

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

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

**PRESEDNICI PODRUŽNICA**

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

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

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

Sremska Mitrovica - Šid - dr DAVOR PENJAŠKOVIĆ

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

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

Zrenjanin - mr sc. med. DUŠAN SLANKAMENAC

**ČLANOVI PRESEDNIŠTVA**

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

Odžaci - dr STANKA PROTIĆ  
Pančevo - dr JASMINA SAVKOVIĆ  
Pančevo - dr OLGICA MIŠIĆ-KOSTIĆ  
Pančevo - dr DRAGAN TOPIĆ  
Ruma - dr BILJANA LALIĆ  
Senta - dr ELVIRA TOT-BARNA  
Sombor - Apatin - dr MILAN GRBA  
Sombor - Apatin - dr SNEŽANA DELIĆ

Sremska Mitrovica - Šid - dr ZORAN BELOMARKOVIĆ  
Sremska Mitrovica - Šid - dr DAVOR PENJAŠKOVIĆ  
Stara Pazova - Indija - dr NADA BRKIĆ-MIŠIĆ  
Subotica - dr MARIJA ĐURIĆ  
Subotica - dr RADMILA PAVIĆ  
Temerin - dr TANJA RADOVANOVIĆ  
Vrbas - dr GORDANA VUKIČEVIĆ  
Vršac, Plandište i Bela Crkva - dr LJUBINKA BARBIROVIĆ  
Vršac, Plandište i Bela Crkva - dr STEVAN JOKIĆ  
Zrenjanin - mr sc. med. DUŠAN SLANKAMENAC  
Zrenjanin - prim. dr NEDELJKA BOŠKOV  
Zrenjanin - dr VERA TAPADO

**PRESEDNICI SPECIJALISTIČKIH SEKCIJA I AKTIVA**

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

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

**VOJVOĐANSKI OGRANAK**

**AKADEMIJE MEDICINSKIH NAUKA SLD**

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

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

Glavni i odgovorni urednik  
Prof. dr LJILJA MIJATOV-UKROPINA

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

**REDAKCIJSKI ODBOR**

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

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

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

Lektor za srpski jezik: Dragica Pantić 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 2010. godinu iznosi 3.000,00 dinara (sa uračunatim PDV-om), a 4.000,00 dinara za pojedince van teritorije Srbije, a za ustanove 8.000,00 dinara (uz dodavanje PDV-a). Uplate se vrše na račun broj 340-1861-70 ili 115-13858-06, s naznakom „Dodatna članarina za Medicinski pregled“.

Copyright © Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva Novi Sad 1998.

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

---

Štampa „Feljton“, Novi Sad  
Izdavanje ovog broja omogućio je Medicinski fakultet Novi Sad

### SADRŽAJ

#### ORIGINALNI NAUČNI RADOVI

Željko Živanović, Svetlana Ružička-Kaloci, Aleksandar Ješić, Biljana Radovanović, Aleksandra Lučić-Prokin i Petar Slankamenac PARADOKSALNA EMBOLIZACIJA – KLINIČKI ZNAČAJ TRANSKRANIJALNOG DOPLERA U OTKRIVANJU PERZISTENTNOG FORAMENA OVALE.....	445-449
Slavica Golubović, Ivana Stanković, Lidija Ristić, Vladan Čosić, Ivanka Đorđević i Milan Radović ANTIOKSIDANTNI ENZIMI I PRODUKTI LIPIDNE PEROKSIDACIJE KOD OBOLELIH OD PLUĆNE TUBERKULOZE.....	450-453
Slobodan Spasojević, Vesna Stojanović, Radojica Savić i Aleksandra Doronjski INTRAKRANIJALNO KRVARENJE I TRANSPORT „K SEBI” PREVREMENO ROĐENOG NOVOROĐENČETA.....	454-458
Zoran Milosavljević i Biljana Ljujić PRODUKCIJA HUMANOG DERMALNOG EKVIVALENTA U <i>IN VITRO</i> USLOVIMA.....	459-464
Snežana Polovina i Dragan Micić EFEKTI PRIMENE REDUKCIONE DIJETE NA PROMENU PARAMETARA METABOLIČKOG SINDROMA KOD GOJAZNIH BOLESNIKA SA OŠTEĆENOM TOLERANCIJOM GLIKOZE.....	465-469
Maja Stošić, Mirjana Janošević, Mirjana Burić i Gordana Filipović UTICAJ DEBLJINE MEKIH TKIVA NA IZGLED PROFILA LICA OSOBA SA MALOKLUZIJOM III KLASA.....	470-474
Suzana Branković, Dušanka Kitić, Mirjana Radenković, Vesna Ivetić, Slavimir Veljković i Milkica Nešić SPAZMOLITIČKO DEJSTVO VODENOG I ETANOLNOG EKSTRAKTA PERŠUNA ( <i>Petroselinum crispum</i> (Mill.) Nym. ex A.W. Hill, Apiaceae) NA IZOLOVANOM ILEUMU PACOVA.....	475-478
Saša Vojinović, Goran Marušić, Ivan Levakov i Jelena Popadić-Gaćeša UTICAJ HORMONSKE TERAPIJE NA NIVO PROSTATA-SPECIFIČNOG ANTIGENA KOD BOLESNIKA SA UZNAPREDOVALIM KARCINOMOM PROSTATE.....	479-482
Jovana Višnjevac, Aleksandra Novakov-Mikić i Aleksandra Nikolić NAČIN UZORKOVANJA PLODOVE TEČNOSTI I NJEGOV UTICAJ NA BROJ LAMELARNIH TELA.....	483-486
Aleksandar Savić, Nebojša Rajić, Nada Vlasisavljević, Vesna Čemerikić-Martinović i Stevan Popović KLINIČKI I PROGNOСТИČKI ZNAČAJ EKSPRESIJA CD34 ANTIGENA U BIOPSIJAMA KOSTNE SRŽI U MIJELODISPLATIČNOM SINDROMU.....	487-491
Lidija Ristić, Milan Rančić i Tatjana Pejić PLUĆNI TROMBOEMBOLIZAM KOD PACIJENATA SA HRONIČNOM HIPOKSEMIJOM.....	492-496
Siniša Mirković, Tatjana Đurđević-Mirković, Branislav Bajkin i Ivan Šarčev IZBOR HIRURŠKOG MATERIJALA PRILIKOM ŠIVENJA U USNOJ DUPLJI-KLINIČKA STUDIJA.....	497-501
Mioljub Ristić, Zorica Šeguljev, Jasminka Nedeljković, Svetlana Ilić, Dragica Injac i Jelena Đekić IMPORTOVANJE I ŠIRENJE PANDEMIJSKOG VIRUSA INFLUENCIE A(H1N1) U AUTONOMNOJ POKRAJINI VOJVODINI U PREDEZONSKOM PERIODU.....	502-505
<b>PREGLEDNI ČLANCI</b>	
Snežana Tomašević-Todorović, Miroslava Pjević i Ksenija Bošković FIBROMIJALGIJA – SAVREMENI ASPEKTI PATOFIZIOLOGIJE, DIJAGNOZE I TRETMANA.....	507-511
Vera Vukić, Dragana Jovanović i Vesna Škodrić-Trifunović PLUĆNI KARCINOMI SA PARANEOPLASTIČKOM HIPONATRIJEMIJOM I HIPERKALCIJEMIJOM.....	512-515
Radmila Ljuština-Pribić, Slobodanka Petrović i Jelena Tomić ASTMA U DEČJEM UZRASTU I FAKTORI RIZIKA.....	516-521
Lepša Žorić, Emina Čolak, Vladimir Čanadanović, Natalija Kosanović-Jaković i Bojana Kisić ULOGA OKSIDACIONOG STRESA U SENILNOJ KATARAKTOGENEZI.....	522-526
Marija Knežević-Pogančev CEREBRALNA PARALIZA I EPILEPSIJA.....	527-530
<u>Časlav Milić</u> SEZONSKE VARIJACIJE – FAKTOR RIZIKA ZA NASTANAK SUICIDA.....	531-534
Gordana Turanjanin-Tomić, Biljana Drašković, Danica Stanić i Anna Uram-Benka SPECIFIČNOSTI OPŠTE ANESTEZIJE U STOMATOLOGIJI KOD OSOBA SA POSEBNIM POTREBAMA.....	535-540
<b>STRUČNI ČLANCI</b>	
Vladimir Ristić, Srđan Ninković, Vladimir Harhaji i Miroslav Milankov ANALIZA UZROKA POVREĐIVANJA PREDNJEG UKRŠTENOG LIGAMENTA KOLENA.....	541-545
Slavica Jandrić i Ksenija Bošković FUNKCIONALNI ISHOD LEČENJA POSTTRAUMATSKIH KONTRAKTURA LAKTA.....	546-549
Ljiljana Gvozdenović, Janko Pasternak, Stanislav Milovanović, Dejan Ivanov i Saša Milić STREPTOKOKNI TOKSIČNI ŠOK SINDROM.....	550-553
Sandra Šipetić-Grujičić, Stefa Glušac, Isidora Ratkov, Jadranka Maksimović, Eleonora Ratkov i Božidarka Rakočević ŠIGELOZE NA TERITORIJI CRNE GORE – EPIDEMIOLOŠKA SITUACIJA ZA PERIOD 1996–2005. GODINE.....	554-557
<b>PRIKAZI SLUČAJEVA</b>	
Igor Damjan, Milan Cvijanović i Marko Erak ZNAČAJ ELEKTROMIOGRAFSKOG PREGLEDA U DIJAGNOSTIKOVANJU I PRAĆENJU HRONIČNE INFLAMATORNE DEMIJELINIZACIONE POLINEUROPATIJE.....	559-564
Milan Radović, Lidija Ristić, Ivana Stanković i Dejan Petrović RETKA UROĐENA SRČANA MANA KAO UZROK AKTIVACIJE TUBERKULOZE.....	565-569
Momčilo Đorđević, Slobodanka Mitrović, Božidar Jovanović i Gordana Đorđević OVARIJALNA METASTAZA KOD PACIJENTKINJE SA ENDOMETRIJALNIM KARCINOMOM ILI SINHRONI TUMORI – PRIKAZ SLUČAJA..	570-573
<b>ISTORIJA MEDICINE</b>	
Milivoje Vuković, Nebojša Moljević, Nenad Katanić, Dragan Krivokuća, Vesna Vuković i Zoran Milošević KADEVERIČNA TRANSPLANTACIJA ORGANA I RELIGIJA.....	575-578
<b>SEMINAR ZA LEKARE U PRAKSI</b>	
Ana Antić i Predrag Čanović KOLERA – NEKADA I SADA.....	579-582
<b>IN MEMORIAM</b> .....	583-583

**CONTENTS**

**ORIGINAL STUDY**

Željko Živanović, Svetlana Ružička-Kaloci, Aleksandar Ješić, Biljana Radovanović, Aleksandra Lučić-Prokin and Petar Slankamenac PARADOXICAL EMBOLI - CLINICAL IMPORTANCE OF TRANSCRANIAL DOPPLER FOR DETECTION OF PATENT FORAMEN OVALE.....	445-449
Slavica Golubović, Ivana Stanković, Lidija Ristić, Vladan Čosić, Ivanka Đorđević and Milan Radović ANTIOXIDANT ENZYMES AND LIPID PEROXIDATION PRODUCTS IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS.....	450-453
Slobodan Spasojević, Vesna Stojanović, Radojica Savić and Aleksandra Doronjski INTRACRANIAL HAEMORRHAGE AFTER TRANSPORT OF PREMATURE NEWBORNS.....	454-458
Zoran Milosavljević and Biljana Ljujić IN VITRO PRODUCTION OF HUMAN DERMAL EQUIVALENT.....	459-464
Snežana Polovina and Dragan Micić THE INFLUENCE OF DIET WITH REDUCTION IN CALORIE INTAKE ON METABOLIC SYNDROME PARAMETERS IN OBESE SUBJECTS WITH IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE.....	465-469
Maja Stosić, Mirjana Janošević, Mirjana Burić and Gordana Filipović EFFECT OF SOFT TISSUE THICKNESS ON PROFILE APPEARANCE IN PERSONS WITH CLASS III MALOCCLUSION.....	470-474
Suzana Branković, Dušana Kitić, Mirjana Radenković, Vesna Ivetić, Slavimir Veljković and Milkica Nešić RELAXANT ACTIVITY OF AQUEOUS AND ETHANOL EXTRACTS OF PARSLEY ( <i>Petroselinum crispum</i> (Mill.) Nym. ex A. W. Hill, Apiaceae) ON ISOLATED ILEUM OF RAT.....	475-478
Saša Vojinović, Goran Marušić, Ivan Levakov and Jelena Popadić-Gaćeša INFLUENCE OF HORMONAL THERAPY ON THE LEVEL OF PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN IN PATIENTS WITH ADVANCED PROSTATIC CANCER	479-482
Jovana Višnjevac, Aleksandra Novakov-Mikić and Aleksandra Nikolić THE WAYS OF AMNIOTIC FLUID SAMPLING AND ITS INFLUENCE ON LAMELLAR BODY COUNT.....	483-486
Aleksandar Savić, Nebojša Rajić, Nada Vlasiavljević, Vesna Čemerikić-Martinović and Stevan Popović CLINICAL AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CD34 EXPRESSION IN BONE MARROW BIOPSIES IN MYELODYSPLASTIC SYNDROME.....	487-491
Lidija Ristić, Milan Rančić and Tatjana Pejić PULMONARY EMBOLISM IN PATIENTS WITH CHRONIC HYPOXEMIA.....	492-496
Siniša Mirković, Tatjana Đurđević-Mirković, Branislav Bajkin and Ivan Šarčev CHOICE OF SURGICAL SUTURE MATERIAL USED IN ORAL CAVITY-CLINICAL STUDY.....	497-501
Mioľub Ristić, Zorica Šeguljev, Jasminka Nedeljković, Svetlana Ilić, Dragica Injac and Jelena Đekić IMPORTATION AND SPREAD OF PANDEMIC INFLUENZA VIRUS A(H1N1) IN AUTONOMOUS PROVINCE OF VOJVODINA IN PREEPIDEMIC PERIOD...	502-505
<b>REVIEW ARTICLES</b>	
Snežana Tomašević-Todorović, Miroslava Pjević and Ksenija Bošković FIBROMYALGIA-UP TO DATE ASPECTS OF PATOPHYSIOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT.....	507-511
Vera Vukić, Dragana Jovanović and Vesna Škodrić-Trifunović LUNG CARCINOMA WITH PARANEOPLASTIC HYPONATREMIA AND HYPERCALCEMIA.....	512-515
Radmila Ljuština-Pribić, Slobodanka Petrović and Jelena Tomić CHILDHOOD ASTHMA AND RISK FACTORS.....	516-521
Lepša Žorić, Emina Čolak, Vladimir Čanadanović, Natalija Kosanović-Jaković and Bojana Kisić OXIDATION STRESS ROLE IN AGE-RELATED CATARACTOGENESIS.....	522-526
Marija Knežević-Pogančev CEREBRAL PALSY AND EPILEPSY.....	527-530
Časlav Milić SEASONAL VARIATIONS - RISK FACTOR OF COMMITTING SUICIDE.....	531-534
Gordana Turanjanin-Tomić, Biljana Drašković, Danica Stanić and Anna Uram-Benka SPECIFIC FEATURES OF GENERAL ANESTHESIA IN STOMATOLOGY FOR DISABLED PEOPLE.....	535-540
<b>PROFESSIONAL ARTICLES</b>	
Vladimir Ristić, Srdan Ninković, Vladimir Harhaji and Miroslav Milankov CAUSES OF ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT INJURIES.....	541-545
Slavica Jandrić and Ksenija Bošković FUNCTIONAL OUTCOME OF POSTTRAUMATIC ELBOW CONTRACTURES.....	546-549
Ljiljana Gvozdenović, Janko Pasternak, Stanislav Milovanović, Dejan Ivanov and Saša Milić STREPTOCOCCAL TOXIC SHOCK SYNDROME.....	550-553
Sandra Špetić-Grujičić, Stefa Glušac, Isidora Ratkov, Jadranka Maksimović, Eleonora Ratkov and Božidarka Rakočević SHIGELLOSIS - EPIDEMIOLOGICAL SITUATION IN MONTENEGRO IN PERIOD 1996-2005.....	554-557
<b>CASE REPORTS</b>	
Igor Damjan, Milan Cvijanović and Marko Erak IMPORTANCE OF ELECTROMIOGRAPHIC EXAMINATION IN DIAGNOSTIFICATION AND MONITORING OF CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY.....	559-564
Milan Radović, Lidija Ristić, Ivana Stanković and Dejan Petrović RARE CONGENITAL HEARTH DISEASE AS A CAUSE OF TUBERCULOSIS ACTIVATION.....	565-569
Momčilo Đorđević, Slobodanka Mitrović, Božidar Jovanović and Gordana Đorđević OVARIAN METASTASIS IN PATIENT WITH ENDOMETRIAL CARCINOMA OR SYNCHRONOUS TUMORS - PRESENTATION OF THE CASE.....	570-573
<b>HISTORY OF MEDICINE</b>	
Milivoje Vuković, Nebojša Moljević, Nenad Katanić, Dragan Krivokuća, Vesna Vuković and Zoran Milošević CADAVERIC ORGAN TRANSPLANTATION AND RELIGION.....	575-578
<b>SEMINAR FOR PHISICIANS</b>	
Ana Antić and Predrag Čanović CHOLERA - ONCE AND NOWADAYS.....	579-582
<b>IN MEMORIAM</b> .....	583-583



## ORIGINALNI NAUČNI RADOVI ORIGINAL STUDIES

Clinical Centre Vojvodina, Novi Sad  
Department of Neurology

Originalni naučni rad  
Original study  
UDK 616.831-005.4/7-02:616.12-007]-073.  
DOI: DOI:10.2298/MPNS1008445Z

### PARADOXICAL EMBOLI - CLINICAL IMPORTANCE OF TRANSCRANIAL DOPPLER FOR DETECTION OF PATENT FORAMEN OVALE

*PARADOKSALNA EMBOLIZACIJA – KLINIČKI ZNAČAJ TRANSKRANIJALNOG DOPLERA U OTKRIVANJU PERZISTENTNOG FORAMENA OVALE*

Željko ŽIVANOVIĆ, Svetlana RUŽIČKA-KALOČI, Aleksandar JEŠIĆ, Biljana RADOVANOVIĆ, Aleksandra LUČIĆ-PROKIN i Petar SLANKAMENAC

**Summary** – A patent foramen ovale has been reported to be more frequently detected in cryptogenic stroke, with paradoxical embolism as the major pathogenetic mechanism. The standard procedure for the detection of a patent foramen ovale is transesophageal echocardiography. Transcranial Doppler sonography with bubble test is almost as reliable as transesophageal echocardiography. Seventeen patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attacks hospitalized at the Department of Neurology in Novi Sad underwent examinations to detect a patent foramen ovale, which was found in 55.6% of patients with cryptogenic stroke. The average age of these patients was 30.6 years. Transcranial Doppler sonography showed 100% sensitivity and 100% specificity for the prediction of right-to-left shunts proven by transesophageal contrast echocardiography. Both positive and negative predictive values in our group of patients were 1. Transcranial Doppler with bubble test is a reliable method for the detection of a patent foramen ovale, with a high level of sensitivity and specificity which is comparable with transesophageal echocardiography. Moreover, it is cheaper and more comfortable than transesophageal echocardiography, and should be used routinely in neurological practice.

**Key words:** Embolism, Paradoxical; Foramen Ovale; Heart Septal Defects; Echocardiography, Transesophageal; Ultrasonography, Doppler, Transcranial; Microbubbles; Stroke

#### Introduction

The patent foramen ovale (PFO) is the most common abnormality of fetal origin [1,2]. Several studies have shown a significant correlation between cryptogenic stroke (stroke of undetermined etiology) and the presence of a PFO, suggesting that paradoxical embolism crossing from the venous to arterial circulation through a PFO may be an important cause of stroke, especially in the young [1-3]. PFO is a common and benign finding present on autopsy in approximately 25% of general population [4], and in up to 40% of patients with cryptogenic stroke [5].

The real causative relationship between the presence of PFO and stroke remains unclear, even though the presence of PFO is associated with an increased risk of ischemic stroke [1,6-8]. The presumptive diagnosis of paradoxical emboli is based on the following criteria: embolic stroke in the absence of left-sided cardiac or proximal arterial source, venous thromboembolism (deep venous thrombosis or pulmonary embolism), and intracardiac defect with right-to-left shunting [9]. The verification of PFO in patients with ischemic stroke is important not only for the clarification of mechanism of stroke, but also for the therapeutic approach [10,11].

Transoesophageal echocardiography (TEE) is a gold standard and the most sensitive diagnostic test

for the detection of atrial septal defects [12,13]. Trans-thoracic echocardiography (TTE) and transcranial Doppler (TCD) ultrasonography are also reliable alternatives to TEE in diagnosing PFO, and have shown the increased sensitivity and specificity compared with TEE for the detection of PFO [13-15].

The primary end-point of this study was to establish the correlation between the presence of PFO and cryptogenic stroke. The secondary end-point was to examine the accuracy of transcranial Doppler for the detection of right-to-left shunt (RLS). We tried to determine the sensitivity and specificity of TCD in comparison to TEE, and justify the role of TCD as a diagnostic tool in cryptogenic stroke.

#### Material and Methods

Thirteen patients (7 men and 6 women) were included in the study in the period from December 2008 to September 2009. The patients suffered either stroke or transient ischemic attack (TIA). All subjects underwent both TCD bubble study (performed with Sonara Version 04, VIASIS) at the Department of Neurology of Clinical Center of Vojvodina and TEE, which was performed by the experienced echocardiographers from the Institute of Cardiovas-

### Abbreviations

PFO	– Patent Foramen Ovale
TEE	– Transoesophageal Echocardiography
TTE	– Transthoracic Echocardiography
TCD	– Transcranial Doppler
RLS	– Right-to-Left Shunt
MCA	– Middle Cerebral Artery
MB	– Microbubbles
ES	– Embolic Signals
VM	– Valsalva Maneuver
CT	– computed tomography
MRI	– magnetic resonance imaging
TIA	– Transient Ischemic Attacks
ASA	– atrial septal aneurysm

cular Diseases, Sremska Kamenica. Only final cardiologic findings were taken into account.

### Contrast transcranial Doppler ultrasound - Bubble study

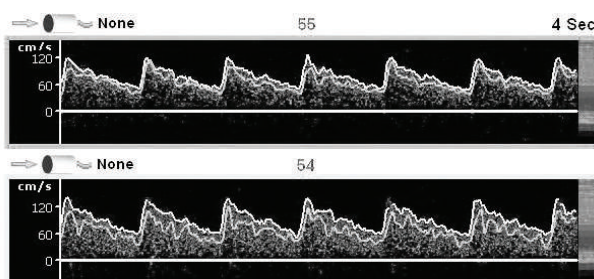
In order to monitor the blood flow and detect the TCD embolus detection the middle cerebral artery (MCA) is insonated bilaterally through the temporal bone windows. The detection of microemboli is based on the measurement of the backscatter from the emboli and the backscatter from the normal blood flow [16]. The difference between these backscatters (embolus-to-blood ratio) enables emboli detection [17].

TCD is performed at the bedside in supine position. The first step is to place the head-frame, which is used to prevent the ultrasound probe from moving and related artifacts. Two 2-MHz transducers are mounted on the temporal planes (**Figure 1**). After the examiner finds a high quality Doppler signal (**Figure 2**), the ultrasound probe can be secured by a bolt.



**Fig. 1.** Headframe used to secure ultrasound probes  
**Slika 1.** Ram (šlem) za fiksiranje ultrazvučnih sondi

Two main contrast agents can be used: agitated saline containing tiny air bubbles and a galactose-based agent (Echovist-300, Schering AG) [18]. We used the former. An 18 or 20 – gauge needle connected by a 3-way stopcock is cannulated into the right cubital vein [19]. Microcavitation saline contrast is generated by a three-way stopcock connected to a 10-ml syringe I containing 9 ml of 0.9% saline and to a syringe II containing 1 ml of air aspirated through a bacterial filter,

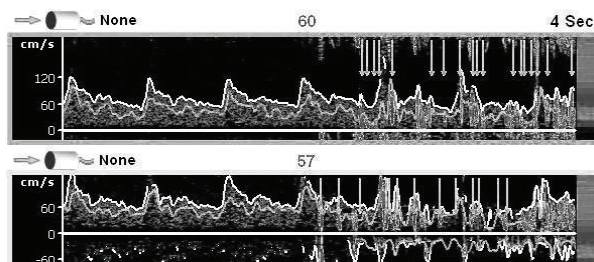


**Fig 2.** Bilateral monitoring of both MCA  
**Slika 2.** Bilateralni monitorinig obe MCA



**Fig 3.** Agitated saline injection using 3-way stopcock tube  
**Slika 3.** Aplikacija uzburkanog fiziološkog rastvora pomoću sistema sa trokrakom slavinom

and then applied to the patient (**Figure 3**). One ml air (syringe I) and 9 ml saline (syringe II) should be rapidly and energetically exchanged between the syringes at least ten times. Once the contrast is prepared, 10 ml is immediately injected as a bolus into the right cubital vein [20]. The injected contrast reaches the right atrium through the veins, and if PFO is present, the contrast will pass into the left atrium and then into the systemic or brain circulation. Passing through ACM microbubbles (MB) makes typical auditory and visual embolic signals (ES), usually 10-15 seconds after the injection (**Figure 4**).



**Fig 4.** Occurrence of ES in ACM  
**Slika 4.** Pojava ES u ACM

If bubble test is negative, it should be repeated with Valsalva maneuver (VM) which increases the sensitivity [21]. In case of detection of massive ES without a VM ('curtain pattern'), one should not perform a VM to prevent possible air embolism. VM should be started 5s after the beginning of the contrast agent injection and should be maintained for at least 5s [22].

## Results

We performed the TCD bubble study in 13 patients (man to woman ratio 1.17:1). The average age was 31.4 years, ranging from 17 to 43 years. All the patients had suffered cerebral ischemic events, nine with proven (by computed tomography - CT or magnetic resonance imaging - MRI) ischemic stroke, and four with TIA.

PFO was found in seven patients (53.8%), five with stroke and two with TIA. The average age of patients with PFO was 28.4 years. Out of nine patients with cryptogenic stroke, five were found to have PFO (55.6%). The average age of these patients was 30.6 years while the average age of patients with stroke and without PFO was 38.5 years.

TTE and TEE were performed in ten patients to detect or rule out intracardiac shunt. The sensitivity and specificity of TCD were compared with TEE. Our study demonstrates that contrast TCD detects TEE-proven RLS, both the sensitivity and the specificity being 100%. Both positive and negative predictive values in our group of patients were 1. The sensitivity of TTE was 57.2% and the specificity was 66.7%. The positive predictive value was 0.8 and the negative one was 0.4.

None of the five patients with stroke and PFO was verified to have deep venous thrombosis as a possible source of embolism.

## Discussion

Although the presence of PFO is associated with the increased risk of ischemic stroke, the causative relationship between PFO and stroke is unclear. The true existence of this relationship has been widely debated [23]. The convincing association between PFO and stroke has been recently reported by several investigators, predominantly amongst younger patients with cryptogenic stroke [1,24,25]. In patients with cryptogenic stroke, approximately one third of diagnosed PFOs seems to be incidental, and hence endovascular closure is not likely to reduce their recurrent stroke risk. This probability is related to patients' characteristics such as age, morphological features of PFO and the presence of a concurrent atrial septal aneurysm (ASA) [26].

The percentage of patients with PFO among stroke cases in our study was 55.6%. In a large prospective multicenter study PFO - ASA study of the 581 stroke patients, 267 (45.9%) had PFO [27]. A recent meta-analysis of 23 case - control studies showed that in age-inclusive studies, the proportion of patients with PFO among cryptogenic stroke cases ranged from 12% to 78% (the median being 40%), and the corresponding proportion among the control subjects with ischemic stroke of a known cause ranged from 6% to 33% (the median being 20%). In the studies on young-

er patients, the proportion of patients with PFO ranged from 29% to 73% (the median being 56%) among the stroke patients and 0% to 33% (the median being 14%) among the controls [26].

The striking finding of our study is that the stroke patients with PFO were younger than patients without PFO. The average age of our stroke patients with PFO was 30.6 years. In PFO - ASA study the average age of patients with cryptogenic stroke and PFO was 40.1 years versus 44.5 years in non-PFO patients [27]. In the Patent Foramen Ovale Cryptogenic Stroke Study (PICSS), which included 630 stroke patients, the average age of patients with PFO was 57.9 years versus 59.6 in non-PFO [10]. This discrepancy between our and other studies could be explained by the selection of our patients.

TCD accuracy in the diagnosis of PFO ranges from 68% to 100% in the literature data [15,18,28-30]. Our study demonstrates that contrast TCD detects TEE-proven RLS with the sensitivity of 100% and the specificity of 100%. TTE in combination with an agitated saline injection has a similar sensitivity and specificity as TCD taking TEE as the gold standard for the detection of right-to-left shunts [13,31]. In our study TTE did not show a high level of accuracy.

The specificity to diagnose RLS at the atrial level may be increased by using defined times of ES appearance regarded as the evidence for MB crossing at the atrial level. The general agreement for a cut off interval does not exist, and therefore a wide range of six heartbeats is used. The passage time from the cubital injection site to the MCA through intracardiac shunt is about 11 seconds and about 14 seconds for the passage from the cubital injection site to the MCA in case of the pulmonary passage [32]. Therefore, the overlap interval for the intrapulmonary and atrial level passage must be assumed. Moreover, the precise time window is difficult to define because the time window cannot differentiate between RLS at the atrial level and RLS at different sites of the vascular system. Clinical relevance of the MB test can be achieved by the quantitative analysis [20].

Recent studies have emphasized the need to quantify the size of cardiac RLS using TEE [33]. The assessment of the RLS size can be achieved by TCD in a semi-quantitative manner by counting ES after injection [34-36]. A four-level categorization was accepted at the International Consensus Meeting according to MB appearance in the TCD spectrum using unilateral MCA monitoring (values for bilateral monitoring in parentheses): 1. no occurrence of ES; 2. 1-20 ES; 3. >20 ES, but no curtain, and 4. curtain, where a single ES cannot be discriminated within the TCD spectra [20].

None of our patients showed clinical and ultrasound (duplex scanner) evidence of deep venous thrombosis of the legs, which is in line with the literature data. Deep venous thrombosis is detected only in a small number of patients with suspected paradoxical embolism [37,38].

The small size and ephemeral integrity of microbubbles make this method safe, practically completely free of risk. Only one case related to cerebral ischemic event as a complication of TCD bubble study has been reported in The United States [39].



## Conclusion

The association between patent foramen ovale and risk of recurrent stroke in young patients with cryptogenic stroke is not just a matter of coincidence. The optimal diagnosis of patent foramen ovale and treatment to prevent a recurrent stroke are of extreme clinical importance for this subgroup of stroke patients.

Transoesophageal echocardiography is still the gold standard in detecting patent foramen ovale, but contrast-enhanced transcranial Doppler must be regarded a reasonable alternative. Transcranial Doppler is a reliable and cheap method for patent foramen ovale detection and a negative contrast-enhanced transcranial Doppler may

avoid the need for a transoesophageal echocardiography for the diagnosis of patent foramen ovale. Furthermore, transcranial Doppler has turned out to be a highly sensitive and specific method to study the functional impact of cardiac right-to-left shunt and other right-to-left shunt.

The main advantages of contrast transcranial Doppler in comparison to transoesophageal echocardiography in the detection of right-to-left shunt are: transcranial Doppler is more comfortable than transoesophageal echocardiography, size and functional relevance of right-to-left shunt can be assessed more easily by using transcranial Doppler than by using transoesophageal echocardiography; transcranial Doppler can detect not only cardiac but also extracardiac right-to-left shunt.

## Literatura

1. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multi-ethnic population. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:797-802.
2. Sacco RL, Homma S, Di Tullio MR. Patent foramen ovale: a new risk factor for ischemic stroke. *Heart Dis Stroke* 1993;2:235-41.
3. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172-9.
4. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984;59:17-20.
5. Meissner I, Whisnant JP, Khandheria BK, Spittell PC, O'Fallon WM, Pascoe RD, et al. Prevalence of potential risk factors for stroke assessed by transesophageal echocardiography and carotid ultrasonography: the SPARC study. *Mayo Clin Proc* 1999;74:862-9.
6. Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, Swift DL, Sharpe DN, Bass NM, et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet* 1988;2:11-2.
7. Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, Aebischer N, Van Melle G. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne study. *Neurology* 1996;46:1301-5.
8. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, Coste J; Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740-6.
9. Meister SG, Grossman W, Dexter L, Dalen JE. Paradoxical embolism: diagnosis during life. *Am J Med* 1972;53:292-8.
10. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in cryptogenic stroke study. *Circulation* 2002;105:2625-31.
11. Cruz-González I, Solis J, Kiernan TJ, Yan BP, Lam YY, Palacios IF. Clinical manifestation and current management of patent foramen ovale. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:1011-22.
12. Pearson AC, Labovitz AJ, Tatineni S, Gomez CR. Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:66-72.
13. Soliman OI, Geleijnse ML, Meijboom FJ, Nemes A, Kamp O, Nihoyannopoulos P, et al. The use of contrast echocardiography for the detection of cardiac shunts. *Eur J Echocardiogr* 2007;8:2-12.
14. Di Tullio M, Sacco RL, Venketasubramanian N, Sherman D, Mohr JP, Homma S. Comparison of diagnostic techniques for the detection of a patent foramen ovale in stroke patients. *Stroke* 1993;24:1020-4.
15. Zanette EM, Mancini G, De Castro S, Solaro M, Cartoni D, Chiarotti F. Patent foramen ovale and transcranial doppler: comparison of different procedures. *Stroke* 1996;27:2251-5.
16. Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Evans DH, Grosset DJ, Kaps M, Markus HS, Russell D, Siebler M. Consensus on microembolus detection by TCD. *Stroke* 1998;29:725-9.
17. Chung EML. Transcranial doppler embolus detection: a primer. *Ultrasound* 2006;14:202-10.
18. Droste DW, Kriete JU, Stypmann J, Castrucci M, Wichter T, Tietje R, et al. Contrast transcranial doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts - comparison of different procedures and different contrast agents. *Stroke* 1999;30:1827-32.
19. Khan KA, Yeung M, Shuaib A. Comparative study of 18 gauge and 20 gauge intravenous catheters during transcranial doppler ultrasonography with saline solution contrast. *J Ultrasound Med* 1997;16:341-4.
20. Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:490-6.
21. Droste DW, Lakemeier S, Wichter T, Stypmann J, Dittrich R, Ritter M, et al. Optimizing the technique of contrast transcranial doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. *Stroke* 2002;33:2211-6.
22. Del Sette M, Dini L, Rizzi D, Sugo A, Albano B, Gandolfo C. Diagnosis of right-to-left shunt with transcranial doppler and vertebrobasilar recording. *Stroke* 2007;38:2254-6.
23. Petrović G. Risk factors for development of cerebrovascular stroke. *Med Pregl* 2000;53:207-14.
24. Petty GW, Khandheria BK, Meissner I, Whisnant JP, Rocca WA, Christianson TJ, et al. Population-based study of the relationship between patent foramen ovale and cerebrovascular ischemic events. *Mayo Clin Proc* 2006;81:602-8.
25. Rundek T. PFO in stroke: a direct association or coincidence? *Eur J Neurol* 2008;15:887-8.
26. Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke* 2009;40:2349-55.
27. Lamy C, Giannesini C, Zuber M, Arquizan C, Meder JF, Trystram D, et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA study. *Stroke* 2002;33:706-11.

28. Caputi L, Carriero MR, Falcone C, Parati E, Piotti P, Materazzo C, et al. Transcranial doppler and transesophageal echocardiography: comparison of both techniques and prospective clinical relevance of transcranial doppler in patent foramen ovale detection. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009;18:343-8.
29. Mangiafico S, Scandura S, Ussia GP, Privitera A, Capodanno D, Petralia A, et al. Transesophageal echocardiography and transcranial color doppler: independent or complementary diagnostic tests for cardiologists in the detection of patent foramen ovale? *J Cardiovasc Med* 2009;10:143-8.
30. Nemeč JJ, Marwick TH, Lorig RJ, Davison MB, Chmowitz MI, Litowitz H, et al. Comparison of transcranial doppler ultrasound and transesophageal contrast echocardiography in the detection of interatrial right-to-left shunts. *Am J Cardiol* 1991;68:1498-502.
31. Danišs C, Weytjens C, Cosyns B, Schoors D, De Sutter J, Paelinck B, et al. Second harmonic transthoracic echocardiography: the new reference screening method for the detection of patent foramen ovale. *Eur J Echocardiogr* 2004;5:449-52.
32. Horner S, Ni XS, Weihs W, Harb S, Augustin M, Duft M, et al. Simultaneous bilateral contrast transcranial doppler monitoring in patients with intracardiac and intrapulmonary shunts. *J Neurol Sci* 1997;150:49-57.
33. Serena J, Segura T, Perez-Ayuso MJ, Bassaganyas J, Molins A, Davalos A. The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke: a case-control study. *Stroke* 1998;29:1322-8.
34. Lao AY, Sharma VK, Tsvigoulis G, Frey JL, Malkoff MD, Navarro JC, et al. Detection of right-to-left shunts: comparison between the International Consensus and Spencer Logarithmic Scale criteria. *J Neuroimaging* 2008;18:402-6.
35. Telman G, Yalonetsky S, Kouperberg E, Sprecher E, Lorber A, Yarnitsky D. Size of PFO and amount of microembolic signals in patients with ischaemic stroke or TIA. *Eur J Neurol* 2008;15:969-72.
36. Kobayashi K, Iguchi Y, Kimura K, Okada Y, Terasawa Y, Matsumoto N, et al. Contrast transcranial doppler can diagnose large patent foramen ovale. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:230-4.
37. Stöllberger C, Slany J, Schuster I, Leitner H, Winkler WB, Karnik R. The prevalence of deep venous thrombosis in patients with suspected paradoxical embolism. *Ann Intern Med* 1993;119:461-5.
38. Lethen H, Flachskampf FA, Schneider R, Sliwka U, Köhn G, Noth J, Hanrath P. Frequency of deep vein thrombosis in patients with patent foramen ovale and ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am J Cardiol* 1997;80:1066-9.
39. Romero JR, Frey JL, Schwamm LH, Demaerschalk BM, Chaliki HP, Parikh G, et al. Cerebral ischemic events associated with 'bubble study' for identification of right to left shunts. *Stroke* 2009;40:2343-8.

### Sažetak

#### Uvod

Perzistentni foramen ovale je jedna od najčešćih anomalija fetalnog razvoja. Mnoge studije su pokazale signifikantnu povezanost između kriptogenog moždanog udara i perzistentnog foramena ovale, sugerirajući paradoksalnu embolizaciju kao najverovatniji patofiziološki mehanizam. Zlatni standard za dijagnostikovanje perzistentnog foramena ovale je transezofagealna ehokardiografija. Transkranijalnim doplerom, uz primenu kontrasta, takođe se može otkriti njegovo prisustvo. U našem istraživanju poredili smo pouzdanost ovih dijagnostičkih procedura u detekciji perzistentnog foramena ovale.

#### Materijal i metode

Ispitivanje je sprovedeno na 13 bolesnika lečenih na Klinici za neurologiju u Novom Sadu zbog akutnog cerebrovaskularnog incidenta (9 sa ishemijskim moždanim udarom i 4 sa tranzitornim ishemijskim atakom). Test sa mikromehurićima zasnovan je na mogućnosti transkranijalnog doplera, da nakon intravenske aplikacije kontrasta, detektuje vazdušne embolijske signale u srednjoj moždanoj arteriji. Primenjen je protokol sa 10 ml uzburkanog fiziološkog rastvora.

**Ključne reči:** Paradoksalna embolizacija; Foramen ovale; Septalni defekti srca; Transezofagealna ehokardiografija; Transkranijalna Dopler ultrasonografija; Mikromehurići; Moždani udar

Rad je primljen 10. XII 2009.

Prihvaćen za štampu 14. I 2010.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:7-8:445-449.

Senzitivnost i specifičnost transkranijalnog doplera određivana je u odnosu na kardiološke nalaze transezofagealne ehokardiografije.

#### Rezultati

Prosečna starost naših ispitanika bila je 31,4 godina. Perzistentni foramen ovale je detektovan kod 53,8% svih bolesnika, a kod 55,6% bolesnika sa kriptogenim moždanim udarom. Prosečna starost bolesnika sa perzistentnim foramenom ovale i kriptogenim moždanim udarom iznosila je 30,6 godina. Transkranijalni dopler je pokazao 100% senzitivnosti i 100% specifičnosti (pozitivna prediktivna vrednost 1, negativna prediktivna vrednost 1).

#### Zaključak

Transkranijalni dopler uz test sa mikromehurićima, pokazao se kao pouzdana metoda pregleda u detekciji perzistentnog foramena ovale. Negativan nalaz isključuje potrebu za ehokardiografskim pregledom sa ciljem njegovog otkrivanja. Prednosti transkranijalnog doplera su jednostavnost izvođenja, niža cena, komforost za bolesnika, a pomoću njega se može otkriti, ne samo kardijalni nego i ekstrakardijalni desno-levi šanti krvi.

Klinički centar Niš, Niš  
Klinika za plućne bolesti i tuberkulozu<sup>1</sup>  
Centar za medicinsku biohemiju<sup>2</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
UDK 614.24-002.5:577  
DOI: DOI:10.2298/MPNS1008450G

## ANTIOKSIDANTNI ENZIMI I PRODUKTI LIPIDNE PEROKSIDACIJE KOD OBOLELIH OD PLUĆNE TUBERKULOZE

### ANTIOXIDANT ENZYMES AND LIPID PEROXIDATION PRODUCTS IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

Slavica GOLUBOVIĆ<sup>1</sup>, Ivana STANKOVIĆ<sup>1</sup>, Lidija RISTIĆ<sup>1</sup>, Vladan ĆOSIĆ<sup>2</sup>,  
Ivanka ĐORĐEVIĆ<sup>1</sup> i Milan RADOVIĆ<sup>1</sup>

**Sažetak** – Mnoge studije su se bavile oksidativnim stresom kod plućnih bolesti i tuberkuloze. Cilj ovog istraživanja je bio da se ispita nivo antioksidantnih enzima i produkata lipidne peroksidacije kod obolelih od plućne tuberkuloze. Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 40 obolelih od tuberkuloze. Ispitivani parametri mereni su pre i tri nedelje od početka lečenja antituberkuloticima (grupa I). Kontrolnu grupu je sačinjavalo 40 zdravih osoba (grupa II). Nivo superoksid dizmutaze u oba merenja bio je znatno niži u grupi I ( $p < 0,001$  i  $p < 0,01$ ) nego u grupi II, ali se nije bitno menjao tokom terapije. Nivo glutation peroksidaze se tokom lečenja znatno povećavao ( $p < 0,05$ ), a u odnosu na grupu II, bio je znatno niži u oba merenja u grupi I ( $p < 0,001$ ). Nivo katalaze znatno je rastao tokom lečenja ( $p < 0,05$ ), ali se nije bitno razlikovao od nivoa grupe II. Produkti lipidne peroksidacije nisu se znatno razlikovali među grupama. Kod obolelih od tuberkuloze, antioksidantni status je bio niži, a njegov nivo i eventualni razvoj oksidativnog stresa zavisili su od težine bolesti.

**Ključne reči:** Antioksidanti; Enzimi; Lipidna peroksidacija; Plućna tuberkuloza; Oksidativni stres; Antituberkulotici; Superoksid dizmutaza; Glutation peroksidaza; Katalaza

#### Uvod

U aerobnim ćelijama, slobodni radikali se konstantno proizvode najčešće kao reaktivne kiseonične grupe. Nakon produkcije, slobodni radikali se uklanjaju antioksidantima, uključujući enzime katalazu, glutation peroksidazu i superoksid dizmutazu. Neravnoteža između prooksidantne i antioksidantne zaštite može dovesti do oksidativnog stresa povezanog sa oksidativnom modifikacijom biomolekula, kao što su lipidi, proteini i nukleinske kiseline [1]. U odnosu na druge organe, pluća predstavljaju jedinstveno tkivo za razvoj oksidativnog stresa zato što su direktno izložena visokom pritisku kiseonika. Najvažniji slobodni radikali u plućnoj patologiji jesu reaktivne kiseonične i reaktivne nitrogene grupe. Reaktivne oksigene grupe nastaju različitim mehanizmima u svim delovima ćelije i imaju značajnu ulogu u patogenezi plućnih bolesti u uslovima porasta oksidativnog stresa [2]. Oksidativni stres u plućima posledica je aktivacije brojnih inflamatornih puteva i mehanizama, u kojima učestvuju citokini, adhezivni molekuli, lipidni medijatori i proteini eozinofilnih granula [3]. Smatra se da su aktivirani neutrofili najznačajniji generator slobodnih radikala [4]. Oksidativni stres dovodi do poremećaja mitohondrijalnog transporta elektrona, čiji je krajnji ishod oštećenje ćelije (nekroza) ili programirana ćelijska smrt (apoptoza).

Mikobakterija može uzrokovati produkciju reaktivnih oksigenih grupa pomoću aktiviranih fagocita [5–7]. Iako zauzimaju značajan deo odbrane domaćina od mikobakterija, povećana produkcija reaktivnih oksigenih metabolita može rezultirati oštećenjem tkiva i inflamacijom. Ovo može doprineti imunosu-

presiji [8–10], posebno kod onih koji imaju oštećen antioksidantni kapacitet, kao što su pacijenti inficirani HIV-om [11–13]. Aktivna tuberkuloza, dakle, može dovesti do snižavanja antioksidantnog potencijala i porasta produkata lipidne peroksidacije [14].

U ovom ispitivanju merene su i upoređivane vrednosti nivoa antioksidantnih enzima, superoksid dizmutaze (SOD), glutation peroksidaze (GPx), katalaze (CAT) i produkata lipidne peroksidacije (TBARS supstancije) kod tuberkuloznih pacijenata i zdravih osoba.

#### Materijal i metode

Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 80 osoba. Ispitivanu grupu (grupa I) sačinjavalo je 40 slučajno odabranih ispitanika sa plućnom tuberkulozom (TB), prosečne starosti 51,93 godine, lečenih u Klinici za plućne bolesti i tuberkulozu KC Niš u periodu od septembra 2006. do avgusta 2008. godine. TB je kod 34 ispitanika u 85% potvrđena bakteriološki, u jednom slučaju (2,5%) patohistološki i kod pet pacijenata (12,5%) dijagnoza TB je postavljena na osnovu kliničkog i radiološkog nalaza. Kontrolnu grupu (grupa II) sačinjavalo je 40 zdravih dobrovoljnih davalaca krvi, prosečne starosti 40,50 godina. Ispitivanoj grupi su određivani antioksidantni enzimi i produkti lipidne peroksidacije prvi put pre početka antituberkuloznog lečenja (grupa I<sub>0</sub>), kao i drugi put tri nedelje od početka tretmana (grupa I<sub>1</sub>). Kontrolnoj grupi su isti parametri mereni jednom. Svi ispitanici I grupe lečeni su standardnim režimima, po preporuci Svetske zdravstvene organizacije, koji su sadržavali sva tri potencijalno hepatotoksična antituberkulozna leka (izonijazid, rifampicin, pirazinamid).

**Skrćenice**

SOD	– superoksid dizmutaza
GPx	– glutation peroksidaza
CAT	– katalaza
TB	– tuberkuloza
TBARS	– produkti lipidne peroksidacije
NADPH	– nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (redukovana forma)
NADP <sup>+</sup>	– nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (oksidisana forma)

Poređenje vrednosti između grupa vršeno je pomoću Studentovog t-testa za male nezavisne uzorke, dok je poređenje srednjih vrednosti između ispitanika eksperimentalne grupe pre i tokom lečenja vršeno pomoću Studentovog t-testa za zavisne uzorke. Test  $\chi^2$  primenjen je za poređenje učestalosti između grupa.

Za izračunavanje je korišćen SPSS računarski program u verziji 10.0.

Superoksid dizmutaza (EC 1.15.1.1) određivana je u eritrocitima pomoću kolorimetrijskog testa Ransod firme *Randox* (Crumlin, Co. Antrium, UK), na analizatoru Olympus AU 400. Superoksid anjon radikal, generisan ksantin/ksantin oksidaza sistemom, reaguje sa akceptorom elektrona 2-(p-indophenyl)-3-(p-nitrophenol)-5-phenyl tetrazolium chloride (I.N.T.) formirajući crvenu formazan boju. Aktivnost SOD određivana je na osnovu stepena inhibicije ove reakcije i preračunavana preko standardne krive, pri čemu su vrednosti izražavane na gram prethodno određenog hemoglobina (U/g Hb).

Glutation peroksidaza (GPx) (EC 1.11.1.9) određivana je u eritrocitima UV metodom. Ransel reagensom firme *Randox*, na analizatoru Olympus AU 400. Princip reakcije je zasnovan na metodi koju su dali Paglia i Valentine (Paglia). Glutation peroksidaza katalizuje oksidaciju glutationa sa kumen hidropereksoxidom. U prisustvu glutation reduktaze i nikotinamid adenin dinukleotid fosfata (NADPH), oksidisani glutation se prevodi u redukovanu formu sa istovremenom oksidacijom NADPH u NADP<sup>+</sup>, što se odražava na pad apsorbencije na 340 nm [15]. Aktivnost je izražavana u U/g Hb.

Katalaza (EC 1.11.1.6) u eritrocitima određivana je pomoću Beutlerove kinetičke metode, bazirane na razgradnji vodonik-peroksida, čiji se pad pri razgradnji prati padom apsorbence na 230 nm [16]. Uzorak je prethodno pripremljen nakon ispiranja eritrocita, s tim što je stotruko razblažen. Aktivnost je izražavana u U/g Hbx10<sup>4</sup>. Određivanje je vršeno na spektrofotometru DU-650, Beckman.

Kao parametar oksidantnog stresa određivane su supstancije koje reaguju sa tiobarbiturnom kiselinom u plazmi ispitanika (TBARS). Produkti lipidne peroksidacije reaguju sa tiobarbiturnom kiselinom u 1% puferu ortofosforne kiseline, pH 2,0 i po dodavanju 1 μmol ferosulfata. Apsorbencija se meri na 535 nm.

**Rezultati**

U prvoj grupi je bilo 15 žena (37,5%) i 25 muškaraca (62,5%), a u drugoj 18 žena (45,0%) i 22 muškaraca (55,0%) i distribucija po polu između grupa se ne razlikuje bitno ( $\chi^2=0,46$  i  $p=0,50$ ).

Prosečna starost ispitanika iz prve grupe statistički je znatno veća nego kod ispitanika iz druge grupe (51,93±17,73 vs. 40,50±11,69 godina;  $t=3,40$  i  $p=0,001$ ).

Nivoi antioksidantnih enzima i produkata lipidne peroksidacije dati su u **Tabeli 1**. Srednja vrednost SOD±SD bila je: u grupi I kod nultog merenja 1098,16±240,95 U/g Hb, kod prvog merenja 1164,86±266,29 U/g Hb i u grupi II 1316,52±126,98 U/g Hb. SOD nivo je signifikantno viši u grupi zdravih osoba nego kod obolelih od TB, kako pre lečenja ( $p<0,001$ ) tako i tokom lečenja ( $p<0,01$ ). Tokom terapije u grupi lečenih od TB nivo SOD raste, ali statistički razlika nije signifikantna.

**Tabela 1.** Nivoi antioksidantnih enzima i produkata lipidne peroksidacije

**Table 1.** Levels of antioxidant enzymes and products of lipid peroxidation

	Jedinice Units	Grupa I <sub>0</sub> Group I <sub>0</sub>	Grupa I <sub>1</sub> Group I <sub>1</sub>	Grupa II Group II	Poređenje Comparison
SOD	U/g Hb	1098,16 ±240,95	1164,86 ±266,29	1316,52 ±126,98	B <sup>‡</sup> , C <sup>†</sup>
GPx	U/g Hb	29,06±5,03	32,74±9,15	42,80±8,11	A*, B <sup>‡</sup> , C <sup>†</sup>
CAT	U/g Hb x 10 <sup>4</sup>	7,20±1,73	7,97±2,11	7,36±0,99	A*
TBARS	μmol/L	5,09±3,23	4,51±2,65	4,49±1,42	n. s.

Legenda: A – I<sub>0</sub> vs I<sub>1</sub> grupa; B – I<sub>0</sub> vs II grupa; C – I<sub>1</sub> vs II grupa;  
\* –  $p<0,05$ ; † –  $p<0,01$ ; ‡ –  $p<0,001$

Legend: A – I<sub>0</sub> vs I<sub>1</sub> group; B – I<sub>0</sub> vs II group; C – I<sub>1</sub> vs II group;  
\* –  $p<0,05$ ; † –  $p<0,01$ ; ‡ –  $p<0,001$

Srednja vrednost GPx bila je: u grupi I kod nultog merenja 29,06±5,03 U/g Hb, pri drugom merenju 32,74±9,15 U/g Hb, a u kontrolnoj, grupi II 42,80±8,11 U/g Hb. Nivo GPx pre lečenja je najniži, tokom lečenja dolazi do signifikantnog porasta nivoa GPx ( $p<0,05$ ), a zdravi imaju signifikantno veći nivo u odnosu na ispitanu grupu, kako pre ( $p<0,001$ ) tako i tokom lečenja ( $p<0,001$ ).

Nivo katalaze bio je: u ispitivanoj grupi pre početka lečenja 7,20±1,73 U/g Hbx10<sup>4</sup>, tokom lečenja 7,97±2,11 U/g Hbx10<sup>4</sup>, a u kontrolnoj grupi 7,36±0,99 U/g Hbx10<sup>4</sup> U/g Hbx10<sup>4</sup>. Tokom lečenja dolazi do porasta vrednosti CAT i ta razlika je signifikantna u odnosu na vrednosti pre lečenja ( $p<0,05$ ). Zdravi imaju vrednosti nivoa CAT koje su između vrednosti u ispitivanoj grupi na početku lečenja i onih tokom lečenja, a razlike nisu signifikantne.

Srednja vrednost nivoa TBARS supstancija iznosa je: u grupi I kod nultog merenja 5,09±3,23 μmol/L, kod drugog merenja 4,51±2,65 μmol/L i u drugoj grupi 4,49±1,42 μmol/L. Nivo je najviši u grupi I kod nultog merenja, ali razlike između merenja i grupa nisu signifikantne.

Nije nađena statistički značajna razlika vrednosti antioksidantnih enzima i produkata lipidne peroksidacije između žena i muškaraca.

Takođe, starost pacijenata nije uticala na ispoljavanje značajne razlike u nivou ispitivanih parametara.

## Diskusija

Izražen oksidativni stres može prouzrokovati oštećenje ćelija i njihovu smrt [17]. U plućima je povećana produkcija slobodnih radikala, koja je opisana u mnogim bolestima, kao što su karcinom [18], plućni emfizem [4,19], astma, tuberkuloza [20].

Mnoge studije opisuju da je koncentracija antioksidanata, vitamina C, E i A, značajno niža kod TB pacijenata nego kod zdravih [21]. Neki faktori, kao što su mali unos hrane, malapsorcija i neadekvatno nutritivno oslobađanje iz jetre, akutne infekcije i neadekvatna raspoloživost nosećih molekula, mogu uticati na koncentraciju cirkulišućih antioksidanasa [22,23]. Deficijencija totalnog antioksidantnog statusa može značiti porast oksidativnog stresa, verovatnoću nepovoljnog imunog odgovora i predisponirati toksičnost lekova [24,25].

Naše istraživanje sagledava nivo produkata lipidne peroksidacije i antioksidantne zaštite kod obolelih od plućne TB. Merenja ispitivanih parametara vršena su u dva perioda sa ciljem da se uoče i efekti antituberkuloznog lečenja na nivo oksidativnog stresa kod TB bolesnika.

Superoksid dizmutaza jedini je enzimski sistem koji razlaže superoksidne radikale na  $H_2O_2$  i hipotetički ima značajnu ulogu protiv oksidativnog stresa, posebno u plućima [26]. Nivo SOD kod obolelih od plućne TB najniži je na početku lečenja [14,27] i pomoću terapije se postiže njegovo postepeno povišenje [14].

Naši rezultati pokazuju da je SOD znatno niža kod obolelih od plućne TB nego kod zdrave populacije i da je za njen oporavak potrebno više od tri nedelje. Tačnije, njen nivo počinje da raste posle tri nedelje lečenja, ali je još uvek znatno niži nego kod zdravih osoba. Verovatno je produkcija produkata lipidne peroksidacije još uvek visoka nakon tri nedelje lečenja te se SOD troši nastojeći da se nivo slobodnih kiseoničnih radikala održi u granicama normale.

Mnogobrojni enzimski mehanizmi učestvuju u razgradnji  $H_2O_2$  u plućima. Najznačajniji dejonizujućim enzimima jesu katalaza i glutaciona peroksidaza [26]. Tipična osobina antioksidantne odbrane humanih pluća jeste visok sadržaj glutaciona u fluidu koji oblaže epitel približno 140 puta više nego u cirkulišućoj krvi

[28]. Shodno tome, glutacion i enzimi povezani sa njegovim održavanjem izgleda čine osnovne antioksidativne odbrambene mehanizme u humanim plućima. Produkcija GPx se izgleda brže oporavlja i znatno raste posle tri nedelje lečenja kod naših pacijenata, ali i ostaje znatno nižeg nivoa u odnosu na zdrave.

Alveolarni makrofagi imaju veliku mogućnost produkcije katalaze i neutralizacije egzogenog  $H_2O_2$ , uglavnom katalazom [29,30]. U našem istraživanju nivo CAT znatno raste tokom lečenja, i tada je i najviši. Nivo ovog enzima kod zdravih u odnosu na oba merenja kod obolelih od TB bez značajne je razlike.

Lipidna peroksidacija i produkti slični malondialdehidu ispitivani su kao indikator oksidativnog stresa, jer slobodni radikali i/ili reaktivni kiseogeni metaboliti direktno mogu uzrokovati oksidativno oštećenje, a njihov serumski nivo iskazuje postojanje oksidativnog stresa [31,32]. Kod obolelih od TB vršena su istraživanja nivoa produkata lipidne peroksidacije radi potvrde postojanja oksidativnog stresa i pokušaja razgraničenja recidiva od sekvela TB [20,32,33]. U našem istraživanju, nivo produkata lipidne peroksidacije najviši je bio pre početka lečenja, ali statistički beznačajan u odnosu na nivo posle tri nedelje lečenja, kao i u odnosu na zdrave. Nivo posle tri nedelje terapije skoro je isti kao kod zdravih, što opet možemo objasniti težinom bolesti, to jest dužinom toka bolesti pre hospitalizacije. Nivo TBARS produkata pre početka lečenja nije znatno viši nego kod zdravih jer je najverovatnije postojeći nivo antioksidantnih enzima kod naših pacijenata dovoljno visok da može da ih neutrališe. Visoka koncentracija malondialdehida udružena je sa težinom bolesti [26].

## Zaključak

Može se reći da je antioksidantni potencijal kod obolelih od tuberkuloze snižen. Težina bolesti određuje stepen produkcije slobodnih kiseoničnih vrsta, a kao posledicu toga, i stepen potrošnje antioksidantnih enzima. U zavisnosti od disbalansa, potrošnje i obnavljanja antioksidantnih enzima i količine produkovanih slobodnih kiseoničnih radikala, zavisi i da li će se i u kojoj meri razviti oksidativni stres. Uz antituberkuloznu terapiju, brzo se postiže porast nivoa antioksidantnih enzima.

## Literatura

1. Đorđević VB. Free radicals in cell biology. *Int Rev Cytol* 2004;237:57-89.
2. Kinnula LV, Crapo DJ. Superoxide dismutases in the lung and human lung diseases. *Am J Respir Crit Care med* 2003;167:1600-19.
3. Barnes PJ. Reactive oxygen species and airway inflammation. *Free Radic Biol Med* 1990;9:235-43.
4. Vučević D, Radosavljević T, Žunić S, Đorđević DG, Pešić BČ, Radak Đ. Uloga oksidativnog stresa u patogenezi plućnog emfizema. *Med Pregl* 2005;58(9-10):472-7.
5. May ME, Spagnuolo PJ. Evidence for activation of a respiratory burst in the interaction of human neutrophils with *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* 1987;55:2304-7.
6. Attwood EM, Weich DJ, Oosthuizen JM. The influence of carbon particles on the concentration of acid phosphate and lysozyme enzymes within alveolar macrophages during killing and degradation of *Mycobacterium bovis*. *Tuber Lung Dis* 1996;77:341-7.
7. Kuo HP, Ho TC, Wang CH, Yu CT, Lin HC. Increased production of hydrogen peroxide and expression of CD11b/CD18 on alveolar macrophages in patients with active pulmonary tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 1996;77:468-75.
8. Jack CI, Jackson MJ, Hind CR. Circulating markers of free radical activity in patients with pulmonary tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 1994;75:132-7.

9. Grimble RF. Malnutrition and the immune response. Impact of nutrients on cytokine biology in infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994;88:615-9.
10. Nathan CF, Brukner LH, Silverstein SC, Cohn ZA. Extracellular cytotoxicity by activated macrophages and granulocytes. Pharmacologic triggering of effector cells and the release of hydrogen peroxide. *J Exp Med* 1979;149:84-99.
11. Favier A, Sappey C, Laclerc P, Faure P, Micoud M. Antioxidant status and lipid peroxidation in patients infected with HIV. *J Chem Biol Interact* 1994;91:165-80.
12. Aukrust P, Muller F. Glutathione redox disturbances in human immunodeficiency virus infection: immunologic and therapeutic consequences. *Nutrition* 1999;15:165-7.
13. Muller F, Svardal AM, Nordoy I, Berge RK, Qaukrust P, Froland SS. Virological and immunological effects of antioxidant treatment in patients with HIV infection. *Eur J Clin Invest* 2000;30:905-14.
14. Reddy YN, Murthy SV, Krishna DR, Prabhakar MC. Role of free radical and antioxidants in tuberculosis patients. *Indian J Tuberc* 2004;51:213-8.
15. Prohaska JR, Ganther HE. Glutathione peroxidase activity of glutathione-S-transferases purified from rat liver. *Biochem Biophys Res Commun*. 1977;76:437-45.
16. Beutler E, ed. Red cell metabolism: a manual of biochemical methods. New York: Grune and Stratton; 1982. p. 105-6.
17. Halliwell B. Reactive oxygen species in living system: source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med* 1991;91:14-21.
18. Durak I, Canbolat O, Kavatacu M, Öztürk HS, Yurtarlam Z. Activities of total, cytoplasmic and mitochondrial superoxide dismutase enzymes in sera and pleural fluids from patients with lung cancer. *J Clin Lab Anal* 1996;10:17-20.
19. Janoff A. Investigation into the biochemical mechanisms of pulmonary emphysema: effects of cigarette smoke on enzymes and antioxidants in the lung. *Respiration* 1986;50(1):13-25.
20. Kwiatkowska G, Piasecka MZ, Piotrowa W, Nowata D. Increased serum concentration of conjugated dienes and malondialdehyde in patients with pulmonary tb. *Respir Med* 1999;93:272-6.
21. Rock CL, Jakob RA, Bowen PE. Update on the biological characteristics of the antioxidant micronutrients: vitamin C, vitamin E and the carotenoids. *J Am Diet Assoc* 1996;96:693-704.
22. Das BS, Thurnham, Das DB. Plasma  $\alpha$ -tocopherol, retinol and carotenoids in children with falciparum malaria. *Am J Clin Nutr* 1996;64:94-100.
23. Walubo A, Smith PJ, Folb PI. Oxidative stress during antituberculosis therapy in young and elderly patients. *Biomed Environ Sci* 1995;8:106-10.
24. Kinnula VL, Crapo JD, Raivio KO. Generation and disposal of reactive oxygen metabolites in the lung. *Lab Invest* 1995;73:3-19.
25. Kaplowitz N, DeLeve ND. Drug-induced liver disease. 2nd ed. New York: Informa Healthcare; 2007.
26. Mabedo T, Lindtjorn B, Aukrust P, Berg KR. Circulating antioxidants and lipid peroxidation products in untreated patients in Ethiopia. *Am J Clin Nutr* 2003;8:117-22.
27. Aksoy N, Vural H, Sabuncu T, Aksoy S. Effect of melatonin on oxidative-antioxidative status of tissues in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cell Biochem Funct* 2003;21:121-5.
28. Cantin AM, North SL, Hubbard RC, Crystal RG. Normal alveolar epithelial lining fluid contains high levels of glutathione. *J Appl Physiol* 1987;63:152-7.
29. Pietarinen-Runtti P, Lakari E, Raivio KO, Kinnula VL. Expression of antioxidant enzymes in human inflammatory cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000;278:C118-C125.
30. Pietarinen P, Raivio K, Devlin RB, Crapo JD, Chang LY, Kinnula VL. Catalase and glutathione reductase protection of human alveolar macrophages during oxidant exposure in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995;13:434-41.
31. Gürler B, Vural H, Yilmaz N, Oguz H, Satici A, Aksoy N. The role of oxidative stress in diabetic retinopathy. *Eye* 2000;14:730-5.
32. Yildiz G, Ayse B, Tansu UC, Filiz C, Özgür C. Serum malondialdehyde levels and superoxide dismutase activities in pulmonary tuberculosis and lung cancers. Ankara: Üniversitesi Dikimevi Sağlık Hizmetleri. Meslek Yüksekokulu Dergisi, Cilt 6, Sayı 2; 2004.
33. Ceylan E, Gülsün A, Gencer M, Aksoy N. A new parameter in the detection of tuberculosis activity: reactive oxygen metabolites. *Respiration* 2005;72:156-9.

### Summary

#### Introduction

A lot of studies have dealt with the oxidative stress in pulmonary diseases, and some of them with tuberculosis as well. The aim of this study was to examine the antioxidant enzyme level (superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase) and the lipid peroxidation products in patients with tuberculosis.

#### Material and methods

Forty patients with tuberculosis were included in the study. The examined parameters were measured before and three weeks after the beginning of the antituberculosis treatment (group I). The control group included 40 healthy persons (group II).

#### Results

The superoxide dismutase level was significantly lower in group I in both measurements ( $p < 0.001$  and  $p < 0.01$ ) in relation to group II, but there were no significant changes in its level during the

therapy. During the treatment, the glutathione peroxidase level significantly increased ( $p < 0.05$ ), and in relation to group II, its level was significantly lower in both measurements in group I ( $p < 0.001$  and  $p < 0.001$ ). The catalase level significantly increased during the treatment, but there was no significant difference in relation to group II level. There was no significant difference in relation to the lipid peroxidase products between the groups.

#### Discussion

Our study group had reduced antioxidant enzyme level and some of them showed significant improvement during the treatment. The lipid peroxidase product level was stable.

#### Conclusion

In patients with tuberculosis the antioxidative status is lower and its level and possible development of the oxidative stress depend on the disease severity.

**Key words:** Antioxidants; Enzymes; Lipid Peroxidation; Tuberculosis, Pulmonary; Oxidative Stress; Antitubercular Agents; Superoxide Dismutase; Glutathione Peroxidase; Catalase

Rad je primljen 19. IV 2009.

Prihvaćen za štampu 07. V 2009.

BIBLID.0025-8105(2010):LXIII:7-8:450-453.

Institute of Child and Youth Healthcare of Vojvodina, Novi Sad

Originalni naučni rad

*Original study*

UDK 616.831-005.1-053.32

DOI: DOI:10.2298/MPNS1008454S

**INTRACRANIAL HAEMORRHAGE AFTER TRANSPORT OF PREMATURE NEWBORNS***INTRAKRANIJALNO KRVARENJE I TRANSPORT „K SEBI” PREVREMENO  
ROĐENOG NOVOROĐENČETA***Slobodan SPASOJEVIĆ, Vesna STOJANOVIĆ, Radojica SAVIĆ i Aleksandra DORONJSKI**

**Summary** – Intracranial hemorrhage remains an important factor of premature newborns' morbidity. Its incidence is significantly influenced by adequate perinatal care and safe neonatal transport. Risk factors for the development of intracranial hemorrhage in premature newborns after neonatal transport were analyzed in the retrospective transversal clinical study. Out of 150 study subjects, 60% (n=90/150) had intracranial hemorrhage with a statistically significant difference in relation to Apgar score, gestational age, birth weight, age at the moment of transport and the prophylactic use of surfactant. In this group, grades I/II intracranial hemorrhage were detected in 77% (n=69/90), while grades III/IV intracranial hemorrhage were diagnosed in 23% (n=21/90). A statistically significant difference was observed in relation to gestational age, birth weight, antenatal use of tocolytics and steroids, delivery mode and age in the time of transport between these groups. All patients were transferred to Intensive Care Unit, the duration of transport was less than 5 minutes in 71% (n=107/150), whereas longer transport was recorded in 29% (n=43/150). In the group of longer transport, prophylactic surfactant was less frequently used with a higher incidence of grades III/IV intracranial hemorrhage. In order to prevent the development of intracranial hemorrhage in premature newborns, the most important measures are the antenatal use of steroids and postnatal prophylactic use of surfactant.

**Key words:** Intracranial Hemorrhages; Transportation of Patients; Infant, Premature; Risk Factors; Perinatal Care; Adrenal Cortex Hormones; Pulmonary Surfactants + therapeutic use

**Introduction**

Advances in perinatal medicine and especially regionalization of perinatal care have led to a significant decline of perinatal mortality during the last two decades. Perinatal regionalization integrates regional maternity wards with tertiary perinatal centre that has neonatal intensive care unit in order to provide adequate perinatal care to high-risk pregnant women and their newborns [1]. Previous studies have shown that antenatal transfer in utero [1,2] and delivery in the tertiary perinatal centre [3,4] significantly contribute to a mortality decline of very low birth weight (VLBW) premature newborns. On the other hand, simultaneously with increased number of perinatologists and neonatologists in the health-care system, an issue of deregionalization of perinatal care has reemerged.

Concomitantly with a decline in perinatal mortality, attention has been directed more toward morbidity of premature newborns as well as short- and long-term consequences of their treatment. Despite the decline in incidence from 40-50% [5] to approximately 20% [6], intracranial hemorrhage (ICH), especially grades III and IV, remains a significant factor in morbidity of VLBW premature newborns with long-term neurological consequences in more than 35% of affected patients [7]. The exact pathway of ICH is not completely known. It is probably multifactorial, with significant contribution of prenatal, intrapartur and postnatal factors. Therefore, it is likely that adequate perinatal care, place of birth and

transport of premature newborns to a tertiary perinatal centre influence the incidence of ICH.

The aim of this study was to analyze the incidence of ICH and its risk factors in premature newborns transferred after birth and treated at the Intensive Care Unit (ICU), Department of Neonatology and Intensive Care, Pediatric Clinic, Institute of Child and Youth Healthcare of Vojvodina, Novi Sad between March 2007 and October 2008.

**Material and methods**

A retrospective study included history charts of 150 premature newborns transferred postnatally and treated at the ICU, Department of Neonatology and Intensive Care, Pediatric Clinic, Institute of Child and Youth Healthcare of Vojvodina, Novi Sad.

The inclusion criteria were as following: premature birth (gestational age (GA) less than 37-weeks' gestation (gw), clinical and radiological signs of respiratory distress syndrome (RDS), admission at the ICU and brain ultrasound in the first 48 hours of life. All patients were transferred postnatally from local (Novi Sad) and regional maternity wards (Subotica, Sombor, Vrbas, Senta, Zrenjanin, Sremska Mitrovica) to the ICU. Newborns with major congenital anomalies were excluded from the study. The following parameters were analyzed: conceiving mode (spontaneous, in vitro fertilization), antenatal use of tocolytics and/or steroids, delivery mode (vaginal, Caesarian section), gender, Apgar score at 5th minute (AS 5. min), gestational age, birth weight (BW), prophylactic and/or therapeutic use of sur-

**Abbreviations**

- VLBW – very low birth weight
- IL – interleukin
- CH – intracranial hemorrhage
- BW – birth weight
- GA – gestational age
- GW – gestation week
- RDS – respiratory distress syndrome
- AS 5. min. – Apgar score at 5 min
- ICH – intracranial haemorrhage
- ICU – intensive care unit

factant, age (in hours of life) at the admission and duration of performed neonatal transport.

