iznosi 3,7/100 000 stanovnika, i to 2,1/100 000 za muškarce i 1,6/100 000 za žene. Među pacijentima sa spontanom pneumotoraksum, tri četvrtine ili 76,73% čine pacijenti s primarnim spontanom pneumotoraksum. Najviše pacijenata s primarnim spontanom pneumotoraksum čini mlađa populacija, tako da 50,51% muškaraca s primarnim spontanom pneumotoraksum čine oni 11–30 godina, dok kod žena sa 60% preovlađuju one 21–50 godina.

Učestalost sekundarnog spontanog pneumotoraksa je češća je u starijem dobu (posle 60. godine), kad je i najveća incidencija hroničnih plućnih bolesti [9,22]. Neka istraživanja ukazuju na to da je najveća incidencija kod muškaraca posle 75. godine života, 60/100 000 na godišnjem nivou [5]. Među našim pacijentima preovlađuje, takođe, starija populacija, te je 70,27% pacijenata sa preko 40 godina starosti, što odgovara novijim studijama [20,23].

Traumatski pneumotoraks najozbiljniji je vid pneumotoraksa jer je često udružen s povredama drugih organa i sistema, a i iskomplikovan zbog povreda organa u okviru torakalnog kaveza. Godišnja incidencija iznosi 8,1/100 000 u Italiji [22]. U našem istraživanju iznosi 24,9/100 000, pri čemu je incidencija 21/100 000 za muškarce i 3,9/100 000 za žene. S godinama pacijenata raste i njihov broj, tako da ima dve trećine (67,62%) muških i četiri petine (80%) ženskih pacijenata sa preko 40 godina, kad je poznata starost pacijenata. Međutim, zbog hitnosti često nije moguće saznati starost pacijenata, te je petina muškaraca (46) i žena (devet) nepoznatog godišta. U

posmatranom periodu, od 249 njih s traumatskim pneumotoraksom, 192 pacijenta su kao uzrok imala tupu traumu, što čini 77%, a 57 pacijenata imalo je penetrantnu traumu, što čini 23% od ukupnog broja.

U posmatranom periodu 83,93% pacijenata tretirano je drenažom u prva dva sata od prijema na odeljenje grudne hirurgije. Pritom je 77,86% pacijenata s primarnim spontanim, 91,89% pacijenata sa sekundarnim spontanim, 92,36% s traumatskim i 60,71% pacijenata s recidivantnim pneumotoraksom tretirano drenažom, a ostali su tretirani operativno – torakotomijom, što se donekle poklapa s drugim studijama [25].

Zaključak

Primarni spontani pneumotoraks često je oboljenje kod mlađih ljudi, dok se sekundarni spontani češće jav-

lja kod starijih pacijenata. Traumatski pneumotoraks češći je kod starije populacije, a recidivantni kod mlađih pacijenata. Pacijenti s traumatskim pneumotoraksom čine skoro polovinu svih pacijenata koji su hospitalizovani. Pol spada u značajne rizikofaktore za nastanak svih oblika pneumotoraksa. Rezultati istraživanja pokazuju sličnosti s drugim studijama kako po učestalosti javljanja pojedinih oblika pneumotoraksa tako i po polno-starosnom profilu pacijenata, kao i po načinu njihovog lečenja, uzimajući u obzir posmatrani period i populaciju na kojoj se vršilo istraživanje. Dobijeni podaci ukazuju na to da sumnja na pneumotoraks treba da postoji kod svih rutinskih pretraga pacijenata s naglo nastalim respiratornim problemom.

Literatura

1. Noppen M, De Keukeleire T. Pneumothorax. *Respiration* 2008;76(2):121-7.
2. Sugarbaker D, Bueno R, Krasna M, Mentzer S, Zellos L. *Adult chest surgery*. New York: McGraw-Hill; 2009.
3. Lovrenski A, Panjković M, Tegeltija D, Latinović LT, Krceđinac J. The role of cytological evaluation of pleural fluid in diagnosing malignant mesothelioma. *Med Pregl*. 2012;65(1-2):5-8.
4. Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW. *General thoracic surgery*, 6th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
5. Gupta D, Mishra S, Faruqi S, Aggarwal AN. Aetiology and clinical profile of spontaneous pneumothorax in adults. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2006;48(4):261-4.
6. Sadikot RT, Greene T, Meadows K, et al. Recurrence of primary pneumothorax. *Thorax* 1997;52:805-9.
7. Morales Suárez-Varela MM, Plaza Valía P, Martínez Giménez JL, Martínez Selva I, Llopis González A, Blanquer Olivares R. Spontaneous pneumothorax and atmospheric pressure. *Rev Clin Esp* 2002;202(2):84-7.
8. Gupta D, Hansell A, Nichols T, Duong T, Ayres JG, Strachan D. Epidemiology of pneumothorax in England. *Thorax* 2000; 55(8):666-71.
9. Guo Y, Xie C, Rodriguez RM, Light RW. Factors related to recurrence of spontaneous pneumothorax. *Respirology* 2005; 10(3):378-84.
10. Lovrenski A, Panjković M, Eri Z, Klem I, Samardžija G, Milić M. Cavernous hemangioma of the lung. *Med Pregl*. 2011;64(5-6): 327-30.
11. Lippert HL, Lund O, Blegvad S, et al. Independent risk factors for cumulative recurrence rate after first spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J* 1991;4:324-31.
12. Di Bartolomeo S, Sanson G, Nardi G, et al. A population-based study on pneumothorax in severely traumatized patients. *J Trauma* 2001;51:677.
13. Henry M, Arnold T, Harvey J. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. *Thorax* 2003;58:39-52.
14. Baumann MH, Noppen M. Pneumothorax. *Respirology* 2004;9(2):157-64.
15. Feliciano DV, Mattox KL, Moore EE. *Trauma*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
16. Tomasdottir GF, Torfason B, Isaksson HJ, Gudbjartsson T. Comparison of video-assisted thoracoscopic surgery and limited axillary thoracotomy for spontaneous pneumothorax. *Lae- knabladid* 2007;93(5):405-12.
17. Yang L, Li F, Li D, Jia JG, Yang P, Sun JB. Clinical analysis of complications after non-invasive positive pressure ventilation and an inquiry into the respiratory treatment strategy in patients with SARS. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2004;16(5):281-3.
18. Luo H, Fan MB, Song CP, Du CL, Bi HJ. The changes of chest imaging and clinical features in patients with severe infection of new influenza A (H1N1). *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2010;33(6):415-8.
19. Nakajima J, Takamoto S, Murakawa T, Fukami T, Yoshida Y, Kusakabe M. Outcomes of thoracoscopic management of secondary pneumothorax in patients with COPD and interstitial pulmonary fibrosis. *Surg Endosc* 2009;23(7):1536-40.
20. Noppen M. Spontaneous pneumothorax: epidemiology, pathophysiology and cause. *Eur Respir Rev* 2010;19(117):217-9.
21. Ayed AK, Bazerbashi S, Ben-Nakhi M, Chandrasekaran C, Sukumar M, Al-Rowayeh A, et al. Risk factors of spontaneous pneumothorax in Kuwait. *Med Princ Pract* 2006;15(5):338-42.
22. Melton LJ, Hepper NCG, Offord KP. Incidence of spontaneous pneumothorax in Olmsted County, Minnesota: 1950–1974. *Am Rev Respir Dis* 1979;29:1379-82.
23. Eggen T, Sørli D. Spontaneous pneumothorax: a 10-year material from the regional hospital in Tromsø. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000;120(29):3513-5.
24. Di Bartolomeo S, Sanson G, Nardi G, Scian F, Michelutto V, Lattuada L. A population based study on pneumothorax in severely traumatized patients. *J Trauma* 2001;51(4):677-82.
25. Chan JW, Ko FW, Ng CK, Yeung AW, Yee WK, So LK, et al. Management of patients admitted with pneumothorax: a multi-centre study of the practice and outcomes in Hong Kong. *Hong Kong Med J* 2009;15(6):427-33.

Summary

Introduction

Pneumothorax is a common clinical problem in thoracic surgery. Leading professional associations have adopted a number of guidelines and recommendations for the treatment of pneumothorax, but their clinical use is often insufficient. This study was aimed at analyzing the incidence of pneumothorax, profile of patients and surgical treatment of pneumothorax at the Clinical Center Kragujevac, in a five-year period.

Material and methods

This retrospective, non-interventional study used data collected from the medical records and operative protocol of the Department of Thoracic Surgery, Clinical Centre Kragujevac in a five-year period. All data were statistically analyzed.

Results

In the observed period, 492 patients with diagnosis of pneumothorax were hospitalized. The majority of patients were treated in

2009 (140), and the fewest in 2005 (68). Four-fifths of patients were male. Primary spontaneous pneumothorax was found in 25% and traumatic pneumothorax in 50%. Most patients were aged 21-30 years (83). The number of cases of secondary spontaneous and traumatic pneumothorax increased with the age of patients and the number of cases of primary and recurrent spontaneous pneumothorax decreased with their age. Drainage as a method of treatment was prevalent in all types of pneumothorax ($p < 0.01$).

Conclusion

The results of study show similarities with other studies regarding both the incidence of certain forms of pneumothorax and the gender-age profile of patients and their treatment, taking into account the observed period and the target population.

Key words: Pneumothorax; Male; Female; Drainage; Thoracotomy; Incidence; Recurrence

Rad je primljen 26. V 2011.

Prihvaćen za štampu 22. VI 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:5-6:238-243.

University Hospital Zemun
Pulmonology Ward¹
Faculty of Medicine, Clinical Centre of Serbia
Department of Gynecology and Obstetrics²

Stručni članak
Professional article
UDK 618.1/3-006.6-08
DOI: 10.2298/MPNS1206244L

TREATMENT OF GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASE – A 10-YEAR EXPERIENCE

LEČENJE METASTATSKIH GESTACIJSKIH TROFOBLASTNIH BOLESTI – DESETOGODIŠNJE ISKUSTVO

Biljana LAZOVIĆ¹, Vera MILENKOVIĆ² and Spomenka ĐORĐEVIĆ²

Summary – A retrospective descriptive study about the presence of metastases, epidemiological characteristics and treatment of 104 patients suffering from gestational trophoblastic disease was performed in the period from 1st Jan, 2000 to 31st December, 2010. Of eleven patients who were found to have metastases (10.6%), 72.7% had pulmonary metastases, 27.3 had vaginal, and one patient had both pulmonary and brain metastases. The average age was 33.9. Antecedent molar pregnancy was recorded in 63.6% patients. Invasive mole was more frequent than choriocarcinoma (63.6%). According to the World Health Organization criteria, 7 patients (63.6%) had high risk score (the average World Health Organization score was 8.4). All patients were treated by chemotherapy, the average number of courses being 1.8. Complete remission was achieved in all patients. Treatment of metastatic disease depends on multiple factors. However, combined chemotherapy is the universally accepted treatment. If chemotherapy is individualized and applied on time, the prognosis is good, even in cases with cerebral metastases.

Key words: Gestational Trophoblastic Disease; Neoplasm Metastasis; Female; Adult; Hydatiform Mole, Invasive; Choriocarcinoma; Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols + therapeutic use

Introduction

Gestational trophoblastic diseases (GTD) are a group of neoplastic disorders originating from the trophoblastic tissue after normal or abnormal fertilization. They are classified as hydatiform mole (complete and partial), invasive mole, choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor [1]. The staging of disease is based on 1) the World Health Organization (WHO) prognostic score, 2) the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) anatomic classification and 3) clinical presentation of non-metastatic disease and metastatic one with good and poor prognosis [2]. Data on distribution of disease are obtained on the basis of physical examination, histopathological diagnosis, X-ray of the lungs, computerized tomography (CT) of the chest and brain as well as by screening the abdominal organs combined with radionuclides, intravenous urography, echosonography or CT scanning. The absence of metastases is a good prognostic factor. At the onset of disease, gestational trophoblastic diseases first invade the myometrium, vagina and lungs, while metastases to the brain and other organs develop in the subsequent course of disease [3, 4].

Upon the introduction of chemotherapy in 1956 [5], GTBs have become best treated gynecological malignancy, and the development of sensitive tests for β -human chorionic gonadotropin (β -hCG) and tumor marker detection enabled better monitoring of GTD during therapy and remission as well. The objective of our paper was to identify the frequency of GTD metastases, success of their treatment and epidemiological characteristics of patients.

Material and Methods

A retrospective descriptive study included all female patients treated for GTD at the Department of Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Serbia, in the period from January 1st, 2000 to December 31st, 2010. All medical histories were reviewed, with particular highlight on metastases, mode of their treatment, type of therapy and epidemiological profile of the patients.

Results

A total of 104 patients were treated for GTD in that 10-year period. Metastases were present in 11 patients (10.6%). They were detected by echosonography and radiography, and if required, by CT scanning. The most common sites of metastases were to lungs (72.2%), and vagina (27.3%), while one patient manifested lung and brain metastases. The average age of patients was 33.9 years. They all had the history of at least one delivery, the mean number being 1.3, and molar pregnancy preceded in 63.6% of patients. The average number of miscarriages was 1.4; 7 patients had no history of miscarriage, and 2 had several miscarriages (7, i.e. 5). The place of residence of the majority of them (81.2%) was out of Belgrade territory.

The finding of invasive mole was more frequent than choriocarcinoma (63.6%). The basic characteristics of patients are presented in **Table 1**. A combined staging/scoring system, known as FIGO/WHO system, is used for classification of gestational trophoblastic neoplasia. The staging system is based on the anatomic criteria classifying these diseases into four stages (FIGO I-IV) [5,6]. Each stage is further

Abbreviations

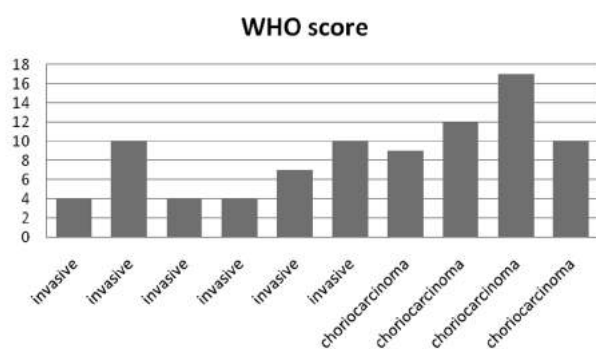
GTD	– gestational trophoblastic disease
WHO	– World Health Organization
FIGO	– International Federation of Gynecology and Obstetrics
CT	– computerized tomography
β -hCG	– β -human chorionic gonadotropin (β -hCG)

Table 1. Pathohistological diagnosis and treatment**Tabela 1.** Patohistološke dijagnoze i lečenje

PH diagnosis <i>PH dijagnoza</i>	Age <i>Starost</i>	Antecedent pregnancy <i>Prethodna trudnoća</i>	Site of metastasis <i>Mesto metastaze</i>	Treatment <i>Lečenje</i>	No. of chemotherapy courses <i>Broj kura hemioterapije</i>	WHO score <i>WHO skor</i>
1. Invasive mole/ <i>Invazivna mola</i>	39	Term pregnancy/ <i>Terminska</i>	Lung/ <i>Pluća</i>	MTX, MAC	1	4
2. Invasive mole/ <i>Invazivna mola</i>	31	Molar/ <i>Molarna</i>	Lung/ <i>Pluća</i>	MTX, MAC	2	10
3. Invasive mole/ <i>Invazivna mola</i>	33	Molar/ <i>Molarna</i>	Lung/ <i>Pluća</i>	EMACO/VBP	3	4
4. Invasive mole/ <i>Invazivna mola</i>	36	Molar/ <i>Molarna</i>	Lung/ <i>Pluća</i>	MAC	1	4
5. Invasive mole/ <i>Invazivna mola</i>	25	Term pregnancy/ <i>Terminska</i>	Vagina/ <i>Vagina</i>	MAC	1	7
6. Invasive mole/ <i>Invazivna mola</i>	49	Molar/ <i>Molarna</i>	Vagina/ <i>Vagina</i>	MAC	2	8
7. Invasive mole/ <i>Invazivna mola</i>	30	Molar/ <i>Molarna</i>	Vagina/ <i>Vagina</i>	EMACO, MAC	1	10
8. Choriocarcinoma/ <i>Horiokarcinom</i>	48	Molar/ <i>Molarna</i>	Lung/ <i>Pluća</i>	MTX, MAC	3	9
9. Choriocarcinoma/ <i>Horiokarcinom</i>	29	Molar/ <i>Molarna</i>	Lung/ <i>Pluća</i>	EMACO, MAC	2	12
10. Choriocarcinoma/ <i>Horiokarcinom</i>	18	Term pregnancy/ <i>Terminski</i>	Brain, lungs/ <i>Mozak, pluća</i>	EMACO	1	17
11. Choriocarcinoma/ <i>Horiokarcinom</i>	35	Missed abortion/ <i>Spontani pobačaj</i>	Lung/ <i>Pluća</i>	EMACO	3	10

EMACO, etoposide, methotrexate, actinomycin-D, cyclophosphamide, vincristine; MAC, methotrexate, actinomycin-D, cyclophosphamide; MTX, methotrexate; VBP, vinblastine, bleomycin, cisplatin.

divided, according to the prognostic scoring system, to low- and high-risk disease. This scoring system sums up all individual scores from 0-4 for each prognostic factor (age, antecedent pregnancy, interval from the index pregnancy in months, β -hCG level before treatment, site of metastases, a number of verified metastases, previous failure of chemotherapy). A total score less than 4 classifies these patients into low-risk category, and over 4 means they are high-risk patients [7,8]. The mean WHO score was 8.4 (**Graph 1**). A low WHO score was recorded in 3 patients (WHO score \leq 4).

**Graph 1.** WHO score and pathohistological diagnosis**Grafikon 1.** WHO skor i PH dijagnoza

All patients were treated by multi-agent therapy, and remission was achieved with the average number of courses of 1.8. No lethal outcome was reported.

In addition, having achieved remission, all patients were followed according to the Protocol for monitoring of GTD patients in the following way: 1) 3 successive normal β -hCG titers taken once a week; 2) determination of β -hCG titer every two weeks

over 3 months, then once a month over 6 months, and thereupon every 2 months in the following 6 months and finally every 6 months or once a month in 12 months; 3) frequent pelvic examinations; 4) birth control pills administered in the first year after the remission; 5) check-ups at 6 months over 5 years

and once a year after 5 years. None of the patients has been reported to have repeated molar pregnancy so far in the follow-up period.

Discussion

Trophoblastic tissue has tendency for hematogenous dissemination and therefore, the lungs and their vascular system are the most frequent site of metastasis. No less than 85% of metastases are associated with choriocarcinoma [9-12]. In our sample, all choriocarcinomas metastasized to lungs. Lung metastases generally have good prognosis, with mortality rate of 8% [10,13]. They subside quickly upon chemotherapy, radiotherapy or surgery. Other sites of metastases are the central nervous system, uterus, vagina, liver and spleen [10].

Multiple metastases produce mortality rate of 21% and prognostic score depends on the presence of extrapulmonary (particularly to brain) metastasis and whether the metastasis has been preceded by term pregnancy or miscarriage. Brain metastases are associated with high risk of mortality. The majority of these patients die from cerebral hemorrhage, resulting most probably from necrosis of metastatic foci after chemotherapy [4,9]. In our sample, one patient had primary choriocarcinoma that metastasized to lungs and brain, which was verified by subsequent craniotomy. The patient responded very well to one-course polychemotherapy, with previous surgical extirpation of the metastatic brain tumor.