The prophylactic use of surfactant meant intratracheal instillation at birth (before first spontaneous breaths or more often after initial resuscitation but within the first 10-30 minutes of life). The therapeutic use of surfactant meant its application in the case of developed clinical and radiological signs of RDS either in the first 2 hours of life (early application) or after this time-frame (late application). Natural porcine surfactant (poractant-alpha, Curosurf®) was used in the dosage of 100 milligrams per kilogram BW.

Brain ultrasound was performed at the admission (1<sup>st</sup> day of life), on the 3<sup>rd</sup> and 7<sup>th</sup> day of life, and once per week or according to indications afterwards. The classification of ICH according to Volpe et al. was used [8]:

Grade I – germinal matrix hemorrhage-intraventricular hemorrhage (GMH-IVH)

Grade II – intraventricular hemorrhage without ventricular dilatation

Grade III – intraventricular hemorrhage with acute ventricular dilatation (clots within more than 50% of ventricles)

Grade IV – intraparenchymal lesion

Student T-test and Hi square test were used for statistical analysis and p values < 0.05 were considered as statistically significant.

**Results**

Among 150 premature newborns, 60% (n=90/150) were diagnosed with ICH.

General demographic characteristics of the group are shown in **Table 1**. Among premature newborns diagnosed with ICH, 77% (n=69/90) had grade I/II and 23% (n=21/90) had grade III/IV.

Characteristics of premature newborns with ICH grades I/II and III/IV are shown in **Table 2**.

All of examinees were transferred postnatally to the ICU; 71% of them (n=107/150) were transported from the local maternity ward (duration of transport approximately 5 minutes) and 29% (n=43/150) from regional maternity wards (average duration of transport 72.5 minutes).

Characteristics of premature newborns from shorter and longer neonatal transport are shown in **Table 3**.

Multifactor logistic regression analysis was performed in order to predict the grade of ICH.

**Table 1.** Characteristics of premature newborns with and without ICH

**Tabela 1.** Karakteristike prevremeno rođene novorođenčadi sa i bez IKH

	IKH +(n=90) ICH +(n=90)	IKH - (n=60) ICH - (n=60)	P
AS 5. min.	6,34	7	p<0,05*
GS GA/GN GW	29,2	33,1	p<0,05*
PTM (g)/BW (g)	1286,9	2015	p<0,05*
In vitro fertilizacija	15/90 (17%)	5/60 (8%)	p>0,05
In vitro fertilization	15/90 (17%)	5/60 (8%)	p>0,05
Tokolitici/Tocolytics	11/90 (12%)	8/60 (13%)	p>0,05
Kortikosteroid antenatalno	33/90 (37%)	17/60 (28%)	p>0,05
Antenatal steroids	33/90 (37%)	17/60 (28%)	p>0,05
Vaginalni porodaj/Vaginal delivery	41/90 (45%)	26/60 (43%)	p>0,05
Carski rez/Cesarian section	49/90 (55%)	34/60 (57%)	p>0,05
Uzrast u vreme transporta (h)	7,35	12,2	p<0,05*
Age at the beginning of transport (h)	7,35	12,2	p<0,05*
Dužina transporta (min)	24,3	27	p>0,05
Transport duration (min)	24,3	27	p>0,05
Surfaktant preventivno	53/90 (59%)	19/60 (32%)	p<0,05*
Prophylactic surfactant	53/90 (59%)	19/60 (32%)	p<0,05*
Surfaktant terapijski	28/90 (31%)	24/60 (40%)	p>0,05
Therapeutic surfactant	28/90 (31%)	24/60 (40%)	p>0,05

ICH was the dependent variable with binary outcome (1 - grades I/II ICH; 2 – grades III/IV ICH). Independent variables were the following: 1)  $x_1$ =antenatal steroids; 2)  $x_2$ =gestational age;  $x_3$ =caesarean section;  $x_4$ =age at the start of neonatal transport (in hours). The equation of logistic regression curve was:  $p=(1+\exp(-b_0 -b_1x_1 - b_2x_2 - b_3x_3 -b_4x_4))^{-1}$ . Values of  $b_i$  were determined by quazi-Newton method:  $b_0=14$ ,  $b_1=-2,13879$ ,  $b_2=-0,46242$ ,  $b_3=-2,51056$ ,  $b_4=-0,067$ .

**Table 2.** Characteristics of premature newborns with grades I/II and grades III/IV ICH

**Tabela 2.** Karakteristike prevremeno rođene novorođenčadi sa IKH I/II i III/IV stepena

	IKH I/II*(n=69) ICH I/II*(n=69)	IKH III/IV*(n=21) ICH III/IV*(n=21)	P
AS 5. min.	6,62	6,04	p>0,05
GS GA/GN GW	30,85	27,6	p<0,05*
PTM (g)/BW (g)	1548	1025	p<0,05*
In vitro fertilizacija	13/69 (19%)	2/21 (9%)	p>0,05
In vitro fertilization	13/69 (19%)	2/21 (9%)	p>0,05
Tokolitici/Tocolytics	6/69 (13%)	2/21 (9%)	p<0,05*
Kortikosteroid antenatalno	30/69 (43%)	3/21 (14%)	p<0,05*
Antenatal steroids	30/69 (43%)	3/21 (14%)	p<0,05*
Vaginalni porodaj	30/69 (44%)	19/21 (91%)	p<0,05*
Vaginal delivery	30/69 (44%)	19/21 (91%)	p<0,05*
Carski rez/Cesarean section	39/69 (56%)	2/21 (9%)	p<0,05*
Uzrast u vreme transporta (h)/Age at the beginning of transport (h)	9,37	5,33	p<0,05*
Transport < 5 min.	56/69 (81%)	13/21 (62%)	p>0,05
Transport > 5 min.	13/69 (19%)	8/21 (38%)	p>0,05
Surfaktant preventivno	36/69 (56%)	14/21 (67%)	p>0,05
Prophylactic surfactant	36/69 (56%)	14/21 (67%)	p>0,05
Surfaktant terapijski	21/69 (30%)	7/21 (33%)	p>0,05
Therapeutic surfactant	21/69 (30%)	7/21 (33%)	p>0,05



**Table 3.** Characteristics of premature newborns from shorter and longer transports**Tabela 3.** Karakteristike prevremeno rođene novorođenčadi iz kraćeg i dužeg transporta

	Transport < 5		p
	min. (n=107)	min. (n=43)	
Pol muški/Gender male	67/107(63%)	27/43(63%)	p>0,05
Ženski/Female	40/107(37%)	16/43(37%)	p>0,05
AS 5. min.	6,85	6,35	p>0,05
GS GS/GN GW	30,7	31,4	p>0,05
PTM (g)/BW (g)	1567	1734	p>0,05
Uzrast u vreme transporta (h) Age at the beginning of transport (h)	10,9	8,6	p>0,05
Surfaktant preventivno Prophylactic surfactant	64/107 (60%)	8/43 (19%)	p<0,05*
Surfaktant terapijski Therapeutic surfactant	31/107 (29%)	21/43 (49%)	p<0,05*
IKH (ukupno)/ICH (total)	70/107 (65%)	20/43 (46%)	p<0,05*
IKH I/II°/ICH I/II°	60/70 (86%)	13/20 (65%)	p<0,05*
IKH III/IV°/ICH III/IV°	10/70 (14%)	8/20 (40%)	p<0,05*

The regression curve gave the exact prediction of ICH grades I/II in 91.3% and of grades III/IV in 61.9% of analyzed patient sample (n=90). The confidence parameters of this procedure in order to predict grade of ICH were as follows: se=0.89; sp=0.68; ppv=0.91; npv=0.62.

## Discussion

Intracranial hemorrhage remains a significant factor of perinatal morbidity. Its exact etiology and pathogenesis is not clearly explained. Although early studies came to conclusion that subependymal hemorrhage is of venous origin, studies performed by Hambleton and Wigglesworth [9] as well as Pape and Wigglesworth [10] concluded that capillary hemorrhage is more significant than rupture of terminal veins in ICH genesis. Lately, most of the studies have shown that the majority of parenchymal hemorrhages occurs as a result of venous infarction [11] or post ischemic reperfusion [12].

Risk factors for development of ICH can be divided into following groups:

**Prenatal factors** – it has been doubtlessly confirmed that amniotic infection increases the risk of ICH. Studies have shown a good inverse correlation between concentrations of cytokines in blood (interleukins (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) and the change of hemodynamic function (systolic, diastolic and mean arterial pressure of newborn) [13]. It is believed that leukocytosis and increased ratio of immature to total neutrophil (I/T) in the first 72h of life are independent risk factors for ICH [14]. It is not clear whether the use of tocolytics affects the development of ICH. Their aggressive use can delay labor for 48 hours to enable antenatal use of steroids [15]. Our study has not shown that the use of tocolytics has influence on the incidence of intracranial hemorrhage in general, but there was a statistically significant inverse cor-

relation between its use and incidence of grades III/IV ICH. Antenatal use of steroids is the most important protective factor, probably as a result of direct maturing impact on fetal brain, reduction of lung disease and need for the use of inotropes [16,17]. On the other hand, this positive impact has not been proven in some studies [18]. Our study has not showed a statistically significant difference in relation to this parameter between groups of newborns with and without diagnosed ICH. However, further analysis of group with ICH has showed a statistically significant difference in relation to the antenatal steroid use and grades of ICH (ICH I/II 17/33 vs. ICH III/IV 3/18; p<0.05). It is important to mention that steroids were used antenatally in only one third of our patients (50/150), so their routine application would probably have greater impact on lowering the incidence of ICH.

**Intrapartal factors** – It has not been cleared yet whether the delivery mode has impact on the incidence of ICH. In one study, an increased incidence of ICH after vaginal delivery in the case of breech presentation has been determined. However, the multivariate analysis did not prove the statistical significance of this finding [19], nor did our study prove an impact of delivery mode on the incidence of ICH. In the cohort study of Thorp et al. the protective effect of Caesarean section was found only in the case of newborns under 27 weeks' gestational age [18]. This could explain the finding of our study that grades III/IV ICH developed more often in the case of vaginal delivery because the gestational age of this group was significantly lower.

**Neonatal factors** – Respiratory co-morbidity, and especially respiratory distress syndrome, remains a significant risk factor for the development of ICH, most probably as a result of complications of mechanical ventilation, e.g. hyper- and hypocapnia, air-leak syndromes and acidosis [19]. An early prophylactic use of surfactant in premature newborns is the cornerstone of their treatment [20]. Our study has stressed out once again the significance of the prophylactic use of surfactant in reducing not only the mortality but also the morbidity of premature newborns. Therefore it is of utmost importance to evaluate the need for endotracheal intubation and prophylactic application of surfactant in every premature newborn under 29 weeks' gestational age immediately after the initial resuscitation [21]. The neonatal transport to a tertiary perinatal centre remains a significant risk factor of ICH [22]. Our study has showed a significant difference in relation to a newborn's age at the beginning of the transport between groups with and without ICH (7.35h vs. 12.2h; p<0.05) as well as between groups with grades I/II ICH and III/IV ICH (9.37h vs. 5.33h; p<0.05). These results lead to a conclusion that for the more favorable neurological outcome in critically ill premature newborns initial resuscitation is much more important than speed of their transport to tertiary perinatal centre [22].

As neonatal transport is considered to be an important risk factor for developing ICH, we have analyzed impact of this parameter. All performed transports have been divided into two groups according to their duration: the first group of newborns was transported from Clinic of Gynecology and Obstetrics Clinical Centre Novi Sad (transport duration 5 minutes) and the second group from regional maternity wards (Subotica, Sombor, Vrbas, Senta, Zrenjanin, Sremska Mitrovica; average transport duration 72.5 minutes). The analysis has not showed a statistical difference between these two groups in relation to gender, gestational age, birth weight, Apgar score at 5. min or age at the beginning of transport. Surfactant was given more often in the first group prophylactically (31/107 vs. 8/43;  $p < 0.05$ ) as well as therapeutically (31/107 vs. 21/43;  $p < 0.05$ ). This is probably the result of limited availability of this drug in regional maternity wards. The introduction of regular prophylactic administration of surfactant would probably lead to a better overall as well as neurological outcome of these patients. The analysis of overall ICH incidence has revealed a higher rate in the first group (70/107 vs. 20/43;  $p < 0.05$ ). However, further analysis

performed in relation to a ICH grade showed a statistically significant lower incidence of grades III/IV ICH in this group (10/70 vs. 8/20;  $p < 0.05$ ). This result is in accordance with conclusion of previously published studies that incidence of grades III/IV ICH in very low birth weight premature newborns is higher if they are born in level I or II maternities and subsequently transported to a tertiary perinatal centre [23].

### Conclusion

Intracranial hemorrhage remains a significant morbidity factor in premature newborns. The most important antenatal measure in order to reduce its incidence is steroid therapy. Postnatally, more favorable neurological outcome in premature newborns can be achieved rather by the prompt initial resuscitation and especially prophylactic application of surfactant than by the rapid transport of such a patient to a tertiary perinatal centre.

### Literatura

- Hohlagschwandtner M, Husslein P, Klebermass K, Weniger M, Nardi A, Langer M. Perinatal morbidity and mortality. Comparison between maternal transport, neonatal transport and inpatient antenatal transport. *Arch Gynecol Obstet* 2001;265:113-8.
- Cordero L, Backes CR, Zuspan FP. Very low-birth weight infant. Influence of place of birth on survival. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:533-7.
- Mayfield JA, Rosenblatt RA, Baldwin LM, Chu J, Logerfo JP. The relation of obstetrical volume and nursery level to perinatal mortality. *Am J Public Health* 1990;80:819-23.
- Tomich PG, Anderson CL. Analysis of a maternal transport service within a perinatal region. *Am J Perinatol* 1990;7:13-7.
- Burstein J, Papile L, Burstein R. Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in premature newborns: a prospective study with CT. *Am J Roentgenol* 1979;132:631-5.
- Heuchan AM, Evans N, Henderson Smart DJ, Simpson JM. Perinatal risk factors for major intraventricular haemorrhage in the Australian and New Zealand neonatal network, 1995-97. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;86:F86.
- Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. 8th ed. St Louis: Mosby Elsevier; 2006. p. 879-87.
- Volpe JJ. Neonatal neurology. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995.
- Hambleton G, Wigglesworth JS. Origin of intraventricular haemorrhage in the preterm infant. *Arch Dis Child* 1976;51:651.
- Pape KE, Wigglesworth JS. Haemorrhage, ischaemia and perinatal brain. *Clin Dev Med* 1979;69/70:133.
- Takashima S, Mito T, Ando Y. Pathogenesis of periventricular white matter haemorrhage in preterm infants. *Brain Dev* 1986;8:25.
- Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage in the premature infant: Current concepts. Part I. *Ann Neurol* 1989;25:3.
- Tauscher MK, Berg D, Brockmann M, Seidenspinner S, Speer CP, Groneck P. Association of histologic chorioamnionitis, increased levels of cord blood cytokines, and intracerebral hemorrhage in preterm neonates. *Biol Neonate* 2003;83:166.
- Paul DA, Leef KH, Stefano JL. Increased leukocytes in infants with intraventricular hemorrhage. *Pediatr Neurol* 2000;22:194.
- Abdel-Rahman AM, Rosenberg AA. Prevention of intraventricular haemorrhage in the premature infant. *Fetal Drug Ther* 1994;21:505-21.
- Leviton A, Dammann O, Allred EN, Kuban K, Van Marter L, Paneth M, et al. Antenatal corticosteroids and cranial ultrasonographic abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1007-17.
- Arad I, Baras M, Bar-Oz B, Gofin R. Neonatal transport of very low birth weight infants in Jerusalem: revisited. *IMAJ* 2006; 8:477-82.
- Thorp JA. Perinatal factors associated with severe intracranial hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:859.
- Shankaran S, Bauer CR, Bain R, Wright LL, Zachary J. Prenatal and perinatal risk and protective factors for neonatal intracranial hemorrhage. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:491.
- American Academy of Pediatrics, Committee on fetus and newborn. Surfactant replacement therapy for respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1999;103(3):684-5.
- Spasojević S, Doronjski A, Kovačević B, Pavlović V, Nikolić M. Smernice za primenu preparata surfaktanta pre transporta. U: Radunović N, ur. Zbornik radova VI Kongresa perinatalne medicine Srbije i Crne Gore 18-20. maj 2007; Beograd, Srbija. Beograd: SLD; 2007. str. 198-200.
- Spasojević S, Konstantinidis G, Doronjski A. Morbiditet i mortalitet prevremeno rodene novorođenčadi nakon započinjanja Nacionalnog programa in vitro fertilizacije – naše iskustvo. *Srp Arh Celok Lek* 2010;138(1-2):67-71.
- Towers CV, Bonebrake R, Padilla G, Rumney P. The effect of transport on the rate of severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Obstet Gynecol* 2000;95:291-5.

### Sažetak

#### Uvod

Intrakranijalna hemoragija ostaje značajan čini­lac morbiditeta prevremeno rođene novorođenčadi. Na njenu incidenciju zna­čajno utiče niz činilaca, među kojima su posebno značajni odgo­varajuća perinatalna zaštita kao i siguran neonatalni transport. Cilj rada bio je da se analizira incidencija i faktori rizika za ra­zvoj intrakranijalne hemoragije kod prevremeno rođene novoro­đenčadi transportovane „k sebi”.

#### Materijal i metode

Retrospektivna transversalna klinička studija obuhvatila je 150 prevremno rođene novorođenčadi transportovane i lečene na Odeljenju intenzivne nege i terapije Službe za neonatologiju i in­tenzivnu terapiju Klinike za pedijatriju Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu u periodu od marta 2007. do oktobra 2008. godine.

#### Rezultati

Od 150 ispitanika, 60% (n=90/150) imalo je intrakranijalnu he­moragiju, sa statistički značajnom razlikom u odnosu na Apgar skor, gestacijsku starost, porođajnu telesnu masu, uzrast u vre­me transporta i profilaktičku primenu surfaktanta. Od ispitanika

sa intrakranijalnom hemoragijom, 77% (n=69/90) imalo je I/II stepen, a 23% (n=21/90) III/IV stepen intrakranijalne hemoragi­je, sa statistički značajnom razlikom u odnosu na gestacijsku starost, porođajnu telesnu masu, antenatalnu primenu kortiko­steroida, način porođaja i uzrast u vreme transporta. Svi ispita­nici transportovani su „k sebi”, transportom do 5 minuta 71% (n=107/150), a dužim 29% (n=43/150). U grupi dužeg transporta uočena je statistički značajno ređa profilaktička primena sur­faktanta i veća učestalost težih oblika intrakranijalne hemoragi­je. **Diskusija**

Faktori rizika za razvoj intrakranijalne hemoragije kod prevre­meno rođenog novorođenčeta dele se na: prenatalne (postojanje horioamnionitisa, izostanak primene tokolitika i kortikosteroida antenatalno), intrapartalne (način porođaja, perinatalna asfik­cija) i neonatalne (respiratorni distress sindrom, upotreba sur­faktanta, neonatalni transport).

#### Zaključak

Od antepartalnih činilaca za nastanak intrakranijalne hemora­gije najznačajnija je primena kortikosteroida, a postpartalno profilaktička primena surfaktanta.

**Ključne reči:** Intrakranijalno krvarenje; Transport pacijenta; Infant, prematurus; Faktori rizika; Perinatalna nega; Kortikosteroidi; Plućni surfaktanti + terapijska primena

Rad je primljen 11. VIII 2009.

Prihvaćen za štampu 28. VIII 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:7-8:454-458.

Medicinski fakultet Kragujevac  
 Institut za histologiju i embriologiju<sup>1</sup>  
 Institut za humanu genetiku<sup>2</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
 UDK 611.778.013.9/018:575  
 DOI: DOI:10.2298/MPNS1008459M

## PRODUKCIJA HUMANOG DERMALNOG EKVIVALENTA U *IN VITRO* USLOVIMA *IN VITRO PRODUCTION OF HUMAN DERMAL EQUIVALENT*

Zoran MILOSAVLJEVIĆ<sup>1</sup> i Biljana LJUJIĆ<sup>2</sup>

**Sažetak** – Humani dermis je građen od rastresitog i gustog vezivnog tkiva koje od ćelijskih populacija sadrži fibroblaste i kolagena vlakna tipa I. Cilj rada je bio da se odredi metoda i vremenski okvir produkcije dermalnog ekvivalenta te ispita uticaj odnosa strukturnih elemenata i vitamina C na karakteristike generisanog tkiva. Izolacija fibroblasta prepucijuma izvedena je na osnovu metode eksplanta i enzimske disocijacije pomoću dispaze i/ili kolagenaze. Nakon kultivacije ćelija u suplementiranom medijumu, formirani su različiti kolagen gelovi mešanjem kolagena tipa I sa fibroblastima (od  $25 \times 10^3$  do  $200 \times 10^3$ /ml), sa vitaminom C i bez njega. Dobijeno tkivo je histološki i morfometrijski ispitivano. Enzimska metoda za izolaciju fibroblasta je efikasnija jer nakon samo četiri dana generiše u proseku  $7,5 \times 10^5$  ćelija. Utvrđeno je da je odnos fibroblasta i kolagena koji daje strukturu najbližnju normalnom dermisu nakon 5–7 dana kultivacije tkiva  $100 \times 10^3$  ćelija i 2 mg/ml neutralisanog kolagena I. Vitamin C u koncentraciji 50 µg/ml nije ubrzao formiranje tkiva.

**Ključne reči:** Proizvodnja tkiva; Fibroblasti; Kolagen, tip I; Vitamin C; Kultivisane ćelije; Tehnike kultivisanja ćelija; Koža

### Uvod

Humani dermis je građen od rastresitog i gustog vezivnog tkiva koje od ćelijskih populacija sadrži uglavnom fibroblaste i fibroците i kolagena vlakna tipa I [1]. Iako se u sklopu dermisa nalaze i adneksi kože, krvni sudovi i nervna vlakna, tkivo koje sadrži njegove osnovne elemente nastalo u *in vitro* uslovima može u velikoj meri da izvrši vitalne funkcije koje ima dermis [2,3]. Generisanje humanog dermisa u *in vitro* uslovima složena je procedura koja podrazumeva primenu različitih metoda u cilju formiranja ekvivalenta humane kože koji se može koristiti u terapijske svrhe za pokrivanje velikih defekata ovog tkiva [3–5]. Za razliku od standardnih postupaka u uslovima ćelijskih kultura koji ne imitiraju u punoj meri *in vivo* uslove u kojima funkcionišu fibroblasti, trodimenzionalni model humanog dermisa osnov je za formiranje organotipske kulture kože, a može se koristiti i za ispitivanje interakcije između ćelija vezivnog tkiva i okolnog matriksa, za ispitivanje uticaja različitih supstancija na biološko ponašanje ovih ćelija te kao model za utvrđivanje fiziologije zarastanja rana [6–9]. Cilj ovog rada je bio dobijanje dermalnog ekvivalenta koji po sastavu i funkcionalnoj sposobnosti odgovara humanom tkivu, definisanje najkraćeg vremena potrebnog za njegovu produkciju, određivanje uticaja odnosa strukturnih elemenata kultivisanog dermisa, kao i uticaja vitamina C na strukturne karakteristike generisanog tkiva.

### Materijal i metode

#### Materijal

Supstancije i reagensi neophodni za kultivaciju tkiva nabavljeni su iz sledećih izvora: tip I solubilni kolagen, enzimi kolagenaza i dispaza kupljeni su od

firme *Calbiochem, San Diego, USA*. DMEM (Dulbecco modifikacija Iglovog medijuma), 0,25% tripsin/etilendiamintetrasirćetna kiselina (EDTA), apo-transferin, humani rekombinantni insulin, hidrokortizon, vitamin C, HEPES pufer i teleći serum nabavljeni su od firme *Sigma-Aldrich, USA*. Sterilni rastvori antibiotika i antimikotika za ćelijske kulture, kao i glutamin u standardnim koncentracijama kupljeni su od *PAO, Beč, Austrija*. Pet uzoraka kože celih prepucijuma zdravih donatora starosti od 16 do 59 godina dobijeni su nakon cirkumcizije od Urološke klinike, KC Kragujevac. Uzimanje uzoraka izvršeno je prema odobrenju Etičkog komiteta KC Kragujevac, uz saglasnost donatora.

#### Izolovanje i kultivacija fibroblasta

U toku istraživanja, korišćeni su fibroblasti 3–5 pasaže dobijeni primarnom kultivacijom metodom eksplanta [10,11] ili disocijacijom tkiva pomoću enzima kolagenaze i/ili dispaze [12]. Primarna kultura fibroblasta uspostavljena je korišćenjem po tri uzorka zdrave kože prepucijuma svih pet donatora.

Eksplant metoda: zdrava koža prepucijuma hirurški je obrađena nakon cirkumcizije radi odstranjenja viška dermisa, nakon čega su delovi tkiva dimenzija 1 mm x 1 mm (ukupne težine 5 g) položeni dermisom nadole u 35 mm Petri šolje i potopljeni u DMEM sa 10% telećeg seruma (DMEM/TS) i dvostrukom koncentracijom glutamina (4 mM), uz dodatak transferina (5 µg/ml), humanog rekombinantnog insulina (5 µg/ml) i hidrokortizona (0,4 µg/ml) [5]. Medijum je zamenjivan svaka dva-tri dana, a ćelije su pasazirane pomoću 0,25% rastvora tripsin/EDTA u toku dve-tri minute, nakon čega je sledila inaktivacija enzima pomoću DMEM/TS [10,11].

Enzimska disocijacija identične količine obrađenog dermalnog tkiva (5 g) izvršena je u termalnoj mešalici na 40 °C pomoću enzima kolagenaze i dis-

**Skraćenice**

DMEM	– Dulbeka modifikacija Iglovog medijuma
TS	– teleći serum
EDTA	– etilendiamintetrasirćetna kiselina
HE	– hematoksilin-eozin

paze II. Korišćene su koncentracije kolagenaze od 1, 5 i 10 mg/ml, dispaze II od 1, 3 i 5 mg/ml, kao i kombinacije najnižih i najviših vrednosti obaju enzima. Za sve probe količina enzima bila je 3 ml na 1 g obrađenog tkiva [12].

Oslobođeni fibroblasti su kultivisani u istom suplementiranom DMEM medijumu [5], a sve procedure ćelijske kulture obavljene su na 37°C pri 5% CO<sub>2</sub>. Efikasnost metode izolacije i kultivacije fibroblasta u našem istraživanju procenjena je u funkciji vremena potrebnog da bi se postigla puna pokrivenost 35 mm Petri posude (oko  $7,5 \times 10^5$  ćelija).

**Priprema dermalnog ekvivalenta**

Dermalni ekvivalent je formiran kultivacijom neutralisanog rastvora kolagena tipa I, kome su dodati samo fibroblasti najmlađeg donatora dobijeni metodom enzimske izolacije. U **Tabeli 1** prikazane su modifikacije metode pripreme dermalnog ekvivalenta.

**Tabela 1.** Modifikacije metodologije prema broju fibroblasta i koncentraciji kolagena

**Table 1.** Modification of method according to fibroblast number and collagen concentration

Broj fibroblasta <i>No of fibroblasts</i>	Koncentracija kolagena mg/ml <i>Collagen concentration</i>	Suplement <i>Supplement</i>
	2	
25 000	3	
	4	
50 000	2	
	3	
100 000	4	
	2	+Vitamin C 50 µg/ml
200 000	3	
	4	+Vitamin C 50 µg/ml

Generalni pristup je podrazumevao rastvaranje kolagena I u 0,2% sirćetnoj kiselini, uz dodatak HEPES pufera i desetostruke koncentracije DMEM, nakon čega je izvršena neutralizacija rastvora titracijom pomoću 3M NaOH. Sve procedure su obavljene na temperaturi ispod 8°C, budući da kolagen na višim vrednostima solidifikuje. U taj rastvor dodati su fibroblasti u određenom broju i dobijeni matriks je razliven u 24-multivel kultivacione posude tako da je njegova visina bila 1 cm. Nakon jednog sata, kolagen gel je odvojen od zidova posude da bi mogao slobodno da pliva u dodatom medijumu bez sila zatezanja koje bi se u suprotnom pojavile. U ovoj fazi je korišćen DMEM/TS bez suplemenata. Formiranje konačnog dermalnog ekvivalenta nastupilo je u narednim danima kontrakcijom kolagen gela od fibro-

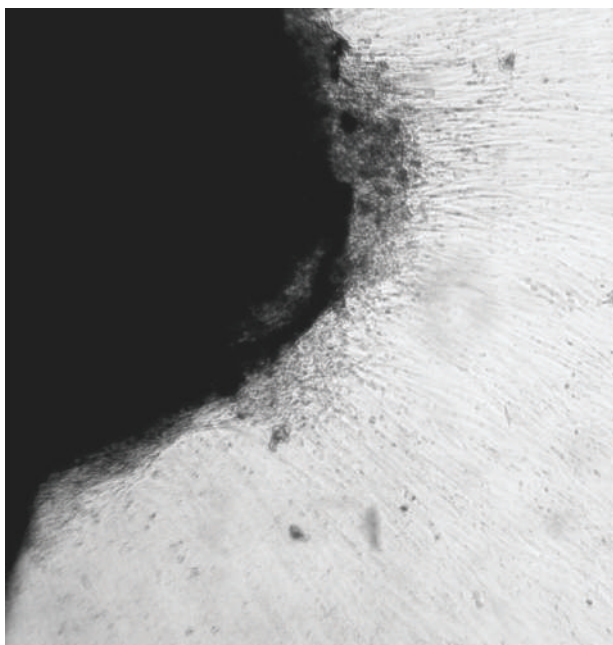
blasta. Kao kontrola dermalnog ekvivalenta korišćen je neutralisani rastvor kolagena bez naseljenih ćelija. Sve probe su ponovljene po tripit, a kao rezultat je korišćena srednja vrednost dimenzije gelova. Merenje dimenzija kolagen gela i određivanje gustine naseljenih fibroblasta vršeno je morfometrijskom analizom fotografija pomoću softvera *Axiovision 4.7, Zeiss, USA*.

**Histologija**

Tkiva svih dobijenih dermalnih ekvivalenta (ukupno 50) fiksirana su u 3% formalinu, rutinski histološki obrađivana i kalupljena u parafinske blokove. Po pet preseka debljine 5 µm sa razmakom od 50 µm, kod uzoraka kod kojih je to tehnički bilo moguće izvesti, bojeno je standardnom hematoksilin-eozin (HE) metodom u cilju morfometrijskog ispitivanja.

**Rezultati****Izolovanje fibroblasta**

Na osnovu upoređivanja procedura za izolaciju fibroblasta iz humanog dermisa u funkciji vremena utvrđeno je da eksplant metoda (**Slika 1**) počinje da generiše fibroblaste od trećeg do devetog dana kultivacije tkiva i da punu pokrivenost površine 35 mm suda ( $7,5 \times 10^5$  ćelija) postiže najranije jedanaestog dana i to kod uzoraka najmlađeg donatora.



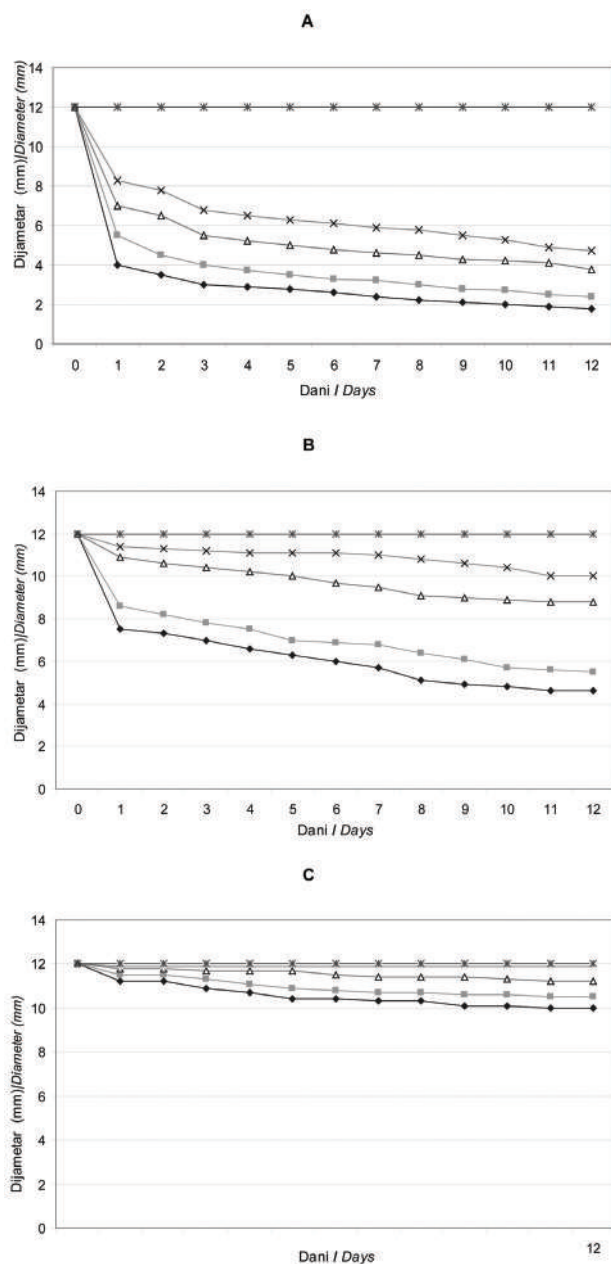
**Slika 1.** Migracija i proliferacija fibroblasta iz eksplanta prepucijuma (najmlađi donator, 5. dan)

**Fig. 1.** Migration and proliferation of fibroblasts from foreskin explant (youngest donor, 5<sup>th</sup> day)

Budući da je u svim probama korišćena ista startna količina tkiva, proliferativni potencijal fibroblasta je najizraženiji kod uzorka prepucijuma donatora sta-

rostiti 16 godina, dok fibroblasti dobijeni iz uzorka dermisa prepucijuma pacijenata starosti 56 i 59 godina ni nakon mesec dana kultivacije nisu u potpunosti zauzeli površinu 35 mm Petri posude.

Najefikasnija metoda za enzimsku disocijaciju dermisa i izolaciju fibroblasta u funkciji vremena je-



**Grafikon 1.** Dinamika kontrakcije kolagen gela u funkciji vremena: A) kolagen 2 mg/ml, B) kolagen 3 mg/ml, C) kolagen 4 mg/ml. Broj fibroblasta po ml: x-25x10<sup>3</sup>/ml, ▲-50x10<sup>3</sup>/ml, ■-100x10<sup>3</sup>, ◆-200x10<sup>3</sup>, \*- kontrola

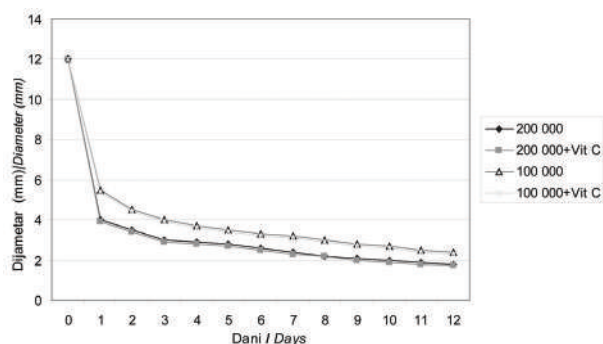
**Graph 1.** Time dependant dynamics of collagen-gel contraction: A) collagen 2 mg/ml, B) collagen 3 mg/ml, C) collagen 4 mg/ml. Number of fibroblasts by ml: x-25x10<sup>3</sup>/ml, ▲-50x10<sup>3</sup>/ml, ■-100x10<sup>3</sup>, ◆-200x10<sup>3</sup>, \*- control

ste kombinacija enzima kolagenaza (10 mg/ml /dispaza II 5 mg/ml). Zasejavanjem ovako dobijenih fibroblasta, puna pokrivenost 35 mm Petri posude je kod uzorka najmlađeg donatora dostignuta već četvrtog dana. Upotreba pojedinačnih enzima (kolagenaza 1, 5 i 10 mg/ml i dispaza 1, 3 i 5 mg/ml) dovela je do digestije tkiva, ali ne i do potpune izolacije ćelija, što je onemogućilo uspostavljanje primarne kulture ćelija. Kombinacija najnižih koncentracija enzima (kolagenaza 1 mg/ml i dispaza 1 mg/ml) dovela je do izolacije malog broja ćelija, tako da su ovako dobijeni fibroblasti, zbog vremenskog faktora, isključeni iz daljeg istraživanja.

### Dermalni ekvivalent

Generisanje dermalog ekvivalenta pokazalo je da fibroblasti već nakon 24–48 sati počinju da vrše remodelovanje ekstracelularnog matriksa (kontrakciju) kolagen gela, smanjujući tako njegov dijametar i debljinu na 1/5 do čak 1/8. Generalno, stepen kontrakcije gela proporcionalan je broju naseljenih ćelija, dok je u obrnutoj srazmeri sa koncentracijom kolagena. Kao što se može videti na **Grafikonu 1**, od ovog pravila odstupaju samo najviše i najniže vrednosti broja fibroblasta i koncentracije kolagena, tako da je u ovim ekstremnim slučajevima kontrakcija gela minimalna ili se formira nehomogena struktura. Vidljivo je takođe da se u funkciji vremena većina proba ponaša slično, to jest nakon 5–7 dana izražene promene u dijametru, u narednim danima ne nastupa znatnije smanjenje proseka ekvivalenta dermisa (p>0,05).

Učinak fibroblasta u formiranju tkiva nedvosmisleno je utvrđen kontrolom, jer u njenom slučaju kontrakcija gela izostaje u potpunosti. Izostanak kontrakcije gela ne dovodi do formiranja solidne tkivu slične strukture, već se on zadržava u polučvrstom stanju. Na osnovu homogenosti tkiva i gustine postavljenih fibroblasta smatramo da najbolji rezultat daje kombinacija sa 100x10<sup>3</sup>/ml fibroblasta i 2 mg/ml kolagena tipa I. Na ovaj način generisano tkivo je imalo u proseku 34 ćelije na 0,04 mm<sup>2</sup>, dok je gustina fibroblasta u ostalim probama bila proporcionalno veća ili manja u



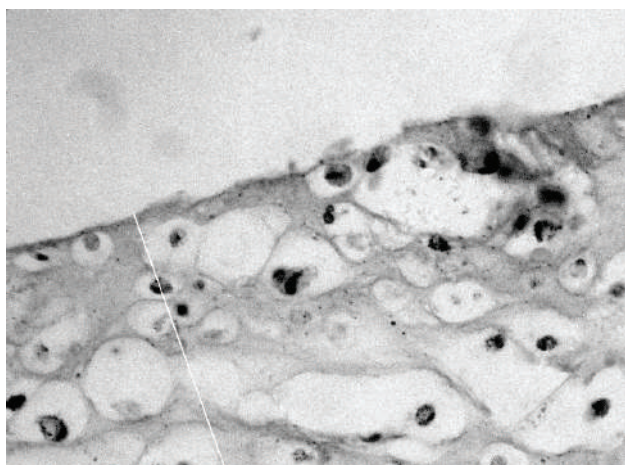
**Grafikon 2.** Kontrakcija kolagen gela pri koncentraciji kolagena od 2 mg/ml sa vitaminom C i bez njega

**Graph 2.** Contraction of collagen-gel at collagen concentration of 2 mg/ml with or without vitamin C

zavisnosti od broja ćelija upotrebljenih za formiranje dermalnog ekvivalenta.

Upotreba vitamina C u ispitivanim koncentracijama pri konstruisanju kolagen gela u dve probe za koje smo u toku istraživanja utvrdili da daju zadovoljavajuće rezultate, nije dovela do promena u stepenu i brzini kontrakcije tkiva ( $p > 0,05$ ) (**Grafikon 2**).

Dermalni ekvivalent stvoren na način opisan u našem radu u vremenskom okviru od 10 dana po osnovnoj strukturi i fizičkim karakteristikama u velikoj meri podseća na normalni humani dermis lišen vaskularnih elemenata i adneksa, što je utvrđeno i histološkim ispitivanjem arhitektonike tkiva (**Slika 2**).



**Slika 2.** Struktura dermalnog ekvivalenta, HE, 400 X  
**Fig. 2.** Structure of dermal equivalent, HE, 400 X

Fibroblasti su uglavnom ovalnog, retko dendritskog oblika, homogeno raspoređeni, a ekstraćelijski matriks pokazuje izgled iregularnog veziva. Granularni depoziti koji su vidljivi u sklopu matriksa odgovaraju nerastvorenom delu kolagena tip I.

Debljina formiranih tkiva varirala je u zavisnosti od odnosa gradivnih elemenata kultivisanog dermisa. Prosečne vrednosti su se kretale od 148  $\mu\text{m}$  kod probe sa  $200 \times 10^3$  ćelija i 2 mg/ml kolagena tip I do 441  $\mu\text{m}$  kod probe sa istom koncentracijom kolagena i  $25 \times 10^3$  ćelija. Sve strukture dobijene korišćenjem rastvora kolagena od 4 mg/ml, kao i neke druge probe, nisu bile pogodno za morfometrijsko ispitivanje zbog slabe tkivne konzistencije (**Tabela 2**).

U slučaju kontrola nije došlo do formiranja tkiva te njihovo morfometrijsko ispitivanje takođe nije bilo moguće izvršiti.

## Diskusija

Generisanje humanih tkiva u *in vitro* uslovima složena je procedura, čiji je cilj produkcija tkiva koja po biološkim, fizičkim i strukturnim svojstvima u velikoj meri podsećaju na humana tkiva [13]. Osnova za formiranje dermalnog ekvivalenta jesu vijabilni fibroblasti 3–5 pasaža i neutralisani kolagen tip I [14,15]. Iako se

**Tabela 2.** Debljina dermalnog ekvivalenta u zavisnosti od kompozicije tkiva

**Table 2.** Thickness of dermal equivalent depending on tissue composition

Broj fibroblasta Number of fibroblasts	Koncentracija kolagena, mg/ml Collagen concentration, mg/ml	Debljina dermalnog ekvivalenta, $\mu\text{m}$ Thickness of dermal equivalent, $\mu\text{m}$		
		Proba 1	Proba 2	Proba 3
		Probe 1	Probe 2	Probe 3
25 000	2	387	470	466
	3	-	-	-
	4	-	-	-
50 000	2	330	365	317
	3	-	-	-
	4	-	-	-
100 000	2	206	187	182
	+Vitamin C	198	204	221
	3	413	362	412
200 000	4	-	-	-
	2	152	134	158
	+Vitamin C	140	147	152
	3	267	264	234
	4	-	-	-

često za fibroblaste kaže da su „korov ćelijske kulture” [12], izolacija i primarna kultivacija normalnih humanih fibroblasta radi što bržeg dobijanja potrebnog broja ćelija za generisanje dermalnog ekvivalenta zahteva posebne uslove u pogledu načina izolacije i sastava hranljivog medijuma [2]. Brojni izveštaji na ovu temu potenciraju upotrebu samo osnovnog medijuma i 10% seruma [10,11], ali je u našem istraživanju korišćen medijum suplementiran tačno određenom dozom faktora rasta i esencijalnih amino-kiselina (transferin, insulin, hidrokortizon, glutamin) za koji pojedini autori tvrde da daje brži prinos fibroblasta [13,16]. Ovo istraživanje je pokazalo da je već četvrtog dana od primarne izolacije moguća prva pasaža ćelija, pod uslovom da se izolacija ćelija obavi enzimskom digestijom vezivnog tkiva. Ovo je posebno važno ako se ima u vidu činjenica da procedura formiranja dermalnog ekvivalenta prethodi formiranju organotipske humane kože (to jest epidermis i dermis), čija je osnovna namena da se izvrši pokrivanje defekata kože nakon opekotina [3,4,14], pri čemu je vreme kritičan faktor. Veoma važan ali ne i apsolutno isključiv preduslov za uspešan tretman opekotina *in vitro* generisanim tkivom jeste korišćenje ćelija samog pacijenta u cilju umanjenja imunog odgovora primaoca i odbacivanja presađenog tkiva [15].

Konačno formiranje dermalnog ekvivalenta, to jest puna kontrakcija dobijenog tkiva nastala nakon reorganizacije matriksa, u našem istraživanju nastupa nakon 5–7 dana kultivacije i to pri odnosu koncentracije kolagena i broja vijabilnih fibroblasta koji odgovara stanju *in vivo*. Iako o optimalnoj kombinaciji koncentraciji kolagena i broja fibroblasta pri formiranju dermisa ima razlika u izveštajima istraživača [13,14,17], postoje i podaci slični onima koje smo i mi ocenili kao najpovoljnije [15,16,18], budući da ciljno tkivo mora imati što veću sličnost sa normal-

nim u pogledu koncentracije kolagena (20 mg/g) i gustine vezivnih ćelija (od 2100 do 4100/mm<sup>3</sup>) [1, 19]. Za razliku od Ngoa i saradnika [17], u toku našeg ispitivanja nismo verifikovali smanjenje dijametra dermalnog ekvivalenta do 1/20 iako smo kultivaciju tkiva održali i do mesec dana. Verovatan uzrok ovoga jeste činjenica da u pomenutoj studiji nisu korišćeni samo primarno izolovani fibroblasti zdravih donatora, već i ćelijske linije fibroblasta. Morfometrijsko određivanje precizne mere kontrakcije tkiva u pogledu dijametra važno je zbog eventualne terapijske upotrebe tkiva u cilju pokrivanja defekta kože, to jest početna površina dermalnog ekvivalenta mora biti oko 5–6 puta veća od ciljane. Slično se može reći i za debljinu tkiva, koja je važna zbog činjenice da formirano tkivo ne sme biti deblje od 2 mm jer u suprotnom pri presađivanju dolazi do nedovoljne ishrane delova tkiva koji su znatno udaljeni od vaskularnog korita [1]. Ovaj uslov su ispunile sve probe osim kontrolne i tkiva dobijenog korišćenjem 4 mg/ml kolagena budući da ono nije bilo pogodno za histološku obradu zbog slabe konzistencije, koja je verovatno posledica prevelike koncentracije proteina i nemogućnosti fibroblasta da u takvoj sredini izvrše remodelovanje matriksa [17].

Dodavanje vitamina C kolagen gelu u ispitivanoj koncentraciji koja odgovara njegovoj koncentraciji u krvi (40–80 µg/ml) [20], nije u našem radu dovelo do

razlike u nivou kontrakcije tkiva. Poznato je da se efekat vitamina na vezivno tkivo čoveka ogleda u sprečavanju autoinaktivacije lizil- i prolilhidroksilaze i stoga ima važnu ulogu u održavanju normalne kolagene mreže [21]. Iako postoje retke studije u kojima je uloga ovog vitamina direktno povezana sa povećanjem količine depozita kolagena od fibroblasta, upotrebljena koncentracija vitamina višestruko je veća od one koju smo ispitivali budući da su autori u pomenutoj studiji ispitivali granice citoksičnosti ovog vitamina [22].

### Zaključak

Generisanje tkiva u uslovima trodimenzionalnih ćelijskih kultura koje po strukturnim i funkcionalnim karakteristikama u dobroj meri odgovaraju normalnim humanim tkivima u poslednje vreme je omogućilo poboljšanje terapijskih procedura u raznim granama medicine. Dermalni ekvivalent se u *in vitro* uslovima može dobiti u vremenskom okviru od desetak dana iz male startne količine tkiva donatora korišćenjem metoda enzimske digestije i kulture ćelija i tkiva u definisanom medijumu, pri čemu odnos strukturnih elemenata generisanog tkiva mora biti sličan humanom tkivu. Ovo je, po našem saznanju, prvi izveštaj o uspešnom formiranju dermalnog ekvivalenta u našoj zemlji.

### Literatura

- Karadaglić Đ. Dermatovenerologija. 1st ed. Beograd: Vojnoizdavački zavod; 2000.
- Carlson MA, Longaker MT. The fibroblast-populated collagen matrix as a model of wound healing: a review of the evidence. *Wound Repair Regen* 2004;12(2):134-47.
- Mansbridge J. Skin substitutes to enhance wound healing. *Expert Opin Invest Drugs* 1998;7(5):803-9.
- Braye F, Hautier A, Bouez C, Damour O. Skin equivalents: clinical applications. *Patholog Biol* 2005;53:613-7.
- Chaussain Miller C, Septier D, Bonnefoix M, Lecolle S, Lebreton-Decoster C, Coulomb B, et al. Human dermal and gingival fibroblasts in a three-dimensional culture: a comparative study on matrix remodeling. *Clin Oral Invest* 2002;6(1):39-50.
- Bessea L, Coulomb B, Lebreton-Decoster C, Giraud-Guille MM. Production of ordered collagen matrices for three-dimensional cell culture. *Biomaterials* 2002;23(1):27-36.
- Grinnell F, Ho CH, Tamariz E, Lee DJ, Skuta G. Dendritic fibroblasts in three-dimensional collagen matrices. *Mol Biol Cell* 2003;14(2):384-95.
- Karamichos D, Lakshman N, Petroll WM. An experimental model for assessing fibroblast migration in 3-D collagen matrices. *Cell Motil Cytoskeleton* 2009;66(1):1-9.
- Komarcević A, Pejakov L, Komarcević M. New views on the physiology of wound healing. *Med Pregl* 2000;53(9-10):479-83.
- Villegas J, McPhaul M. Establishment and culture of human skin fibroblasts. *Curr Protoc Mol Biol* 2005 Aug; Chapter 28. Available from: <http://www.onlinelibrary.wiley.com>
- Rittié L, Fisher GJ. Isolation and culture of skin fibroblasts. *Methods Mol Med* 2005;117:83-98.
- Keira SM, Ferreira LM, Gragnani A, Duarte IS, Santos IAN. Experimental model for fibroblast culture. *Acta Cir Bras* 2004;19(Suppl 1):11-6.
- Dallon JC, Ehrlich HP. A review of fibroblast-populated collagen lattices. *Wound Repair Regen* 2008;16(4):472-9.
- Harrison CA, Gossiel F, Layton CM, Bullock AJ, Johnson T, Blumsohn A, et al. Use of an *in vitro* model of tissue-engineered skin to investigate the mechanism of skin graft contraction. *Tissue Eng* 2006;12(11):3119-33.
- Auxenfans C, Fradette J, Lequeux C, Germain L, Kinkoglu B, Bechetoille N, et al. Evolution of three dimensional skin equivalent models reconstructed *in vitro* by tissue engineering. *Eur J Dermatol* 2009;19(2):107-13.
- Ramtani S, Fernandes-Morin E, Geiger D. Remodeled-matrix contraction by fibroblasts: numerical investigations. *Comput Biol Med* 2002;32(4):283-96.
- Ngo P, Ramalingam P, Phillips JA, Furuta GT. Collagen gel contraction assay. *Methods Mol Biol* 2006;341:103-9.
- Redden RA, Doolin EJ. Collagen crosslinking and cell density have distinct effects on fibroblast-mediated contraction of collagen gels. *Skin Res Technol* 2003;9(3):290-3.
- Miller C, Godeau G, Lebreton-Decoster C, Desmouliere A, Pellat B, Dubertret L, et al. Validation of a morphometric method for evaluating fibroblast numbers in normal and pathologic tissues. *Exp Dermatol* 2003;12(4):403-11.
- Abt AF, Von Schuching S, Roe JH. Connective tissue studies: iii. ascorbic acid, collagen and hexosamine distribution and histology of connective tissue in scars produced on various vitamin c dietary levels following wounding by abdominal incision. *J Nutr* 1960;70:427-37.



21. Boyera N, Galey I, Bernard BA. Effect of vitamin C and its derivatives on collagen synthesis and cross-linking by normal human fibroblasts. *Int J Cosmet Sci* 1998;20(3):151-8.

22. Yoshida H, Matsusaki M, Akashi M. Development of thick and highly cell-incorporated engineered tissues by hydrogel template approach with basic fibroblast growth factor or ascorbic acid. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2010;21(4):415-28.

### Summary

#### Introduction

Human dermal tissue is composed of loose and dense connective tissue. Main cell populations are fibroblasts and the dominant fibers are built from collagen type I. The aim of our study was to determine the precise method and time frame for the *in vitro* production of human dermal equivalent and to investigate the effects of ratio of structural elements and vitamin C on characteristics of the engineered tissue.

#### Material and methods

Primary isolation of the foreskin fibroblasts was performed by explant method and enzymatic dissociation. Various collagen gels were obtained by mixing cells (from  $25 \times 10^3$  to  $200 \times 10^3$ /ml) and neutralized collagen type I (from 2 to 4 mg/ml), with or without vitamin C. The routine histological and morphometrical examination was performed.

**Key words:** Tissue Engineering; Fibroblasts; Collagen, Type I; Ascorbic Acid; Cells, Cultured; Cell Culture Techniques; Dermis

Rad je primljen 15. V 2009.

Prihvaćen za štampu 16. VI 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:7-8:459-464.

#### Results

Enzymatic dissociation of the foreskin proved to be a faster method for production of desired number of fibroblasts ( $7.5 \times 10^5$  for 4 days). The contraction of collagen-gels started from day one through day seven and was dependent on cell and collagen concentration with higher density gels being contracted to a greater extent, except for the lowest/highest values. The best result was achieved with  $100 \times 10^3$  cells and 2 mg/ml collagen. Vitamin C at 50  $\mu$ g/ml had no effect on speed of tissue formation.

#### Conclusion

A precise approach that mimic the *in vivo* conditions is needed for the *in vitro* production of the dermal equivalent suitable for the possible treatment of tissue defects. Nearly ten days are necessary from the donor tissue dissociation to the final product.

Opšta bolnica Subotica, Subotica<sup>1</sup>  
 Klinički centar Srbije, Beograd  
 Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma  
 Centar za metaboličke poremećaje u endokrinologiji<sup>2</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
 UDK 613.25:615.874]:616-008  
 DOI: DOI:10.2298/MPNS1008465P

## EFEKTI PRIMENE REDUKCIONE DIJETE NA PROMENU PARAMETARA METABOLIČKOG SINDROMA KOD GOJAZNIH BOLESNIKA SA OŠTEĆENOM TOLERANCIJOM GLIKOZE

*THE INFLUENCE OF DIET WITH REDUCTION IN CALORIE INTAKE ON METABOLIC SYNDROME PARAMETERS IN OBESE SUBJECTS WITH IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE*

Snežana POLOVINA<sup>1</sup> i Dragan MICIĆ<sup>2</sup>

**Sažetak** – Metabolički sindrom predstavlja skup faktora rizika za pojavu kardiovaskularnog oboljenja i dijabetesa tipa 2. Ispitivan je uticaj redukcione dijetе na parametre metaboličkog sindroma kod gojaznih osoba sa oštećenom tolerancijom glikoze. Gojazni ispitanici (n=55) sa indeksom telesne mase >30kg/m<sup>2</sup> i sa oštećenom glikoznom tolerancijom, podeljeni su u dve grupe: grupu A (n=35), koja je bila na dijeti od 1.200 kcal (žene) i od 1.500 kcal (muškarci), i grupu B (n=20), koja nije bila podvrgnuta dijetskom režimu. Nakon 12 nedelja, u grupi A se znatno smanjio (p<0,001) obim struka, sistolni krvni pritisak, glikemija našte, indeks insulinske rezistencije računat po *Homeostasis model assesment of insulin resistance* i trigliceridi. Dijastolni krvni pritisak se snizio u grupi A (p= 0,01), a povišio se u grupi B (p<0,05). Lipoprotein velike gustine su se u grupi A povišili (p<0,05). Rezultati ukazuju na to da redukciona dijeta kod gojaznih osoba sa metaboličkim sindromom povoljno deluje na parametre metaboličkog sindroma i posredno smanjuje rizik od nastanka dijabetesa i koronarne bolesti.

**Cljučne reči:** Redukciona dijeta; Metabolički sindrom; Dijabetes melitus tip 2; Gojaznost; Insulinska rezistencija; Indeks telesne mase

### Uvod

Metabolički sindrom predstavlja skup faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja i tipa 2 dijabetesa usled postojanja abdominalne gojaznosti i insulinske rezistencije [1]. Na osnovu kriterijuma Svetske zdravstvene organizacije (WHO) i *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel* (NCEP ATP III) procenjeno je da je prevalencija metaboličkog sindroma u populaciji SAD starijih od 60 godina 44%, a u opštoj populaciji Amerike 24% [2]. Relativni rizik za nastanak akutnog koronarnog događaja kod pacijenata sa karakteristikama metaboličkog sindroma jeste 3,2 [3].

Metabolički sindrom obuhvata udruženost hiperlipidemije, oštećene glikozne tolerancije i hipertenzije, a prioritet za njegov opis se daje Geraldenu Reavenu [4], koji ga je opisao 1988. godine, premda se sam naziv „metabolički sindrom” sreće još 1981. godine u opisu koji je dao Mark Hanefeld sa kolegama iz tadašnjeg DDR [5]. Neki autori smatraju da je švedski lekar Kylin zapravo prvi opisao metabolički sindrom jer je zapazio udruženost hipertenzije, hiper-glikemije i hiperurikemije [6]. Kasnije, ovaj sindrom dobija različite nazive poput: sindrom insulinske rezistencije ili smrtonosni kvartet, a čiji je zajednički imenilac insulinska rezistencija [7,8].

Po IDF definiciji Internacionalne dijabetičke federacije, metabolički sindrom predstavlja udruženost centralne gojaznosti (etnički specifična, to jest za evropsko stanovništvo iznosi za žene >80 cm, a za muškarce >94 cm) i bilo koja dva od sledećih kriterijuma:

- povišenih triglicerida ( $\geq 1,7$  mmol/l);
- niskog *high density* lipoprotein (HDL) holesterola (< 1,03 mmol/l za muškarce i < 1,29 mmol/l za žene);

- povišenog krvnog pritiska (sistolni  $\geq 130$  mmHg, dijastolni  $\geq 85$  mm Hg);

- povišene glikemije (glikemija našte  $\geq 5,6$  mmol/l) ili prethodno dijagnostikovani tip 2 dijabetesa [9].

Primarni događaj u nastanku metaboličkog sindroma jeste pozitivni energetska bilans koji dovodi do povećanja mase masnog tkiva, sledi promena metabolizma slobodnih masnih kiselina koje stimulišu endogenu produkciju glikoze izazivajući insulinsku rezistenciju koja je jedan od glavnih patofizioloških mehanizama u nastanku predijabetesa i dijabetesa tip 2 i povećanju kardiovaskularnog rizika [10–12]. Rizik od kardiovaskularne bolesti kod osoba sa metaboličkim sindromom je veći 30–400% nego u zdravoj populaciji [13–17]. Uprkos rastućem broju dokaza koji podržavaju primenu rane intervencije kod bolesnika sa metaboličkim sindromom, mnogi lekari još uvek ne prepoznaju rizik koji je udružen sa ovim stanjem i izbegavaju da uvedu ranu terapijsku intervenciju. Savremeni terapijski pristup lečenju bolesnika sa metaboličkim sindromom podrazumeva takozvani ABCDE pristup (skraćeno od engleskih reči: „A” – *assessment of cardiovascular risk and aspirin therapy* (procena kardiovaskularnog rizika i terapije aspirinom); „B” – *for blood pressure control* (kontrola krvnog pritiska); „C” – *for cholesterol management* (lečenje hiperholesterolemije); „D” – *for diabetes prevention and diet therapy* (prevencija dijabetesa i terapija dijetom) i „E” – *for exercise therapy* (terapija fizičkom aktivnošću)) [1].

Cilj našeg rada se odnosio na D-komponentu iz ABCDE pristupa, odnosno želeli smo da ispitamo uticaj tromesečne primene redukcione dijetе na promenu parametara metaboličkog sindroma i eventualno smanjenje kardiovaskularnog rizika i rizika za razvoj dijabetesa tipa 2 kod gojaznih bolesnika sa oštećenom tolerancijom glikoze.

**Skraćenice**

BMI	– indeks telesne mase
IDF	– Internacionalna dijabetička federacija
IGT	– oštećena glikozna tolerancija
IR	– insulinska rezistencija
IFG	– <i>Impaired Fasting Glucose</i>
KVB	– kardiovaskularna bolest
OGTT	– <i>Oral Glucosa Tolerance Test</i>
FPG	– <i>Fasting Plasma Glucose</i>
HDL	– <i>High Density Lipoprotein</i>
NCEP ATP III	– <i>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel</i>
LDL	– <i>Low Density Lipoprotein</i>
HOMA IR	– <i>Homeostasis model assessment of insulin resistance</i>

**Materijal i metode**

Ispitivanje je sprovedeno u endokrinološkoj ambulanti bolnice u Subotici i delom u Institutu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije na 55 gojaznih ispitanika sa indeksom telesne mase (BMI) iznad 30 kg/m<sup>2</sup> i oštećenom glikoznom tolerancijom (IGT). Ispitanici su bili podeljeni u dve grupe: grupu na kojoj je vršena intervencija (Grupa A; n=35, 21 žena sa BMI 34,35±4,35 kg/m<sup>2</sup> i 14 muškaraca sa BMI 31,91±1,91 kg/m<sup>2</sup>) i kontrolnu grupu (Grupa B; n=20, 12 žena sa BMI 35,51±5,51 kg/m<sup>2</sup>, 8 muškaraca sa BMI 33,07±3,07 kg/m<sup>2</sup>), koja nije bila podvrgnuta dijetskom režimu. Ispitanici u grupi A su tokom 12 nedelja bili na dijeti energetske vrednosti od 1.200 kcal (žene) do 1.500 kcal (muškarci). Sastav dijetete je bio sledeći: belančevina 12–15%, masti 22–23%, ugljenih hidrata 55–65%. Sadržaj masnih kiselina je bio sledeći: mononezasićene oko 8%, polinezasićene oko 8% i zasićene 6–8%. Sadržaj dijetnih vlakana je bio 20–40 g dnevno.

Pre započinjanja primene redukcione dijetete i nakon perioda od 12 nedelja njene primene određivani su sledeći parametri: obim struka (cm), krvni pritisak (mm Hg), glikemija našte (PAP enzimatskom spektrofotometrijskom metodom, mmol/l), insulin u toku oralnog testa opterećenja glikozom (OGTT) (RIA Inep, Zemun, pmol/l), HDL holesterol (diferencijalnom precipitacijom sa odvojenim merenjem HDL, mmol/l) i trigliceridi (hidrolizom pomoću lipaze i esteraze, mmol/l).

Insulinska rezistencija je računata na osnovu matematičkog modela (HOMA IR) (*Homeostasis model assessment of insulin resistance*) po formuli: (insulin x glikemija)/22,5, pri čemu je insulin izražen u μU/ml, a glikemija našte u mmol/l [18].

Ispitivanje je trajalo 12 nedelja.

U statističkoj obradi korišćen je statistički paket SPSS, a statistička značajnost razlike testirana je pomoću Studentovog t-testa i Wilcoxonovog testa sume rangova.

**Rezultati**

Obim struka je pokazao tendenciju sniženja u grupi A (p=0,001), dok je u grupi B došlo do njegovog nesigifikantnog povećanja (p=0,17). Sistolni krvni

pritisak je pokazao tendenciju sniženja u grupi A (p=0,001), dok u grupi B nije bilo značajne razlike. U grupi A je došlo do sniženja dijastolnog pritiska (p=0,01), dok je u grupi B dijastolni krvni pritisak porastao (p<0,05). Glikemija našte (FPG) pokazala je statistički značajno sniženje u grupi A (p=0,001), dok u grupi B nije bilo značajne razlike. Insulin u nultom minutu OGTT u grupi A bio je znatno niži nakon primene dijetete (p=0,003), dok je u grupi B konstatovano nesigifikantno povećanje vrednosti (p=0,14). Vrednosti insulina u serumu u 120. minutu OGTT u grupi A nakon primene dijetete bile su takođe znatno snižene (p=0,003), dok u grupi B nije bilo značajnog sniženja (p=0,74). Vrednost indeksa HOMA IR bila je niža u grupi A nakon primene dijetete (p<0,001), dok je u grupi B došlo do neznatnog povišenja indeksa (p>0,05). HDL je u grupi A nakon primene dijetete porastao (p<0,05), dok u grupi B nije bilo statistički značajne razlike pre i posle primene dijetete (p>0,05). Vrednosti triglicerida su znatno snižene u grupi A nakon primene dijetete (p<0,001), dok u grupi B nije bilo statistički značajnih promena (**Tabela 1**).

**Tabela 1.** Metabolički parametri pre i 12 nedelja posle intervencije dijetom (x± SD)

**Table 1.** Metabolic parameters before and 12 weeks after diet (x ± SD)

Parametar Parameter	Grupa A pre/Group A before	Grupa A posle/Gro- up A after	p	Grupa B pre/Group B before	Grupa B posle/Gro- up B after	p
Obim struka Waist circumfer.	123±28,6	116±23,2	<0,001	129±36,2	131±34,6	NS
Sistolni k. p. Systolic b.p.	143±32,1	137±18,1	<0,001	141,3±29	143±25,1	NS
Dijastolni k. p. Diastolic b.p.	86±15,3	78±12,4	<0,01	84±11,3	92±1,2	P<0,05
Glikemija našte/ <i>Fasting plasma glucose</i>	6.1±0,7	5,4±0,5	<0,05	6,2±1,15	6,2±0,8	NS
Insulin u 0. min. OGTT/ <i>Insulin in 0 min. of OGTT</i>	123±36	86±19,1	<0,05	121±24,2	124±22,1	NS
Insulin u 120. min. OGTT/ <i>Insulin in 120 min of OGTT</i>	654±284	423±96	<0,05	694±263	614,9±259	NS
HOMA IR	9,8±3,2	5,03±1,3	<0,001	10,3±3,1	10,8±2,8	NS
HDL/ <i>HDL</i>	0,96±0,5	1,1±0,3	<0,05	0,92±0,7	0,9±0,12	NS
Trigliceridi <i>Triglycerides</i>	2,9±1,1	2,1±0,6	<0,001	2,7±0,9	2,5±1,1	NS

Legenda: k.p. – krvni pritisak/Legend: b.p. – blood pressure

**Diskusija**

Na osnovu analize dobijenih podataka utvrđena je značajna korekcija svih parametara metaboličkog sindroma u grupi koja je dobijala hipokalorijsku dijetu sa izbalansiranim odnosom nutritivnih sastojaka i znatnom zastupljenošću dijetnih vlakana u odnosu na grupu ispitanika koja nije bila na dijetskom režimu.

Tokom našeg ispitivanja pokazano je da se glikemija našte, nakon dvanaestonedeljne primene dijetete,

statistički značajno snizila ( $p < 0,001$ ), za razliku od kontrolne grupe, gde je znatno sniženje izostalo.

Povišena vrednost glikemije (IFG) našte jedan je od prediktora dijabetesa [19–21]. U *San Antonio Heart Study* pokazano je da je bazna vrednost glikemije u toku OGTT, kao i vrednost glikemije u 60. minutu podjednako važna za podelu među osobama bez dijabetesa u one koji imaju nizak, intermedijarni i visoki rizik za budući tip 2 dijabetesa [22]. S druge strane, na osnovu rezultata, metaanaliza pretraživanja u PUBMEDU za članke od 1998. godine naovamo, gde su ključne reči bile „dijabetes” i „metabolički sindrom”, utvrđeno je da postoje ograničeni dokazi u prilog tvrdnji da je glikemija našte podjednako dobra kao i metabolički sindrom za predikciju dijabetesa [23].

Hunt je pokazao da je IFG bolji prediktor kardiovaskularne bolesti (KVB) u opštoj populaciji nego metabolički sindrom u celini ili bilo koja druga njegova komponenta, što je i dovelo do uključivanja intolerancije glikoze u definiciju metaboličkog sindroma [24].

Tokom ispitivanja u NHANES II studiji je pokazano da dijabetični bolesnici ili osobe sa IFG/IGT imaju veći rizik od KVB ( $HR=5$ ) od osoba sa metaboličkim sindromom ( $HR=3,5-1,5$ ) i da preegzistentna KVB uz dijabetes povećava rizik od srčane smrti ( $HR=11,3$ ) tokom 13-godišnjeg perioda praćenja [25].

Analiza podataka o vrednostima insulina i glikoze tokom testa oralnog opterećenja glikozom koja je nedavno saopštena utvrdila je da su individualne vrednosti glikoze u 100. i 120. minutu testa, kao i bazna vrednost insulina u 0. minutu nezavisni prediktori mortaliteta osoba koje su inicijalno bile nedijabetičari i koje su praćene tokom perioda čija je medijana bila 20,3 godina [26].

Insulinska rezistencija (definisana kao stanje kada normalna koncentracija insulina dovodi do manjeg biološkog odgovora od očekivanog) i posledična hiperinsulinemija značajan su, nezavisni faktor rizika za kardiovaskularne bolesti, hipertenziju, aterogenu dislipidemiju i za dijabetes tip 2 [13,27–31]. Vrednosti indeksa insulinske rezistencije HOMA IR u našem ispitivanju pokazuju znatno smanjenje insulinske rezistencije kod osoba kod kojih je postignuto zadovoljavajuće smanjenje telesne mase. Ranije je utvrđeno da osobe koje imaju oštećenu toleranciju glikoze na bazi OGTT imaju visoki indeks HOMA IR (poput osoba u našem ispitivanju), kao i da je ova vrste procene insulinske rezistencije korisna za primenu u epidemiološkim studijama jer zahteva uzimanje samo jednog uzorka krvi našte [32].

Tokom primene tromesečne dijeta, obim struka se znatno smanjio sa prosečnih 104 cm na 96,7 cm

( $p < 0,05$ ) kao indirektnog pokazatelja insulinske rezistencije. Termin hipertrigliceridemični obim struka prvi put je uveden u upotrebu početkom 2000. godine sa ciljem identifikacije muškaraca koji imaju trigliceride veće od 2 mmol/l i obim struka veći od 90 cm [33], dok su za ženske osobe iz područja Mediterana kao kriterijumi za postavljanje postojanja fenotipa hipertrigliceridemičnog obima struka predloženi trigliceridi veći od 1,26 mmol/l i obim struka veći od 84,5 cm [34]. Sve ispitivane osobe u našoj studiji ispunjavale su kriterijume za postojanje hipertrigliceridemičnog obima struka, za koji je pokazano da je koristan marker za postojanje aterogene metaboličke trijade (hiperinsulinemija, povišeni apolipoprotein B i povećani partikuli lipoproteina male gustine LDL). Primena hipokalorijske dijeta tokom našeg ispitivanja korigovala je u znatnoj meri i obim struka i vrednost triglicerida, dovodeći tako do smanjenja rizika za razvoj navedene metaboličke trijade.

Pored povećanja koncentracije triglicerida i LDL, sniženje koncentracije HDL je karakteristično za metabolički sindrom i smatra se jednim od indikatora insulinske rezistencije (IR) i prediktora dijabetesa i KVB [19,26,30]. U našem ispitivanju je snižavanje vrednosti triglicerida ( $p < 0,05$ ) uz porast HDL ( $p < 0,05$ ) ukazalo na pozitivan efekat primenjene dijeta na lipidni status gojaznih osoba i posredno na smanjenje IR.

Oko 85% bolesnika sa hipertenzijom ima više od jednog metaboličkog poremećaja, a više od polovine njih ima metabolički sindrom [35]. Pokazano je da osobe koje su gojazne, sa dislipidemijom ili oštećenom glikoznom tolerancijom (poput bolesnika u našoj studiji) imaju visoki rizik za razvoj hipertenzije [36–38]. U našoj studiji je pokazano da sniženje telesne težine pomoću redukcione dijeta znatno smanjuje sistolni krvni pritisak među gojaznim osobama sa oštećenom glikoregulacijom, potvrđujući i na ovom primeru korisnost ove vrste terapijskog pristupa među obolelima sa karakteristikama metaboličkog sindroma.