It has been established that the mortality is higher if pulmonary metastases are developed after term and ectopic pregnancy and mole-unrelated miscarriage [11]. This is associated with the time interval between antecedent pregnancy and metastases development. If the origin of antecedent pregnancy is not molar, mor-

tality is higher because the diagnosis is usually made later than it should be and the treatment is, subsequently, delayed [10,12]. In our sample, 20% of patients had term pregnancy, and one patient had a miscarriage, but the good outcome of treatment was achieved in all cases, owing to early detection and application of good chemotherapeutic protocol.

Conclusion

Treatment of metastases in gestational trophoblastic diseases depends upon several factors. Combined chemotherapy is a generally accepted mode of treatment. When the initial therapy is individualized, the disease can be cured even in severe cases, and metastatic potential is originally minimized.

References

1. Milenković V, Lazović B. Gestational trophoblastic disease: literature review. *Med Pregl*. 2011;64(3-4):188-93.
2. Hancock BW. Staging and classification of gestational trophoblastic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(6):869-83.
3. Jeremic K, Gojnic M, Milenkovic V, Boskovic V, Berisavac M, Zecevic N. Placental site trophoblastic tumor: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2006;27(1):98-104.
4. Newlands ES. The management of recurrent and drug resistant gestational trophoblastic neoplasia (GTN). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:905-23.
5. Morgan JM, Lurain JR. Gestational trophoblastic neoplasia: an update. *Curr Oncol Rep*. 2008;10(6):497-50.
6. FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;77(3):285-7.
7. Lurain JR, Singh DK, Schink JC. Management of metastatic high-risk gestational trophoblastic neoplasia: FIGO stages II-IV: risk factor score \geq 7. *J Reprod Med*. 2010;55(5-6):199-207.
8. Wang KL, Yang YC, Wang TY, Cheng-Yen Lai J, Chen TC, Chang CL. Treatment of gestational trophoblastic neoplasia according to the FIGO 2000 staging and scoring system: a 20 years' experience. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(2):204-8.
9. Kumar N, Saxena YK, Rathi AK, et al. Host and risk factors for gestational trophoblastic disease: a hospital based analysis from India. *Med Sci Monit* 2003;9:442-7.
10. Tidi JA, Rustin GJS, Newslands ES, et al. Presentation and management of choriocarcinoma after nonmolar pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102:715-9.
11. Milenkovic V, Lazovic B. Pulmonary metastasis in patients with gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;112(2):145.
12. Jeremić K, Gojnic M, Bosković V, Argirović R, Milenković V, Jeremić J. Treatment of choriocarcinoma metastases by surgery and polychemotherapy: case report. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2006;27(2):162-4.
13. Sierra-Bergua B, Sánchez-Martel M, Cabrerizo-García JL, Sanjoaquin-Conde I. Choriocarcinoma with pulmonary and cerebral metastases. *Singapore Med J*. 2008;49(10):286-8.

Sažetak

Uvod

Gestacijske trofoblastne bolesti heterogene su grupa neoplazmi koje nastaju iz trofoblastnih ćelija placente. Najčešće mesto metastaza su pluća i vagina, dok se metastaze u mozgu i drugim organima javljaju kasnije. Odsustvo metastaza povoljan je prognostički faktor.

Materijal i metode

Urađena je retrospektivna deskriptivna studija o učestalosti metastaza u gestacijskim trofoblastnim bolestima, ishodu lečenja i nekim epidemiološkim karakteristikama 104 obolele pacijentkinje od gestacijskih trofoblastnih bolesti u periodu 1.1.2000–31.12.2010.

Cljučne reči: Gestacijska trofoblastna bolest; Metastaze; Žensko; Odrasli; Invazivna mola; Horiokarcinom; Protokoli polihemioterapije + terapijska primena

Rad je primljen 4. III 2011.

Prihvaćen za štampu 20. III 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:5-6:244-246.

Rezultati

Registrovano je 11 pacijentkinja s metastazama (10,4%) i to 72,7% plućnih, 27,3% vaginalnih, a jedna pacijentkinja je imala i plućne i metastaze u mozgu. Prosečna starost pacijentkinja bila je 33,9, a invazivna mola bila je češći nalaz od horiokarcinoma (63,6%). Molar na trudnoća prethodila je u 63,6% obolelih, dve pacijentkinje su imale terminsku trudnoću, jedna spontani pobačaj i jedna bez prethodnih trudnoća u anamnezi.

Zaključak

Zahvaljujući pravovremenom otkivanju i individualizovanom hemioterapeutskom protokolu postignut je stopostotni učinak izlečenja, s minimalnim brojem kura.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjaluci
Katedra za parodontologiju i oralnu medicinu

Stručni članak
Professional article
UDK 616.316:615.849
DOI: 10.2298/MPNS1206247P

PRIMENA LASEROTERAPIJE U LEČENJU KSEROSTOMIJE

THE EFFECTS OF LOW-LEVEL LASER THERAPY ON XEROSTOMIA (MOUTH DRYNESS)

Verica PAVLIĆ

Sažetak – Kserostomija (*xerostomia*) medicinski je termin za subjektivne smetnje zbog suvoće usta usled smanjenja ili nedostatka sekrecije pljuvačke. Iako danas postoje mnogobrojni načini lečenja kserostomije, terapijski rezultati uglavnom su nezadovoljavajući. Laseroterapija (foto-bio-stimulacija, *low-level laser therapy*) nedavno je predstavljena kao jedna od neinvazivnih metoda za sigurno i uspešno lečenje kserostomije. Sistematski je pregledana dosad objavljena literatura iz baze podataka Pubmed, korišćenjem ključnih reči: *low-level laser therapy, xerostomia, mouth dryness*. Primena laseroterapije uticala je na povećanje sekrecije pljuvačke, poboljšavajući pritom i njen antimikrobni sastav (porast nivoa sekretornog imunoglobulina A; sIgA). Pored toga, laseroterapija je uticala na ubrzanje protoka pljuvačke i na regeneraciju tkiva pljuvačnih žlezda. Sva dostupna literatura sugeriše sigurnu i uspešnu primenu laseroterapije u lečenju kserostomije. Dodatne *in vitro*, *in vivo* i kliničke studije neophodne su pak kako bi se precizno definisali parametri lasera da se dobije optimalan rezultat lečenja.

Ključne reči: Laseroterapija; Kserostomija; Sjogrenov sindroma; Ishod lečenja; Salivacija

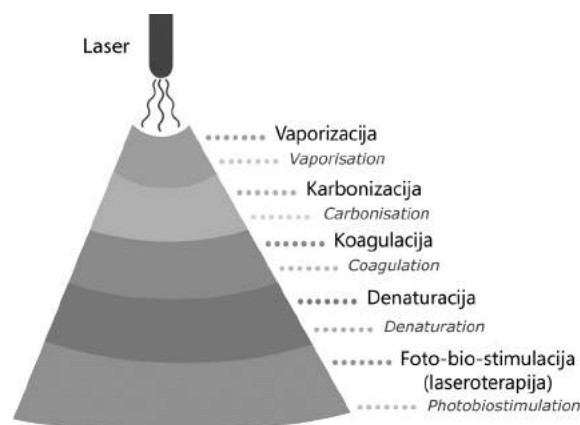
Uvod

Kserostomija (*xerostomia*) medicinski je termin za subjektivne smetnje zbog suvoće usta usled smanjenog lučenja pljuvačke – hiposalivacije (*hyposialia, oligosialia*), ili njenog potpunog nedostatka (*asialia*). Najčešće se javlja kod starije populacije, a uzroci nastanka su mnogobrojni (Tabela 1). Kao najčešće kserostomije spominju se one nastale usled Sjogrenovog sindroma, radioterapije glave i vrata ili konzumiranja nekih medikamenata [1,2]. Dobro je poznato da kserostomija remeti pacijentov kvalitet života, otežavajući govor, žvakanje i gutanje [1,2]. Pacijenti se, pored navedenog, žale i na osećaj suvoće usta i jezika, stalnu žeđ, konstantno zapaljenje grla s neprijatnim osećajem žarenja i peckanja u ustima (*stomatodynia, stomatopyrosis*), kao i na neprijatan zadah (*foetor ex ore, halitosis*). Poremećaji u količini izlučene pljuvačke, te promene u njenom sastavu (smanjena količina sekretornog imunoglobulina A; sIgA) izlažu te grupe pacijenata većem riziku obolevanja od gingivitisa, parodontopatija, zubnog karijesa, angularnog heilitisa, sijaloadenitisa, izbrazdanog jezika, kao i od nekih gljivičnih infekcija, npr. kandidijaze, posebno akutne pseudomembranozne kandidijaze. Pacijenti oboleli od kserostomije imaju i poteškoće u nošenju protetskih nadoknada [1–3].

Kod kserostomije, u terapijskim postupcima potrebno je povećati količinu pljuvačke u ustima. Dosad su se, s manjom ili većom uspešnošću, koristili stimulatori produkcije pljuvačke – sijalogogna sredstva [4,5], veštačka pljuvačka [6,7], ovlaživači usta [8], kao i ispijanje veće količine vode i žvakanje tvrde hrane i žvakaćih guma bez šećera, te u novije vreme i akupunktura [9]. Pritom se preporučivala, uz lekarsku saglasnost, zamera ili potpuno isključenje lekova čije korišćenje uzrokuje kserostomiju, zabrana pušenja i konzumiranja alkohola, te ovlaživanje vazduha u prostorijama i potencira-

nje disanja na nos [1–3]. Akcenat je stavljen na pravilno održavanje oralne higijene, koje se sastoji od redovnog korišćenja paste za zube s fluorom i redovnih kontrola kod stomatologa [1–3]. Kserostomija traje onoliko dugo koliko traje i osnovno oboljenje koje ju je i prouzrokovalo. Međutim, ukoliko se radi o kserostomiji koja je posledica radioterapije glave i vrata, ili o kserostomiji nastaloj posle hirurškog uklanjanja pljuvačnih žlezda, bez obzira na napore u terapijskim postupcima, ishod lečenja takve dugotrajne kserostomije uglavnom je nezadovoljavajući [8].

Laseroterapija (foto-bio-stimulacija, foto-bio-modulacija, *low-level laser therapy* – LLLT) jeste pozitivno stimulisanje ćelija i tkiva laserom [10]. Efekti laseroterapije mahom su fotohemijske prirode (Slika 1), ali stvarni ćelijski mehanizmi koji uslede nakon primene lasera još su uvek nedovoljno objašnjeni [11]. Zahvaljujući izvanrednim karakteristikama laseroterapije – stimulaciji ćelijske regeneracije, poboljšanju mi-



Slika 1. Efekti laserskog zračenja na tkiva
Fig 1. The effects of laser irradiation on tissues

Tabela 1. Etiologija kserostomije
Table 1. Aethiology of xerostomia

Bolesti i infekcije – Sjögrenov sindrom, hepatitis C (HCV): SIDA/HIV, dijabetes, anemije, reumatoidni artritis, sarkoidoza, amiloidoza, Alchajmerova bolest, moždani udar, stres, depresija, <i>parotitis epidemica/Diseases and infections – Sjogren's syndrome, HCV disease, AIDS/HIV, diabetes mellitus, anemia, rheumatoid arthritis, sarcoidosis, amyloidosis, Alzheimer's disease, stroke, stress, depression, mumps</i>
Korišćenje nekih lekova – antidepresivi, anksiolitici, antiepileptici, antihistaminici, dekongestivi, miorelaksansi, sedativi, diuretici, antiparkinsonici, antiemetici, antidijaroični/Certain medication use – antidepressants, antianxiety agents, antiepileptics, antihistamines, decongestants, myorelaxants, tranquilizers, diuretics, antiparkinson, antiemetics, antiarrheals
Oštećenje pljuvačnih žlezda kao posledica radioterapije glave i vrata ili hemoterapije/Damage of the salivary glands due to radiotherapy to the head and neck area or chemotherapy
Urođeni nedostatak (ageneza) pljuvačnih žlezda/Salivary gland agenesis
Hirurško uklanjanje pljuvačnih žlezda/Surgical removal of the salivary glands
Oštećenje nerava glave i vrata/Damage of the head and neck area nerves
Dehidracija - usled povišene temperature, povećanog znojenja, povraćanja, dijareje, opekotina <i>Dehydration - caused by fever, excessive sweating, vomiting, diarrhea, burns</i>
Loše navike - pušenje i žvakanje duvana, pušenje marihuane, alkoholizam, disanje na usta/Bad habits - tobacco use (both smoking and chewing), marijuana use, alcohol intake, breathing through the mouth

krocirkulacije, bakterioidnom efektu, analgeziji, te smanjenju nelagodnosti i mentalnog stresa pacijenata [10–18], ona je postala jedan od terapijskih postupaka izbora za lečenje mnogobrojnih oboljenja u stomatologiji i medicini uopšte [12,13]. Zato je i cilj ove naučne studije da prikaže upravo efekte delovanja laseroterapije na lečenje kserostomije.

Materijal i metode

Pretražena je baza podataka Pubmed i selektovani su dosad objavljeni radovi o primeni laseroterapije u lečenju kserostomije, korišćenjem ključnih reči: *low-level laser therapy – LLLT, xerostomia, mouth dryness*.

Rezultati

Dosad je urađeno mnogo naučnih studija u kojima su objavljeni ohrabrujući rezultati primene laseroterapije, kao neinvazivne metode za lečenje pacijenata obolelih od kserostomije [19–24], kako bi im se ublažili subjektivni simptomi i podigao opšti nivo kvaliteta života (**Tabela 2**).

Kod pacijenata obolelih od kserostomije, Juras i saradnici [19] preporučuju primenu laseroterapije diodnim laserom BTL2000 (685; 830 nm) za stimulaciju lučenja pljuvačke iz velikih pljuvačnih žlezda (parotidnih, submandibularnih i sublingvalnih). Pored toga, zaključili su da je laseroterapija tim laserom uticala i na promenu sastava pljuvačke, podižući nivo slgA. Do sličnih nalaza došli su Lončar i saradnici [20], predlažući primenu laseroterapije diodnim laserom Ga-As (904 nm), energije 29,5 J/cm², za stimulaciju lučenja pljuvačke i moguću sledstvenu regeneraciju tkiva velikih pljuvačnih žlezda.

Poznato je da je Sjögrenov sindrom hronično autoimuno oboljenje koje se najčešće javlja u srednjem i starijem dobu, češće kod žena nego kod muškaraca (odnos 9 : 1) [21,22]. Karakterišu ga promene na plju-

Tabela 2. Uticaj laseroterapije na lečenje kserostomije (pregled literature)

Table 2. The effects of low-level laser therapy on xerostomia (literature review)

Autor i godina publikacije <i>Author and year of publication</i>	Vrsta lasera <i>Type of laser system</i>	Rezultati naučnih studija <i>Results/Findings</i>
Juras DV. i sar. 2010. (17) <i>Juras DV. et al 2010. (17)</i>	diodni (685; 830 nm) <i>diodne, BTL2000 (685; 830 nm)</i>	Laseroterapija stimuliše lučenje pljuvačke i utiče na promenu njenog antimikrobnog sastava (povećanje nivoa slgA)/ <i>Laser therapy stimulates production of saliva with better antimicrobial characteristics (increase in slgA)</i>
Lončar B. i sar. 2010. (18) <i>Lončar B. et al. (18)</i>	Ga-As (904 nm) <i>Ga-As (904 nm)</i>	Laseroterapija stimuliše lučenje pljuvačke i regeneraciju pljuvačnih žlezda <i>Laser therapy stimulates saliva secretion and regeneration of salivary glands</i>
Simoës A. i sar. 2009. (20) <i>Simoës A. et al. 2009. (20)</i>	diodni (780 nm) <i>diodne (780 nm)</i>	Laseroterapija stimuliše lučenje pljuvačke i smanjuje bol i otok parotidne pljuvačne žlezde kod Sjögrenovog sindroma/ <i>Laser therapy stimulates saliva secretion, reduces parotid salivary gland pain and swelling in Sjogren's syndrome</i>
Simoës A. i sar. 2010. (21) <i>Simoës A. et al. 2010. (21)</i>	diodni (660 nm) <i>diodne (660 nm)</i>	Laseroterapija stimuliše lučenje pljuvačke <i>Laser therapy stimulates secretion of saliva</i>
Campos L. i sar. 2009. (22) <i>Campos L. et al. 2009. (22)</i>	diodni (660 nm) <i>diodne (660 nm)</i>	Laseroterapija stimuliše lučenje pljuvačke i smanjuje bol nastao radioterapijom glave i vrata/ <i>Laser therapy stimulates secretion of saliva and reduces pain caused by radiotherapy to the head and neck area</i>
Takeda Y. i sar. 1988. (24) <i>Takeda Y. et al. 1988. (24)</i>	Ga-As laser <i>Ga-As laser</i>	Laseroterapija podstiče ubrzanu mitozu epitelnih ćelija izvodnih kanala pljuvačnih žlezda <i>Laser therapy increases mitoses of the salivary duct epithelial cells</i>
Onizawa K. i sar. 2009. (25) <i>Onizawa K. et al. 2009. (25)</i>	Ga-Al-As <i>Ga-Al-As</i>	Laseroterapija podstiče proliferaciju ćelija Par-C10. te podstiče lučenje anti-apoptoznih proteina/ <i>Laser therapy increases Par-C10 cell proliferation and expression of anti-apoptosis proteins</i>
Simoës A. i sar. 2008. (26) <i>Simoës A. et al. 2008. (26)</i>	diodni (808 nm) <i>diodne (808 nm)</i>	Laseroterapija stimuliše dotok izlučene pljuvačke/ <i>Laser therapy stimulates salivary flow rate</i>
Simoës A. i sar. 2010. (27) <i>Simoës A. et al. 2010. (27)</i>	diodni (660 nm) <i>diodne (660 nm)</i>	Laseroterapija smanjuje nivo katalaze u submandibularnim žlezdama/ <i>Laser therapy decreases catalase activity in diabetic rats submandibular glands</i>
Plavnik LM. i sar. 2003. (28) <i>Plavnik LM. et al. 2003. (28)</i>	He-Ne <i>He-Ne</i>	Laseroterapija povećava lučenje pljuvačke submandibularnih žlezda, te utiče na sintezu proteina pljuvačke/ <i>Laser therapy changes protein synthesis and secretion of submandibular glands</i>
Simoës A. i sar. 2009. (29) <i>Simoës A. et al. 2009. (29)</i>	diodni (660 nm) <i>diodne (660 nm)</i>	Laseroterapija utiče na promenu enzimske aktivnosti pljuvačke (smanjuje nivo katalaze) <i>Laser therapy changes enzymatic activity of saliva (reduces level of catalase)</i>
Simoës A. i sar. 2009. (30) <i>Simoës A. et al. 2009. (30)</i>	diodni (808 nm) <i>diodne (808 nm)</i>	Laseroterapija povećava količinu ukupnih proteina pljuvačke/ <i>Laser therapy increases total protein concentration of the saliva</i>

vačnim žlezdama što izazivaju smanjenje lučenja pljuvačke (hiposalivaciju) pa sledstveno tome i kserostomiju [21]. Kserostomija kod pacijenata sa Sjögrenovim sindromom tretirana je laseroterapijom velikih pljuvačnih žlezda, i to diodnim laserom (780 nm), energije 3,8 J/cm², čime su ublaženi simptomi kserostomije i smanjen bol i otok parotidnih pljuvačnih žlezda, te

je to znatno doprinelo poboljšanju kvaliteta života pacijenata obolelih od *Sjögrenovog* sindroma [22].

Primena laseroterapije pokazala se delotvornom i u ublažavanju simptoma kserostomije nastale kao uobičajena posledica radioterapije glave i vrata [23–25]. U kliničkim studijama, *Simões* i saradnici te *Campos* i saradnici [23,24] demonstrirali su uspešnu primenu laseroterapije diodnim (660 nm) laserom, energije 6 J/cm², u lokalnoj profilaksi. Takođe su ukazali i na značaj ponovljenih iradijacija laseroterapijom za uspešnost ishoda terapije kserostomije [23,24].

Dokazano je da primena laseroterapije utiče i na ubrzanje mitoze epitelnih ćelija izvodnih kanala pljuvačnih žlezda, jer se pospešuje njihova regeneracija [26,27]. Takođe, ima potvrda da laseroterapija utiče na stimulaciju dotoka pljuvačke [28], promenu enzimske aktivnosti pljuvačke i njenog sastava očitovanog u sniženju nivoa peroksidaze i katalaze, te povećanoj količini ukupnih proteina u pljuvački nakon laseroterapije [28–32].

Diskusija

Laseroterapija se, kao neinvazivna metoda, proučava poslednjih tridesetak godina. Dosad je ovaj terapijski postupak opisan kao superiorniji od drugih, konvencionalnih vidova terapije, te se s velikom uspešnošću primenjuje u raznim granama medicine i stomatologije [33]. Između ostalog, laseroterapija se pokazala uspešnom i kao terapijska metoda za zbrinjavanje simptoma kserostomije [19–32]. Poseban akcent stavljen je na uspešniji ishod terapijskog zbrinjavanja kserostomije posle više uzastopno ponovljenih tretmana laseroterapijom nego u pojedinačnom tretmanu [20,23,24]. Međutim, prilikom donošenja ovakvog zaključka mora se u obzir uzeti i činjenica o ograničenom broju dosad objavljenih naučnih radova na tu temu, što otežava donošenje univerzalnog zaključka o primeni laseroterapije kod kserostomije. U dosad objavljenim *in vivo* istraživanjima, autori su uglavnom upoređivali rezultate dobijene primenom laseroterapije s rezultatima kontrolnih (nezračenih, netretiranih) uzoraka [29–32], donoseći tako zaključke o uspešnosti primene laseroterapije. Naime, u kliničkim studijama uglavnom su očitavani, upoređivani i interpretirani rezultati s početka, tokom i nakon tretmana laseroterapijom [22–24]. Uglavnom se radi o studijama rađenim na malom broju pacijenata ili o prikazu slučaja [22–24]. U idealnim uslovima bilo bi, ipak, neophodno osmisliti komparativne *in vivo*, a po-

sebnou kliničke studije, koje će u isto vreme porediti efekte laseroterapije s konvencionalnim, dosad primenjenim načinima zbrinjavanja kserostomije (npr. laseroterapija *versus* sijalogogna sredstva). Na taj bi se način uporedili vidovi terapije kserostomije istovremeno, i na istim pacijentima, što bi uveliko unapredilo ranije naveden zaključak. Pregledom literature, pronađen je samo jedan takav naučni rad, koji komparira efekte Ga-As (904 nm) laseroterapije s efektima tretmana konvencionalnim hemijskim stimulatorom lučenja pljuvačke – dvopostotnom limunskom kiselinom [20]. U toj kliničkoj studiji komparirani su rezultati s početka i kraja tretmana laseroterapijom, i s početka i kraja tretmana dvopostotnom limunskom kiselinom, deset dana zaredom. Dobijeni rezultati sugerisali su ne samo veću efikasnost laseroterapije na povećanu stimulaciju sekrecije pljuvačke, u poređenju s dvopostotnom limunskom kiselinom, nego i na značaj ponovljenih iradijacija na regeneraciju pljuvačnih žlezda i opšti ishod lečenja laseroterapijom [20]. Naime, rezultati lečenja laseroterapijom pri ponovljenim tretmanima linearno su rasli [20].

Poseban problem pri donošenju definitivnog zaključka, pored navedenog, jeste i činjenica da su u citiranim studijama [19–32] korišćeni laserski sistemi različitih talasnih dužina i različitog raspona energije (3,8–29,5 J/cm²). Svaka studija rađena je i s jedinstvenom shemom apliciranja lasera (mesto apliciranja, vremenski interval iradijacije, način apliciranja – direktno/indirektno). Zato su potrebne dodatne *in vitro*, *in vivo*, a naročito dobro osmišljene i izvedene kliničke studije, s većim brojem pacijenata uključenih u istraživanje i s različitim kombinacijama apliciranih iradijacijskih parametara (energije, frekvencije, vremena trajanja iradijacije...), koji bi stvorili veću mogućnost da se donese jedinstven zaključak o optimalnom setu laserskih parametara potrebnih za postizanje najboljih rezultata u tretiranju kserostomije. Takođe bi u donošenju jedinstvenog zaključka pomogle i kliničke studije tokom dužeg perioda, te s mogućnošću analize placebo efekta laseroterapije.

Zaključak

Do danas, sva dostupna literatura sugeriše sigurnu i uspešnu primenu laseroterapije u lečenju kserostomije. Dodatne *in vitro*, *in vivo* i kliničke studije neophodne su kako bi se pak precizno definisala idealna kombinacija laserskih parametara da se dobiju optimalni rezultati u lečenju kserostomije laseroterapijom.

Literatura

1. Daniels TE. Evaluation, differential diagnosis, and treatment of xerostomia. *J Rheumatol Suppl.* 2000;61:6-10.
2. Guggenheimer J, Moore PA. Xerostomia: etiology, recognition and treatment. *J Am Dent Assoc.* 2003;134:61-9.
3. Cassolato SF, Turnbull RS. Xerostomia: clinical aspects and treatment. *Gerodontology.* 2003;20:64-77.
4. Nusair S, Rubinow A. The use of oral pilocarpine in xerostomia and Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 1999;28:360-7.
5. Miyawaki S, Nishiyama S, Matoba K. Efficacy of low-dose prednisolone maintenance for saliva production and serological abnormalities in patients with primary Sjögren's syndrome. *Intern Med.* 1999;38:938-43.
6. Levine MJ, Aguirre A, Hatton MN, Tabak LA. Artificial salivas: present and future. *J Dent Res.* 1987;66:693-8.
7. Andersson G, Johansson G, Attstrom R, Edwardsson S, Glantz PO, Larsson K. Comparison of the effect of the linseed extract Sallinum and a methyl cellulose preparation on the symptoms of dry mouth. *Gerodontology.* 1995;12:12-7.

8. Rhodus NL, Bereuter J. Clinical evaluation of a commercially available oral moisturizer in relieving signs and symptoms of xerostomia in postirradiation head and neck cancer patients and patients with Sjögren's syndrome. *J Otolaryngol.* 2000;29:28-34.
9. Simcock R, Jenkins V. Acupuncture and xerostomia. *Acupunct Med.* 2010;28:167-8.
10. Aoki A, Aleksic V, Ishikawa I, Izumi Y. Biologic effects of low-level Er:YAG laser. *J Jap Soc Laser Surg Med.* 2011;32:64-70.
11. Pavlič V. Mehanizam dejstva nisko-energetske Er:YAG laserske iradijacije na proliferaciju osteoblasta. *Scripta Med* 2010;41: 97-9.
12. Pavlic V. Foto-bio-modulacijski efekti Er:YAG laserske iradijacije na osteoblaste. *Stomatolog.* 2010;16:30-2.
13. Matic M, Lazetic B, Poljacki M, Duran V, Ivkov-Simic M. Low level laser irradiation and its effect on repair processes in the skin. *Med Pregl.* 2003;56:137-41.
14. Kreisler M, Christoffers AB, Willershausen B, d'Hoedt B. Effect of low-level GaAlAs laser irradiation on the proliferation rate of human periodontal ligament fibroblasts: an in vitro study. *J Clin Periodontol.* 2003;30:353-8.
15. Aleksic V, Aoki A, Iwasaki K, Takasaki AA, Wang CY, Abiko Y, et al. Low-level Er:YAG laser irradiation enhances osteoblast proliferation through activation of MAPK/ERK. *Lasers Med Sci.* 2010;25:559-69.
16. Kreisler MB, Haj HA, Noroozi N, Willershausen B. Efficacy of low-level laser therapy in reducing post-operative pain after endodontic surgery: a randomized double blind clinical study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004;33:38-41.
17. Takac S, Stojanovic S. Diagnostic and biostimulating lasers. *Med Pregl.* 1998;51:245-9.
18. Ando Y, Aoki A, Watanabe H, Ishikawa I. Bactericidal effect of erbium YAG laser on periodontopathic bacteria. *Lasers Surg Med.* 1996;19:190-200.
19. Juras DV, Lukac J, Cekic-Arambasin A, Vidovic A, Canjuga I, Sikora M, et al. Effects of low-level laser treatment on mouth dryness. *Coll Antropol.* 2010;34:1039-43.
20. Loncar B, Mravak Stipetic M, Baricevic M, Risovic D. The effect of low-level laser therapy on salivary glands in patients with xerostomia. *Photomed Laser Surg.* 2010;25:171-5.
21. Al-Hashimi I. The management of Sjögren's syndrome in dental practice. *J Am Dent Assoc.* 2001;132:1409-17.
22. Simões A, Platero MD, Campos L, Aranha AC, Eduardo Cde P, Nicolau J. Laser as a therapy for dry mouth symptoms in a patient with Sjögren's syndrome: a case report. *Spec Care Dentist.* 2009;29:134-7.
23. Simões A, de Campos L, de Souza DN, de Matos JA, Freitas PM, Nicolau J. Laser phototherapy as topical prophylaxis against radiation-induced xerostomia. *Photomed Laser Surg.* 2010;28:357-63.
24. Campos L, Simões A, Sá PH, Eduardo C de P. Improvement in quality of life of an oncological patient by laser phototherapy. *Photomed Laser Surg.* 2009;27:371-4.
25. de Castro G Jr, Guindalini RS. Supportive care in head and neck oncology. *Curr Opin Oncol.* 2010;22:221-5.
26. Takeda Y. Irradiation effect of low-energy laser on rat submandibular salivary gland. *J Oral Pathol.* 1988;17:91-4.
27. Onizawa K, Muramatsu T, Matsuki M, Ohta K, Matsuzaka K, Oda Y, et al. Low-level (gallium-aluminium-arsenide) laser irradiation of Par-C10 cells and acinar cells of rat parotid gland. *Lasers Med Sci.* 2009;24:155-61.
28. Simões A, Nicolau J, de Souza DN, Ferreira LS, de Paula Eduardo C, Apel C, et al. Effect of defocused infrared diode laser on salivary flow rate and some salivary parameters of rats. *Clin Oral Invest.* 2008;12:25-30.
29. Simões A, Nogueira FN, Eduardo CD, Nicolau J. Diode laser decreases the activity of catalase of submandibular glands of diabetic rats. *Photomed Laser Surg.* 2010;28:91-5.
30. Plavnik LM, de Crosa ME, Malberti AI. Effect of low-power radiation (helium/neon) upon submandibular glands. *J Clin Laser Med Surg.* 2003;21:219-25.
31. Simões A, Ganzerla E, Yamaguti PM, de Paula Eduardo C, Nicolau J. Effect of diode laser on enzymatic activity of parotid glands of diabetic rats. *Lasers Med Sci.* 2009;24:591-6.
32. Simões A, Siqueira WL, Lamers ML, Santos MF, Eduardo Cde P, Nicolau J. Laser phototherapy effect on protein metabolism parameters of rat salivary glands. *Lasers Med Sci.* 2009;24:202-8.
33. Sun G, Tunér J. Low-level laser therapy in dentistry. *Dent Clin North Am.* 2004;48:1061-76.

Summary

Introduction

Xerostomia is a subjective complaint of mouth/oral dryness, caused by a reduction in normal salivary secretion due to different causes. Even though there are many available treatment modalities to enhance salivary flow, the therapy often remains unsatisfactory. The low-level laser therapy (low-level laser irradiation, photo-bio-modulation) has been extensively used as a new, non-invasive approach and advantageous tool for reduction of xerostomia. Therefore, the aim of this study is to give a systematic overview on the effects of low-level laser therapy on xerostomia.

Material and Methods

A systematic review of published articles in PubMed database was carried out using keywords: "low-level laser therapy", "xerostomia", "mouth dryness".

Key words: Laser Therapy, Low-Level; Xerostomia; Sjogren's Syndrome; Treatment Outcome; Salivation

Rad je primljen 10. II 2011.

Prihvaćen za štampu 20. VII 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:5-6:247-250.

Results

In all published articles, which were considered adequate for this overview, positive effects of low-level laser therapy were reported. Low-level laser therapy could significantly enhance salivary secretion and improve antimicrobial characteristics of secreted saliva (increased level of secretory immunoglobulin A; sIgA). Furthermore, low-level laser therapy could improve salivary flow and regeneration of salivary duct epithelial cells.

Conclusion

The current literature suggests that low-level laser therapy can be safely and effectively used as an advanced treatment modality for reduction of xerostomia. Further in vivo, in vitro and clinical studies using different irradiation parameters are suggested to determine the best laser parameters to be used.

PRIKAZI SLUČAJEVA

CASE REPORTS

Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad
Center for Pathology and Histology¹

Department of Abdominal, Endocrine and Transplantation surgery²

Faculty of Medicine, Novi Sad, Department of Histology and Embryology³

Prikaz slučaja

Case report

UDK 616.33/34-006.03-091.8

DOI: 10.2298/MPNS1206251D

LIPOMAS OF THE GASTROINTESTINAL SYSTEM

LIPOMI GASTROINTESTINALNOG SISTEMA

Matilda ĐOLAI^{1,3}, Bojana ANDREJIĆ³ and Dejan IVANOV²

Summary – Lipomas are rare benign tumors in the gastrointestinal system. Within the gastrointestinal system, 65% of the lipomas are located in the colon (sigmoid part of the colon or rectum) and rarely in the stomach and esophagus. The paper presents two gastrointestinal lipomas. First is the case of lipoma of the sigmoid colon and the other one is gastric lipoma. In both cases the material was sent for histopathological analysis due to suspicion of malignancy of the lesions. In both cases, the histopathologic analysis showed tumor made of mature adipocytes, localized in the submucosa both of the stomach and intestine. Hypercellularity and/or atypia of the cell was found in neither case. Lipomas are shown because of its atypical localization and clinically suspicious malignancy in the stomach and sigmoid colon. These cases show that the applied methods of preoperative diagnosis of tumors in the gastrointestinal system are not sufficient to determine the origin and biological behavior of tumors. Histopathological diagnosis provides a correct insight into the nature of tumors and determine the course of treatment. This paper presents a rare localization of lipomas in the gastrointestinal system. The preoperative diagnosis of lesions in the gastrointestinal system may not be sufficient to determine the origin and biological behavior of the lesions, hence the histopathological diagnosis gives an accurate insight into the nature of the change, preventing the possibility of further aggressive therapy.

Key words: Lipoma; Colon, Sigmoid + physiopathology; Stomach + physiopathology; Diagnosis, Differential; Diagnosis

Introduction

A lipoma is a benign tumor composed of adipose tissue. In the gastrointestinal tract (GIT) lipomas are rare, slow-growing benign tumors [1], which are most common in older women [2].

According to a large autopsy series, the incidence of lipoma of GIT is 0.3-0.5% [3], which makes them the second most common benign tumor in this region (right behind adenoma).

There were some described cases of lipoma on unusual locations – in the liver [4], various parts of the gastrointestinal system from the oral cavity to the anal region [5], as well as a case of a lipoma located at the antrum prolapsed into duodenum, causing duodenal ulcer [6]. Regardless of the region of GIT, most lipomas are located in submucosa [1,3].

Small GIT lipomas are mostly asymptomatic and are discovered accidentally. The clinical symptoms are related to tumor dimensions. The average dimensions of symptomatic and asymptomatic tumors are 3.5cm and 1.8cm, respectively. It is thought that a lipoma bigger than 2cm causes symptoms [3,7] like abdominal pain, gastric pain, obstruction, bleeding, and constipation [5,8,9]. Histologically, regardless of the location, a lipoma has a unique typical construction: encapsulated tumor tissue composed of the mature adipose tissue. Atypia of adipocytes manifested by nuclear hyperchromasia, increased number of mitosis as well as by cellularity, is rarely present and it is called atypical lipoma. If, in addition to adipocytes, there are other tissue com-

ponents present in the tumor tissues, histological varieties such as angiolipoma or fibrolipoma, etc. are likely to be diagnosed [1]. Malignant alteration of a lipoma is very rare [10].

The colon is the most common location of GIT lipomas (65%), followed by the small intestine (20-25%) and, extremely rarely, the stomach and esophagus [11,12]. In the colon, they are usually in the ascending colon, but they can also be found in the cecum, transverse colon, descending colon and, rarely, in the sigmoid colon and rectum [3,5].

A lipoma constitutes between 2 and 3% of all benign stomach tumors, and is usually localized in the antrum. The presence of lipoma in the pylorus and cardia has not been described [13].

A low incidence of lipoma is usually the reason for its exclusion from differential diagnosis of submucosal masses in upper parts of the gastrointestinal tract. Clinically, the first suspicion is a malignant process or benign tumor [13].

In the literature, there are cases of synchronous appearance of stomach lipoma and early stomach adenocarcinoma [10,13].

Cases

Case 1

A 64-year-old patient was referred to the Department of Abdominal, Endocrine and Transplantation Surgery, Clinical Center of Vojvodina after endoscopic examination, with a diagnosis of malignant

Abbreviations

GIT	– gastrointestinal system
HE	– hematoxylin and eosin
CT	– computed tomography
MR	– magnetic resonance

tumor of sigmoid colon. A year before this, a polyp of sigmoid colon had been discovered by colonoscopy. At the control colonoscopy, the polyp showed changes on the surface of mucosa and it gave grounds for suspicion of malignant alterations. The patient had laparoscopic resection of the polyp. The postoperative period was eventless. The material was sent for pathohistological analysis to the Center for Pathology and Histology, Clinical Centre of Vojvodina in Novi Sad.

At the 13 cm long section of the colon, 3 cm away from the proximal and 10 cm from the distal sectional edge, there was a polypoid tumor, 1.8x1x1 cm in size, attached to the surface with the wide basis, colored grey-yellow, lobular at the intersection. The remaining part of the section had appropriate characteristics. The samples of the tumor tissue with surrounding mucosa and tissue were taken, processed by routine pathohistological technique and 5 micrometers (μm) thick permanent paraffin cuts were stained by hematoxylin and eosin method (HE). The microscopic examination revealed a partly unchanged structure of colon, while in a part of the wall there was a tumor tissue located in submucosa. Tumor tissue was surrounded by distinct connective tissue capsule and it consisted of mature fat cells without atypia (a histological presentation of a typical lipoma) (**Figure 1**). Tumor tissue raised mucosa and submucosa so the whole structure looked like a polyp. Polypoid change was covered by colon mucosa, which had normal structure and alignment of the crypts. Superficial epithelium and epithelium of the crypts had a mildly hyperplastic appearance.