## Zaključak

Promena životnog stila (primena redukcione dijeta i pojačanje fizičke aktivnosti) predstavlja prvi terapijski pristup u terapiji gojaznosti i metaboličkog sindroma. Rezultati našeg ispitivanja ukazuju na to da smanjenje telesne mase kod osoba sa metaboličkim sindromom pomoću redukcione dijeta sa odgovarajućim odnosom nutritivnih sastojaka smanjuje insulinsku rezistenciju, povoljno deluje na lipidni profil i krvni pritisak i posredno smanjuje rizik od nastanka dijabetesa i koronarne bolesti.

## Literatura

1. Blaha MJ, Bansal S, Rouf R, Golden SH, Blumenthal RS, Defilippis AP. A practical „ABCDE” approach to the metabolic syndrome. *Mayo Clin Proc* 2008;83:932-41.
2. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome in US adults: findings from the third national health and nutrition examination survey. *JAMA* 2002;287:356-9.
3. Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto T, Salonen JT. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. *Eur Heart J* 2002;23:706-13.
4. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1495-607.

5. Hanefeld M, Leonhardt W. Das metabolische syndrom. *Dtsch Gesundheitwes* 1981;36:545-51.
6. Kylin E. Studien ueber das hypertonie-hyperglykamie-hyperurika miesyndrome. *Zentralbl Innere Med* 1923;44:105-27.
7. Ayyobi AF, Brunzell JD. Lipoprotein distribution in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and combined hyperlipidaemia. *Am J Cardiol* 2003;92:27-33.
8. Festa A, D Agostino R Jr, Howard G: Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Circulation* 2000; 102:42-7.
9. Zimmet P, Alberti G, Shaw J. A new IDF worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results. *Diabetes Voice* 2005;50:31-3.
10. Executive summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
11. Moses AC, Abrahamson MJ. Therapeutic approaches to insulin resistance. In: Moller DE. *Insulin resistance*. Chichester: John Wiley; 1993. p. 385-410.
12. Micić D, i sar. *Insulinska rezistencija*. Beograd: Medicinska knjiga; 1994. str. 89-97.
13. Choi BCK, Shi F. Risk factors for diabetes mellitus by age, and sex: results of the National Population Health Survey. *Diabetologia* 2001;44(10):1221-31.
14. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288(21):2709-16.
15. Lempiainen P, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly nondiabetic men. *Circulation*. 1999;100:123-8.
16. Scuteri A, Najjar S, Morrell C, Lakatta E. The metabolic syndrome in older individuals: prevalence and prediction of cardiovascular events. *Diabetes Care* 2005;28:882-7.
17. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Barger G, Ferrero S, Runzo C: Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes Care* 2004;2689-94.
18. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assesment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
19. Etanadi A, Saadat N, Azizi F. New definition of IFG: impacts on metabolic syndrome definition and prediction of diabetes. *Diabetologia* 2004;47(Suppl 1):143.
20. Tsur A, Cohen Y, Yerushalmi Y, Ravid M. Impaired glucose as a predictor of future diabetes. *Diabetologia* 2004;47(Suppl 1):144.
21. Lecomte PJ, Vol S, Caces E, Born C, Chabrolle C. Impaired fasting glycaemia in 743 French men: five years outcome and predictive factors. *Diabetologia* 2004;47(Suppl 1):144.
22. Nijpels G, Dekker M, Bouter LM, Heine RJ. Low first phase insulin response predicts the onset of Type 2 diabetes in an IGT population: the HOORN-IGT Study. *Diabetologia* 2004;47(Suppl 1):145B.
23. Abdul-Ghani MA, Abdul-Ghani T, Ali N, De Fronzo RA. One-our plasma glucose concentration and the metabolic syndrome identify subjects at high risk for future type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:1650-5.
24. Ford ES, Li C, Sattar N. The Metabolic Syndrome and Incident Diabetes: Current State of the Evidence. *Diabetes Care* 2008;31(9):1898-904.
25. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to allcause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004;110:1251-7.
26. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TU, L Italian GJ, Pio JR. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease and on all causes in United States adults. *Circulation* 2004;110:1245-50.
27. Metter EJ, Windham BG, Maggio M, Simonssick EM, Ling SM, Egan JM, et al. Glucose and insulin measurements from the oral glucose tolerance test and mortality prediction. *Diabetes Care* 2008;31:1026-30.
29. Stern SE, Williams K, Ferrannini E, Defronzo RA, Bogardus C, Stern MP. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes* 2005; 54:333-9.
29. Stern MP, Haffner SM. Body fat distribution and hyperinsulinemia as risk factors for diabetes and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1986;6:123-30.
30. Pyorala K. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 1979;2:131-41.
31. Welborn TA, Wearne K. Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care* 1979;2:154-60.
32. Laws A, Reaven GM. Evidence for an independent relationship between insulin resistance and fasting plasma HDL-cholesterol, triglyceride and insulin concentrations. *J Intern Med* 1992;231:25-30.
33. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1997;20: 1087-92.
34. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Almeras N, et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia, hyperapoprotein B, small, dense LDL) in men. *Circulation* 2000;102:179-84.
35. Gazi IF, Milionis HJ, Filipatos TD, Tsimihodimos V, Kostapanos MS, Doumas M, et al. Hypertriglyceridemic waist phenotype criteria and prevalent metabolic triad in women. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24:223-30.
36. Lu JX, Bao ZQ, Xiang KS. Characteristic of hypertensive subjects with metabolic syndrome and its components in communities. *Zhonggo Yi Xue Ke Xue Yuan Bao* 2006;28:756-60.
37. Takase H, Dohi Y, Toriyama T, Okado T, Tanaka S, Sato K, et al. Metabolic disorders predict development of hypertension in normotensive japanese subjects. *Hypertens Res* 2008;31:665-71.
38. Micić D, Polovina S. Gojaznost i kardiovaskularna bolest: mehanizmi aterogenog uticaja. *Med Pregl* 2008;61(Suppl 3):43-6.

### Summary

#### Introduction

Current therapy of metabolic syndrome includes the assessment of cardiovascular risk together with control of high blood pressure, hyperlipidaemia and prevention of type 2 diabetes with adequate diet and increase in physical activity.

#### Aim of the study

To investigate the influence of medical nutritive therapy in obese people with impaired glucose tolerance risk factor for Type 2 Diabetes mellitus and potential consecutive lowering of cardiometabolic risk.

#### Material and methods

The 55 obese (body mass index greater than 30 kg/m<sup>2</sup>) subjects were divided into two groups, the study group A (n=35), and the control group B (n=20). Group A was on diet for a period of 12 weeks (1200-1500kcal/day diet with 55-65% carbohydrates, 15-18% proteins and 22-23% predominantly unsaturated fats, and

20-40g fibers/day). Before and after 12 weeks the following parameters were determined: waist circumference, blood pressure, fasting plasma glucose, Index HOMA-IR, HDL cholesterol and triglycerides.

#### Results

After 12 weeks on low calorie diet in Group A there was a decrease in the waist circumference ( $p=0.001$ ); systolic blood pressure ( $p=0.001$ ); diastolic blood pressure ( $p=0.01$ ); fasting blood glucose ( $p=0.001$ ); Index HOMA IR ( $p<0.001$ ); triglycerides ( $p<0.001$ ) and increase in HDL cholesterol ( $p<0.05$ ).

#### Conclusion

These results suggest that implementation of low calorie-high fibers diet with balanced nutritive elements have a positive effect on visceral obesity, fasting glucose, lipid profile, and hypertension in obese people with impaired glucose tolerance and lead to consecutive lowering of cardiometabolic risk.

**Key words:** Diet, Reducing; Metabolic Syndrome X; Diabetes Mellitus, Type 2; Obesity; Insulin Resistance; Body Mass Index

Rad je primljen 23. X 2008.

Prihvaćen za štampu 11. X 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:7-8:465-469.

Medicinski fakultet Niš<sup>1</sup>  
Klinika za stomatologiju, Niš<sup>2</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
UDK 616.314-007-089.23  
DOI: DOI:10.2298/MPNS1008470S

## UTICAJ DEBLJINE MEKIH TKIVA NA IZGLED PROFILA LICA OSOBA SA MALOKLUZIJOM III KLAZE

*EFFECT OF SOFT TISSUE THICKNESS ON PROFILE APPEARANCE IN PERSONS WITH CLASS III MALOCCLUSION*

Maja STOŠIĆ<sup>1</sup>, Mirjana JANOŠEVIĆ<sup>1</sup>, Mirjana BURIĆ<sup>2</sup> i Gordana FILIPOVIĆ<sup>1</sup>

**Sažetak** – Cilj istraživanja je bio da se utvrde karakteristike mekih tkiva kod osoba sa malokluzijom III klase na osnovu analize profilnih telerentgenskih snimaka. Ispitivanje je obavljeno na 50 profilnih telerentgenskih snimaka osoba sa malokluzijom III klase (18 muškog i 32 ženskog pola), starosti od 15 do 25 godina. Analizirani su linearni i angularni parametri pomoću metode po Burstonu i Steineru. Povećana debljina mekog tkiva supspinalnog predela kod osoba oba pola ima delimičan kompenzatorni efekat. Smanjena debljina gornje i donje usne kod osoba ženskog pola daje skladniji profil nego kod osoba muškog pola, kod kojih debljina mekog tkiva usana pokazuje velike individualne varijacije. Povećana debljina mekog tkiva supramentalnog predela kod osoba muškog pola u odnosu na osobe ženskog pola potencira samu nepravilnost.

**Ključne reči:** Lice + anatomija i histologija; Malokluzija III stepena; Dete; Adolescent; Usna + anatomija i histologija; Muškarac; Žena; Maksila; Mandibula

### Uvod

Malokluzije III klase pripadaju grupi najtežih kraniofacijalnih nepravilnosti koje najčešće nastaju kombinacijom promena na zubima, alveolarnim nastavcima, vilicama i kranijalnoj bazi.

Sam izgled profila lica ovih pacijenata znatno je narušen veličinom, položajem i međusobnim odnosom koštanih struktura viscerokranijuma. Na primer, kod lažnog mandibularnog prognatizma, gornja usna je postavljena distalnije zbog maksilarne nerazvijenosti, dok pravi mandibularni prognatizam karakteriše veoma izražen mezijalni položaj donje usne i brade. Osobe sa malokluzijom III klase imaju konkavni profil sa najčešće retrognatim nazomaksilarnim predelom i prominentnom donjom trećinom lica. Bishara [1] navodi da pacijenti sa malokluzijom III klase imaju pogoršanje u okluziji i izgledu profila tokom vremena zbog deficitnog horizontalnog rasta maksile i prevelikog rasta mandibule. Ovo vodi ka dentalnoj kompenzaciji i daljoj pojavi sve izraženijeg obrnutog preklopa sa povećanom incizalnom stepenicom. Kavadia-Tsatala i saradnici [2] navode da kod muškaraca grčkog porekla malokluzija III klase ima težu formu nego kod žena te da je najčešće posledica poremećaja položaja maksile, a ne toliko nepravilnog položaja mandibule. Međutim, izgled profila lica je uslovljen i položajem i debljinom mekih tkiva. Meka tkiva lica, pored skeletnih struktura, utiču na stepen izraženosti ortodontske anomalije tako što je mogu potencirati ili kompenzovati.

Pojedini autori su pokušali da na osnovu analize profilnih telerentgenskih snimaka utvrde standardne vrednosti parametara koštanih i mekih tkiva [3–7]. Drugi su ispitivali debljinu mekih tkiva kako bi utvrdili odnos između koštanih i mekih tkiva i efekat koštanih struktura na izgled lica [4,8–10]. Neki autori ističu ne-

ophodnost zajedničke analize koštanih i mekih tkiva i smatraju da dobijeni rezultati ovih analiza, zajedno sa analizom funkcije perioralnih mišića i estetskog izgleda lica, predstavljaju značajne faktore u planiranju ortodontske terapije i imaju uticaja na stabilnost dobijenih rezultata [4,6,8,10–12]. Holdaway je rekao: „Obično kada korigujemo malokluziju, mi smatramo da će doći do promena u izgledu koje će biti prihvatljive za pacijenta i terapeuta. Međutim, mnogi ortodonti su imali neprijatno iskustvo da su lica nekih pacijenata izgledala bolje pre ortodontskog tretmana i da planiranje ortodontske terapije samo na osnovu analize koštanih tkiva može dati razočaravajuće rezultate” [13,14].

S obzirom na značaj izgleda lica, kako pre tako i nakon ortodontske terapije, mnogi su autori [11,13–18] osmislili analizu mekih tkiva profila lica i preporučuju je kao obaveznu dijagnostičku proceduru pri planiranju ortodontske terapije. Primenjujući različite metode analize mekih tkiva, Tijanić Lj. i saradnici [19] našli su da kod osoba sa malokluzijom III klase postoji povećana debljina mekog tkiva supspinalnog predela i smanjena debljina gornje i donje usne kod oba pola, dok je debljina mekog tkiva supramentalnog predela povećana, a brade smanjena kod osoba ženskog pola sa ovom malokluzijom, te da osobe muškog pola imaju smanjenu debljinu mekog tkiva supramentalnog predela i brade. Nalazi Blažej Z. [20] razlikuju se u smislu postojanja smanjene debljine mekog tkiva supspinalnog predela i značajno povećane debljine gornje a smanjene debljine donje usne, bez razlike među polovima.

Cilj istraživanja je bio da se analizom mekih tkiva lica na profilnim telerentgen snimcima pacijenata sa malokluzijom III klase utvrdi debljina mekih tkiva gornje i donje usne i brade, te u kojoj meri debljina ovih mekih tkiva može kamuflirati ili potencirati anomaliju.

**Skraćenice**

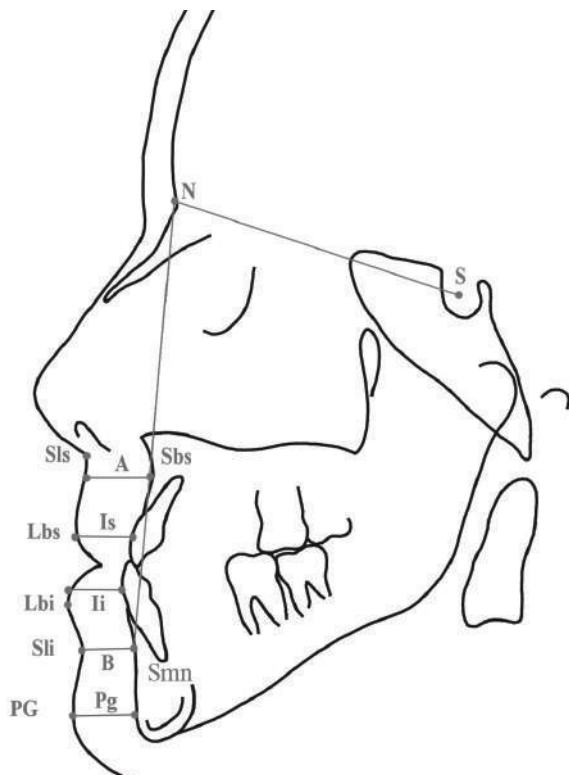
Sbs-Sls – debljina supspinalnog predela  
 Is-Lbs – debljina gornje usne  
 Li-Lbi – debljina donje usne  
 Smn-Sli – debljina supramentalnog predela  
 Pg-PG – debljina mekog tkiva brade

**Materijal i metode**

Istraživanjem je bilo obuhvaćeno 50 pacijenata sa malokluzijom III klase. Svi ispitanici su podeljeni u dve grupe, prema polu (18 osoba muškog i 32 osobe ženskog pola) i starosti od 15 do 25 godina.

Urađeni su profilni telerentgenski snimci pacijenata pomoću aparata marke „simens”, snage 90 KW i ekspozicijom od oko jedne sekunde. Za sve pacijente snimanje je obavljeno pod istim uslovima: glava je fiksirana pomoću kefalostata tako da je Frankfurtska horizontala bila paralelna sa podom, a srednja sagitalna ravan paralelna sa kasetom i filmom. Ekspozicija je podešavana prema uzrastu pacijenta. Svi telerentgenski snimci analizirani su iscrtavanjem kontura mekih tkiva i koštanih struktura na paus papiru, kombinacijom metoda analize Burstonea i Steinera (Slika 1). Pripadnost malokluziji III klase određena je na osnovu analize po Steineru: ugla maksilarnog prognatizma (SNA), ugla mandibularnog prognatizma (SNB) i ugla ANB kojim je definisan sagitalni odnos gornje i donje vilice ( $ANB < 2^\circ$ ).

Analizirani su sledeći linearni parametri mekih tkiva po Burstoneu:



**Slika 1.** Analiza mekih tkiva na telerentgenskom snimku osobe sa malokluzijom III klase

**Fig. 1.** Soft tissue cephalometric analysis of patient with class III malocclusion

– debljina supspinalnog predela (*subspinale-sulcus labiale superius*, Sbs-Sls),  
 – debljina gornje usne (*incision superius-labrale superius*, Is-Lbs),  
 – debljina donje usne (*incision inferius-labrale inferius*, Li-Lbi),  
 – debljina supramentalnog predela (*supramentale-sulcus labiale inferius*, Smn-Sli)  
 – debljina mekog tkiva brade (koštani *pogonion-kožni pogonion*, Pg-PG).

Vrednosti parametara dobijenih analizom unošene su u istraživačke kartone, a potom statistički obrađivane kompjuterskim programom *Microsoft Excel* i upoređivane između grupa. Takođe, poređenja su vršena i sa standardnim vrednostima istih parametara za ortognata lica. Značajnost razlika određivana je Studentovim t-testom. Rezultati su prikazani grafički i tabelarno.

**Rezultati**

Analiza mekih tkiva profilnih telerentgenskih snimaka pacijenata sa malokluzijom III klase pokazala je značajne razlike u odnosu na pol svih ispitivanih parametara debljine mekih tkiva, izuzev debljine mekog tkiva brade (Tabela 1). U poređenju sa standardnim vrednostima, kod oba pola postoje razlike ispitivanih parametara na različitom nivou značajnosti.

**Tabela 1.** Razlike vrednosti parametara debljine mekog tkiva donje polovine lica osoba muškog i ženskog pola sa malokluzijom III klase i standardnih vrednosti

**Table 1.** Differences of parameters of soft tissue thickness of lower half of face in males and females with Class III malocclusion and standard values

		N	$\bar{X}$	SD	SE	CV	STAND	T-test
Sbs-Sls	m/m	18	17,92	3,07	0,75	17,16	16,2	2,30*
	ž/f	32	16,08	2,66	0,65	16,55	14,7	2,14*
Is-Lbs	m/m	18	15,69	2,88	0,70	18,35	15,5	0,27
	ž/f	32	13,31	1,84	0,45	13,82	12,1	2,71**
Li-Lbi	m/m	18	15,61	2,03	0,49	12,98	16,1	0,99
	ž/f	32	13,30	1,86	0,45	14,00	13,4	0,23
Smn-Sli	m/m	18	12,86	2,08	0,50	16,16	12,9	0,08
	ž/f	32	11,61	1,87	0,45	16,10	11,6	0,02
Pg-PG	m/m	18	12,89	2,68	0,65	20,77	12,8	0,14
	ž/f	32	12,03	2,11	0,51	17,50	12,2	0,33

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$

Legenda:  $\bar{X}$  – srednja vrednost; SD – standardna devijacija; SE – standardna greška; CV – koeficijent varijacije; STAND – standardne vrednosti po Burstoneu; m – muški pol, ž – ženski pol

Legend:  $\bar{X}$  – mean value; SD – standard deviation; SE – standard error; CV – coefficient of variation; STAND – Burstone's standard values; m – male, f – female

Prema prosečnim vrednostima, postoji značajno povećanje debljine mekog tkiva supspinalnog predela kod osoba muškog pola sa malokluzijom III klase u odnosu na standardne vrednosti po Burstoneu, pri čemu je nivo značajnosti razlika  $p < 0,05$  (t-test 2,30).



Prosečne vrednosti debljine gornje usne, donje usne i debljine mekog tkiva brade imaju visoki koeficijent varijacije, to jest postoje velike razlike između izmerenih maksimalnih i minimalnih vrednosti. Zato je analizirana i zastupljenost vrednosti ovih parametara koje su bile manje, približno jednake ili veće od standardnih vrednosti po Burstoneu (i ukazivale na smanjenu, povećanu ili standardnu debljinu gornje usne, donje usne i mekog tkiva brade) (Tabela 2). Međutim, analiza procentne distribucije vrednosti ovih parametara pokazala je sličnu zastupljenost povećane i smanjene debljine gornje i donje usne i mekog tkiva brade, pri čemu nisu postojale bitne razlike u odnosu na zastupljenost standardnih vrednosti ovih parametara, izuzev kod debljine gornje usne, gde nije bilo ispitanika sa približno standardnim vrednostima ovog parametra.

**Tabela 2.** Polne razlike vrednosti parametara debljine mekog tkiva donje polovine lica osoba sa malokluzijom III klase i standardnih vrednosti

**Table 2.** Gender differences of parameters of soft tissue thickness of lower half of face in patients with Class III malocclusion and standard values

		N	$\bar{X}$	SD	SE	CV	T test
Sbs-Sls	m/m	18	17,92	3,07	0,75	17,16	2,21*
	ž/f	32	16,08	2,66	0,65	16,55	
Is-Lbs	m/m	18	15,69	2,88	0,70	18,35	3,57***
	ž/f	32	13,31	1,84	0,45	13,82	
li-Lbi	m/m	18	15,61	2,03	0,49	12,98	4,08***
	ž/f	32	13,30	1,86	0,45	14,00	
Smn-Sli	m/m	18	12,86	2,08	0,50	16,16	2,18*
	ž/f	32	11,61	1,87	0,45	16,10	
Pg-PG	m/m	18	12,89	2,68	0,65	20,77	1,25
	ž/f	32	12,03	2,11	0,51	17,50	

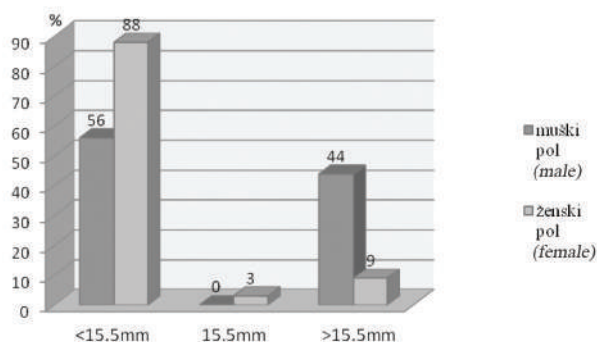
\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$

Legenda:  $\bar{X}$  – srednja vrednost; SD – standardna devijacija; SE – standardna greška; CV – koeficijent varijacije; m – muški pol, ž – ženski pol

Legend:  $\bar{X}$  – mean value; SD – standard deviation; SE – standard error; CV – coefficient of variation; m – male, f – female

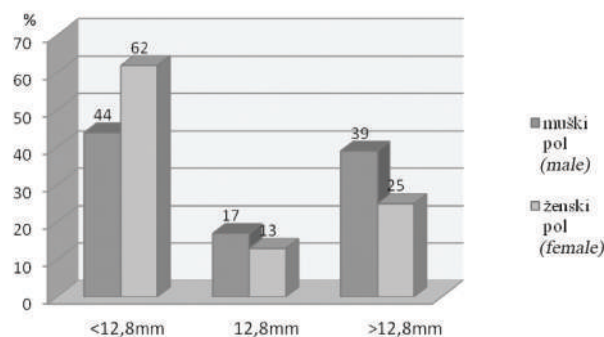
Postoji značajno povećanje debljine mekog tkiva supspinalnog predela, kao i debljine gornje usne kod osoba ženskog pola sa malokluzijom III klase u odnosu na standardne vrednosti na nivou značajnosti razlika  $p < 0,05$  i  $p < 0,01$  (t-test 2,14 i 2,71). Prosečne vrednosti debljine gornje usne, donje usne i debljine mekog tkiva brade imaju visok koeficijent varijacije, to jest postoje velike razlike između izmerenih maksimalnih i minimalnih vrednosti. Zato je analizirana i zastupljenost vrednosti ovih parametara koje su bile manje, približno jednake ili veće od standardnih vrednosti po Burstoneu (i ukazivale na smanjenu, povećanu ili standardnu debljinu gornje usne, donje usne i mekog tkiva brade). Najveći broj osoba ženskog pola (od ukupno 32) imao je smanjenu debljinu gornje usne (28), smanjenu debljinu donje usne (29) i mekog tkiva brade (20) (grafikoni 1, 2 i 3).

Svi analizirani parametri debljine mekog tkiva imali su veće vrednosti kod osoba muškog pola sa



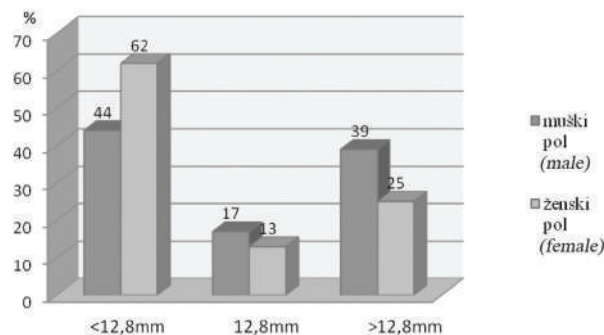
**Grafikon 1.** Procentna zastupljenost smanjene, standardne i povećane debljine mekog tkiva gornje usne kod osoba muškog i ženskog pola sa malokluzijom III klase

**Graph 1.** Representation of reduced, standard and enhanced upper lip thickness in males and females with Class III malocclusion expressed in percentage.



**Grafikon 2.** Procentna zastupljenost smanjene, standardne i povećane debljine mekog tkiva donje usne kod osoba muškog i ženskog pola sa malokluzijom III klase

**Graph 2.** Representation of reduced, standard and enhanced lower lip thickness in males and females with Class III malocclusion expressed in percentage.



**Grafikon 3.** Procentna zastupljenost smanjene, standardne i povećane debljine mekog tkiva brade kod osoba muškog i ženskog pola sa malokluzijom III klase

**Graph 3.** Representation of reduced, standard and enhanced chin soft tissue thickness in males and females with Class III malocclusion expressed in percentage.

malokluzijom III klase, izuzev debljine mekog tkiva brade, gde ne nalazimo značajne razlike u odnosu na pol. Visok nivo značajnosti razlika ( $p < 0,001$ ) nalazimo kod debljine donje usne (t-test 4,08), a nešto niži ( $p < 0,01$ ) kod debljine gornje usne (t-test 3,57), što govori o postojanju veoma izraženog polnog dimorfizma u korist osoba muškog pola. Statistički značajna razlika u odnosu na pol na istom nivou značajnosti  $p < 0,05$  postoji kod debljine mekog tkiva supspinalnog i supramentalnog predela (t-test 2,21 i 2,18), takođe u korist osoba muškog pola.

### Diskusija

Prosečna debljina mekog tkiva supspinalnog predela kod osoba oba pola sa malokluzijom III klase veća je od standardnih vrednosti po Burstoneu, ali postoje i razlike po polu u korist osoba muškog pola. Ovi rezultati se slažu sa rezultatima Tijanić Lj. i saradnika [19], koji su našli povećanu debljinu, dok Blažej Z. [20] nalazi smanjenu debljinu mekog tkiva supspinalnog predela kod osoba sa malokluzijom III klase (bez razlika među polovima). Takođe je kod procentno najvećeg broja osoba ženskog pola utvrđena povećana debljina mekog tkiva u ovom predelu, pa se može reći da ima kompenzatorni efekat na izgled profila osoba ženskog pola sa malokluzijom III klase. Kod osoba muškog pola kompenzatorni efekat je nešto izraženiji, ali se može reći da kod oba pola značajnost ovog efekta nije velika. Takođe, postoje i razlike po polu u debljini mekog tkiva supspinalnog predela u korist osoba muškog pola. Kod osoba ženskog pola, debljina gornje usne, po prosečnim vrednostima, znatno je povećana u odnosu na standardne vrednosti, dok kod osoba muškog pola nisu uočene značajne razlike u odnosu na standardne vrednosti. Debljina donje usne kod oba pola ne razlikuje se značajno od standardnih vrednosti. Debljina gornje i donje usne razlikuju se značajno među polovima i to u korist osoba muškog pola. Tijanić Lj. i saradnici [19] u svom radu navode da je kod osoba oba pola sa malokluzijom III klase smanjena debljina gornje usne, što ima nepovoljan efekat na izgled profila lica. Takođe nalaze da je kod osoba oba pola debljina donje usne smanjena, što ublažava progeni profil. Blažej Z. [20] nalazi znatno povećanu debljinu gornje i smanjenu debljinu donje usne, bez razlika među polovima. Međutim, razlike među polovima su značajne, i to u smislu boljeg izgleda profila u predelu usana kod osoba ženskog pola, upravo zbog smanjene debljine donje usne, što ima delimični kompenzatorni efekat. Debljina mekog tkiva supramentalnog predela i brade kod oba pola nije se značajno razlikovala od standardnih vrednosti. Razlike među polovima postoje samo kod debljine mekog tkiva supramentalnog predela i to u korist osoba muškog pola, što potencira ovu nepravilnost u odnosu na osobe ženskog pola, ali ne značajno. Tijanić i saradnici [19] nalaze veću debljinu mekog tkiva supramentalnog predela kod osoba ženskog pola sa malokluzijom III klase, što potencira anomaliju, dok smanjena debljina mekog tkiva predela brade

ublažava anomaliju. Nalazi Tijanić Lj. i saradnika [19] kod osoba muškog pola pokazuju manju debljinu mekog tkiva supramentalnog predela i brade, što ublažava anomaliju III klase. Kod osoba muškog pola nema razlika prosečnih vrednosti ovih ispitivanih parametara u odnosu na standardne vrednosti, što navodi na zaključak da izraženost anomalije prvenstveno zavisi od skeletnih i dentoalveolarnih karakteristika. Procentna zastupljenost smanjene debljine gornje i donje usne, kao i smanjene debljine supramentalnog predela i mekog tkiva brade nije se znatno razlikovala od procentne zastupljenosti povećanih vrednosti ovih ispitivanih parametara. Kod nešto manjeg broja ispitanika, utvrđeno je da su vrednosti ovih parametara približno jednake standardnim vrednostima.

Iz ovih nalaza proizlazi da je kod osoba muškog pola približno jednako zastupljen kamuflirajući i potencirajući efekat ovih ispitivanih parametara na izgled profila lica. Takođe, bilo je i ispitanika kod kojih je utvrđeno da izgled profila primarno zavisi od skeletnih i dentoalveolarnih karakteristika. Naši rezultati pokazuju da je kod osoba ženskog pola povećana debljina mekog tkiva supspinalnog predela i povećana debljina gornje usne po prosečnim vrednostima, što kamuflira anomaliju. Međutim, po procentnoj zastupljenosti, smanjena debljina gornje usne bila je najzastupljenija. Ovo se može objasniti relativno malim ispitivanim uzorkom i velikim individualnim varijabilitetom. Kod osoba ženskog pola u najvećem procentu postoji i smanjena debljina donje usne i mekog tkiva brade, što samu nepravilnost delimično kompenzuje. Međutim, Stamenković Z. i Nedeljković N. [21], na osnovu analize karakteristika mekotkivnog profila pacijenata sa malokluzijom III klase, potvrđuju postojanje tipičnog konkavnog profila, ali zaključuju da mekotkivne strukture ne kompenzuju postojeću nepravilnost.

Rezultati ispitivanja govore da debljina mekih tkiva donje polovine lica ima bitnu ulogu u izgledu profila osoba sa malokluzijom III klase.

### Zaključak

Analiza mekih tkiva kod osoba sa malokluzijom III klase pokazala je da meka tkiva imaju značajnu ulogu u definisanju izgleda profila osoba sa ovom anomalijom, što potvrđuje sledeće: 1. povećana debljina mekog tkiva supspinalnog predela kod osoba oba pola sa malokluzijom III klase ima delimičan kompenzatorni efekat koji je nešto izraženiji kod osoba muškog pola; 2. smanjena debljina gornje i donje usne kod osoba ženskog pola daje profil u predelu usana koji se značajno razlikuje u odnosu na osobe muškog pola, čiji profili mogu biti rezultat najčešće kamuflažnog a manje potencirajućeg efekta tkiva usana; 3. smanjena debljina mekog tkiva supramentalnog predela i brade kod osoba ženskog pola ima kamuflirajući efekat. Kod osoba muškog pola bliska zastupljenost debljina mekog tkiva supramentalnog predela i brade može imati kamuflirajući i potencirajući efekat, ali i

ne mora da utiče na izgled profila osoba sa malokluzijom III klase.

Debljina mekih tkiva donje polovine lica ima bitnu ulogu u izgledu profila osoba sa malokluzijom III klase, kamuflačnu ili potencirajuću u zavisnosti i od postojanja morfoloških varijeteta III klase (pravi

mandibularni prognatizam, maksilarni retrognatizam, kombinacija ova dva, prinudna progenija).

Analiza mekih tkiva neophodna je kao pomoćna dijagnostička metoda radi što boljeg sagledavanja malokluzije III klase i planiranja njene terapijske procedure.

### Literatura

1. Bishara, S.E. (2001) Orthodontic diagnosis and treatment planing. In: Bishara SE, ed. Textbook of orthodontics. Philadelphia: WB Saunders; 2001.
2. Kavadia-Tsatala S, Sidiropoulou-Chatzigianni S, Georgia P. Cephalometric characteristics and sex dimorphism in class III malocclusion. *Balk J Stomatol* 2004;8(2):149-53.
3. Neger M. A quantative method for the evaluation of the soft tissue facial profile. *Am J Orthod* 1959;45:738-51.
4. Ricketts RM. A foundation for cephalometric communication. *Am J Orthod* 1960;46:330-57.
5. Steiner CC. The use of cephalometrics as an aid to planning and assessing orthodontic treatment. *Am J Orthod* 1960;46:721-35.
6. Merrifield LL. The profile line as an aid in critically evaluating facial aesthetics. *Am J Orthod* 1966;52:804-22.
7. Peck H, Peck S. A concept of facial aesthetics. *Angle Orthod* 1970;40:284-318.
8. Riedel RA. Esthetic and its relation to orthodontic therapy. *Angle Orthod* 1950;20:168-78.
9. Wirth PJ. Changes of the soft tissue profile during growth. *Eur J Orthod* 1972;29(Suppl 1):123-31.
10. Mauchamp O, Sassouni V. Growth and prediction of the skeletal and soft tissue profiles. *Am J Orthod* 1973;64:83-94.
11. Burstone CJ. The integumental profile. *Am J Orthod* 1958;44:1-25.
12. Subtelny JD. The soft tissue profile, growth and changes. *Angle Orthod* 1961;51:105-22.
13. Holdaway RA. A soft-tissue cephalometric analysis and its use in orthodontic treatment planning: part I. *Am J Orthod* 1983;84:1-28.
14. Holdaway RA. A soft-tissue cephalometric analysis and its use in orthodontic treatment planning: part II. *Am J Orthod* 1984;85:279-93.
15. Schwarz MA. The main usage of spina-plate in profile X-ray analysis for bite correction. Leipzig: Johan Ambrozius Barth; 1956.
16. Steiner CC. Cephalometrics for you and me. *Am J Orthod* 1953;39:729-55.
17. Ricketts RM. Esthetics, environment and the law of lip relation. *Am J Orthod* 1968;54:272-89.
18. Kauw G, Witt E. Soft-tissue analysis and surgical-orthodontic treatment planning. Würzburg: Department of Orthodontics, School of Dentistry, University of Würzburg; 1983.
19. Tijanić Lj, Rusić-Tasić V, Blažej Z, Stojiljković M. Face's soft tissues thickness from side view in persons with malocclusion. *Review of ADJ* 1999;34:223-30. (Serbian)
20. Blažej Z. Soft tissue cephalometric analysis in persons with malocclusion (dissertation). Niš: School of Dental medicine; 2007. (Serbian).
21. Stamenković Z, Nedeljković N. Characteristics of soft tissue profile in patients with skeletal class III. *Stomatol Glas Srb* 2006;53:166-73.

### Summary

*The aim of the research was to determine the characteristics of soft tissue in persons with class III malocclusion, through the analysis of profile X-rays. The research was carried out on fifty profile X-rays of people with class III malocclusion (eighteen males and thirty two females, from the age of fifteen to twenty five). Linear and angular parameters were analyzed by Burston's and Steiner's method.*

*The increased soft tissue thickness in subspinal region in both genders had a partial compensatory effect. The reduced upper and lower lip thickness in females created more harmonious profile in relation to males, in whom lip thickness shows great individual variations. The increased soft tissue thickness in supramental region in males emphasized the abnormality in relation to females.*

**Key words:** Face + anatomy & histology; Malocclusion, Angle Class III; Child; Adolescent; Lip + anatomy & histology; Male; Female; Maxilla; Mandible

Rad je primljen 20. III 2009.

Prihvaćen za štampu 06. IV 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:7-8:470-474.

Medicinski fakultet, Niš  
Institut za fiziologiju<sup>1</sup>  
Integrirane akademske studije farmacije<sup>2</sup>  
Medicinski fakultet, Novi Sad  
Zavod za fiziologiju<sup>3</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
UDK 612.33.08:[615.246:635.14  
DOI: DOI:10.2298/MPNS1008475B

**SPAZMOLITIČKO DEJSTVO VODENOG I ETANOLNOG EKSTRAKTA PERŠUNA  
(*Petroselinum crispum* (Mill.) Nym. ex A.W. Hill, Apiaceae)  
NA IZOLOVANOM ILEUMU PACOVA**

*RELAXANT ACTIVITY OF AQUEOUS AND ETHANOL EXTRACTS OF PARSLEY  
(Petroselinum crispum (Mill.) Nym. ex A.W. Hill, Apiaceae) ON ISOLATED ILEUM OF RAT*

**Suzana BRANKOVIĆ<sup>1</sup>, Dušanka KITIĆ<sup>2</sup>, Mirjana RADENKOVIĆ<sup>1</sup>, Vesna IVETIĆ<sup>3</sup>,  
Slavimir VELJKOVIĆ<sup>1</sup> i Milkica NEŠIĆ<sup>1</sup>**

**Sažetak** – Peršun (*Petroselinum crispum*) jeste biljna vrsta koja se u tradicionalnoj medicini koristi kod oboljenja digestivnog trakta. Cilj ovog rada bio je da se prouče efekti vodenog i etanolnog ekstrakta peršuna na spontane i kontrakcije ileuma pacova indukovane acetilholinom. U prvoj eksperimentalnoj seriji, registrovan je uticaj vodenog (etanolnog) ekstrakta peršuna na spontane kontrakcije ileuma pacova. U drugoj eksperimentalnoj seriji, kontrakcije ileuma su stimulisane acetilholinom, a zatim su efekti acetilholina registrovani u prisustvu vodenog (etanolnog) ekstrakta peršuna. Rezultati pokazuju da su ekstrakti peršuna umanjili tonus spontanih kontrakcija ileuma, vodeni za 62,22±7,15% i etanolni za 79,16±9,34%. Ekstrakti peršuna su inhibisali kontrakcije ileuma pacova indukovane acetilholinom, vodeni za 32,16±2,75% i etanolni za 53,96±4,86%. Rezultati koji su dobijeni pokazuju da su vodeni i etanolni ekstrakt peršuna inhibisali spontane i acetilholinom indukovane kontrakcije ileuma pacova. Relaksantni efekti etanolnog ekstrakta znatno su veći od efekata vodenog ekstrakta peršuna.

**Ključne reči:** Peršun; Ekstrakti biljaka; Acetilholin; Ileum; Wistar pacovi; Parasimpatolitici

### Uvod

Peršun (*Petroselinum crispum* (Mill.) Nym. ex A.W. Hill, Apiaceae) jeste dvogodišnja, zeljasta, aromatična biljka, koja se u tradicionalnoj medicini upotrebljava za lečenje oboljenja digestivnog trakta [1] i dijabetesa [2], ali i kao diuretik, abortifacijent i antiseptik [3].

Fiziološka dejstva peršuna veoma su brojna. Poznato je da ekstrakti peršuna poseduju jako antioksidantno dejstvo. Unošenjem svežeg lista peršuna povećana je antioksidantna aktivnost [4,5]. Ekstrakti lista i korena peršuna umanjuju produkciju kiseoničkih radikala i oksidativni stres miševa tretiranih hepatotoksičnim agensom [6]. Peršun može da utiče na farmakodinamičku aktivnost lekova, delujući na enzime jetre [7]. Dokazano je antibakterijsko dejstvo ekstrakata peršuna [8–10]. Sastojci peršuna preveniraju pojavu malignih oboljenja [11,12] i sprečavaju alteraciju reproduktivne funkcije miševa [13].

Oralnom primenom ekstrakta peršuna smanjivana je koncentracija glukoze u krvi hiperglikemijskih pacova [14,15]. Peršun poseduje estrogenu aktivnost [16] i izaziva diuretične efekte [17]. Peršun inhibitorno deluje u kardiovaskularnom sistemu pacova. Ekstrakti peršuna snižavaju frekvenciju i amplitudu kontrakcija prekomora pacova, kao i krvni pritisak [18,19].

Poznata su hronična dejstva peršuna na funkciju gastrointestinalnog sistema. Etanolni ekstrakt peršuna umanjuje želudnu sekreciju i štiti sluzokožu želuca od dejstva agresivnih agenasa [20]. U kolonu pacova peršun smanjuje apsorpciju vode i izaziva laksantne efekte [21].

Nema mnogo podataka o akutnom uticaju peršuna na kontraktilnost muskulature digestivnog trakta. Cilj našeg istraživanja je bio proučavanje akutnog dejstva vodenog i etanolnog ekstrakta peršuna na spontanu kontraktilnost ileuma pacova, kao i na kontrakcije ileuma indukovane acetilholinom.

### Materijal i metode

Ekstrakti peršuna su dobijeni ekstrahovanjem očišćene i usitnjene droge u destilovanoj vodi (za dobijanje vodenog ekstrakta) ili u 96% etanolu (za dobijanje etanolnog ekstrakta), u ultrazvučnom kupatilu 20 min. Koncentrovanje ekstrakata vršeno je u rotatornom evaporatoru. Dobijeni materijal je rastvaran u destilovanoj vodi ili u 96% etanolu.

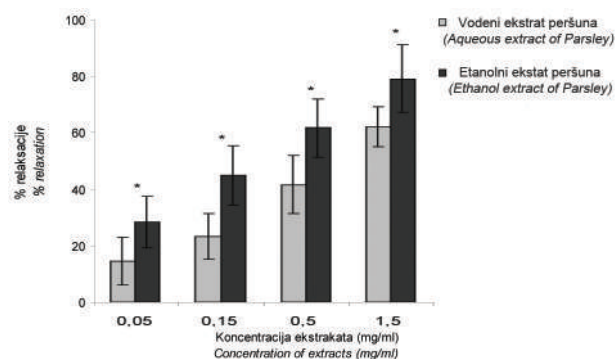
Korišćeni su pacovi soja *Wistar*, telesne mase 250–300 g. Isečki ileuma postavljani su u kupatilo za izolovane organe ispunjeno Tirodovim rastvorom, koji je aerisan smesom 5% ugljen-dioksida i kiseonika i zagrevan do temperature od 37 °C. Registrovanje kontrakcija izolovanog ileuma vršeno je pomoću transdju-sera F-50, a na fiziografu (*Narco-bio system, Houston*).

U prvoj eksperimentalnoj seriji registrovan je kumulativni uticaj vodenog (etanolnog) ekstrakta peršuna (0,05 mg/ml – 1,5 mg/ml) na spontane kontrakcije ileuma pacova. U drugoj eksperimentalnoj seriji ispitivani su kumulativni efekti acetilholina (1–30 nmol) na kontrakcije ileuma pacova, a zatim je dejstvo acetilholina ispitivano u prisustvu vodenog (etanolnog) ekstrakta peršuna (0,15–1,5 mg/ml).

Statistička obrada dobijenih rezultata vršena je na osnovu izračunavanja srednje vrednosti i standardne devijacije. Statistička značajnost dobijenih razlika određivana je Studentovim t-testom, pri čemu je kao statistički značajna uzimana vrednost  $p < 0,05$ .

## Rezultati

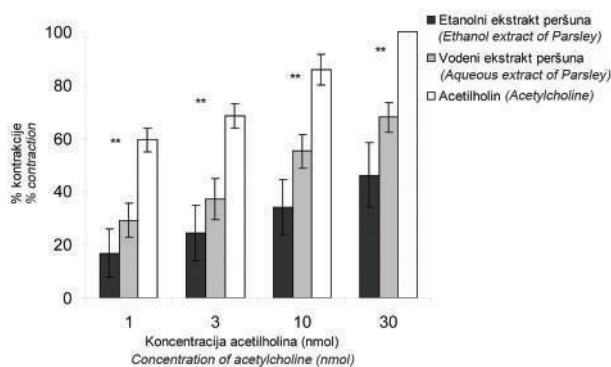
Dobijeni rezultati pokazuju da vodeni i etanolni ekstrakti peršuna izazivaju koncentracijski zavisnu relaksaciju ileuma pacova (**Grafikon 1**). Etanolni ekstrakt peršuna izaziva statistički znatno veće inhibitorne efekte tonusa ileuma ( $79,16 \pm 9,34\%$ ) nego vodeni ekstrakt peršuna ( $62,22 \pm 7,15\%$ ) ( $p < 0,05$ ).



**Grafikon 1.** Relaksantni efekti vodenog i etanolnog ekstrakta peršuna na izolovanom ileumu pacova; \*  $p < 0,05$

**Graph 1.** Relaxant effect of aqueous and ethanol extracts of parsley on isolated ileum of rats; \*  $p < 0,05$

Acetilholin izaziva koncentracijski zavisnu stimulaciju tonusa ileuma pacova. Ekstrakti peršuna inhibišu kontrakcije ileuma pacova indukovane acetilholinom, vodeni za  $32,16 \pm 2,75\%$  i etanolni za  $53,96 \pm 4,86\%$  ( $p < 0,01$ ) (**Grafikon 2**). Svi efekti vodenog i etanolnog ekstrakta peršuna jesu reverzibilni.



**Grafikon 2.** Inhibitorni uticaj vodenog i etanolnog ekstrakta peršuna koncentracije 1,5 mg/ml na acetilholinom indukovane kontrakcije ileuma pacova; \*\*  $p < 0,01$

**Graph 2.** Inhibitory effect of aqueous and ethanol extracts of parsley (1,5 mg/ml) on acetylcholine induced contractions on rat ileum; \*\*  $p < 0,01$

## Diskusija

Rezultati koji su dobijeni pokazuju da vodeni i etanolni ekstrakti peršuna statistički značajno umanjuju tonus spontanijih kontrakcija izolovanog ileuma pacova, to jest izazivaju spazmolitičke efekte. Spontane ritmičke kontrakcije i relaksacije glatke muskulature intestinuma regulišu nervni i humoralni faktori, to jest brojni transmitteri nervnog sistema [22,23]. Ekstrakti koji utiču na kontraktibilnost intestinuma poseduju neurofiziološku aktivnost [24]. Inhibitorni efekti ekstrakata reverzibilni su nakon ispiranja preparata, što ukazuje na to da spazmolitički efekti ekstrakata nisu posledica ireverzibilnih oštećenja ileuma.

Naši rezultati potvrđeni su u radu Moazedija i saradnika [1]. Oni su pokazali da hidroalkoholni ekstrakt semena peršuna umanjuje kontrakcije ileuma stimulisane rastvorom kalijum-hlorida. Takođe su utvrdili da ekstrakt peršuna umanjuje kontrakcije ileuma pacova stimulisane kalcijum-hloridom.

Acetilholin, najzastupljeniji neurotransmiter gastrointestinalnog sistema, povećava kontraktibilnost muskulature intestinuma. U digestivnom traktu, acetilholin može delovati na nikotinske receptore u vegetativnim ganglijama ili muskarinske receptore nervnih vlakana ili mišićnih ćelija [25,26]. Stimulacijom muskarinskih receptora na membrani glatko-mišićnih ćelija povećava se intracelularna koncentracija kalcijuma [27–29]. Vodeni i etanolni ekstrakt peršuna inhibišu kontrakcije ileuma pacova indukovane acetilholinom, što ukazuje na to da ekstrakti peršuna mogu izazivati spazmolitičke efekte interakcijom sa holinergičkim receptorima.

Naši rezultati pokazuju da etanolni ekstrakt peršuna izaziva statistički znatno veću inhibiciju kontrakcija ileuma stimulisane acetilholinom nego vodeni ekstrakt peršuna. Ovi podaci navode na zaključak da se etanolnom vrši bolja ekstrakcija spazmolitičkih agenasa sadržanih u peršunu.

## Zaključak

Inhibitorni uticaj ekstrakata peršuna pokazan je na modelu izolovanih pretkomora pacova. Vodeni i etanolni ekstrakti peršuna izazivaju negativne inotropne i hronotropne efekte. Takođe je poznato da intravenozna primena ekstrakata peršuna uzrokuje snižavanje krvnog pritiska kod anesteziranih normotenzivnih pacova.

Rezultati koji su dobijeni ukazuju na to da vodeni i etanolni ekstrakti peršuna umanjuju tonus spontanijih kontrakcija ileuma pacova, što potvrđuje tradicionalnu primenu peršuna u terapiji gastrointestinalnih oboljenja. Ekstrakti peršuna umanjuju kontrakcije ileuma indukovane acetilholinom, što pokazuje da se efekti peršuna bar delimično ostvaruju blokadom holinergičkih receptora u ileumu pacova. Vodeni ekstrakt peršuna, u odnosu na etanolni ekstrakt, izaziva slabije spazmolitičke efekte.

## Literatura

1. Moazedi A, Mirzaie D, Seyyednejad S, Zadkarami M, Amirzargar A. Spasmolytic effect of *Petroselinum crispum* (Parsley) on rats ileum at different calcium chloride concentrations. Pak J Biol Sci 2007;10:4036-42.
2. Ozsoy-Sacan O, Yanardag R, Orak H, Ozgey Y, Yarat A, Tunali T. Effects of parsley (*Petroselinum crispum*) extract versus glibornuride on the liver of streptozotocin-induced diabetic rats. J Ethnopharmacol 2006;104:175-81.
3. Darias V, Martin-Herrera D, Abdala S, Fluente D. Plants used in urinary pathologies in the Canary islands. Pharm Biol 2001;39:170.
4. Hempel J, Pforte H, Raab B, Engst W, Bohm H, Jacobasch G. Flavonols and flavones of parsley cell suspension culture change the antioxidative capacity of plasma in rats. Nahrung 1999;43:201-4.
5. Nielsen SE, Young JF, Daneshvar B, Lauridsen ST, Knut-hsen P, Sandstrom B. Effect of parsley (*Petroselinum crispum*) intake on urinary apigenin excretion, blood antioxidative enzymes and biomarkers for oxidative stress in human subject. Br J Nutr 1999;81:447-55.
6. Popovic M, Kaurinovic B, Jakovljevic V, Mimica-Dukic N, Bursac M. Effect of parsley (*Petroselinum crispum* (Mill.) Nym. Ex A.W. Hill, Apiaceae) extracts on some biochemical parameters of oxidative stress in mice treated with CCl<sub>4</sub>. Phytother Res 2007;21:717-23.
7. Zhang H, Chen F, Wang X. Evaluation of antioxidant activity of parsley (*Petroselinum crispum*) essential oil and identification of its antioxidant constituents. Food Res Inter 2006;39: 833-9.
8. Jakovljević V, Rasković A, Popović M, Sabo J. The effect of celery and parsley juices on pharmacodynamic activity of drugs involving cytochrome P450 in their metabolism. Eur J Drug Metab Pharamcokinet 2002;27(3):153-6.
9. Kim OM, Kim MK, Lee SO, Lee KR, Kim SD. Antimicrobial effect of ethanol extracts from spices against *Lactobacillus plantarum* and *Leuconostoc mesenteroides* isolated from kimchi. J Korean Soc Food Sci Nutr 1998;27:455-60.
10. Ulate-Rodrigues J, Schafer HW, Zottola EA, Davidson D, Vardar-Unlu G. Inhibition of *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* O157:H7 and *Micrococcus luteus* by linear furanocoumarins in a model food system. J Food Protect 1997;60:1050-4.
11. Zheng G, Kenney M, Zhang J. Inhibition of benzo [a] pyrene-induced tumorigenesis by myristicin, a volatile aroma constituent of parsley leaf oil. Carcinogenesis 1992;13:1921-3.
12. Fejes S, Blazovics A, Lemberkovics E, Petri G, Szoke E, Kery A. Free radical scavenging and membrane protective effects of methanol extracts from *Anthriscus cerefolium* L. (Hoffm) and *Petroselinum crispum* (Mill.)Nym Ex A W Hill. Phytother Res 2000;14:362-5.
13. Abdel-Wahhab MA, Abbes S, Salah-Abbes J, Hassan A, Oueslati R. Parsley oil protects against Zearalenone-induced alteration in reproductive function in male mice. Toxicol Lett 2006;164(Suppl):S324.
14. Tunali T, Yarat A, Yanardag R. Effect of parsley (*Petroselinum crispum*) on the skin of STZ (induced diabetic rats). Phytother Res 1999;13:138-41.
15. Yanardag R, Bolkent S, Tabakoqlu-Oqoz A, Ozsoy-Sacan O. Effects of *Petroselinum crispum* extract on pancreatic B cells and blood glucose of streptozotocin induced diabetic rats. Biol Pharm Bull 2003;28:1206-10.
16. Yoshikawa M, Uemuka T, Shimoda H. Medicinal food-stuffs. XVIII phytoestrogen from the aerial part of *Petroselinum crispum* MI 11 (Parsley) and structures of 6 acetylappiin and a new monoterpene glycoside, petroside. Chem Pharm Dull (Tokyo) 2000;48:1039-44.
17. Kreydiyyeh S, Usta J. Diuretic effect and mechanism of action of parsley. J Ethnopharmacol 2002;79:353-7.
18. Branković S, Radenković M, Veljković S, Cekić S, Nešić M, Čirić M. Acute effects of the *Petroselinum crispum* extracts on the mean arterial blood pressure in rats. Jugoslav Physiol Pharmacol Acta 2002;38:33-40.
19. Branković S, Došev S, Kitić D, Radenković M, Veljković S, Nešić M, et al. Hypotensive and negative chronotropic and inotropic effects of the aqueous and ethanol extract from parsley leaves (*Petroselinum crispum*). J Clin Lipidol 2008;2(Suppl): S191.
20. Al-Howiriny T, Al-Sohaibani M, El-Tahir K. Prevention of experimentally-induced gastric ulcer in rats by an ethanolic extract of parsley *Petroselinum crispum*. Am J Chin Med 2003;31:699-711.
21. Kreydiyyeh S, Usta J, Kaouk I. The mechanism underlying the laxative properties of parsley extract. Phytomedicine 2001;42: 382-8.
22. Walsh JV, Singer JJ. Calcium action potentials in single freshly isolated smooth muscle cells. Am J Physiol 1980;239:C162-C174.
23. Pilića V, Ivetić V, Mihalj M, Draganić-Gajić S, Popović M. Effects of ginkgo biloba extract on an experimental model of epilepsy. Med Pregl 2004;57:541-4.
24. Radenkovic M, Ivetic V, Popovic M, Mimica-Dukic N, Veljkovic S. Neurophysiological effects of mistletoe (*Viscum album* L.) on isolated rat intestines. Phytother Res 2006;20:374-7.
25. Radenkovic M, Samardzic R, Veljkovic S, Beleslin D. Excitatory muscarinic M1 receptors in the control of the pendular movements of the rabbit distal colon. Yugoslav Physiol Pharmacol Acta 1998;34:569-75.
26. Radenkovic M, Samardzic R, Veljkovic S, Brankovic S, Nestic M, Velickovic D. Regional differences in motor responsiveness to hyoscine butylbromide in rabbit isolated small and large intestine. Facta Univers 2003;10:84-7.
27. Caulfield P. Muscarinic receptor: characterization, coupling and function. Pharmacol Ther 1993;58:319-79.
28. Eglén M, Hedge S, Watson N. Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. Pharmacol Rev 1996;48:531-65.
29. Elorriaga M, Anselmi E, Hernandez J. The source of Ca<sup>2+</sup> for muscarinic receptor-induced contraction in rat ileum. J Pharm Pharmacol 1996;48:817-9.

### Summary

#### Introduction

Parsley (*Petroselinum crispum*) is used in the traditional herbal medicine to treat intestinal disorders. The aim of this study was to examine the effect of aqueous and ethanol extracts of parsley on spontaneous and acetylcholine induced contractions on isolated rat ileum.

#### Material and methods

Wistar albino rats (250–300g) were used in this study. The ileum portions were isolated out and cleaned off mesenteries. Preparations 2 cm long were mounted in 20 ml tissue baths containing Tyrodé's solution maintained at 37°C and aerated with a mixture of 5% carbon dioxide in oxygen. In the first part of experiments, contractile responses to the aqueous (ethanol) extracts of parsley were recorded. In the second part, increasing concentrations of acetylcholine were added to the organ bath for a full concentration response curve and then concentration response cur-

ves were obtained after adding the aqueous (ethanol) extracts of parsley.

#### Results and discussion

Our results showed that aqueous (62.22±7.15%) and ethanol (79.16±9.34%) extracts of parsley in dose dependent manner decreased the tonus of spontaneous contractions of isolated rat ileum. The aqueous (32.16±2.75%) and ethanol (53.96±4.86%) extracts of parsley reduced the acetylcholine induced contraction, the reduction was greater with ethanol extract than with the aqueous one.

#### Conclusion

It can be concluded that the aqueous and ethanol extracts of parsley exert antispasmodic activity on rat ileum. The relaxant effect of ethanol extract was better comparing to aqueous extract of parsley.

**Key words:** *Petroselinum*; Plant Extracts; Acetylcholine; Ileum; Rats, Wistar; Parasympatholytics

Rad je primljen 27. I 2009.

Prihvaćen za štampu 01. VII 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:7-8:475-478.

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad  
Klinika za urologiju<sup>1</sup>  
Medicinski fakultet Novi Sad  
Zavod za fiziologiju<sup>2</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
UDK 616.65-006.6-085:615.35  
DOI: DOI:10.2298/MPNS1008479V

## UTICAJ HORMONSKE TERAPIJE NA NIVO PROSTATA-SPECIFIČNOG ANTIGENA KOD BOLESNIKA SA UZNAPREDOVALIM KARCINOMOM PROSTATE

### *INFLUENCE OF HORMONAL THERAPY ON THE LEVEL OF PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN IN PATIENTS WITH ADVANCED PROSTATIC CANCER*

Saša VOJINOV<sup>1</sup>, Goran MARUŠIĆ<sup>1</sup>, Ivan LEVAKOV<sup>1</sup> i Jelena POPADIĆ-GAČEŠA<sup>2</sup>

**Sažetak** – Cilj rada je bio da se ispita uticaj androgenih blokada na vrednosti prostata specifičnog antigena kod bolesnika sa lokalno uznapredovalim i metastatskim karcinomom prostate. Ispitivani uzorak se sastojao od 60 bolesnika. Grupa od 45 bolesnika sa karcinomom prostate bila je podeljena na tri podgrupe, u zavisnosti od primenjenog terapijskog protokola (15 bolesnika na monoterapiji agonistima luteinizirajućeg rilizing hormona, 15 bolesnika na totalnoj androgenoj blokadi i 15 bolesnika na monoterapiji antiandrogenom). Kontrolnu grupu činilo je 15 pacijenata sa benignom hiperplazijom prostate. Svim pacijentima su praćene vrednosti testosterona, luteinizirajućeg hormona i prostata specifičnog antigena neposredno pre, kao i tri, to jest šest meseci nakon uvođenja odgovarajućeg protokola. Sve tri vrste primenjenih terapijskih protokola u lečenju karcinoma prostate statistički su znatno snižavale vrednosti prostata specifičnog antigena u odnosu na početne vrednosti. Primena totalne androgene blokade i monoterapije agonistima luteinizirajućeg rilizing hormona dovela je do statistički znatnog sniženja vrednosti prostata specifičnog antigena u poređenju sa monoterapijom antiandrogenom. Iako prostata specifični antigen nije specifičan marker za karcinom prostate, dinamika njegove promene u toku androgene blokade predstavlja bitan pokazatelj terapijskog efekta.

**Ključne reči:** Hormonska terapija; PSA; Karcinomi prostate; Antagonisti androgena; Kastracija; Testosteron; Luteinizirajući hormon

#### Uvod

Karcinom prostate je danas jedan od glavnih medicinskih problema sa kojim se susreće muška populacija. Spada u najčešće neoplazme kod muškaraca, zajedno sa kolorektalnim i bronhopulmonalnim karcinomom. Procenjeno je da se godišnje u Evropi dijagnostikuje oko 2,6 miliona novih slučajeva. Incidencija karcinoma prostate je visoka, a u svetskim razmerama godišnje pokazuje široke varijacije 30–100 na 100.000 muškaraca. Učestalost pojave karcinoma raste sa starenjem. Najveća incidencija je između 65. i 75. godine [1,2].

Savremena terapija karcinoma prostate sprovodi se po određenim indikacijama, koje zavise od samog bolesnika (starost, opšte stanje, pridružena oboljenja) ili su u vezi sa osobinama primarnog tumora. Neophodan preduslov za sve metode lečenja jeste histopatološka verifikacija karcinoma prostate. Za svaki stadijum bolesti koriste se određene metode lečenja: praćenje, kurativni tretman (radikalna prostatektomija i radioterapija) i hormonska terapija.

Androgena zavisnost prostate i semenih kesica poznata je već nekoliko vekova. Pošto karcinom prostate potiče od adultnog epitela prostate, još su Huggins i Hodges 1941. godine izneli pretpostavku da je ovaj karcinom zavisan od hormonskog dejstva androgena. Endokrini terapija nema kurativno dejstvo. Oko 20–30% karcinoma prostate ne reaguje na endokrinu terapiju, zato što je metabolizam ovih kancerogenih ćelija nezavisan od androgena. Endokrini terapija se može podeliti u četiri grupe [3]: ablacija organa koje stvaraju androgene (hirurška kastracija – or-

hijektomija), inhibicija sinteze androgena (aminoglutetamid i ketokonazol), supresija hipotalamusa i hipofize (agonisti oslobađajućeg hormona za gonadotropine (LH-RH agonisti) – farmakološka kastracija, estrogeni) i inhibicija dejstva androgena u efektornim ćelijama (antiandrogeni, centralni i periferni).

U praćenju bolesnika nakon određene vrste terapije, glavni parametar predstavlja merenje vrednosti prostata specifičnog antigena (PSA). PSA je proteaza koju stvaraju isključivo epitelne ćelije prostate. On je organspecifičan, ali ne i tumor specifičan. Vrednosti PSA mogu biti povišene kod benigne hiperplazije prostate, prostatitisa i drugih nemalignih oboljenja prostate. Ne postoji univerzalno prihvaćena gornja granica normalnih vrednosti PSA, iako je u mnogim studijama uzeto da vrednosti iznad 4 ng/ml predstavljaju povišene vrednosti. Vrednosti PSA veće od 30 ng/ml ukazuju na metastaze u regionalnim limfnim čvorovima, dok vrednosti PSA veće od 100 ng/ml sa velikom verovatnoćom ukazuju na skeletne metastaze [4].

Odgovor na endokrinu terapiju karcinoma prostate može biti procenjen određivanjem nivoa PSA u trećem i šestom mesecu po uvođenju terapije, i ove vrednosti PSA u korelaciji su sa prognozom bolesti. Redovno praćenje PSA nakon inicijalnog odgovora na endokrinu terapiju je važno, jer skok PSA ukazuje na biohemijski relaps, koji prethodi kliničkoj progresiji bolesti nekoliko meseci kasnije (u proseku šest meseci).

Cilj ovog rada je bio da se ispita uticaj androgenih blokada na vrednosti PSA kod bolesnika sa lokalno uznapredovalim i metastatskim karcinomom prostate.



**Skraćenice**

LH-RH – oslobađajući hormon za gonadotropine

PSA – prostata specifični antigen

TAB – totalna androgena blokada

LH – lutenizirajući hormon

**Materijal i metode**

Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna studija i obuhvatilo je 60 ispitanika starijih od 50 godina, koji su lečeni na Klinici za urologiju, Kliničkog centra u Novom Sadu, kao ležeći ili ambulantni bolesnici sa karcinomom prostate, odnosno benignom hiperplazijom prostate, u periodu od januara 2003. do decembra 2005. godine. Ispitanici sa karcinomom prostate uključeni u ovo istraživanje imali su dijagnostikovani lokalno uznapredovali ili metastatski karcinom (T3-4, No-N1, Mo; T3-4, N1, M1).

Ispitanici su podeljeni u četiri grupe. Prva grupa je obuhvatila 15 ispitanika obolelih od karcinoma prostate koji su bili podvrgnuti monoterapiji LH-RH agonistima (farmakološka kastracija – goserelin acetat (3,6 mg) supkutano na svakih 28 dana tokom šest meseci). U drugoj grupi bilo je 15 ispitanika obolelih od karcinoma prostate koji su podvrgnuti totalnoj androgenoj blokadi (hirurška kastracija i antiandrogen – supkapsularna bilateralna orhiektomija u spinalnoj anesteziji, a zatim ciproteron acetat *per os* u dozi od 2x50 mg dnevno tokom šest meseci). Treća grupa je takođe obuhvatila 15 ispitanika sa uznapredovalim karcinomom prostate kojima je uključena monoterapija antiandrogenima (ciproteron acetat 2x50 mg dnevno tokom šest meseci). Četvrta grupa je predstavljala kontrolnu grupu od 15 ispitanika, kod kojih je dijagnostikovana benigna hiperplazija prostate. U svim posmatranim grupama, većina ispitanika bila je starosti 66–75 godina.

Ispitanicima svih grupa praćena je vrednost PSA: preterapijska, i u trećem i šestom mesecu. Sve analize vršene su u laboratoriji Specijalističke poliklinike Kliničkog centra u Novom Sadu, automatizovanom metodom elektrohemiluminescencije na aparatu *Elecsys 2010*.

Svi rezultati su izraženi kao srednja vrednost ± standardna devijacija. U statističkoj obradi podataka primenjeni su Studentov t-test i multivarijantna analiza varijanse (MANOVA).

**Rezultati**

Izmerene vrednosti PSA za sve grupe ispitanika pre, kao i tri, to jest šest meseci nakon primenjenog terapijskog protokola predstavljene su u **Tabeli 1**.

Dinamika srednjih vrednosti PSA kod ispitanika svih posmatranih grupa prikazana je na **Grafikonu 1**.

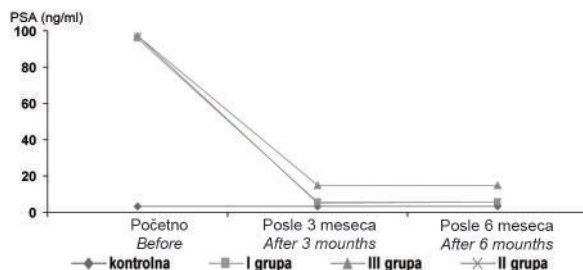
Poređenjem posmatranih vrednosti PSA između I (LH-RH agonisti) i II grupe bolesnika (hirurška kastracija i antiandrogen), nije utvrđena statistički značajna razlika. Vrednosti PSA su više u I grupi bolesnika u trećem i šestom mesecu terapije, ali razlika nije statistički značajna.

**Tabela 1.** Srednje vrednosti PSA ispitanika pre, kao i tri, to jest šest meseci nakon primenjenog terapijskog protokola

**Table 1.** Mean PSA values of participants before, three and six months after application of the therapy protocol

		Vrednosti PSA/PSA values (ng/ml)				
		$\bar{X}$	SD	CV	Min	Max
Početno Before	I grupa I group	96,03	54,88	0,57	26,00	243,00
	II grupa II group	97,21	56,46	0,58	25,00	251,00
	III grupa III group	97,26	58,86	0,60	27,00	281,00
	IV grupa IV group	3,07	1,36	0,44	0,30	5,00
Posle tri meseca After three months	I grupa I group	5,51	5,79	1,05	2,10	25,30
	II grupa II group	5,12	4,56	0,89	2,10	20,10
	III grupa III group	15,04	17,54	1,17	3,80	68,90
	IV grupa IV group	3,04	1,23	0,40	0,70	4,80
Posle šest meseci After six months	I grupa I group	5,87	5,77	0,98	2,80	26,40
	II grupa II group	5,48	3,43	0,62	3,00	15,70
	III grupa III group	15,05	17,46	1,16	3,60	68,80
	IV grupa IV group	3,15	1,20	0,38	0,60	5,00

Nema statistički značajne razlike između početnih srednjih vrednosti PSA kod bolesnika III (antiandrogen) i II grupe (hirurška kastracija i antiandrogen). Postoji statistički značajna razlika ( $t=2,120$ ;  $p<0,05$ ) između srednjih vrednosti PSA između bolesnika III i II grupe nakon tri meseca terapije, kao i nakon šest meseci terapije ( $t=2,082$ ;  $p<0,05$ ). Vrednosti PSA su znatno više kod bolesnika III grupe.



**Grafikon 1.** Dinamika srednjih vrednosti PSA kod svih posmatranih grupa

**Graph 1.** Dynamics of mean PSA values in all groups of patients

Poređenjem posmatranih početnih vrednosti PSA između ove III i I grupe bolesnika, nije utvrđena statistički značajna razlika. Razlika između srednjih vrednosti PSA statistički je značajna između ovih grupa bolesnika nakon tri meseca terapije, kao i na-

kon šest meseci terapije ( $t=1,933$ ;  $p<0,05$ ). Vrednosti PSA su znatno više kod bolesnika III grupe.

Za vrednosti PSA posle tri meseca postoji statistički značajna razlika (ANOVA,  $F=3,922$ ;  $p<0,05$ ), dok za PSA posle šest meseci takođe postoji statistički značajna razlika (ANOVA,  $F=3,771$ ;  $p<0,05$ ).

### Diskusija

Karcinom prostate je spororastući i hormonsko zavisni karcinom, koji u svojoj prirodnoj evoluciji prolazi od hormonski zavisnog ka hormonski nezavisnom oboljenju. Cilj endokrine terapije je da snizi vrednost testosterona na kastracioni nivo, čime dolazi do apoptoze ćelija i usporavanja rasta androgeno zavisnih karcinoma prostate. Praćenje efekata endokrine terapije postiže se monitoringom, pored ostalih parametara, testosterona, lutenizirajućeg hormona (LH) i PSA.

Kod bolesnika u našoj studiji praćene su vrednosti PSA u serumu u trećem i šestom mesecu nakon uvođenja LH-RH agonista (I grupa) u odnosu na preterapijske vrednosti. Iz rezultata se vidi da postoji statistički značajan pad vrednosti PSA u trećem mesecu u odnosu na početnu vrednost, a da između trećeg i šestog meseca ne postoji statistički značajna razlika PSA vrednosti. U šestom mesecu kod jednog bolesnika (6%) zabeležen je i skok PSA iznad vrednosti koje odgovaraju kompletnom odgovoru. Odgovor PSA (pad PSA za 90% i više ili pad ispod 4 ng/ml) zabeležen je u trećem mesecu kod svih bolesnika ove grupe. Vrednosti PSA je posle trećeg meseca opala za 94,26% u odnosu na početnu vrednost. Slične rezultate dobio je i Fernandez del Moral sa prosečnim padom PSA za oko 95% [5]. Sarosdy i Schellhammer imali su PSA odgovor kod 52 bolesnika [6], što čini ukupno 90% bolesnika i što se razlikuje u odnosu na naše ispitivanje, gde je taj procenat 100%. Uočena razlika mogla bi se objasniti većim stepenom homogenosti naše ispitivane grupe u odnosu na početnu vrednost PSA.