Case 2

Having undergone preoperative diagnostic procedures, a 59-year-old male patient was admitted to the Department of Abdominal, Endocrine and Transplantation Surgery, Clinical Center of Vojvodina, where surgical removal of stomach tumor was indicated

On partial gastric resection a part of the stomach wall was removed (8x4x3cm in size) and 2cm away from the resection margin, there was an oval, clearly limited, smooth, grey-yellow node, 5.5x2.5x2.5cm in size. Macroscopically, the node had a lobular, mature, fat tissue appearance, and gave the impression that the node did not infiltrate the wall of the stomach. The sections of the node and the surrounding tissue were processed by routine pathohistological procedures, cut in 5 μm thick sections and dyed by the hematoxylin and eosin method (HE). In the examined tissue, there were sections of stomach wall from the region of pylorus without any signs of glandular atrophy. Lamina propria of the stomach mucosa was infiltrated by dense, inflammatory infiltrate. In the stomach submucosa, there was a clearly limited tumor tissue surrounded by a thin connective tissue capsule and consisting of mature

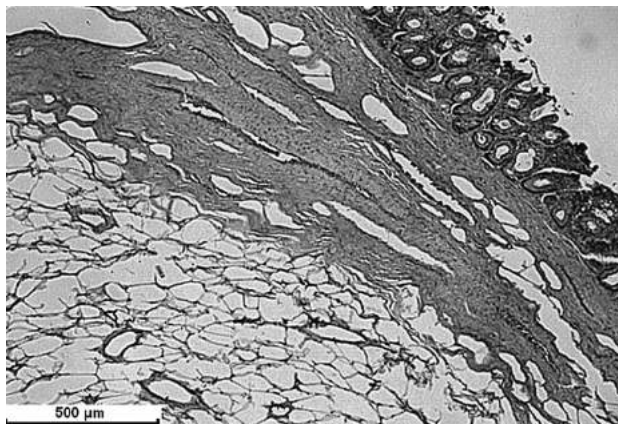


Fig. 1. Microphotography of the lipoma of the large intestine (HE, x50)

Slika 1. Mikrofotografija lipoma debelog creva

fat cells in a diffuse arrangement. The tumor tissue partially compressed the smooth musculature under the tumor, but the infiltration of musculature was not noticed (**Figure 2**).

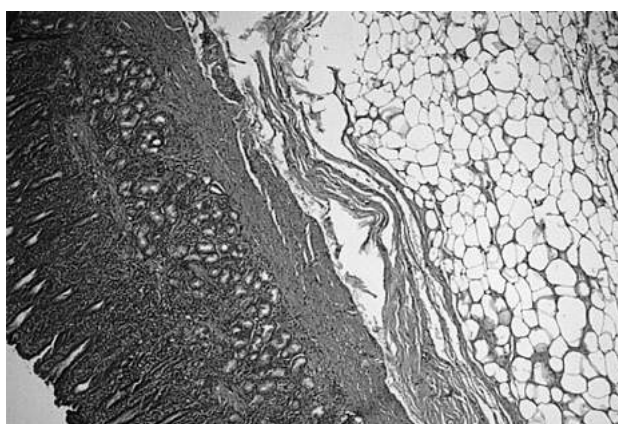


Fig 1. Microphotography of the lipoma of the stomach (HE, x50)

Slika 1. Mikrofotografija lipoma želuca

Discussion

The preoperative diagnosis of GIT lipoma is not simple and often presents problem in differential diagnosis. Extra-mucosal tumors, including lipomas, are noticed in X-rays with barium contrast as a filling defect, but the type of lesion cannot be determined. There is a similar problem during endoscopic procedures. Computerized tomography (CT) is a highly specialized method in diagnosing lipoma and it is recommended for diagnosis of symptomatic lipoma and lipoma bigger than 2cm [6,9,13]. Still, CT is frequently not a part of standard diagnostic process, so the most reliable and definite diagnosis is made by pathohistological analysis [13]. In our case, the stomach lipoma was localized in the antrum, which is, according to the literature, the most commonly affected part (75% of cases) [10,13]. The

lipomas in this region frequently cause dyspepsia, bleeding, vomiting, and pain.

In the second case, the patient stated symptoms that are frequent and common in colon lipoma. Clinically in the first place, there was a suspicion of a malignant epithelial tumor based on the great duration of the process, hyperplastic changes of intestinal mucosa, localization and colonoscopy findings. Using definitive pathohistological diagnosis, the nature of the tumor and the type of changes in the intestine mucosa were determined. Polypoid appearance of the tumor matches the statements in the literature [8]. Bearing in mind that most commonly they develop in submucosa, right above the muscle layers of the organ walls, contractions of musculature press the lipoma towards lumen, shaping it like an intraluminal sessile polyp [8]. Intraluminal localization or clear limitations of lipoma or other tumors enable tumors to be removed by endoscopic resection [14–16].

In the literature, there are examples of repeated colonoscopies with pathohistologic findings, which underpin benign changes, inflammation and/or normal appearance of mucosa and yet, they were followed by surgical removal of the polyp due to clinical suspicion of malignity [7]. Colonoscopy reveals a lipoma surface covered most commonly by smooth and maintained mucosa, but if the mucosa is ulcerated, or followed by mild hyperplasia of superficial epithelium or crypt epithelium – as it happened in our case - it creates an image of malignant alteration [6,7,13].

The age of patients and the size of their tumors in both cases are in line with the literature, which states

that a lipoma bigger than 2 cm is symptomatic and most common in persons aged 40-60 [6,7,13].

During pathohistological analysis, lipoma should be differentiated from lipomatosis. Lipomatosis means the presence of multiplied fat tissue in the wall of digestive tube, without capsule formation, so the change is unclearly limited from other wall structures. Lipomatosis is most frequent in the cecum, which is the most common localization of lipomas [1]. In our case, a lipoma was found in the sigmoid colon, which is according to the literature a rare location. In the given cases, tumor tissues were clearly limited and encapsulated, which removes the doubt of multiplying and hypertrophy of fat tissue.

Conclusion

Preoperational diagnosis of polypoid changes in gastrointestinal system is frequently not enough for the determination of origin and biological behavior of the change. X-ray and computed tomography scans of the abdomen and endoscopic findings often fail to give the precise diagnosis of these conditions, which is why pathohistologic diagnosis provides the most accurate insight into the nature of the change and methods that will affect the choice of therapy. Even though the gastrointestinal lipomas are rare, these cases prove that larger bowel resection should not be performed urgently and without previous pathohistological confirmation of malignancy.

References

1. Rubin R, Strayer DS, eds. Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams; 2008. p. 1343.
2. Gohar A, Salam MD. Lipoma excision. *Am Fam Physician* 2002;65:901-5.
3. Manchikalapati P, Levey J. Suspected asymptomatic large colon lipoma: biopsy? *Pract Gastroenterol*. 2008;32(3):35-40.
4. Young S. A case of lipoma of the liver. *J Pathol* 1951;63:336-7.
5. Marra B. Intestinal occlusion due to a colonic lipoma: apropos 2 cases. *Minerva Chir* 1993;48:1035-9.
6. Yamane T, Uchiyama K, Furuya T, Iuruya T, Omura N, Nakano M, et al. A case of lipoma of the stomach prolapsing into the duodenal bulb and causing a duodenal ulcer. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2009;106:1643-9.
7. Martin P, Sklow B, Adler DG. Large colonic lipoma mimicking colon cancer and causing colonic intussusception. *Dig Dis Sci* 2008;53:2826-7.
8. Mnif L, Amouri A, Masmoudi MA, Mezghanni A, Gouiaa N, Boudawara T, et al. Giant lipoma of the transverse colon: a case report and review of the literature. *Tunis Med* 2009;87:398-402.
9. Park TU, Oh JH, Lee SJ, Kim SE. Diffuse abdominal pain caused by small bowel lipoma. *The Internet Journal of Emergency and Intensive Care Medicine*. [serial on the Internet]. 2008 [cited 2011 June 22];11(2):[about 3p.]. Available from: http://www.ispub.com/journal/the_internet_journal_of_emergency_and_intensive_care_medicine/
10. Ono S, Fujishiro M, Goto O, Kodashima S, Omata M. Endoscopic resection of cardia cancer and lipoma with endoscopic submucosal dissection. *Dig Liver Dis* 2009;41:237.
11. Aminian A, Noaparast M, Mirsharifi R, Bodaghabadi M, Mardany O, Ali FA, et al. Ileal intussusception secondary to both lipoma and angiolipoma: a case report. *Cases J* 2009;2:7099.
12. Nebbia JF, Cucchi JM, Novellas S, Bertrand S, Chevallerier P, Bruneton JN. Lipomas of the right colon: report on six cases. *Clin Imaging* 2007;31:390-3.
13. Zak Y, Biagini B, Moore H, Desantis M, Bimal C. Submucosal resection of giant gastric lipoma. *J Surg Oncol* 2006;94:63-7.
14. Ivanov D, Toyonaga T. The first case of endoscopic submucosal dissection of cecal adenoma in Serbia. *Med Pregl*. 2009; 62(1-2):27-30.
15. Jovanović J, Pavlović A, Popović D, Pavlović M. Endoscopically removed giant submucosal lipoma. *Vojnosanit Pregl* 2007;64(6):417-20.
16. Mirković N, Ivanov D, Cvijanović R, Gvozdrenović LJ, Korica M, Pauković D. Laparoskopiska resekcija rektosigme kod visokorizičnih pacijenata: prikaz slučaja. *Med Danas* 2011;10(4-6):128-33.

Sažetak

Uvod

Lipomi su retki, benigni tumori gastrointestinalnog sistema. Unutar gastrointestinalnog sistema, 65% lipoma nalazi se u debelom crevu (retko u sigmoidnom delu kolona ili rektumu), dok su u želucu i jednjaku izuzetno retki.

Prikaz slučaja

U radu su prikazana dva lipoma gastrointestinalnog trakta. Prvi slučaj je prikaz pacijenta s lipomom sigmoidnog dela debelog creva, a drugi pacijenta s lipomom želuca. U oba slučaja materijal je poslat na patohistološku analizu pod pretpostavkom da postoji maligni tumor u navedenim organima. Na osnovu patohistološke analize oba slučaja, nađeno je inkapsulisano tumorsko tkivo sagrađeno od ćelija zrelog masnog tkiva, lokalizovano u submukozi i u crevu i u želucu. Ni u jednom slučaju nije nađena hipercelularnost ili atipija ćelija. Na te slučajeve skrenuta je pa-

Ključne reči: Lipom; Sigmoidni kolon + patofiziologija; Želudac + patofiziologija; Diferencijalna dijagnoza; Dijagnoza

Rad je primljen 27. VI 2011.

Prihvaćen za štampu 2. VIII 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:5-6:251-254.

žnja zbog atipične lokalizacije i uputnih dijagnoza, to jest zbog kliničke sumnje na maligni proces u želucu i sigmoidnom delu debelog creva.

Diskusija

Prikazani slučajevi pokazuju da primenjene preoperativne dijagnostičke metode tumorskih promena u gastrointestinalnom sistemu nisu dovoljne da bi se odredilo poreklo i biološko ponašanje tumora. Histopatološka dijagnoza daje tačan uvid u prirodu promena i na taj način određuje dalji tok lečenja. U radu su prikazani lipomi s retkom lokalizacijom unutar gastrointestinalnog sistema. Navedeni tumorski procesi predstavljali su preoperativni diferencijalno-dijagnostički problem zbog sumnje na postojanje malignog tumora. Nakon postoperativne patohistološke dijagnostike, utvrđena je priroda i biološko ponašanje tumorskog tkiva – lipoma s netipičnom lokalizacijom.

Vojnomedicinska akademija, Beograd
Klinika za vaskularnu hirurgiju¹
Institut za radiologiju²

Prikaz slučaja
Case report
UDK 616.136-007.64-08
DOI: 10.2298/MPNS1206255S

EMBOlizacija donje mezenterične arterije – Prevencija endoleaka tipa II

INTRATHROMBUS EMBOLIZATION OF GIANT MESENTERIC INFERIOR ARTERY TO PREVENT TYPE II ENDOLEAK

Momir ŠARAC¹, Ivan MARJANOVIĆ¹, Uroš ZORANOVIĆ¹, Miodrag JEVTIĆ¹,
Sidor MIŠOVIĆ¹ i Siniša RUSOVIĆ²

Sažetak – Endoleak tip II definiše se kao perzistentan protok u aneurizmatiku vreću nakon endovaskularne rekonstrukcije aneurizme abdominalne aorte retrogradnim protokom iz arterijskih grana same aneurizme (lumbalne arterije, donja mezenterična arterija, srednja sakralna arterija). Endoleak može rezultirati uvećanjem aneurizmatike vreće i potencijalno njenom rupturom. Pacijent star 75 godina primljen je na Kliniku za vaskularnu hirurgiju radi operativnog lečenja aneurizme abdominalne aorte. Na učinjenoj multislajsoj kompjuterizovanoj tomografskoj aortografiji, kod pacijenta je dijagnostikovana infrarenalna aneurizma abdominalne aorte najvećeg prečnika 71 mm, kao i aneurizmatiski proširen proksimalni deo desne zajedničke ilijačne arterije prečnika 32 mm. Zbog komorbidne srčane i plućne bolesti zbog kojih je pacijent, po skali *American Society of Anesthesiologists* svrstan u IV grupu rizika, postavljena je indikacija za endovaskularnu rekonstrukciju. Morfološke karakteristike aneurizme koje su videne na multislajsoj kompjuterskoj aortografiji (vrat dužine 15 mm, prečnik vrata 22 mm, angulacija manja od 60 stepeni, prohodnost ilijačnih i femoralnih arterija), odgovarale su standardima za izvođenje endovaskularne procedure s *Excluder* stent-graftom. Na multislajsoj angiografiji uočena je i prohodna donja mezenterična arterija koja polazi iz aneurizme, prečnika oko 7 mm na ishodištu, koja bi mogla dati bitan endoleak tip II kao komplikaciju endovaskularne rekonstrukcije aneurizme abdominalne aorte. U opštoj endotrahealnoj anesteziji, pre implantacije *Excluder* stent-grafta, desnim transfemoralnim pristupom učinjena je embolizacija donje mezenterične arterije, s dva koila *Helix MTI* (Bard) 4 mm, i to u samom toku kroz trombu aneurizme. Nakon toga, u istom činu, učinjena je endovaskularna rekonstrukcija aneurizme s *Excluder* stent-graftom. Na kontrolnim multislajsnim aortografijama nađena je uredna pozicija grafta, bez endoleaka, s urednim vaskularnim statusom debelog creva.

Ključne reči: Embolizacija, terapijska; Arterija mezenterika inferior; Endoleak; Aneurizma abdominalne aorte + komplikacije; Endovaskularne procedure; Multislajsna kompjuterska tomografija; Aortografija

Uvod

Endovaskularna rekonstrukcija aneurizme abdominalne aorte (EVAR) u odnosu na klasičnu, otvorenu rekonstrukciju predstavlja minimalno invazivnu i traumatsku hiruršku proceduru po pacijenta [1]. Osnovna karakteristika EVAR je da se ekskluzijom aneurizme iz cirkulacije, to jest rekonstrukcijom aneurizme abdominalne aorte (AAA) stent-graftom obustavi pritisak na aneurizmu, zaustavi njen rast i tako spreči moguća ruptura. I pored svakodnevnog tehničko-tehnološkog napretka u proizvodnji sve savremenijih stent-graftova, najvažnija specifična komplikacija procedure i dalje je endoleak.

Endoleak se definiše kao perzistentan protok u aneurizmatiku vreću nakon EVAR i postoperativno se javlja kod 10–20% operisanih pacijenata [2]. U **Tabeli 1** predstavljena su četiri osnovna tipa endoleaka i tip V, koji je opisan kao endotenzija [3].

Endoleak koji se javlja u prvih 30 postoperativnih dana primarni je endoleak, a ako se pojavi posle 30. dana, onda je sekundarni endoleak [4,5].

Pravilna strategija pri odabiru stent-grafta, u smislu određivanja adekvatnih mera AAA na osnovu njenih morfoloških karakteristika, kao i tehničko-tehnološki napredak u proizvodnji stent-grafta (kvalitetniji materijali graftova i stentova i njihova konstrukcija) uticali su

na to da su endoleak tip I, tip III i tip IV svedeni na minimum. Osnovni problem kao komplikacija endovaskularne rekonstrukcije AAA i dalje je endoleak tip II, to jest perzistentni retrogradni protok u aneurizmatiku vreću iz grana same aorte (lumbalne arterije, donja mezenterična arterija), koji postoperativno može izazvati uvećanje aneurizme s mogućom rupturom.

Prikaz slučaja

Pacijent star 75 godina primljen je na Kliniku za vaskularnu hirurgiju radi operativnog lečenja AAA. Pre prijema na Kliniku, na ultrazvučnom pregledu abdominalne dijagnostikovana je infrarenalna aneurizma abdominalne aorte najvećeg poprečnog dijametara 70 mm. Na multislajsoj kompjuterizovanoj aortografiji (MSCT) kod pacijenta je dijagnostikovana infrarenalna aneurizma abdominalne aorte najvećeg prečnika 71 mm, kao i aneurizmatiski proširen proksimalni deo desne zajedničke ilijačne arterije prečnika 32 mm. Zbog komorbidne srčane i plućne bolesti (srčana dekompenzacija, ejekciona frakcija miokarda < 35%, aortna regurgitacija (AR)+, mitralna regurgitacija (MR)++), hronična opstruktivna bolest pluća) zbog kojih je pacijent, po skali Američkog udruženja anesteziologa (ASA) svrstan u IV grupu rizika, postavljena je indikacija za EVAR. Morfološke karakteristike aneurizme koje su videne na MSCT aorto-

Skraćenice

AAA	– aneurizma aorte abdominalis
AMI	– arterija mezenterika inferior
MSCT	– multislajсна kompjuterizovana tomografija
EVAR	– endovaskularna rekonstrukcija aneurizme abdominalne aorte
ASA	– American Society of Anesthesiologists

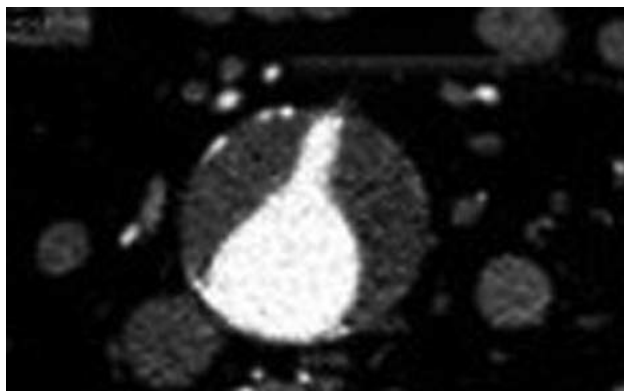
Tabela 1. Tipovi endoleaka s opisom uzroka njihovog nastanka**Table 1** Types and causes of endoleak

Tip endoleaka	Opis
Endoleak types	Describing the causes of endoleak
TIP I	Protok iz pripoja stent-grafta i aorte
Type II	Flow from ineffective seal at the ends of the endograft
A	Proksimalan/Proximal Leak
B	Distalan/Distal leak
	Retrogradan protok iz pritoka AAA
TIP II	Retrograde Flow From Tributaries AAA
Type II	Jednostavni – retrogradni protok iz jedne arterije
A	Simple-retrograde flow in one artery
B	Kompleksni – retrogradni protok iz više arterija
	Complex-retrograde flow from multiple arteries
Tip III/Type III	Strukturni defekti stent-grafta/Structural defects of stent graft
A	Defekti samog zida/Defects of the wall itself
B	Defekti na spojevima stent-grafta/Defects at joints of stent graft
C	Ostali defekti/Other defects
Tip IV/Type IV	Poroznost zida stent-grafta/Pores of the graft material
Tip V/Type V	Endotenzija/Endotension

grafiji (vrat dužine 15 mm, prečnik vrata 22 mm, bez značajne angulacije vrata niti ilijačnih krvnih sudova, prohodnost ilijačnih i femoralnih arterija), odgovarale su standardima za izvođenje EVAR procedure *Excluder* stent-graftom. Na MSCT angiografiji uočena je i prohodna donja mezenterična arterija (AMI) koja polazi iz aneurizme, prečnika oko 7 mm na ishodištu, koja bi, po podacima iz literature, mogla dati bitan endoleak tip II kao komplikaciju endovaskularne rekonstrukcije AAA. Konstatovana je i odlična kolateralna cirkulacija između gornje i donje mezenterične arterije (Riolanova arkada).

Na slikama 1 i 2 prikazana su u dva pravca, MSCT snimci aneurizme abdominalne aorte i ishodište AMI.

Zbog navedenih razloga, kao i zbog znatnog prečnika lumena AMI kod pacijenta (7 mm), odlučeno je da se, u istom činu, neposredno pre endova-

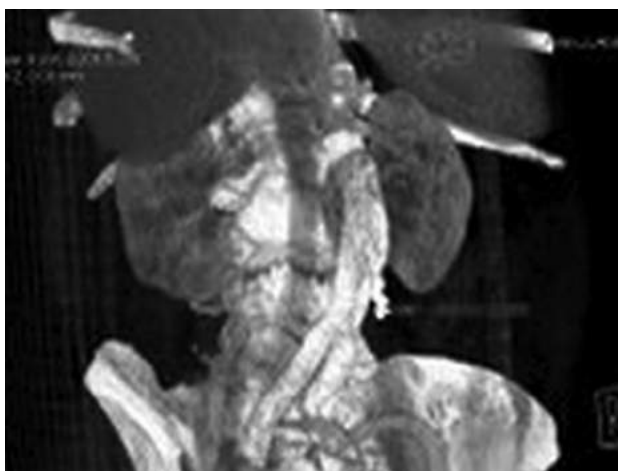


Slika 1. Aksijalni snimak AAA s donjom mezenteričnom arterijom
Fig. 1. AAA axial image with the inferior mesenteric artery



Slika 2. Uzdužni snimak AAA sa donjom mezenteričnom arterijom
Fig. 2. Longitudinal image of AAA with the inferior mesenteric artery

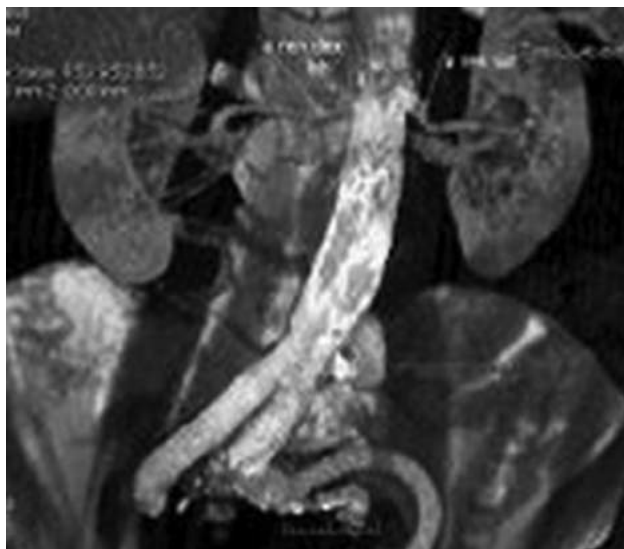
skularne rekonstrukcije AAA *Excluder* stent-graftom, izvede embolizacija donje mezenterične arterije. U opštoj endotrahealnoj anesteziji, pre implantacije *Excluder* stent-grafta, učinjena je najpre desnim transfemoralnim pristupom embolizacija AMI, s dva koila Helix MTI 4 mm, i to u samom toku arterije kroz muralni tromb aneurizme. Nakon toga je učinjena endovaskularna rekonstrukcija AAA *Excluder* stent-graftom (proizvođač Gore-Tex), telo s ipsilateralnim nastavkom PXT261218 i kontralateralni nastavak PXC201400. Pristup je bio otvoreni, obostrano femoralni preko dilatatora i šitova dimenzija 18 Fr x 30 cm. Na slikama 3 i 4 prikazana je endovaskularno rekonstruisana AAA *Excluder* stent-graftom, s prisutnim koilovima na samom ishodištu AMI bez endoleaka.



Slika 3. Koilovi na ishodištu donje mezenterične arterije
Fig. 3. Coil at the origin of the inferior mesenteric artery

Pacijent je otpušten kući peti postoperativni dan, bez tegoba, s uspostavljenom urednom crevnom peristaltikom.

Na kontrolnim MSCT aortografijama prvog postoperativnog dana kao i posle šest meseci od endovaskularne rekonstrukcije AAA *Excluder* stent-graftom, konstatovana je uredna pozicija stent-grafta, bez migracije i endoleaka. Takođe, prikazana je uredna vaskularizacija kompletnog debelog creva.



Slika 4. Rekonstruisana AAA bez endoleaka tip II (embolizovana AMI)

Fig. 4. AAA reconstructed and without type II endoleak

Diskusija

Endovaskularna rekonstrukcija AAA predstavlja standard u rekonstrukciji aneurizme kod visokorizičnih pacijenata (pacijenti koji su, po ASA klasifikaciji, svrstani u grupe III i IV). Najčešća komplikacija koja se javlja nakon EVAR procedure jeste endoleak i to kod 10–20% pacijenata u postoperativnom toku. Endoleak se definiše kao perzistentni protok u aneurizmatSKU vreću nakon endovaskularne rekonstrukcije AAA, a koji može izazvati povećanje same aneurizme i, potencijalno, njenu rupturu. Postoje četiri tipa endoleaka, od kojih je endoleak tipa II najučestaliji i do 90% u odnosu na sve ostale tipove.

Endoleak tipa II perzistentni je retrogradni protok u aneurizmatSKU vreću iz bočnih grana same aneurizme (AMI, lumbalne arterije), koji može izazvati uvećanje same aneurizme, kao i njenu rupturu. Tretman endoleaka podrazumeva redovne kontrole pacijenta, uz MSCT aortografiju nakon jednog, tri i šest meseci.

Podaci ukazuju na to da se vaskularni hirurzi uglavnom bave rešavanjem endoleaka tipa II kao komplikacije endovaskularne rekonstrukcije AAA, a ne prevencijom endoleaka preoperativnom embolizacijom. Iz prikazanih rezultata može se zaključiti da je razlog nastanka endoleaka tipa II u postoperativnom toku nakon EVAR procedure upravo retrogradni protok iz AMI. Najčešće se u drugom aktu radi se embolizacija AMI, direktnim translumbalnim ili indirektnim transarterijskim pristupom (preko kolateralne cirkulacije kroz gornju mezenteričnu arteriju). Obe ove tehnike praćene su mnogobrojnim mogućim komplikacijama [6–10].

Ukoliko endoleak tipa II postoji i šest meseci nakon endovaskularne rekonstrukcije AAA ili ako je dijagnostikovano postoperativno uvećanje aneurizmatSKU vreće za 5 mm u periodu od tri meseca, indikovana je neka od procedura koja će ga ukloniti [10–13].

Procedure pomoću kojih se može prekinuti retrogradni dotok iz bočnih grana same aneurizme mogu biti otvorene hirurške (ređe) i endovaskularne (češće). Otvoreno hirurško rešavanje endoleaka tipa II podrazumeva transabdominalni klasični ili laparoskopski pristup arterijama koje izazivaju endoleak i njihovu ligaturu, čime se prekida retrogradni protok u aneurizmu. Endovaskularne procedure mogu biti translumbalne ili transarterijske. Translumbalno rešavanje endoleaka tipa II (koje se češće koristi kad su lumbalne arterije uzrok endoleaka) podrazumeva translumbalnu perkutanu punkciju arterije koja izaziva endoleak i njenu embolizaciju, bilo koilom ili medikamentima koji će izazvati njenu trombozu. Kod transarterijskog pristupa (koji se češće koristi kad je AMI uzrok endoleaka) pristup do arterije koja izaziva endoleak je preko neke od magistralnih dostupnih arterija (*a. brachialis*, *a. femoralis*), te se koilom ili medikamentima može učiniti njena okluzija. Međutim, i otvorena i endovaskularna procedura praćene su mogućim brojnim komplikacijama (rizik od otvorene operacije, retroperitonealno krvarenje, povrede retroperitonealnih organa, ishemijski kolitis) [14,15].

Dosadašnji preliminarni rezultati objavljeni u radovima na temu prevencije endoleaka tipa II preoperativnom embolizacijom arterija koje mogu izazvati endoleak govore u prilog tome da embolizacija lumbalnih arterija nema statistički značaj, dok embolizacija AMI ima statistički značaj u prevenciji nastanka endoleaka tipa II [16].

Cilj našeg prikaza slučaja bio je da usmerimo pažnju za dalja istraživanja k prevenciji nastanka endoleaka tipa II na osnovu preoperativne procene arterija koje mogu izazvati nastanak endoleaka posle endovaskularne rekonstrukcije AAA. Preoperativna embolizacija arterije koja može izazvati endoleak tipa II predstavlja daleko lakšu, manje zahtevnu i po pacijenta bezbedniju procedure nego procedure njene postoperativne embolizacije ili ligature.

Kod našeg pacijenta, na preoperativnoj MSCT aortografiji dijagnostikovana je AAA prečnika 71 mm, s prohodnom AMI prečnika na ishodištu aneurizmatSKU vreće 7 mm. Komorbidna stanja pacijenta, kao i njegova konstitucija (izrazita gojaznost), a s obzirom na postojanje arterije koja bi mogla izazvati bitan endoleak tipa II, odlučili smo se da najpre izvedemo njenu embolizaciju, a u nastavku, u istom činu, endovaskularnu rekonstrukciju AAA *Excluder* stent-graftom. Na postoperativnoj učinjenoj kontrolnoj MSCT aortografiji nije bilo endoleaka tipa II, aneurizma je potpuno ekskludirana a tok krvi rekonstruisan, dok je vaskularizacija debelog creva očuvana.

Zaključak

Endoleak tipa II vodeća je komplikacija endovaskularne rekonstrukcije aneurizme aorte abdominalis, jer može izazvati, ako perzistira u postoperativnom toku, uvećanje same aneurizme i njenu rupturu. Najčešći uzročnik perzistentnog endoleaka tipa II jeste prohodna donja mezenterična arterija. Preoperativna embolizacija donje mezenterične arterije na njenom ishodištu iz aor-

te, ili u samom muralnom trombu aneurizme, sprečava nastanak endoleaka tipa II a predstavlja laku, sigurnu i po pacijenta bezbednu proceduru. Na taj način se preve-

niraju moguće komplikacije samog endoleaka, kao i komplikacije koje mogu nastati naknadnim postoperativnim rešavanjem endoleaka tipa II.

Literatura

1. Chuter TAM, Reilly LM, Faruqi RM, et al. Endovascular aneurysm repair in high-risk patients. *J Vasc Surg.* 2000;31:122-33.
2. Baum RA, Carpenter JP, Tuite CM, Velazquez OC, Soulen MC, Barker CF, et al. Diagnosis and treatment of inferior mesenteric arterial endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *Radiology* 2000;215:409-13.
3. Veith FJ, Baum RA, Ohki T, Amor M, Adiseshiah M, Blankensteijn JD, et al. Nature and significance of endoleaks and endotension: summary of opinions expressed at an international conference. *J Vasc Surg.* 2002;35:1029-35.
4. Cuypers P, Buth J, Harris PL, et al. Realistic expectations for patients with stent-graft treatment of abdominal aortic aneurysms: results of a European multicentre registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1999;17:507-16.
5. Parent FN, Meier GH, Godziachvili V, et al. The incidence and natural history of type I and II endoleak: a 5-year follow-up assessment with color duplex ultrasound scan. *J Vasc Surg.* 2002;35(3):474-81.
6. Martin ML, Dolmatch BL, Fry PD, et al. Treatment of type II endoleaks with Onyx. *J Vasc Interv Radiol.* 2001;2:629-32.
7. Schmid R, Gurke L, Aschwanden M, et al. CT-guided percutaneous embolization of a lumbar artery maintaining a type II endoleak. *J Endovasc Ther.* 2002;9:198-202.
8. Van den Berg JC, Nolthenius RP, Casparie JW, et al. CT-guided thrombin injection into aneurysm sac in a patient with endoleak after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175:1649-51.
9. Becquemin JP, Kelley L, Zubilewicz T, et al. Outcomes of secondary interventions after abdominal aortic aneurysm endovascular repair. *J Vasc Surg* 2004;3:298-305.
10. Ellis PK, Kennedy PT, Collins AJ, et al. The use of direct thrombin injection to treat a type II endoleak following endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2003;26:482-4.
11. Veith FJ, Baum RA, Ohki T, et al. Nature and significance of endoleaks and endotension: summary of opinions expressed at an international conference. *J Vasc Surg* 2002;35:1029-35.
12. Zarins CK, White RA, Hodgson KJ, Schwarten D, Fogarty TJ. Endoleak as a predictor of outcome after endovascular aneurysm repair: AneurRx multicenter clinical trial. *J Vasc Surg* 2000;32:90-107.
13. Van Marrewijk C, Buth J, Harris PL, Norgren L, Nevelsteen A, Wyatt MG. Significance of endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: The EUROSTAR experience. *J Vasc Surg* 2002;35:461-73.
14. Forester ND, Parry D, Kessel D, Robertson I, Patel J, Scott DJ. Ischaemic sciatic neuropathy: an important complication of embolisation of a type II endoleak. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;24:462-3.
15. Teruya TH, Ayerdi J, Solis MM, et al. Treatment of type III endoleak with an aortouniiliacstent-graft. *Ann Vasc Surg* 2003;17:123-8.
16. Sheehan MK, Hugino R, Conby E, Wholey MH, Postoak D, Suri R, et al. Type 2 endoleaks after abdominal aortic aneurysm stent-grafting with systematic mesenteric and lumbar coil embolisation. *Ann Vasc Surg.* 2006;20:458-63.

Summary

Introduction

One of the most common complications of endovascular repair of abdominal aortic aneurysm is type II endoleak - retrograde branch flow.

Case report

A 76-year-old man with abdominal aortic aneurysm, 7.1 cm in diameter and aneurysm of the right common iliac artery, 3.2 cm in diameter was admitted to our Department with abdominal pain. The patient had no chance of having open repair of abdominal aortic aneurysm because of high perioperative risk (cardiac ejection fraction of 23%, chronic pulmonary obstructive disease). Multislice computed angiography also revealed a large inferior mesenteric artery, 6 mm in diameter with the origin in thrombus of aneurysm.

We decided to repair abdominal aortic aneurysm with GORE® EXCLUDER® stent-graft with crossed right hypogastric, but first we decided to embolize the inferior mesenteric artery. Angiography was

performed through the right femoral approach and the good Riolan arcade was found. After that the inferior mesenteric artery was embolized with two coils, 5 mm in diameter, at the origin of artery in aneurysm thrombus. At the end of procedure, abdominal aortic aneurysm was repaired with GORE® stent-graft, and the control angiography was performed. There was no endoleak, and the Riolan arcade was very good. The patient was discharged after 5 days. There were no signs of ischemia of the left colon, and peristaltic was excellent. Control multislice computed angiography was done after 1 and 3 months. There were no signs of endoleak. On the control colonoscopy there were no signs of ischemia of the colon.

Conclusion

Endovascular repair of symptomatic abdominal aortic aneurysm in high risk patients with preoperative embolization of large branch is the best choice to prevent rupture of abdominal aortic aneurysm and to prevent type II endoleak.

Key words: Embolization, Therapeutic; Mesenteric Artery, Inferior; Endoleak; Aortic Aneurism, Abdominal + complications; Endovascular Procedures; Multidetector Computed Tomography; Aortography

Rad je primljen 15. IV 2011.

Prihvaćen za štampu 2. VI 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:5-6:255-258.

ISTORIJA MEDICINE HISTORY OF MEDICINE

Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
Klinički centar Srbije
Institut za medicinska istraživanja¹
Klinika za očne bolesti²

Istorija medicine
History of medicine
UDK 929:61 Nenadović J.

DR JOVAN NENADOVIĆ

DR JOVAN NENADOVIĆ

Branko BOBIĆ¹ i Anica BOBIĆ RADOVANOVIĆ²

Sažetak – Dr Jovan Nenadović, osnivač dermatovenerološke službe u Vojvodini, bio je jedan od osnivača i doživotni počasni predsednik Dermatovenerološke sekcije Srpskog lekarskog društva, predsednik Lekarske komore Dunavske banovine od njenog osnivanja do gašenja i predsednik Društva lekara iz Vojvodine. Ne samo što je imao uspešnu profesionalnu karijeru nego je davao i značajan doprinos društvenom životu Novog Sada između dva svetska rata. Povodom šezdeset godina od smrti dr Nenadovića, želja nam je da se obnovi sećanje na ovog znamenitog lekara i zaslužnog građanina Novog Sada.

Ključne reči: Lekari; Istorija medicine; Lekarska društva; Srbija

Doktor Jovan Nenadović rođen je 31. marta 1875. godine u Adi kao stariji sin zanatlije Gavre Nenadovića. Posle položene mature u Srpskoj pravoslavnoj velikoj gimnaziji u Novom Sadu, 1893. upisao se na Medicinski fakultet Univerziteta u Gracu (Slika 1) i diplomirao 1900. godine (Slika 2). Dermatovenerologiju je specijalizirao u Beču kod poznatih stručnjaka i naučnika Kapašija, Fingera, Langa i Ermana [1]. Praksu je započeo

1902. kao banjski lekar u sanatorijumu u Lipiku. Banjski posao omogućavao mu je da zime provodi u Beču na stručnim usavršavanjima. Po završetku Prvog svetskog rata, 1919. godine kao već priznat dermatovenerolog i ugledan Srbin (1912. godine odlikovan je Ordenom Svetog Save IV reda Kraljevine Srbije za zasluge prema naciji) prešao je u Novi Sad. Kako u teškim posleratnim danima nije postojala organizovana dermatovenerološka služba u Vojvodini, a dermatovenerološki bolesnici bili su brojni, dr Nenadović otpočeo je rad na tome. Već 1919. oformio je Kožno-venerično odeljenje pri novosadskoj bolnici [1], koje je imalo sto bolesničkih kreveta, što jasno ukazuje na značaj postojećeg problema. Istovremeno je organizovao i državnu ambulantu za besplatno lečenje veneričnih bolesti u kojoj je bio predani lekar čitavih deset godina. Kožno-venerično odeljenje u bolnici i ambulantu vodio je do kraja pedesetih godina [2] s kraćim prekidima (za vreme Drugog svetskog rata bio je udaljen iz bolnice). Više godina bio je i upravnik cele bolnice. Pored angažovanja u državnim institucijama, imao je razrađenu privatnu praksu u ordinaciji opremljenoj po tada najvišim standardima [3].