Prateći vrednosti PSA II grupe pacijenata (totalna androgena blokada – TAB), postoji statistički značajan pad PSA u trećem mesecu u odnosu na početne vrednosti, dok između trećeg i šestog meseca nema statistički značajne razlike. Vrednost PSA u trećem mesecu opala je za 94,73%. Između vrednosti PSA u trećem i šestom mesecu u grupi sa farmakološkom kastracijom (I grupa) i ove grupe ne postoji statistički značajna razlika, s tim što su vrednosti PSA nešto niže kod TAB. Vrednost PSA je u trećem mesecu kod TAB opala za 94,73%, dok je kod farmakološke kastracije opala za 94,26%. Približno iste vrednosti dobio je i Janknegt sa saradnicima u studiji u kojoj je PSA korišćen kao parametar praćenja pacijenata na maksimalnoj androgenoj blokadi [7]. Oni su u studiji došli do zaključka da TAB dovodi do bržeg i većeg pada nivo PSA u odnosu na farmakološku kastraciju. Ovo se u izvesnoj meri ne poklapa sa našim rezultatima, pošto je pad vrednosti u našem istraživanju približno isti između ove dve

grupe. Oefelein je, prateći vrednosti PSA kod farmakološke kastracije i TAB, došao do rezultata da obe terapije približno isto snižavaju nivo PSA, u trećem i šestom mesecu, bez značajne statističke razlike [8].

Posmatrajući rezultate koji se odnose na vrednosti PSA u III grupi (antiandrogen), postoji statistički značajan pad nivoa PSA u odnosu na početne vrednosti u trećem mesecu, dok između trećeg i šestog meseca ne postoji statistički značajna razlika. Vrednost PSA opala je za 84,54% u trećem mesecu u odnosu na početnu vrednost.

Kaisary i saradnici su u randomiziranoj studiji, kojom su poređena dva terapijska modaliteta, terapije antiandrogenom i farmakološka kastracija, na 126 pacijenta došli do rezultata da je prosečan pad PSA u trećem mesecu 84,6%, a kod farmakološke kastracije 96,3%, što odgovara našim rezultatima [9]. Neke druge studije ukazuju na redukciju PSA u proseku za oko 90% [10].

Posmatrajući pad vrednosti PSA u sve tri grupe (94,26%, 94,73%, 85,45%), znatno veći pad postoji u prve dve grupe sa statistički značajnom razlikom u odnosu na vrednosti PSA u trećoj grupi. Između prve i druge grupe postoji nešto veći pad PSA kod totalne androgene blokade, ali on nije statistički značajan. Ovakvo smanjenje nivo PSA potvrdili su brojni autori u svojim studijama [6–10].

Mnogi autori su istraživali prognostičke vrednosti PSA (pretpostavka dužine odgovora na endokrinu terapiju), bazirane ili na inicijalnim vrednostima (pre tretmana) ili na osnovu nivoa pada PSA nakon početka endokrine terapije, obično u trećem i šestom mesecu [11,12]. Prognostičke vrednosti preterapijskog nivoa PSA različito su tumačene u literaturi i ne treba ih koristiti za određivanje dužine trajanja odgovora na terapiju [13]. Sa druge strane, postoje brojne studije koje ukazuju da nivo PSA nakon uvođenja endokrine terapije, te na prognozu i preživljavanje bolesnika kod novodijagnostikovanog metastatskog karcinoma prostate.

Prema preliminarnom izveštaju randomiziranog istraživanja *Southwest oncology group*-a (SWOG) broj 9346, bolesnici sa novootkrivenim metastatskim karcinomom prostate koji u šestom mesecu nakon endokrine terapije postignu nedetektabilni nivo PSA imaju mnogo duže preživljavanje od onih kojima je PSA ispod 4 ng/ml, to jest onih koji nisu postigli nivo PSA ispod 4 ng/ml [14]. Njihovi preliminarni rezultati su sledeći:  $PSA \leq 0,2$  ng/ml – prosečno preživljavanje 75 meseci;  $PSA: 0,2-4$  ng/ml – prosečno preživljavanje 44 meseca;  $PSA > 4$  ng/ml – prosečno preživljavanje 13 meseci. Na osnovu naših rezultata može se reći da se najveći broj bolesnika čije su vrednosti PSA pale u šestom mesecu ispod 4 ng/ml nalazi u prvoj i drugoj grupi. U prvoj grupi vrednost ispod 4 ng/ml imalo je sedam bolesnika (46%), a u drugoj grupi ukupno šest bolesnika (40%) imalo je vrednosti ispod 4 ng/ml. U trećoj grupi samo dva bolesnika (13%) imala su vrednost PSA ispod 4 ng/ml. Niko od bolesnika iz našeg istraživanja nije po-

stigao nedetektabilne vrednosti PSA ( $\leq 0,2$  ng/ml). Ovo ukazuje na to da farmakološka kastracija i totalna androgena blokada efikasnije snižavaju vrednosti PSA, a samim tim utiču povoljnije na dužinu preživljavanja pacijenata.

### Zaključak

Pre terapije, u grupama bolesnika sa karcinomom prostate u odnosu na kontrolnu grupu, vrednosti prostata-specifičnog antigena su statistički znatno više. Sve tri vrste primenjenih terapijskih protokola u leče-

nju karcinoma prostate statistički su znatno snižavale vrednosti prostata-specifičnog antigena u odnosu na početne vrednosti. Primena totalne androgene blokade i monoterapije agonistima dovela je do statistički znatnog sniženja vrednosti prostata-specifičnog antigena u poređenju sa monoterapijom antiandrogenom. Iako prostata-specifični antigen nije specifičan marker za karcinom prostate, dinamika njegove promene u toku androgene blokade predstavlja značajan pokazatelj terapijskog efekta.

### Literatura

1. Marković V. Bolesti prostate. Službeni list SRJ 2000;3-21:277-587.
2. Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997;33:1075-107.
3. Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2003;91(5):455-61.
4. Marušić G, Vojinov S, Levakov I. Tretman lokalno uznaprevalog karcinoma prostate. *Med Pregl* 2010;63(9-10). (u štampi)
5. Fernandez del Moral P, Dijkman GA, Debruyne FMJ, Eijtes WJP. Three-month depot of goserelin acetate: clinical efficacy and endocrine profile. *Urology* 1996;48:894-900.
6. Sarodsy MF, Schellhammer PF, Soloway MS, Vogelzang NJ, Crawford ED, Presti J. Endocrine effects, efficacy and tolerability of a 10. 8-mg depot formulation of goserelin acetate administered every 13 weeks to patients with advanced prostate cancer. *Br J Urol* 1999;83:801-6.
7. Janknegt RA, Abbou CC, Bartoletti R, Bracken B, Brisset JM, Chishold G, et al. Orchiectomy and nilutamid or placebo as treatment of metastatic prostatic cancer in a multinational double-blind randomized trial. *J Urol* 1993;149:77-83.
8. Oefelein GM, et al. Serum testosterone-based luteinizing hormone-releasing hormone agonist redosing schedule for chronic androgen ablation: a phase I assessment. *Urology* 1999;54:694-9.
9. Kaisary AV, Tyrrell CJ, Beacock C, Lunglamayr G, Debruyne F. A randomized comparison of monotherapy with Casodex 50 mg daily and castration in the treatment of metastatic prostate carcinoma. *Eur Urol* 1995;28:215-22.
10. Blackledge G. Casodex-mechanisms of action and opportunities for usage. *Cancer* 1993;72:3830-3.
11. Ercole CJ, Lange PH, Mathisen M, Chiou RK, Reddy PK, Vessella RL. Prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. *J Urol* 1987;138:1181-4.
12. Mecz Y, Barak M, Lurie A. Prognostic importance of the rate of decrease in prostatic specific antigen (PSA) levels after treatment of patients with carcinoma of prostate. *J Tumour Marker Oncol* 1989;4:323-8.
13. Petros JA, Andriole GL. Serum PSA after antiandrogen therapy. *Urol Clin North Am* 1993;20:749-56.
14. Hussain M, Tangen CM, Schellhammer PF, et al. Absolute PSA value after androgen deprivation (AD) is a strong predictor of survival in new metastatic (D2) prostate cancer (PCa): data from the Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006;24:3984-90.

### Summary

#### Introduction

The aim of this study was to investigate the influence of androgen blockades on prostate specific antigen (PSA) values in patients with locally advanced and metastatic prostatic cancer.

#### Material and methods

The research was conducted on 60 patients. The group of 45 patients with prostatic cancer was divided into 3 subgroups, based on the type of the applied treatment protocol (15 patients on monotherapy with luteinizing hormone-releasing hormone agonists, 15 patients on total androgen blockade and 15 patients on monotherapy with antiandrogen). The control group consisted of 15 patients with benign prostatic hyperplasia. For all patients, the values of testosterone, luteinizing hormone and prostate specific

antigen were monitored before as well as after 3 and 6 months during the treatment protocol.

#### Results

All types of the applied treatment protocols in the therapy of prostatic cancer decreased the values of prostate specific antigen significantly. The application of total androgen blockade and monotherapy with luteinizing hormone-releasing hormone agonists decreased the levels of prostate specific antigen significantly in comparison with monotherapy with antiandrogen.

#### Conclusion

Although prostate specific antigen is not a prostatic cancer specific parameter, the dynamics of its decrease during the therapy of androgen blockade represents a significant marker of the therapy effect.

**Key words:** Hormone Replacement Therapy; Prostate-Specific Antigen; Prostatic Neoplasms; Androgen Antagonists; Castration; Testosterone; Luteinizing Hormone

Rad je primljen 28. X 2008.

Prihvaćen za štampu 25. XII 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:7-8:479-482.

Gynecology Consulting Room "Visnjevac" Novi Sad<sup>1</sup>  
 Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad  
 Department of Gynecology and Obstetrics, Novi Sad<sup>2</sup>  
 Institute of Laboratory Medicine and Physiology<sup>3</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
 UDK 618.34-072.5  
 DOI: DOI:10.2298/MPNS1008483V

## THE WAYS OF AMNIOTIC FLUID SAMPLING AND ITS INFLUENCE ON LAMELLAR BODY COUNT

NAČIN UZORKOVANJA PLODOVE TEČNOSTI I NJEGOV UTICAJ NA BROJ LAMELARNIH TELA

Jovana VIŠNJEVAC<sup>1</sup>, Aleksandra NOVAKOV-MIKIĆ<sup>2</sup> i Aleksandra NIKOLIĆ<sup>3</sup>

**Summary** – Even though artificial surfactant is now available, respiratory distress syndrome still remains a serious problem in neonatology. Prenatal analysis of the amniotic fluid can provide data giving insight into the fetal lung maturity, which enables planning of the further outcome of high-risk pregnancies. Surfactant prevents atelectasis by forming a layer rich in phospholipids between the air and liquid phase in alveoli thus leading to increased surface tension in them, which is a precondition for a good lung function after birth. Lamellar bodies are a form of stored surfactant, and their count in the amniotic fluid can be determined simply by a standard hematology analyzer. The method of determining lamellar body count has found an important place in prenatal diagnostics and is recommended as an initial method of a "cascade" procedure of testing fetal lung maturity. However, considering the importance of procedure of sample collection, storage and centrifugation, which can significantly affect the results obtained for the lung maturity, the amniotic fluid samples must be absolutely free of contamination with blood, meconium, mucus, bacteria and leucocytes.

**Key words:** Amniotic Fluid + cytology; Cell Count + methods; Fetal Organ Maturity; Pulmonary Surfactants; Lung + embryology; Respiratory Distress Syndrome, Newborn; Prenatal Diagnosis; Hematologic Tests; Phospholipids + analysis

### Introduction

Amniotic fluid represents an extracorporeal environment, which has a strong influence on pregnancy outcome. It is a place of dynamic biochemical processes and it also indicates a condition of fetoplacental unit. The amniotic fluid is developed during active secretions of amniotic epithelium, fluid transudation through maternal blood vessels, fetal kidneys activity and secretions of fetal trachea and bronchi. The volume represents a balance between structures that allow the passage of fluid into the amniotic cavity (the horion frondosum and membranes, the skin, the urinary and respiratory tract) and structures involved in the removal of amniotic fluid (the gastrointestinal tract, the respiratory tract, amniotic-chorionic interface at the uterine wall) [1,2].

The composition of amniotic fluid varies with gestational age. The amniotic fluid is composed of water containing proteins, lipids, hormones, prostaglandins, catecholamines, enzymes, electrolytes, glucose, urea, creatinine and bilirubin. Epithelial skin cells, vernix, lanugo hairs, desquamated fetal cells, parts of meconium and urine acid salts can be found in the amniotic fluid by the end of pregnancy. A clinical study of amniotic fluid components and their respective variations provides useful indications of pregnancy and fetal maturity [1,3].

Respiratory distress syndrome (RDS) of the newborn is a major cause of morbidity and mortality in infants born preterm. The most frequent cause of RDS is surfactant deficiency, which can be estimated before birth by some tests for determination of surfactant components in the amniotic fluid. The evalua-

tion of phospholipids in the amniotic fluid for the determination of fetal lung maturity (FLM) has been used for more than 30 years. The current „gold standard" for the determinations of FLM is measurement of lecithin/sphingomyelin ratio and quantification of phospholipids. Lamellar bodies, a storage form of surfactant, are secreted by alveolar type II pneumocytes. The similar size of lamellar body to platelet size of 1-5 µm permits the use of an automated hematology cell counter to quantify their number rapidly, easily and inexpensively [4,5].

The ways of sample collection, storage and centrifugation can affect results of FLM, therefore laboratory protocols are recommended to be used by some authors [5-7].

Clinical sampling of the amniotic fluid can be done by amniocentesis or from the vaginal posterior fornix after premature rupture of the membranes as well as during Cesarean section as it has been stated in some clinical studies [6,8,9].

### Material and methods

A prospective clinical study was conducted from April 2005 to March 2006 in which amniotic fluid samples were collected in order to determine a cut-off of the lamellar body count that would best predict fetal lung maturity.

The study was performed on three groups of pregnant women. In the first group of women, the amniotic fluid was collected from the posterior vaginal fornix in preterm rupture of membranes or during delivery after amniotomy. In the second group of women, the amniotic fluid was collected during

**Abbreviations**

RDS – respiratory distress syndrome  
 FLM – fetal lung maturity  
 LBC – lamellar body count

Cesarean delivery. In the third group consisting of women with clear indications for this kind of sampling, the amniotic fluid was collected by transabdominal late amniocentesis.

During the study the following data were obtained: patient's age, gestational age, personal anamnesis, indications for amniocentesis in high-risk pregnancies.

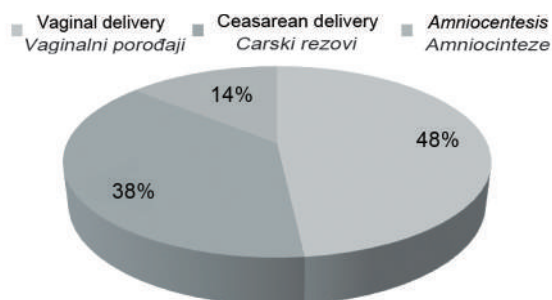
Exclusion criteria were an uncertain gestational age, fetal anomalies and monoamniotic twin pregnancies.

Samples were collected in 10 ml syringes and analyzed in the laboratory immediately after arrival. Samples contaminated with visible blood, meconium or mucus were excluded. Only turbid amniotic fluid samples were centrifuged for 3 minutes at 500g and then analyzed. The information that the sample had been centrifuged was noted.

To determine the lamellar body count (LBC) it is necessary to have 0.5 ml of the amniotic fluid. All samples should be mixed gently before starting the analysis, because lamellar bodies settle to the bottom of the collection container. Lamellar bodies are counted by Nihon-Kohden® hematology analyzer by means of the platelet channel, where their count is determined according to the cell volume. The analyzer shows the platelet count result, which is to be multiplied by 1000 in the case of lamellar bodies in order to get lamellar body count in 1  $\mu\text{m}$  of amniotic fluid. The hematology analyzer also shows the presence of white blood cells, red blood cells and hemoglobin, if any. Accordingly, our sample was reported to be contaminated.

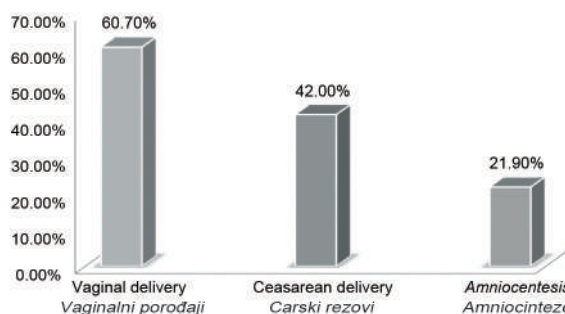
**Results**

To establish the cutoff of LBC, 232 samples of amniotic fluid were tested, out of which 112 (48.3%) were collected by transvaginal amniotomy, 88 (37.9%) during Cesarean delivery and 32 (13.8%) by amniocentesis (in cases when delivery ensued within 72 hours after amniocentesis) (Graph 1).



**Graph 1.** Different groups of amniotic fluid samples  
**Grafikon 1.** Prikaz uslova u kojima su prikupljeni uzorci plodove tečnosti

Of 232 samples, 102 were centrifuged for 3 minutes at 500 g. In 112 (48.3%) samples some kind of contamination was reported. The most frequent contaminator was white blood cells in concentration of  $1.2 \times 10^3/l$  to  $27.2 \times 10^3/l$ . The most contaminated samples were those collected by vaginal pool, their number being 68 out of 112 (60.7%); contamination was observed in 37 of 88 samples collected during Cesarean delivery (42%). The least contamination was observed in samples collected by amniocentesis, 7 of 32 (21.9%) (Graph 2).



**Graph 2.** Presence of contamination in different sampling groups  
**Grafikon 2.** Onečišćenja u uzorku plodove tečnosti

LBC with the cutoff of  $42 \times 10^3/\mu\text{l}$  was the best to predict RDS (82.4% sensitivity and 64.6% specificity). The sensitivity and specificity varied in different types of sampling and they are given in Table 1.

**Table 1.** Sensitivity and specificity of LBC in different sampling groups

**Tabela 1.** Senzitivnost i specifičnost LBC testa prema načinu uzorkovanja

Sampling group	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Način uzorkovanja	Senzitivnost testa (%)	Specifičnost testa (%)
Vaginal delivery/Vaginalni porodaji	81.8	62.7
Cesarean delivery/Carski rezovi	77.8	63.3
Amniocentesis/Amniocinteze	86.7	76.5

**Discussion**

In our study 112 amniotic fluid specimens (48.3%) were collected by vaginal pool immediately before delivery, 88 (37.9%) during Cesarean delivery and 65 samples by amniocentesis. The analysis of samples was limited to 32 ones collected by amniocentesis from women who delivered within 72 hours after the sampling. According to the literature data, samples collected by amniocentesis are representative only if collected within 72 hours after the delivery. Therefore it is believed that the test result is not a reliable measure of the actual state of FLM anymore [10–12].

It is very important to collect uncontaminated amniotic fluid because samples contaminated with blood, meconium, mucus, bacteria and white blood cells can seriously affect the results of the FLM tests [4,6].

Contamination of a sample with fresh blood resulting in a hematocrit exceeding 1% has the most important influence on the results. The hematology analyzer can not make differences between platelets and lamellar bodies because of similarity of lamellar body size to platelet size. The presence of platelets in samples contaminated with blood can affect the results of FLM in different ways. The final result can represent the sum of these two particles, which increase a number of the false negative results. In case when samples contaminated with blood can not be analyzed soon after the sampling, lamellar bodies and platelets could be trapped in the clot matrix, thus decreasing results and increasing the number of the false positive results. If bloody fluid is evident during amniocentesis, multiple samplings are recommended [4,6].

During the fetal life, the fetus swallows amniotic fluid containing lamellar bodies as well, so they can be found in meconium. Meconial contamination of amniotic fluid affects the results, increasing the lamellar body count by approximately 5000/ $\mu$ l [4].

Samples obviously contaminated with mucus decrease the number of lamellar bodies because they precipitate at the bottom of container. Mucus can affect work of the hematology analyzer, it can be clogged in a vacuum pipette, and therefore specimens containing obvious mucus should not be used [4,6].

A group of coliform bacteria can be often found in the genital organs of women and affect test of fetal lung maturity. The most usual coliform bacteria, *Escherichia coli*, increases the concentration of phosphatidylglycerol. However, their affect on LBC is not known [4].

The presence of white blood cells in the amniotic fluid usually suggests an amniotic infection in samples collected by amniocentesis, or a cervical or vaginal infection when samples are collected vaginally. White blood cells have proteolytic enzymes, which can affect some surfactant components. However, it is not known for certain whether white blood cells affect the lamellar body count and the accuracy of prediction of the fetal lung maturity. The hematology analyzer recorded contamination of 112 samples (48.3%). Most samples had white blood cells in concentration of 1.2 to 27.2x10<sup>9</sup>/l.

Out of 112 samples collected by vaginal pool, 68 (60.7%) had the most contaminants. This result was expected, because the vagina has normal bacteria flora. Therefore, some authors recommend vaginal sampling in patients with prematurely ruptured membranes when amniocentesis could endanger the fetus [6,9].

Samples should be analyzed immediately after the sampling when a laboratory is nearby, but if a laboratory is faraway, wet ice transportation is recommended. Cooling of amniotic fluid decreases the enzyme activity, thus damaging phospholipids. When testing must be delayed storage at 4°C is appropriate, for long-term studies amniotic fluid can be stored at -20°C to -70°C [6].

There are different opinions about the necessity to centrifuge samples. Some authors are against centrifugation because lamellar bodies are very fragile (centrifugation decreases the lamellar body count to 40%) . Ashwoods recommends centrifugation at 400 g for 2 min, with lamellar bodies loss less than 8%. Some authors suggest centrifugation of turbid samples at 276-1000 g for 2-10 minutes because the loss is very small and statistically not significant [6,11,14].

In our study, 102 (44%) visibly contaminated samples were centrifuged at 500g for 3 minutes, that was the slowest speed and the shortest time on the machine in our laboratory.

The analysis provided values of LBC for predicting RDS less than 42x10<sup>3</sup>/ $\mu$ l, with sensitivity of 82.4% and specificity of 64.6%. The samples collected by amniocentesis had the highest sensitivity 86.7% (ability to recognize the positive cases), the least sensitivity was achieved in the group collected by Cesarean delivery. The highest specificity (ability to recognize the negative cases and to exclude the false positive cases) was in the amniocentesis group, the least was 62.7% in the vaginal samples. The results signify that the samples collected by amniocentesis had the lowest percentage of contamination and the best predicted RDS. The vaginal samples were the most contaminated samples of all groups and the number of recognized RDS was the smallest.

## Conclusion

Lamellar body count has a great predictive value for fetal lung maturity with high sensitivity and specificity. In clinical work, samples of amniotic fluid can be collected by amniocentesis or from the vaginal posterior fornix after premature rupture of the membranes, and in clinical research, samples can be collected during Cesarean sections. Samples collected by amniocentesis had the lowest percent of contamination and the highest sensitivity and specificity. The presence of contamination in amniotic fluid affects the accuracy of the fetal lung maturity tests.

## Literatura

1. Kinare A. Fetal environment. *Indian J Radiol Imaging* 2008;18(4):326-44.
2. Bacchi Modna A, Fieni S. Amniotic fluid dynamics. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 2004;75(1):11-3.
3. Cho C, Shan S, Winsor E, Diamante S. Proteomics analysis of human amniotic fluid. *Mol Cell Proteomics* 2007;6:1406-15.
4. Grenache D, Gronowski A. Fetal lung maturity. *Clin Biochem* 2006;39(1):1-10.
5. Szallasi A, Gronowski A, Eby C. Lamellar body count in amniotic fluid: a comparative study of four different hematology analyzers. *Clin Chem* 2003;49:994-7.
6. Ashwood E. Standards of laboratory practice: evaluation of fetal lung maturity. *Clin Chem* 1997;43:211-43.
7. Roiz-Hernandez J, Navarro-Solis E, Carreon-Valdez E. Lamellar body as a diagnostic test of fetal lung maturity. *Int J Gynecol Obstet* 2002;77(3):217-21.

8. Abd El Aal D, Elkirshy A, El-Kabsh Y. Lamellar body count as a predictor of neonatal lung maturity in high-risk pregnancies. *Int J Gynecol Obstet* 2005;89(11):19-25.

9. Salim R, Zafran N, Nachum Z, Garami G, Shalev E. Predicting lung maturity in preterm rupture of membranes via lamellar bodies count from a vaginal pool: a cohort study. *Reprod Biol Endocr* 2009;7:112.

10. Chapman J, Ashwood E, Feld R, A Wu. Evaluation of two-dimensional cytometric lamellar body counts on the AD-VIA® 120 hematology system for estimation of fetal lung maturation. *Clin Chim Acta* 2004;340:85-92.

11. Sciscione A, Hoffman M, Loomis M, Wilson P, Christine D. What is the optimal lamellar body count for predicting fetal lung maturity? *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(6):179.

12. Wijnberger L, de Kleine M, Voorbij H, van de Leur J, Bruinse H, Visser G. Prediction of fetal lung immaturity using gestational age patient characteristics and fetal lung maturity tests: a probabilistic approach. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281(1):15-21.

13. Ross G, Bever F, Uddin Z, Hockman E, Herman B. Decreased laboratory testing for lecithin-to-sphingomyelin ratio and phosphatidylglycerol after fetal lung maturity assessment from lamellar body count in amniotic fluid. *J Am Osteopath Assoc* 2002;102:423-7.

14. Deering S, Poggi S, Spong C, Barton F, Goodwin K, Ghidini A. Repeated assessment of the lamellar body count: what is the expected change over time? *Am J Gynecol Obstet* 2003;189(6 Suppl 1):S223.

### Sažetak

#### Uvod

Prenatalnom analizom plodove tečnosti mogu se dobiti podaci koji nam daju uvid u stanje fetalnog maturiteta pluća, što omogućava planiranje daljeg ishoda visoko rizičnih trudnoća. U kliničkom radu plodova tečnost se prikuplja kasnom amniocentezom ili vaginalnim putem u slučaju prevremenog prsnuća plodovih ovojaka, dok se u kliničkim studijama plodova tečnost može uzorkovati i prilikom carskog reza.

#### Materijal i metode

Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna studija i obuhvatilo je tri grupe trudnica kod kojih je plodova tečnost sakupljena vaginalnim putem po spontanom prsnuću plodovih ovojaka, odnosno pri prokidanju plodovih ovojaka tokom započetog porođaja, tokom carskog reza i kasnom amniocentezom. Uzorci su analizirani na hematološkom brojaču ćelija Nikon-Kohden®.

#### Rezultati

Analizirano je 232 uzorka (112 (48,3%) sakupljenih vaginalnim putem, 88 (37,9%) carskim rezom i 32 (13,8%) uzorka kasnom amniocentezom). U 112 uzoraka (48,3%) registrovano je prisustvo drugih uobličених elemenata, pre svega leukocita. Najviše onečišćenja bilo je u grupi vaginalnih uzoraka (60,7%), a najmanje u

uzorcima prikupljenih amniocentezom (21,9%). Vrednost optimalnog praga za predikciju respiratornog distres sindroma razlikovala se u različitim grupama. U grupi uzorkovanoj vaginalnim putem senzitivnost je bila 81,8%, a specifičnost 62,7%, u grupi carskog reza senzitivnost je bila 77,8%, a specifičnost 63,3%, a u grupi amniocenteza senzitivnost je bila 86,7%, a specifičnost 76,5%.

#### Diskusija

Kontaminacija uzoraka svežom krvlju, sa vrednostima hematokrita većim od 1%, najznačajnije utiče na tačnost procene fetalnog maturiteta pluća. Prisustvo mekonijuma u uzorku povećava broj lamelarnih tela. Prisustvo mukusa smanjuje broj lamelarnih tela taložeći ih. Prisustvo koloniformnih bakterija u uzorku povećava nivo fosfatidilglicerola. Leukociti proteolitičkim enzimima deluju na pojedine komponente surfaktanta.

#### Zaključak

Uzorci plodove tečnosti prikupljeni amniocentezom bili su u najmanjem procentu onečišćeni, a pokazali su najveći procenat senzitivnosti i specifičnosti. Prisustvo onečišćenja plodove tečnosti odražava se na tačnost testova za procenu maturiteta pluća.

**Gljučne reči:** Plodova voda + citologija; Brojanje ćelija + metode; Zrelost fetalnih organa; Plućni surfaktant; Pluća + embriologija; Respiratorni distres sindrom, novorođenče; Prenatalna dijagnoza; Hematološki testovi; Fosfolipidi + analiza

Rad je primljen 1. IX 2008.

Prihvaćen za štampu 11. IX 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:7-8:483-486.

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad  
Klinika za hematologiju<sup>1</sup>  
Patohistološka laboratorija *Beolab*, Beograd<sup>2</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
UDK 616.155.392-076-037  
DOI: DOI:10.2298/MPNS1008487S

## KLINIČKI I PROGNOСТИČKI ZNAČAJ EKSPRESIJA CD34 ANTIGENA U BIOPSIJAMA KOSTNE SRŽI U MIJELODISPLASTIČNOM SINDROMU

*CLINICAL AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CD34 EXPRESSION IN BONE MARROW BIOPSIES IN MYELODYSPLASTIC SYNDROME*

Aleksandar SAVIĆ<sup>1</sup>, Nebojša RAJIĆ<sup>1</sup>, Nada VLAIŠAVLJEVIĆ<sup>1</sup>,  
Vesna ČEMERIKIĆ-MARTINOVIĆ<sup>2</sup> i Stevan POPOVIĆ<sup>1</sup>

**Sažetak** – Ekspresija CD34 antigena je povećana kod znatnog broja obolelih od mijelodisplastičnog sindroma. Cilj rada je bio da se utvrdi ekspresija CD34 antigena u biopsijama kostne srži obolelih od mijelodisplastičnog sindroma i njen klinički i prognostički značaj. Ispitivanje je sprovedeno kod 53 obolelih od mijelodisplastičnog sindroma. Imunocitohemijskom metodom utvrđena je ekspresija CD34 antigena u biopsijama kostne srži obolelih od mijelodisplastičnog sindroma i 20 ispitanika kontrolne grupe. Utvrđena je statistički znatno viša ekspresija u mijelodisplastičnom sindromu u odnosu na kontrolnu grupu ( $p < 0,05$ ), kao i statistički značajna razlika u ekspresiji CD34 antigena između grupe niskog i visokog rizika ( $p < 0,02$ ). Medijana preživljavanja u grupi sa ekspresijom CD34 manjom od 2% bila je 22 meseca, a iznad 2% šest meseci. Razlika je bila statistički značajna ( $p < 0,05$ ). U multivarijantnoj analizi, ekspresija CD34 zadržava prognostički značaj zajedno sa kariotipom i transfuzijskom zavisnošću ( $p < 0,05$ ). Ekspresija CD34 u biopsijama kostne srži povećana je kod obolelih od mijelodisplastičnog sindroma u poređenju sa kontrolnom grupom. Povećana ekspresija, posebno u grupi visokog rizika, ima nepovoljan prognostički značaj.

**Ključne reči:** Mijelodisplastični sindrom; CD34 Antigeni; Prognoza; Prediktivna vrednost testova; Imunohistohemija; Biopsija; Koštana srž

### Uvod

Mijelodisplastični sindrom (MDS) predstavlja heterogenu grupu stečenih klonskih hematoloških bolesti koja se karakteriše poremećajima proliferacije, diferencijacije i procesa apoptoze sa visokim rizikom od progresije u akutnu nelimfoblastnu leukemiju. U osnovi oboljenja je neefektivna hematopoeza sa displastičnim promenama na ćelijama periferne krvi i kostne srži, te citopenija jedne ili više krvnih loza uz hipercelularnu ili normocelularnu, retko hipocelularnu kostnu srž.

Antigen CD34 nalazi se na hematopoeznim matičnim ćelijama i na ćelijama endotela. Ovaj antigen postoji na 1–5% ćelija kostne srži i na 0,1–0,5% ćelija periferne krvi [1,2]. CD34 antigen je sposoban da izdrži fiksaciju i procesiranje tkiva, zbog čega je visoka korelacija njegove ekspresije u studijama sa protočnom citometrijom i studijama gde su korišćene imunohistološke tehnike [1]. CD34 antigen je povišen u kostnoj srži u 34% slučajeva MDS, pretežno iz grupe visokog rizika [3]. U slučajevima mijelodisplastičnog sindroma sa normalnom ekspresijom CD34 nalazi se povećanje CD34 + mijeloblasta uz smanjenje CD34 + B-limfocitnih prekursora [4,5].

Blasti u kostnoj srži često su pozitivni na CD34 antigen u MDS [6,7]. Povećanje CD34 pozitivnih ćelija u perifernoj krvi i kostnoj srži bilo je povezano sa MDS visokog rizika i sa lošijom prognozom [3,7,8].

Cilj rada je bio da se utvrdi ekspresija CD34 antigena u biopsijama kostne srži obolelih od mijelodisplastičnog sindroma, ustanovi njen prognostički značaj i povezanost sa različitim kliničkim, progno-

stičkim i laboratorijskim parametrima kod obolelih od mijelodisplastičnog sindroma.

### Materijal i metode

#### *Ispitanici i kliničko-laboratorijska ispitivanja*

Ispitivanje je sprovedeno kod 53 obolelih od mijelodisplastičnog sindroma lečenih bolnički i ambulantno na Klinici za hematologiju, Instituta za interne bolesti Kliničkog centra u Novom Sadu u periodu od 1990. do 2002. godine. Kod bolesnika je, na osnovu pregleda periferne krvi (brojne vrednosti krvnih ćelija i pregled razmaza periferne krvi bojenih metodom *May-Grunwald-Giemsa*) i kostne srži (bojenje *May-Grunwald-Giemsa* i bojenje na sideroblaste pruskim plavim) i kriterijuma Francusko-američko-britanske kooperativne grupe (FAB) [9], te klasifikacije Svetske zdravstvene organizacije (SZO) [10] postavljena dijagnoza primarnog mijelodisplastičnog sindroma. Ispitivanje je sprovedeno uz saglasnost etičke komisije Instituta za interne bolesti i Medicinskog fakulteta u Novom Sadu. Od bolesnika je, nakon informacije o planiranom ispitivanju, dobijena pismena saglasnost. Kontrolnu grupu u kojoj je vršena procena ekspresije CD34 antigena sačinjavalo je 20 bolesnika koji su lečeni od različitih bolesti, pretežno limfoma, kod kojih je prethodnim patohistološkim pregledom biopata kostne srži utvrđen normalan nalaz (normocelularna kostna srž sa urednim sazrevanjem svih loza i odsustvom infiltracije maligne bolesti). Lečenje naših bolesnika bilo je individualizovano i prilagođeno životnom dobu, opštem stanju i stanju pratećih bolesti, kao i tipu MDS.



**Skraćenice**

MDS	– mijelodisplastični sindrom
FAB	– Francusko-američko-britanska kooperativna grupa
SZO	– Svetska zdravstvena organizacija
LSAB	– <i>labeled streptavidin biotin</i>
IPSS	– <i>International prognostic scoring system</i>
RA	– refrakturna anemija
RARS	– refrakturna anemija sa prstenastim sideroblastima
RAEB	– refrakturna anemija sa ekscosom blasta
RAEB-t	– refrakturna anemija sa ekscosom blasta u transformaciji
CMML	– hronična mijelomonocitna leukemija
RCMD	– refrakturna citopenija sa multilinijskom displazijom

Na osnovu anamneze, fizičkog pregleda bolesnika, dopunskih ispitivanja i pregleda medicinske dokumentacije (istorije bolesti, polikliničkog kartona), kod bolesnika su pri postavljanju dijagnoze bolesti utvrđivane sledeće kliničke, laboratorijske i citološke karakteristike: životno doba i pol bolesnika, postojanje anemijskog i hemoragijskog sindroma, te infekcije, povećanja jetre i slezine, uvećanje limfnih čvorova, podgrupa po FAB i klasifikaciji SZO, postojanje trilinejske displazije, citogenetskih anomalija, vrednosti krvne slike, sedimentacije eritrocita, biohemijskih nalaza bubrezne i jetrene funkcije, nalaza elektroforeze serumskih proteina, fibrinogena, prisustvo pratećih oboljenja, zatim vrsta i efekat terapije, preživljavanje i evolucija bolesti, transformacija u akutnu leukemiju, a u slučaju smrtnog ishoda, datum i uzrok smrti.

Grupa niskog rizika MDS definisana je ukoliko je postavljena dijagnoza refraktne anemije (RA) i refrakterne anemije sa prstenastim sideroblastima (RARS) podgrupe MDS, dok je grupa visokog rizika određena na osnovu pripadnosti drugim podgrupama MDS: refrakturna anemija sa ekscosom blasta (RAEB), refrakturna anemija sa ekscosom blasta u transformaciji (RAEB-T) i hronična mijelomonocitna leukemija (CMML). U cilju utvrđivanja prognoze primenjan je internacionalni prognostični model (*International prognostic scoring system* – IPSS) [11].

**Patohistološka ispitivanja**

Biopsija kostne srži rađena je pri postavljanju dijagnoze MDS pre započinjanja terapije. Uzorci tkiva dobijeni biopsijom ilijačne kosti u lokalnoj anesteziji upotrebom *Jamshidi* igle bili su širine oko 2 mm, dužine 1–3 cm. Fiksirani su u 10% formalinu ili u slučaju dela kontrola u B-5 fiksativu, dekalifikovani su u kiseloj sredini, parafinirani i zatim sečeni u isečke debljine 4–6 mikrometara i obojeni hematoksilin-eozinom i metodom *Giemsa*. Utvrđivanje prisustva retikulinskih vlakana vršeno je pomoću metode po Gomoriju.

**Imunohistohemijsko ispitivanje CD34 antigena u kostnoj srži**

Kod ispitanika je ekspresija CD34 antigena sprovedena primenom monoklonskog antitela anti-CD34 i metode streptavidin-biotin peroksidaze (*labeled streptavidin biotin* – LSAB) na parafinskim uzorcima kostne srži. Deparafinizacija i rehidratacija sprovedene su potapanjem isečaka u ksilolu (2 puta po 5 minuta), zatim alkoholu (3 puta po pet minuta u 100% alkoholu),

zatim 2 puta po 5 minuta u 96% alkoholu), nakon čega je posle ispiranja u destilovanoj vodi izvršen takozvani antigen *retrieve*l kuvanjem u citratnom rastvoru u mikrotalasnoj pećnici u trajanju 2 puta po 5 minuta. Nakon hlađenja pločica, vršena je inhibicija endogene peroksidaze u 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> u trajanju od 5 minuta, nakon čega je posle ispiranja u destilovanoj vodi i svežem TBS puferu, izvršena inkubacija sa primarnim antitelom na CD34 antigen DAKO QBEND10 u koncentraciji 1:50 (20 µL u 1 ml) u trajanju od 20 minuta. U daljoj proceduri, nakon ispiranja TBS puferom izvršena je inkubacija takozvanim link antitelom (biotin) u trajanju od 15 minuta, te ponovo ispiranje i inkubacija streptavidin-peroksidazom u trajanju od 15 minuta. U sledećoj fazi, nakon ispiranja puferom u trajanju 15–20 minuta vršena je inkubacija hromogenom AEC i nakon toga izvršeno je kontrastno bojenje Mayerovim hematoksilinom u trajanju od 5 minuta, zatim prekrivanje preparata vodenim medijumom i pokrovnim pločicama. Ekspresija CD34 antigena utvrđivana je brojanjem pojedinačnih pozitivnih ćelija na 500 ćelija kostne srži.

**Osnovne metode statističke obrade podataka**

Utvrđivanje razlika između pojedinih grupa u pogledu ekspresije CD34 antigena sprovedna je primenom Studentovog t-testa, Welchove korekcije Studentovog t-testa i Mann-Whitney u-testa. Korelacija različitih parametara sa karakteristikama kontinuiranih varijabli sprovedena je primenom proste linearne korelacije (Pearson R) i neparametrijskog testa korelacije Spearmanovog testa ranga.

Analiza preživljavanja sprovedena je primenom Kaplan-Meierovog testa. Poređenje preživljavanja između pojedinih grupa vršeno je primenom log-rank testa, a uticaj pojedinih varijabli na preživljavanje određivan je Coxovim modelom proporcionalnog hazarda. Sva statistička ispitivanja vršena su primenom programa Statistica za operativni sistem Windows XP.

**Rezultati****Ispitanici i kontrolna grupa**

Ispitivanje je sprovedeno kod 53 obolelih od primarnog MDS i 20 ispitanika kontrolne grupe. Oboleli od MDS većinom su pripadali starijem dobu (prosečne starosti 62,18 godina) i češće su bili muškog pola (odnos M:Ž bio je 2,47:1). Podaci o dobu i polu bolesnika dati su u **Tabeli 1**.

**Tabela 1.** Prikaz obolelih od MDS prema polu i životnom dobu  
**Table 1.** MDS patients according to age and sex

Pol/Sex	Broj bolesnika/Patients number	Životno doba/Age		
		$\bar{X}$	Min	Max
Muškarci/Males	37	62,05	37	79
Žene/Females	16	62,19	35	76
Ukupno/Total	53	62,09	35	79

Distribucija bolesnika prema FAB klasifikaciji data je u **Tabeli 2**.

**Tabela 2.** Distribucija bolesnika po FAB klasifikaciji**Table 2.** Distribution of patients according to FAB classification

FAB podgrupa FAB group	Broj bolesnika Patients number	% bolesnika Patients %
RA	18	34
RARS	2	4
RAEB	21	39
RAEB-t	2	4
CMML	10	19
Ukupno/Total	53	100

Ispitanici kontrolne grupe bili su prosečne starosti 52 godine, sa rasponom od 21 do 76 godina. Odnos muškaraca i žena u kontrolnoj grupi bio je 1,22:1. Ispitanici kontrolne grupe većinom su bolovali od hoćkinskog i nehoćkinskog limfoma u odnosu 1:1 (18/20, 90%). Kod dva bolesnika se radilo o drugim oboljenjima (*Pericarditis exsudativa* i *Syndroma lumbale*). Patohistološki nalaz kostne srži u kontrolnoj grupi bio je normalan (normocelulna kostna srž uz normalan odnos i raspored krvnih loza bez znakova infiltracije malignim procesom).

#### Lečenje obolelih od mijelodisplastičnog sindroma

Transfuzije eritrocita primalo je 47 bolesnika (88,7%), a transfuzije trombocita 23 bolesnika (43,4%). Desferal u vidu intramuskularnih injekcija, odnosno intravenskih infuzija primalo je pet bolesnika (9,43%) koji su bili na hroničnoj supstitucionoj terapiji transfuzijama eritrocita. Terapija piridoksinom sprovedena je kod 28 bolesnika (52,8%), D-vitaminom kod 4 bolesnika (7,55%) bez prisutnog efekta. Kortikosteroide je primalo 10 bolesnika (18,87%) bez efekta. Terapija hidroksijurejom sprovedena je kod 9 bolesnika (16,98%) u CMML podgrupi FAB klasifikacije sa postignutim efektom smanjenja broja leukocita. Ultranske i niske doze citozin-arabinozida primalo je 17 bolesnika (32,07%) iz grupe RAEB i RAEB-t i postignuta je parcijalna remisija kod tri bolesnika (17,65%). Polihemioterapija (kombinacijama citozin- arabinozida i antraciklina-daunorubicina ili idarubicina kod 12 bolesnika, u jednom slučaju uz dodatak etopozida, i FLAG-IDA kod jednog bolesnika) sprovedena je kod 14 bolesnika (26,15%), u tri slučaja RAEB podgrupe i 11 slučajeva transformacije u akutnu nelimfoblastnu leukemiju (šest iz podgrupe RAEB, tri iz podgrupe RA, jedan iz RAEB-t i jedan iz CMML podgrupe). Navedenom terapijom postignuta je kompletna remisija u dva slučaja (14,29%), parcijalna remisija u tri (21,43%) i bez terapijskog odgovora kod devet bolesnika (64,28%). Transplantacija matičnih ćelija hematopoeze sprovedena je kod jedne bolesnice podgrupe RAEB koja je 10. godine nakon transplantacije bez znakova osnovne bolesti, ali sa hroničnom bolešću kalema protiv domaćina (*graft versus host disease* – GvHD).

#### Ekspresija CD34 antigena kod obolelih od mijelodisplastičnog sindroma i kontrolnoj grupi

Prosečna vrednost ekspresije CD34 antigena u kostnoj srži kod obolelih od MDS viša je (1,37%) nego u kontrolnoj grupi (0,78%). Primenom Welchove korekcije Studentovog t-testa, utvrđena je statistički značajna razli-

**Tabela 3.** Ekspresija CD34 antigena u grupi bolesnika i kontrolnoj grupi**Table 3.** CD34 antigen expression in patients and control group

Ispitanici/Study group	Broj bolesnika Patients number	Ekspresija CD34 u % CD34 expression %			
		$\bar{X}$	Raspon Range	SD	CV
Bolesnici/Patients	53	1,37	0–8,8	1,68	122,63
Kontrolna grupa/Control group	20	0,78	0–1,60	0,45	57,69

ka između grupe bolesnika i kontrolne grupe u pogledu ekspresije CD34 ( $p < 0,05$ ). Vrednosti ekspresije CD34 antigena kod obolelih od MDS i u kontrolnoj grupi prikazane su u **Tabeli 3**.

Primenom Mann-Whitney u-testa utvrđene su statistički značajne razlike u pogledu ekspresije CD34 između podgrupa RA i CMML ( $p < 0,02$ ), MDS visokog rizika (RAEB + RAEB-t + RARS) i MDS niskog rizika (RA + RARS), ( $p < 0,02$ ), a nisu utvrđene statistički značajne razlike između podgrupa RA i RAEB, RAEB i CMML. U **tabelama 4 i 5** data je ekspresija CD34 po grupama FAB klasifikacije.

**Tabela 4.** Ekspresija CD34 antigena po podgrupama FAB klasifikacije**Table 4.** CD34 antigen expression according to FAB groups

FAB podgrupe MDS MDS FAB groups	Broj bolesnika Patients number	Ekspresija CD34 % CD34 expression %			
		$\bar{X}$	Raspon Range	SD	CV
RA	18	0,81	0–4,00	0,92	113,58
RARS	2	0,45	0,2–0,70	0,35	77,78
RAEB	22	1,52	0–8,80	2,14	140,79
RAEB-t	2	2,30	0,8–3,80	2,12	92,17
CMML	10	2,06	0–5,20	1,53	74,27
Ukupno/Total	53	1,37	0–8,8	1,68	122,63

**Tabela 5.** Ekspresija CD34 antigena u grupi niskog i visokog rizika FAB klasifikacije**Table 5.** CD34 antigen expression in FAB low and high risk group

Grupe MDS MDS groups	Broj bolesnika Patients number	CD34		
		$\bar{X}$	Raspon Range	SD
Grupa niskog rizika/Low risk group	20	0,75	0–4	0,881
Grupa visokog rizika/High risk group	33	1,7235	0–8,8	1,942
Ukupno/Total	53	1,37	0–8,8	1,68

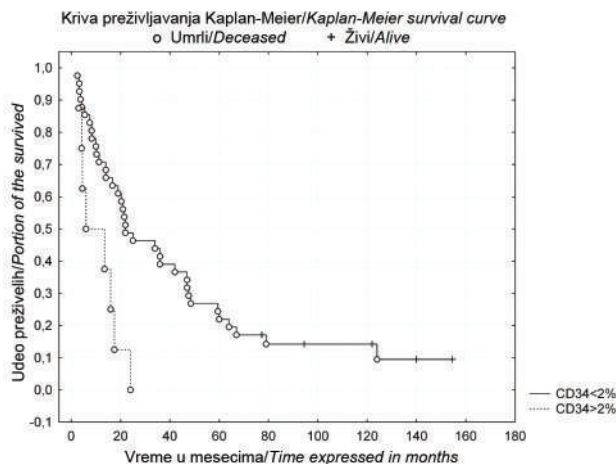
Ekspresija CD34 antigena bila je viša kod 15 bolesnika podgrupe refrakterne citopenije sa multilinijskom displazijom (RCMD) u poređenju sa tri slučaja podgrupe refrakterne anemije (RA) klasifikacije SZO ( $\bar{X} = 0,8$ , raspon 0–4, SD=0,966, naspram  $\bar{X} = 0,7$ , raspon 0,2–1, SD=0,46).

Vrednosti ekspresije CD34 antigena u podgrupi RAEB I bile su više nego u podgrupi RAEB II ( $\bar{X} = 2,05$ , raspon 0,2–8,8, SD 2,8 naspram  $\bar{X} = 0,9$ , raspon 0,2–1,8, SD 0,61). Primenom Mann-Whitney u-testa, razlika nije bila statistički značajna, ali je utvrđena statistički značajna razlika između podgrupe RCMD i RAEB I ( $p < 0,05$ ).

Primenom neparametrijskog testa korelacije Spearmanovog testa ranga utvrđena je statistički značajna korelacija ekspresije CD34 i broja trombocita na nivou poverenja  $p < 0,05$ , ali ne i ostalih ispitivanih parametara. Nisu utvrđene statistički značajne razlike u ekspresiji CD34 u odnosu na patološki kariotip, trilinejske displazije, fibroze i ALIP (*atypical localization of immature progenitor cells*) u kostnoj srži te transformacije u akutnu leukemiju.

#### Preživljavanje i prognostički činioci

Medijana preživljavanja za sve obolele iznosilo je 20,33 meseca. Medijana preživljavanja kod bolesnika sa ekspresijom CD34 antigena manjom od 2% bila su 22 meseca nasuprot 6 meseci kod obolelih sa ekspresijom većom od 2%. Na osnovu poređenja ovih dveju grupa bolesnika, utvrđena je statistički značajna razlika u preživljavanju log-rank testom ( $p < 0,05$ ), (Grafikon 1).



**Grafikon 1.** Preživljavanje obolelih od MDS u odnosu na ekspresiju CD34 antigena

**Graph 1.** Survival of MDS patients according to CD34 antigen expression

U univarijantnoj analizi, primenom log-rank testa, statistički značajan uticaj na preživljavanje su pored CD34 ekspresije imali i IPSS, kariotip, tip

MDS po FAB klasifikaciji, procenat blasta u kostnoj srži i transfuzijska zavisnost.

U multivarijantnoj analizi metodom Coxovog proporcionalnog rizika CD34 ekspresija je zadržala statistički značajan uticaj na preživljavanje, kao i zavisnost od transfuzija i kariotip ( $p < 0,05$ ).

#### Diskusija

Naši podaci o višoj ekspresiji CD34 antigena u ćelijama biopsije kostne srži kod obolelih od MDS u poređenju sa kontrolom u saglasnosti su sa podacima objavljenim u literaturi [11–13]. Viša ekspresija ovog antigena u MDS, koji se normalno nalazi na prekursorskim ćelijama hematopoeze i strome kostne srži i na endotelskim ćelijama, objašnjava se povećanim prisustvom nezrelih ćelija. Prethodna činjenica objašnjava i njegovo veće prisustvo u uznapredovalim oblicima MDS, u kojima je povećan broj nezrelih ćelija i viši rizik od transformacije u akutnu leukemiju, što je pokazano i u našem ispitivanju i u ispitivanjima prethodno navedenih autora. Povećano prisustvo CD34 antigena na ćelijama periferne krvi i kostne srži u MDS utvrđeno je i u studijama u kojima je primenjivana metoda imunofluorescencije protočnim citometrom [14,15], s tim što su ovim ispitivanjem dobijene veće vrednosti ekspresije. Ovo se objašnjava većom senzitivnošću metode protočne citometrije.

Prisustvo više od 1% CD34 pozitivnih ćelija u biopsijama kostne srži je, prema radu Soligo i saradnika i Verburgh i saradnika, nepovoljni prognostični znak [11,12]. U našem ispitivanju granična vrednost ekspresije CD34 antigena od 2% ima prognostički značaj.

#### Zaključak

Ekspresija CD34 u biopsijama kostne srži povećana je kod obolelih od mijelodisplastičnog sindroma u poređenju sa kontrolnom grupom. Povećana ekspresija CD34 antigena postoji posebno u grupi visokog rizika i ima nepovoljan prognostički značaj, te utiče pri odlučivanju o vrsti terapijskog pristupa.

#### Literatura

1. Elghetany TM. Surface marker abnormalities in myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 1998;83:1104-15.
2. Kanter-Lewensohn L, Hellstrom-Lindberg E, Kock Z, Elmhorn-Rosenborg A, Ost A. Analysis of CD34 positive cells in bone marrow from patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia and in normal individuals: a comparison between FACS analysis and immunohistochemistry. *Eur J Haematol* 1996;56:485-99.
3. Guyotat D, Campos L, Thomas X, Vila L, Shi ZH, Charrin C, et al. Myelodysplastic syndromes: a study of surface markers and in vitro growth patterns. *Am J Hematol* 1990;34:26-31.
4. Ogata K, Kishikawa Y, Satoh C, Tamura H, Dan K, Hayashi A. Diagnostic application of flow cytometric characteristics of CD34+ cells in low-grade myelodysplastic syndromes. *Blood* 2006;108:1037-44.
5. Ogata K, Nakamura K, Yokose N, Tamura H, Tachibana M, Taniguchi O, et al. Clinical significance of phenotypic features of blasts in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002;100:3887-96.
6. Oertel J, Kleiner S, Huhn D. Immunotyping of blasts in refractory anaemia with excess of blasts. *Br J Haematol* 1993;84:305-9.

7. Oertel J, Oertel B, Beyer J, Huhn D. CD34 immunotyping of blasts in myelodysplasia. *Ann Hematol* 1994;68:77-80.

8. Sullivan SA, Marsden KA, Lowenthal RM, Jupe DM, Jones ME. Circulating CD34+ cells: an adverse prognostic factor in the myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 1992;39:96-101.

9. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;51:189-99.

10. Brunning RD, Bennett JM, Flandrin G, Matutes E, Head D, Vardiman JW, et al. Myelodysplastic syndromes. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. World health organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2001. p. 61-73.

11. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenau P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-88.

12. Soligo DA, Oriani A, Annaloro C, Cortelezzi A, Calori R, Pozzoli E. CD34 immunohistochemistry of bone marrow biopsies. Prognostic significance in primary myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 1994;46:9-17.

13. Verburgh E, Achten R, Maes B, Hagemeyer A, Boogaerts M, De Wolf-Peeters C, et al. Additional prognostic value of bone marrow histology in patients subclassified according to the international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2003;21:273-82.

14. Baur AS, Meuge-Moraw C, Schmidt PM, Parlier V, Jotterand M, Delacretaz F. CD34/QBEND10 immunostaining in bone marrow biopsies: an additional parameter for the diagnosis and classification of myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol* 2000;64:71-9.

15. Del Canizo MC, Fernandez ME, Lopez A, Vidriales B, Villaron E, Arroyo JL, et al. Immunophenotypic analysis of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2003;88(4):402-7.

### Summary

#### Introduction

The expression of CD34 antigen is increased in a substantial portion of MDS patients, particularly in high risk patients, which was associated with unfavorable survival in some studies.

The aim of this study was to determine the CD34 expression in bone marrow biopsies and its prognostic significance in MDS patients and to analyze it in the context of different clinical, laboratory and prognostic parameters.

#### Material and methods

The study was conducted in 53 MDS patients and 20 controls with normal bone marrow. The CD34 expression was determined by CD34 monoclonal antibody and labelled streptavidin biotin peroxidase method. The positivity was determined by counting the 500 cells and it was expressed as percentage.

#### Results

Among the 53 MDS patients there were 37 males and 16 females with average age of 62. The average CD34 expression in the MDS

group was 1.37%, the range being 0-8.8%, and in the control group 0.78%, the range being 0-1.60%. The difference was statistically significant ( $p < 0.05$ ). There was a statistically significant difference in the CD34 expression comparing RA and CMML group and high risk and low risk MDS ( $p < 0.02$ ). The median survival in the patients with the CD34 expression with less than 2% was 22 months, while it was 6 months in the patients with the CD34 expression over 2% ( $p < 0.05$ ). In a multivariate analysis the CD34 expression together with the karyotype and transfusion dependence had a statistical significance ( $p < 0.05$ ).

#### Conclusion

The CD34 expression in bone marrow biopsies is higher in the MDS patients comparing with the controls as well as in high risk comparing with low risk patients. The cutoff 2% seems to have a prognostic significance.

**Key words:** Myelodysplastic Syndromes; Antigens, CD34; Prognosis; Predictive Value of Tests; Immunohistochemistry; Biopsy; Bone Marrow

Rad je primljen 24. III 2008.

Prihvaćen za štampu 14. IX 2008.

BIBLID.0025-8105.(2010):LXIII:7-8:487-491.

Klinički centar Niš, Niš  
Klinika za plućne bolesti i tuberkulozu<sup>1</sup>

Originalni naučni rad  
Original study  
UDK 616.24-005.6/7-07  
DOI: DOI:10.2298/MPNS1008492R

## PLUĆNI TROMBOEMBOLIZAM KOD PACIJENATA SA HRONIČNOM HIPOKSEMIJOM

### PULMONARY EMBOLISM IN PATIENTS WITH CHRONIC HYPOXEMIA

Lidija RISTIĆ, Milan RANČIĆ i Tatjana PEJČIĆ

**Sažetak** – Cilj ove prospektivne, originalno dizajnirane, kliničko-dijagnostičke studije bio je da se utvrdi incidencija plućnog tromboembolizma kod hronično hipoksemičnih pacijenata i utvrde parametri dijagnostičke tačnosti radiološkog nalaza za plućni tromboembolizam prema Šincovim kriterijumima, ehokardiografije i nalaza perfuzione scintigrafije prema modifikovanim PLOPED kriterijumima. Istraživanjem je bilo obuhvaćeno 200 pacijenata, podeljenih u dve grupe od po 100 njih, tako da su prvu grupu činili hipoksemični pacijenti sa eritrocitozom, a drugu grupu oni bez eritocitoze. Plućni tromboembolizam je dijagnostikovao kod 24,5% hipoksemičnih ispitanika, u prvoj grupi kod 39%, a u drugoj kod 10% ( $p < 0,001$ ). Pozitivna prediktivna vrednost direktnih radioloških znakova u prvoj grupi bila je 92,3%, indirektnih 74,35%, perfuzionog scintigrama 59%, ehokardiografije 93,7%. U drugoj grupi, pozitivna prediktivna vrednost direktnih radioloških znakova je 60%, indirektnih 90% perfuzionog scintigrama 22%, ehokardiografije 66,6%. Kao prediktor varijable, utvrđeni su hipoksemija, proširenje arterije pulmonalis na radiogramu, periferna oligemija i elevacija dijafragme kod hipoksemičnih pacijenata sa eritrocitozom.

**Ključne reči:** Anoksija; Plućni edem; Policitemija; Dijagnoza; Prediktivna vrednost testova; Radiografija; Radionuklidni imidžing; Ehokardiografija

#### Uvod

Plućni tromboembolizam (PTE) jeste bolest koja se nalazi na trećem mestu po učestalosti među bolestima krvnosudovnog sistema, posle akutnog infarkta miokarda i cerebrovaskularnog insulta [1,2]. Smatra se da su plućni tromboembolizam i duboka venska tromboza (DVT) dve različite kliničke manifestacije iste bolesti, što se dokazuje činjenicom da preko 80% pacijenata sa akutnim PTE ima i DVT [3]. Ovo saznanje ima značajnih implikacija u sledećem: prevencija DVT je najbolja prevencija PTE, promptni tretman DVT smanjuje incidenciju PTE, dijagnostičke procedure koje detektuju DVT identifikuju pacijente sa visokim rizikom za PTE [4,5].

Ne postoje pouzdani epidemiološki podaci o incidenciji i prevalenciji PTE stoga što velik broj ataka plućnog tromboembolizma protekne asimptomatski, nedovoljno je detaljno i pouzdano prijavljivanje ove bolesti i relativno je nizak procenat autopsija kojima se *post mortem* može dijagnostikovati PTE [5]. Ipak, poslednjih trideset godina incidencija obolevanja od PTE i DVT raste, smatra se iz više razloga: sve je veći broj dijagnostičkih i terapijskih procedura putem vena, sve je duži ljudski vek, sve je veća stopa maligniteta i sve je veća upotreba hormonskih preparata za kontrolu rađanja, što uzrokuje povećani rizik obolevanja. Sa druge strane, beleži se smanjenje stope smrtnosti od ove bolesti zbog široko zastupljene preoperativne profilakse PTE, naročito u ortopedskoj i ginekološkoj hirurgiji [5–7].

Dijagnostika PTE predstavlja velik klinički izazov jer ne postoji nijedan specifičan znak ili simptom koji bi ukazivao na ovu čestu i potencijalno fatalnu bolest, kao što ne postoji nijedna neinvazivna dijagnostička

procedura primenljiva sa visokom senzitivnošću i specifičnošću u svim slučajevima obolevanja od PTE [8]. Poslednjih decenija se u kliničkoj praksi koristi više dijagnostičkih strategija, zasnovanih na kombinaciji kliničke verovatnoće i jednog ili nekoliko neinvazivnih dijagnostičkih postupaka [8,9].

U savremenoj literaturi revidirani su i jasno definisani major i minor faktori rizika za nastanak PTE [5]. Jedan od razloga egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP) ili akutizacije hronične respiracijske insuficijencije (HRI) može biti i PTE, a sa druge strane, HOBP i HRI su faktori rizika za nastanak PTE [1,2]. Klinička slika HOBP u egzacerbaciji veoma je slična kliničkoj slici PTE, što predstavlja veliki izazov u svakodnevnoj kliničkoj praksi lekarima različitih specijalnosti [6]. Prospektivna istraživanja plućnog tromboembolizma kod pacijenta sa HOBP i HRI u literaturi su retka [10–12].

#### Materijal i metode

Ovom prospektivnom, originalno dizajniranom, kliničko-dijagnostičkom studijom obuhvaćeno je 200 pacijenata, 110 muškaraca i 90 žena, prosečne starosti 64–65 godina, lečenih u Klinici za plućne bolesti i tuberkulozu u Knez Selu.

Pacijenti su bili podeljeni u dve grupe od po 100 pacijenata, tako da je prvu grupu (I G) činilo 58 muškaraca i 42 žene, prosečne starosti 66,14 godina, kod kojih je na osnovu anamnestičkih podataka, kliničkog pregleda, laboratorijskih analiza krvi i rezultata gasnih analiza arterijske krvi dijagnostikovana hronična hipoksemija i sekundarna eritrocitoza, dok su drugu grupu (II G) činila 52 muškarca i 48 žena prosečne starosti 61,75 godina sa hroničnom hipoksemijom bez

**Skraćenice**

PTE	– plućni tromboembolizam
DVT	– duboka venska tromboza
HOBP	– hronična opstruktivna bolest pluća
HRI	– hronična respiracijska insuficijencija
CI	– Confidence interval
PIOPED	– Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis

sekundarne eritrocitoze. Ispitanicima su dodatnim dijagnostičkim procedurama utvrđivani i drugi faktori rizika za nastanak PTE pored hronične hipoksemije sa sekundarnom eritrocitozom ili bez nje.

Kod svih ispitanika načinjene su, pored rutinskih laboratorijskih analiza krvi sa određivanjem broja eritrocita i vrednosti hematokrita, te gasnih analiza arterijske krvi, radiografija grudnog koša i praćeni su radiološki znaci za PTE po Šincovim kriterijumima, načinjen je standardni EKG, ehokardiografski pregled srca i kolor dopler metodom meren pritisak u arteriji pulmonalis. Istog dana kada je kod pacijenata načinjena radiografija grudnog koša, svim ispitanicima je načinjena i perfuziona scintigrafija pluća  $^{99m}\text{Tc}$  MAA sa aplikacijom radioaktivnosti 74–111 MBq (2–3 mCi), a rezultati su tumačeni prema modifikovanim PIOPED (*Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis*) kriterijumima sa niskom, srednjom i visokom verovatnoćom za PTE. Kriterijum za dijagnozu PTE podrazumeva postojanje bar sedam od sledećih osam patoloških nalaza: dispneja i bol u grudima koji perzistira i pored intenzivne dezopstruktivne terapije, nalaz gasnih analiza sa perzistentnom hipoksemijom i/ili hiperkapnijom, laboratorijske analize krvi, elektrokardiografski nalaz sistolnog opterećenja desnog srca, ehokardiografski nalaz plućne hipertenzije, direktni ili indirektni radiološki znaci za PTE po Šincovim kriterijumima, nalaz perfuzione scintigrafije pluća visoke, srednje ili niske verovatnoće za PTE prema modifikovanim PIOPED kriterijumima, normalizovanje nalaza plućne perfuzije pluća, smanjenje plućne hipertenzije i popravljavanje parametara gasnih analiza kod pacijenata kod kojih postoji niska, srednja ili visoka verovatnoća za PTE na perfuzionom skenu nakon 4 nedelje primene antikoagulantne terapije.

Rezultati dobijeni u istraživanju obrađeni su po metodologiji deskriptivne i analitičke statistike. Za proveru hipoteza primenjeni su adekvatni parametrijski statistički testovi: Studentov t-test, Pearsonov test, Mantel-Haenszelov sumarni  $\chi^2$  test i Fisherov test tačne verovatnoće, a stratifikovana analiza 2x2 tabele primenjena je da bi se utvrdila veza između faktora rizika i PTE i eliminisao uticaj sekundarne eritrocitoze. Veza između postojanja PTE i radioloških znakova, kao i  $\text{PaO}_2$ , utvrđivana je logističkom regresijom po *backward* metodi izbacivanja promenljivih. Vrednosti pojedinih parametara prikazivane su u vidu prosečnih vrednosti, standardne devijacije i 95% intervala poverenja (95% CI).

**Rezultati**

Prema postavljenim kriterijumima ove studije za neinvazivnu dijagnostiku PTE, kod 200 hronično hipoksemičnih pacijenata nađeno je da 49 pacijenata (24,5%) ima PTE. Kod ispitanika iz I G sa hroničnom hipoksemijom i sekundarnom eritrocitozom, PTE je dijagnostikovano kod 39% pacijenata (22 muškarca,  $66,13 \pm 8,30$  godina i 17 žena,  $67,14 \pm 7,7$  godina), što je statistički znatno više ( $p < 0,001$ ) nego kod ispitanika II G s hroničnom hipoksemijom bez sekundarne eritrocitoze, gde je PTE dijagnostikovano kod 10% pacijenata (6 muškaraca,  $65,51 \pm 7,94$  godine i 4 žene,  $66,19 \pm 8,45$  godina).

Ispitivane grupe hronično hipoksemičnih pacijenata sa sekundarnom eritrocitozom i bez nje imale su sličnu polnu strukturu ( $\chi^2 = 0,727$ ;  $p = 0,394$  n.s.). Između pacijenata I G sa i bez PTE, nije postojala značajna razlika u polnoj strukturi ( $\chi^2 = 0,66$ ;  $p = 0,797$ , n.s.), kao ni između pacijenata II G (Fisher:  $p = 0,743$  n.s.) Nije postojala značajna razlika u godinama starosti muškaraca I i II G  $p = 0,394$ , dok su žene iz II G sa hroničnom hipoksemijom bez sekundarne eritrocitoze bile znatno mlađe od žena iz I G ( $p < 0,005$ ). Međutim, ispitivanjem starosti muškaraca i žena sa i bez PTE unutar grupa nije potvrđena statistički značajna razlika u starosti onih kojima je dijagnostikovano PTE u odnosu na one bez PTE ( $t = 0,09$ ;  $p = 0,931$ , n.s.), jer su grupe ispitanika bile dobro homogenizovane, kako po polnoj tako i po starosnoj strukturi (**Tabela 1**).

**Tabela 1.** Polna i starosna struktura ispitanika unutar grupa hronično hipoksemičnih pacijenata sa sekundarnom eritrocitozom i bez nje

**Table 1.** Gender and age structure in the groups of chronic hypoxemic patients with and without secondary erythrocytosis

	I G	II G	Statistička značajnost Statistical significance
Muškarci/Starost	58	52	$p = 0,394$ n.s.
Male/Age	$65,4 \pm 8,7$	$64,5 \pm 7,9$	$p = 0,200$ n.s.
Žene/Starost	42	48	$p = 0,797$ n.s.
Female/Age	$67,1 \pm 7,7$	$61,7 \pm 8,8$	$p < 0,005$

Ispitivanjem faktora rizika za nastanak PTE utvrđeno je da je od 100 pacijenata I G sa hroničnom hipoksemijom i sekundarnom eritrocitozom, 51 pacijent imao 89 drugih faktora rizika za nastanak PTE, a od 100 hronično hipoksemičnih pacijenata bez sekundarne eritrocitoze II G njih 47 imalo je 81 faktor rizika za nastanak PTE. Nije nađena značajna razlika između broja pacijenata I i II grupe sa faktorima rizika za PTE, kao ni značajna razlika u broju postojećih faktora rizika ( $\chi^2 = 2,51$ ;  $p = 0,113$ , n.s.). Ispitanici su bili homogenizovani prema zastupljenosti drugih faktora rizika za nastanak PTE, te studija dopušta sagledavanje uticaja sekundarne eritrocitoze kao nezavisnog faktora rizika za nastanak PTE unutar grupa.

Kod ispitanika II G sa hroničnom hipoksemijom bez sekundarne eritrocitoze nađena je značajna ra-

zlika između broja pacijenata sa PTE koji su imali faktore rizika za PTE u odnosu na broj pacijenata ove grupe koji ih nisu imali (Fisherov test tačne verovatnoće  $p=0,00030$ ,  $<0,001$ ). Kako kod ispitanika II G sa hroničnom hipoksemijom ne postoji sekundarna eritrocitoza, primenjen je Mantel-Haentszelov sumarni  $\chi^2$  test. Utvrđeno je da je kod hronično hipoksemičnih pacijenata bez sekundarne eritrocitoze PTE statistički znatno češći kada kod njih postoje faktori rizika za nastanak PTE nego kod pacijenata kod kojih faktori rizika za PTE ne postoje ( $\chi^2=9,60$ ;  $p=0,00195$ ,  $<0,01$ ), što nije slučaj kod pacijenata sa hroničnom hipoksemijom i sekundarnom eritrocitozom.

Parametri gasnih analiza, laboratorijskih analiza krvi i pritiska u arteriji pulmonalis merenih dopler metodom pokazuju značajnu razliku vrednosti između grupa hronično hipoksemičnih ispitanika sa sekundarnom eritrocitozom i bez nje (Tabela 2). Pozitivna prediktivna vrednost nalaza povećanog pritiska u arteriji pulmonalis kod pacijenata I G bila je 93,7%, a II G 66,6%.