Dr Nenadović (Slika 3) imao je i zapaženu ulogu u stručnim organizacijama. Na osnivačkoj skupštini Društva lekara Banata, Bačke i Baranje, prve stručne i strukovne organizacije lekara Vojvodine, novembra 1919. godine u Beogradu određeno je da sedište društva bude u Novom Sadu, a za prvog predsednika izabran je dr Lazar Marković. Nedugo potom, na sledećoj skupštini (prema jednom izvoru, 1920. u Novom Sadu [4], a prema drugom, 1921. godine u Velikom Bečkereku [3]) to društvo je reorganizovano u Društvo lekara iz Vojvodine, a za predsednika izabran je dr Jovan Nenadović. Predsednik tog društva bio je do 1924. godine. Zbog administrativne reorganizacije države 1929. godine to društvo prestaje s radom, a le-



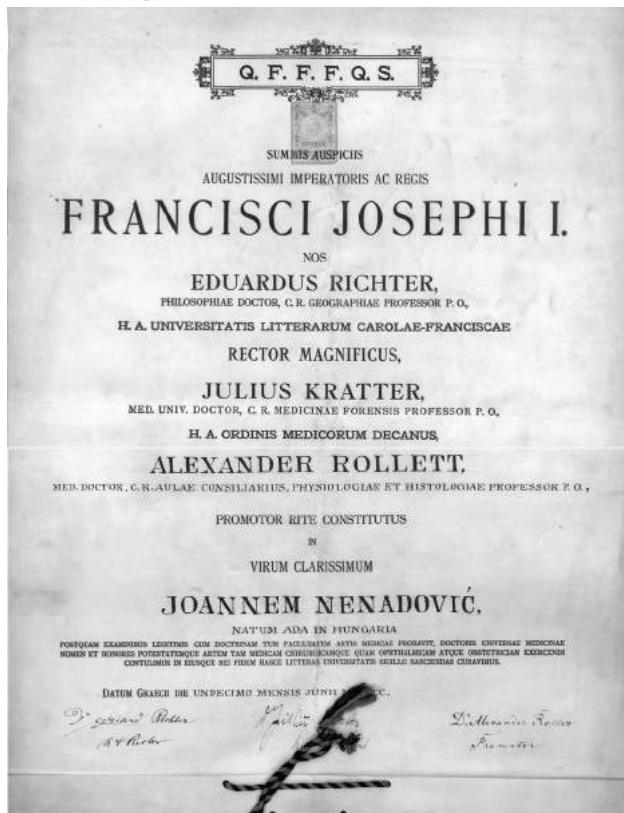
Slika 1. Indeks dr Jovana Nenadovića koji se na Medicinski fakultet Univerziteta u Gracu upisao 9. oktobra 1893. godine

Fig. 1. Dr Jovan Nenadović's matriculation book from 1893 - Faculty of Medicine, University of Graz.

Dokumenti iz kojih potiče deo iznetih podataka, kao i prilozi jesu iz privatne arhive dr Branka Bobića.

Skraćeni

SLD – Srpsko lekarsko društvo

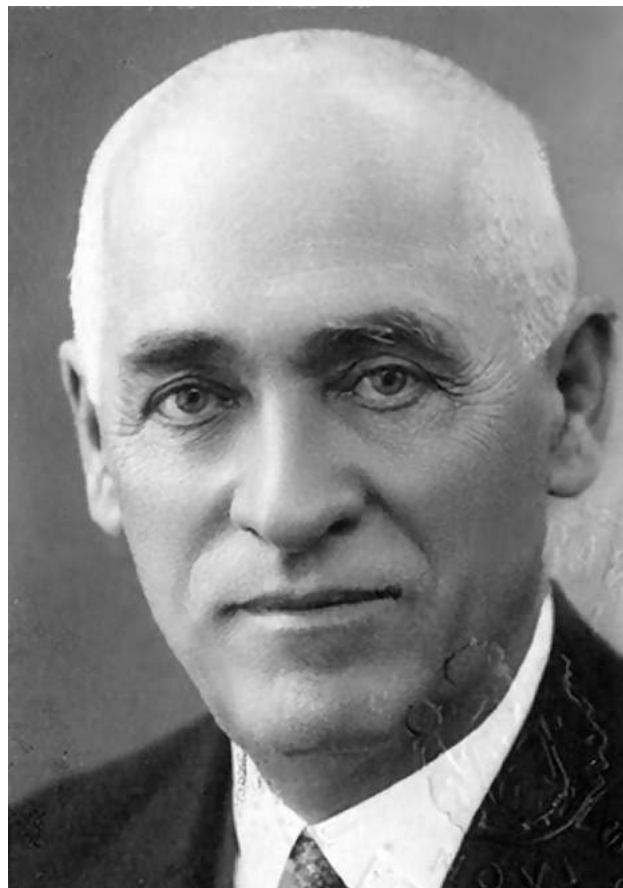


Slika 2. Diploma Medicinskog fakulteta Univerziteta u Gracu dr Jovana Nenadović iz 1900. godine

Fig. 2. Dr Jovan Nenadović's degree from 1900 - Faculty of Medicine, University of Graz

kari iz Vojvodine postaju članovi Jugoslovenskog lekarskog društva. Dr Nenadović učestvovao je na brojnim stručnim sastancima još od 1904. godine (Kongres banjskih lekara Austrougarske u Opatiji, I kongres srpskih lekara u prirodnjaka u Beogradu). Redovno je prisustvovao kongresima Jugoslovenskog lekarskog društva, a na naučnim sastancima Srpskog lekarskog društva (SLD) u više je navrata prikazivao zanimljive slučajeve [1]. Učestvovao je i na VIII internacionalnom kongresu dermatologa i sifilologa u Kopenhagenu 1930. godine. Bio je jedan od osnivača Dermatovenerološke sekcije Srpskog lekarskog društva, a 1949. godine izabran je za njenog doživotnog počasnog predsednika [3]. I pored toga što je bio u podmaklom dobu, na plenumu podružnice SLD za Vojvodinu u Novom Sadu 1948. godine izabran za jednog od deset članova prvog redakcijskog odbora novoosnovanog časopisa „Medicinski pregled“ [5].

Godine 1929, u okviru reorganizacije celokupne države po banovinama, doneta je i odluka o teritorijalnoj podeli lekarskih komora pa je tako formirana i Lekarska komora Dunavske banovine. Dr Nenadović bio je njen predsednik od osnivanja do Drugog svetskog rata [1]. Pored redovnih dužnosti koje nosi takva funkcija, veoma se angažovao i na izgradnji doma Lekarske ko-



Slika 3. Dr Jovan Nenadović (fotografija iz 1932. godine)

Fig. 3. Dr Jovan Nenadović (photo from 1932.)

more u Novom Sadu. Bio je i član Sanitetskog saveta Dunavske banovine, a kao blizak prijatelj dr Andrije Štampara zalagao se za sprovođenje ideje o narodnom



Slika 4. Legitimacija Društva Crvenog krsta Kraljevine Jugoslavije dr Jovana Nenadovića iz 1934. godine. Iz legitimacije vidi se da je on prvi potpredsednik Dunavskog banovskog odbora, kao predsednik legitimaciju je potpisala gđa Dora Dundžerski

Fig. 4. Dr. Jovan Nenadović's identification card of the Red Cross Society of the Kingdom of Yugoslavia, showing that Dr Nenadovic was the first vice-president of the Danube Banovina Board, signed by Mrs. Dora Dundžerski, the president

zdravlju (održao je brojna popularna predavanja o važnosti prevencije veneričnih infekcija [1]).

Humanitarni rad dr Nenadovića u okviru Crvenog krsta bio je od izuzetnog značaja, što je bila jedina aktivnost koja ga je mogla odvojiti od svakodnevnog rada s pacijentima. Izabran je za potpredsednika Glavnog odbora Crvenog krsta za Banat, Bačku i Baranju 1923. godine [2] (predsednik je bila gđa Dora Dunderski) i tu dužnost obavljao je do 1941. godine (Slika 4). Kao predstavnik Jugoslavije učestvovao je na više međunarodnih konferencija Crvenog krsta. Njegovim najvećim doprinosom svakako se može smatrati efikasna akcija pomoći postradalim u katastrofalnoj poplavi 1926. godine, koja je obuhvatala ishranu i zbrinjavanje 12 000 postradalih, revitalizaciju 400 oštećenih kuća i izgradnju 800 novih domova [6]. Doktor Nenadović se na godinu dana povukao iz prakse da bi se u potpunosti posvetio novim zadacima, pa rezultati nisu izostali. Organizovao je socijalnu zaštitu: izradio finansijski plan, uspešno organizovao prikupljanje sredstava i sâm nadgledao realizaciju. Na inicijativu i uz svesrdno zalaganje dr Nenadovića, Crveni krst je dobio i svoju zgradu u Novom Sadu.

Ugledan i imućan, uticajan član masonske organizacije u Novom Sadu, dr Nenadović je, pored ozbiljnih stručnih i strukovnih angažmana, redovno učestvovao i u drugim građanskim aktivnostima između dva svetska rata. Istakli bismo njegovo angažovanje na polju kulture i umetnosti. Tridesetih godina je u više mandata bio uticajan član uprave Matice srpske. Bio je predsednik Saveza kulturnih društava Novog Sada [6] čiji je cilj bio da podstiče i koordinira rad nacionalnih kulturnih društava u gradu. Mada teže uočljiv, veoma je značajan lični angažman dr Nenadovića na pomoći umetnicima. Kao i neke njegove kolege, među kojima su se posebno isticali dermatovenerolog dr Đurica Đorđević u Beogradu i dr Branko Ilić u Novom Sadu (zbirka dr Ilića čini osnov Zbirke strane umetnosti Muzeja grada Novog Sada), bio je kolekcionar umetničkih dela. Zajedno s bratom Vladislavom, uglednim novosadskim apotekarom, bio je mecena mladim umetnicima. Otkupljivao je dela slikara koji su se tek afirmisali te je nemali broj poklonio Muzeju grada Novog Sada. Koristeći svoj uticaj, pomagao je umetnicima (recimo, Stevanu Bodnarovu) da njihova dela otkupe institucije ili da dobiju stipendiju za usavršavanje u inostranstvu. Doktor Nenadović, veliki ljubitelj i dobar poznavalac likovne umetnosti, bio je dugogodišnji blizak prijatelj dvojice vodećih umetnika u Srbiji svoje generacije,

vajara Đorđa Jovanovića i slikara Uroša Predića. Brojni, kako priznati tako i mladi umetnici bili su rado primani gosti u njegovoj kući, kao što su I. Meštrović, M. Konjević, M. Petrov, I. Tabaković, I. Radović, S. Ipić, P. Tješić, V. Čohadžić... Marin Studni izradio je monumentalnu grobnicu porodice Nenadović na Uspenskom groblju u Novom Sadu, koja je ukrašena i radovima S. Bodnarova i Đ. Jovanovića. U zbirkama muzeja u Novom Sadu nalaze se dva portreta dr Nenadovića – bista S. Bodnarova i reljef Đ. Jovanovića.

Tokom Drugog svetskog rata dr Nenadović angažovao se u radu Srpske pravoslavne crkvene opštine Novog Sada, jedne od retkih organizacija čiji rad nije prekinut. Kao član užeg odbora za dodeljivanje pomoći besposlenima i siromašnima, pomagao je u prikupljanju neophodnih sredstava, a i sâm je bio veliki donator. Da to nije bio lak posao ilustruje podatak da je 1942/43. pomoć primalo 1 155 porodica, a da je 60% sredstava obezbeđeno upravo iz privatnih donacija. Ogorčen zbog žrtava, odgovoran prema sunarodnicima, dr Nenadović bio je u sedmočlanjoj delegaciji uglednih građana koja je uložila protest okupacionim mađarskim vlastima povodom pogroma stanovništva Žablja.

Povodom pedesetogodišnjice rada dr Nenadovića, 1951. godine održana je svečana sednica podružnice Srpskog lekarskog društva u Novom Sadu, a časopis „Medicinski pregled“ izdao je poseban broj posvećen dermatovenerologiji. Na svečanoj sednici su o dr Nenadoviću govorila najuglednija imena struke, prof. dr Uroš Jekić, prof. dr Sima Ilić, predsednik Matice srpske dr Milan Petrović, predstavnik vojske i predstavnici više lekarskih podružnica, posebno dermatoloških, i organizacija iz cele Jugoslavije [7]. U znak poštovanja, dr Nenadoviću uručeno je posebno priznanje, obnovljena doktorska diploma koju mu je dodelio Medicinski fakultet u Gracu (*Ut laetae obsevantiae venerationisque documentum*).

Doktor Jovan Nenadović bio je nosilac više državnih odlikovanja (Ordena Svetog Save IV, III i II reda, Ordena belog orla V reda), kao i Krsta-ordena društva Crvenog krsta.

Doktor Jovan Nenadović je iznenada umro 6. decembra 1952. u 77. godini, u ordinaciji. Njegova smrt propraćena je nekrologom u „Medicinskom pregledu“ [2]. Nažalost, danas nema njegovih direktnih potomaka, jer mu je sin Gavra poginuo kao dečak, a kći Anka Nikolić, supruga dr Ljubiše Nikolića, nije imala dece.

Literatura

1. Pedesetogodišnjica lekarskog i kulturnog rada dr Jovana Nenadovića. Med Pregl. 1951;43(9-10):1-3.
2. V.K. In memoriam. Dr Jovan Nenadović. Med Pregl. 1953; 3(6):201-2.
3. Lalević-Vasić B, Jovanović M. History of dermatology and venerology in Serbia. Part IV/2: dermatovenerology in Serbia from 1919-1945. Serb J Dermatol Venerol 2010;2:66-72.
4. Maksimović J. Istorijski pregled staleškog udruživanja lekara i staleške publicistike u Vojvodini. Med Pregl. 2007;60(11-12):669-73.
5. Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva. O nama. Available from: <http://www.dlv.org.rs>
6. Popov D, ur. Enciklopedija Novog Sada. Vol. 17. Novi Sad: Novosadski klub; 2001. str. 63-4.
7. Jubilej dr Jovana Nenadovića. Med Pregl. 1951;3(9-10):317-8.

Summary

Jovan Nenadović was a famous physician and meritorious citizen of Novi Sad. The occasion to restore the memory of him has arisen sixty years after his death.

Professional carrier

Jovan Nenadović graduated from Medical Faculty in Graz in 1900. In 1919 he established Dermatovenerology Department at the City Hospital in Novi Sad and Venerology Out-patient Department. He was lifelong honorable president of Dermatovene-

rology Section of Serbian Medical Society. Nenadović was the first president of the Medical Chamber of Danube Banovina and president of the Society of Physicians of Vojvodina.

Social activities

Nenadović was a vice president of Red Cross Society of Banat, Bačka and Baranja. He was well known as patron of the arts, he was a president of the Association of Cultural Societies of Novi Sad and a member of board of Matica Srpska.

Key words: *Physicians; History of Medicine; Societies, Medical; Serbia*

Rad je primljen 4. VIII 2011.

Prihvaćen za štampu 15. IX 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:5-6:259-262.

Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet
Katedra za zdravstvenu negu¹

Istorija medicine
History of medicine
UDK 929:61 Najtingejl F.

LIČNOST I DELO FLORENS NAJTINGEJL – TVORCA MODERNOG SESTRINSTVA I PIONIRA JAVNOG ZDRAVLJA

PERSONALITY AND WORK OF FLORENCE NIGHTINGALE – CREATOR OF MODERN NURSING AND PUBLIC HEALTH PIONEER

Dragana MILUTINOVIĆ, Sanja ŠUMONJA i Jovan MAKSIMOVIĆ¹

Sažetak – Baveći se sestrijskim pozivom, Florens Najtingejl radila je kao negovateljica, organizator, istraživač, reformator, pisac i učitelj. Poreklom je iz aristokratske engleske porodice 19. veka i bila je veoma obrazovana. Znanje je smatrala načinom, a statistički metod sredstvom pomoću koga se otkrivaju zakoni sveta. Rad tokom Krimskog rata umnogome je obeležio njena dela i načinio je nacionalnim herojem, nakon čega život posvećuje reformama sestrijsstva i javnog zdravlja. Bolest koja ju je po povratku iz Krimskog rata vezala za postelju učinila je da pisanje postane njeno najjače oružje u borbi za ostvarivanje zadatih ciljeva i ideala. Najznačajnije delo „Beleške o sestrijsstvu” namenuje ne samo medicinskim sestrama nego svim ženama. Otvarajući školu za medicinske sestre u Bolnici Svetog Tome 1860. godine, težila je obrazovanju i obuci medicinskih sestara. Potpuna i doživotna posvećenost pozivu usmeravala je sve njeno delovanje i doprinela razvoju ne samo sestrijsstva nego i statistike, epidemiologije, javnog zdravlja, društvenih nauka.

Ključne reči: Istorija sestrijsstva; Sestrijska uloga + istorija; Sestrijsstvo + istorija; Zdravstvena nega + istorija; Biostatistika + istorija; Reforma javnog zdravlja + istorija

Uvod

Florens Najtingejl (*Florence Nightingale*) zasigurno je jedna od najznačajnijih žena u istoriji sestrijsstva, medicine pa i društva uopšte (**Slika 1**). Baveći se sestrijskim pozivom, radila je kao negovateljica, organizator, istraživač, reformator, pisac i učitelj.

Cilj ovog rada je bio da prikaže Florens Najtingejl u svim njenim ulogama, ukazujući time i na svu složenost i višedimenzionalnost sestrijskog poziva.

Ličnost Florens Najtingejl

Florens Najtingejl rođena je 12. maja 1820. godine u italijanskom gradu Firenci, po kome je i dobila ime. Poreklom iz bogate engleske porodice, Florens je mogla da putuje i da se obrazuje, jer su tad jedino ćerke bogatih roditelja imale tu privilegiju [1]. Govorila je sedam jezika, a posebnu sklonost pokazivala je za matematiku i statistiku [1,2].

Bila je liberal i meritokrata, podržavala je slobodu govora i mišljenja i zagovarala versku toleranciju [1]. Verovala je u pravo žene da bira vrstu posla kojim želi da se bavi, da živi sama ili u bračnoj zajednici [1]. Iako se od nje očekivalo da se uda i bavi porodicom, kao što je to bilo uobičajeno za žene iz aristokratske engleske porodice 19. veka, ona to nikad nije učinila. Život je posvetila svom pozivu, smatrajući ga „pozivom u božju službu”. Boga je videla kao „savršenog tvorca” koji je stvorio svet i koji njime upravlja, dok čovek, stičući znanje, može da otkriva i menja svet, postajući tako božji saradnik [1].

„Ono što je doprinelo širenju legende o Florens Najtingejl jeste njena povučenost, skriven, skoro tajanstven način na koji je radila”, rekao je jedan od



Slika 1. Florens Najtingejl, fotografija Vilijama Edvarda Kilberna 1856.

Fig. 1. *Florence Nightingale, photo by William Edward Kilburn 1856.*

tvoraca njene biografije [3]. Najtingejlova nikad nije nastupala u javnosti, često je skrivala ime, a ipak je znala da vrlo vešto pregovara s uticajnim ljudima, radeći na svojim reformama. „Znala je kad da ubeđuje lično, a kad da preti javno” [4].

Florens Najtingejl kao medicinska sestra – lider i organizator

Florens Najtingejl je još kao dete pokazivala interesovanje za sestrinstvo, negovala je rođake, posluhu, komšije i zajedno s majkom obilazila siromašne [4]. U šesnaestoj godini doživela je čudan osećaj koji je shvatila kao „poziv u božju službu” [3]. Nešto kasnije će taj „božji poziv” postati konkretna životna misija – sestrički poziv. Za sestrički posao tad nisu bile potrebne kvalifikacije. Bio je namenjen ženama iz radničke klase bez drugih mogućnosti za zaposlenje, a sestre je pratio glas „žena koje puno piju i govore nepristojnim jezikom” [4]. Zato se njena porodica protivila želji da se bavi sestrinstvom. Ipak, ona je bila uporna u tim namerama. Putovanja na koja su je roditelji slali koristila je da obilazi bolnice i razgovara sa stručnjacima što su u njima radili [4]. U povratku s putovanja po Egiptu, tokom 1849/50. godine, Florens Najtingejl provela je dve nedelje u Ustanovi za đakonese u Kajzersvertu u Nemačkoj, gde joj je prvi put postalo jasno šta je značio „poziv u božju službu” [4]. Iako iskustvo rada u Kajzersvertu nije smatrala plodnim u pogledu stručne obuke, ono ju je naučilo redu i disciplini koji moraju vladati u jednoj zdravstvenoj ustanovi [4]. To iskustvo iskoristila je na svom prvom radnom mestu kao medicinska sestra – mestu upravnika Ustanove za bolesne gospođe. Tu je radila od 1853. pa do odlaska u Krimski rat 1854. godine [4].