**Tabela 2.** Prikaz parametara gasnih, laboratorijskih analiza i pritiska u a. pulmonalis unutar grupa ispitanika

**Table 2.** Parameters of gas, laboratory and pressure in the pulmonary artery in the groups of patients

	I G	II G	Statistička značajnost Statistical significance
PaO <sub>2</sub>	53,30 ± 7,90	58,42 ± 6,00	t = 2,48; p < 0,05
PaCO <sub>2</sub>	49,20 ± 4,92	44,77 ± 5,08	t = 2,63; p < 0,05
pH	7,41 ± 0,08	7,40 ± 0,04	t = 0,19; p = 0,850 n. s
ER	5,80 ± 0,38	4,04 ± 0,54	t = 26,71; p < 0,001
HGB	12,04 ± 1,15	7,71 ± 0,84	t = 30,38; p < 0,001
HCT	58,41 ± 3,66	40,72 ± 5,87	t = 25,57; p < 0,001
Pritisak u a. pulmonalis Pressure in pulmonary artery	51,24 ± 10,39	30,33 ± 9,43	t = 28,92; p < 0,001

Od 200 ispitanika obuhvaćenih ovim istraživanjem, kod 177 njih detektovan je bar jedan radiološki znak karakterističan za PTE po Shintzovim kriterijumima. Od 177 ispitanika sa bar jednim radiološkim znakom za PTE, plućni tromboembolizam je postojao kod 49 pacijenata (27%). Kod 23 ispitanika bez plućnog tromboembolizma nije konstatovan nijedan radiološki znak karakterističan za PTE. Kod 73% ispitanika bez plućnog tromboembolizma konstatovan je bar jedan radiološki znak karakterističan za PTE po Shintzovim kriterijumima. Senzitivnost radioloških znakova za PTE po Shintzovim kriterijumima je kod hronično hipoksemičnih pacijenata sa sekundarnom eritrocitozom ili bez nje bila 100%, ali je pozitivna prediktivna vrednost od samo 27% bila veoma niska zbog velikog broja lažnopolozitivnih radioloških nalaza. Takođe je i specifičnost nalaza radioloških znakova za PTE kod svih hronično hipoksemičnih pacijenata bila veoma niska – 15%. Ukupna dijagnostička tačnost radioloških znakova za PTE kod hronično hipoksemičnih pacijenata bila je 36%. Kod 39 ispitanika I G sa hroničnom hipok-

semijom i sekundarnom eritrocitozom kojima je dijagnostikovano PTE, direktni radiološki znaci za PTE nađeni su kod 36 pacijenata, a indirektni kod 29. Kod ispitanika iz ove grupe pozitivna prediktivna vrednost direktnih radioloških znakova za PTE bila je 92,3%, a indirektnih 74,35%. Pozitivna prediktivna vrednost direktnih radioloških znakova za PTE kod pacijenata II G bez sekundarne eritrocitoze bila je 60%, a indirektnih 90%.

Kod 66 ispitanika I G sa hroničnom hipoksemijom i sekundarnom eritrocitozom perfuzionom scintigrafijom detektovan je perfuzioni defekt niske, srednje ili visoke verovatnoće za PTE po modifikovanim PIOPED kriterijumima, pri čemu je 39 pacijenata imalo PTE, ali je i 27 ispitanika ove grupe bez plućnog tromboembolizma na perfuzionom scintigramu pluća imalo nalaz niske, srednje ili visoke verovatnoće za PTE. Senzitivnost nalaza perfuzionog defekta iznosi 100%, ali je prediktivna vrednost pozitivnog testa od 59% i specifičnost od 55% veoma niska, zbog relativno velikog broja lažnopolozitivnih nalaza. Kod 43% ispitanika II G sa hroničnom hipoksemijom bez sekundarne eritrocitoze scintigrafski je detektovan perfuzioni defekt niske, srednje ili visoke verovatnoće, od čega je kod 10 pacijenata postavljena dijagnoza PTE. U ovoj grupi senzitivnost nalaza perfuzione scintigrafije pluća, kao i u prvoj grupi, iznosi 100%. Međutim, prediktivna vrednost pozitivnog testa veoma je niska – samo 22%. U ovoj grupi nađena je relativno visoka specifičnost nalaza perfuzione scintigrafije pluća sa <sup>99m</sup>Tc-MAA od 63%, što je posledica većeg broja ispitanika sa stvarno negativnim nalazom, u odnosu na ispitanike prve grupe (Tabela 3).

**Tabela 3.** Prikaz nalaza perfuzione plućne scintigrafije <sup>99m</sup>Tc-MAA u ispitivanim grupama u odnosu na PTE

**Table 3.** Findings of perfusion lung scintigraphy <sup>99m</sup>Tc-MAA in the groups in relation to PTE

Nalaz perfuzione scintigrafije/Perfusion lung scintigraphy	I G		II G	
	PTE ima With PTE	PTE nema Without PTE	PTE ima With PTE	PTE nema Without PTE
Normalan nalaz Normal findings	0	34	0	57
Niska verovatnoća Low probability	2	10	2	10
Srednja verovatnoća Medium probability	11	9	4	19
Visoka verovatnoća High probability	26	8	4	4

Od svih testiranih varijabli modelom logističke regresije određene su prediktor varijable koje imaju signifikantni značaj za postojanje PTE. Nađeno je da su te prediktor varijable vrednost PaO<sub>2</sub>, radiološke promene na srcu, promene na perifernom vaskularnom segmentu tipa Westremarkovog znaka periferne oligemije, elevacije dijafragme i visoka verovatnoća perfuzionog skena pluća i znatni porast pritiska u arteriji pulmonalis. Između ostalih varijabli i

pojave plućnog tromboembolizma, modelom nije nađena značajna veza, te su ostali parametri odstranjeni iz modela *backward-conditional* metodom (granica za izbacivanje 0,05).

Logističkom regresijom po *beckward-conditional* metodi utvrđeno je da pacijenti koji imaju hroničnu hipoksemiju i eritrocitozu, kada se na njihovom radiogramu grudnog koša nađe periferna oligemija – Westmarkov znak, imaju 2,286 puta veću verovatnoću da imaju PTE, kada se nađe elevacija dijafragme – 2,139 puta, a uvećanje senke srca sa izraženim konusom plućne arterije levo ili proširenje descendente plućne arterije desno – 2,031 put.

### Diskusija

Pacijenti koji boluju od HOBP sa hroničnom hipoksemijom imaju povećan rizik za nastanak PTE iz više razloga. Zbog dugogodišnje opstrukcije protoka vazduha nastaje remodelovanje plućnog parenhima i plućnog vaskularnog korita, a zbog teške dispneje pacijenti sa hroničnom hipoksemijom najčešće su teško pokretni, starijeg životnog doba, sa viskom zastupljenošću komorbidnih stanja, neretko gojazni, što uvećava rizik za obolevanje od PTE. Hronična hipoksemija uzrokuje plućnu hipertenziju, koja patomorfološki menja plućnu vaskulaturu sa nastankom pleksiformnih lezija na endotelu plućnih arterija, što može biti jedan od razloga tromboembolizacije plućne vaskulature. Specifični i posebno važan favorizujući faktor za nastanak PTE kod hronično hipoksemičnih pacijenata jeste hiperviskozni sindrom, koji se kompenzatorno razvija kao posledica sekundarne eritrocitoze kod ovih pacijenata [1,2].

Naši rezultati istraživanja pokazuju sličnu incidenciju PTE od 24,5% kod ukupno 200 hipoksemičnih pacijenata kao i istraživanja Patela – 23% [11] i Tillie Leblond – 24% sprovedenih na konsektivnim, neselekcionisanim pacijentima [12]. Međutim, naši rezultati pokazuju u grupama pacijenta koji su bili dobro homogenizovani po polnoj i starosnoj strukturi, kao i zastupljenosti drugih faktora rizika za nastanak PTE [12] da je kod onih kod kojih postoji hipoksemija sa eritrocitozom PTE dijagnostikovano kod 39% ispitanika, što je statistički značajno ( $p < 0,001$ ) više u odnosu na ukupan broj hipoksemičnih pacijenata. Takođe je utvrđeno da je kod onih hipoksemičnih pacijenata bez eritrocitoze, PTE dijagnostikovano kod 10% ispitanika, što je znatno manje ( $p < 0,001$ ) u odnosu na ukupan broj hipoksemičnih pacijenata. Ovom prospektivnom studijom se dokazuje da kod hipoksemičnih pacijenata kod kojih je postojala sekundarna eritrocitoza postoji znatno po-

većan rizik za PTE, za šta u literaturi ne postoje druga istraživanja sa kojima bi se mogli uporediti naši rezultati. Za neinvazivnu dijagnostiku PTE kod pacijenata sa hroničnom hipoksemijom upotreba D-dimera nije od značaja [13]. Ventilaciona scintigrafija kod naših ispitanika nije činjena, jer dugogodišnja opstruktivna bolest sa remodelovanjem plućnog parenhima i disajnih puteva čini ovu metodu nesenzitivnim i nespecifičnim dijagnostičkim pokazateljem distribucije inhalacionog radiofarmaka kod hipoksemičnih pacijenata [13,14]. Istraživanjem su utvrđeni parametri dijagnostičke tačnosti radiografije grudnog koša i perfuzione scintigrafije, za šta u literaturi takođe ne postoje slični rezultati za upoređivanje. Radiološki znaci za PTE kod svih hronično hipoksemičnih ispitanika ove studije imaju nisku pozitivnu prediktivnu vrednost od 27% i još nižu specifičnosti – 15%. Međutim, kod hipoksemičnih pacijenata sa eritrocitozom pozitivna prediktivna vrednost direktnih radioloških znakova za PTE je 92,3% a indirektnih 74,3%. Senzitivnost nalaza perfuzionog defekta kod hipoksemičnih pacijenata sa eritrocitozom iznosi 100%, ali je niska prediktivna vrednost pozitivnog testa 59% i specifičnost 55%. Rezultati ove studije ukazuju na to da se dijagnostička strategija kod hronično hipoksemičnih pacijenata sa eritrocitozom mora posebno usmeriti, te da se radiografija ne potcenjuje, niti perfuziona scintigrafija precenjuje, kao i da se ehokardiografski pregled srca mora načiniti kod svakog pogoršanja hipoksemije pri donošenju odluke o hospitalizaciji [15]. Rezultati istraživanja dokazuju da je adekvatan tretman hronično hipoksemičnih pacijenata kod kojih postoji sekundarna eritrocitoza oralnim antikoagulantima najbolja prevencija PTE [16].

### Zaključak

Kod pacijenata koji imaju hroničnu opstruktivnu bolest pluća sa hipoksemijom teško je dijagnostikovati plućni tromboembolizam zbog sličnosti simptoma. Kod takvih pacijenata koji kompenzatorno razvijaju sekundarnu eritrocitozu, plućni tromboembolizam je bolest za kojom se mora tragati dodatnim dijagnostičkim metodama. Kritičkom evaluacijom drugih poznatih faktora rizika za nastanak plućnog tromboembolizma, radiografije, nalaza perfuzione scintigrafije pluća i ehokardiografije srca, široko dostupnim, neinvazivnim i za ove pacijente bezbednim metodama, treba što pre dijagnostikovati uvek potencijalno fatalan plućni tromboembolizam i započeti pravovremeni i adekvatan tretman.



### Literatura

1. Ristić L. Plućni tromboembolizam. U: Ilić S, ur. Interna medicina. Niš: Prosveta; 2004. p. 108-16.
2. Riedel M, Hall RJC. Pulmonary thromboembolic disease. In: Brewis RAL, ed. Respiratory medicine. 2nd ed. London: WB Saunders; 1995. p. 1492-503.
3. Parrier A. deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a single disease entity with different risk factors? Chest 2000;118:1234-8.
4. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. Arch Intern Med 2002;162:1245-8.
5. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. Thorax 2003;58:470-83.
6. Girard P, Decousus M, Laporte S, et al. Diagnosis of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis: specificity of symptoms and perfusion defects at baseline and during anticoagulant therapy. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1033-7.
7. Vučićević-Trobok J, Bogdanov B, Trifković M. Plućni tromboembolizam i duboka venska tromboza u antifosfolipidnom sindromu: prikaz slučaja. Med Pregl 2003;56(1-2):85-8.
8. Musset D, Parent F, Meyer G, et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. Lancet 2002;360:1914-20.
9. Knottnerus JA, van Weel C, Muris JW. Evaluation of diagnostic procedures of PTE. BMJ 2002;324:477-80.
10. Mitić G, Považan Lj, Lučić A. Terapija venskog tromboembolizma tokom trudnoće. Med Pregl 2009;62(7-8):346-51.
11. Patel A. High prevalence of PE in patients with unexplained exacerbation of COPD. Thorax 2006;61:603-6.
12. Tillie Leblond I, Marquette CH, Perez T. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of COPD. Ann Intern Med 2006;144:390-6.
13. Tunariu SJR, Gibbs Z, Win W, Gin-Sing A, Graham P, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. J Nucl Med 2007;48:680-4.
14. Brotman D, Segal J, Jani J, Petty B, Kiskler T. Limitations of D-dimer testing in unselected inpatients with suspected venous thromboembolism. Am J Med 2003;114:276-82.
15. Jouveshomme S, Bohn I, Cazaban A. Diagnosis of pulmonary embolism in hospitalised patients: retrospective survey of an institutional standard. Eur Respir J 2007;1117-23.
16. Geerts W, Selby R. Prevention of venous thromboembolism in the ICU. Chest 2003;124(6 Suppl):357S-363S.

### Summary

#### Introduction

The aim of this prospective, originally designed, clinical - diagnostic study including 200 chronic hypoxemic patients was to assess the possibility of implementation of noninvasive diagnostic strategy and to investigate the incidence of pulmonary embolism and parameters of diagnostic accuracy of radiological findings according to Shintz criteria, echocardiography, lung perfusion scanning according to PLOPED criteria.

#### Material and methods

The study included 200 chronic hypoxemic patients divided into 2 groups, the group I consisting of 42 women and 58 men and the group II consisting of 48 women and 52 men.

#### Results and conclusion

Out of 200 hypoxemic patients, 49 patients (24.5%) were found to have pulmonary embolism. In the group I of 100 patients (42 women and 58 men) with chronic hypoxemia and secondary erythrocytosis the diagnosis of pulmonary embolism was confirmed in 39%, that being statistically significantly different ( $p < 0.001$ ) from 100 patients

(48 women and 52 men) in the group II with chronic hypoxemia without secondary erythrocytosis, where pulmonary embolism was found in 10% of the patients. The predictive value was positive for direct radiological signs in 92.3% of patients in the group I for PTE, for indirect ones in 74.35%, and in the group II it was positive for direct radiological signs in 60% and for indirect ones in 90%. The predictive value of perfusion scan was positive in 59% of the group I and in only 22% of the group II. The predictive value for high pressure in the pulmonary artery was positive in 93.7% of the group I and in 66.6% of the group II. The following were found to be a variable predictor: hypoxemia, enlargement of the pulmonary artery, peripheral oligemia and elevation of diaphragm. Logistic regression according to backward - conditional method showed that the chronic hypoxemic patients with secondary erythrocytosis, who had radiological sign of peripheral oligemia - Westermarck sign, had 2.286 times higher probability of having pulmonary embolism than similar patients without this sign.

**Key words:** Anoxia; Pulmonary Embolism; Polycythemia; Diagnosis; Predictive Value of Tests; Radiography; Radionuclide Imaging; Echocardiography

Rad je primljen 11. III 2008.

Prihvaćen za štampu 15. III 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:7-8:492-496.

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

Originalni naučni rad  
*Original study*  
 UDK 616.314-089.84-7:615.468.6  
 DOI: DOI:10.2298/MPNS1008497M

## IZBOR HIRURŠKOG MATERIJALA PRILIKOM ŠIVENJA U USNOJ DUPLJI – KLINIČKA STUDIJA

### CHOICE OF SURGICAL SUTURE MATERIAL USED IN ORAL CAVITY-CLINICAL STUDY

Siniša MIRKOVIĆ<sup>1</sup>, Tatjana ĐURĐEVIĆ-MIRKOVIĆ<sup>2</sup>, Branislav BAJKIN<sup>1</sup> i Ivan ŠARČEV<sup>1</sup>

**Sažetak** – Istorijski gledano, za zatvaranje i zašivanje hirurških rana korišćeni su najrazličitiji šavni materijali. U zavisnosti od lokalizacije, specifičnosti i stanja tkiva koje se ušiva, bira se vrsta i debljina hirurškog šavnog materijala. Sa stanovišta oralno-hirurške prakse, postoje nekoliko izuzetno važnih kliničkih parametara, kao što su akumulacija mekih naslaga na šavovima, dekubitus okolnih mekih tkiva i dehiscencija operativne rane, na koje utiče izbor materijala za šivenje. Ispitivanje predstavlja prospektivnu kliničku studiju, sprovedenu na 150 pacijenata koji su podeljeni u tri grupe od po 50 njih. Hirurškom procedurom kod svakog pacijenta učinjena je resekcija (apikotomija) vrha korena zuba u interkaninom sektoru gornje vilice. Kao materijali za šivenje korišćeni su *Black silk 5-0*, *Nylon 5-0* i *Vicryl 5-0*. Za praćenje uticaja odabranih šavnih materijala korišćeni su sledeći parametri: akumulacija mekih naslaga, dehiscencija rane i dekubitus okolnih mekih tkiva. Uticaj aplikovanih šavova praćen je drugog, petog i sedmog postoperativnog dana. Komparirajući parametre ispitivanih šavnih materijala, nakon suture sluzokože usne duplje, uočava se da idealnog konca nema, mada bi se, u odnosu na kliničke zahteve, izvesna prednost mogla dati sintetskim monofilamentnim šavnim materijalima.

**Ključne reči:** Usna duplja + hirurgija; Šavovi + neželjeni efekti; Oralne hirurške procedure; Zarastanje rana; Najlon; Poliglaktin 910

#### Uvod

U zavisnosti od lokalizacije, specifičnosti i stanja tkiva koje se ušiva, bira se vrsta i debljina hirurškog šavnog materijala. Materijal za šivenje se nakon implantacije ponaša kao strano telo, što izaziva lokalnu reakciju tkiva. Ovo je naročito izraženo kod suturiranja u usnoj šupljini, gde postoje specifični uslovi sredine, kao što su stalna vlažnost i velik broj mikroorganizama [1,2].

Svetski proizvođači hirurških konaca danas na tržištu nude izuzetno velik broj materijala za šivenje sa širokim dijapazonom fizičko-hemijskih karakteristika. S obzirom na raznovrsnost ponude, savremeni hirurzi, pored stručnomedicinskih znanja, moraju posedovati i adekvatne informacije o poreklu, svrsi i karakteristikama hirurških šavnih materijala [1,2].

Na osnovu pregleda stručnomedicinske literature uočava se izuzetno mali broj naučnih radova koji se bave problematikom odnosa upotrebljenog šavnog materijala i zarastanja rane. S obzirom na izneto, u oralnoj hirurgiji postoje izvesna lutanja u pogledu odabira adekvatnog šavnog materijala [2–6]. Neki konci, kao što je *Silk*, nametnuli su se sami po sebi iz mnogobrojnih razloga, kao što je navika, jednostavnost upotrebe, relativno niska cena, nepostojanje adekvatnih novijih naučnih saznanja, iskustvo starijih kolega. Navedeni razlozi rezultirali su time da *Silk* u poslednje vreme predstavlja standard kada se pominje suturiranje u usnoj šupljini.

Međutim, razvoj savremenih tehnologija i novih naučnih saznanja dovode do potrebe razbijanja postojećih dogmi i razmišljanja o uvođenju novih šavnih materijala u oralnu hirurgiju. Kao moguće alternative, pojedini autori navode *Nylon* i *Vicryl*, jer su se, na

osnovu sprovedenih ispitivanja, pokazali svrsishodniji (intenzitet tkivne reakcije manji, eliminisan efekat kapilarnosti, smanjena akumulacija mekih naslaga na šavovima, laka prolaznost kroz suturirana tkiva i, pre svega, smanjen efekat uticaja stranog tela na zarastanje rane), i samim tim umnogome smanjili mogućnost postoperativnih komplikacija [7–9].

Sagledavajući sve činjenice, idealni šavni materijal ne postoji, pa su potrebna stalna istraživanja koja će kliničarima pomoći da spoznaju sve dobre i loše osobine materijala za šavove, sa naglaskom na biološke osobine jer ih svaki proizvođač definiše vrlo koncizno i bez naglašavanja razlike u ponašanju pri implantaciji u različita humana tkiva [11,12].

Sa stanovišta oralno-hirurške prakse, postoji nekoliko izuzetno važnih kliničkih parametara na koje utiče odabir hirurškog šavnog materijala:

- akumulacija mekih naslaga na šavnom materijalu;
- dekubitus okolnih mekih tkiva;
- dehiscencija rane.

Pobrojani klinički parametri međusobno su povezani, tako da eksponiranje jednog direktno utiče na druge, a svi zajedno utiču na proces zarastanja rane u usnoj šupljini [10–13].

Suture aplikovane u usnoj šupljini predstavljaju predilekciono mesto za retenciju mekih naslaga i ostataka hrane. Akumulirane naslage mehanički, svojim prisustvom, kao i hemijskim delovanjem (enzimi, toksini), oštećuju susedno tkivo i tako direktno kompromituju proces zarastanja rane [10–13].

Hirurški čvor i odsečeni krajevi konca mehaničkom iritacijom mogu uticati na pojavu dekubitalnih rana okolnih mekih tkiva i delova rane uz inciziju, što može imati za posledicu dehiscenciju operativne

rane [10–13]. Kao što je već u uvodnom izlaganju predočeno, ključni problem, kao i celokupna problemska orijentacija ovog istraživanja odnosi se na analizu stanja aplikovanih sutura na zarastanje rana ispitnika, iz aspekta razlike u akumulaciji mekih naslaga, dehiscencije rane i dekubitusa mekih tkiva.

### Materijal i metode

Ispitivanje predstavlja prospektivnu kliničku studiju, sprovedenu na 150 pacijenata oba pola, starosti između 25 i 60 godina. Pacijenti su podeljeni u tri grupe od po 50 osoba. Prosečna starost pacijenata u grupama bila je 38 godina, a oba pola su bila podjednako zastupljena. Prva grupa je kontrolna i kod nje se kao šavni materijal koristio *Black Silc*, a druge dve su eksperimentalne i kod njih se kao šavni materijal koristio *Nylon* (druga grupa), to jest *Vycril* (treća grupa).

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

Za šivenje su korišćeni sledeći šavni materijali:

- 1) *Black Silc*, polifilamentni materijal prirodnog porekla, debljine 5–0, sa iglom okruglog preseka, zašiljenog vrha, sa koncem inkorporiranim u telo igle (atraumatski) dužine 25 mm i kurvaturom 3/8 kruga „DR 25”.
- 2) *Nylon*, monofilamentni materijal veštačkog porekla, debljine 5–0, sa iglom okruglog preseka, zašiljenog vrha, sa koncem inkorporiranim u telo igle (atraumatski) dužine 25 mm i kurvaturom 3/8 kruga „DR 25”.
- 3) *Vycril*, polifilamentni resorptivni šavni materijal veštačkog porekla, debljine 5–0, sa iglom okruglog preseka, zašiljenog vrha, sa koncem inkorporiranim u telo igle (atraumatski) dužine 25 mm i kurvaturom 3/8 kruga „DR 25”.

Svim pacijentima je postoperativno savetovano redovno održavanje oralne higijene (četkicom i pastom za zube), posle svakog obroka, uz izbegavanje ispiranja usne šupljine čajevima i različitim rastvori-

ma. Predložena je mešovita ishrana sa jednakom zastupljenošću meke i čvrste hrane.

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

Za praćenje uticaja odabranih materijala za suturiranje korišćeni su sledeći parametri:

#### I. Akumulacija mekih naslaga

0 – ne postoje vidljive naslage

1 – naslage prisutne na hirurškom čvoru i na krajevima konca

2 – naslage prisutne na hirurškom čvoru, na krajevima konca i okolnom tkivu

#### II. Dehiscencija rane

0 – dehiscencija rane ne postoji

1 – cepanje tkiva sa jedne strane incizije

2 – potpuni gubitak konca

#### III. Dekubitus mekih tkiva

0 – dekubitus tkiva nije uočljiv

1 – dekubitus tkiva oko incizije

2 – dekubitus okolnih mekih tkiva (sluznica forniksa, usne)

### Rezultati i diskusija

#### Stepen akumulacije mekih naslaga u toku postoperativnog perioda

Analizirajući parametar akumulacije mekih naslaga na šavnim materijalima u toku sedmodnevnog postoperativnog perioda, registrovano je njegovo prisustvo kod 63 pacijenta drugog postoperativnog dana, 69 slučajeva petog i 68 pacijenata sedmog postoperativnog dana (**Tabela 1**).

Posmatrajući navedeni parametar u odnosu na vrstu upotrebljenog šavnog materijala, uočeno je postepeno povećanje količine naslaga na pojedinim koncima kako se i povećavao broj postoperativnih dana (**Grafikon 1**).

U prve dve grupe kod kojih su korišćeni polifilamentni konci (*Vicryl*, *Silk*), količina akumuliranih mekih naslaga znatno se povećavala između drugog i sedmog postoperativnog dana. Ovo se može objasniti činjenicom da polifilamentni konci sa mnoštvom međuprostora između upredenih niti i hrapavom gornjom površinom predstavljaju idealno mesto za zadržavanje hrane. Akumulirane naslage mehanički, svojih prisustvom, kao i hemijskim delovanjem (enzimi, toksini), mogu rezultirati oštećenjem tkiva i tako direktno ugroziti proces zarastanja rane [8].

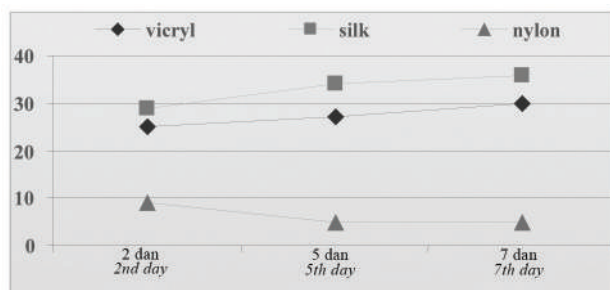
Posmatrajući grupu u kojoj se kao materijal za suturiranje koristio *Nylon*, zapaža se obrnuta pojava. Drugog dana je registrovana veća količina naslaga nego sedmog dana. Ovo se može objasniti time da drugog dana postoji veći postoperativni edem, rana je još bolna, efekat fiziološkog samočišćenja je smanjen, a i sami pacijenti u ovom periodu ne održavaju pravilno oralnu higijenu plašeći se da ne povrede operisano područje. Smanjivanje količine akumuliranih naslaga u kasnijem periodu, povezuje se sa po-

većanjem stepena fiziološkog samočišćenja, abrazivnim efektom hrane i poboljšanom higijenom. Navedeni faktori dovode do lakšeg uklanjanja naslaga sa glatkog, monofilamentnog konca i samim tim štite ranu od mogućih postoperativnih komplikacija [10,14-17].

**Tabela 1.** Prikaz mekih naslaga na šavovima drugog, petog i sedmog postoperativnog dana

**Table 1.** Review of presence of soft deposits on the sutures on the 2nd, 5th and 7th postoperative day

Drugi dan 2nd day	mns2	Peti dan 5th day	mns5	Sedmi dan 7th day	mns7
Ne postoje vidljive naslage/No visible deposits	87	Ne postoje vidljive naslage No visible deposits	81	Ne postoje vidljive naslage/No visible deposits	82
Naslage na hirurškim čvorovima Deposits on surgical knots	37	Naslage na hirurškim čvorovima Deposits on surgical knots	46	Naslage na hirurškim čvorovima Deposits on surgical knots	39
Naslage na hirurškim čvorovima i tkivu/Deposits on surgical knots and tissue	26	Naslage na hirurškim čvorovima i tkivu Deposits on surgical knots and tissue	23	Naslage na hirurškim čvorovima i tkivu/Deposits on surgical knots and tissue	29
	0		0		0



**Grafikon 1.** Prikaz mekih naslaga na hirurškim koncima u toku sedmodnevnog postoperativnog perioda

**Graph 1.** Review of presence of soft deposits on the sutures on the 2nd, 5th and 7th postoperative day

*Pojava dehiscencije rane u toku postoperativnog perioda*

Posmatrajući pojavu dehiscencije rane nakon implantacije šavova u tkivo, u toku sedmodnevnog postoperativnog perioda uočeno je njeno prisustvo kod devet pacijenata drugog postoperativnog dana, 26 petog i 36 pacijenata sedmog postoperativnog dana. Dobijeni rezultati pokazuju da kako protiče postoperativni period, tako raste i incidencija pojave dehiscencije rane (**Tabela 2, Grafikon 2**).

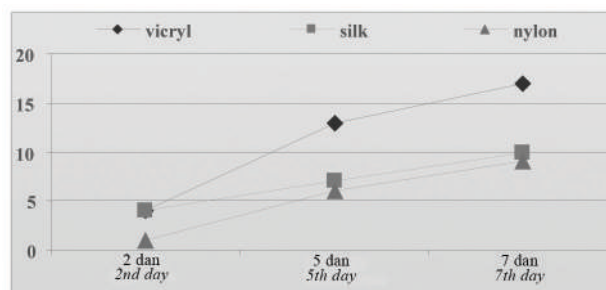
Analizirajući navedeni parametar u odnosu na vrstu upotrebljenog šavnog materijala, uočeno je da je dehiscencija češća kod polifilamentnih konaca (*Vicryl, Silk*) nego monofilamentnih (*Nylon*). Ovo se može objasniti činjenicom da neresorptivni monofilamentni konci imaju najbolje osobine provlačenja kroz tkivo, dovode do najmanje traumatizacije u kanalu uboda, nakon implantacije izazivaju kratku tkivu reakciju

slabijeg intenziteta sa brzim aktiviranjem reparativnih i regenerativnih procesa i samim tim u znatnoj meri smanjuju pojavu postoperativnih komplikacija. Mnogobrojni autori u svojim istraživanjima ukazuju na pojavu kraće, slabijeg intenziteta tkivne reakcije, koja se javlja nakon upotrebe monofilamentnih šavnih materijala [14-17].

**Tabela 2.** Prikaz pojave dehiscencije operativne rane drugog, petog i sedmog postoperativnog dana

**Table 2.** Review of dehiscence of the operative wound on the 2nd, 5th and 7th postoperative day

Drugi dan/2nd day	dhs2	Peti dan/5th day	dhs5	Sedmi dan/7th day	dhs7
Ne postoji/None	141	Ne postoji/None	124	Ne postoji/None	114
Cepanje tkiva Visible dehiscence	7	Cepanje tkiva Visible dehiscence	17	Cepanje tkiva Lost of suture	22
Gubitak konca Loss of suture	2	Gubitak konca Loss of suture	9	Gubitak konca Loss of suture	14



**Grafikon 2.** Prikaz dehiscencije operativne rane u toku sedmodnevnog postoperativnog perioda

**Graph 2.** Review of dehiscence of the operative wound on the 2nd, 5th and 7th postoperative day

Nasuprot njima, polifilamentni konci bez obradene gornje površine, kakvi su *Silk* i *Vicryl*, teže prolaze kroz tkiva i izazivaju veće traume u kanalu uboda. Nakon implantacije u tkivo, u međuprostorima između upredenih niti zadržavaju se bakterije i akumulira tkivna tečnost, što dovodi do pojave produžene tkivne reakcije jačeg intenziteta (pojava granuloma bogatog džinovskim ćelijama), uz kasnije aktiviranje reparativnih i regenerativnih procesa. Sve ovo ima za posledicu pojavu češćih postoperativnih komplikacija, uz otežano zarastanje operativne rane [2-4]. Mirković u svom istraživanju iz 2002. godine dokazuje postojanje granuloma (bogatog džinovskim ćelijama) u tkivima oko implantiranih polifilamentnih konaca (*Silk*), sa izraženom i produženom tkivnom reakcijom [8].

*Pojava dekubitusa mekih tkiva u toku postoperativnog perioda*

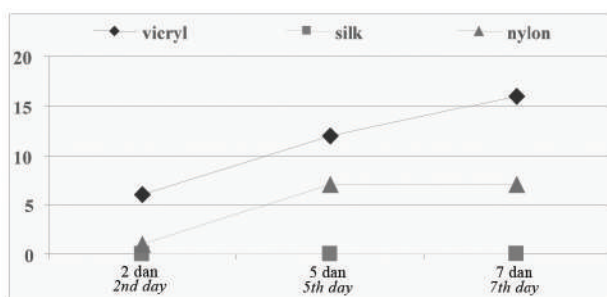
Analizirajući pojavu dekubitusa mekih tkiva u toku sedmodnevnog postoperativnog perioda, uočeno je njegovo prisustvo kod sedam pacijenata drugog postoperativnog dana, kod 19 petog, a sedmog postoperativnog dana kod 22 pacijenta. Rezultati pokazuju da sa porastom postoperativnih dana raste i incidencija

pojave promena na mekim tkivima (Tabela 3, Grafikon 3).

**Tabela 3.** Prikaz dekubitusnih oštećenja okolnih mekih tkiva drugog, petog i sedmog postoperativnog dana

**Table 3.** Review of decubitus of the adjacent soft tissues on the 2nd, 5th and 7th postoperative day

Drugi dan/2nd day	dku2	Peti dan/5th day	dku5	Sedmi dan/7th day	dku7
Nije uočljiv Non visible	143	Nije uočljiv Non visible	131	Nije uočljiv Non visible	128
Dekubitus tkiva oko incizije/Decubitus of tissue around incision	7	Dekubitus tkiva oko incizije/Decu- bitus of tissue aro- und incision	18	Dekubitus tkiva oko incizije/Decubitus of tissue around incision	18
Dekubitus okolnih mekih tkiva/Decubi- tus of adjacent tissue	0	Dekubitus okolnih mekih tkiva/Decu- bitus of adjacent tissue	1	Dekubitus okolnih mekih tkiva/Decubi- tus of adjacent tissue	4



**Grafikon 3.** Prikaz dekubitusnih oštećenja okolnih mekih tkiva u toku sedmodnevnog postoperativnog perioda

**Graph 3.** Review of decubitus of the adjacent soft tissues on the 2nd, 5th and 7th postoperative day

Posmatrajući navedeni parametar u odnosu na vrstu upotrebljenog šavnog materijala, uočeno je da u kontrolnoj grupi, kod koje je kao materijal za šivenje korišćen *Silk*, potpuno odsustvo oštećenja okolnih mekih tkiva ispitanika. Ovo se objašnjava činjenicom da fine svilene niti upredene u polifilamentni *Silk* imaju izuzetnu savitljivost i elastičnost, sa mogućnošću lakog prilagođavanja uslovima u usnoj duplji, što sprečava pojavu dekubita mekih tkiva [6–8].

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

## Zaključak

Na osnovu analize dobijenih rezultata sprovedenog istraživanja, može se zaključiti sledeće:

– *Silk*, koji spada u grupu prirodnih polifilamentnih šavnih materijala, nakon aplikacije u tkivo, izaziva izraženu akumulaciju mekih naslaga (72% ispitanika), koja svoj maksimum dostiže sedmog postoperativnog dana;

– *Vicryl*, koji spada u grupu sintetskih polifilamentnih šavnih materijala, nakon aplikacije u tkivo, izaziva povećanu akumulaciju mekih naslaga, koja se javlja kod oko 50% ispitivanih pacijenata;

– *Nylon*, sintetski monofilamentni šavni materijal, nakon aplikacije u tkivo, izaziva neznatnu akumulaciju mekih naslaga, koja se javlja kod 10% ispitanika;

– Dehiscencija rane, nakon implantacije hirurškog konca u tkivo, podjednako je zastupljena u grupama sa *Silkom* i *Nylonom* i javlja se kod oko 20% pacijenata;

– U grupi sa *Vicrylom* uočena je povećana učestalost dehiscencije operativne rane, koja se javljala kod preko 30% ispitanika;

– *Silk*, koji od sva tri ispitivana konca ima najfinije niti, ne izaziva pojavu dekubitusa okolnih mekih tkiva;

– *Vicryl*, sa svojim delovima koji se nalaze van tkiva, dovodi do povećanog dekubitalnog oštećenja tkiva koje je uočeno kod oko 60% pacijenata;

– *Nylon*, svojim prisustvom, odnosno delovima konca koji se nalaze van tkiva, izaziva umerena dekubitalna oštećenja mekih tkiva, koja su uočena kod oko 10% ispitanika;

– Suture aplikovane u usnoj šupljini predstavljaju predilekciono mesto za retenciju mekih naslaga i ostataka hrane, koje svojim prisustvom mogu mehanički i hemijski (enzimi, toksini) oštećivati tkiva i tako kompromitovati proces zarastanja rane;

– Delovi konca koji se nalaze van tkiva (čvorovi, odsećeni krajevi) svojom mehaničkom iritacijom mogu dovesti do dekubitalnih povreda okolnih mekih tkiva;

– Dehiscencija rane, to jest razilaženje njenih ivica, onemogućava zarastanje *per primam intentionem*, dolazi do produženog zarastanja sa stvaranjem većih ožiljaka uz pojavu funkcionalnih i estetskih smetnji;

– Komparirajući parametre ispitivanih šavnih materijala, nakon suturiranja sluzokože usne duplje, uočeno je da idealnog šavnog materijala nema, mada bi se izvesna prednost mogla dati sintetskim monofilamentnim šavnim materijalima.

## Literatura

- Alexandar JW, Kaplan JZ, Altemeier WA. Role of suture materials in the development of wound infection. *Ann Surg* 1967;165:192-9.
- Castelli WA, Nasjeti CF, Diaz-Perez R, Caffesse RG. Cheek mucosa response to silk, cotton, and nylon suture materials. *Oral Surg* 1978;45:186-9.

- Dorfman S, Dorfman D, Leonardi R, Maroso J, Cardozo J, Durán A. Comparison of hemp and cotton fiber implants in muscle rat tissue. Study of the inflammatory response. *Invest Clin*. 1994;35:35-40.

- Lily GE. Reaction of oral tissues to suture materials. *Oral Surg*. 1968;26:128-33.

5. Madsen ET. An experimental and clinical evaluation of surgical suture materials - III. Surg Gynecol Obstet 1958;106:216-24.
6. Mirković S. Uticaj šavnog materijala na zarastanje rane posle mukoperiostalne incizije (magistarska teza). Novi Sad: Medicinski fakultet; 2000.
7. Selaković S, Džambas Lj, Mirković S, Djurić M, Puškar T, Strajnić Lj, et al. Naučna stomatološka misao u Vojvodini: aktuelna saznanja. Novi Sad: Univerzitet Novi Sad; 2003. str. 151-79.
8. Mirković S, Selaković S. Uticaj kliničkih parametara na izbor hirurškog šavnog materijala. Bilt Oral Hir Srb. 2002;4:34-8.
9. Mitrović M. Upotreba šavnog materijala u hirurgiji. Beograd: BIGZ; 1993.
10. Okamoto T, Russo MC. Wound healing following tooth extraction. histochemical study in rats. Rev Fac Odont Aracatuba. 1973;2:253-68.
11. Okamoto T, Gabrielli MFR, Gabrielli MAC. Influence of different types of non-resorbable suture materials on the healing of extraction wounds: a histological study in rats. J Nihon Univ Sch Dent. 1990;32:104-15.
12. Quesada G, Diago V, Redondo L, Rodriguez-Toves L, Vague-ro C. Histologic effects of different suture materials in microsurgical anastomosis of the rat uterine horn. J Reprod Med. 1995;40:579-84.
13. Smit IB, Witte E, Brand R, Trimbos JB. Tissue reaction to suture materials revised: is there argument to change our views. Eur Surg Res. 1991;23:347-54.
14. Spotnitz WD, Falstom JK, Rodeheaver GT. The role of sutures and fibrin sealant in wound healing. Surg Clin North Am. 1997;77:651-69.
15. Van Rijssel EJ, Brand R, Admiraal C, Smit I, Trimbos JB. Tissue reaction and surgical knots: the effect of suture size, knot configuration, and knot volume. Obstet Gynecol. 1989;74:64-8.
16. Aberg C. Strength of suture thread, suture knot, and tissues (dissertation no. 38). Linköping: Linköping University; 1976.
17. Harison JW. Surgical wound healig. Surgical endodontics. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1991. p. 300-47.

### Summary

#### Introduction

Historical data on closing and suturing of surgical wounds describe a wide range of various suture materials. The choice of the surgical catgut, i.e. type and diameter, depends on the localization, characteristics and condition of the tissue to be treated. From the standpoint of oral-surgical practice the following clinical parameters are of the outstanding importance regarding the choice of suture material: accumulation of soft deposits on the sutures, decubitus of the adjacent soft tissues and dehiscence of the operative wound.

#### Aim

The aim of this research was to determine the correlation between different types of suture materials and accumulation of soft deposits on the sutures, decubitus of the adjacent soft tissues and dehiscence of the operative wound.

#### Material and methods

Our prospective clinical study included 150 patients distributed into three groups of 50 subjects. The surgical procedure performed on each patient involved resection (apicoectomy) of the tooth root end in the intercanine sector of the upper jaw. The following suture materials were applied: BLACK SILK 5-0, NYLON 5-0 and VICRYL 5-0. The effects of the selected sutures were evaluated by using several parameters: accumulation of soft deposits, wound dehiscence and decubitus of the adjacent soft tissues. The effects of the applied sutures were recorded on days 2, 5 and 7 after the surgery.

#### Conclusion

The comparison of cited parameters of the investigated materials after suture of oral cavity mucosa revealed that none of the used material was ideal; however, a certain preference might be given to the synthetic monofilament suture materials.

**Key words:** Mouth + surgery; Sutures + adverse effects; Oral Surgical Procedures; Wound Healing; Nylons; Polyglactin 910

Rad je primljen 23. XI 2009.

Prihvaćen za štampu 8. XII 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:7-8:497-501.

Institut za javno zdravlje Vojvodine, Novi Sad  
 Centar za kontrolu i prevenciju bolesti<sup>1</sup>  
 Institut za virusologiju, vakcine i serume „Torlak”, Beograd<sup>2</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
 UDK 616.921.5-036.21(497.113)  
 DOI: DOI:10.2298/MPNS1008502R

## IMPORTOVANJE I ŠIRENJE PANDEMIJSKOG VIRUSA INFLUENCE A(H1N1) U AUTONOMNOJ POKRAJINI VOJVODINI U PREDSEZONSKOM PERIODU

### IMPORTATION AND SPREAD OF PANDEMIC INFLUENZA VIRUS A(H1N1) IN AUTONOMOUS PROVINCE OF VOJVODINA IN PREEPIDEMIC PERIOD

Mioljub RISTIĆ<sup>1</sup>, Zorica ŠEGULJEV<sup>1</sup>, Jasminka NEDELJKOVIĆ<sup>2</sup>,  
 Svetlana ILIĆ<sup>1</sup>, Dragica INJAC<sup>1</sup> i Jelena ĐEKIĆ<sup>1</sup>

**Sažetak** – Influenca je najčešća zarazna bolest sa pandemijskim potencijalom. Prva pandemija influence u ovom veku krenula je iz Meksika i brzo zahvatila čitav svet. Rad analizira importovanje prvih slučajeva i lokalno širenje pandemijske influence među stanovnicima Vojvodine. Nadzorom nad influencom u Pokrajini, u skladu sa smernicama Svetske zdravstvene organizacije i nacionalnim preporukama, obuhvaćeni su putnici u međunarodnom saobraćaju i njihovi kontakti. Bolesnici kod kojih je dokazana infekcija virusom influence A(H1N1) klasifikovani su kao potvrđeni slučajevi, dok su oni sa simptomima influence, epidemiološki povezani sa potvrđenim slučajevima, klasifikovani kao verovatni slučajevi. U periodu od 24. juna do 17. avgusta 2009. godine, na teritoriji Pokrajine su registrovana 123 slučaja pandemijske influence. Infekcija je importovana preko stranih i naših građana koji su dolazili iz zemalja sa lokalnom transmisijom virusa. Importovani slučajevi doveli su u predsezonskom periodu do ograničene lokalne transmisije u opštoj populaciji i epidemijskog širenja među učesnicima Egzita.

**Cljučne reči:** H1N1 Influenca virus; Širenje bolesti; Zdravstvena politika; Infektivne bolesti + transmisija; Infektivne bolesti + epidemiologija; Kontrola infektivnih bolesti; Infektivne bolesti u nastajanju; Znaci i simptomi

#### Uvod

Influenca je najduže i najviše izučavana zarazna bolest. Ipak, nije se mnogo postiglo u sprečavanju i suzbijanju ovog oboljenja. Dok su mnoge zarazne bolesti danas eliminisane ili je njihovo javljanje znatno smanjeno, influenza je zadržala epidemijski i pandemijski karakter.

Epidemije influence se javljaju svake godine. U zemljama severne hemisfere, epidemije imaju sezonski karakter. Porast broja obolelih superponiran je sa početkom zime. Pandemije se javljaju u dužim vremenskim intervalima i uzrokovane su novim podtipovima virusa.

Upozorenje na početak nove pandemije influence, prve u ovom veku, usledilo je kada je Centar za kontrolu i prevenciju bolesti SAD izvestio da je novi virus influence izolovan kod dvoje obolele dece iz Kalifornije [1]. Utvrđeno je da je isti virus odgovoran za epidemijsko širenje influence u Meksiku, koje je smatrano za epidemiju sezonskog gripa [2]. Preko putnika u međunarodnom saobraćaju, ovo oboljenje se importuje u sve delove sveta. Kada je lokalna transmisija registrovana na više kontinenata, Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je proglasila početak nove pandemije influence [3].

Ovaj rad analizira importovanje i lokalno širenje pandemijske influence među stanovnicima Autonomne pokrajine (AP) Vojvodine sa ciljem upoznavanja stručne javnosti sa karakteristikama ovog oboljenja i u cilju pripreme za predstojeću sezonu gripa.

#### Materijal i metode

Nadzor nad influencom sproveden je u skladu sa smernicama Posebne radne grupe za implementaciju

Plana aktivnosti pre i u toku pandemije gripa Vlade Republike Srbije [4]. Uključuje nadzor nad putnicima u međunarodnom saobraćaju, nadzor nad eksponiranim osobama u toku maksimalne inkubacije i virusološko ispitivanje osoba kod kojih se postavi sumnja na influencu, u cilju blagovremenog otkrivanja obolelih i preduzimanja mera. Radi postavljanja virusološke dijagnoze, bolesnički materijal (bris grla/nosa u virusnom transportnom medijumu) dostavljen je u Institut za virusologiju, vakcine i serume „Torlak”<sup>3</sup> i testiran pomoću Realtime PCR testa prema protokolu Centra za kontrolu i prevenciju bolesti [5]. Bolesnici kod kojih je dokazano da je infekcija uzrokovana pandemijskim virusom influence, u skladu sa preporukama SZO, klasifikovani su kao potvrđeni slučajevi, dok su oni sa simptomima influencije, epidemiološki povezani sa potvrđenim slučajevima, klasifikovani kao verovatni slučajevi [6].

#### Rezultati

U periodu od 24. juna do 17. avgusta 2009. godine, na teritoriji AP Vojvodine registrovana su 123 slučaja pandemijske influence. Oboleli su inostrani građani koji su doputovali u posetu rođacima i prijateljima, naši građani koji su boravili u zemljama sa lokalnom transmisijom, posetioci muzičke manifestacije Egzit i njihovi kontakti. Za dva registrovana slučaja influence u AP Vojvodini utvrđeno je da su kontakt sa rezervoarom ostvarili kao posetioci međunarodne sportske manifestacije Univerzijada u Beogradu.

Prvi importovan slučaj pandemijske influence u AP Vojvodini registrovan je 24. juna 2009. godine kod deteta čija je porodica doputovala iz Australije 22. juna. U Australiji je u tom periodu registrovana visoka ak-

**Skraćenice**

SZO – Svetska zdravstvena organizacija  
 AP – Autonomna pokrajina

tivnost virusa influence. Sledeća tri pacijenta članovi su jedne porodice iz Kanade, a doputovali su 24. juna i oboleli u periodu 26–27. juna. Sledeći importovan slučaj influence je američki državljanin, a svi ostali importovani slučajevi bili su građani Australije.

Do 5. jula importovano je 13 slučajeva ovog oboljenja, od kojih su tri putnika doputovala već bolesna, tri su se razbolela istog dana po dolasku, a kod ostalih 7 putnika simptomi gripa su se razvili 2–5 dana nakon dolaska (**Tabela 1**).

**Tabela 1.** Importovani i sekundarni slučajevi novog gripa u Vojvodini – strani državljani

**Table 1.** Imported and secondary pandemic influenza cases in Vojvodina – Foreign citizens

Datum dolaska	Datum obo- levanja	Datum registrovanja	Mesto dolaska	Zemlja iz koje dolazi	Državljanstvo Citizenship
Date of arrival	Date of on- set of symp- toms	Date of regi- stration	Place of arri- val	Coming from	
22.06.	24.06.	24.06.	Sombor	Australija <i>Australia</i>	Australijsko <i>Australian</i>
24.06.	26.06.	27.06.	Novi Sad	Kanada <i>Canada</i>	Kanadsko <i>Canadian</i>
24.06.	27.06.	27.06.	Novi Sad	Kanada <i>Canada</i>	Kanadsko <i>Canadian</i>
24.06.	27.06.	27.06.	Novi Sad	Kanada <i>Canada</i>	Kanadsko <i>Canadian</i>
24.06.	29.06.	29.06.	Nadalj/ Srbobran	SAD/USA	Američko <i>American</i>
28.06.	25.06.	30.06.	Nova Pazova	Australija <i>Australia</i>	Australijsko <i>Australian</i>
28.06.	28.06.	30.06.	Nova Pazova	Australija <i>Australia</i>	Australijsko <i>Australian</i>
28.06.	26.06.	30.06.	Nova Pazova	Australija <i>Australia</i>	Australijsko <i>Australian</i>
1.07.	2.07.	3.07.	Novi Sad	Australija <i>Australia</i>	Australijsko <i>Australian</i>
4.07.	4.07.	5.07.	Novi Sad	Australija <i>Australia</i>	Australijsko <i>Australian</i>
4.07.	4.07.	5.07.	Novi Sad	Australija <i>Australia</i>	Australijsko <i>Australian</i>
4.07.	3.07.	5.07.	Novi Sad	Australija <i>Australia</i>	Australijsko <i>Australian</i>
4.07.	5.07.	5.07.	Novi Sad	Australija <i>Australia</i>	Australijsko <i>Australian</i>

Zdravstvena služba je promptno reagovala. Sumnja na oboljenje postavljena je istog dana po dolasku u zemlju, odnosno po pojavi simptoma bolesti (pet bolesnika), ili nakon jednog (pet bolesnika) do dva dana (tri bolesnika). Kontakti obolelih stavljeni su pod zdravstveni nadzor u trajanju do sedam dana. Samo u jednom slučaju je došlo do lokalnog širenja, sa tri sekundarna slučaja.

U periodu od 9. jula do 14. avgusta, od pandemijske influence je obolelo 10 naših građana koji su, u okviru ekscurzije, boravili u Španiji i Italiji (4 bolesnika) ili su kao članovi folklorne grupe bili u Bugarskoj (2 bole-

snika), te turistički boravili u Nemačkoj, Velikoj Britaniji, Turskoj i SAD (**Tabela 2**).

**Tabela 2.** Importovani i sekundarni slučajevi novog gripa u Vojvodini – naši državljani

**Table 2.** Imported and secondary pandemic influenza cases in Vojvodina – Domestic citizens

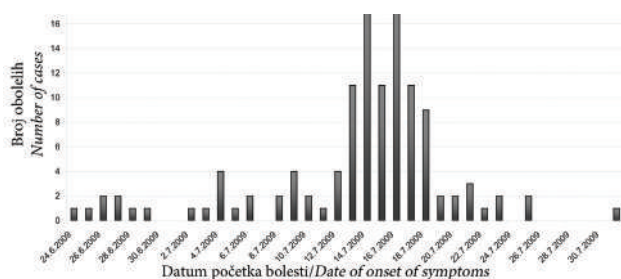
Datum dolaska	Datum obo- levanja	Datum registrovanja	Mesto dolaska	Zemlja iz koje dolazi	Državljan- stvo
Date of arrival	Date of on- set of symptoms	Date of registration	Place of arrival	Coming from	Citizenship
8.07.	9.07.	10.07.	Sremska Kamenica	Nemačka <i>Germany</i>	Srpsko <i>Serbian</i>
14.07.	14.07.	15.07.	Pančevo	Španija/Italija <i>Excursion to Spain/Italy</i>	Srpsko <i>Serbian</i>
14.07.	14.07.	16.07.	Pančevo	Španija/Italija <i>Excursion to Spain/Italy</i>	Srpsko <i>Serbian</i>
14.07.	15.07.	16.07.	Pančevo	Španija/Italija <i>Excursion to Spain/Italy</i>	Srpsko <i>Serbian</i>
16.07.	18.07.	18.07.	Sremska Mitrovica	Engleska <i>England</i>	Srpsko <i>Serbian</i>
7.07.	8.07.	20.07.	Novi Sad	Turska <i>Turkey</i>	Srpsko <i>Serbian</i>
14.07.	15.07.	18.07.	Pančevo	Španija/Italija <i>Excursion to Spain/Italy</i>	Srpsko <i>Serbian</i>
verovatno 17.07.	oko 19.07.	22.07.	Kupinovo, Sremska Mitrovica	Oplovila Ba- hame i Floridu <i>Sailed around the Bahamas and Florida</i>	Srpsko <i>Serbian</i>
11.08.	14.08.	14.08.	Srbobran	Kao član folklorne grupe boravio u Bugarskoj <i>Visited Bul- gary as a member of a folk group</i>	Srpsko <i>Serbian</i>
11.08.	14.08.	17.08.	Srbobran	Kao član folklorne grupe boravio u Bugarskoj <i>Visited Bul- gary as a member of a folk group</i>	Srpsko <i>Serbian</i>

Među kontaktima sa ovim bolesnicima registrovano je 5 sekundarnih slučajeva. Poslednji autohtoni slučaj influence registrovan je 17. avgusta. Rezervo-



ar zaraze nije potvrđen. Kada je kod ovog bolesnika postavljena dijagnoza influence, rođaci iz Australije, koji su imali blage respiratorne simptome, već su napustili našu zemlju.

Nagli porast broja obolelih povezan je sa održavanjem međunarodne muzičke manifestacije Egzita u Novom Sadu, kojoj je prisustvovalo, pored domaćih gostiju, i oko 20.000 stranih gostiju. Prvi slučaj influence među posetiocima ove manifestacije registrovan je kod gošće iz Velike Britanije koja je obolela 4. jula. Nagli porast broja obolelih usledio je u periodu 14–16 jula. U toku ova tri dana obolelo je 49 osoba. Obolevali su prvo posetioci Egzita, a lokalna transmisija se nastavila među njihovim kontaktima. Poslednji slučaj koji se povezuje sa ovom manifestacijom registrovan je 31. jula (**Grafikon 1**), (na grafikonu nije prikazano dvoje obolelih iz Kanade, posetioci Egzita koji su otkriveni u Beogradu).



**Grafikon 1.** Distribucija obolelih po datumu obolevanja  
**Graph 1.** Distribution of cases by date of onset

Ukupno, u predsezonskom periodu, u AP Vojvodini su registrovana 123 slučaja pandemijskog gripa. Najmlađi bolesnik je uzrasta 2 godine, a najstariji 76 godina. Najveći broj obolelih čine mlađe osobe, uzrasta 20–29 godina (41,5%) i osobe muškog pola (64,2%), što se povezuje sa strukturom posetilaca Egzita (**Tabela 3**).

**Tabela 3.** Struktura obolelih zaraženih virusom influence tipa A(H1N1) po uzrastu i polu u Vojvodini u periodu od 24. 06. do 17. 08. 2009. godine

**Table 3.** Structure of pandemic influenza A(H1N1) cases by age and sex in Vojvodina in the period 24th of June to 17th of August 2009

Uzrast obolelih Age	Broj obolelih po polu No. of cases by sex		Ukupno broj obolelih/Total no. of cases	Učešće obolelih (%) Percentage (%)
	Muškarci Male	Žene Female		
Do 1 god./Under 1 year of age	0	0	0	0
2–9	3	4	7	5,7
10–19	21	12	33	26,8
20–29	36	15	51	41,5
30–39	12	6	18	14,6
40–49	5	5	10	8,2
50–59	1	2	3	2,4
60 i više/60 and over	1	0	1	0,8
<b>Ukupno/Total</b>	<b>79</b>	<b>44</b>	<b>123</b>	<b>100,00</b>

Većina obolelih je imala blažu kliničku sliku, koja se nije razlikovala od sezonskog gripa. Najčešći simptomi i znaci bili su temperatura iznad 38° C (85,6%) i kašalj (61,6%). Na otežano disanje se žalilo 20 bolesnika (16,0%), kod 4 bolesnika (3,2%) razvila se pneumonija, ali nijedan slučaj nije zahtevao primenu respiratora.

Radi postavljanja dijagnoze influence A(H1N1) uzeto je 113 uzoraka bolesničkog materijala (bris grla/nosa). Na osnovu rezultata virusološkog ispitivanja, u 52 slučaja je isključena infekcija virusom gripa, dok je za 61 bolesnika dobijen pozitivan rezultat. Ovi slučajevi su klasifikovani kao potvrđeni slučajevi. Među kontaktima sa potvrđenim slučajevima registrovana su 62 bolesnika, koji su klasifikovani kao verovatni slučajevi. Činjenica da je među potvrđenim slučajevima bilo i onih bolesnika koji nisu zadovoljavali kliničke kriterijume (temperatura preko 38° C, kašalj ili otežano disanje) ukazuju na mogućnost da jedan broj, pre svega blažih oblika bolesti, nije otkriven.

## Diskusija

Mada je influenza često opisivana kao bolest od koje se masovno obolevalo ali se malo umiralo, pandemija početkom XX veka, 1918/19. godine, ostala je zabeležena kao najveća morija čovečanstva. Do kraja XX veka, još dve pandemije influence su zahvatile čovečanstvo, ali nijedna nije dostigla takve razmere i posledice. Iskustva iz ovih pandemija pokazala su da su posledice bile manje ako su izvršene blagovremene pripreme, kako zdravstvenog sektora tako i čitavog sistema jedne zemlje. U skladu sa ovim iskustvom, SZO je dala preporuke za pripremu za pandemiju, a Plan aktivnosti pre i u toku pandemije gripa donela je i Vlada Republike Srbije [7].

Savremeni uslovi života, brzina saobraćaja i intenzitet međunarodnih putovanja doprinose brzini i globalnom širenju zaraznih bolesti, posebno gripa. Kada je 2. aprila 2009. godine u gradu La Gloria u meksičkoj državi Veracruz kod jednog četvorogodišnjeg dečaka izolovan novi virus gripa, postalo je jasno da infekcija, koja se više meseci širila Meksikom, nije epidemija sezonskog gripa [2]. Prvi slučajevi van Meksika prijavljeni su u SAD (Kalifornija i Teksas), [1]. Evropski centar za kontrolu i prevenciju bolesti upozorio je 21.04.2009. godine na pojavu oboljenja izazvanog novim virusom influence A(H1N1) u SAD i u Meksiku, a 26.04.2009. godine uvodi se nadzor nad putnicima u međunarodnom saobraćaju. Već 27.04.2009. godine potvrđeni su prvi slučajevi oboljenja (1 u Španiji i 3 u Velikoj Britaniji) kod putnika koji su doputovali iz Meksika. U naredna dva meseca, preko 70 zemalja je registrovalo slučajeve ovog oboljenja, uključujući i našu zemlju [8].

Prvi importovan slučaj infekcije uzrokovane pandemijskim virusom influence A(H1N1) otkriven je u AP Vojvodini 24. juna 2009. godine. Narednih deset dana, ovo oboljenje je registrovano isključivo kod putnika u međunarodnom saobraćaju, stranaca i naših građana koji su doputovali iz zemalja zahvaćenih epidemijom. Lokalna transmisija je bila vrlo ograničenog karaktera, sa svega 8 sekundarnih slučajeva. Nagli porast broja

obolelih u AP Vojvodini usledio je nakon muzičke manifestacije Egzit, kojoj je prisustvovalo oko 190.000 posetilaca, uključujući i oko 20.000 stranaca [8]. Posle zatvaranja Egzita, nastavilo se širenje gripa među kontaktima. Poslednji slučaj influence iz lokalne transmisije koja se povezuje sa ovom manifestacijom registrovan je 31. jula 2009. godine. Poslednji autohtoni slučaj influence koji se, verovatno, zarazio u kontaktu sa rođacima iz Australije registrovan je 17. avgusta 2009. godine. Naredna dva i po meseca, zdravstvena služba na teritoriji AP Vojvodine nije prijavila nijedan suspektan ili verovatan slučaj influence.

Porast aktivnosti virusa influence u AP Vojvodini registruje se tek krajem oktobra 2009. godine, nagoveštavajući početak novog epidemijskog talasa, koji će se, s obzirom na to da se ulazi u zimski period, kroz nepro-

kuženu populaciju verovatno prenositi brže i imati daleko šire razmere.

### Zaključak

Savremeni uslovi života i brzo kretanje ljudi omogućavaju da se danas svaka zarazna bolest mnogo brže prenosi sa jednog na drugi kraj sveta. Infekcija izazvana novim virusom influence A(H1N1) za svega dva meseca dobila je pandemijske razmere.

Preko putnika u međunarodnom saobraćaju ovo oboljenje je importovano i u našu zemlju. U Autonomnoj pokrajini Vojvodini, importovani slučajevi influence doveli su u predsezonskom periodu do ograničene lokalne transmisije u opštoj populaciji i epidemijskog širenja među učesnicima međunarodne muzičke manifestacije Egzit.

### Literatura

- Centers for Disease Control and Prevention. Swine influenza A (H1N1) infection in two children – Southern California, March-April 2009. *Morb Mort Wkly Rep* 2009;58(15):400-2.
- Mc Neil Jr, Donald G. (2009-04-26). Flu outbreak raises a set of Mexico. 26 April 2009. Available from: [http://www.azcentral.com/news/articles/2009/04/26/en.wikipedia.org/wiki/2009\\_flu\\_pandemic\\_in\\_Mexico](http://www.azcentral.com/news/articles/2009/04/26/en.wikipedia.org/wiki/2009_flu_pandemic_in_Mexico)
- World Health Organization. 11 Jun 2009 spread of the novel influenza A (H1N1) virus, which causes swine flu Thu, 11 Jun 2009, 14:07:03 EDT. Swine flu pandemic declared by sciencenews.com. Available from: <http://www.who.int/sciencenews.com/.../2009/.../11/swine.flu.update.who.declares.pandemic.in.response.to.ongoing.global.spread.of.novel.influenza>
- Vlada Republike Srbije. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Posebna radna grupe za primenu Plana aktivnosti pre i u toku pandemije gripa, Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut” Beograd. Nove smernice za sprovođenje nadzora nad novim virusom gripa A(H1N1), 04.08.2009. Available from: <http://www.zdravlje.gov.rs/showpage.php?id=221..>
- World Health Organization. CDC Protocol of Realtime RTPCR for swine influenza A(H1N1), 30.april 2009. Available from: [http://www.who.int/.../swineflu/CDCrealtimeRTPCRprotocol\\_2009042.pdf](http://www.who.int/.../swineflu/CDCrealtimeRTPCRprotocol_2009042.pdf)
- World Health Organization. Interim WHO guidance for the surveillance of human infection with swine influenza A(H1N1) virus 27 April 2009. Available from: [http://www.who.int/csr/disease/swineflu/WHO\\_case\\_definitions.pdf](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/WHO_case_definitions.pdf)
- Plan aktivnosti pre i u toku pandemije gripa, Službeni glasnik RS 92/2005, Vlada Republike Srbije. Available from: <http://www.zdravlje.gov.rs/showpage.php?id=221..>
- Loncarevic G, Payne L, Kon P, Petrovic V, Dimitrijevic D, Knezevic T, et al. Coulombier D. Public health preparedness for two mass gathering events in the context of pandemic influenza (H1N1) 2009 - Serbia, July 2009. *Euro Surveill.* 2009;14(31):pii=19296. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19296>

### Summary

#### Introduction

*Influenza is the most frequently reported communicable disease, having epidemic and pandemic potential. The first influenza pandemic in this century started in Mexico and spread quickly throughout the world. This paper analyses importation of pandemic influenza cases and local transmission among population in the Autonomous Province of Vojvodina.*

#### Material and methods

*According to the WHO guidelines and national recommendations, the influenza surveillance activities were conducted in Vojvodina in order to detect, isolate and treat affected international travelers and their close contacts. Patients whose pandemic influenza infection was laboratory confirmed were classified as confirmed cases, while those with symptoms who were epidemiologically linked with confirmed cases were classified as probable cases.*

**Key words:** *Influenza A Virus, H1N1 Subtype; Disease Outbreaks; Health Policy; Communicable Diseases +transmission; Communicable Disease + epidemiology; Communicable Disease Control; Communicable Diseases, Emerging; Signs and Symptoms*

Rad je primljen 25. XII 2009.

Prihvaćen za štampu 8. I 2010.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:7-8:502-505..

#### Results

*During the period from the 24th of June to 17th of August 2009, 123 pandemic influenza cases were recorded in Vojvodina. Infection was imported through international travelers and our citizens coming from countries affected by influenza outbreaks. Majority of cases had mild clinical picture. Most frequently reported symptoms were high fever (above 38°C) (85.6%), and cough (61.6%). Difficulty in breathing was recorded in 20 (16.0%) cases, while pneumonia developed in 4 (3.2%) cases but none of the cases required mechanical ventilation.*

#### Conclusion

*The imported cases of pandemic influenza in the pre-epidemic period led to limited local transmission in general population and caused a small outbreak among visitors of International music festival called EXIT.*



## PREGLEDNI ČLANCI

### REVIEW ARTICLES

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad  
Klinika za medicinsku rehabilitaciju<sup>1</sup>  
Klinika za anesteziju i intenzivnu terapiju<sup>2</sup>

Pregledni članak  
Review article  
UDK 616.74-002.77-092:615.8  
DOI: DOI:10.2298/MPNS1008507T

### FIBROMIJALGIJA - SAVREMENI ASPEKTI PATOFIZIOLOGIJE, DIJAGNOZE I TRETMANA

*FIBROMYALGIA-UP TO DATE ASPECTS OF PATOPHYSIOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT*

Snežana TOMAŠEVIĆ-TODOROVIĆ<sup>1</sup>, Miroslava PJEVIĆ<sup>2</sup> i Ksenija BOŠKOVIĆ<sup>1</sup>

**Sažetak:** Fibromijalgija je neartikularna bolest sa hroničnim spontanim mišićnoskeletnim bolovima i bolovima u 11 ili više od ukupno 18 specifičnih mesta (*tender points*) i pratećim sekundarnim simptomima: hronični zamor, jutarnja ukočenost, neokrepljujući san, afektivni i kognitivni poremećaji. Prevalencija fibromijalgije nije visoka, što je verovatno posledica nedovoljnog znanja, ignorisanja i potcenjivanja ove bolesti od zdravstvenih profesionalaca. Promenjen proces obrade bola glavni je doprinosnik patofiziološkom mehanizmu, koji potiče od brojnih neuroendokrinih, neurotransmiterskih i neurosenzornih poremećaja kod genetski predisponiranih osoba. Klinički identifikacioni kriterijumi, koji su usvojeni od Američkog koledža za reumatologiju 1990. godine, suštinski su pri postavljanju dijagnoze. Na osnovu primene nekih bodovnih sistema i skala potvrđuje se dijagnoza, evaluiraju tretman i kvalitet života. Fibromijalgija zahteva individualizovan, multidisciplinarni terapijski pristup, koji podrazumeva kombinaciju farmakoloških i nefarmakoloških metoda. Farmakološko lečenje (antidepresivi, antikonvulzivi, konvencionalni analgetici) usmerava se ka poboljšanju simptoma, a ono nefarmakološko (aerobne fizičke vežbe, vežbe jačanja snage mišića, kognitivno-bihevioralna terapija) ka poboljšanju funkcionalnih posledica simptoma. Pomenuti tretman, aktivna uloga pacijenta i podrška okoline skoro uvek rezultiraju znatnim poboljšanjem.

**Ključne reči:** Fibromijalgija + patofiziologija; Fibromijalgija + dijagnoza; Fibromijalgija + terapija; Hronične bolesti; Bol; Znaci i simptomi; Merenje jačine bola

#### Uvod

Fibromijalgija (FM) neartikularna je bolest sa širenim hroničnim (>3 meseca) spontanom mišićnim bolovima i bolovima u 11 ili više od ukupno 18 specifičnih anatomskih tačaka definisanih kao osetljive tačke (*tender points*, TP) [1]. Prateći nespecifični simptomi su: hronični zamor, neokrepljujući san, jutarnja ukočenost, afektivni i kognitivni poremećaji, a sve u odsustvu jasnog organskog uzroka.

Iako prevalencija fibromijalgije nije visoka i zahvata 1–3% opšte populacije, predominantno žene [2–4], smatra se da je niska prevalencija, u stvari, posledica nedovoljnog znanja, ignorisanja i potcenjivanja ove hronične bolesti, kako od medicinskih profesionalaca tako i od zdravstvenih autoriteta i šire javnosti. Iako je Svetska zdravstvena organizacija (SZO) 1992. godine u Desetoj reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti prepoznala fibromijalgiju kao bolest (ICD-10, M-79-7), u Evropskoj zajednici FM još uvek nema svoj kod u službenom Šifarniku bolesti, što pacijentima koji boluju od nje isključuje mogućnost da i formalno dobiju dijagnozu. S tim u vezi, grupa evropskih eksperata uputila je 2008. godine Evropskom parlamentu na usvajanje dokument – pisanu Deklaraciju o fibromijalgiji, kako bi se ovo bolno stanje prepoznalo i označilo kao bolest. Time bi se olakšali uslovi ne samo u vezi sa postavljanjem

dijagnoze i poboljšanjem tretmana već i za dalja patofiziološka i epidemiološka istraživanja i edukaciju.

Radi povećanja nivoa opšte svesti i znanja o jedinstvenoj prirodi hroničnog bola kod fibromijalgije i ostvarivanja prava na dostupnost specifičnog tretmana i poboljšanja kvaliteta života, EFIC (*European Federation of IASP Chapters*) preduzeo je kampanju i nedelju 20–26. oktobra 2008. označio Evropskom nedeljom protiv fibromijalgije, a period od oktobra 2008. do oktobra 2009. Evropskom godinom protiv fibromijalgije.

#### Patofiziološki mehanizmi

Mada etiologija fibromijalgije nije razjašnjena, postignut je konsenzus da je promenjen proces obrade bola verovatno glavni doprinosnik patofiziološkom supstratu, koji je kompleksan, multifaktorski i potiče od neuroendokrinih, neurotransmiterskih i neurosenzornih poremećaja kod genetski predisponiranih osoba. Različiti stresori, fizički, psihički, infekcije, lekovi, mogu biti trigeri [5,6].

*Neuroendokrini poremećaji* nastaju na bazi poremećaja funkcije hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine [7,8], što se manifestuje povećanom produkcijom oslobađajućeg faktora za kortikotropin (CRH) i neproporcionalno malim oslobađanjem kortizola iz

**Skraćenice**

FM	– fibromijalgija
ACR	– <i>American College of Rheumatology</i>
VAS	– vizuelno-analogni skala
EULAR	– <i>European League Against Rheumatism</i>
TCA	– triciklični antidepresivi
SNRI	– inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina
SSRI	– selektivni inhibitori preuzimanja serotonina
NMDA	– N-metil-D-aspartat
NSAIL	– nesteroidni antiinflamatorni lekovi

nadbubrežnih žlezda, što kod pacijenata sa FM izaziva hipoaktivan odgovor na stres (infekcija, fizička i/ili psihička trauma). Produkcije trijodtironina, tiroksina i hormona rasta su smanjene nasuprot povećanom oslobađanju oslobađajućeg hormona za tireotropin (TRH) i oslobađajućeg faktora za hormon rasta (GHRF). Pacijenti sa FM imaju izraženu perzistentnu simpatičku (kateholaminsku) hiperaktivnost sa paradoksalnim hipoaktivnim odgovorom na stres [7,8]. Stanje poremećene autonomne regulacije sigurno utiče na ispoljavanje fizičkih i psihičkih simptoma fibromijalgije.

*Neurotransmiterski poremećaji* manifestuju se u promenjenoj serumskoj i likvorskoj koncentraciji nekih neurotransmitera uključenih u transmisiju i modulaciju bola: smanjenje nivoa antinociceptivnih (serotonin, dopamin) i povećanje pronociceptivnih, ekscitatornih (supstancija P, nervni faktor rasta) neurotransmitera [6–8]. Iako postoje dokazi da neurotransmiterski poremećaji kao rezultat genskog polimorfizma u serotoninergičkim, dopaminergičkim i kateholaminergičkim sistemima imaju ulogu u etiologiji FM, potrebna su dalja istraživanja u ovom pravcu [6]. Veruje se da poremećaj serotoninergične neurotransmisije ima bitnu ulogu u patogenezi FM, a naročito se odnosi na manifestaciju bola, poremećaje sna i raspoloženja [9].

Neurosenzorni poremećaji ispoljavaju se u vidu promenjenog procesa obrade bola u kičmenoj moždini i mozgu. Pojačana aktivnost neurona zadnjih rogova kičmene moždine i aktivacija N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora, centralno aferentno pojačavanje bola i smanjenje centralne descendente inhibicije (facilitacija) mehanizmi su koji ukazuju na stanje centralne senzitivizacije. Normalna modulacija bola posredovana je neurotransmiterima serotoninom i noradrenalinom (descendentni putevi mozga na neurone zadnjih rogova kičmene moždine). Pomeranjem modulacije prema facilitaciji, pojačava se senzorni „priliv“, što rezultira senzitivizacijom, a klinički se manifestuje difuznim bolnim stanjem u odsustvu periferne bolesti. Izražena je generalizovana hipersenzitivnost na bolne stimuluse, ne samo u spontanom bolnim mestima i tender tačkama već i u kontrolnim mestima, i sniženje praga bola za mehaničke, termičke, električne i hemijske stimuluse na koži, potkoži, mišićima. Snižen prag bola meren pomoću spinalnog nociceptivnog refleksa fleksije (NRF) ukazuje na to da kod pacijenata sa FM postoji stanje centralne hiperekscitabilnosti nociceptivnog sistema [10]. Simptomi centralne senzitivizacije su: alodinija (bol na dodir i druge stimuluse koji normalno ne izazivaju bol) i hiperalgezija (preteran od-

govor na minimalno bolne stimuluse) [11]. Nejasno je da li FM treba smatrati neuropatskim bolnim sindromom, ali novija istraživanja neuropatskog bola pomogla su boljem razumevanju mehanizma nastanka fibromijalgije [3,4].

**Dijagnostički kriterijumi**

Za dijagnozu fibromijalgije ne postoje specifični laboratorijski ili dijagnostički instrumenti, već klinički identifikacioni kriterijumi: subjektivne anamnestičke tegobe o raširenom hroničnom bolu i tender tačke utvrđene na osnovu fizikalnog pregleda. Ova dva kriterijuma primarna su za postavljanje dijagnoze [5] i predstavljaju zlatni standard.

Prema ACR-1990. (*The American College of Rheumatology*) [1], dva fundamentalna dijagnostička kriterijuma za FM su: 1. anamnestički podaci o raširenim, spontanim, hroničnim (najmanje tri meseca), simetričnim mišićnoskeletnim bolovima (ekstremiteti i trup), sa periodičnim egzacerbacijama bola jakog intenziteta, koji onesposobljava osobu u svakodnevnim aktivnostima i fizičkom funkcionisanju, pogoršavajući kvalitet života; 2. na osnovu fizikalnog pregleda lokalizovane tender tačke u devet simetričnih (bilateralnih) mesta (osetljivost u najmanje 11 od 18 tender tačaka na digitalnu palpaciju snagom od oko 4 kg/cm<sup>2</sup>). Tender tačke se lokalizuju u sledećim predelima: *okcipitalni* – subokcipitalna mišićna insercija; *donji cervikalni* – prednja strana intertransverzalnog prostora na nivou C5-C7; *trapezius* – sredina gornje ivice mišića; *supraspinatus* – iznad spine skapule na medijalnoj ivici; *drugo rebro* – na drugom kosto-hondralnom spoju, lateralno, gore; *lateralni epikondil* – 2 cm distalno od epikondila; *glutealni* – gornji spoljašnji kvadrant na prednjem mišićnom naboru; *veliki trohanter* – iza trohanterične prominencije; *koleno* – medijalno masno jastuče proksimalno liniji zgloba i kondila. Tender tačka se definiše kao mesto jake bolne osetljivosti mekih tkiva pri digitalnoj palpaciji u pomenutim predelima. Nasuprot triger tački (miofascijalni bolni sindrom), digitalnom palpacijom tender tačke ne izaziva se lokalni mišićni spazam i širenje bola. Tender tačka se smatra pozitivnom ako pacijent saopšti bol pri palpaciji. Ako pacijent saopšti bol pri palpaciji na mestima koja se koriste kao kontrola (dorzalna strana drugog interfalangealnog zgloba trećeg prsta, medijalna trećina klavikule, medijalni maleolus), dijagnoza FM je pod znakom pitanja i potrebno je konsultovati se sa psihijatrom.

**Procena fibromijalgije**

Prema Katzu i saradnicima [11], ACR kriterijumi imaju izvesna ograničenja, jer raširen spontani bol i postojanje tender tačaka nisu jedini nalazi kod FM koja je multisimptomatska. Pored bola kao vodećeg simptoma, ispoljeni su i sekundarni simptomi, čija je procena takođe neophodna i doprinosi potvrdi dijagnoze, evaluaciji tretmana i poboljšanju kvaliteta života [3].

Raširen, spontani mišićni bol, dubok, cepajući, ponekad probadajući sa periodičnim egzacerbacijama, svaki pacijent različito doživljava i opisuje, te se individualno procenjuje. Ispituje se lokalizacija, intenzitet i afektivna dimenzija bola. Samo pacijent može da saopšti koliko, kako i gde ga boli. Intenzitet bola je subjektivan, ali ga je moguće izmeriti na osnovu primene skale: *Vizuelno-analogne skale* (VAS), *Numeričke skale* (NRS) i *Verbalne skale* (VRS). Standardizovana višedimenzionalna skala, kojom se pored intenziteta ocenjuje i afektivna dimenzija bola, jeste *kratka forma McGillovog upitnika* (SF-MPQ) [13]. Lokalizacija bola se procenjuje i beleži na mapama tela ili dijagramima bola. Nalazi funkcionalnih neuroimidžing metoda kod pacijenata sa FM ukazuju na to da je više regiona mozga (u odnosu na zdrave pacijente) aktivirano kao odgovor na bolne i nebolne stimulacije, što ide u prilog hipotezi da FM potiče iz centralnog nervnog sistema [14].

Prateći nespecifični sekundarni funkcionalni simptomi su: dnevni fizički zamor, neokrepljujući san ili hronična insomnija, jutarnja ukočenost, kognitivni deficiti, kratkotrajni gubici memorije, emocionalni poremećaji, vrtoglavica, sinkopa, noćni bruksizam, utrnutost i dizestezijske u rukama i stopalima, abdominalni/pelvični bol, dijareja ili konstipacija. Iako ne mogu zameniti dobru anamnezu i fizikalni pregled, različite skale, upitnici i indeksi služe kao instrumenti za procenu funkcionalnih simptoma u cilju da se primene tretmani za najizraženije simptome kako bi se olakšao celokupni teret fibromijalgije. Zamor i san mogu da se procenjuju pomoću specifičnih VAS instrumenata: *Multidimensional Assessment of Fatigue* (MAF), *Multidimensional Fatigue Index* (MFI), *Moldofsky skala* [15,16].

Komorbiditeti i bolovi zbog komorbidnog stanja učestaliji su kod osoba sa FM nego kod opšte populacije: dismenoreja, endometrioza, reumatoidni artritis, hronični lumbosakralni bol, miofascijalni bolni sindrom, iritabilno crevo (70% kod pacijenata sa FM prema 20% u kontrolnoj grupi), intersticijalni cistit, bol temporomandibularnog zgloba, depresija (40% kod pacijenata sa FM, 10% u kontrolnoj grupi). Depresija se najčešće ispituje pomoću upitnika *Beck Depression Inventory* (BDI) [17].

Hroničan tok FM može dovesti do ozbiljne fizičke nesposobnosti i kompromitovanja kvaliteta života. Upitnikom *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ) [18] evaluira se funkcionalna sposobnost, uticaj tretmana i kvalitet života kod pacijenata sa FM. Za procenu pojačanja simptoma, upotrebljava se skala *Symptom Intensity Scale* (SI) (19). Promenu celokupnog stanja pacijenta kao efekat tretmana mogu procenjivati kako pacijent – *The Patient Global Impression of Change* (PGIC), tako i lekar – *The Clinical Global Impression of Change* (CGIC) na skali u rasponu: veoma mnogo poboljšan – veoma mnogo pogoršan [20].

### Diferencijalna dijagnoza

Simptomi nekih drugih hroničnih bolesti mogu biti slični simptomima fibromijalgije: sindrom hroničnog zamora (*Chronic Fatigue Syndrome*), sistem-

ski *lupus erythematosus*, reumatska polimijalgija, multipla skleroza, trovanje olovom, trovanje živom, lajmska bolest, miofascijalni bolni sindrom, rani reumatoidni artritis, hipotiroza, depresija, inicijalni malignitet, deficit vitamina B<sub>12</sub>.

Neophodno je zapamtiti da FM često koegzistira sa reumatoidnim artritisom, sistemskim lupusom, multiplom sklerozom, hipotirozom.

### Tretman

Imajući u vidu da patogeneza fibromijalgije još uvek nije jasna, tretman baziran na mehanizmu bolesti (*mechanism-based treatment*) nije moguć, a optimalna terapija još nije određena. Kako je FM multisimptomatska, tretman treba da bude multidisciplinarni, uključujući kombinaciju farmakoloških i nefarmakoloških pristupa, i individualizovan prema pacijentu [21]. Kompletno otklanjanje simptoma skoro nikada nije moguće, ali znatno poboljšanje se skoro uvek može dostići.

Modulacijom centralne obrade senzornih inputa, farmakološko lečenje se usmerava ka poboljšanju simptoma (bol i prateći sekundarni simptomi), a nefarmakološko lečenje ka funkcionalnim posledicama simptoma (fizička nesposobnost, imobilnost, socijalna izolacija). Terapijske preporuke zasnovane na dokazima publikovao je EULAR-2007 (*The European League Against Rheumatism*) [22].

### Farmakološko lečenje

Fibromijalgija ne odgovara na primenu konvencionalnih analgetika, već podrazumeva upotrebu, prvenstveno, adjuvantnih analgetika, čija primarna indikacija nije otklanjanje bola, ali na pojedine tipove bola deluju analgetički [22,23]. Terapijski princip zasniva se na upotrebi malih početnih doza, koje se postepeno povećavaju (*start low, go slow*) [7,24,25].

*Antidepresivi* su u lečenju FM najčešće primenjivani adjuvantni analgetici.

*Triciklični antidepresivi* (TCA) – *amitriptilin* (jak dokaz efikasnosti) inhibišu ponovno preuzimanje noradrenalina i serotonina u nervne završetke descendntnih inhibitornih puteva, pojačavajući inhibiciju bola iz moždanog stabla u kičmenu moždinu i smanjujući centralnu senzitivizaciju. Olakšavaju ne samo bol već i funkcionalnost. Amitriptilin se dozira 10–25 mg/dn 1–2 h pre spavanja. Nedeljno se može povećavati za 10 mg/dn do ukupne doze 50–100 mg/dn. Kontraindikovan je kod glaukoma i kardiovaskularnih bolesti.

*Inhibitori preuzimanja noradrenalina i serotonina* (SNRI) (jak dokaz efikasnosti), najčešće korišćen *venlafaksin*, inhibišu ponovno preuzimanje noradrenalina i serotonina u nervne završetke nišodnih inhibitornih puteva za bol. Pozitivan efekat ispoljavaju kako na bol tako i na san, zamor i raspoloženje. Primena venlafaksina započinje sa 37,5 mg i doza se nedeljno povećava za 37,5 mg/dn do ukupne dnevne doze 150–225 mg, podeljene na dva dela.

*Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina* (SSRI) (umeren dokaz efikasnosti). Najčešće kori-

šćen *fluoksetin* selektivno inhibiše ponovno preuzimanje serotonina u nervne završetke nishodnih inhibitornih puteva za bol. Analgetički efekat je slabiji u odnosu na gorepomenute antidepresive (SNRI > SSRI < TCA), dok je efekat na raspoloženje velik. Fluoksetin se ordinira 1–2x20 mg/dn do maksimalne doze 80 mg/dn. SSRI nemaju kardiotoksični, antiholinergički, ni sedativni neželjeni efekat. Ordini- raju se kao monoterapija ili u kombinaciji sa TCA.

*Antikonvulzivi – gabapentin i pregabalin* ( $\alpha_2\delta$  li- gandi) (jak dokaz efikasnosti). Vežuju se za  $\alpha_2\delta$  podje- dinice presinaptičkih neuronalnih  $Ca^{++}$  kanala spinalno i supraspinalno, sprečavajući intracelularni ulazak  $Ca^{++}$  i oslobađanje ekscitatorne amino-kiseline glutamata iz presinaptičkih nervnih završetaka. Inhibicija glutama- tergičkog sistema podrazumeva dalje inhibiciju ekscitacije postsinaptičke neuronalne membrane i NMDA receptora, što doprinosi smanjenju centralne senzitivizacije. Gabapentin se ordinira 300 mg/dn, sa nedeljnim povećanjem doze za 300 mg/dn do maksimalne doze 1200–2400 mg/dn (veća doza uveće). Pregabalin se ordinira 2x75 mg, uz nedeljno povećavanje doze za 75–150 mg/dn. Maksimalna doza je 450 mg/dn (veća doza uveće) [24,25]. Ovi medikamenti ispoljavaju pozitivne efekte, ne samo na bol već i na prateće simptome: san i zamor. Ordini- raju se kao monoterapija ili u kombinaciji sa antidepresivima.

*Konvencionalni analgetici, Paracetamol i nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)* (slab dokaz efikasnosti), ne preporučuju se, osim kod komorbidi- teta sa bolom inflamatornog porekla. *Tramadol* (ume- ren dokaz efikasnosti) 50–100 mg/6h ordinira se samo u fazi egzacerbacije. *Jaki opioidi* (slab dokaz efikasnosti) ne preporučuju se. Nema dokaza o efika- snosti primene benzodijazepinskih ili nebenzodijaze- pinskih sedativa. *Kortikosteroidi* (nema dokaza o efi- kasnosti) ne preporučuju se, osim kod komorbiditeta. *Tender point injekcije* (nema dokaza o efikasnosti) ne preporučuju se.

### Nefarmakološko lečenje

Prema preporukama (EULAR-2007) [22], nefar- makološki tretman je integralni deo terapijskog pri- stupa i smatra se korisnim, jer poboljšava fizičko, psihičko i kognitivno funkcionisanje. Preporučuju se

aerobne fizičke vežbe (brzi hod, ples, vožnja bici- kla), vežbe jačanja snage mišića, hidroterapija, ko- gnitivno-bihevioralna terapija (CBT) (umeren dokaz efikasnosti), dok se masaža, vežbe istezanja, elek- troterapija, ultrazvuk, smatraju slabo efikasnim ili neefikasnim [26]. Edukacija medicinskih stručnjaka i pacijenata deo je kompleksnog pristupa problemu FM i od bitne je važnosti za terapijski ishod.

### Zaključak

Fibromijalgija je prevalentna bolest nejasne etiolo- gije sa bolom kao predominantnim simptomom. Po- dizanje nivoa opšte svesnosti o prevalenciji fibromi- jalgije ima za cilj da se unaprede dijagnostička proce- na i tretman i poboljša kvalitet života ovih pacijenata.

Klinička istraživanja ukazuju na to da su prome- njen proces obrade bola i centralna senzitivizacija vo- deći u patogenezi fibromijalgije. Značajnu ulogu ima- ju brojni neuroendokrini, neurotransmiterski i neuro- senzorni poremećaji kod genetski predisponiranih osoba, a različiti stresori mogu biti trigeri.

Za dijagnozu fibromijalgije, primarni i suštinski simptom je hroničan, spontan raširen bol, a pri fizi- kalnom pregledu, lokalizuju se tender tačke u 9 sime- tričnih (bilateralnih) mesta (osetljivost u najmanje 11 od 18 tender tačaka na digitalnu palpaciju pritiskom od oko 4 kg/cm<sup>2</sup>). Sekundarni prateći nespecifični simptomi su: hronični zamor, poremećaji sna, jutarnja ukočenost, afektivni i kognitivni poremećaji. Komor- biditeti i bolovi zbog komorbidnog stanja (iritabilno crevo, migrena, depresija) nisu retki kod osoba sa fi- bromijalgijom.

Kao multisisptomska bolest, fibromijalgija zahte- va nefarmakološki i farmakološki tretman, koji je in- dividualizovan prema jačini bola, pratećim sekundar- nim simptomima i funkcionisanju. Farmakoterapijski pristup podrazumeva upotrebu malih početnih doza, koje se postepeno povećavaju (triciklični antidepresi- vi, drugi inhibitori preuzimanja noradrenalina i sero- tonina, antikonvulzivi), uz regularni monitoring i praćenje. Nefarmakološki pristup obuhvata fizikalnu terapiju: aerobne fizičke vežbe, vežbe mišićne snage i kognitivno-bihevioralnu terapiju, podršku okoline i aktivnu ulogu edukovanog pacijenta.

### Literatura

1. Wolfe F, et al. Criteria for the classification of fibromyalgia: report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-72.
2. Wijnhoven HA, de Vet HC, Picavet HS. Prevalence of mus- kuloskeletal disorders is systematically higher in women than in men. *Clin J Pain* 2006;22:717-24.
3. Perrot S, Dickenson AH, Bennett RM. Fibromyalgia: har- monizing science with clinical practice considerations. *Pain Pract* 2008;8:177-89.
4. Serdar E. Chronic pain-a disease without a name (editori- al). *Med Pregl* 2007;60(9-10):417-9.
5. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical pre- sentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol Suppl* 2005;75:6-21.
6. Buskila D, Sarzi-Puttini P, Albin JN. The genetics of fi- bromyalgia syndrome. *Pharmacogenomics* 2007;8:67-74.
7. Martinez-Lavin M. Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress response system and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2007;9:216-25.
8. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Diana A, Doria A, Furlan R. In- creased neural sympathetic activation in fibromyalgia syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1069:109-17.

9. Coaccioli S, Varrassi G, Sabatini C, Marinangeli F, Giuliani M, Puxeddu A. Fibromyalgia: nosography and therapeutic perspectives. *Pain Pract* 2008;8(3):190-201.
10. Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P, et al. Neurophysiological evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2003;48:1420-9.
11. Bennett RM. The science of fibromyalgia: understanding chronic pain and fibromyalgia: a review of recent discoveries. Salem, Oregon: Health Sciences University; 2008.
12. Katz RS, Wolfe F, Michaud K. Fibromyalgia diagnosis: a comparison of clinical, survey, and American College of Rheumatology criteria. *Arthritis Rheum* 2006;54:169-79.
13. Melzack R. The short-form McGill pain questionnaire. *Pain* 1987;30:191-7.
14. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002;46:1333-43.
15. Dittner AJ, Wessely SC, Brown RG. The assessment of fatigue: a practical guide for clinicians and researchers. *J Psychosom Res* 2004;56(2):157-70.
16. Moldofsky H. The significance, assessment and management of nonrestorative sleep in fibromyalgia syndrome. *CNS Spectr* 2008;13(3 Suppl 5):22-6.
17. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-71.
18. Bennett R. The fibromyalgia impact questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(Suppl 39):S154-62.
19. Wolfe F, Rasker JJ. The symptom intensity scale, fibromyalgia, and the meaning of fibromyalgia-like symptoms. *J Rheumatol* 2006;33:2291-9.
20. Hurst H, Bolton J. Assessing the clinical significance of change scores recorded on subjective outcome measures. *J Manipulative Physiol Ther* 2004;27:26-35.
21. Häuser W, Bernardy K, Arnold B, et al. Efficacy of multicomponent treatment in fibromyalgia syndrome: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arthritis Rheum* 2009;61:216-24.
22. Carville SF, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008;67:536-41.
23. McPherson ML, Lofton JC. Fibromyalgia: an update for pharmacists. *Pharm Today* 2010;16(1):48-59.
24. Clauw DJ. Pharmacotherapy for patients with fibromyalgia. *J Clin Psychiatry* 2008;69(Suppl 2):25-9.
25. Sarzi-Puttini P, Buskila D, Carrabba M, Doria A, Atzeni F. Treatment strategy in fibromyalgia syndrome: where are we now? *Semin Arthritis Rheum* 2008;37:353-65.
26. Falagas ME, Zarkadoulia E, Rafailidis PI. The therapeutic effect of balneotherapy: evaluation of the evidence from randomized controlled trials. *Int J Clin Pract* 2009;63:1068-84.

### Summary

#### Introduction

*Fibromyalgia (FM) is a chronic pain condition with spontaneous, chronic, widespread musculoskeletal pain and tenderness accompanied by a number of nonspecific symptoms. The low prevalence of FM is considered an underestimation and results from insufficient knowledge about FM. In order to increase the general awareness of the unique nature of pain in fibromyalgia and the right of patients to receive specific attention, EFIC (European Federation of the IASP Chapters) launched the European campaign against pain in fibromyalgia.*

#### Pathophysiological mechanisms

*The pathogenesis of fibromyalgia is not yet clear. An altered processing of pain is probably the main contributor to the pathogenesis, arising from a number of neuroendocrine, neurotransmitter and neurosensory disturbances in genetically predisposed patients. According to numerous findings, FM originates in the central nervous system and indicates a state of central sensitization in fibromyalgia. There are many reasons for considering that FM and neuropathic pain share similar mechanisms.*

**Key words:** *Fibromyalgia + physiopathology; Fibromyalgia + diagnosis; Fibromyalgia + drug therapy; Chronic Disease; Pain; Signs and Symptoms; Pain Measurement*

Rad je primljen 10. III 2009.

Prihvaćen za štampu 14. VII 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:7-8:507-511.

#### Diagnostic criteria and fibromyalgia assessment

*The ACR criteria (1990) are currently a "gold standard" applied for FM diagnosing, but a number of scoring systems and scales are valid tools for fibromyalgia assessment, differential diagnosis, treatment evaluation and estimation of patient's quality of life.*

#### Treatment

*According to multiple pathophysiological mechanisms, the treatment involves multidisciplinary and multimodal approach, including a combination of pharmacological and non-pharmacological interventions based on EULAR (European League Against Rheumatism) recommendations from 2007. Pharmacological treatment (antidepressants, anticonvulsants and conventional analgesics) is directed toward the control of pain and other symptoms, but non-pharmacological management (aerobic exercise, strength training and cognitive behavioural therapy) is directed to functional consequences of the symptoms. Although the treatment rarely relieves the symptoms completely, the active role of an educated FM patient and supportive surrounding are secondary necessary to provide beneficial clinical effects on this complex painful condition.*



Kliničko bolnički centar „Bežanijska kosa”, Beograd  
 Klinika za internu medicinu  
 Odeljenje pulmologije<sup>1</sup>  
 Klinički centar Srbije, Beograd  
 Institut za plućne bolesti i tuberkulozu<sup>2</sup>

Pregledni članak  
 Review article  
 UDK 616.24-006.6:616-008.6  
 DOI: 10.2298/MPNS1008512V

## PLUĆNI KARCINOMI SA PARANEOPLASTIČKOM HIPONATRIJEMIJOM I HIPERKALCIJEMIJOM

*LUNG CARCINOMA WITH PARANEOPLASTIC HYPONATREMIA AND HYPERCALCEMIA*

Vera VUKIĆ<sup>1</sup>, Dragana JOVANOVIĆ<sup>2</sup> i Vesna ŠKODRIĆ-TRIFUNOVIĆ<sup>2</sup>

**Sažetak** – Među paraneoplastičkim sindromima karcinoma pluća, posebnu kliničku pažnju privlače metaboličke manifestacije, nastale kao posledica neurosekretorne aktivnosti brojnih peptida i hormona, uglavnom unutar APUD (*Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*) sekrecije. Mikrocelularni karcinom najčešći je uzročnik paraneoplastičkih sindroma. Tumorski ektoپیčno produkovani proteini strukturno su slični, ali biološki manje aktivni od „pravih” hormona, sa klinički odsutnim, ređim ili blažim simptomima hormonskog ekscesa. Maligna hiponatrijemija uglavnom je uzrokovana hipersekrecijom arginin vazopresina u okviru sindroma neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona, ređe i atrijalnog natriuretskog peptida. Klinička slika obuhvata posturalnu hipotenziju, kao i neurološke simptome uzrokovane hipoosmolalitetom plazme. Osim predikcije okultne neoplazme, sindrom može biti i inicijalna manifestacija postterapijske egzacerbacije tumora. Maligna hiperkalcijemija najčešći je paraneoplastički endokrinološki sindrom, dominantno uzrokovan skvamocelularnim karcinomom, u oko 80% tumora bez kostnih metastaza. Sa povišenjem serumske količine oslobađajućeg proteina za paratiroidni hormon i sadejstvom pojedinih citokina, različiti nivoi hiperkalcijemije uzrokuju heterogene kliničke manifestacije: zamor, anoreksiju, artralgijske, poliuriju, polidipsiju, gastrointestinalne tegobe – do konfuzije, letargije, kome i smrti. Prevencijom intravaskularnog voluminoznog preopterećenja, terapija ponekad zahteva i supstituciju kalcitonina, eventualno uz plikamicin i galijum-nitrat.

**Ključne reči:** Karcinomi pluća; Hiponatrijemija + patologija; Hiperkalcemija + patologija; Paraneoplastički sindrom + etiologija; Metabolički fenomeni; APUD ćelije; Znaci i simptomi

### Uvod

U kliničkoj praksi je poznato da su za dostupne modalitete lečenja i ukupnu prognozu karcinoma pluća najvažniji stadijum bolesti u kome je postavljena dijagnoza i performans status. Nekoliko osnovnih problema otežava pravovremenu dijagnozu pulmonalnih neoplazmi: a) nepostojanje markantnih plućnih i/ili vanplućnih simptoma kod oko 10–20% lokalizovanih i potencijalno resektabilnih tumora; b) inicijalno odsustvo neposrednih ili posrednih radiografskih znakova tumora, obično centralno lokalizovanih – u distalnom delu traheje, na glavnoj karini ili početku principalnih bronha, sa direktnim ili indirektnim endoskopskim manifestacijama; c) klinički nedovoljno ispoljeni (ili neprepoznati) brojni paraneoplastički sindromi karcinoma pluća.

Već godinama se izučava obimna neurosekretorna aktivnost plućnih neoplazmi. Mikrocelularni karcinom (SCLC) najčešći je uzročnik paraneoplastičkih sindroma, ali i pojedini nemikrocelularni tumori (NSCLC) svojom sekretornom aktivnošću doprinose raznolikosti paraneoplastičkih manifestacija [1,2]. Među brojnim sekretornim produktima karcinoma pluća navodimo one značajne za metaboličke poremećaje: oslobađajući peptid za paratiroidni hormon (PTH-rP), antidiuretski hormon (ADH), atrijalni natriuretski peptid (ANP), moždani natriuretski peptid (BNP), kalcitonin, proopiomelanokortin (POMC), oslobađajući peptid za kalcitoninski gen (CG-RP). Zbog defekta u sintezi proteina i prohormona ka biološki aktivnim

hormonima, tumorski sekretovane supstancije mogu uzrokovati ređe i blaže manifestacije hormonskog disbalansa ili njihovo kliničko odsustvo. Imunološka detekcija ovih supstancija doprinosi minucioznijoj histopatološkoj dijagnostici morfološki nedovoljno definisanih tumorskih ćelija, razumevanju patogenetskih mehanizama nastanka paraneoplastičkih sindroma, kao i ranijoj detekciji i monitoringu biološkog toka tumora.

Paraneoplastički sindromi su poremećaji asocirani sa pojedinim karcinomima, čiji simptomi nisu direktno uzrokovani tumorskom kompresijom, metastazama, infekcionim ili toksičkim posledicama neoplazme. Sa učestalošću oko 10–30% u populaciji obolelih od kancera i ispoljavanjem ne samo u razvijenim već moguće i u inicijalnim fazama malignoma, ponekad su jedina manifestacija „okultnih” tumora ili njihovih postterapijskih egzacerbacija. Paraneoplastički sindromi obuhvataju široka područja medicine: biohumoralne i metaboličke disbalanse, koštano-zglobni sistem, hematologiju, endokrinologiju, neurologiju i neuropsihijatriju, dermatovenerologiju, gastroenterologiju, nefrologiju, oftalmologiju. Rutinske biohumoralne analize mogu predstavljati prvi korak ka detekciji plućnih neoplazmi, naročito u slučaju normalne radiografije grudnog koša i odsustva tipičnih plućnih i/ili vanplućnih simptoma.

Elektrolitni disbalansi, poput hiponatrijemije i hiperkalcijemije, dragoceni su biohemijski parametri koji mogu doprineti ranijoj detekciji klinički okultnih ili „mimikriranih” karcinoma pluća. Perzisten-

**Skraćenice**

APUD	– <i>Amine Precursor Uptake and Decarboxylation</i>
SCLC	– mikrocelularni karcinom pluća
NSCLC	– nemikrocelularni karcinom pluća
PTH-rP	– oslobađajući protein za paratiroidni hormon
ADH	– antidiuretski hormon
ANP	– atrijalni natriuretski peptid
BNP	– moždani natriuretski peptid
POMC	– proopiomelanokortin
CG-RP	– oslobađajući peptid za kalcitoninski gen
SIADH	– sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona
LDH	– laktat dehidrogenaza
ACTH	– adrenokortikotropin
LEMS	– Lambert-Eatonov mijastenični sindrom
CgA	– hromogranin A
NSE	– neuron specifična enolaza
IL-6	– interleukin-6
TNF- $\alpha$	– tumorski faktor nekroze $\alpha$
s-IL2R	– solubilni receptor interleukina 2
G-CSF	– faktor stimulisanja kolonija granulocita
PTH	– paratiroidni hormon
cAMP	– ciklični adenzin monofosfat

cija njihovih patoloških vrednosti u bolničkom ili potonjem ambulantnom praćenju bolesnika, u klinički nedovoljno ubedljivim slučajevima, može pobuditi sumnju na malignu bolest, nasuprot postterapijskoj regresiji ili potpunoj normalizaciji ovih poremećaja kod nemalighnih oboljenja pluća.

**Vrednost serumskog natrijuma**

Među najčešćim elektrolitnim disbalansima paraneoplastičkog porekla snižena je vrednost serumskog natrijuma. Obično nije znatnije izražena, ni molarom vrednošću niti kliničkim manifestacijama. Mogući uzroci ovog poremećaja jesu hipersekrecija ADH u okviru sindroma njegove neadekvatne sekrecije (SIADH), ređe prekomerno lučenje ANP. Ekscesivna sekrecija ADH češće je supklinička nego razvijene kliničke manifestacije SIADH, što potvrđuje i studija Alamoudi i saradnika iz 2010. godine [3]. Među endokrinološko-metaboličkim paraneoplastičkim sindromima, SIADH je jedan od najčešćih, uglavnom asociran sa SCLC, premda Alamoudi i saradnici nalaze hiponatrijemiju dominantno kod adenokarcinoma [3]. U grupi nemikrocelularnih tumora, SIADH se u literaturi najčešće opisuje kod skvamocelularnog karcinoma, a potom i adenokarcinoma. Hiponatrijemija, najčešće asimptomatska, postoji kod oko 15% bolesnika u vreme dijagnostikovanja mikrocelularnog i kod manje od 1% bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom i može imati nemali prognostički značaj, uz ostale prognostički bitne biohemijske parametre (laktat dehidrogenaza – LDH, serumski albumini, hemoglobin, leukociti, alkalna fosfataza) [4].

U tumorskim ćelijama SCLC funkcionišu normalni signalni peptidi, odgovorni za hipersekreciju ADH. Poput hipotalamo-pituitarne hiperprodukcije ADH, i paraneoplastička hipersekrecija ovog hormona na isti način se odražava na sistem distalnih renalnih tubula

[5]. Ektopično produkovan ADH vezuje se za receptore u bubrežima, uzrokujući retenciju slobodne vode, sa rezultirajućim hipoosmolalitetom plazme i hiperosmolalitetom urina. Nivo serumskog natrijuma, uz euvolemični status, kod malignog SIADH je <130 mmol/l, a osmolalitet urina je >300 mOsm/kg, dok ispitivanja renalne i adrenalne funkcije pokazuju normalne vrednosti. Za razliku od benignih elektrolitnih disbalansa, u SIADH malignog porekla ne postoji nishodna regulacija renina, angiotenzina II i aldosterona.

Poput ADH, i ektopično maligno produkovani ANP inhibira reapsorpciju natrijuma u proksimalnim bubrežnim tubulima i oslobađanje renina i aldosterona. Veza SIADH sa paraneoplastičkom hiponatrijemijom dokazuje se njegovim nestankom nakon korekcije elektrolitnog disbalansa (testom restrikcije vode). Hipersekrecija ADH i ANP nije jedini uzrok hiponatrijemije (i njome često uzrokovane posturalne hipotenzije) kod SCLC, niti je hiponatrijemija obligatna klinička manifestacija paraneoplastičke produkcije ovih peptida i hormona. Kod plućnih karcinoma je moguća i istovremena kombinovana hormonska ektopična hipersekrecija, na primer ADH i adrenokortikotropina (ACTH).

Za pulmološku praksu je od značaja činjenica da se SIADH može biohemijski detektovati (ili klinički manifestovati) kao najraniji simptom SCLC, mesecima pre pojave drugih kliničkih, biohumoralnih ili radiografskih markera. Ovim prediktivnim značajem, SIADH se svrstava u red najranije ispoljenih paraneoplastičkih sindroma – poput onih koštano-zglobnih i primarno neuroloških. Osim posturalne hipotenzije kao najčešće manifestacije, kliničkom slikom mogu dominirati i neurološki simptomi uzrokovani hipoosmolalitetom plazme. Blaga hiponatrijemija (>120 mmol/l) manifestuje se glavoboljom, teškim fokusiranjem pažnje, zamorom, mučninom, povraćanjem, slabošću. Retko izražena teška hiponatrijemija (<120 mmol/l) može uzrokovati konfuziju, letargiju, komu, epileptičke napade i smrt. U literaturi se opisuju i akutne psihotičke epizode (manifestovane agitacijom, agresivnošću, halucinacijama, dezorijentisanošću, memorijskim deficitom), praćene izraženom hiponatrijemijom, ispoljene mesecima pre radioloških i kliničkih manifestacija SCLC [6]. Hiponatrijemija u okviru SIADH može biti inkorporirana i u patogenezu nekoliko primarno neuroloških paraneoplastičkih sindroma, poput polineuropatija, miopatija, autonomnih neuropatija u okviru Lambert-Eatonovog mijasteničnog sindroma (LEMS), akutnog Guillain-Barreovog poliradikuloneuritisa [7]. Kao paraneoplastička pojava, može biti udružena i sa drugim elektrolitnim disbalansima, poput hipokalijemije, hipohloremije, hipofosfatemije i hipomagnezijemije [8].

U pulmološko-onkološkoj praksi je poznato da kombinacija nekih farmakoloških agenasa, poput paroksetina (antidepresiv) sa cisplatinom, može stimulirati hipotalamo-pituitarnu sekreciju ADH ili potencirati njene kliničke efekte [9]. Elektrolitni disbalans bez potvrde SIADH kod cisplatinke terapije može biti uzrokovan i nefropatijom gubitka soli [10]. Uspešan inicijalni hemoterapijski tretman SCLC, kao i po-

stoperativni period resektabilnih NSCLC (prvenstveno skvamocelularnih), uglavnom rezultiraju normalizacijom serumskog nivoa natrijuma [11]. Pravovremena restrikcija unosa vode, uz oralnu ili parenteralnu nadoknadu natrijuma može stabilizovati sve kliničke manifestacije hiponatrijemije. U težim slučajevima potreban je tretman hipertoničnim rastvorom natrijum-hlorida (3–5% NaCl), zajedno sa diureticima Henleove petlje. U refraktarnim stanjima pokušava se terapija demethyl hlorotetraciklinom. U situacijama kada je SIADH uzrokovan tumorskom sekrecijom vazopresina, indikovano je mozavaptan-hidrohlorid [12]. Poput mnogih drugih paraneoplastičkih sindroma, i elektrolitni disbalans može pratiti eventualni recidiv maligne bolesti.

### Vrednost serumskog kalcijuma

Primarni uzrok paraneoplastičke hiperkalcijemije (kod odsustva kostnih metastaza tumora) jeste hipersekrecija oslobađajućeg peptida za PTH-rP. Posle karcinoma dojke, najčešći uzročnik ovog metaboličkog poremećaja jeste karcinom pluća. Za razliku od većine drugih paraneoplastičkih sindroma pulmonalnih neoplazmi, udruženih uglavnom sa mikrocelularnim tumorima, najčešći histološki tip malignoma pluća koji uzrokuje hiperkalcijemiju jeste skvamocelularni karcinom, mada pojedine ćelijske linije SCLC i bronhioalveolarnog karcinoma takođe ekspresuju PTH-rP kao autokrini regulatorni faktor. Hiperkalcijemija se detektuje u nekoj od faza bolesti kod oko 10–20% obolelih od karcinoma pluća. Osim PTH-rP, hiperkalcijemija može biti uzrokovana i tumorski produkovanim kalcitriolom [12].

Imunološki je dokazana prisutnost ekstracelularnih kalcijum-senzitivnih receptora koji regulišu sekreciju PTH-rP, kako na zdravim tako i na maligno alterisanim epitelnim ćelijama. Oslobađajući peptid za paratireoidni hormon učestvuje, kao potencijalni autokrini faktor rasta, u homeostazi bronhijalnih ćelija, njihovoj malignoj alteraciji, razvoju, angiogenezi i invazivnosti [13,14]. Ćelije koje ekspresuju PTH-rP pokazuju koekspresiju i pojedinih drugih neuroendokrinih produkata, na primer hromogranina A (CgA) i neuron-specifične enolaze (NSE), što delom objašnjava moguću asociiranost hiperkalcijemije sa drugim paraneoplastičkim simptomima, poput perifernih i autonomnih neuropatija. U oko 80% karcinoma pluća (bez kostnih metastaza), hiperkalcijemija je uzrokovana povišenjem serumskog PTH-rP, uz sadejstvo pojedinih citokina, na primer proinflamatornog interleukina 6 (IL-6) i tumorskog faktora nekroze- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), kao i solubilnog receptora interleukina 2 (s-IL2R). U pojedinim ćelijskim linijama plućnih neoplazmi dokazana je simultana klonalna produkcija PTH-rP i faktora stimulisanja kolonija granulocita (G-CSF), odgovorna za udruženu kliničku pojavu hiperkalcijemije i leukocitoze [2].

Tumorske ćelije mogu jasno pokazivati citoplazmatsku imunoreaktivnost prema anti-G-CSF i anti-PTH-rP antitelima [15]. Ektopična produkcija „autentičnog“ paratireoidnog hormona (PTH) veoma je retka kod karcinoma pluća. Potvrda etiopatogenetske uloge PTH-rP u nastanku maligne hiperkalcijemije isključuje ekscesivnu primarnu aktivnost drugih kalcitropnih hormona. Vezujući se za PTH receptore u kostima i bubrezima, PTH-rP uzrokuje pojačanu resorpciju kosti i njeno smanjenje formiranja. Dalji patofiziološki sled obuhvata povećanu renalnu tubularnu reapsorpciju kalcijuma, pojačanu fosfaturiju i povišenje urinarnog nivoa cikličnog adenozin-monofosfata (cAMP), što rezultira blažom ili težom hiperkalcijemijom.

Većina malignoma koji ekspresuju PTH-rP, insuficijentno realizuju njegovu sekreciju u koncentraciji nedovoljnoj za promenu metabolizma kalcijuma. Različiti stepeni hiperkalcijemije uzrokuju heterogene kliničke manifestacije – u blažem obliku ( $\geq 2,6$  mmol/l) javljaju se malaksalost, zamor, anoreksija, bolovi u kostima, poliurija, polidipsija, konstipacija, opstipacija, nauzeja, povraćanje. Izražena hiperkalcijemija ( $>3,5$  mmol/l) može uzrokovati konfuziju, letargiju, komu, a u najtežim slučajevima i smrt.

Poput mnogih drugih paraneoplastičkih sindroma uzrokovanih potencijalno resektabilnim karcinomima pluća, uspešna tumorska resekcija NSCLC rezultira i smanjenjem sekrecije PTH-rP i udruženih proinflatornih citokina. Terapija blage do umerene hiperkalcijemije ima za cilj prevenciju intravaskularnog voluminoznog preopterećenja, te se ordinira furosemid, uz infuzije fiziološkog rastvora i bisfosfonata. Teška hiperkalcijemija, praćena znatnom alteracijom mentalnog statusa, indikuje i supstituciju kalcitonina, što unutar 24 sata obično smanjuje nivo serumskog kalcijuma. U refraktarnim slučajevima mogu se dodati plikamicin i galijum-nitrat [15,16].

SVAKA hiperkalcijemija neobjašnjene etiologije imperativ je za minuciozno traganje u pravcu okultnog malignoma (najčešće dojke ili pluća), prevashodno skvamocelularnog histološkog tipa.

### Zaključak

Paraneoplastička hiponatrijemija i hiperkalcijemija, kao odraz neurosekretorne aktivnosti pojedinih histoloških tipova karcinoma pluća, klinički mogu biti značajne, kako u ranoj detekciji tumora tako i u praćenju njegovog biološkog toka, ponekad i u predikciji postterapijskog tumorskog recidiva. Radi izbegavanja „kancerofobije“ kod klinički uočene hiponatrijemije, navodimo da se ona može manifestovati i kod povišenih serumskih vrednosti glukoze, triglicerida, proteina, kao i kod pojedinih plućnih infekcija, uključujući i milijarnu tuberkulozu. Praćenje vrednosti metaboličkih disbalanasa i multidisciplinarni pristup njihovoj etiologiji mogu doprineti razjašnjavanju i nemalinih i malignih uzroka njihove ekspresije.

### Literatura

- Schneider J. Tumor markers in detection of lung cancer. *Adv Clin Chem* 2006;42:1-41.
- Kato H, Kageshita T, Miyatake H, et al. Case report No 142: large cell lung cancer accompanied by remarkable leukocytosis and hypercalcemia. *Clin Calcium* 2004;14(6):142-6.
- Alamoudi OS. Lung cancer at a University Hospital in Saudi Arabia: a four-year prospective study of clinical, pathological, radiological, bronchoscopic and biochemical parameters. *Ann Thorac Med* 2010;5(1):30-6.
- Hansen O, Sorensen P, Hansen KH. The occurrence of hyponatremia in SCLC and the influence on prognosis: a retrospective study of 453 patients treated in a single institution in a 10-year period. *Lung Cancer* 2010;68(1):111-4.
- Griva M, Kubanek J. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in non-differentiated small cell lung cancer. *Vnitr Lek* 2002;48(10):993-5.
- Zaluska M, Janota B, Papierska L. Personality and behavioural disturbances, with delusional-hallucinatory and delirium episodes in the course of hyponatremia due to paraneoplastic inappropriate vasopressin secretion (SIADH). *Psychiatr Pol* 2006;40(6):1149-60.
- Zivaljević M, Popović S, Vujkov T. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a rare manifestation of paraneoplastic syndrome in ovarian cancer: case report. *Med Pregl* 2005;58(9-10):495-7.
- Palgan K, Przybyszewski M, Bartuzi Z. Severe hyponatremia in patient with tumor of mediastinum. *Pol Merkur Lekarski* 2008;25(146):153-4.
- Saegusa T, Koizumi T, Komatsu Y, et al. A case of hyponatremia associated with combination therapy of systemic chemotherapy and paroxetine. *Gan To Kagaku Ryoho* 2006;33(13):2053-6.
- Iyer A, Krasnow S, Dufour D, Arcenas A. Sodium-wasting nephropathy caused by cisplatin in a patient with small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2003;5(3):187-9.
- Karthik S, Roop R, Mediratta N. Adenocarcinoma of lung presenting with dysgeusia. *Thorax* 2004;59:84.
- Shibata H. Treatment for the electrolytic disorders in cancer patients. *Gan To Kagaku Ryoho* 2008;35(13):2330-3.
- Hastings RH. Parathyroid hormone-related protein and lung biology. *Respir Physiol Neurobiol* 2004;142(2-3):95-113.
- Hastings R, Araiza F, Burton D, et al. Role of parathyroid hormone-related protein in lung cancer cell survival. *Chest* 2004;125:150S.
- Takaoka S, Yamane Y, Nishiki M, et al. Primary pulmonary squamous cell carcinoma associated with elevated IL-6, leukocytosis, hypercalcemia, phagocytosis, reactive lymphadenopathy and glomerular mesangial cell proliferation via the production of PTH-rP and G-CSF. *Intern Med* 2008;47(4):275-9.
- Raue F, Pecherstorfer M. Drug therapy of hypercalcemia due to malignancy. *Recent Results Cancer Res* 1994;137:138.

### Summary

#### Introduction

Among the numerous paraneoplastic syndromes of the lung carcinoma, metabolic manifestations are of the particular clinical relevance. They are the consequence of the prominent neurosecretory activity of certain peptides and hormones, mostly within amine precursor uptake and decarboxylation (APUD) secretion. Small cell lung carcinoma is the most common cause of paraneoplastic syndromes. Ectopically produced proteins by the tumor are structurally similar but biologically less active than the "true" hormones, which may be clinically manifested by absent, less frequent or milder symptoms of the hormonal imbalance.

#### Malignant hyponatremia

Malignant hyponatremia may be caused by arginine-vasopressin imbalance within the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH), or by hypersecretion of the atrial natriuretic peptide (ANP). Beside the postural hypotension, clinical picture is characterized by neurological symptoms caused by plasma hypo-osmolality, resulting in detection of the occult

pulmonary neoplasm as well as post-therapeutic exacerbation of the small cell carcinoma.

#### Malignant hypercalcemia

Malignant hypercalcemia is the most common paraneoplastic endocrine syndrome. In about 80% of the lung carcinomas without bone metastases it is caused by an increase of the parathyroid hormone-releasing protein (PTH-rP) in interaction with certain cytokines, products of the autochthonous neuroendocrine tumor secretion, predominantly in the squamous cell carcinoma. The cells expressing PTH-rP show coexpression of some neuroendocrine products.

#### Conclusion

Different degrees of hypercalcemia cause heterogenous manifestations – from fatigue, anorexia, bone pains through polyuria, polydipsia, gastrointestinal complaints all the way to confusion, lethargy, coma and death. In addition to prevention of the intravascular volume overload, the treatment occasionally necessitates substitution of calcitonin possibly with plicamycin and gallium nitrate.

**Key words:** Lung Neoplasms; Hyponatremia + pathology; Hypercalcemia + pathology; Paraneoplastic Syndromes + etiology; Metabolic Phenomena; APUD Cells; Signs and Symptoms

Rad je primljen 19. II 2008.

Prihvaćen za štampu 17. III 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:7-8:512-515.

Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad  
Dečja klinika  
Služba za plućne bolesti

Pregledni članak  
Review article  
UDK 616.248-036.22-053.2  
DOI: 10.2298/MPNS1008516L

## ASTMA U DEČJEM UZRASTU I FAKTORI RIZIKA

### CHILDHOOD ASTHMA AND RISK FACTORS

Radmila LJUŠTINA-PRIBIĆ, Slobodanka PETROVIĆ i Jelena TOMIĆ

**Sažetak** – Članak daje osvrt na značaj epidemioloških istraživanja u procesu razumevanja dečje astme. Jedan od ciljeva epidemioloških studija je da se kvantifikuje pojava bolesti na određenoj teritoriji, a potom proceni učestalost i distribucija bolesti u populaciji. Takođe, pomoću epidemioloških ispitivanja proverava se hipoteza o verovatnim uzrocima bolesti putem utvrđivanja karakteristika određene populacije, kao i utvrđivanjima mogućeg uticaja različitih faktora spoljašnje sredine. Mada postoje postoje izvesna ograničenja u ovim istraživanjima, podaci dobijeni na osnovu epidemioloških ispitivanja tokom poslednjih decenija daju dragocene rezultate koji potvrđuju porast incidencije astme, kao i razlike u prevalenciji u određenim populacijama. Cilj studije je bio da se otkriju faktori rizika za nastanak bolesti. Oni su brojni i variraju od uticaja imunizacije na incidenciju bolesti do uticaja aerozagađenja i brojnih drugih. Posebno je značajna i higijenska hipoteza koja je uticala na formiranje epidemioloških studija. Na ispoljavanje astme i težinu bolesti utiču brojni činioci, a njihova interreakcija verovatno objašnjava heterogenost prirode bolesti.

**Ključne reči:** Astma + epidemiologija; Dete; Faktori rizika; Epidemiologija; Prevalenca; Incidenca

#### Uvod

Epidemiološka ispitivanja od velikog značaja su za razumevanje prirode astme i dijagnostičko-terapijske stavove. Studije imaju za cilj dobijanje podataka o distribuciji bolesti u populacionim grupama, traganje za osnovnim uzrokom i ispitivanje efekta primene metoda prevencije i kontrole bolesti.

Velik problem u izučavanju astme sa epidemiološkog stanovišta jeste nedostatak standarda za definiciju bolesti [1,2]. U epidemiološkim studijama korišćene su brojne različite definicije bolesti.

Za postavljanje dijagnoze bolesti važni su podaci dobijeni od roditelja, testovi za dokazivanje bronhalne hiperreaktivnosti i dokazivanja atopije na osnovu kožnih testova. Danas se koriste standardizovane ankete za decu i odrasle, koje ne moraju uvek da budu objektivne zbog različitog nivoa obrazovanja, primene različitih termina tokom uzimanja podataka o bolesti i drugog. Video-anketa korišćena u Internacionalnoj studiji o alergiji i astmi u dečjem uzrastu (ISAAC), pomogla je da se ovaj problem svede na minimum [3]. Definicija astme zasnovana na dijagnozi koja je postavljena u bolničkim uslovima, na osnovu brojnih testova, posebno je vredna jer je postavljena od lekara specijaliste. Dokazivanje i kvantifikacija bronhalne hiperreaktivnosti (BHR) u dijagnostici i određivanju stepena težine astme izvodi se pomoću testova plućne funkcije [4]. Teškoće pri izvođenju testova javljaju se kod dece mlađe od pet godina zbog tehničkih ograničenja i/ili neadekvatne saradnje sa pacijentom. BHR je stanje koje varira u vremenu, te može biti ispoljena i u odsustvu simptoma. Dokazana BHR ne znači uvek da dete ima astmu, tako da ona nije objektivni zlatni standard za dijagnozu astme u epidemiološkim studijama.

Astma, alergijski rinitis i atopijski dermatitis atopijske su bolesti koje imaju mnoge zajedničke karakteri-

stike. Ove bolesti karakterišu povišene vrednosti ukupnog serumskog IgE, specifičnih IgE antitela na ubikvitarne alergene i učešće brojnih ćelija u inflamaciji (kao što su eozinofili, mastociti, T-limfociti). Ovi pokazatelji postojanja i stepena atopijske senzibilizacije lako se mogu odrediti na osnovu merenja i zato su često uključeni u epidemiološke studije o astmi [5].

#### Prevalencija

Prevalencija dečje astme razlikuje se u zavisnosti od populacije i uzrasne grupe. Širok spektar genetskih i geografskih razlika između zemalja i populacija omogućava bolju analizu uzroka bolesti. Uzroci bolesti se mogu proučavati samo kada su razlike između načina života i geografskih uslova velike, kao što je to slučaj sa zemljama Zapadne i Istočne Evrope. Astma je češća u zapadnim zemljama, koje imaju viši stepen industrijalizacije, nego u zemljama u razvoju, čija većinska populacija živi na selu. Istraživanja ISAAC (Internacionalni institut za astmu i alergiju kod dece) sa kraja devedesetih godina prošlog veka pokazala su da se dečja astma raširila u svetu i da se prevalencija kreće 0–30% u različitim populacijama. Najveća je u Australiji, Novom Zelandu i Engleskoj, a najniža u istočnoevropskim i mediteranskim zemljama. Prevalencija astme u našoj zemlji kreće se oko 10%. Utvrđeno je da pojedini regioni sa manjim brojem slučajeva astme imaju i manje drugih alergijskih bolesti. Sa druge strane, zemlje koje su imale visoku prevalenciju učestalosti rinitisa i ekcema ne moraju da imaju i visoku prevalenciju astme, što pokazuje da postoje razlike u etiologiji i faktorima rizika za ove bolesti prilikom definisanja i prepoznavanja oboljenja [3].

Istraživanja migracije mogu doprineti u utvrđivanju značaja genetskih faktora u odnosu na geograf-

**Skraćenice**

BHR	– bronhijalna hiperreaktivnost
ISAAC	– Internacionalna studija o alergiji i astmi u dečjem uzrastu
Mg	– magnezijum
RSV	– sincicijalni virus

ske faktore koji utiču na astmu i atopiju kod dece. Iako je interakcija ovih dvaju faktora veoma kompleksna, teško je predvideti efekte koje migracija može da ima na razvoj ovih oboljenja [6].

Epidemiološke studije koje su izučavale uticaj urbanizacije na prevalenciju dečje astme uočile su da je bila manja prevalencija astme u ruralnim nego u urbanim delovima, ali dokazi nisu potpuni. Ispitivanja koja su vršena u ruralnim i urbanim delovima Afrike krajem osamdesetih i početkom devedesetih pokazuje da BHR nije postojala u ruralnim oblastima. U razvijenijim zemljama, kao što su Južnoafrička Republika i Zimbabve, BHR dostiže stopu od 3,2% i 5,9% [7]. Istraživanja koja su sprovedena u Švajcarskoj, Austriji i južnoj Nemačkoj pokazuju da je manja osetljivost i podložnost atopijskim bolestima u ruralnim oblastima uslovljena postojanjem zaštitnih faktora u farmerskom okruženju, a ne odsustvom urbanih faktora rizika [8–10].

Povećanje prevalencije dečje astme pratio je i porast hospitalizacija. Prilikom tumačenja podataka o broju hospitalizacija po dijagnozi, moraju se uzeti u obzir i dodatni faktori. U mnogim zemljama zapaženo je da je broj hospitalizacija rastao brže od broja dece koji imaju astmu. Ovo se može objasniti sličnostima ispoljavanja astme i bronhitisa, greškama u dijagnostičkom postupku, neadekvatnim ambulantnim tretmanom, nejednakim kriterijumima u postavljanju dijagnoze astme od lekara i drugim. Manjak urgentnih službi može biti jedan od razloga češćeg javljanja u bolnicu. Nema dokaza da je došlo do promene u težini bolesti. Istraživanja sprovedena u Australiji i Americi uočila su znatan pomak u razlikovanju dijagnoza bronhitisa i astme u poslednjih 17 godina, što je posledica usvojene internacionalne klasifikacije bolesti [11]. Dobro organizovana primarna zdravstvena zaštita, rad u savetovalištim i centrima za edukaciju dece i roditelja astmatičara, dobra informisanost o kontroli bolesti i pravilna tehnika uzimanja lekova utiču na tok i težinu bolesti.

Astma retko uzrokuje smrt kod dece, pa je stopa smrtnosti u drugoj polovini XX veka prilično niska. Ipak, šezdesetih godina i krajem sedamdesetih godina prošlog veka, referisan je velik broj smrtnih ishoda kod dece i adolescenata astmatičara. Pretpostavlja se da je uzrok smrti u oba perioda bila preterana upotreba bronhodilatora, ali dokazi za ovakvo mišljenje nisu potpuni [12]. Stopa smrtnosti varira od zemlje do zemlje. Povećani broj smrtnih slučajeva kod dece u sedamdesetim i osamdesetim godinama prošlog veka javlja se u Velikoj Britaniji, Australiji i Nemačkoj [12,13]. U Americi se stopa smrtnosti skoro udvostručila u periodu od 1978–1987. godine, a kod Amerikanaca azijskog i afričkog porekla registrovana je triput češća smrtnost od astme [14]. U istom periodu nije bilo promene u stopi smrtnosti u

zemljama kao što su Japan, Švajcarska i Francuska [12]. U Americi se javlja dalji porast smrtnosti sve do 1994. godine. Porast mortaliteta registrovan je uprkos sve većoj prodaji i upotrebi antiinflamatornih lekova [15]. Podaci o smrtnosti od astme u zemljama u razvoju su nepotpuni.

**Faktori rizika**

Zadatak epidemioloških studija je da otkriju faktore rizika u nastanku dečje astme. Neki faktori rizika utiču na prognozu bolesti i na stepen težine astme. U faktore rizika spadaju karakteristike domaćina: genetska predispozicija, hipersenzitivnost disajnih puteva, pol, rasa. Faktori spoljašnje sredine koji utiču na razvoj dečje astme ne moraju biti identični faktorima koji dovode do egzacerbacije bolesti.

Postoje dokazi o velikom uticaju genetskog faktora u astmi i drugim atopijskim bolestima [16]. Paralelne studije procenjuju da je genetski faktor čak u 75% slučajeva odgovoran za ispoljavanje atopijske astme kod dece predškolskog i školskog uzrasta. Astma ima sve odlike genetske bolesti, a to znači da počinje rano u životu. Što je raniji početak – to je klinička slika teža. U 60% slučajeva atopijski dermatitis počinje u prvoj godini života, a u skoro 80% slučajeva astma se ispoljava do četvrte godine. Kako će se manifestovati alergijska bolest zavisi i od faktora spoljašnje sredine. Odlučujuću ulogu ima nasledna preosetljivost ciljnih tkiva. Poslednjih godina detaljnije je razjašnjena genetska osnova astme, pri čemu je utvrđeno da ima 16 gena koji su značajni za nastanak astme. Najvažniji se nalaze na hromozomima 5, 6, 12 i 11. Gen na šestom hromozomu, koji su 1996. godine otkrili japanski naučnici, odgovoran je za nastanak atopijskog dermatitisa, ali ne i drugih atopijskih bolesti [17].

Poslednjih godina mnogi autori iznose stav da postoji opšta sklonost alergiji, koja će se kod većine dece ispoljiti na pojedinim organima. U prilog ovom stavu govori čest nalaz eozinofilije u digestivnom traktu kod dece koja boluje od astme. U studiji Aberga i Egstroma praćen je prirodni tok atopijskog dermatitisa, alergijskog rinitisa i alergijske astme kod 1.335 dece do navršene 14 godine života. Zaključak ove studije je da deca sa visokim stepenom atopije imaju mnogo manju šansu da im se simptomi izgube u kasnijem životu. Prognoza je nepovoljnija kod dece sa velikim brojem manifestacija i težim oblikom bolesti. Visoki nivoi IgE u serumu i/ili polisenzibilizacija i jako pozitivne kožne probe na veći broj alergena ukazuju na lošu prognozu atopijske bolesti [18].

Bronhalna hiperreaktivnost nasledni je faktor rizika za nastanak astme i u tesnoj je vezi sa nivoom serumskog IgE i inflamacijom disajnih puteva.

Epidemiološke studije su pokazale da se astma češće javlja kod muške dece, što bi moglo biti objašnjeno užim disajnim putevima u dečaka, povećanim tonusom disajnih puteva i verovatno većim nivoom IgE antitela nego kod devojčica. Sa odrastanjem se ove razlike gube i u desetoj godini života oba pola su u istom riziku za razvoj bolesti. Tokom puberteta i u kasnijem životnom dobu astma se češće javlja kod osoba ženskog pola.

Faktori sredine, koji obuhvataju pušenje, izloženost alergenima, virusne i bakterijske infekcije, ishranu, veličinu porodice i socioekonomski status, mogu da utiču na razvoj astme kod predodređenih osoba. Rani kontakt sa spoljašnjim faktorima je najvažniji. Direktni dokaz o značaju izlaganja alergenima može se dobiti iz zapažanja da jednojajčani blizanci mogu imati različite nivoe specifičnog IgE antitela u serumu.

Od stimulacije Th2 ćelija do hiperprodukcije IgE antitela, prolazi oko dve godine. U slučaju nutritivne alergije istraživanja su pokazala da dojena deca dobijaju 0,9–150 mikrograma beta laktoglobulina po litru majčinog mleka [19]. Najveća količina ovog alergena brzo se degradira pomoću digestivnih enzima. Deca hranjena adaptiranom mlečnom formulom ili kravljim mlekom dobijaju znatno veću količinu ovog antigena. Kod inhalatornih alergena, kritična količina alergena zavisi od uslova stanovanja, ali se za većinu alergena kreće oko 100 nanograma do 1 mikrogram.

Duvanski dim je jedan od glavnih uzroka aerozagađenja u zatvorenom prostoru. Saopštene su brojne epidemiološke studije o uticaju izlaganja duvanskom dimu na početak, prevalenciju i težinu astme i drugih bolesti koje su praćene vizingom u dečjem uzrastu. Pušenje roditelja, posebno majke, dovodi kod fetusa do intrauterinog zaostajanja u rastu, povećava perinatalni mortalitet, sklonost ka spontanom pobačaju i prevremenom rađanju i dovodi do poremećaja razvoja pluća [20]. Kod mladog odojčeta, pušenje roditelja, posebno majke, može biti uzrok sindroma iznenadne smrti, povećane sklonosti ka infekcijama donjih disajnih puteva (bronhitis, pneumonija i uzročnik poremećaja plućne funkcije). Uticaj pušenja majke i njeno povezanost sa pojavom ranog tranzitornog i perzistentnog vizinga odojčeta data je u rezultatima longitudinalne Tucson Cohort studije [21].

Povećanje prevalencije dečje astme poslednjih 30 godina u industrijalizovanim zemljama korelira sa bitnom promenom u načinu ishrane, to jest manjim korišćenjem ribe, svežeg voća i povrća, a povećanim unosom gotovih industrijskih proizvoda. Stoga je postavljena hipoteza da izmena u načinu ishrane može biti doprinoseći faktor za razvoj atopijskih bolesti.

U mnogim razvijenim zemljama sve je manji broj žena koje doje, a prirodna ishrana je zamenjena mlečnim formulama. U nekim studijama koje su se bavile značajem prirodne ishrane dokazano je da majčino mleko ima protektivni efekat na ispoljavanje ekcema, alergije na hranu i vizinga tokom prve tri godine života. Prospektivna studija iz Australije, istražujući povezanost ishrane odojčeta i astme, pokazala je zaštitni efekat dojenja kod dece od 3. do 6. godine života [22]. Tucson studija pokazuje da se efekat prirodne ishrane razlikuje u zavisnosti od toga da li je dete u visokom ili niskom stepenu rizika za razvoj astme. Kod dece čije majke nisu bile astmatičari dojenje je bilo povezano sa niskom prevalencijom ponavljajnog vizinga tokom prve dve godine života (tranzitorni vizing) i nije se moglo povezati sa vizingom koji se javljao nakon 6. godine života (kasni, perzistentni vizing) [23]. Činjenica bazirana

na savremenim saznanjima ukazuje na to da se ne može sa sigurnošću predvideti da li će dete na prirodnoj ishrani razviti astmu ili neku drugu atopijsku bolest. Majka može svojim mlekom preneti jake alergene, kao što su alergeni jaja ili ribe, ukoliko u ishrani koristi ove namirnice u toku prva tri meseca dojenja. Rana upotreba kravljeg mleka u ishrani odojčeta povećava rizik od senzibilizacije, tako da se preporučuje dojenje bar 6 do 8 meseci ili upotreba hidrolizovanih formula kod dece sa rizikom od atopije i kod prevremeno rođene dece.

Kod odraslih osoba nizak unos magnezijuma (Mg) povezuje se sa poremećajem funkcije pluća, pojavom hiperreaktivnosti disajnih puteva i pojavom vizinga. Međutim, podaci o efektu Mg u detinjstvu su oskudni. Studija iz Saudijske Arabije navodi da nizak nivo Mg, zajedno sa niskim unosom mleka, povrća i vlakana može biti povezano sa vizing bolestima kod dece [24].

Tokom poslednjih decenija u fokusu interesovanja su omega-3 polinezasićene masne kiseline, poreklom iz riba i ribljeg ulja, koje pokazuju antiinflamatorne efekte *in vitro*. Povećan unos omega-3 polinezasićenih masnih kiselina preko hrane udružen je sa nižom incidencijom astme, kardiovaskularnih bolesti i dijabetes melitusa tip 1.

Nizak unos antioksidanasa udružen je sa povećanom prevalencijom dečje astme u zapadnim zemljama. Nedovoljan unos vitamina C, A i E i oligoelementa selena ima nepovoljan uticaj na rast pluća fetusa. Studije iz Velike Britanije pokazale su da deca koja unose više svežeg voća imaju manju sklonost ka alergijskoj senzibilizaciji [25].

Gojaznost je postala rastući problem zbog promene u načinu ishrane i smanjene fizičke aktivnosti [26]. Tucson studija pokazuje sedmostruki porast u incidenciji simptoma astme i bronhijalne hiperreaktivnosti kod devojčica koje su postale gojazne u pubertetu [27].

Aerozagađenje, kao etiološki faktor spoljašnje sredine koji znatno utiče na ispoljavanje i karakteristike bolesti, bilo je predmet ispitivanja u brojnim studijama. Epidemiološko praćenje nagoveštava da su zagađivači iz vazduha uzroci simptoma kod osoba koje već boluju od astme. U manje razvijenim zemljama aerozagađenje čine sumpor-dioksid i čestice dima, a u visokorazvijenim zemljama zagađivači vazduha su ozon, azotni oksidul, isparljive materije i duvanski dim. Polutanti, kao što su partikule dizel goriva, ultramale su čestice (<1 mikrona), tako da mogu da prodru duboko u periferne disajne puteve. One čak mogu biti nosači inhalatornih alergena, što olakšava njihovo deponovanje u pluća. Brojne eksperimentalne studije potvrdile su da izlaganje izduvnim gasovima dizel goriva povećava vrednost proinflatornih citokina kod osoba sa ranijom senzibilizacijom. Interesantno je što se na zrna polena adsorbuju čestice prašine i dima, a njihovo sinergističko delovanje izaziva sintezu IgE At [28].

Poznato je da izlaganje visokim dozama ozona može izazvati respiratornu opstrukciju, kašalj i bolove u grudima. Ozon može izazvati neutrofilnu inflamaciju submukoze disajnih puteva i može da po-

veća BHR. Epidemiološki podaci o efektu ozona na dečju astmu su oskudni [29].

Pristupačnost zdravstvenih usluga, ishrana i fizička aktivnost, stambeni uslovi, izloženost alergenima i veličina porodice značajni su faktori za ispoljavanje astme. Smatra se da stambeni uslovi utiču na prevalenciju astme, simptome astme i težinu bolesti.

U zapadnim zemljama je viša prevalencija dečje astme nego u zemljama u razvoju. Rezultati britanske studije pokazuju porast rizika za atopijske bolesti kod dece u porodicama visokog socijalnog statusa u poređenju sa onim iz nižeg statusa. Takođe je nađena niska prevalencija astme u seoskim i siromašnim područjima Afrike [6], što govori u prilog štetnih uticaja spoljašnjih faktora na nastanak astme.

Alergeni zatvorenog prostora, to jest alergeni koje srećemo u kući najčešće su grinje, kućna prašina, gljivice i životinjski alergeni, a od alergena otvorenog prostora najvažniji su poleni. Postoje dokazi koji sugerišu da je stepen izlaganja alergenima riziko faktor za razvoj atopijske senzibilizacije kod dece [30]. Domaći ljubimci su bitan izvor alergena, najčešće mačke i psi kojima je dozvoljeno slobodno kretanje po kući, dvorištu i najbližoj okolini. Alergeni se na sitnim česticama prenose vazduhom, koji ih raznosi daleko od prvobitnog izvora. Alergeni mačjeg porekla mogu se detektovati u većini uzoraka uzetog vazduha, čak i u onim sredinama gde domaćini ne drže mačke. Zbog toga i nije iznenađujuće da deca koja boluju od astme imaju alergiju na mačke i pse, i to u svim okruženjima, pa čak i u školama, jer se pokazalo da deca koja imaju kućne ljubimce prenose dovoljno alergena na svojoj odeći. Nemačka multicentrična studija koja je pratila decu od novorođenačkog perioda do 7. godine utvrdila je tesnu povezanost atopijske senzibilizacije na kućnu prašinu, grinje i alergene mačke u prve tri godine života kod dece sa pozitivnom porodičnom anamnezom o atopiji. Ova ispitivanja su pokazala da su deca sa genetskim rizikom podložnija senzibilizaciji pri izlaganju malim koncentracijama alergena nego deca sa negativnom porodičnom anamnezom [31]. Smatra se da su potrebna dalja ispitivanja o tome da li izloženost spoljašnjim alergenima utiče na pojavu simptoma astme. Ako je stepen izloženosti grinjama u ranom periodu vodeći faktor u pojavi simptoma astme, onda bi trebalo da deca odgajana u visokim predelima ili u pustinjama, gde praktično nema grinja, imaju znatno manju prevalenciju astme i vizinga nego deca koja odrastaju u vlažnoj klimi, gde postoji velika koncentracija grinja. Međutim, rezultati nekoliko studija koje su obuhvatile i visoke predele i pustinje nisu potvrdile ovu hipotezu [32].

Strachan je prvi saopštio da je broj dece u porodici u obrnutoj srazmeri sa prevalencijom dečje atopijske bolesti, to jest smanjen je rizik za nastajanje astme sa povećanjem broja članova porodice [33].

Uloga infekcije u razvoju atopije i astme u detinjstvu ostaje kontroverzna [34]. Ranija shvatanja da ona potencira nastanak senzibilizacije danas osporavaju činjenice da infekcije imaju suprotno delovanje. Aktivizacijom Th1 ćelija koje proizvode proinflamatorne citokine dolazi do suzbijanja funkcije Th2 ćelija i sinteze IgE anti-

tela. Time se objašnjava manja pojava alergijskih bolesti kod dece koja rastu u brojnim porodicama sa mnogo članova, pri čemu su više izložena infekcijama [34].

Virusne infekcije gornjih i donjih disajnih puteva veoma su česte kod odojčadi i u ranom detinjstvu. Infekcija respiratornim sinicijalnim virusom (RSV) vrlo je česta u prvoj godini života. Prema Longu i saradnicima, 80% ili više odojčadi inficirano je RSV do prvog rođendana, ali se samo oko 1% odojčadi hospitalizuje zbog RSV bolesti, a 0,1% zahteva intenzivnu negu [35]. Brojna ispitivanja su pokazala da RSV infekcije oštećuju plućne funkcije [36]. Predložene su dve hipoteze za objašnjenje udruženosti infekcija respiratornog trakta i naknadnih respiratornih poremećaja. Jedna hipoteza navodi da virusna infekcija u ranom životnom dobu oštećuje pluća u razvoju. Druga hipoteza smatra da su respiratorne infekcije teže kod odojčadi i dece sa osnovnom predispozicijom za vizing, kao što je sužen promer disajnih puteva pre razvoja bolesti. U slučaju da je prva hipoteza tačna, virusna infekcija je uzročni faktor rizika. U drugom slučaju, virusna infekcija je samo pokazatelj prikrivene predispozicije [37,38]. Ova dva argumenta nisu međusobno isključiva. Epidemiološka studija Balla i saradnika ukazuje na zaštitni efekat čestih respiratornih infekcija gornjih disajnih puteva tokom prve godine života. Rezultati pokazuju da su deca koja su boravila u vrtićima u prvih šest meseci života imala znatno manji rizik od vizinga u školskom uzrastu i u adolescenciji [39].

Ispitivanja koja se odnose na bakterijske infekcije ukazuju na mogući bitan uticaj infekcije uzrokovane bakterijom *Chlamydia pneumoniae* u ranom uzrastu, na razvoj astme kasnije u životu. Bakterijske infekcije starije dece uglavnom utiču na pogoršanje astme.