Upravo je rad tokom Krimskog rata u najvećoj meri obeležio delo Florens Najtingejl te od nje načinio nacionalnog heroja. Najtingejlova je 1854. godine pozvana da s grupom medicinskih sestara ode u Skadar, gde je bila oformljena bolnica za lečenje ranjenih i bolesnih vojnika. Upravo u toj vojnoj bolnici pokazala je organizacione sposobnosti, reformatorsku hrabrost i instinkt istinskog lidera. Čim je stigla, načinila je snimak stanja prikupljajući podatke o sanitarnim uslovima. Na osnovu tih podataka pretpostavila je da su veoma loši sanitarni uslovi (nedostatak svežeg vazduha, nečistoća i prenatrpanost bolesnika) uzrok veoma visoke stope mortaliteta vojnika od 42,7% [5]. Potom je načinila plan za promenu takvog stanja: obezbedila je čistu odeću i postelju, odgovarajuću hranu, odredila prostor koji svaki krevet treba da zauzima, kao i rastojanje između kreveta [5]. Osim toga, i sama je previjala rane, pomagala pri obavljanju amputacija, noću obilazila bolesnike, obezbedila vojnicima prostor za čitanje i razonodu odvrćajući ih tako od konzumiranja alkohola [4]. Rezultat promena koje je sprovela zajedno sa saradnicima bio je neverovatan – sniženje stope mortaliteta vojnika sa 42,7% na 2,2% [5].

U toku rata i sama je obolela od krimske groznice, jednog oblika tifusa, a pretpostavlja se da se kući vratila s hroničnom formom bruceloze [4]. Verovatno je zato najveći deo života posle Krimskog rata provela vezana za postelju. Ipak je nastavila s misijom.

Sposobnost za rukovođenje i organizovanje Najtingejlova je posebno pokazala načinom na koji se brinula o rođacima, komšijama, kao i radnicima zaposlenim na njihovim imanjima. Naime, porodica Najtingejl je imala više imanja na kojima je boravila u različitim periodima godine. Zbog toga, ali i zbog svog zdravstvenog stanja posle Krimskog rata, Najtingejlova više nije bila u mogućnosti da bude pri ruci svima i u svako vreme. I pored toga, veoma uspešno je organizovala posete lekara onima kojima je bila potrebna medicinska pomoć. Pritom se putem pisama s njima konsultovala o stanju, potrebama i lečenju svakog bolesnika [2]. „Onaj ko je odgovoran za nešto mora uvek imati na umu jedno: ne kako da ja uradim sve kako treba, nego kako da sve bude urađeno kako treba kad ja nisam tu”, napisala je Najtingejlova u svojim „Beleškama o sestrinstvu” [6].

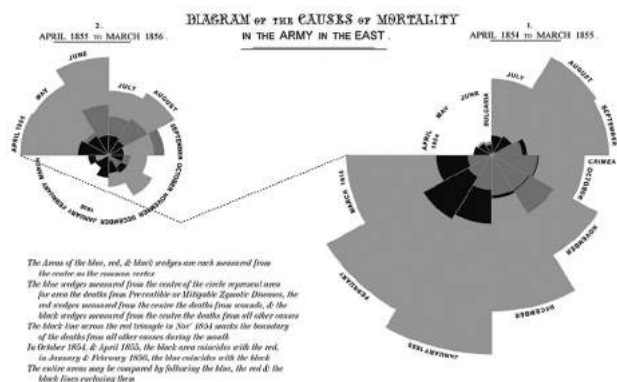
Za Florens Najtingejl sestrički poziv nije bio posao s radnim vremenom – ona je u svakom trenutku bila medicinska sestra. Sama je negovala članove najbliže porodice, majku i sestru, sve do kraja njihovog života, prihvatajući, kao ćerka i sestra, odgovornost za njihovo zdravlje [2].

Opravdano je nazvana pioniricom modernog sestrinstva. Od posla lišenog društvenog ugleda, za koji nisu bile potrebne nikakve kvalifikacije, načinila je uvaženu profesiju zasnovanu na znanju i veštinama. Neka od pravila i metoda rada koje je uspostavila pre više od jednog veka i danas se koriste: obilaženje bolesnika noću, dokumentovanje svih podataka relevantnih za stanje bolesnika, praćenje ishoda u vezi sa bolesnikom, ali i norme građenja i uređivanja bolnica itd.

Ipak, protivila se predlogu za priznavanje sestrinstva kao profesije, kasnih osamdesetih godina 19. veka, jer je smatrala kako medicinske sestre nisu dovoljno obrazovane da bi njihov rad bio priznat kao profesija. Smatrala je da sestrinstvo može da postane profesija jedino kroz profesionalnu edukaciju [7]. Postojali su i drugi razlozi njenog protivljenja profesionalizaciji sestrinstva: težnja onih koji su zagovarali profesionalizaciju da bi žene iz radničke klase isključili iz sestričkog rada (smatrala je da su upravo među njima najkompetentnije sestre), želja da medicinske sestre stave pod potpunu kontrolu lekara itd. [7].

Florens Najtingejl kao istraživač i statističar

Florens Najtingejl je nastojala da svaki problem ispita i svaki argument potkrepi statističkom analizom. Statistički metod smatrala je ključnim u otkrivanju sveta. Po Najtingejlovoj, „glavni cilj statistike nije da informiše vlast o tome koliko je ljudi umrlo, nego da omogućiti promptno preduzimanje mera za sprečavanje daljeg obolevanja i umiranja” [8]. Inspiraciju je nalazila u radu belgijskog statističara *Adol-*



Slika 2. Dijagram uzroka smrtnosti vojnika na Istoku: Prikaz Florens Najtingejl

Fig. 2. Diagram of the causes of mortality in the army in the East: review given by Florence Nightingale

pha Queteleta [1]. Postoje brojni statistički radovi sastavljeni u obliku izveštaja koji pokazuju kako je ona otkrivala uzroke problema i kako ih je koristila u svrhu argumentovanja svojih pretpostavki. Ono što se danas naziva „medicina zasnovana na dokazima” počiva upravo na tome.

Posle Krimskog rata 1856. godine, Florens je želela da se detaljno ispituju sanitarni uslovi među britanskom vojskom na Istoku s ciljem da se katastrofa kakvu je ona zatekla u Skadru nikad ne ponovi. Uspela je da dobije kraljičinu dozvolu za osnivanje Kraljevske komisije koja je dobila taj zadatak [3]. S uglednim zdravstvenim statističarom Vilijamom Farom, u to vreme načelnikom Odeljenja za statistiku Generalnog registra za Englesku i Vels, Najtingejlova je prikupljala podatke o sanitarnim uslovima u vojsci. Rezultate je prikazivala na grafikoni- ma u obliku pite (**Slika 2**), koje je sama sačinila [3]. Ishod tog rada bio je izveštaj nazvan „Beleške o zdravlju, efikasnosti i bolničkoj administraciji u britanskoj vojsci”, koji se smatra njenim najboljim statističkim delom [9]. Najtingejlova i Far nastavili su saradnju i posle pisanja tog izveštaja. Ona je njemu davala podatke o zdravstvenom stanju britanskih vojnika, a on je njoj prenosio statističko znanje i podatke o zdravlju civilnog stanovništva [9].

U svojim „Beleškama o bolnicama” naglasila je potrebu za uvođenjem jedinstvene bolničke statistike kako bi se moglo upoređivati, pratiti i razumeti kretanje bolesti i umiranja u različitim bolnicama [9].

Kad je nakon šest godina rada zatvoreno porodi- lište i škola za babice u Kraljevskoj univerzitetnoj bolnici zbog visoke stope mortaliteta žena i dece nakon porođaja, Florens Najtingejl je htela da utvrdi razlog te epidemije. Prikupila je detaljne podatke, statistički ih analizirala te je, iako nije izvela pravi zaključak o uzroku puerperalne groznice, napisala uputstvo nazvano „Uvodne beleške o ustanovama za babinjare” za izgradnju, organizaciju i vođenje poro- dilišta i u okviru njega škole za babice [1].

I u radu na reformi javnog zdravlja u Indiji kori- stila je statističke metode kako bi potkrepila svoje argu- mente. Kako sama nije mogla biti u Indiji, od nadležnih tražila je nedeljne izveštaje o stopama obolevanja od za-

raznih ali i svih drugih bolesti, stopama letaliteta za svaku bolest, ukupnom broju primljenih u bolnice itd. [8]. Rezultat je bio izveštaj koji je pokazao da su veoma loši uslovi života i organizacija zdravstvene službe u Indiji odgovorni za hiljade izgubljenih ži- vota [8].

Konačno, 1858. godine, Florens Najtingejl je zva- nično postala član Londonskog društva statističara [9].

Florens Najtingejl kao reformator

Ono što je Florens Najtingejl činilo reformatorom bila je njena sposobnost da uoči problem, teži k prome- nama, kao i činjenica da je bila ispred svoga vremena. Još sredinom 19. veka, kad se smatralo da je bolest bož- ja kazna za učinjene grehe, Florens Najtingejl zalagala se za ono što se danas naziva holističkim pristupom zdravlju. Tako je, ističući uticaj faktora sredine i ishrane na zdravlje, insistirala na prevenciji bolesti, odnosno na očuvanju zdravlja uklanjanjem faktora koji ga naruša- vaju. Za Florens Najtingejl biti zdrav nije značilo samo biti dobro nego i biti u mogućnosti korišćenja svih svo- jih moći [10]. Bolest je videla kao reparativan proces, nastojanje prirode da izleči organizam [6]. Protivila se teoriji o zarazi (shvatanju da se bolest prenosi direktnim kontaktom s bolesnikom) kao uzroku bolesti, jer je ta teorija podrazumevala izolaciju obolelih, a zalagala se za rigorozno uklanjanje nečistoće u svim vidovima kako bi se sprečilo širenje bolesti [11].

Od povratka iz Krimskog rata pa do kraja života, iako većinom vezana za postelju, Florens Najtingejl radila je na reformama sestrinstva i javnog zdravlja. Njeni saveti poslužili su za reformu sestriinske službe u vojsci, kao i za izgradnju bolnica širom sveta [12]. Težila je da uvede profesionalno sestrinstvo u bolnice te je otvorila školu za medicinske sestre pri Bolnici Svetog Tome 1860. godine. Međutim, bolnice nisu bile jedina mesta u koja je težila da uvede profesionalno sestrinstvo. Ambu- lante popravnih domova predstavljale su veliki javni zdravstveni problem tog vremena. Naime, u njima su na jednom mestu zbrinjavali siromašne, nezaposlene, inva- lide rada i osobe s fizičkim ili mentalnim oštećenjima. Osim loših higijensko-sanitarnih uslova, problem u tim ustanovama bio je i nepostojanje profesionalne medicins- ke službe. Sve to navelo je Najtingejlovu da započne borbu za reformu tih ustanova, odnosno promenu tadaš- njeg zakona o siromašnima. U osnovi njenog predloga bilo je, pre svega, odvajanje bolesnih od zdravih i dece od odraslih, a potom i uvođenje obučeni medicinskih sestara u te ustanove. Rezultat dugotrajne borbe bio je nov zakon o siromašnima, donet 1868. godine, koji je podrazumevao znatno poboljšanje uslova u tim ustano- vama: odvajanje bolesnih od zdravih, povećanje prostora za svakog bolesnika, odvajanje dece u posebne škole itd. Prve obučene medicinske sestre počele su s radom u popravnom domu u Liverpulu 1864/65. godine, a potom i u ostalim gradovima širom Velike Britanije [13].

Uočivši veoma visoku stopu mortaliteta među bri- tanskim vojnicima u Indiji, Florens Najtingejl nastoja- la je da integrišući fizičke (higijensko-sanitarne, lokal- ne geografske, klimatske) i socijalne faktore (ishranu,

fizičku aktivnost), poboljša uslove u kojima oni borave [8]. Mere koje je predložila znatno su snizile stopu mortaliteta britanskih vojnika, te su one ubrzo proširene i na civilno stanovništvo širom Indije [8].

Florens Najtingejl bavila se i problemima sa zdravljem domorodačke dece, lokalnog stanovništva, kao i problemima s prostitucijom u pogledu prenošenja polnih bolesti [1,14].

Osnov svake reforme Florens Najtingejl činila je statistička analiza stanja, sistemski pristup i formiranje javnog mnjenja.

Florens Najtingejl kao pisac

Sabrana dela Florens Najtingejl, objavljena 2001. godine, objedinjuju oko 15 000 pisama, korespondenciju, izveštaje i beleške. Bolest koja ju je po povratku iz Krimskog rata vezala za postelju učinila je da joj pisanje postane najjače oružje u borbi za ostvarivanje ciljeva i ideala. Napisala je brojna pisma državicima, političarima, mnoge novinske i stručne članke. Mnogobrojni statistički izveštaji predstavljali su glavni argument kojim je potkrepljivala svoje ideje. Pisala je ne samo o struci nego i o duhovnosti, teologiji, društvu, politici, putovanjima. U prvom, za života neobjavljenom delu „Predlozi za razmišljanje”, napisanom 1852. godine, izložila je svoje poglede na društvo, religiju i filozofiju [4].

„Beleške o sestrinstvu”, objavljene 1860. godine, Florens Najtingejl nije namenila samo medicinskim sestrama nego svim ženama, a posebno ženama iz radničke klase. Smatrala je da svaka žena u životu, pre ili kasnije, dođe u priliku da odgovara za nečije zdravlje, te da zbog toga treba da zna kako da očuva i unapredi svoje zdravlje i zdravlje bližnjih [6].

„Beleške o bolnicama” predstavljaju uputstva za izgradnju i uređenje bolnica, a koristila su se pri izgradnji bolnica širom sveta. Florens Najtingejl smatrala je da bolnice nisu najbolja mesta za bolesne i siromašne, da u njima treba zbrinjavati samo ozbiljne hirurške slučajeve te da i njih treba zadržavati što je moguće kraće [12].

Florens Najtingejl kao učitelj

Sredinom 19. veka u bolnicama su radile „medicinske sestre” bez formalne obuke, koje su učile uz lekare i iz iskustva [15]. Florens je sestrinstvo smatrala nezavisnom zdravstvenom profesijom sa specifičnom funkcijom nege bolesnika, različitom od medicine, koja zahteva posebnu obuku [16]. Nastojeći da obrazuje i obučeni medicinske sestre, 1860. godine osnovala je školu pri Bolnici Svetog Tome. Školu su mogle da upišu devojke s navršene 23 godine, a obu-



Slika 3. Florens Najtingejl i Hari Verni s učenicama u Školi Svetog Tome

Fig. 3. Florence Nightingale and Harry Verney at school St. Thomas with nurse probationers

ka je trajala godinu dana odnosno dve godine za one koje će podučavati nove generacije medicinskih sestara (Slika 3).

Dominantan oblik nastave bio je praktični rad, jer je Florens Najtingejl smatrala da se o nezi bolesnika najbolje uči uz bolesničku postelju. Knjige i predavanja bili su samo dopuna onome što se nauči prilikom praktičnog rada. Učenice su bile obavezne da vode dnevnik prakse, pohađaju nastavu i neku od vannastavnih aktivnosti. Iako sama nije izvodila praktičnu nastavu, Florens Najtingejl odabirala je kandidatkinje za upis u školu, pregledala je njihove dnevnik prakse, a jednom godišnje i razgovarala sa svakom učenicom. Po završetku školovanja pisala im je preporuke za zaposlenje, te je pratila rad i napredovanje svake učenice tokom i posle školovanja. Ona je bila bliska sa svojim učenicama i saradnicama, brinula se o njihovom zdravlju, pružala im finansijsku i, po potrebi, svaku drugu podršku [16].

Da li smo i koliko smo danas blizu ideala medicinske sestre i sestrinstva Florens Najtingejl? Rečima Florens Najtingejl: „Za nas koji se bavimo sestrinstvom, ako sestrinstvo ne unapređujemo svake godine, meseca i dana, mi ne napređujemo, nego idemo unazad” [17].

Zaključak

Florens Najtingejl dala je jedinstven doprinos razvoju ne samo sestrinstva nego i statistike, epidemiologije, javnog zdravlja, društvenih nauka. Potpuna i doživotna posvećenost pozivu usmeravala je sve njeno delovanje. Prema njenom shvatanju, medicinska sestra je, pre svega, dobra žena koju odlikuje samopožrtvovanje, posvećenost dužnosti, ljubav prema pozivu, hrabrost vojnika, nežnost majke i zainteresovanost za posao, još je i osećajna za pacijenta, razborita kad to slučaj zahteva i praktično obučena za lečenje i negu.

Literatura

1. McDonald L. Nightingale on women. In: Florence Nightingale on women, medicine, midwifery and prostitution. Collected works of Florence Nightingale. Vol. 8. Ontario: Wilfrid Laurier University Press; 2005. p. 15-110.

2. MacQueen JS. Florence Nightingale's nursing practice. Nurs Hist Rev 2007;15:29-49.

3. Cook. ET. The life of Florence Nightingale. London: Macmillan; 1913.

4. McDonald L. Florence Nightingale: an outline of Florence Nightingale's life. In: Florence Nightingale: an introduction to her life and family. Collected works of Florence Nightingale. Vol. 1. Ontario: Wilfrid Laurier University Press; 2001. p. 15-52.

5. Miracle AV. The life and impact of Florence Nightingale. *Dimens Crit Care Nurs* 2008;27:21-3.

6. Nightingale F. Notes on nursing: what is it and what it is not. New York: D. Appleton and Company; 1860.

7. Helmstadter C. Florence Nightingale's opposition to state registration of nurses. *Nurs Hist Rev* 2007;15:155-66.

8. Hays CJ. Florence Nightingale and the India sanitary reforms. *Public Health Nurs* 1989;3:152-4.

9. Kudzma CE. Florence Nightingale and healthcare reform. *Nurs Sci Q* 2006;19(1):61-4.

10. McDonald L. Sick-nursing and health-nursing. In: Florence Nightingale on public health care. Collected works of Florence Nightingale. Vol. 6. Ontario: Wilfrid Laurier University Press; 2004. p. 203-22.

11. McDonald L. Public health issues, rural health and Nightingale's "Caseload". In: Florence Nightingale on public health care. Collected works of Florence Nightingale. Vol. 6. Ontario: Wilfrid Laurier University Press; 2004. p. 509-623.

12. McDonald L. Public health care as a system. In: Florence Nightingale on public health care. Collected works of Florence Nightingale. Vol. 6. Ontario: Wilfrid Laurier University Press; 2004. p. 6-12.

13. McDonald L. The reform of workhouse infirmaries. In: Florence Nightingale on public health care. Collected works of Florence Nightingale. Vol. 6. Ontario: Wilfrid Laurier University Press; 2004. p. 223-490.

14. McDonald L. Colonial sanitary statistics and aboriginal depopulation. In: Florence Nightingale on public health care. Collected works of Florence Nightingale. Vol. 6. Ontario: Wilfrid Laurier University Press; 2004. p. 163-8.

15. Maksimović J. Razvoj babičke službe u Vojvodini. *Med Pregl*. 2003;56(7-8):385-8.

16. McDonald L. Nightingale's nursing: an introduction. In: Florence Nightingale on public health care. Collected works of Florence Nightingale. Vol. 12. Ontario: Wilfrid Laurier University Press; 2009. p. 2-12.

17. Ulrich BT. Continuing education. Still so much to do: the legacy of Florence Nightingale: "Still so much to do". *Nurse Week* 1999;12(25):10-2.

Summary

Introduction

Through her „calling to service”, Florence Nightingale worked as a nurse, manager, researcher, reformer, writer and teacher. The aim of this study is to present Florence Nightingale in all these roles, pointing out all complexity and multidimensionality of nursing profession.

Personality and Work of Florence Nightingale

Having come from an aristocratic English family, Florence Nightingale was very educated. She considered knowledge as a way, and statistical method as an instrument for discovering the rules of the world. Her work during the Crimean War was one of her most important deeds and made her a national hero. After the war, she devoted herself to reforming nursing and public health in Britain and in

Key words: History of Nursing; Nurse's Role + history; Nursing + history; Public Health Nursing + history; Biostatistics + history; Health Care Reform + history

Rad je primljen 24. VI 2011.

Prihvaćen za štampu 28. VIII 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:5-6:263-267.

the world. Since she was bedbound after the Crimean War due to her illness, writing became the most powerful tool she had in achieving her goals. Florence Nightingale wrote many letters to politicians and statesmen, many newspaper and scientific articles. One of her greatest works "Notes on Nursing" was not written only for nurses, but for all women. By founding Nursing school at St. Thomas Hospital in 1860 she aspired to train and educate nurses.

Conclusion

Her complete and lifelong devotion to the „calling” directed all her activities, contributions and achievements, not only towards nursing but also towards statistics, epidemiology, public health and social sciences.

POZIV SARADNICIMA

Pozivamo Vas da se pretplatite na časopis „Medicinski pregled”. Podsećamo Vas da je pretplata **OBAVEZNA** za sve saradnike časopisa, odnosno za sve one koji žele objavljivati svoje radove.

Molimo Vas da, ukoliko ste zainteresovani, a niste to do sada učinili, uplatite pretplatu za 2012. godinu u iznosu od **3.000,00 dinara (sa uračunatim PDV-om)** za članove sa teritorije Srbije, odnosno **4.000,00 dinara (sa uračunatim PDV-om)** za članove van teritorije Srbije uplatite direktno u Blagajni Društva lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva svakog radnog dana, ili na račun: **340-1861-70 ili 115-13858-06** s naznakom „Pretplata na časopis Medicinski pregled za 2012” Ujedno Vas molimo da popunite donji formular i dostavite ga lično ili na adresu:

**Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva
Za ČASOPIS „MEDICINSKI PREGLED”
21000 NOVI SAD
Vase Stajića 9**

PRETPLATNIK ČASOPISA „MEDICINSKI PREGLED”

Ime, prezime i titula	
Adresa na poslu	
Adresa kod kuće	
Kontakt telefon	
Mobilni, E-mail adresa:	

Popuniti štampanim slovima

UPUTSTVO SARADNICIMA

Časopis „Medicinski pregled” objavljuje radove iz različitih oblasti biomedicine, koji su namenjeni širim lekarskim krugovima. Radovi se objavljuju na srpskom jeziku sa proširenim engleskim sažetkom i priložima na srpskom i engleskom jeziku, a odabrani radovi objavljuju se u celini na engleskom jeziku. Autori radova moraju da budu pretplatnici Časopisa. Časopis objavljuje sledeće kategorije radova:

1. Uvodnici (editorijali) – do 5 stranica

Sadrže mišljenje ili diskusiju o nekoj temi važnoj za Časopis. Uobičajeno ih piše jedan autor *po pozivu*.

2. Originalni naučni radovi – do 12 stranica

Sadrže rezultate sopstvenih originalnih naučnih istraživanja i njihova tumačenja. Originalni naučni radovi treba da sadrže podatke koji omogućavaju proveru dobijenih rezultata i reprodukciju istraživačkog postupka.

3. Pregledni članci – do 10 strana

Predstavljaju sažet, celovit i kritički pregled nekog problema na osnovu već publikovanog materijala koji se analizira i raspravlja, ilustrujući trenutno stanje u jednoj oblasti istraživanja. Radovi ovog tipa biće prihvaćeni samo ukoliko autori navođenjem najmanje 5 *autocitata* potvrde da su eksperti u oblasti o kojoj pišu.

4. Prethodna saopštenja – do 4 stranice

Sadrže naučne rezultate čiji karakter zahteva hitno objavljivanje, ali ne mora da omogući i ponavljanje iznetih rezultata. Donosi nove naučne podatke bez detaljnijeg obrazlaganja metodologije i rezultata. Sadrži sve delove originalnog naučnog rada u skraćenom obliku.

5. Stručni članci – do 10 stranica

Odnose se na proveru ili reprodukciju poznatih istraživanja i predstavljaju koristan materijal u širenju znanja i prilagođavanja izvornih istraživanja potrebama nauke i prakse.

6. Prikazi slučajeva – do 6 stranica

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, neočekiva- ne reakcije na terapiju, primenu novih dijagnostičkih postupaka ili opisuju retko ili novo oboljenje.

7. Istorija medicine – do 10 stranica

Obrađuje se prošlost s ciljem stvaranja kontinuite- ta medicinske i zdravstvene kulture, a imaju karakter stručnih radova.

8. Druge vrste publikacija (feljtoni, prikazi knjiga, izvodi iz strane literature, izveštaji sa kongresa i stručnih sastanaka, saopštenja o radu pojedinih zdravstvenih usta- nova, podružnica i sekcija, saopštenja Uredništva, pisma Uredništvu, novine u medicini, pitanja i odgovori, struč- ne i staleške vesti i *In memoriam*)

Priprema rukopisa

Kompletan rukopis, koji uključuje tekst rada, sve priloge i propratno pismo, potrebno je poslati:

– u elektronskoj formi na adresu **dlv@neobee.net**, kao i

– odštampana 2 primerka rukopisa na adresu:

Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva (Medicinski pregled), Vase Stajića 9, 21000 Novi Sad.

Propratno pismo

– Mora da sadrži svedočanstvo autora da rad pred- stavlja originalno delo, kao i da nije objavljivan u drugim časopisima, niti se razmatra za objavljivanje u drugim časopisima.

– Potvrditi da svi autori ispunjavaju kriterijume za autorstvo nad radom, da su potpuno saglasni sa tekstom rada, kao i da ne postoji sukob interesa.

– Navesti u koju kategoriju spada rad koji se šalje (ori- ginalni naučni rad, pregledni članak, prethodno saopšte- nje, 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 odgovaraju onima kojim se u zaglavlju navode uz pun naziv i mesta ustanova u kojima autori rade. Na dnu ove stranice navesti titulu, punu adresu, e-mail i broj telefona ili faksa autora zaduženog za korespondenciju.

2. Sažetak. Sažetak treba da sadrži do 150 reči, bez skraćenica, sa preciznim prikazom problematike, ciljeva, metodologije, glavnih rezultata i zaključaka. U nastavku navesti do deset ključnih reči iz spiska medicinskih pred- metnih naziva (*Medical Subjects Headings, MeSH*) Ame- ričke nacionalne medicinske biblioteke.

3. Prošireni sažetak na engleskom jeziku. Sažetak na engleskom jeziku treba da sadrži do 250 reči, sa izdvo- jenim celinama koje odgovaraju poglavljima u radu (za originalne, stručne radove i prethodna saopštenja: Uvod, Materijal i Metode, Rezultati, Diskusija i Zaključak).

4. Tekst rada

– Tekst originalnih članaka mora da sadrži sledeće ce- line: Uvod (sa jasno definisanim ciljem rada), Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključak, spisak skraćenica (ukoliko su korišćene u tekstu) i eventualna zahvalnost au- tora onima koji su pomogli u istraživanju i izradi rada.

– Tekst prikaza slučaja treba da sadrži sledeće celine: Uvod (sa jasno definisanim ciljem rada), Prikaz slučaja, Diskusija i Zaključak.

– Tekst treba da bude napisan u duhu srpskog jezika, oslobođen suvišnih skraćenica, čija prva upotreba zahteva navođenje punog naziva. Skraćenice ne upotrebljavati u naslovu, sažetku i zaključku. Koristiti samo opšte prihva- ćene skraćenice (npr. DNA, MRI, NMR, HIV,...). Spisak skraćenice koje se navode u radu, zajedno sa objašnje- njem njihovog značenja, dostaviti na poslednjoj stranici rukopisa.

– Koristiti mere metričkog sistema prema Internacio- nalnom sistemu mera (*International System Units – SI*). Temperaturu izražavati u Celzijusovim stepenima (°C), a pritisak u milimetrima živinog stuba (mmHg).

– Ne navoditi imena bolesnika, inicijale ili brojeve istorija bolesti.

Uvod sadrži precizno definisan problem kojim se bavi studija (njegova priroda i značaj), uz navođenje relevan- tne literature i sa jasno definisanim ciljem istraživanja i hipotezom.

Materijal i metode treba da sadrže podatke o načinu dizajniranja studije (prospektivna/retrospektivna, kriterijumi za uključivanje i isključivanje, trajanje, demografski podaci, dužina praćenja). Statističke metode koje se koriste treba da budu jasne i detaljno opisane.

Rezultati predstavljaju detaljan prikaz podataka dobijenih tokom studije. Sve tabele, grafikoni, sheme i slike moraju da budu citirani u tekstu, a njihova numeracija treba da odgovara redosledu pominjanja u tekstu.

Diskusija treba da bude koncizna i jasna, sa interpretacijom osnovnih nalaza studije u poređenju sa rezultatima relevantnih studija publikovanim u svetskoj i domaćoj literaturi. Navesti da li je hipoteza istraživanja potvrđena ili opovrgnuta. Izneti prednosti i ograničenja studije.

Zaključak u kratkim crtama mora da odbaci ili potvrdi pogled na problem koji je naveden u Uvodu. Zaključci treba da proizilaze samo iz vlastitih rezultata i da ih čvrsto podržavaju. Uzdržati se uopštenih i nepotrebnih zaključivanja. Zaključci u tekstu moraju suštinski odgovarati onima u Sažetku.

5. Literatura. Literatura se u tekstu označava arapskim brojevima u uglastim zagradama, prema redosledu pojavljivanja. Izbegavati veliki broj citata u tekstu. Za naslove koristiti skraćenice prema *Index Medicus*-u (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). U popisu citirane literature koristiti Vankuverska pravila koja precizno određuju redosled podataka i znake interpunkcije kojima se oni odvajaju, kako je u nastavku dato pojedinim primerima. Navode se svi autori, a ukoliko ih je preko šest, navesti prvih šest i dodati et al.

Članci u časopisima:

* *Standardni članak*

Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2003;1:1435-42.

* *Organizacija kao autor*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40(5):679-86.

* *Nisu navedena imena autora*

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ* 2002;325(7357):184.

* *Volumen sa suplementom*

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988;20 Suppl 5:75-8.

* *Sveska sa suplementom*

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Pame SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4 Suppl):31S-37S.

* *Sažetak u Časopisu*

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondii* [abstract]. *Clin Res* 1987;35:475A.

Knjige i druge monografije:

* *Jedan ili više autora*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

* *Urednik(ci) kao autor*

Danset J, Colombani J, eds. *Histocompatibility testing* 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973:12-8.

* *Poglavlje u knjizi*

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders; 1974. p. 457-72.

* *Rad u zborniku radova*

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA,

Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming*. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

* *Disertacije i teze*

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans* [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Elektronski materijal

* *Članak u Časopisu u elektronskoj formi*

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>

* *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 tehničkom. Ukoliko autori žele štampanje u boji potrebno je da snose troškove štampe.

7. Dodatne obaveze

Ukoliko autor i svi koautor nisu uplatili članarinu za Medicinski pregled, rad neće biti štampan. Radovi koji nisu napisani u skladu sa pravilima Medicinskog pregleda, neće biti razmatrani. Recenzija će biti obavljena najkasnije u roku od 6 nedelja od prijema rada. Uredništvo zadržava pravo da i pored pozitivne recenzije donese odluku o štampanju rada u skladu sa politikom Medicinskog pregleda. Za sva dodatna obaveštenja obratiti se tehničkom sekretaru:

Društvo lekara Vojvodine

Vase Stajića 9

21000 Novi Sad

Tel. 021/521 096; 063/81 33 875

E-mail: dlv@neobee.net

INFORMATION FOR AUTHORS

Medical review publishes papers from various fields of biomedicine intended for broad circles of doctors. The papers are published in Serbian language with an expanded summary in English language and contributions both in Serbian and English language, and selected papers are published in English language at full length with the summary in Serbian language. Papers coming from non-Serbian speaking regions are published in English language. The authors of the papers have to be Medical Review subscribers.

This journal publishes the following types of articles: editorials, original studies, preliminary reports, review articles, professional articles, case reports, articles from history of medicine and other types of publications.

1. Editorials – up to 5 pages – convey opinions or discussions on a subject relevant for the journal. Editorials are commonly written by one author by invitation.

2. Original studies – up to 12 pages – present the authors' own investigations and their interpretations. They should contain data which could be the basis to check the obtained results and reproduce the investigative procedure.

3. Review articles – up to 10 pages – provide a condensed, comprehensive and critical review of a problem on the basis of the published material being analyzed and discussed, reflecting the current situation in one area of research. Papers of this type will be accepted for publication provided that the authors confirm their expertise in the relevant area by citing at least 5 auto-citations.

4. Preliminary reports – up to 4 pages – contain scientific results of significant importance requiring urgent publishing; however, it need not provide detailed description for repeating the obtained results. It presents new scientific data without a detailed explanation of methods and results. It contains all parts of an original study in an abridged form.

5. Professional articles – up to 10 pages – examine or reproduce previous investigation and represent a valuable source of knowledge and adaption of original investigations for the needs of current science and practise.

6. Case reports – up to 6 pages – deal with rare casuistry from practise important for doctors in direct charge of patients and are similar to professional articles. They emphasize unusual characteristics and course of a disease, unexpected reactions to a therapy, application of new diagnostic procedures and describe a rare or new disease.

7. History of medicine – up to 10 pages – deals with history in the aim of providing continuity of medical and health care culture. They have the character of professional articles.

8. Other types of publications – The journal also publishes feuilletons, book reviews, extracts from foreign literature, reports from congresses and professional meetings, communications on activities of certain medical institutions, branches and sections, announcements of the Editorial Board, letters to the Editorial Board, novelties in medicine, questions and answers, professional and vocational news and In memoriam.

Preparation of the manuscript

The complete manuscript, including the text, all supplementary material and covering letter, is to be sent

– in electronic format to the address dlv@neobee.net

net

– the 2 printed copy to the address

Drustvo lekara Vojvodine, Srpskog lekarskog društva (Medicinski pregled), Vase Stajića 9, 21000 Novi Sad

The covering letter:

– It must contain the proof given by the author that the paper represents an original work, that it has neither been previously published in other journals nor is under consideration to be published in other journals.

– It must confirm that all the authors meet criteria set for the authorship of the paper, that they agree completely with the text and that there is no conflict of interest.

– It must state the type of the paper submitted (an original study, a review article, a preliminary report, a professional article, a case report, history of medicine)

The manuscript:

Use Microsoft Word for Windows to type the text. The text must be typed in font Times New Roman, page format A4, space 1.5 (for tables as well), borders of 2.5 cm and font size 12pt. The manuscript should contain the following elements:

1. The title page. The title page should contain a concise and clear title of the paper, without abbreviations, then a short title (up to 40 characters), full names and surnames of the authors (not more than 6) indexed by numbers corresponding to those given in the heading along with the full name and place of the institutions they work for. Contact information including the academic degree(s), full address, e-mail and number of phone or fax of the corresponding author (the author responsible for correspondence) are to be given at the bottom of this page.

2. Summary. The summary should contain up to 150 words, without abbreviations, with the precise review of problems, objectives, methods, important results and conclusions. It is to be followed by up to 10 Key Words from the list of Medical Subject Headings, MeSH of the American National Medical Library.

3. The expanded summary in English language. It should contain up to 250 words, be structured into paragraphs corresponding to those in the paper (for original studies, professional articles and preliminary reports it should have: introduction, material and methods, results, discussion and conclusion).

4. The text of the paper. The text of original studies must contain the following: introduction (with the clearly defined objective of the study), material and methods, results, discussion, conclusion, list of abbreviations (if used in the text) and not necessarily, the acknowledgment mentioning those who have helped in the investigation and preparation of the paper.

–The text of a case report should contain the following: introduction (with clearly defined objective of the study), case report, discussion and conclusion.

– The text should be written in the spirit of Serbian language, without unnecessary abbreviations, whose first mentioning must be explained by the full term they stand for. Abbreviations should not be used in the title, summary and conclusion. Only commonly accepted abbreviations (such as DNA, MRI, NMR, HIV...) should be used. The list of abbreviations used in the text, together with the explanation of their meaning, is to be submitted at the last page of the manuscript.

– All measurements should be reported in the metric system of the International System of Units – SI. Temperature should be expressed in Celsius degrees (°C), and pressure in mmHg.

– No names, initials or case history numbers should be given.

Introduction contains clearly defined problem dealt with in the study (its nature and importance), with

the relevant references and clearly defined objective of the investigation and hypothesis.

Material and methods should contain data on design of the study (prospective/retrospective, eligibility and exclusion criteria, duration, demographic data, follow-up period). Statistical methods applied should be clear and described in details.

Results give a detailed review of data obtained during the study. All tables, graphs, schemes and figures must be cited in the text and numbered consecutively in the order of their first citation in the text.

Discussion should be concise and clear, interpreting the basic findings of the study in comparison with the results of relevant studies published in international and national literature. It should be stated whether the hypothesis has been confirmed or denied. Merits and demerits of the study should be mentioned.

Conclusion must deny or confirm the attitude towards the problem mentioned in the introduction. Conclusions must be based solely on the author's own results, corroborating them. Avoid generalised and unnecessary conclusions. Conclusions in the text must be in accordance with those given in the summary.

5. References. References are to be given in the text under Arabic numerals in parentheses consecutively in the order of their first citation. Avoid a large number of citations in the text. The title of journals should be abbreviated according to the style used in Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). Apply Vancouver Group's Criteria, which define the order of data and punctuation marks separating them. Examples of correct forms of references are given below. List all authors, but if the number exceeds six, give the names of six authors followed by 'et al'.

Articles in journals

** A standard article*

Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2003;1:1435-42.

** An organisation as the author*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40(5):679-86.

** No author given*

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ*. 2002;325(7357):184.

** A volume with supplement*

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988;20 Suppl 5:75-8.

** An issue with supplement*

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Pame SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4 Suppl):31S-37S.

** A summary in a journal*

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondi* [abstract]. *Clin Res* 1987;35:475A.

Books and other monographs

** One or more authors*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

** Editor(s) as author(s)*

Danset J, Colombani J, eds. *Histocompatibility testing* 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973:12-8.

** A chapter in a book*

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders; 1974. p. 457-72.

** A conference paper*

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming*; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

** A dissertation and theses*

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans* [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Electronic material

** A journal article in electronic format*

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>Article

** 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