Mogući zaštitni efekat parazitarne infekcije u zemljama u razvoju nije još adekvatno istražen. Veza između infekcije nematodama i adaptacionog odgovora domaćina može objasniti razlike u prevalenciji astme kod dece iz ruralne Afrike i industrijalizovanog sveta [34]. Izmena načina života i socioekonomski status u industrijalizovanim zemljama doveo je do smanjenja infestacije crevnim parazitima, uz smanjen kontakt sa domaćim životinjama. Isto tako, došlo je do promena u gastrointestinalnoj kolonizaciji bakterijama, smanjena je ekspozicija mikobakterijama i ekspozicija virusom virusa hepatitisa A, što se odrazilo na promenu imunog odgovora i povećanje prevalencije atopijske senzibilizacije [40].

Ovo gledište ima svoje objašnjenje u hipotezi higijene [35]. Osnovna postavka ove hipoteze ukazuje na pozitivne efekte stimulacije Th1 odgovora, a supresiju Th2 odgovora, što dovodi do smanjenja ispoljavanja atopijskih bolesti. Faktori koji stimulišu Th1 odgovor uključuju infekciju sa *Mycobacterium tuberculosis*, virusom malih boginja, hepatitisa A, povećanu izloženost infekcijama preko kontakta sa starijom decom, boravak u jaslicama tokom prve godine života i povećanu izloženost endotoksinu [41]. Izgleda da rano izlaganje produktima mikroba, bilo feko-oralnim putem bilo preko udisanja, može smanjiti incidenciju astme.



Velika multicentrična epidemiološka studija koja je obuhvatila Austriju, Švajcarsku i Nemačku pokazala je da deca koja odrastaju na farmama imaju nižu prevalenciju astme, polenske kijavice i atopijske senzibilizacije [42]. Razlog za ovo mogao bi biti čest kontakt sa životinjama na farmi, konzumiranje svežeg mleka, izloženost endotoksinima gram-negativnih bakterija koje mogu menjati imuni odgovor. Dužina ekspozicije od prve do pete godine osnovna je za ispoljavanje zaštitnog efekta. Endotoksin je lipopolisaharid ćelijske membrane gram-negativnih bakterija. Nivo endotoksina varira. U niskim koncentracijama endotoksin je snažan stimulator IL12 i interferona  $\gamma$ , koji stimulišu Th1 odgovor, a u isto vreme smanjuju produkciju IL 4, IL 5 i IL 13, koji učestvuju u Th2 odgovoru [43]. U visokim dozama endotoksin izaziva hipersenzitivni pneumonitis i stimuliše oslobađanje medijatora inflamacije. Čini se da izloženost endotoksinu tokom ranih godina života, dok je imuni sistem još u razvoju, ima preventivnu ulogu u razvoju astme.

Navode se razmišljanja o mogućem štetnom efektu vakcina i upotrebi antibiotika. Studija sprovedena među japanskom školskom decom koja su imunizovana BCG vakcinom pokazala je da su simptomi astme i neki pokazatelji atopije bili po predviđanju znatno niži kod onih koji su imali pozitivan tuberkulinski odgovor u poređenju sa onima koji su imali negativan odgovor [44]. Uticaj vakcina na nastanak alergije mogao bi biti objašnjen skretanjem produkcije citokina

ka Th2 odgovoru, što uslovljava povećanu produkciju IgE antitela. Vakcine protiv pertusisa, difterije i tetanusa smatraju se vakcinama koje bi mogle da pokrenu predominantno Th2 odgovor. Vakcine koje su pokretači Th1 odgovora jesu BCG i vakcina protiv morbila. Epidemiološke studije o upotrebi antibiotika i njihovoj uzročnoj povezanosti sa astmom i alergijom nemaju sigurnu osnovu. Tako, retrospektivna studija Faroogoeija i Hopkina pokazuje uzročnu povezanost upotrebe antibiotika i astme [45].

### Zaključak

Budućnost epidemiologije astme leži u suptilnijim istraživanjima ciljne populacije. Ona će obuhvatiti epidemiološka istraživanja u području genetike koja će otvoriti nove puteve ka razjašnjenju prirode astme. Skorašnja genetska otkrića sugerišu da je bolest multigenetski uslovljena i da je potrebna složena interakcija različitih gena da bi se bolest ispoljila. Uticaj spoljašnje sredine, načina ishrane i života veoma je značajan. Nova istraživanja iz područja imunologije doprinose boljem razumevanju uloge citokina u inflamaciji, bez obzira na to da li je pokreće infekcija ili drugi spoljašnji faktori. Higijenska hipoteza baca novo svetlo na mogućnost sprečavanja senzibilizacije u ranom dečjem uzrastu. U tom svetlu, infekcije u ranom dečjem uzrastu mogu delovati protektivno.

### Literatura

- Toell BG, Peat JK, Salome CM, Mellis CM, Woolcock AJ. Toward a definition of asthma for epidemiology. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:633-7.
- Castro HJ, Malka-Rais J. Current epidemiology of asthma: emerging patterns of asthma. *Allergy Asthma Proc* 2005;26:79-82.
- Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International study of asthma and allergies in childhood. *Lancet* 1998;351:1225-32.
- Ljuština Pribić R, Rončević N. Reference values for the peak expiratory flow. *Med Pregl* 2005;58(7-8):347-50.
- Martinez F, Godfrey S. Wheezing disorders. London: Martin Durnitz; 2003. p. 1-19.
- Pattamore PK, Asher MI, Harrison AC, Mitchell EA, Rea HH. Ethnic differences in prevalence of asthma symptoms and bronchial hyperresponsiveness in New Zealand schoolchildren. *Thorax* 1989;44:168-76.
- Keeley DJ, Neill P, Gallivan S. Comparison of the prevalence of reversible airways obstruction in rural and urban Zimbabwean children. *Thorax* 1991;46:549-53.
- Braun-Fahrlander C, Gassner M, Griye L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS, et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmers children and their peers living in the same rural community: SCARPOL team. *Clin Exp Allergy* 1999;29:28-34.
- Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuer M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy* 2000;30:194-200.
- Von Ehrenstein OS, Von Mutius E, Illis Baumann L, Bohm O, von Kries R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 2000;30:187-93.
- Strachan DP, Anderson HR. Trends in hospital admissions rates for asthma in children. *BMJ* 1992;304:819-20.
- Burney PG. Asthma mortality in England and Wales: evidence for a further increase, 1974-84. *Lancet* 1986;2:323-6.
- Jackson R, Sears MR, Beagleholer R, Rea HH. International trends in asthma mortality: 1970 to 1985. *Chest* 1988;94:914-18.
- Weiss KB, Wagner DK. Changing patterns of asthma mortality: identifying target populations at high risk. *JAMA* 1990;264:1683-7.
- Johnson CA, Mannino DM, Ashizawa A. Trends in asthma mortality. Asthma mortality in United States has risen but is similar to that in England and Wales. *BMJ* 1997;315:1012-3.
- Hakonarson H. Current concept on the genetics of asthma. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:267-77.
- Strange RC, Alldersea J, Hoban RP. Genetic polymorphism and clinical outcome: identification of individuals at risk of a poor clinical outcome. *Allergy* 2000;55(Suppl 61):10-4.
- Aberg N, Egstrom I. Natural history of allergic diseases in children. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:206.
- Clough JB. Pre- and postnatal events leading to allergen sensitization. *Clin Exp Allergy* 1993;23:462.
- Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998;53:204-12.
- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.

22. Oddy WH, et al. Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. *BMJ* 1999;319:815-9.
23. Wright AL, Holberg CJ, Toussing M, Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001;56:192-7.
24. Hijazi N, Abalkhail B, Seaton A. Diet and childhood asthma in a society in transition: a study in urban and rural Saudi Arabia. *Thorax* 2000;55:775-9.
25. Devereux G, Seaton A. Diet as risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1109-17.
26. Figueroa-Munoz JI, Chin S, Robs RJ. Association between obesity and asthma in 4-11 year old children in the UK. *Thorax* 2001;56:133-7.
27. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wrist AL, Martinez FD. Increased incidence of asthma-like symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1344-9.
28. Bunn H, Dinsdale D, Smith T, Grigg J. Ultra fine particles in alveolar macrophages from normal children. *Thorax* 2002; 56:932-4.
29. Braun Fahrlander C, Kunzli N, Domenighetti G. Acute effects of ambient ozone on respiratory function of Swiss schoolchildren after a 10-minute heavy exercise. *Pediatr Pulmol* 1994;17:169-77.
30. Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:763-9.
31. Lau S, Illis S, Sommerfeld C, Bergmann R. Multicentre Allergy Study Group. Early exposure to house dust mite and cat allergens and the development of childhood asthma: a cohort study. *Lancet* 2000;356:1392-7.
32. Sporik R, Ingram JM, Price W, Sussman JH, Honsiger RW, Platts Mills TA. Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1388-92.
33. Strachan DP, Taylor EM, Carpenter RG. Family structure, neonatal infection and hay fever in adolescence. *Arch Dis Child* 1996;74:422-6.
34. Tuffaha A, Gern J, Lemanske R. The role of respiratory viruses in acute and chronic asthma. *Clin Chest Med* 2001;21(12):289-300.
35. Long CE, Bride JT, Hall CB. Sequelae of respiratory syncytial virus infections. A role for intervention studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1678-80.
36. Pullen CR, Hey EN. Wheezing, asthma and pulmonary dysfunction 10 year after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *BMJ* 1982;284:1665-9.
37. Mutius E. Infection: friend or foe in the development of atopy and asthma? The epidemiological evidence. *Eur Respir J* 2005;18:871-81.
38. Kemp A, Bjorksten B. Immune deviation and the hygiene hypothesis: a review of the epidemiological evidence. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:74-80.
39. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AS. Siblings, day-care attendance and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000;343:538-43.
40. Scrivener S, Yemaneberhan H, Zebenigus M, et al. Independent effects of intestinal parasite infection and domestic allergen exposure on risk of wheeze in Ethiopia: a nested case-control study. *Lancet* 2001;358:1493-9.
41. Wold AE. The hygiene hypothesis revised: is the rising frequency of allergy due to changes in the intestinal flora? *Allergy* 1998;53:20-5.
42. Kilpelainen M, Terho EO, Helenius H. Farm environment in childhood prevents the development of allergies. *Clin Exp Allergy* 2000;30:201-8.
43. Sheikh A, Smeeth L. There is no evidence of an inverse relationship between Th2-mediated atopy and Th1-mediated autoimmune disorders: lack of support for the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:131-5.
44. Shirakawa T, et al. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997;275:77-9.
45. Farooqi IS, Hopkin JM. Early childhood infection and atopic disorder. *Thorax* 1998;53:927-32.

### Summary

#### Introduction

*This article summarizes the contribution of epidemiology to the understanding of childhood asthma. The first task in epidemiology is to determine prevalence and incidence of any disease.*

#### Prevalence

*Epidemiological investigations are aimed at evaluating hypotheses about causes of disease by defining demographic characteristics of a certain population as well as by determining possible effects of environmental factors. In spite of some limitations, data obtained by epidemiological investigations have been valuable in confirming both the increasing incidence of asthma and the differences in prevalence in certain population groups. The observation of this phenomenon has led to much speculation and a lot of attempts to identify the reasons behind the rising prevalence.*

**Key words:** Asthma + epidemiology; Child; Risk Factors; Epidemiology; Prevalence; Incidence

Rad je primljen 16. II 2008.

Prihvaćen za štampu 2. IX 2009.

BIBLID.0025-8105(2010):LXIII:7-8:516-521.

#### Risk factors

*Epidemiological studies have identified risk factors for the development of childhood asthma and provided insight into natural history of disease and prognosis. Factors ranging from increased numbers of immunizations to increased air pollution have been suggested, but subsequent analysis has failed to provide the supporting evidence to implicate most of these possibilities. The concept known as the hygiene hypothesis has gained some support from epidemiological studies.*

#### Conclusion

*The development of asthma as well as its severity are affected by numerous factors and their interactions can be explained by the heterogeneous nature of this disease.*

Bolnički centar Kosovska Mitrovica, Klinika za očne bolesti<sup>1</sup>  
 Klinički centar Srbije, Beograd, Institut za medicinsku biohemiju<sup>2</sup>  
 Klinički centar Vojvodine, Novi Sad, Klinika za očne bolesti<sup>3</sup>  
 Klinički centar Srbije, Beograd, Institut za očne bolesti<sup>4</sup>  
 Medicinski fakultet Kosovska Mitrovica, Institut za biohemiju<sup>5</sup>

Pregledni članak  
*Review article*  
 UDK 617.741-004.1-02  
 DOI: 10.2298/MPNS1008522Z

## ULOGA OKSIDACIONOG STRESA U SENILNOJ KATARAKTOGENEZI

### OXIDATION STRESS ROLE IN AGE-RELATED CATARACTOGENESIS

Lepša ŽORIĆ<sup>1</sup>, Emina ČOLAK<sup>2</sup>, Vladimir ČANADANOVIĆ<sup>3</sup>, Natalija KOSANOVIĆ-JAKOVIĆ<sup>4</sup>  
 i Bojana KISIĆ<sup>5</sup>

**Sažetak** – Pojava i razvoj senilne katarakte znatno menjaju dotadašnji kvalitet života jedne osobe. S obzirom na globalni porast stanovništva starijeg doba, katarakta predstavlja veliko opterećenje za zdravstveni budžet svake zemlje. Otud je prevencija kataraktogeneze veoma izazovna, ali ne i lako dostižna mogućnost. Osnovni prepoznati faktor rizika za senilnu kataraktu jeste odmaklo životno doba. Međutim, s obzirom na individualne, porodične, polne i rasne razlike u njenom ispoljavanju, izgleda da postoji još niz mogućih faktora rizika. Oksidacioni stres i njegova forma izazvana ultraljubičastim zračenjem – fotooksidacioni stres smatraju se suštinskim etiopatogenetskim činiocima senilne katarakte. Tokom nastanka i razvoja katarakte, oksidaciona oštećenja trpe svi biomolekuli. Sa druge strane, sočivo poseduje niz antioksidacionih adaptacionih elemenata i mehanizama, koji omogućavaju dugotrajno održavanje njegove providnosti i funkcionalnosti. Iako prevashodno lokalno karakteristični, ovi antioksidacioni činioci u znatnoj meri zavise i od njihove sistemske raspoloživosti. U radu je dat kratak pregled savremenih saznanja o vezi oksidacionog stresa i senilne katarakte.

**Ključne reči:** Oksidativni stres; Katarakta; Star; Star, 80 i preko; Starosni faktori; Faktori rizika; Ultravioletni zraci; Fiziološka adaptacija; Antioksidanti

#### Uvod

Senilna katarakta je najčešći uzrok izlečivog slepila u svetu. Istovremeno, to je i najčešće oboljenje u kliničkoj oftalmološkoj praksi. Metode lečenja katarakte putem njene ekstrakcije i ugradnje veštačkog sočiva, iako visokoeфикасни, veliko su opterećenje za budžet svake zemlje [1,2].

Poput samog procesa starenja u organizmu, i decenijama akumulirana oksidaciona oštećenja u sočivu smatraju se ključnim faktorom i u senilnoj kataraktogenezi. Za taj proces odgovoran je balans oksidacionog stresa i antioksidacione zaštite, kako na sistemskom nivou tako i na lokalnom, u samom oku. U populaciji starijih osoba sa kataraktom, mortalitet zbog različitih uzroka povišen je u odnosu na osobe iste starosne grupe bez katarakte, ali i nekih drugih očnih oboljenja [3].

#### Očno sočivo

Sočivo je deo dioptrijskog aparata oka. Zahvaljujući providnosti i elastičnosti, ono omogućava prodiranje svetlosnih zraka do retine i njihovo fokusiranje u žutoj mrlji. Providnost sočiva rezultira iz optičke homogenosti njegovih elemenata i zavisi od njihove građe, rasporeda, sastava i biohemijskih procesa u njima.

Osim dioptrijske, sočivo ima i važnu protektivnu ulogu. Putem apsorpcije dela ultraljubičastog spektra ono štiti retinu od štetnog dejstva ovog dela sunčevog zračenja. Na taj način sočivo trpi i fotodinamička oštećenja.

Budući da je avaskularno, njegov metabolizam zavisi od sastava očne vodice koja ga okružuje. Preko očne vodice sočivo dobija neophodne amino-ki-

seline za sintetske procese, neophodne antioksidanse i hormone i glukozu kao izvor energije. Istovremeno, sastav očne vodice odražava karakter i intenzitet biohemijskih procesa u sočivu. Visok sadržaj laktata u očnoj vodici rezultat je primarno anaerobnog metabolizam glukoze u sočivu. Vodonik-peroksid u očnoj vodici može biti uzrok, ali i posledica oksidacionih procesa u sočivu [4,5].

Sočivo je epitelni organ. Međutim, tokom života sve njegove ćelije, pa čak i one nastale tokom intrauterinog razvoja, ostaju unutar sočivne kapsule nakon transformisanja u sočivna vlakna. Deo energije proizvedene u sočivu troši se na njihovo održavanje, a deo na spore mitotičke cikluse, koji sočivu omogućuju veoma spor, ali neprekidan rast tokom života.

#### Oksidacioni i fotooksidacioni stres

Kiseonik je uslov života aerobnih organizama, ali je stvaranje slobodnih radikala kiseonika njegova neizbežna posledica. Otud kiseonik ima dvojnu prirodu – neophodan je za život, ali je istovremeno i toksičan. Čak i uobičajene, atmosferske koncentracije kiseonika imaju sporomanifestujuća štetna dejstva.

U normalnim uslovima, ravnoteža između oksidacionih procesa i antioksidacione sposobnosti održava stabilnost građe i funkcije živih ćelija. Ukoliko se ta ravnoteža poremeti usled povećane produkcije radikala, smanjenja kapaciteta antioksidacione zaštite ili oba procesa istovremeno, nastaje stanje oksidacionog stresa.

Oksidacioni stres se fiziološki odvija u svim ćelijama koje dišu. Slobodni radikali koji se tom prilikom stvaraju učestvuju i u njihovim homeostatskim i odbrambenim mehanizmima. Radikali koji nastaju

**Skraćenice**

Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP-aza – natrijum-kalijum-adenozin trifosfataza

tokom patoloških procesa odgovorni su za oštećenja na nivou gotovo svih biomolekula i njihove manifestacije u vidu niza bolesti [6,7].

Sunce, poput kiseonika, predstavlja uslov života na Zemlji. Čovek je „dnevni” organizam i u svojim svakodnevnim aktivnostima prati diurnalni ritam. Sunčeva svetlost je neophodna za kompletan psihofizički razvoj čoveka. Bez sunčeve svetlosti nije moguć ni razvoj vidne funkcije.

Ljudsko oko je decenijama izloženo ambijentalnom zračenju, a pun spektar sunčeve svetlosti poseduje i talasne dužine sa znatnim oštećujućim potencijalom. Fotooksidacioni stres započinje apsorpcijom svetla od organskih molekula. Apsorpcija elektromagnetnog zračenja jednog tkiva zavisi od ekscitabilnosti njegovih molekula. Kada su u pitanju fotoni niske energije, u interakciji sa elektronima organskih molekula oni proizvode viši energetske nivo u spoljašnjim orbitalama. Ovako nastala ekscitirana stanja omogućavaju nastanak reaktivnih kiseoničkih radikala [5].

Teško je odrediti okularnu dozu fotodinamičkog oštećenja ultraljubičastog svetla za humano sočivo. To je, u suštini, kumulativna doza dejstva tokom dugog perioda, koja zavisi od sunčevog zračenja, njegove refleksije sa kamena, peska, snega, od pojave ozonskih rupa u atmosferi, ali i od osnovnog apsorpcionog spektra sočiva i njegovih promena tokom života, antioksidacionog kapaciteta sočiva i drugih endogenih faktora u oku i čitavom organizmu [8,9]. Poznato je da veštački izvori ultravioletnih zraka takođe nose određen rizik za oštećenje sočiva [10].

Uporedo sa adaptacijom na aerobne uslove, tokom evolucije su se razvili i zaštitni, antioksidacioni mehanizmi usled toksičnosti slobodnih radikala. Antioksidacione elemente čini velik niz raznorodnih biohemijskih molekula endogenog ili egzogenog porekla, koji se aktiviraju u zavisnosti od aktuelnog mehanizma oksidacionog oštećenja, njihove raspoloživosti i osobina medijuma [5].

**Kataraktogeneza**

Senilna katarakta je progresivno zamućenje sočiva kod ljudi starijih od 45 godina nastalo bez nekog poznatog uzroka poput traume, inflamacije, hipokalcemije, medikamentata ili kongenitalnih faktora. Katarakta utiče na kvalitet i kvantitet vida na više načina, u zavisnosti od njenog tipa, maturiteta ili pigmentacije.

Mitotski sposobne epitelne ćelije nalaze se na prednoj sočivnoj kapsuli i one se, kroz pupilarni otvor, prve u sočivu susreću sa elektromagnetnim zračenjem. Apсорbujuće hromofore u sočivu u početku mogu biti DNK baze i triptofan. Tom prilikom nastaju fotoprodukti DNK i sledstvena promena količine i tipa mRNK. Ćelije poseduju reparatorne enzime za nastala oštećenja. Nekompletna reparacija, međutim, vodi ka trajnim oštećenjima DNK, sintezi aberantnih proteina, mutacijama i ćelijskoj smrti [4,11,12]. Takve promene su zaista

i registrovane kod humane senilne katarakte i kod animalnih modela kataraktogeneze ultraljubičastim zračenjem [13,14].

Triptofanske rezidue alfa i beta kristalina sočiva lako se oksidišu u hidrofилnom okruženju. U hidrofobnoj sredini do njih dopiru vodonik-peroksid i superoksid anjon. U proteinima i između njih stvaraju se disulfidne veze, kao i sa glutationom i cisteinom. Na taj način stvaraju se agregati proteina sa izmenjenom terciarnom strukturom [13,15]. Kod obolelih od dijabetesa, osoba sa miopijom i nekim drugim očnim bolestima taj proces je intenzivniji [13,15,16].

Umereni stepen oksidacije proteina čini ih osetljivim na proteolizu, dok je formiranje agregata posledica ekstenzivnijeg i intenzivnijeg oksidacionog stresa, koji uključuje i smanjenje proteazne aktivnosti [17,18]. Takva neenzimska oksidacija direktno je proporcionalna koncentraciji vodonik-peroksida i oksidisanog glutatio-na, a inverzno količini redukovanoг glutatio-na.

Humano sočivo i sočiva nekih drugih dnevnih organizama sadrže dve grupe hromofora. Prva je produkt triptofana niske molekularne težine sa apsorpcionim spektrom između 300 i 400 nm i njegovo prisustvo je detektovano u sočivu još pre rođenja. Druga grupa pigmentata u vezi je sa proteinima sočiva, pojavljuje se u drugoj deceniji života i njegova koncentracija u njemu raste sa godinama, a apsorpcioni spektar se proteže do 500 nm [19,20]. Sočivne hromofore bazično imaju protektivnu ulogu, ali one koje se javljaju u sklopu kataraktogeneze mogu dalje da promovišu sam proces [21,22].

Putem oštećenja lipida ćelijskih membrana, narušava se jedan od uslova ćelijskog integriteta. Peroksidacija lipida se, po navodima pojedinih autora, čak smatra suštinski uzročnim faktorom kataraktogeneze [23,24].

Istovremeno, biva narušena i struktura membranskih proteina [1,24]. To vodi ka remećenju barijerne funkcije ćelijske membrane i membrana ćelijskih organela. Oksidativnoj modifikaciji podležu i kalcijum-adenozin trifosfataza (Ca<sup>2+</sup>-ATP-aza) i natrijum-kalijum-adenozin trifosfataza (Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP-aza), tako da dolazi do promene u nivou unutarćelijskog kalcijuma.

Stvaranje i akumulacija pomenutih obojenih i fluorescentnih produkata oksidacije proteina intenziviraju dalja fotodinamička oštećenja. Formiranje proteinskih agregata visokih molekulskih težina, koji povećavaju rasipanje svetla, smatraju se suštinom nastanka nuklearne katarakte [4,5].

Promene u terciarnoj strukturi proteina, smanjenje aktivnosti antioksidacionih enzima, gubitak funkcije jonskih pumpi i jonski disbalans koji, skupa, dovode do promena u sadržaju vode unutar sočiva i u refrakcionom indeksu sočiva, smatraju se uzrokom nastanka kortikalne katarakte [24].

**Zaštita sočiva od oksidacije**

Peptid glutation sintetiše se u epitelu i korteksu sočiva u visokim koncentracijama. Pri dejstvu svetla talasne dužine od 302 nm, on je dobar čistač (*scavenger*) reaktivnih radikala, dok je na višim talasnim dužinama donator za glutation peroksidazu [18]. On

održava askorbat i sulfhidrilne grupe kristalina u redukovanom stanju, a u izvesnoj meri obezbeđuje i rad  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ -azne pumpe [25]. Dodavanje glutaciona medijumu u kome se kultivišu sočivne ćelije i indukuje katarakta pokazalo je povoljno dejstvo u održavanju njihove providnosti [26,27].

Sočivni kristalini, iako primarno strukturni proteini sočiva, imaju i visoki antioksidacioni potencijal. On primarno potiče od njihovih slobodnih sulfhidrilnih grupa, ali i amino-kiseline drugačijeg sastava mogu biti ciljane u oksidacionom stresu [28].

U sočivu postoje i drugi enzimski i neenzimski antioksidansi: superoksid dizmutaza, katalaza, tioreduksin T, holin, taurin, metaloproteinaze, ubikinon, askorbat, tokoferol i karotenoidi [25,29–31]. Njihova antioksidaciona aktivnost zavisi od mehanizma oksidacionog oštećenja, koje je uslovljeno polarnošću medijuma i vrstom izazvanog oštećenja.

Postoje podaci koji ukazuju na to da pad aktivnosti pojedinih enzima za čak 95% ne znači obavezno i znatan nedostatak njihove funkcije. To se, naravno, odnosi samo na optimalne okolnosti funkcionisanja antioksidacione zaštite [32].

Merenje koncentracije kiseonika u zečjem oku pokazalo je dramatičan pad njegove koncentracije od rožnjače ka očnoj vodi i, konačno, sočivu [33]. Pritisak kiseonika u sočivu je svega oko 20% onog u krvi. Niske koncentracije kiseonika u sočivu značajan su faktor prevencije fotooksidacionih oštećenja, s obzirom na to da obezbeđuju nizak nivo oksidacionog stresa ili ga eliminišu u samom početku. Primena visokih koncentracija kiseonika u terapijske svrhe može se negativno odraziti na providnost sočiva [34]. Lipidna peroksidacija i promene hidrokarbonskih lanaca evidentni su kod zamoraca hronično izloženim visokim koncentracijama kiseonika [35].

Intenzitet metabolizma u sočivnim ćelijama je usporen. U produkciji energije dominiraju anaerobni procesi. Mitotički ciklusi u epitelnim ćelijama su retki, a sintetički procesi usporeni.

Potentan antioksidans, vitamin C, aktivnim transportnim mehanizmima protiv gradijenta koncentracije dospeva u očnu vodicu, a otud i u sočivo. Tamo dostiže visoke koncentracije, i do nekoliko desetina puta više od serumskih. Upoređivanjem koncentracije vitamina C u očnim vodicama dnevnih i noćnih životinja, uočeno je da je ovo karakteristika dnevnih organizama [36]. Smatra se da je to posledica adaptacije zaštitnih mehanizama sočiva upravo zbog fotooksidacionog stresa.

Integritet ćelijskih membrana u sočivu u znatnoj meri čuva vitamin E [37]. Međutim, i sastav membranskih lipida sočivnih ćelija odražava evolucionu adaptacionu mehanizam u cilju smanjenja oksidacionog stresa i dužeg trajanja života, uopšte. Kamile, koje čak i u starosti retko razvijaju kataraktu, u membranama sočivnih ćelija imaju visok sadržaj sfingolipida u odnosu na fosfatidilholine, a sličan sastav

uočen je i kod čoveka koji, u odnosu na druge sisare, relativno kasno u životu razvija kataraktu [38].

Hormon pinealne žlezde, melatonin, i strukturno srodni triptofanski metaboliti pokazuju antiperoksidacioni efekat, a ponašaju se i kao skavendžeri veoma toksičnog hidroksilnog radikala. U eksperimentalnim uslovima suplementacija melatoninom znatno usporava razvoj selenom i X-zračenjem indukovane katarakte [39,40].

### Preporuke u prevenciji katarakte

Rezultati prospektivne višegodišnje multicentrične severnoameričke studije za proučavanje očnih bolesti u senijumu *Age-Related Eye Disease Study Group* (AREDS) negiraju korist unosa megadoza multivitaminskih preparata i mikroelemenata kod dobro uhranjenih starijih ispitanika, ali i eventualnu štetu od njih [41]. Autori druge velike slično dizajnirane studije *Roche European American Cataract Trial* (REACT) aktuelno izvođene u približno istom kalendarskom periodu [42], ipak nalaze malu ali statistički značajnu retardaciju kataraktogeneze kod svojih ispitanika sa višegodišnjom suplementacijom vitaminom C, tokoferolom i različitim karotenoidima. Ispitivanja uticaja pojedinačnih antioksidanasa ne pokazuju uvek očekivane rezultate [43].

Kako megadoze antioksidacionih liposolubilnih vitamina mogu imati i štetna dejstva, neophodan je oprez pri njihovoj primeni [4,42]. Najumerenije preporuke odnose se na pojačan unos vitamina i mikroelemenata značajnih u antioksidacionim procesima putem hrane [26], redukciju oksidacionog stresa putem promene životnih navika i zaštitu očiju od ultraljubičastih zraka.

### Zaključak

Novija ispitivanja ukazuju na to da katarakta nije samo lokalno oboljenje oka koje se savremenim operacionim metodama uspešno rešava u vrlo visokom procentu. Pojava senilne katarakte, a posebno nekih njenih formi, može da ukaže na postojanje sistemskih patoloških procesa u organizmu.

Odmaklo životno doba osnovni je prepoznati faktor rizika sa pojavu senilne katarakte. Individualna, porodična, polna i rasna različitost u njenom ispoljavanju takođe ukazuju na to da na kataraktogenezu deluje više uzroka. Identifikovanje faktora rizika koji se mogu moderirati pruža nadu za mogućnost prevencije kataraktogeneze. U tom smislu, najviše obećava upravo poznavanje komponenti oksidacionog stresa i antioksidacione zaštite.

Uglavnom poznate i danas još uvek važeće preporuke za prevenciju katarakte odnose se najčešće na opšte savete o načinu života, zaštiti od ultravioletnih zraka i izbegavanju štetnih navika.

## Literatura

1. Babizhayev MA, Deyev AI, Yermakova VN, Brikman IV, Bours J. Lipid peroxidation and cataracts: N-acetylcarnosine as a therapeutic toll to manage age-related cataracts in human and canine eyes. *Drugs RD* 2004;5(3):125-39.
2. Latinović S, Čanadanović V, Babić N, Lješević Lj, Grković D, Žikić Z, Babović S, et al. Istraživanje kvaliteta života uslovljenog funkcijom vida: studija katarakte. *Med Pregl* 2007; 60(11-12):653-6.
3. Bernardino CR. AMD, cataracts and mortality. *Arch Ophthalmol* 2007;125:917-24.
4. Spector A. Oxidative stress-induced cataract: mechanism of action. *FASEB J* 1995;9(12):1173-82.
5. Žorić L, Jovanović P. Oksidacioni stres u patogenezi očnih bolesti. Niš: SVEN; 2006.
6. Čolak E. New markers of oxidative damage to macromolecules. *J Med Biochem* 2008;27:1-16.
7. Mayne ST. Antioxidant nutrients and chronic disease: use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiological research. *J Nutr* 2003;133:933-40s.
8. Delcourt C, Carriere I, Ponton-Sanchez A, Lacroux A, Co-vacho MJ, Papoz L. Light exposure and the risk of cortical, nuclear, and posterior subcapsular cataracts: the Pathologies Oculaires Liees a l'Age (POLA) study. *Arch Ophthalmol* 2000;118(3):385-92.
9. Zoric L, Miric D, Novakovic T, Pavlovic A, Videnovic G, Trajkovic G. Age-related cataract and serum albumin concentration. *Curr Eye Res* 2008;33(7):587-90.
10. Costagliola C, Balestrieri P, Fioretti F, Fumizio C, Rinaldi M. ArF193nm excimer laser corneal surgery as a possible risk factor in cataractogenesis. *Exp Eye Res* 1994;58(4):453-73.
11. Spector A, Kliman N, Wang RR. Ultraviolet light induced DNA damage and repair in bovine lens epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)* 1990;31:430-6.
12. Taylor HR. The biological effects of UV-B on the eye. *Photochem Photobiol* 1989;50:489-95.
13. Boscia F, Grattagliano I, Vendemiale G, Micelli-Ferrari T, Altomare E. Protein oxidation and lens opacity in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(9):2461-5.
14. Zigler JS, Huang QL, Du XY. Oxidative modification of lens crystallins by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and chelated iron. *Free Rad Biol Med* 1989;7:499-505.
15. Žorić L. Neki parametri oksidacionog stresa u sočivu, očnoj vodici i serumu bolesnika sa dijabetesom i senilnom kataraktom. *Srp Arh Celok Lek* 2003;131(3-4):137-42.
16. Zoric L, Miric D, Milenkovic S, Jovanovic P, Trajkovic G. Pseudoexfoliation syndrome and its antioxidative protection deficiency as risk factors for age-related cataract. *Eur J Ophthalmol* 2006;16(2):268-73.
17. Grosswiler LJ. Photochemistry of proteins: a review. *Curr Eye Res* 1984;3:137-42.
18. Pau H, Graf P, Sies H. Glutathione levels in human lens: regional distribution in different forms of cataract. *Exp Eye Res* 1990;50(1):17-20.
19. Roberts JE, Finley EL, Patat SA, Schey KL. Photooxidation of lens proteins with xanthurenic acid: a putative chromophore for cataractogenesis. *Photochem Photobiol* 2001;74(5):740-4.
20. Cheng R, Lin B, Ortworth BJ. Separation of the yellow chromophores in individual brunescant cataracts. *Exp Eye Res* 2003;77(3):313-25.
21. Korlimbinis A, Hains PG, Truscott RJ, Aquilina JA. 3-Hydroxykynurenine oxidizes alpha-crystallin: potential role in cataractogenesis. *Biochemistry* 2006;45(6):1852-60.
22. Žorić L, Aleksić P, Koračević D, Trajković G. Antioksidacioni kapacitet očne vodice kod različitih vrsta i pigmentacije senilne katarakte. *Vojnosanit Pregl* 2005;62(12):909-15.
23. Mibu H, Nagata M, Hikida M. A study on lipid peroxide-induced lens damage in vitro. *Exp Eye Res* 1994;58:85-90.
24. Truscott RJ. Age-related nuclear cataract-oxidation is the key. *Exp Eye Res* 2005;80(5):709-25.
25. Lou MF. Thiol regulation in the lens. *J Ocul Pharmacol Ther* 2000;16(2):137-48.
26. Bonnefoy M, Draï J, Kostka T. Antioxidants to slow aging, facts and perspectives. *Presse Med* 2002;32(25):1174-84.
27. Cronstein BN. Oxidative insults: sublethal injury to the endothelium by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *J Lab Clin Med* 1991;117(1):6-7.
28. Chen SJ, Sun TX, Akhtar NJ, Liang JJ. Oxidation of human lens recombinant alpha A-crystallin and cysteine-deficient mutants. *J Mol Biol* 2001;305(4):969-76.
29. John M, Jaworski C, Chen Z, Subramanian S, Ma W, Sun F, et al. Matrix metalloproteinases are down-regulated in rat lenses exposed to oxidative stress. *Exp Eye Res* 2004;79(6):839-46.
30. Fecondo JV, Augusteyn RC. Superoxyde dismutase, catalase and glutathion peroxidase in the human cataractous lens. *Exp Eye Res* 1983;36:15-8.
31. Cendella RJ, Neely AR, Sexton P. Concentration and distribution of ubiquinone (coenzyme Q), the endogenous lipid antioxidant, in the rat lens: effect of treatment with simvastatin. *Mol Vis* 2005;11:594-602.
32. Goosey JD, Tuan WM, Garcia CA. A lipid peroxidative mechanism for posterior subcapsular cataract formation in rabbit: a possible model for cataract formation in tapetoretinal diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25(2):608-12.
33. Shui YB, Fu JJ, Garcia C, Dattilo LK, Rajagopal R, McMillan S, et al. Oxygen distribution in the rabbit eye and oxygen consumption by the lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(4):1571-80.
34. Palmquist D. Nuclear cataract and myopia during hyperbaric oxygen therapy. *Br J Ophthalmol* 1984;68:113-6.
35. Borchman D, Giblin FJ, Leverenz VR et al. Impact of aging and hyperbaric oxygen in vivo on guinea pig lens lipids and nuclear light scatter. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(10):3061-73.
36. Reiss GR, Werness PG, Zollman PE, Brubaker RF. Ascorbic acid levels in the aqueous humour of nocturnal and diurnal mammals. *Arch Ophthalmol* 1986;104:753-5.
37. Ayala MN, Soderberg PG. Vitamin E can protect against ultraviolet radiation-induced cataract in albino rats. *Ophthalmic Res* 2004;36(5):264-9.
38. Borchman D, Yappert MC, Afzal M. Lens lipids and maximum lifespan. *Exp Eye Res* 2004;79(6):761-8.
39. Yagci R, Aydin B, Erdurmus M, Karadag R, Gurel A, Durmus M, et al. Use of melatonin to prevent selenite-induced cataract formation in rat eyes. *Curr Eye Res* 2006;31(10):845-50.
40. Karlioglu I, Ertekin MV, Taysi S, Kocer I, Sezen O, Gepdiremen A, et al. Radioprotective effect of melatonin on radiation-induced cataract. *J Radiat Res* 2005;46(2):277-82.
41. Age-Related Eye Disease Study Group. A randomized, placebo-controlled clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C, and E, and beta carotene for age-related cataract

and vision loss: AREDS report no.9. Arch Ophthalmol 2001;119 (10):1439-52

42. Schalch W, Chylack LT. Antioxidant micronutrients and cataract: review and comparison of the AREDS and REACT cataract studies. Ophthalmology 2003;100(3):181-9.

43. Barclay L, Nghiem HT. Vitamin E may not reduce risk for age-related cataracts. Available from: <http://www.medscape.com>, May 2008.

### Summary

#### Introduction

*Age-related cataract not only diminishes human life quality but it also represents a big impact on healthcare budget of almost every country as the population ages globally. Hence, cataract prevention is a big and true challenge, but a very difficult task to be accomplished. Nowadays cataract is more than a routinely recognized and almost always successfully operated ophthalmologic disease. The diagnosis of age-related cataract diagnosis might alert doctors to some systemic disorders on the whole body level. Increasing age is certainly the most essential age-related cataract risk factor. However, it seems that cataract could be a multifactor disease because of its individual, familiar, racial and gender expression differences.*

**Key words:** Oxidative Stress; Cataract; Aged; Aged, 80 and over; Age Factors; Risk Factors; Ultraviolet Rays; Adaptation, Physiological; Antioxidants

Rad je primljen 1. XII 2008.

Prihvaćen za štampu 25. IX 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:7-8:522-526.

#### Oxidation stress

*Oxidation stress and its form caused by ultraviolet light- photo-oxidative stress - are considered to be crucial in the etiopathogenesis of cataract. All biomolecules suffer damages during cataract formation. On the other side, the lens posses a range of antioxidant elements and mechanisms of their action, which enable long lasting maintenance of lens transparency and functioning. Although they are primary characteristics of the lens, these antioxidant elements also depend on their systemic availability and consumption. This paper is a short literature review of the relation between oxidation stress and age-related cataract.*

Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad

Pregledni članak  
Review article

UDK 616.831-009.11-053.2:616.853

DOI: 10.2298/MPNS1008527K

**CEREBRALNA PARALIZA I EPILEPSIJA***CEREBRAL PALSY AND EPILEPSY***Marija KNEŽEVIĆ-POGANČEV**

**Sažetak** – Epilepsija je često udružena sa cerebralnom paralizom. Svi tipovi epileptičkih napada mogu se javiti kod osoba sa cerebralnom paralizom, ali su najčešći kompleksni parcijalni napadi sa sekundarnom generalizacijom. Postavljanje dijagnoze epilepsije kod osoba sa cerebralnom paralizom i mentalnom retardacijom vrlo je kompleksno zbog njihove nemogućnosti da opišu događaj, izraženog straha roditelja od napada i nemogućnosti kontinuiranog monitoringa. Infantilni spazmi, Westov sindrom i Lennox-Gastaut sindrom česti su kod dece sa cerebralnom paralizom, dok je apsansna epilepsija retka. Epileptički napadi kod dece sa cerebralnom paralizom uglavnom imaju rani početak, najčešće zahtevaju primenu više od jednog antiepileptičkog leka i imaju znatno viši rizik za pojavu recidiva nakon obustave antiepileptičke terapije. Cilj rada je bio da prikaže odnos cerebralne paralize i epilepsije, determiniše pojavu, pridružene faktore, prirodu i prognozu epilepsije kod dece sa cerebralnom paralizom.

**Ključne reči:** Cerebralna paraliza; Epilepsija + dijagnoza; Dete; Antikonvulsanti; Prognoza; Faktori rizika

**Uvod**

Cerebralna paraliza (CP) najčešći je uzrok fizičke ometenosti u ranom detinjstvu. Uzrokovana je stacionarnim oštećenjem heterogene etiologije mozga u razvoju, nastalim pre rođenja, tokom rađanja ili tokom prvih 3–5 godina života. Step en oštećenja i onemogućenosti definisan je prema kriterijumima Svetske zdravstvene organizacije, po kojima je oštećenje poremećaj funkcije na nivou organa, dok je onemogućenost posledica oštećenja koje onemogućava funkciju organa.

**Epidemiologija**

Zastupljenost CP procenjuje se na 2–3 na 1.000 terminske živorođene dece i čak 40–200 na 1.000 prevmerno rođene dece ili dece male za datum na rođenju [1–4].

**Klinička prezentacija**

Cerebralna paraliza obuhvata grupu neprogresivnih poremećaja koji uključuju poremećaje mišićnog tonusa, pokretljivosti, motorne funkcije (mogućnost koordinisane i svrsishodne pokretljivosti), kao i drugih, u osnovi mišićnih funkcija (disanje, kontrola sinktera, mogućnost uzimanja hrane). Ona može biti uzrok i drugih zdravstvenih problema, kao što su poremećaji vida, sluha, govora, hranjenja, gastroezofagealni refluks, poremećaj sposobnosti učenja, denticije, spavanja, osteoporoza sa slabim i tankim kostima.

**Cerebralna paraliza i epilepsija**

Poremećaji ponašanja i komunikacije, psihomotorna retardacija (PMR) i epilepsija česti su kod dece sa CP [5–8].

Cerebralna paraliza je udružena sa mentalnom retardacijom (MR) kod 30–60% dece. Tradicionalno, MR se tumači kao znatan kognitivni deficit, potvrđen psihometrijskim testovima. MR definiše koeficijent inteligencije niži od 70. Savremena definicija MR (*American Association on Mental Retardation*) naglašava značaj funkcionisanja u socijalnom kontekstu i stepena potrebne pomoći [3]. Kod osoba sa epilepsijom MR se nalazi u 15–60%. Epilepsija se kod osoba sa CP opisuje u do 33%. Epileptički napadi kod 41% dece sa CP javljaju se tokom prve dve godine života [9,10]. Studija Dimitriosa i saradnika iz 1999. godine na 493 dece sa CP nalazi prevalenciju epilepsije od 36,1% [11]. Epilepsija kod dece sa CP često korelira sa povećanom frekvencijom problema sa govorom i MR.

Kod dece sa CP mogu se videti sve vrste epileptičkih napada: žarišni, tonički, toničko-klonički (TK), mioklonički i atonički. Kompleksni žarišni i sekundarno generalizovani TK su najčešći. Infantilni spazmi i Westov sindrom, kao i Lennox-Gastaut sindrom takođe se često nalaze kod dece sa CP. Apsansna epilepsija se ne vezuje za CP. Klasifikacija epileptičkih napada kod dece sa CP često je vrlo kompleksna. Teško je opservirati žarišni početak epileptičkog napada pre njegove generalizacije. Vrlo je teško proceniti stepen poremećaja stanja svesti tokom napada kod teško psihomotorno ometene dece. S obzirom na neurološki deficit kod dece sa CP, diferenciranje miokloničkih, brzih toničkih i atoničkih napada često je nemoguće bez iktusne elektroencefalografije (EEG) ili video zapisa.

**Etiološka klasifikacija epilepsije kod dece sa cerebralnom paralizom**

Klasifikacija prema etiologiji epilepsije kod dece sa CP nalazi 85,4% simptomatskih, lokalizacijski zavisnih epilepsija i 14,6% kriptogenih ili simptom-



**Skraćenice**

AET	– antiepileptička terapija
PLV	– periventrikularna leukomalacija
CP	– cerebralna paraliza
MR	– metalna retardacija
TK	– toničko-klonički napadi
PMR	– psihomotorna retardacija
EEG	– elektroencefalografija
AEL	– antiepileptički šok

skih generalizovanih epilepsija [11]. Etiološki uzročnik je kod pacijenata sa CP delovao u prenatalnom periodu u 38,8%, u perinatalnom periodu u 33,1% i postnatalno u 17,4% [12]. Među perinatalnim etiološkim faktorima strukturalne i razvojne lezije mozga, intrauterine infekcije i hipoksičko ishemične lezije navode se kao najčešći uzroci epileptički napada kod dece sa CP. Mada su epileptički napadi posledica moždane lezije, značajan je, mada još uvek nepotpuno poznat, uticaj genskih faktora [13–15].

Neuroradiološki pregled mozga kod ovakve dece može dati precizniju informaciju o prirodi i vremenu nastanka moždane lezije. Kod skoro 96% dece sa CP i epilepsijom nalaze se jasne radiološke moždane abnormalnosti, u 32% sa znatnom redukcijom moždanog volumena, bez drugih značajnih patoloških promena. Kortikalna moždana atrofija i moždani infarkti česti su kod dece sa epilepsijom i CP.

Teško je objasniti zašto neka deca sa CP nemaju epileptičke napade, uprkos značajnim strukturalnim moždanim radiološki verifikovanim abnormalnostima. Jedna od vrlo prihvatljivih opcija je da se napadi kod dece sa teškim formama CP i teškom PMR ne prepoznaju, jer se kod dece sa CP, i pored neregistrovanja kliničkih napada, vrlo često nalaze epileptiformne EEG promene.

Da li sami epileptički napadi dovode do oštećenja neuralne funkcije, pa i samih neurona – nije sasvim jasno, mada kliničke studije jasno potvrđuju da su napadi u ranom detinjstvu kod dece sa CP češće udruženi sa kognitivnim deficitom, što navodi na zaključak da su napadi sami po sebi odgovorni za progresiju kognitivne deterioracije i produbljanja kognitivnog deficita kod dece sa CP [16].

**Dijagnostikovanje epilepsije**

Epileptički napadi se mogu javiti u bilo kom uzrastu, ali se prvi napad kod dece sa CP gotovo po pravilu javlja u ranom detinjstvu. Gururaj nalazi da 78,6%, a Zafeiriou Dimitrios 71,3% dece sa CP ima epileptičke napade tokom prve godine života [17,11].

Kod dece sa CP i MR teško je klinički postaviti dijagnozu epilepsije. Pacijenti nisu u stanju da opišu epileptičke događaje, roditelji ih opisuju opterećeni strahom, a najčešće nema mogućnosti za adekvatnu opservaciju od lekara ili obučanih osoba. Pacijenti sa CP i/ili MR imaju obrasce ponašanja koji liče na epileptičke napade. Generalizovane krize ekstenzije kod dece sa teškim spazmom, provocirane spoljašnjom stimulacijom, liče na generalizovane toničke napade. Gastroezofagealni refluks (Sandiferov sindrom)

može da uzrokuje generalizovanu ekstenziju, koja često imponuje kao epileptički napad. Kod dece sa kvadriplegijom slično uzrokuju konstipacija i bol. Epizode ekstremne uznemirenosti, bez adekvatnog kontakta, česte su kod dece sa MR, kao i epizode odsutnosti koje liče na apsantne napade. Stereotipije (klimanje glavom, neobični/bizarni pokreti rukama, kompleksni maniri, roking, pljuvanje, pokreti lepršanja i talasanja) teško je razlikovati od epileptičkih napada. Pacijenti sa MR često zbog primene psihotropnih lekova imaju okulogirne krize i distoniju koji liče na epileptičke napade. Samopovređivanje je često kod dece sa CP, MR i epilepsijom i često se teško diferencira od frontalnih ili temporalnih napada. Uvek je potrebno diferencijalno-dijagnostički razmatrati i neepileptičke napade (pseudonapade) kod dece sa CP i farmakorezistentnim napadima.

**Epilepsija i tip cerebralne paralize**

Epilepsija je u vezi sa tipom CP i direktno zavisna od stepena i težine same moždane lezije koja je uzrok CP. Wallace nalazi da je spastička tetraplegija najčešća forma CP udružena sa epilepsijom, dok je spastička diplegija najčešća u grupi dece sa CP bez epilepsije [16]. Gurses nalazi da 47% dece sa periventrikularnom leukomalacijom (PVL) ima i epilepsiju, sa 78% teraporezistentnih napada, kao i da je PVL najčešće udružena sa spastičkom diplegijom [18]. Napadi su sasvim retki kod dece sa ekstrapiramidalnim i izolovanim cerebelarnim tipom CP. Kod dece sa hemiplegijom najčešći su žarišni napadi koji reprezentuju fokalnu moždanu leziju kao kod infarkta ili porencefalije (69–73%) [19].

**Lečenje epilepsije**

Deca sa CP i epilepsijom vrlo često zahtevaju politerapiju, dugotrajno lečenje, kao i česte hospitalizacije, često sa teraporezistentnim napadima i recidivnim epileptičkim statusima. Neonatalni napadi su češći kod dece sa CP i epilepsijom (19,7–42,9%) nego kod dece sa epilepsijom bez CP (7,3–28,6%). Više od polovine dece sa CP i epileptičkim napadima ima generalizovane toničko-kloničke napade sa elektroencefalografski u 39,3% žarišnim epileptičkim promenama sa generalizacijom ili bez nje [16,17].

Antiepileptička monoterapija je idealna za decu sa CP i MR zbog moguće interakcije sa medikacijom koju dete već ima, mada i druge opcije dolaze u obzir. Kompletna kontrola napada teško se postiže politerapijom kod 52,8–66% dece sa CP i epilepsijom [17]. Kod osoba sa moždanom lezijom, paradoksalne reakcije na medikaciju nisu retke.

**Prognoza epilepsije kod dece sa cerebralnom paralizom**

Prognoza epilepsije kod dece sa CP direktno je zavisna od etiologije i ne može se uopštavati. Epilepsija kod dece sa CP ima i svoj prirodni sled, sa

postepenom redukcijom napada u drugoj deceniji života. Razlog ove spontane remisije nije poznat, ali se smatra da je udružen sa razvojnim promenama neurotransmiternog sistema. Remisija epileptičkih napada kod dece sa CP (30%) znatno je reda nego kod dece sa epilepsijom urednog neurološkog nalaza i normalne inteligencije [20].

### Obustava antiepileptičke terapije kod dece sa epilepsijom i cerebralnom paralizom

Epilepsija je životna ali ne doživotna bolest. Čak 60–70% svih pacijenata ima kompletnu i stabilnu remisiju nakon petogodišnjeg lečenja. Kod pacijenata bez napada postavlja se pitanje potrebe za kontinuiranom antiepileptičkom terapijom (AET), koja ima adverzivne efekte, visoku cenu, stigmu i izaziva neprijatnost. Nasuprot ovome, obustavljanje terapije utiče na osećaj sigurnosti pacijenta i njegove porodice. Odluka o obustavljanju AET često je teža od odluke o uvođenju AET. Nema jasne preporuke o dužini perioda kompletne stabilne kontrole napada pre započinjanja obustave antiepileptičkog leka (AEL) [21]. Najčešće je moguće isključiti AET nakon postizanja stabilne kontrole napada. Vreme započinjanja obustave AET zavisi od terapeuta, ali se većina slaže da je nakon dve godine stabilne kompletne kontrole napada, obustavljanje AET relativno bezbedno. Autor predlaže obustavu AET kod osoba sa moždanom lezijom tek nakon 3–5 godina kompletne stabilne kontrole napada. Savetuje se sporo obustavljanje AEL u trajanju 6–12 meseci za svaki pojedinačni AEL. Recidivi epileptičkih napada tokom obustave AET nisu uobičajeni, ali nisu ni indikator da je AET i dalje neophodna. Kod većine recidiva epileptičkih napada savetuje se sporija obustava, ređe i odgađanje obustave AET.

Ukoliko pacijent nema recidiva napada tokom obustave terapije, verovatnoća održavanja stabilne remisije nakon kompletne obustave AET vrlo je optimistička, naročito ukoliko se ne pojave recidivi napada ni nakon godinu dana po kompletnoj obustavi AET.

Značaj EEG u obustavi AET vrlo je kontroverzan. Mada je abnormalni EEG prethodno opisan kao

negativan prognostički faktor za obustavu AET, u mnogim studijama prediktivni značaj EEG nalaza za obustavu AET nije postulat [22].

Callaghan i saradnici nalaze dvaput viši rizik od pojave recidiva napada na obustavi AET uz epileptiformno izmenjen EEG, mada novije studije to ne potvrđuju [23]. Epileptička EEG aktivnost ne korelira sa pojavom recidiva napada, iako pacijenti sa multifokalnim epileptiformnim promenama u vreme započinjanja obustave AET imaju višu tendenciju ka pojavi recidiva napada [23]. Ograničena senzitivnost EEG direktno negativno deluje na prediktivnu vrednost EEG u selekciji pacijenta za obustavu AET [24].

Poznato je da su neurološki deficiti i MR loši prognostički znaci za pojavu recidiva napada nakon obustavljanja AET. Budući da deca sa CP imaju i neurološke deficite, a često i MR, važno je znati rizik za pojavu recidiva napada nakon obustavljanja AET kod svakog od njih. Mauricio R. Delgado i saradnici pratili su 65 dece sa CP kojoj je nakon dvogodišnjeg perioda bez epileptičkih napada obustavljena AET. Dvadeset sedam pacijenata imalo je recidive napada (41,5%). Najviši procenat recidiva napada imala su deca sa spastičnom hemiparezom (61,5%), a najniži (14,3%) deca sa spastičnom diplegijom. Nisu prepoznati drugi faktori sa značajnom korelacijom za rizik pojave recidiva napada [25]. Mauricio R. Delgado i saradnici savetuju da se kod dece sa CP pokuša obustava AET nakon najmanje dvogodišnje remisije i zaključuju da je rizik pojave recidiva napada povezan sa spastičnom hemiparezom, a ne i sa drugim faktorima rizika. Bitna razlika u pojavi recidiva napada nađena je samo u komparaciji pacijenata sa spastičnom diplegijom i spastičnom hemiparezom. Pacijenti sa spastičnom hemiparezom imaju šest puta veću šansu za pojavu recidiva napada po obustavi AET od pacijenata sa spastičnom diplegijom, bez obzira na vreme započinjanja obustave AET [25]. Najčešće se abnormalnosti neurološkog nalaza prihvataju kao loš prognostički faktor za obustavu AET, mada skoro 2/3 ovih pacijenata nema recidive napada, tako da postojanje neuroloških ispada, a samim tim i CP, ne znači po pravilu lošu prognozu pri obustavljanju AET [26].

### Literatura

1. Johnson A. Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol* 2002;44(9):633-40.
2. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology* 2007;68(5):326-37.
3. Knežević-Pogančev M. Neurologija u pedijatriji. Beograd: Todra; 2008. str. 31-7.
4. Đinđić J, Obradović S. Monitoring of neurological parameters in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Med Pregl* 2006;59(5-6):253-8.
5. Hadjipanayis A, Hadjichristodoulou C, Youroukos S. Epilepsy in patients with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39(10):659-63.
6. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2005;47(8):571-6.
7. Cans C. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42:816-24.
8. Eliasson AC, Krumlinde-Sundholm L, Rösblad B, Beckung E, et al. The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability. *Dev Med Child Neurol* 2006;48:549-54.
9. Forsgren L, Edvinsson SO, Blomquist HK, et al. Epilepsy in a population of mentally retarded children and adults. *Epilepsy Res* 1990;6(3):234-48.

10. Kwong K, Wong S, So KT. Epilepsy in children with cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 1998;19:313-6.
11. Zafeiriou DI, Kontopoulos EE, Tsikoulas I. Characteristics and prognosis of epilepsy in children with cerebral palsy. *J Child Neurol* 1999;14(5):289-94.
12. Gururaj A, Sztrihla L, Dawodu A, et al. CT and MR patterns of hypoxic ischemic brain damage following perinatal asphyxia. *J Trop Pediatr* 2002;48:5-9.
13. Bradley G, Schaefer MD. Genetics Considerations in cerebral palsy. *Semin Pediatr Neurol* 2008;15(1):21-6.
14. Mišaišević Lj, Kapamadžija A, Petrović Đ, Nikolić Lj. Incidence of cerebral dysfunction as a parameter for decision making in management of preterm labor. *Med Pregl* 2000;53(9-10):485-92.
15. Ilić N, Obradović S, Đinđić J, Kostić G, Laban O, Vuletić B. Correlation between neurological finding and gestational maturity of newborns determined by neurosonography. *Med Pregl* 2008;61(5-6):281-5.
16. Wallace S. Epilepsy in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:713-7.
17. Gururaj A. Epilepsy in children with cerebral palsy. *Seizure*. 2003;12(2):110-4.
18. Gurses C, Gross DW, Andermann F, Bastos A, Dubeau F, Calay M, et al. Periventricular leukomalacia and epilepsy: incidence and seizure patterns. *Neurology* 1999;52:341-5.
19. Aicardi J, Bax M. Cerebral palsy. In: Aicardi J, ed. *Diseases of the nervous system in childhood*. London: MacKeith Press; 1988. p. 210-39.
20. Livet M, Villeneuve N, Daquin G, et al. Epilepsy and mental retardation: genetic syndromes. *Epileptic Disord* 2006;8 (1):S23-32.
21. Serra JG, Montenegro MA, Guerreiro MM. Antiepileptic drug withdrawal in childhood: does the duration of tapering of matter for seizure recurrence. *J Child Neurol* 2005;20(7):624-6.
22. Andersson T, Braathen G, Persson A, Theorell K. A comparison between one and three years of treatment in uncomplicated childhood epilepsy: a prospective study. II: the EEG as predictor of outcome after withdrawal of treatment. *Epilepsia*. 1997;38:225-32.
23. Callaghan N, Garrett A, Goggin T. Withdrawal of anti-convulsant drugs in patients free of seizures for two years: a prospective study [published correction appears in *N Engl J Med*. 1988;319:188]. *N Engl J Med* 1988;318:942-6.
24. Knežević-Pogančev M. *Elektroencefalografija u pedijatriji*. Beograd: Todra; 2006.
25. Delgado M, Riela A, Mills J, Pitt A, Browne B. Discontinuation of antiepileptic drug treatment after two seizure-free years in children with cerebral palsy. *Pediatrics* 1996;97:192-7.
26. Jacobs IB. Epilepsy. In: Thompson GH, Rubin IL, Bilenker RM, eds. *Comprehensive management of cerebral palsy*. New York: Grune & Stratton; 1983. p. 131-7.

### Summary

#### Introduction

*Cerebral palsy is the most common cause of physical disability in early childhood. Epilepsy is known to have a high association with cerebral palsy. All types of epileptic seizures can be seen in patients with cerebral palsy. Complex partial and secondary generalized ones are the most frequent seizure types. In persons with cerebral palsy and mental retardation, the diagnosis of epilepsy presents unique difficulties. Generally they are not able to describe the epileptic events themselves, parents are not able to describe them without fear and persons trained in epilepsy witness the events only rarely. Some syndromes, such as infantile spasms, West and Lennox-Gastaut syndrome, are particularly frequent, whereas children with cerebral palsy are rarely free of epilepsy. It has been observed that epileptic seizures in children with cerebral palsy tend to have an earlier onset; they often*

*appear in children with cerebral palsy and mental retardation; they are more severe in patients with a more severe degree of cerebral palsy. The overall outcome of seizures in children with cerebral palsy is poor, requiring prolonged course of antiepileptic medications, polytherapy with higher incidence of refractory seizures and hospital admissions for status epilepticus. The presence of a neurological deficit, as well as cerebral palsy, does not necessarily mean a poor prognosis after the discontinuation of antiepileptic drugs, but the risk of a relaps in persons with cerebral palsy is high.*

#### Aim

*The objective of the paper was to show the relationship between cerebral palsy and epilepsy and to determine the occurrence, associated factors, nature and prognosis of epilepsy in children with cerebral palsy.*

**Key words:** Cerebral Palsy; Epilepsy + diagnosis; Child; Anticonvulsants; Prognosis; Risk Factors

Rad je primljen 30. IV 2009.

Prihvaćen za štampu 25. V 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:7-8:527-530.

Institut za javno zdravlje Kragujevac  
Medicinski fakultet Kragujevac

Pregledni članak  
Review article  
UDK 616.89-008.441.44-02  
DOI: 10.2298/MPNS1008531M

## SEZONSKE VARIJACIJE – FAKTOR RIZIKA ZA NASTANAK SUICIDA

### SEASONAL VARIATIONS – RISK FACTOR OF COMMITTING SUICIDE

Časlav MILIĆ

**Sažetak** – Suicid predstavlja svesno i namerno uništenje sopstvenog života. Suicidogeni motivi mogu biti egzogenog i endogenog karaktera. U faktore egzogene prirode spadaju faktori iz socijalne i ekonomske sfere, te moralni i politički faktori. Tu se ubraja niz elemenata, poput demografskih, sociopatoloških, kliničko-psihopatoloških elemenata, a u poslednje vreme pridaje se veći značaj sezonskim varijacijama i meteorološkim karakteristikama. Na osnovu analizirane literature, rad je imao za cilj da ukaže na vezu sezonskih varijacija, učestalosti i karakteristika suicida. U mnogobrojnim epidemiološkim analizama suicida nađena je povezanost suicida i sezonskih varijacija. Takođe je proveravana i veza sezonskih karakteristika i suicida u odnosu na način izvršenja (nasilni i nenasilni suicidi). Izražen je jasan uticaj godišnjih doba na suicide, sa pikom u proleće i leto u odnosu na ostala godišnja doba, što potvrđuje da stopa suicida tokom vremena korespondira sa sezonskim varijacijama. Suicidi u mlađim uzrasnim grupama, kod oba pola, pokazuju manju asimetriju u distribuciji po godišnjim dobima nego u starijim grupama. Takođe, dokazan je veći sezonski uticaj na suicide kod muškaraca nego kod žena. Što se tiče veze sezonskih karakteristika i suicida u odnosu na način izvršenja (nasilni i nenasilni suicidi), većina studija pokazuje da je suicid u direktnoj vezi sa godišnjim dobima, ali samo za nasilne oblike. Godišnji trend pokazuje izraziti pik od marta do maja (rano do kasno proleće) za nasilne suicide. Poznavanje uticaja sezonskih varijacija na nastanak suicida vrlo je bitno kako bi se preduzele odgovarajuće preventivne mere, naročito u onim zemljama u kojima suicidi imaju visoku stopu.

**Cljučne reči:** Suicid; Faktori rizika; Sezonske varijacije; Muškarac; Žena; Epidemiologija

#### Uvod

„Problem samoubistva je star koliko i čovek i njegova civilizacija. Praktično je prisutan u svim epohama i kulturama ljudskog roda. Samoubilački čin je svojstven samo čoveku.” Načini na koje pojedinci izvršavaju samoubistvo, kao i uzroci koji dovode do njih jesu raznovrsni [1].

U nekim sredinama, samoubistva trovanjem – hemijskim sredstvima, naročito pokušaji, i dalje su dosta učestali. Tako su trovanja rodenticidima još uvek aktuelan problem i nalaze se na trećem mestu ukupnih trovanja, iza trovanja lekovima i organofosforim jedinjenjima. Ovo naročito važi za osobe ženskog pola [2].

Postoji pogrešno verovanje da osobe koje uporno skreću pažnju na sebe neće izvršiti suicid. Podaci pokazuju da čak 70% onih koji izvrše suicid to prethodno i saopšti. Istina, postoje razlike u stepenu izraženosti suicidalnih misli, ideja i pokušaja između psihotično i nepsihotično depresivnih bolesnika [3].

Suicidi su od posebnog društvenog značaja. Svaki slučaj smrti u kojem se sumnja na mogućnost suicida treba da bude proveren, istražen i utvrđen. Suicidi su predmet istraživanja, utvrđivanja i izučavanja ne samo sudskih medicinara i psihijatarata već i socijalnih medicinara, biologa, kriminologa, pravnika, psihologa, ekonomista i sociologa [4].

Suicid je svesno i namerno uništenje sopstvenog života, za čije je ostvarenje potrebno postojanje i delovanje suicidogene dispozicije (odnosno, suicidogenog mentaliteta) i suicidogenog motiva. Suicidogena dispozicija predstavlja nasleđen ili stečeno smanjen životni nagon ili pak pojačanu psihičku reaktivnost

na određene spoljašnje ili unutrašnje nadražaje kod pojedinaca. Suicidogeni motiv jeste direktna činjenica ili više njih koje samoubica oseća kao povod i razlog za uništenje sopstvenog života. Savremena suicidologija smatra da samo istovremeni sprega suicidogene dispozicije i suicidogenih motiva proizvodi samoubistvo [5].

#### Suicidogeni faktori

Suicidogeni motivi mogu biti egzogenog i endogenog karaktera. U faktore egzogene prirode spadaju faktori iz socijalne i ekonomske sfere, te moralni i politički faktori. Tu se ubraja niz elemenata, poput demografskih, sociopatoloških, kliničko-psihopatoloških. Svi se oni koriste za procenu suicidalnog rizika. Tako se izdvajaju: pol, starost, bračno stanje, sredina (urbana-ruralna), usamljenost, migracija, zaposlenost-nezaposlenost, a u poslednje vreme pridaje se sve veći značaj sezonskim varijacijama i meteorološkim karakteristikama [5–9].

Kao faktor suicidalnog rizika istraživan je i mesec rođenja. Impozantan uzorak od 26.915 samoubistava za 22-godišnji period u Engleskoj i Velsu premašio je sva dotadašnja istraživanja. Ispitivane su osobe rođene između 1955. i 1966. godine. Korišćen je Poissonov model. Pronađeno je da rizik od suicida kod onih ljudi koji su rođeni u proleće i rano leto veći za 17% nego kod onih koji su rođeni u jesen i ranu zimu. Povećanje je bilo izraženije za žene (29,6%) nego za muškarce (13,7%) [10].

Poznavanje suicidalnih faktora vrlo je bitno kako bi se prevenirali suicidi, naročito u onim zemljama u kojima imaju visoku stopu [11].

### Sezonske varijacije i suicid

U mnogim epidemiološkim analizama suicida nađena je nejednaka distribucija suicida tokom meseci i godišnjih doba.

U Finskoj je ispitivana sezonska distribucija po pojedinačnim načinima suicida. Korišćenjem velike baze podataka obuhvaćena su sva samoubistva počinjena 1980–1995. godine, ukupno 20.234 slučaja. Istraživanje je pokazalo da je najveći broj vešanja u proleće i to kod oba pola. U leto, pik je registrovan kod suicidanata koji su to učinili utapanjem, skokom sa visine i trovanjem gasom i to sve kod osoba muškog pola [12].

Obavljeno je još jedno istraživanje u Finskoj, čiji je cilj bio da se ispita povezanost starosti, pola i načina suicida sa uticajem godišnjih doba. Mesečno posmatrani i očekivani broj suicida upoređivan je i klasifikovan po godini, mesecu, polu, starosnoj grupi i načinu suicida. Uočen je pik za muškarce tokom perioda od aprila do jula, dok je distribucija za žene bimodalna (sa pikom u maju i oktobru). Starije osobe pokazuju pik u proleće, dok je za nenasilna samoubistva distribucija bimodalna. Naime, rezultati pokazuju da su suicidi među starijim osobama počinjeni nenasilnim metodama češći u jesen [13].

Sezonske varijacije suicida praćene su i u drugim zemljama. U Engleskoj i Velsu ispitivana je sezonska varijacija suicida u periodu od 1982. do 1996. godine. Korišćena je harmonijska analiza da bi se utvrdio uticaj godišnjih doba na suicide. Međutim, ovo istraživanje je pokazalo da ne postoji uticaj godišnjih doba na suicide [14].

U Italiji je rađena studija sa ukupno 71.227 muškaraca i 26.466 žena žrtava suicida u periodu od 1987. do 2003. godine. Koristeći harmonijsku spektralnu analizu, pokušano je da se odvoje mesečne sezonske disperzije petomesečnim intervalima. Najpre, stopa suicida kod oba pola pokazuje trend povećanja, sa evidentnim pikom u periodu od 1987. do 1994. godine, a potom sa smanjenjem stope. Izražen je jasan uticaj godišnjih doba na suicide, sa pikom u proleće u odnosu na ostala godišnja doba, sa statistički značajnom razlikom i to sa oko 40% među muškarcima i 39% među ženama. Autori zaključuju da je sezonski efekat pozitivno povezan sa stopom suicida, odnosno da stopa suicida tokom vremena korespondira sa sezonskim varijacijama [15].

U Italiji je od 1974. do 1994. godine analizirana veza između nekih klimatskih faktora i stope samoubistava i pokušaja samoubistava. Rezultati Anova testa ( $df=3,248$ ,  $F=5875$ ,  $p=0,0007$  za suicide i  $df=3,248$ ,  $F=6198$ ,  $p=0,0004$  za pokušaje suicida) pokazuju veći sezonski uticaj na muškarce nego na žene. Ako se prati mesečna distribucija suicida i pokušaja suicida, vidi se direktna veza sa izloženošću suncu, a obrnuta sa količinom padavina [16].

Pojedinačna mesečna distribucija suicida i parasuicida vatrenim oružjem među izraelskim vojnicima u sedmogodišnjem periodu od 1984. od 1990. godine pokazala je da parasuicidi generalno pokazuju konstantnu incidenciju tokom godine, dok mesečna stopa suicida vatrenim oružjem varira. Kombinovanjem varijabli dvaju sezonska dijagrama nađena je bitna razlika između dijagrama učestalosti mesečne incidencije sa pikom u decembru i najnižom tačkom u oktobru. Mesečna incidencija suicida i parasuicida počinjenih vatrenim oružjem pokazala je negativnu korelaciju sa dužinom dnevnog sunčanog intervala [17].

Vršena su istraživanja suicida i parasuicida u odnosu na neke socijalnomedicinske faktore rizika. Sezonska varijacija suicida u Finskoj rađena je u odnosu na bračni status i pomoću periodične regresivne analize istraživana su sva samoubistva počinjena od 1961. do 1976. godine. Analiza pokazuje da su samoubistva najčešća u proleće i leto. Takođe, pokazalo se da postoji sekundarna koncentracija suicida u jesen među udatim ženama i udovicama, što čini mesečni dijagram bimodalnim. Sa druge strane, samoubistva među razvedenim muškarcima i udovicama pokazuju unimodalnu varijaciju sa pikom u jesen [18].

Rezultat da su suicidi i sezonske varijacije uzročno-posledičnoj vezi inspirisao je i mnoge druge autore u drugim zemljama da rade slična istraživanja. Jedno od takvih istraživanja rađeno je u Japanu, zemlji sa izrazito visokom stopom suicida. Analiza je rađena za petnaestogodišnji period 1982–1996. godine. Korišćena je harmonijska analiza kako bi se otkrila sezonska komponenta u varijaciji mesečnih suicida. Obuhvaćeno je ukupno 332.651 samoubistava, od toga 215.686 muškaraca i 116.965 žena. Stopa suicida bila je 25,8 za muškarce i 13,2 za žene. Stopa suicida raste sa godinama starosti, a najčešći vid izvršenja je nasilni – čak 60%, dok je nenasilni suicid bio zastupljen kod blizu 35% slučajeva. Preostalih 5% je neklasifikovano. Bez obzira na pol, uočava se bimodalna distribucija, sa najvećim pikom u aprilu, a najmanjim u septembru. Navedenom analizom dokazano je da preko 65% ukupnih samoubistava (66,7% za muškarce i 66,2% za žene) pokazuje odstupanja u suicidima pod uticajem godišnjih doba. Treba uzeti u obzir i činjenicu da školska i poslovna godina u Japanu počinje u aprilu, što može da pojača uticaj godišnjih doba na nastanak samoubistava [19].

Takođe je proveravana i veza sezonskih karakteristika i suicida u odnosu na način izvršenja (nasilni i nenasilni suicid). Računat je i efekat temperature. Uočena je asimetrija u sezonskoj distribuciji suicida kod starijih dobnih grupa oba pola sa pikom u toplijim mesecima. Nađen je ciklični godišnji ritam, naročito kod nasilnih suicida. Ovaj podatak je veoma važan za procenjivanje pacijentovog rizika od suicida [13].

Vremenski dijagram za pokušaje suicida koji je rađen u jednogodišnjem periodu u Helsinkiju pokazuje da stopa pokušaja suicida varira tokom posmatranja, sa pikom u jesen i opadanjem tokom zime [20].

Zvanični podaci za period 1968–1995. godine sa Zapadnog Grenlanda pokazuju pik samoubistava tokom juna i zime [18].

U Severnoj Finskoj, suicidi su vodeći uzrok smrti među adolescentima. Reč je o istraživačkom periodu između 1998. i 2004. godine u Severnoj Finskoj. U ovoj studiji nisu izolovano posmatrane sezonske varijacije i broj suicida, već su uzimani u obzir i drugi, psihosocijalni, ekonomski, biološki i drugi momenti. Studija *Jesenji pik suicida kod adolescenata koji su izvršili samoubistvo vatrenim oružjem* ima za cilj da prikaže rezultate koji proističu iz ovog odnosa. Upucavanje je najčešći uzrok suicida među finskim adolescentima. Ova studija stavlja godišnja doba u korelaciju sa navedenim modalitetom suicida adolescenata. Da bi se napravilo neko poređenje, definisana je i populacija starih i vršena su poređenja. Od ukupnog broja samoubica, 59,5% adolescenata i 28,8% starijih izvršili su suicid upucavanjem. Među mladom populacijom, dostiže se pik u jesen, dok je kod starijih u proleće. Sa druge strane, mesečni dijagram suicida znatno je povezan sa dužinom sunčanih sati kod mlađe populacije, ali ne i kod starih. U istom istraživanju, posebno su istaknuti dostupnost vatrene oružja i psihološki faktori poput početka školske godine [21].

### Sezonske varijacije kod nasilnih i nenasilnih suicida

Mnogobrojna ispitivanja su upućivala na razlike u sezonskim varijacijama kod nasilnih i nenasilnih suicida. Sinhronizovani godišnji ritam kod stope nasilnog i nenasilnog suicida, upoređen sa spoljašnjom temperaturom i dnevno-noćnim rasponom, predstavlja još jedan u nizu pokušaja da se više egzogenih faktora stavi u odnos sa sezonskim varijacijama ne bi li se one potvrdile. Istraživana su nasilna i nenasilna samoubistva povezana sa spoljašnjim faktorima, atmosferskim pritiskom, geomagnetnim aktivnostima i dobijena je veza između nedeljnog broja samoubistava i ubistava za celu Belgiju za period 1979–1987. godine u poređenju sa spoljašnjom temperaturom, relativnom vlažnošću, padavinama tokom dana, visinom vazdušnog pritiska, kao i satima sunčanog vremena. Dokazana je veza nasilnog samoubistva sa spoljašnjom temperaturom, dužinom sunčanih intervala, porastom u temperaturi u poslednjih nekoliko nedelja, a sve je ovo negativno povezano sa ubistvima. Ipak, kao najvažniji riziko faktor izdvojen je porast temperature vazduha u poslednjih nekoliko nedelja tog perioda [22].

U istraživanju *Uticao godišnjih doba na samoubistva: uticaj načina samoubistva, pol i godine na distribuciju suicida u Italiji*, analizirana je veza navedenih socijalno-medicinskih determinanti i sezonskih fluktuacija. Samoubistva u mlađim uzrasnim grupama, kod oba pola, pokazuju manju asimetriju u distribuciji po godišnjim dobima nego u starijim grupama. I ovde se izdvajaju samoubistva izazvana nasilnim metodama i ona pokazuju jasnu evidenciju

po godišnjim dobima, sa izraženim pikom u proleće i manje u kasnu jesen. Samoubistva učinjena nenasilnim metodama ne prate navedeni sezonski trend kod oba pola. Isto istraživanje ukazuje na vezu nasilnih samoubistva sa indikatorima vlažnosti i padavina [9].

Tokom sedmogodišnje analize na Tajvanu, istraživane su sezonske varijacije sa posebnim osvrtom na nenasilne suicide i njihovu vezu sa meteorološkim faktorima (temperatura, dnevne padavine, vlažnost, atmosferski pritisak, padavine i dnevni sunčani periodi). Analiziran je period od 1997. do 2003. godine, upoređujući grupu nasilnih i nenasilnih suicida. Nađena je statistički značajna razlika za oba pola, ali samo za nasilne suicide. Godišnji trend pokazuje izraziti pik od marta do maja (rano do kasno proleće) za nasilne suicide. Istu grupu suicida povećava porast temperature. Dakle, i ova kao i većina ranijih studija pokazuje da je suicid u direktnoj vezi sa godišnjim dobima, ali samo nasilni oblici [23].

### Sezonske varijacije i suicidi hospitalizovanih bolesnika

Neke studije su pokušale da pokažu vezu između suicida hospitalizovanih bolesnika i sezonskih varijacija. Nađena je veza između depresivnih muških pacijenata, ali ne postoji sezonska povezanost između suicida i hospitalizacija nedeprativnih pacijenata. Kod prvih je pokazan pik u proleće i jesen. Dakle, depresija je prepoznata kao potpomažući faktor kod većine hospitalizovanih samoubica. Sve ovo ide u prilog činjenici da sezonske varijacije ne treba posmatrati izolovano u odnosu na njihov uticaj na samoubistva, već treba tražiti i neke druge činioce koji mogu da podrže učestalije javljanje samoubistva u određenom godišnjem dobu, mesecu, danu i slično [9].

### Zaključak

U mnogobrojnim epidemiološkim analizama suicida nađena je povezanost suicida i sezonskih varijacija. Izražen je jasan uticaj godišnjih doba na suicide, sa pikom u proleće i leto u odnosu na ostala godišnja doba, što potvrđuje da stopa suicida tokom vremena korespondira sa sezonskim varijacijama. Suicidi u mlađim uzrasnim grupama, kod oba pola, pokazuju manju asimetriju u distribuciji po godišnjim dobima nego u starijim grupama. Takođe, dokazan je veći sezonski uticaj na suicide kod muškaraca nego kod žena. Što se tiče veze između sezonskih karakteristika i suicida u odnosu na način izvršenja (nasilni i nenasilni suicidi), većina studija pokazuje da je suicid u direktnoj vezi sa godišnjim dobima, ali samo za nasilne oblike. Godišnji trend pokazuje izraziti pik od marta do maja (rano do kasno proleće) za nasilne suicide. Poznavanje uticaja sezonskih varijacija na nastanak suicida vrlo je bitno kako bi se preduzele odgovarajuće preventivne mere, naročito u onim zemljama u kojima suicidi imaju visoku stopu.

## Literatura

1. Đeković I, Čurčić M, Molnar M, Dadasović J. Pokušana i izvršena samoubistva korozivnim sredstvima od 1968. do 2000. godine. *Med Pregl* 2001;54(3-4):155-60.
2. Čurčić M, Dadasović J. Pokušana i izvršena samoubistva rodenticidima od 1968. do 2000. godine. *Med Pregl* 2001;54(5-6):256-60.
3. Cvjetković-Bošnjaković M, Soldatović-Stajić B. Suicidni rizik u depresivnih bolesnika. *Med Pregl* 2003;56(1-2):76-9.
4. Milić ČT. Samoubistva: ko, kako, kada i zašto. Beograd: Andrejević; 1997.
5. Kocić SS, Milić ČT, Grbić GG, Plašić AH, Tatić ZV. Godine starosti kao faktor rizika od suicida. *Vojnosanit Pregl* 2008;65(5):371-5.
6. Milić ČT. Životno doba kao faktor suicidalnog rizika. *Vojnosanit Pregl* 2000;57(2):221-5.
7. Milić ČT. Opšte karakteristike suicida na teritoriji grada Kragujevca. *Vojnosanit Pregl* 2000;57(6):188-94.
8. Milić ČT. Pol kao faktor od suicida. *Vojnosanit Pregl* 2000;57(5):547-51.
9. Milić ČT. Socijalnomedicinski faktori suicidalnog rizika (doktorska disertacija). Kragujevac: Medicinski fakultet Kragujevac; 1996.
10. Salib E, Cortina-Borja M. Effect of month of birth on the risk of suicide. *Br J Psychiatry* 2006;188:416-22.
11. Yamamura T, Kinoshita H, Nishiguchi M, Hishida S. A perspective in epidemiology of suicide in Japan. *Vojnosanit Pregl* 2006;63(6):575-83.
12. Preti A, Miotto P. Influence of method on seasonal distribution of attempted suicides in Italy. *Neuropsychobiology* 2000;41(2):62-72.
13. Räsänen P, Hakko H, Jokelainen J, Tiihonen J. Seasonal variation in specific methods of suicide: a national register study of 20 234 Finnish people. *J Affect Disord* 2002;71(1-3):51-9.
14. Hakko H, Räsänen P, Tiihonen J. Seasonal variation in suicide occurrence in Finland. *Acta Psychiatr Scand* 1998;98(2):92-7.
15. Yip PS, Chao A, Chiu CW. Seasonal variation in suicides: diminished or vanished. Experience from England and Wales, 1982-1996. *Br J Psychiatry* 2000;177:366-9.
16. Rocchi MB, Sisti D, Cascio MT, Preti A. Seasonality and suicide in Italy: amplitude is positively related to suicide rates. *J Affect Disord* 2007;100(1-3):129-36.
17. Deisenhammer EA. Weather and suicide: the present state of knowledge on the association of meteorological factors with suicidal behaviour. *Acta Psychiatr Scand* 2003;108(6):402-9.
18. Schreiber G, Dycian A, Kaplan Z, Bleich A. A unique monthly distribution of suicide and parasuicide through firearms among Israeli soldiers. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87(2):110-3.
19. Fruehwald S, Frottier P, Matschnig T, Koenig F, Lehr S, Ether R. Do monthly or seasonal variations exist in suicides in a high-risk setting. *Psychiatry Res* 2004;121(3):263-9.
20. Preti A, Miotto P. Diurnal variations in suicide by age and gender in Italy. *J Affect Disord* 2001;65(3):253-61.
21. Näyä S. The bi-seasonal incidence of some suicides. Experience from Finland by marital status, 1961-1976. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67(1):32-42.
22. Chew KS, McCleary R. The spring peak in suicides: a cross-national analysis. *Soc Sci Med* 1995;40(2):223-30.
23. Maes M, De Meyer F, Thompson P, Peeters D, Cosyns P. Synchronized annual rhythms in violent suicide rate, ambient temperature and the light-dark span. *Acta Psychiatr Scand* 1994;90(5):391-6.

## Summary

### Introduction

*Suicide is a conscious and deliberate extermination of one's own life. Suicidal motives can be exogenous and endogenous. Exogenous factors are those from social and economic sphere, moral and political ones. There are numerous elements: demographic, socio-pathological, clinical-psychopathological and, in recent time, seasonal variations and meteorological characteristics are considered to be significant.*

### Aim.

*On the basis of the analyzed literature the aim of this paper was to show the connection among seasonal variations, frequency and suicidal features.*

### Methods

*Numerous epidemiological analyses of suicide have found a connection between suicide and seasonal variations. The connection between seasonal variations and suicide regarding the way of committing it (violent and nonviolent one) has been checked. Seasons, particularly spring and summer, have influence on sui-*

*cide, which confirms the fact that suicide rate in time corresponds with seasonal variations.*

### Results

*Suicides in younger age groups of both sexes show smaller asymmetry in seasonal distribution than in older groups. Seasonal influence on suicide rate has been proved to be bigger in men than in women. As for the connection between seasonal characteristics and suicide regarding the way of committing it (violent and nonviolent suicide) most studies show that suicide, but only the violent one, is in direct connection with seasons. Annual trend shows the peak from March to May (from early to late spring) for violent suicide.*

### Conclusion

*To have knowledge about the influence of seasonal variations on committing suicide is very important for taking adequate preventive measures, especially in those countries which have high rate of suicide.*

**Key words:** Suicide; Risk Factors; Seasons; Male; Female; Epidemiology

Rad je primljen 8. IV 2009.

Prihvaćen za štampu 28. IV 2009.

BIBLID.0025-8105(2010):LXIII-7-8:531-534.

Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad  
Klinika za dečju hirurgiju

Pregledni članak  
Review article  
UDK 616.314-089.5-056.24  
DOI: 10.2298/MPNS1008535T

## SPECIFIČNOSTI OPŠTE ANESTEZIJE U STOMATOLOGIJI KOD OSOBA SA POSEBNIM POTREBAMA

### *SPECIFIC FEATURES OF GENERAL ANESTHESIA IN STOMATOLOGY FOR DISABLED PEOPLE*

**Gordana TURANJANIN-TOMIĆ, Biljana DRAŠKOVIĆ, Danica STANIĆ i Anna URAM-BENKA**

**Sažetak** – Osobe sa razvojnim ili stečenim invaliditetom – bolesnici sa posebnim potrebama pri stomatološkim intervencijama najčešće zahtevaju opštu anesteziju. Opštu anesteziju treba prilagoditi vrsti i dužini intervencije, zdravstvenom stanju bolesnika, kao i uslovima dnevne bolnice. Preoperativna priprema bolesnika od anesteziologa veoma je značajna. Anestetici koji se koriste za uvod i održavanje anestezije moraju imati kratko dejstvo sa minimalno neželjenih dejstava. Zlatni standard obezbeđenja disajnog puta jeste nazalno plasiran endotrahealni tubus. Disajni put se može obezbediti i oralno plasiranim endotrahealnim tubusom, a za manje intervencije i armiranom verzijom laringealne maske. U postoperativnom periodu, bolesnici dobijaju analgetike i ostalu neophodnu simptomatsku terapiju. Bolesnik se, uz dozvolu anesteziologa, otpušta kući najmanje četiri sata posle intervencije. Dobra preoperativna priprema i izbor adekvatne vrste opšte anestezije svele su komplikacije kod ove grupe bolesnika na minimum.

**Ključne reči:** Opšta anestezija; Stomatologija; Osobe sa posebnim potrebama; Preoperativna priprema; Endotrahealna intubacija + standardi

#### Uvod

Većina procedura u stomatologiji izvodi se u lokalnoj anesteziji ili bez nje. Postoje stanja koja zahtevaju opštu anesteziju. Potreba za opštom anestezijom u stomatologiji postoji kod većih vrlo bolnih intervencija, ekstrakcije većeg broja stalnih zuba, alergije na lokalne anestetike, neuspelog pokušaja sa regionalnom anestezijom, izraženog straha, male dece koja ne saraduju, pacijenata sa kompleksnim medicinskim stanjem, dece sa orofacijalnom traumom i u ortodontici dece koja se nalaze na lečenju u jedinici intenzivne terapije, ali najčešće kod osoba sa razvojnim ili stečenim invaliditetom – bolesnika sa posebnim potrebama [1–4]. To su najčešće bolesnici sa cerebralnom paralizom, Downovim sindromom, autizmom, degenerativnim oboljenjem i drugi. Kod ovih bolesnika često se srećemo sa udruženim oboljenjima: urođene srčane mane, učestale respiratorne infekcije, nestabilnost atlantookcipitalnog zgloba, subglotične stenoze, tiroidne disfunkcije, deformiteti kičme. Saradnja sa njima je otežana, neretko su agresivni, loše motorne kontrole, sa spasticitetom ili nevoljnim pokretima.

#### *Definicija osoba sa posebnim potrebama*

Osobe sa invaliditetom su osobe sa mentalnim ili fizičkim oštećenjem koje im bitno ograničava jednu ili više velikih životnih aktivnosti [5]. U životne aktivnosti ubrajamo: brigu o sebi, hod, sluh, vid, disanje, čitanje, rad, govor, podizanje, učenje, mišljenje, koncentraciju, komunikaciju sa drugim osobama, izvršavanje ručnih radnji, stajanje, sposobnost dodavanja i posezanja za nečim.

#### *Vrste invaliditeta*

Po jednoj podeli, invaliditet se deli na fizički, čulni, mentalni i kognitivni. Razvojni invaliditet uzrokovao je oštećenjem koje se desilo tokom godina u kojima se osoba razvija (od rođenja do uzrasta od 18 godina). Oštećenje se može desiti prenatalno, perinatalno i postnatalno. Stečeni invaliditet uzrokovan je oštećenjima pretrpljenim posle razvojnog perioda: povrede glave, oštećenja kičmene moždine, multipla skleroza i artritis.

#### **Fizički invaliditet – degenerativna neuromuskularna oboljenja**

##### *Multipla skleroza*

Multipla skleroza je progresivno oboljenje uzrokovano multifokalnim plakovima demijelinizacije u centralnom nervnom sistemu (CNS). Etiologija je nepoznata. Glavne kliničke manifestacije očituju se na vidnom, motornom i čulnom vlaknastom sistemu. Neki od ovih pacijenata imaju neuralgiju nervusa trigeminusa, obično obostrano. Razvijaju teške respiratorne komplikacije i od lekova primaju kortikosteroide, mišićne relaksante, antidepresive i imunosupresivnu terapiju.

##### *Amiotrofična lateralna skleroza*

Degenerativno oboljenje poznato i kao Lou Gehringov sindrom. Kod ovih bolesnika dolazi do gubitka motornih neurona, što rezultira mišićnom atrofijom, slabošću i spasticitetom. Čulni simptomi izostaju. Bolest je progresivna, pacijenti preživljavaju 3–5 godina. Uzrok je nepoznat. Prosečna starost obolelih je između 50 i 60 godina. Slabost počinje na gornjim ekstremitetima, često jednostrano. Razvijaju se teške respiratorne



**Skraćenice**

LMA – laringealna maska

komplikacije. Oboleli moraju da leže pod uglom od 45°. Mogu primati mišićne relaksante i antiepileptike.

*Mišićna distrofija*

Mišićna distrofija predstavlja grupu mišićnih oboljenja koja su predstavljena kao progresivna atrofija i slabost skeletnih mišića. Mišićna vlakna se degenerišu i bivaju zamenjena masnim i fibroznim tkivom. U kasnijem periodu se razvija respiratorna insuficijencija. Slabost mišića lica i vrata uzrokuje sekundarnu malokluziju, smanjuje zaštitne reflekse i sposobnost gutanja sekreta. Oboleli takođe moraju da leže pod uglom od 45°.

*Parkinsonova bolest*

Parkinsonovu bolest karakteriše mišićni rigiditet, tremor, bradikinezija. Smatra se da je patofiziološko stanje uzrokovano disfunkcijom moždanog dopaminergičnog nervnog sistema. Uzrok degeneracije je nepoznat. Bolest ima spor i progresivan tok. Trećina pacijenata razvija potpunu demenciju u kasnijem toku bolesti (paranoja, konfuzija, vidne halucinacije). Pacijenti mogu da imaju teškoće sa gutanjem i lošu kontrolu oralne sekrecije. Od lekova primaju antiholinergike, dopaminske agoniste, beta blokatore i inhibitore monoamin-oksidadaze tip B.

**Fizički invaliditet – razvojna neuromišićna oboljenja***Cerebralna paraliza*

Cerebralna paraliza je grupa neprogresivnih neuromišićnih oboljenja uzrokovanih oštećenjem mozga (obično zbog anoksije), pretrpljenim tokom prenatalnog ili perinatalnog perioda ili tokom ranog detinjstva. Neuromuskularni efekti uključuju: spasticitet, atetozu, ataksiju, rigiditet, hipotoniju. Pridružena oboljenja jesu konvulzije, mentalna retardacija, oboljenja čula, emocionalna oboljenja i oboljenja u vezi sa učenjem, defekt govora i komunikacije, smanjen refleks gutanja i kašlja. U terapiji najčešće primaju antiepileptike.

U grupu razvojnih neuromišićnih oboljenja spadaju i amputacija ekstremiteta, ortopedska oboljenja (skolioza) i cerebrovaskularni insult.

*Oboljenja udružena sa konvulzijama*

Epilepsija predstavlja manifestaciju moždanog oštećenja uzrokovano poremećajima električne moždane aktivnosti koji se mogu manifestovati različitim menjanjem nivoa svesti, promenom ili gubitkom mišićne kontrole, jakim mišićnim kontrakcijama. Minor ili petit mal napad može biti ispoljen veoma kratkim gubitkom svesti ili jednostavno lokalizovanim grčevim u uda. Napad traje samo nekoliko sekundi i retko remeti dnevne aktivnosti pacijenta. Major ili grand mal napad može izazvati gubitak svesti (2–5 minuta), konvulzivne aktivnosti, inkontinenciju i samopovređivanje. Napad koji traje 10 minuta i više predstavlja epileptični status koji zahteva hitan medicinski tretman. Epilepsija je udružena sa drugim invaliditetima: cerebralnom paralizom, mentalnom retardacijom, psihijatrijskim oboljenjima. Bolesnici primaju antiepilep-

tike koji mogu da uzrokuju povećanje sklonosti ka krvarenju, dremljivost, poremećaje koordinacije, prekomeran rast gingiva i kserostomiju.

**Mentalni invaliditet – razvojni invaliditet***Mentalna retardacija*

Mentalna retardacija predstavlja smanjenje opštih intelektualnih funkcija, u sadejstvu sa deficitom adaptivnog ponašanja, a manifestuje se u razvojnom periodu do uzrasta od 18 godina. U 75% slučajeva, uzrok je nepoznat. Neki od poznatih uzroka su: hromozomske abnormalnosti, prenatalni uzroci (rubeola, upotreba alkohola, korišćenje lekova), perinatalni (anoksija), postnatalni uzroci (meningitis, encefalitis, trauma, kulturno siromaštvo, teže malnutricije).

Mentalna retardacija može biti udružena sa drugim oboljenjima, kao što su konvulzije, srčane anomalije, emocionalna oboljenja. Kod ovih bolesnika možemo se susresti sa malokluzijom, sa protruzijom jezika te hiper-salivacijom.

*Downov sindrom*

Trizomija 21 (*Down Syndrome*) verovatno je najčešće razvojno oboljenje. Osobe s ovim oboljenjem kasnije počinju da sede, stoje i govore, a kao odrasle dostižu mentalni uzrast deteta 6–7 godina. Za Downov sindrom je karakteristično sledeće: glava je brahicefalična, zaravnjenog okciputa, očni otvori koso postavljeni, epikantusi, Brašfieldove mrlje na irisu, strabizam, kongenitalna katarakta, često imaju blefarokonjuktivitis, širok i zaravnjen koren nosa, drže otvorena usta i izbačen jezik, usne su fisurirane, mandibula mala, tvrdo nepce visoko i dugačko, uške nisko postavljene, loše formirane. Vrat je kratak, cilindričan. Grudni koš je često deformisan, zvonast. Na rođenju postoji hipotonija sa izostankom Moro refleksa, dok se atavistički refleksi kasnije javljaju i kasnije iščezavaju [6]. Prema količniku inteligencije, delimo ih na teško (idioti) i umereno (imbecile) mentalno nedovoljno razvijene osobe [6]. Udružena stanja i oboljenja kod ovog sindroma jesu: mentalna retardacija, kongenitalna srčana oboljenja, oboljenja udružena sa konvulzijama, imunološka oštećenja, oboljenja gornjeg respiratornog trakta, leukemija, hepatitis.

*Autizam*

Autizam je razvojno oboljenje koje karakterišu siromašne društvene veštine, oskudica interpersonalnih odnosa, abnormalan govor i jezik, ponavljanje stereotipnih aktivnosti, znatna mentalna retardacija. Oboleli od autizma u terapiji primaju psihotropne lekove.

**Psihijatrijska oboljenja***Teška depresija*

Tešku depresiju karakteriše produžen depresivno raspoloženje koje utiče na život pacijenta. U kliničkoj slici dominira stalni gubitak interesa za dnevne aktivnosti i gubitak uživanja u provodu. Teška depresija udružena je sa gubitkom apetita, gubitkom u masi, poremećajem sna, smanjenjem energije, poteškoćom sa pamće-

njem, poremećajem koncentracije, osećanjem bezvrednosti, beznađem i krivicom, mislima o smrti i samoubistvom.

U lečenju ovih bolesnika koriste se lekovi, psihoterapija, korekcija ishrane, korekcija poremećaja sna, elektrokonvulzivna terapija. Psihotropni lekovi uključuju triciklične antidepressive, MAO inhibitore, druge antidepressive.

#### *Bipolarna oboljenja*

Bipolarno oboljenje je poznato i kao manično-depresivno oboljenje. Pacijenti pate od naizmeničnih, produženih epizoda ekstremnog ushićenja i depresije. Periodi manije karakterišu hiperaktivnost – prekomerno učešće u mnogim aktivnostima. Najznačajnije komplikacije maničnih epizoda jesu zloupotrebe supstancija i posledice akcija koje rezultiraju iz njihovog oštećenog rasuđivanja. Za periode depresije karakterističan je gubitak interesa za skoro sve dnevne aktivnosti. Litijum-karbonat je delotvoran u tretmanu maničnih faza, dok se tokom depresivnih perioda pacijenti tretiraju antidepressivima.

#### *Shizofrenija*

Shizofrenija je psihotično oboljenje koje karakteriše različit stepen dezorganizacije ličnosti. Proces razmišljanja je isprekidan bizarnim obmanama i perceptivnim poremećajima poput halucinacija. Oštećene su rutinske dnevne funkcije, kao što su rad, društveni odnosi i briga o sebi.

#### *Posttraumatski stres*

Posttraumatski stres kao oboljenje karakteriše ponovno psihološko doživljavanje traume. Najčešće se sreće kod ratnih veterana. Traumatski doživljaj ponovo se doživljava kao vraćanje uznemirujućih, nametljivih misli o doživljenom, to jest kao košmari. Simptomi udruženi sa posttraumatskim stresom jesu: iritabilnost, agresivno, eksplozivno i impulsivno ponašanje, upotreba lekova i alkohola, osećanje odvojenosti, otuđenje, oskudica u emocijama, bračni i porodični problemi, problemi na poslu. Ove osobe mogu da primaju antidepressivne lekove.

#### *Demencija*

Demencija može biti klasifikovana i kao neurološko i kao psihijatrijsko oboljenje. Alchajmerovo oboljenje je vrsta demencije. Definisana je kao ozbiljan gubitak intelektualne funkcije koji je dovoljan da remeti društvenu i stručnu aktivnost. Demenciju karakteriše gubitak pamćenja, rasuđivanja, apstraktnog razmišljanja i drugih visokih kortikalnih funkcija. Sa napredovanjem bolesti mogu se javiti inkontinencija, gubitak sposobnosti za brigu o sebi, kontraktura udova, vegetativno stanje, smrt.

#### **Povrede**

##### *Povrede mozga*

Povrede mozga mogu da budu posledica saobraćajnog traumatizma ili kranijalnih operacija. Kliničke manifestacije povreda mozga mogu biti raznovrsne i uključuju: promenu mentalnog statusa, poremećaj komunikacije,

emocionalna i psihijatrijska oboljenja, paralize i parestezije. U terapiji bolesnici mogu da primaju antikoagulantne, psihotropne i antihipertenzivne lekove.

##### *Povrede kičmene moždine*

Nivo povrede kičmene moždine određuje obim senzornog i motornog deficita. Osobe sa visokom povredom kičmene moždine mogu da imaju oštećenu ventilaciju i smanjen refleks kašlja. Kod sprovođenja stomatološkog tretmana ovih osoba, može biti potrebno obezbeđivanje specijalnih bolničkih uslova, dodatno osoblje, pažljiva i brza evakuacija tečnosti iz usta, merenje krvnog pritiska, drugi specifični monitoring, dok za osobe sa niskom povredom kičmene moždine navedene mere obično nisu potrebne. U terapiji mogu primati lekove za prevenciju tromboze.

##### *Zloupotreba supstancija*

Alkoholizam i zavisnost od lekova predstavljaju velik problem. Hemijska zavisnost je hronična progresivna bolest koja utiče na sve aspekte života određene osobe. Zavisnost od supstancija može da utiče na pripremu za stomatološki tretman na sledeće načine: osoba koja koristi nezakonita sredstva može biti povećanog rizika za HIV i HBV infekciju, dugotrajna zloupotreba alkohola oštećuje jetru i koštano srž, što može da rezultira oštećenjem mehanizma zgrušavanja i produženom postoperativnom infekcijom. Upotreba opioidnih analgetika može da ima neželjeno dejstvo kod pacijenata koji se oporavljaju od zloupotrebe hemijskih sredstava.

##### *Istorijat*

Primena opšte anestezije u stomatologiji datira još od decembra 1844. godine, kada je stomatolog *Horace Wells* sugerisao svom prijatelju *dr Riggisu* da mu izvrši ekstrakciju gornjeg umnjaka uz primenu inhalacione anestezije azotnim oksidulom [7,8]. Samo dan ranije, na jednom od predavanja putujućeg hemicara *Coltona*, *Wells* je stekao prva saznanja o azotnom oksidulu – gasu smeha [8]. *William Thomas Green Morton* je 20. septembra 1846. godine izveo prvu ekstrakciju zuba u inhalacionoj anesteziji etrom [8].

#### **Anestezija**

##### *Preoperativna priprema*

Opštu anesteziju treba prilagoditi vrsti i dužini intervencije, kao i bolesniku. Zato je od velikog značaja preoperativna priprema bolesnika koju vrši anesteziolog [9,10]. Najkasnije dan pre intervencije, anesteziolog se upoznaje sa bolesnikom, uzima detaljnu anamnezu i vrši fizikalni pregled i uvid u laboratorijske i druge dodatne pretrage. Ukoliko postoji potreba, indikuje konzilijarne preglede i uvodi dodatnu terapiju sa ciljem da se bolesnik dovede u optimalno stanje pre opšte anestezije.

##### *Ishrana*

Režim preoperativnog obustavljanja ishrane veoma je važan zbog prevencije plućne aspiracije. Kod dece i odraslih osoba treba obustaviti unos bistrnih tečnosti do dva sata, a čvrste hrane, mleka i mlečnih pro-

izvoda najmanje šest sati pre uvida u anesteziju [11]. Deca mogu da uzimaju mlečne formule do četiri sata pre intervencije [11].

#### Premedikacija

Pola sata do sat pre intervencije, bolesnicima se ordinira premedikacija. Skoro redovno se primenjuje atropin zbog antiholinergičkog i antisijalogognog dejstva. U literaturi su podeljena mišljenja o primeni ovih lekova, ali njihova upotreba znatno olakšava rad i stomatologu i anesteziologu. Kod uznemirenih, agitiranih bolesnika, posebno kod onih sa posebnim potrebama, primena sedativa je od velikog značaja. Najčešće se koristi midazolam *per os* (0,75 mg/kg za decu mlađu od 6 godina, a 0,5 mg/kg za stariju decu) [12, 13]. U literaturi se spominje i davanje *hydroxyzine* (1–2 mg/kg) i *chloral hydrate* (50–75 mg/kg; maksimalno 2g) *per os*. Potrebno je proveriti da li je bolesnik uzeo redovnu terapiju i antibiotike ukoliko postoji potreba za prevencijom endokarditisa. Pre uvida u anesteziju, bolesnicima se plasira intravenozna kanila i priključuje bazični monitoring, koji obuhvata neinvazivno merenje krvnog pritiska, praćenje srčane frekvencije, pulsnu oksimetriju, elektrokardiogram i merenje koncentracije ugljen-dioksida u izdahnutom vazduhu (ETCO<sub>2</sub>).

#### Uvod i održavanje anestezije

Pri izboru anestetika treba voditi računa o osnovnim oboljenjima ovih pacijenata, kao i o funkciji pojedinih organa i organskih sistema. Važni su lekovi koje bolesnik redovno uzima i njihova interakcija sa primenjenim anestetikima. Većina stomatoloških intervencija minimalno je invazivna, stoga ne zahtevaju hospitalizaciju bolesnika, već se izvode u uslovima takozvane dnevne bolnice. Ova činjenica utiče na izbor anestetika, čije dejstvo mora biti kratko, sa minimalno neželjenih dejstava. Uvod u anesteziju može biti inhalacioni (smešom azotnog oksidula i kiseonika, uz volatilni anestetik, najčešće sevofluran) ili intravenozni tiopentolom ili propofolom [12,14,15]. Može da se koristi etomidat i intravenozni ketamin. Kod izrazito agitiranih pacijenata, uvod može biti izveden intramuskularnim ketaminom. Od relaksanata može da se koristi sukcinilholin, mivakurium, rokuronium, atrakurium i drugi nedepolarišući mišićni relaksanti. Nakon davanja relaksanata, obezbedi se disajni put. Održavanje anestezije može biti inhalaciono, intravenozno ili kombinacijom inhalacionih i intravenoznih anestetika [12,14]. Od intravenoznih anestetika, zbog kratkog dejstva i antiemetičkog svojstva, najbolji izbor je propofol, a od inhalacionih anestetika sevofluran, s obzirom na kratko dejstvo i dobru kardiovaskularnu stabilnost [16–20]. Za analgeziju se upotrebljava fentanil (1–4 µg/kg) i njegovi srodnici (alfentanil, sufentanil, remifentanil).

#### Disajni put

Zlatni standard obezbeđenja disajnog puta tokom opšte anestezije za stomatološke procedure jeste endotrahealni tubus plasiran kroz nos [12,21]. Treba na-

pomenuti i komplikacije pri nazotrahealnoj intubaciji, kao što su: povećana incidencija bakterijemije, oštećenje adenoida i laceracija aerodigestivne sluznice. Zato pre intervencije treba odlučiti o načinu plasiranja endotrahealnog tubusa (nazotrahealno ili orotrahealno). Kod infekta gornjeg respiratornog trakta, prethodne operacije nosa, operativno rešavanog nesraslog nepca sa faringealnim flapom i kod hemoragičnih oboljenja anesteziolog mora da odmeri rizik u odnosu na korist nazotrahealne intubacije. Kod bolesnika sa posebnim potrebama, kao i udruženim anomalijama često se srećemo sa izmenjenim disajnim putevima i otežanom intubacijom. Zbog toga preoperativnu pripremu i procenu moramo usmeriti i u tom pravcu. Važno je da nam oprema i sredstva za otežanu intubaciju uvek budu dostupna.

Fiberoptička nazotrahealna intubacija postaje sve značajnija i manje traumatična kod osoba kod kojih je potrebno operativno zbrinjavanje maksilofacijalne traume, kod kojih može biti potrebna intubacija u budnom stanju i kod svih bolesnika gde očekujemo otežanu intubaciju [22]. Fiberoptička intubacija može postati pre pravilo nego izuzetak kod pacijenata sa mandibulofacijalnom dizostozom i kod ostalih kongenitalnih kraniofacijalnih anomalija. Ovi pacijenti često imaju nesraslo nepce i teže dentalne probleme koji zahtevaju dentalnu terapiju, kao i mogućnost ortognatske hirurgije [23].

Ukoliko je isključena mogućnost nazotrahealne intubacije, orotrahealna intubacija je prihvatljiva, ali je u tom slučaju potrebna česta promena pozicije endotrahealnog tubusa unutar orofarinksa tokom stomatološke intervencije. Prednosti ovakvog puta plasiranja endotrahealnog tubusa jesu u brzom plasiranju i uglavnom nenanošenju traume prilikom plasiranja tubusa. Nedostaci orotrahealne intubacije su u suboptimalnim uslovima za plasiranje stomatoloških instrumenata i u lošijim uslovima koje ima stomatolog tokom intervencije.

Armirana verzija laringealne maske (LMA) može biti podesna kod intervencija u kojima se ne očekuje krvarenje ili postojanje drugog tečnog sadržaja u ustima [24,25]. Lako se plasira, ali ne obezbeđuje apsolutnu zaštitu disajnih puteva od aspiracije. Nedostatak LMA je što interferira sa plasiranjem stomatoloških instrumenata [1]. U literaturi se u vezi sa vrlo kratkim intervencijama spominje primena inhalacionih anestetika preko maske za lice ili nazalne kanile.

Na kraju procedure, kada su svi stomatološki instrumenti uklonjeni, potrebno je nežnom laringoskopijom proveriti da li je disajni put slobodan, hemostaza adekvatna, a tek potom ekstubirati pacijenta.

#### Postoperativni oporavak

Većina stomatoloških intervencija izvodi se u uslovima takozvane dnevne bolnice, pri čemu bolesnik napušta bolnicu istog dana. Zbog toga se ne preporučuje da ove intervencije traju duže od dva, maksimalno četiri sata. Bolesnik se posle završene intervencije smešta u sobu za oporavak, gde se nalazi pod stalnim nadzorom anesteziologa i medicinske

sestre/tehničara. U ovoj fazi, kod bolesnika se prati stepen budnosti, vitalni parametri i ordiniraju se analgetici. Najčešće je dovoljan acetaminofen, ali mogu da se koriste i nesteroidni analgetici (diklofenak, ibuprofen, ketorolak), a kod izrazito bolnih intervencija može biti potrebno davanje i morfina [13, 26]. U ovom periodu se može nastaviti i sa intravenoznim davanjem tečnosti, kao i antiemetika, ako postoji potreba [27].

Bolesnik, uz dozvolu anesteziologa, napušta bolnicu u pratnji odrasle osobe najranije četiri sata po završenoj intervenciji. Prilikom otpuštanja bolesnika,

treba dati preporuku za dalju terapiju, režim ishrane i fizičke aktivnosti.

### Zaključak

Primena opšte anestezije kod bolesnika sa posebnim potrebama znatno je olakšala rad u stomatološkoj praksi. Dobra preoperativna priprema i procena, kao i izbor adekvatne vrste opšte anestezije smanjili su broj komplikacija kod ove visokorizične grupe bolesnika na minimum.

### Literatura

- Herlich A. Anesthesia for dentistry. In: Motoyama EK, Davis PJ, eds. Smith's Anesthesia for infants and children. 6th ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 1996. p. 677.
- Tonks A. Report urges safety standards for dental anaesthesia. *BMJ* 1995;11:467.
- Vargas-Roman MP, Rodriquez-Bermudo S, Machuca Portill G. Dental treatment under general anesthesia: a useful procedure in the third millennium (II). *Med Oral*. 2003;8(4):281-7.
- Vargas-Roman Mdel P, Rodriquez-Bermudo S, Machuca Portill G. Dental treatment under general anesthesia: a useful procedure in the third millennium? (I). *Med Oral*. 2003;8(2):129-35.
- Burtner P. Oral health care for persons with disabilities: an online by Department of Pediatric Dentistry College of Dentistry University of Florida. [cited 2009 March 19]. Available from: [www.dental.ufl.edu/faculty/pburtner/disabilities/english/defdisab.htm](http://www.dental.ufl.edu/faculty/pburtner/disabilities/english/defdisab.htm).
- Stojimirović E, Popović-Rolović M, Nedeljković V. Pedijatrija. Beograd: Savremena administracija; 1993. str. 159-60.
- Jacobsohn PH, Wells H. Discoverer of anesthesia. *Anesth Prog* 1995;42:73-5.
- Koković V. Istorijat primene anestezije u stomatologiji. *Stomatol Glas Srb* 2005;52:160-4.
- Saxen MA, Wilson S, Paravecchio R. Anesthesia for pediatric dentistry. *Dent Clin North Am* 1999;43:231.
- Cote CJ. Preoperative preparation and premedication. *Br J Anaesth* 1999;83:16.
- Soreide E, Eriksson LI, Hirlekar G, Eriksson H, Henneberg SW, Sandin R, et al. Pre-operative fasting guidelines: an update. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:1041-7.
- Steward DJ, Lerman J. Manual of pediatric anesthesia, 5th ed. London: Churchill Livingstone; 2001. p. 261-2.
- Brenan LJ. Modern day-case anaesthesia for children. *Br J Anaesth* 1999;83:91.
- Hatch DJ. New inhalation agents in paediatric anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999;83:42.
- Lerman J. Pharmacology of inhalational anaesthetics in infants and children. *Paediatr Anaesth* 1992;2:191.
- Browne BL, Prys-Roberts C, Wolf AR. Propofol and alfentanil in children: infusion technique and dose requirement for total i.v. anaesthesia. *Br J Anaesth* 1992;69:570.
- Coté CJ. Sedation for the pediatric patient. *Pediatr Clin North Am* 1994;41:31.
- Drašković B, Cvejanov M. Totalna intravenska anestezija u dečijem uzrastu: neželjena dejstva i oporavak. *Med Pregl* 1998;51(1-2):68-72.
- Drašković B, Cvejanov M. TIVA with propofol versus midazolam for outpatient surgery in children. In: 4th European congress of paediatric anaesthesia: book of abstracts; 1997 May 21-24. Paris. Paris: ADARPEF; 1997. pp. 18.
- Drašković B, Peković V, Tomić G. Intravenska anestezija propofolom u ambulatnoj hirurgiji kod dece. VII kongres anesteziologa Jugoslavije; 1998, maj 21-24; Vrnjačka Banja. Beograd: Udruženje anesteziologa Jugoslavije; 1998.
- Spasić Z, Klopka K, Radaković M, Paripović D: Mogućnost opšte anestezije za stomatološko lečenje dece u jednoj posesti. *Med Pregl* 1982;35(11-12):483-5.
- Kaban LB. Diagnosis and treatment of fractures of the facial bones in children 1943-1993. *J Oral Maxillofac Surg* 1993;51:722.
- Gendelman MS, Herlich A. Anesthesia for oral and maxillofacial surgery. *Prog Anaesthesiol* 1993;7:18.
- Chancellor JW, Henderson BN. Anesthesia for restorative dentistry. *Dent Clin North Am* 1999;43:289.
- Alexander CA. A modified Intavent laryngeal mask for ENT and dental anaesthesia (letter). *Anaesthesia* 1990;45:892.
- Morton NS. Practical paediatric day case anaesthesia and analgesia. In: Millar JM, Rudkin GE, Hitchcock M, eds. Practical anaesthesia and analgesia for day surgery. Oxford: Bios; 1997. p. 148.
- Johnson K, ed. The Harriet Lane handbook. 13th ed. St Louis: Mosby-Year Book; 1993. p. 363-586.

### Summary

#### Introduction

People who have either developed or acquired disability are the patients with special needs. They often require general anesthesia for stomatological interventions. These patients often develop a complex disorder which interferes with a successful collaboration.

General anesthesia should be adapted to the kind and length of intervention, to the physical condition of the patient and to the fact that majority of these interventions are performed under the

"one day surgery" circumstances. The patient's preoperative preparation is of great importance.

The anesthetics initially used and those to maintain anesthesia must be short-lived with minimal side-effects. The "gold standard" for the airway protection is the application of nasally placed endotracheal tubes, but the airway can also be protected by orally placed endotracheal tubes as well as by armored version of laryngeal mask airway during minor interventions.

*In the postoperative period patients are given analgetics and other necessary symptomatic therapy. The patient can be released no sooner than four hours after the end of the operation.*

**Conclusion**

*An appropriate preoperative preparation and the selection of the adequate kind of general anesthesia result in a reduced number of complications in this particular group of patients.*

**Key words:** *Anaesthesia, General; Dentistry; Mentally Disabled Persons; Preoperative Care; Intubation, Intratracheal + standards;*

Rad je primljen 11. V 2009.

Prihvaćen za štampu 11. V 2009.

BIBLID.0025-8105;(2010):LXIII:7-8:535-540.

## STRUČNI ČLANCI

### PROFESSIONAL ARTICLES

City Hospital of Subotica  
Department of Orthopedics and Traumatology<sup>1</sup>  
Clinical Centre Vojvodina, Novi Sad  
Department of Orthopedics and Traumatology<sup>2</sup>

Stručni članak  
*Professional article*  
UDK 616.728.3-02  
DOI: 10.2298/MPNS1008541R

#### CAUSES OF ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT INJURIES

*ANALIZA UZROKA POVREĐIVANJA PREDNJEG UKRŠTENOG LIGAMENTA KOLENA*

Vladimir RISTIĆ<sup>1</sup>, Srđan NINKOVIĆ<sup>2</sup>, Vladimir HARHAJI<sup>2</sup> i Miroslav MILANKOV<sup>2</sup>

**Summary** – In order to prevent anterior cruciate ligament injuries it is necessary to define risk factors and to analyze the most frequent causes of injuries – that being the aim of this study. The study sample consisted of 451 surgically treated patients, including 400 sportsmen (65% of them being active and 35% recreational sportsmen), 29% female and 71% male; of whom 90% were younger than 35. Sports injuries, as the most frequent cause of anterior cruciate ligament injuries, were recorded in 88% of patients (non-contact ones in 78% and contact ones in 22%), injuries occurring in everyday activities in 11% and in traffic in 1%. Among sportsmen, reconstruction of the anterior cruciate ligament was most frequently performed in football players (48%), then in handball players (22%), basketball players (13%), volleyball players (8%), martial arts fighters (4%). However, the injury incidence was the highest among the active basketball players (1 injured among 91 active players). Type of footwear, warming up before the activity, genetic predisposition and everyday therapy did not have a significant influence on getting injured. Anterior cruciate ligament injuries happened three times more often during matches, in the middle and at the end of a match and training session (79%), at landing after the jump or when changing direction of movement (75%) without a contact with other competitors, on dry surfaces (79%), among not so well prepared sportsmen.

**Key words:** Anterior Cruciate Ligament (ACL), Sport Knee Injuries, Etiology, Risk Factors

#### Introduction

Anterior cruciate ligament (ACL) injuries represent a significant epidemiological problem in the world. A group of American authors [1] has determined the incidence of acute ACL injuries to be 1:3000 per a year. The number of recorded cases in USA per year has doubled from 100 000 to 200 000 in the last 5 years, so has the number of performed reconstructions, from 50 000 to 100 000 [1]. This fact has provoked much greater interest of authors for ACL traumatology. However, it is illogical that incomparably greater number of studies [2] are focused on the development of surgical techniques than on the analysis of injury causes, risk factors and injury prevention [3-23].

The reason for a larger number of recorded ACL injuries lies in a greater number of sportsmen, especially women (who are at a 2-9 times greater risk of ACL rupture in comparison to men) [5-9], development of diagnostics [2] (especially MRI), greater interest of physicians for these injuries, and because of the development of surgical techniques and excellent postoperative results [1,2]. There is also greater effort of experts to define the cause of injury with the most risk and to find proper training methods to prevent sport knee injuries. The aim of this study was to find specific risk factors and causes of ACL injuries in the Republic of Serbia.

#### Material and methods

The study included 451 patients surgically treated at Orthopedic Surgery and Traumatology Clinic in Novi Sad from 2006 to 2008. The study sample consisted mostly of men, 320 (71%), 131 were female patients (29%), and their age ranged from 15 to 49, the average age being 24. Of 451 patients in this sample 90% were younger than 35 years of age.

The left knee was injured in 235 patients (52%), and the right knee in 216 (48%). The height of the patients ranged from 163 cm to 204 cm, the average being 181 cm. The weight of the patients was in the range from 52 kg to 135 kg, the average being 80.23 kg.

The highest percentage in the sample was represented by professional sportsmen - 90 (20%), then high school population 81 (18%), college students 63 (14%), and others 217 (48%). The number of patients living in a town/city was 344 (76%), and 107 (24%) lived in the country; 25 (6%) patients had elementary school education, 296 (66%) graduated from a high school; 35 (6%) from a college, and 95 of the patients had a university degree (21%).

All of the participants volunteered to fill in an anonymous questionnaire consisting of the following groups of data:

1. Age, sex, profession, demographic data, and education.
2. Knee laterality, body height, and weight.

**Abbreviations**BMI – *body mass index*ACL – *anterior cruciate ligament*

3. Sport structure (kind of sports, duration of career, competing rank), competing level.

4. Previous knee injuries, diagnostics, and ways of treatment.

5. Current knee injury (symptoms)

6. The cause of injury, training analysis (game phases), and way of getting injured.

7. The type and quality of the sport field and footwear, immobilization, and state of the musculature.

8. Previous illness, nutrition, daily therapy use, genetic profile.

9. Period from getting injured to making a valid diagnosis, initial therapy after the injury.

10. Period from injury to surgical treatment.

**Results**

In our study sample, only 51 patients (11%) were not physically active, and among 400 (88%) who were physically active in sports, 140 (35%) were recreationists. Among 260 (65%) active sportsmen, 43% competed at the national level, 28% at the regional, and 29% at the local level.

As far as career duration goes, of 260 sportsmen 73 (28%) had been active for 2-10 years, 162 (62%) had been active for 11-20 years and 25 (10%) for more than 20 years.

Out of 400 sport ACL injuries: 189 active sportsmen (47%) got injured at various competitions (matches, games) 64 (16%) at training sessions, and 140 (35%) during recreational activities (133 recreationists and 7 active sportsmen - who got injured during recreational activity in some other sport).

Out of 189 ACL ruptures that occurred at competitive games, 138 (73%) happened at competitive games, 15 (8%) on friendly matches during the season, and 36 (19%) in pre-season period.

Most of the sportsmen in our study sample mentioned that they had been adequately physically prepared before the injury; especially 312 of them (72%), among those mostly active, with the warm up supervised by a coach. Among 81 of them (22%), who did not have an adequate physical preparation, there were 74 recreationists and 7 active ones. These 7 sportsmen risked their professional careers by going in for some other recreational sports (soccer, skiing, sky diving), without previous warm up. Out of 64 injuries which occurred at the training sessions, 6 (10%) happened during the warm up and at the beginning of the session; 41 (63%) happened in the middle of the session and 17 (17%) towards the end of the session. Out of 189 competitive game injuries, ACL injuries occurred during the warm up in 9 of them (5%), at the beginning of the game in 40 (21%). Injuries occurred much more often in the middle of a game (in 86 patients- 46%) and towards the end (in 54 patients-29%).

Out of 260 active sportsmen, 192 (74%) had one training session a day and 68 (26%) trained twice a day. A training session lasted from 45 to 150 minutes, mostly 90 minutes in 159 sportsmen (61%). Even though 140 patients went in for sports only for recreation, 21 patients (15%) were active once a day; 38 (27%) had trainings twice a week and 81 patients (58%) at least three times a week.

Sport activities were performed indoors by 224 study subjects (56%) and outdoors (mostly grass) by 176 (44%). Sport ACL injury occurred on following types of ground: floor in 178 (45%) cases, grass in 144 (36%), concrete in 46 (12%), taraflex in 14 (3%), and mat in 18 (4%) cases. The field in the moment of injury was dry in 316 cases (79%), wet in 31 (8%), and slippery in 25 (16%), muddy in 19 (5%) and frozen in 9 (2%) cases.

Footwear worn by the athletes at the moment of getting injured: low sport shoes in 182 (46%) cases, high sport shoes in 60 (15%), soccer boots in 122 (31%), ski boots in 9 (2%), and no shoes in 25 (6%) cases.

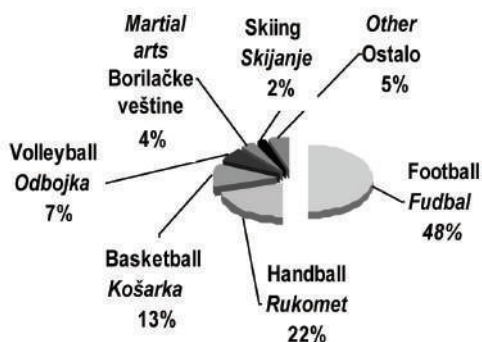
Previous illnesses were recorded in 44 patients. Every day therapy for other illnesses, mostly bronchodilators and NSAID, was taken by 10% of the patients and 107 subjects took no therapy (90%). Only 37 (8.3%) of the patients mentioned previous family history of ACL rupture (29 next-of-kin, 6 cousins and 2 relatives).

Out of 400 sportsmen, 26 (7%) had a specific diet: 21 of them were on their own diet, and 5 of them were on a diet prescribed by the club doctor. 93% of them had a standard diet. According to the body mass index (BMI), 59% of them were normally nourished, 32% were obese, and 9% were malnourished.

Sport injuries, being the most common causes, were recorded in 88% of the cases; 47 ACL ruptures happened while performing everyday activities (11%), and traffic accidents caused 4 ruptures, mostly with some other complex injuries, accompanied by other knee joint structures.

ACL ruptures caused by sport activities were recorded in 400 patients (**Graph 1**). Injuries with no contact with other athletes occurred in 312 (78%) patients, mostly: volleyball/basketball/handball players, gymnasts, and skiers. Contact injuries (hitting the knee and back of the lower leg during the knee extension or hitting the front of the upper leg) happened in 88 (22%) patients, mostly in martial arts fighters and soccer players (**Graph 2**). Most of the sportsmen, 144 (36%), got injured while landing after jumping in sports like volleyball, basketball, handball and even soccer; whereas 116 sportsmen (29%) got injured while changing the direction, running, or sudden running starts, 20 (5%) were injured because of a sudden stoppage (deceleration), especially in soccer, and 32 (8%) because of over extension of the lower leg.

The most common causes of ACL injuries among different sports are presented in **Graph 3**.



**Graph 1.** Sports with highest risk for ACL injury (percentage does not correlate with incidence)

**Grafikon 1.** Najrizičniji sportovi za povredu LCA (procenti ne koreliraju sa incidencijom)

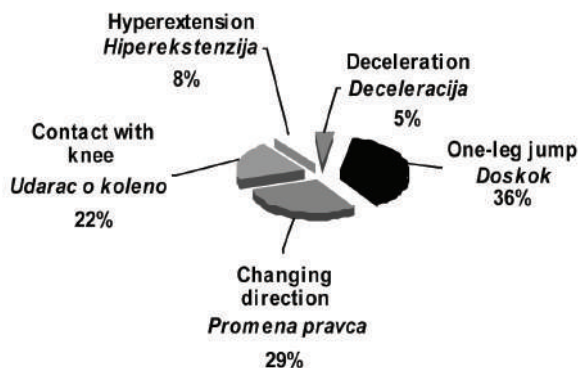
**Discussion**

The incidence and severity of ACL injury has been on the rise in the last few decades. At the same time there is a need in terms of demystifying risk factors, cause analysis, and finding out adequate training processes to prevent knee injuries. There are many inconsistencies in terms of significance of some risk factors [3].

The age of the patients in our study sample ranged from 15 and 49, which is in accordance with Woo's epidemiologic data [4]. Stevenson and Orchard studies [5,6], have proven higher injury incidence in older sportsmen, whereas our and Geli's study [7] have shown that incidence was higher in younger sportsmen because 90% of our surgically treated patients were younger than 35 years of age. Knee ligament injuries are the most frequent (90%) in the period before the second and fourth life decade [4].

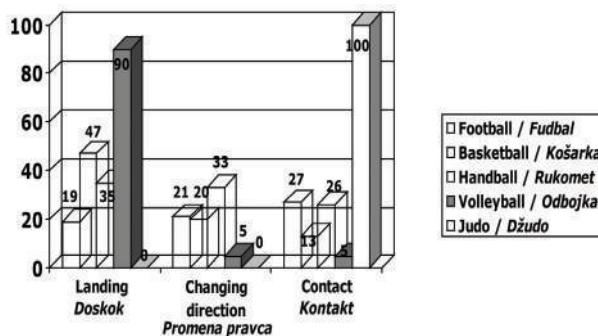
The majority of our subjects came from an urban environment, which can be explained by the fact that most of elite sports clubs are located in towns and cities, which offer better conditions for professional engagement in sports than rural environments.

Potential risk factors for lower extremity lesions can be intrinsic and extrinsic [3]. The extrinsic ones



**Graph 2.** Causes of ACL injury

**Grafikon 2.** Etiologija povredivanja LCA



**Graph 3.** Percentages of the most common causes of ACL injury among sports with highest risk in Vojvodina

**Grafikon 3.** Procentna zastupljenost uzroka povredivanja LCA među najrizičnijim sportovima u Vojvodini

are: competing level, skill level, footwear type, the coefficient of friction of flooring, prevention by wearing orthoses; and the intrinsic risk factors are: age, sex, previous injuries and inadequate rehabilitation, BMI, extremity dominance, flexibility and muscle strength, problems associated with balance and reaction time, postural stability, anatomic relations. The ACL injury incidence was found to be higher in women [3-7,15,16,19-21], during a competition rather than training sessions [8-10], on artificial playgrounds than on grass [11], in inadequately rehabilitated sportsmen [16], in cases of smaller intercondylar notch width of the femur [3-7], and with footwear of higher level of friction with the ground.

In our study sample of active sportsmen, ACL ruptures occurred 3 times more often during competition than training sessions because of more aggressive and riskier types of movement resulting in higher risk of getting injured. Competitive games presented 2.7 times higher risk than friendly games/matches, which also speaks in favor of the fact that injury occurs more often in important games. The injuries occur 3.8 times more often in the middle and final parts of the games, when the strain on the knee is the greatest, and when players are more concentrated on the result. Ekstrand et al [8] have stated that injuries occur 2 times more often during soccer games than during training sessions. Myklebust et al [9] and Seil et al [10] have concluded that ACL ruptures occur 30 and 24 times more often during handball matches than during training sessions respectively.

In our study sample, majority of injuries occurred on the floor (45%) because of the fact that handball, basketball and volleyball matches are almost always played indoors. ACL ruptures occurred on dry court (79%), which represented higher risk in contrast to muddy, slippery, wet and frozen fields because of the foot being fixed to the ground and under the influence of rotary forces on the knee. Powell et al [11] pointed to higher incidence of knee injuries on artificial surfaces in contrast to grassy and sand surfaces (beach volleyball), because of the higher friction level between the feet (footwear) and artificial grass.



Lambson et al [12] carried out a study including 3119 high school American football players and showed a statistical significance of ACL rupture incidence in players who competed on natural surfaces and wore specially designed sports footwear not allowing torsion of the feet on the ground thus enabling rotary forces to affect the knee and causing ACL injuries. However, both Barrett's study [13] and ours have showed no correlation between footwear type and injury.

Due to the fact that the study sample consisted predominantly of sportsmen (59% of normally nourished patients), BMI had no significant influence on ligament rupture, although injuries occurred more often in obese subjects than in normally nourished ones, which is generally the case in the population of Vojvodina. Out of 451 study subjects, 135 had increased their body mass from 1 to 10 kg in the period of 6 months prior to the injury (4.87kg on average), which could indirectly show that 30% of the subjects had not been ideally fit prior to the injury. BMI was recorded as a risk factor in studies of Orchard and Jones [6,14], while no correlation between BMI and incidence was observed in other 9 studies [15-23].

Higher demands for world class sport results in women are followed by a higher incidence of ACL injuries in women. Although there were 2.4 times less women in our study sample, their proportional number of injuries is increasing both in the world and in our country. So, the percentage of women with ACL reconstruction was 19% in Novi Sad in 2005, whereas in 2008 it rose to 29% (in our study). In addition, sports-women are at a 2-9 times higher risk of getting ACL injuries than men according to some studies [3-7,15,16,19-21]. Anatomic differences can be a predisposing factor for higher incidence of injuries among women [7], because of their wider pelvis [3,5,6], increased knee valgus [6,7,19-21], increased external tibial rotation [6,7,19-21], narrower femoral intercondylar notch [3,5-7], smaller ligament dimensions [3,5,6], weaker neuromuscular response [15,17], higher ligament laxity [15,17], and hormonal variations during menstrual cycle [15]. Hewitt [15] observed that the highest number of ACL lesions occurred in the period of ovulation and that women on oral contraceptives were at a higher risk of getting injured. In our sample, only 6% of women mentioned using oral contraceptives prior to the injury, which does not speak of a significant correlation with ACL lesion, but that women in Serbia do not use this kind of pregnancy prevention as much as in the world.

In our study sample, persons active in sports are 8 times more often injured than inactive ones. ACL injuries did not occur in those beginning an activity, and surgery was not performed on any patients who had not been at least recreationally active for 2 years. Peterson et al [16] have proved that sportsmen less physically fit are at a higher risk of getting injured and the results of our study, as well as those of Hopper et al [17] and Hosea et al [18], have proved that injuries occurred mostly in sportsmen with long careers.

More than three quarters of ACL injuries occurred in the most popular sports in Vojvodina (Serbia): soccer, handball, and basketball. Unlike Serbia, the riskiest sports in Scandinavian countries are handball and skiing [19,20] and football and basketball in the USA [16,17].

The limitations of this study are connected with subjectivity of patients when answering the questionnaire and because of the lack of video material to objectivize the analysis of the most frequent causes and mechanisms of getting injured. Our survey is comparable with similar ones [24,25] and creates conditions for prevention of ACL injuries.

## Conclusion

Young population active in sports is at the highest risk of getting an anterior cruciate ligament injury.

Our study has shown that anterior cruciate ligament injuries happen most often in football players, than in handball/basketball/volleyball players and martial arts fighters, whereas active basketball players are at the highest risk of getting injured.

Our study has not shown statistical significance of correlation between anterior cruciate ligament lesion and footwear type, body mass index, warm up, previous illnesses, everyday therapy and genetic profile.

Anterior cruciate ligament injuries are more frequent in sportsmen with longer career, during matches rather than training sessions, in the middle or by the end of a match or game, on dry surfaces, without a contact with other competitors, when landing and changing the direction of movement.

By defining risk factors, injury cause analysis, and education of physicians, sportsmen and coaches, conditions for preventing injuries of anterior cruciate ligament can be created.

## Literatura

- Bradley JP, Klimkiewicz JJ, Rytel MJ, Powell JW. Anterior cruciate injuries in the national football league: epidemiology and treatment trend among physicians. *Arthroscopy* 2002;18:502-9.
- Milankov M, Miličić A, Savić D, Stanković M, Ninković S, Matijević R. Ponovna rekonstrukcija prednjeg ukrštenog ligamenta zbog nestabilnosti kolena. *Med Pregl* 2007;60(11-12):587-92.
- Taimela S, Kujala U, Osterman K. Intrinsic risk factors and athletic injuries. *Sports Med* 1990;9:205-15.
- Woo SL, Chan SS, Yamaji T. Biomechanics of knee ligament healing. *J Biomech* 1997;30:431-9.
- Stevenson MR, Hamer P, Finch CF. Sport, age, and sex specific incidence of sports injuries in Western Australia. *Br J Sports Med* 2000;34:188-94.
- Orchard JW. Intrinsic and extrinsic risk factors for muscle strains. *Am J Sports Med* 2001;29:300-3.
- Geli E, Myer G, Silvers H, Samitier G, Romero D, Lazaro C, et al. Prevention of non-contact anterior cruciate ligament

injuries in soccer players. Part I: mechanisms of injury and underlying risk factors. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2009;17:705-29.

8. Ekstrand J, Gillquist J. Soccer injuries and their mechanisms. *Med Sci Sports Exerc* 1983;15:267-70.

9. Myklebust G, Haehlum S, Holm I. A prospective cohort study of anterior cruciate ligament injuries in elite Norwegian team handball. *Scand J Med Sci Sports* 1998;8:149-53.

10. Seil R, Rupp S, Tempelhof S. Sports injuries in team handball. A one-year prospective study of sixteen men's senior teams of a superior nonprofessional level. *Am J Sports Med* 1998;26:681-7.

11. Powell JW, Barber-Foss KD. Sex-related injury patterns among selected high school sports. *Am J Sports Med* 2000;28:385-91.

12. Lambson RB, Barnhill BS, Higgins RW. Football cleat design and its effect on anterior cruciate ligament injury: a three-year prospective study. *Am J Sports Med* 1996;24:155-9.

13. Barrett JR, Tanji JL, Drake C. High-versus low-top shoes for the prevention of ankle sprains in basketball players: a prospective randomized study. *Am J Sports Med* 1993;21:582-5.

14. Jones BH, Bovee MW, Harris JM. Intrinsic risk factors for exercise-related injuries among male and female army trainees. *Am J Sports Med* 1993;21:705-10.

15. Hewitt TE. Neuromuscular and hormonal factors associated with knee injuries in female athletes: strategies for intervention. *Sports Med* 2000;29:313-27.

16. Peterson L, Junge A, Chomiak J. Incidence of football injuries and complaints in different age groups and skill-level groups. *Am J Sports Med* 2000;28:S51-7.

17. Hopper DM, Hopper JL, Elliott BC. Do selected kinanthropometric and performance variables predict injuries in female netball players? *J Sports Sci* 1995;13:213-22.

18. Hosea TM, Carey CC, Harrer MF. The gender issue: epidemiology of ankle injuries in athletes who participate in basketball. *Clin Orthop* 2000;372:45-9.

19. Myklebust G, Engebretsen L, Braekken IH, Skjølberg A, Olsen OE, Bahr R. Prevention of anterior cruciate ligament injuries in female team handball players: a prospective intervention study over three seasons. *Clin J Sport Med* 2003;13:71-8.

20. Olsen OE, Myklebust G, Engebretsen L, Bahr R. Injury mechanisms for ACL injuries in team handball: a systematic video analysis. *Am J Sports Med* 2004;32:1002-12.

21. Krosshaug T, Nakamae A, Boden B, Engebretsen L, Smith G, Slauterbeck J, et al. Mechanisms of anterior cruciate ligament injury in basketball: video analysis of 39 cases. *Am J Sports Med* 2007;35:359.

22. Ebstrup JF, Bojsen-Moller F. Anterior cruciate ligament injury in indoor ball games. *Scand J Med Sci Sports* 2000;10:114-6.

23. Prager BI, Fitton WL, Cahill BR. High school football injuries: a prospective study and pitfalls of data collection. *Am J Sports Med* 1989;17:681-5.

24. Ninković S, Miličić A, Savić D, Stanković M, Radić S, Milankov M. Upoređivanje kliničkih i radiografskih rezultata rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta kolena. *Med Pregl* 2006;59(9-10):421-5.

25. Milankov M, Jovanović A, Miličić A, Savić D, Stanković M, Keckojević V. Arthroscopy of the knee—"surgery without complications". *Med Pregl* 2000;53:187-92.

### Sažetak

#### Uvod

Definisanjem faktora rizika, etiologije i mehanizama povređivanja stvaraju se uslovi za prevenciju povreda prednjeg ukrštenog ligamenta. Cilj studije je da analizira incidenciju, etiologiju i faktore rizika povređivanja ove strukture kolenog zgloba.

#### Materijali i metode

Sprovedeno je anketiranje 451 operativno lečenog pacijenta, među kojima 400 sportista (65% aktivnih, 35% rekreativaca), 29% ženskog pola, 71% muškog; 90% mlađih od 35 godina.

#### Rezultati

Kod 88% pacijenata uzrok povređivanja bila je sportska trauma (nekontaktnim mehanizmom kod 78% slučajeva, kontaktnim u 22%). Ostale povrede događale su se pri svakodnevnim aktivnostima kod 11% i pri saobraćajnoj traumi u 1% slučajeva. Među sportistima, najviše rekonstrukcija prednjeg ukrštenog ligamenta izvršeno je kod fudbalera (48%), potom rukometaša (22%), košarkaša (13%), odbojkaša (8%), borilačkih sportova (4%), ali je incidencija povreda najveća među aktivnim košarkašima (1:9). Na povređivanje nisu značajno uticali: tip obuće, zagrevanje, genetska predispozicija i uzimanje svakodnevnih terapija.

**ključne reči:** Koleno; Povrede kolena + etiologija; Faktori rizika; Predenji ukrsteni ligament + hirurgija; Sportske povrede

Rad je primljen 1. VI 2009.

Prihvaćen za štampu 28. XII 2009.

BIBLID.0025-8105(2010):LXIII:7-8:541-545.

Povrede su se dešavale: tri puta češće na utakmicama, u srednjem i završnom delu utakmica i treninga (79%), usled doskoka ili promene pravca kretanja (75%), na suvim terenima (79%), kod slabije pripremljenih sportista (62%).

#### Diskusija

Nelogičnost u stručnoj literaturi predstavlja pojava da je neuporedivo veće interesovanje autora za razvoj operativnih tehnika rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta, u odnosu na: faktore rizika, etiologiju i mogućnosti prevencije povreda. Sprovedenjem adekvatnih trenaznih procesa, edukacijom sportista, poboljšanjem ravnoteže i svesne kontrole položaja kolena tokom: stajanja, trčanja, nagle promene pravca i doskoka, povrede prednjeg ukrštenog ligamenta mogu se redukovati u 40-90% slučajeva.

#### Zaključak

Povrede prednjeg ukrštenog ligamenta se događaju najčešće: u sportu, pri najvećim naprezanjima kolena, bez kontakta sa drugim takmičarima, usled nepravilnog doskoka i promene pravca, kod slabije pripremljenih košarkaša, fudbalera i rukometaša, sa dužim sportskim stažom.

Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović”,  
Banjaluka<sup>1</sup>  
Klinički centar Vojvodine, Novi Sad  
Klinika za rehabilitaciju<sup>2</sup>

Stručni članak  
*Professional article*  
UDK 616.727.3-085.8-036.8  
DOI: 10.2298/MPNS1008546J

## FUNKCIONALNI ISHOD LEČENJA POSTTRAUMATSKIH KONTRAKTURA LAKTA

### FUNCTIONAL OUTCOME OF POSTTRAUMATIC ELBOW CONTRACTURES

Slavica JANDRIĆ<sup>1</sup> i Ksenija BOŠKOVIĆ<sup>2</sup>

**Sažetak** – Posttraumatske kontraktura lakta mogu biti uzrok ograničenja u aktivnostima svakodnevnog života. Cilj ovog rada bio je da se istraži ishod lečenja i razlike između posttraumatskih kontraktura lakta kod dece i odraslih tokom medicinske rehabilitacije. Analizirali smo 68 pacijenata sa posttraumatskim kontrakturama lakta (34 dece i 34 odrasla pacijenta), koji su posle odgovarajućeg ortopedsko-traumatološkog lečenja lečeni procedurama fizikalne terapije. Za procenu funkcije lakta kod svakog pacijenta, na početku i na kraju lečenja, koristili smo *Mayo Clinic Performance Index for Elbow*. *Mayo Clinic Performance Index for Elbow* statistički se znatno povećao na kraju u odnosu na početak lečenja kod dece ( $t=5,66$ ,  $p<0,001$ ) i odraslih ( $t=2,47$ ,  $p<0,001$ ), a na kraju lečenja bio je statistički znatno veći kod dece nego kod odraslih ( $t=2,85$ ,  $p<0,05$ ). U našem istraživanju funkcija je bolja kod dece nego kod odraslih posle prosečno tri nedelje fizikalnog lečenja posttraumatskih kontraktura lakta.

**Ključne reči:** Lakat; Kontraktura; Dete; Odrasli; Rehabilitacija; Svakodnevne aktivnosti; Ishod lečenja; Evaluacione studije

#### Uvod

Zglob lakta koordinira pokrete gornjih ekstremiteta, facilitirajući obavljanje aktivnosti svakodnevnog života u domenima češljanja, oblačenja, hranjenja, obuvanja cipela i održavanja lične higijene. Trauma (dislokacija, fraktura) najčešći je uzrok kontraktura i funkcionalnih ograničenja u laktu. Tip dislokacije i/ili frakture varira u odnosu na mehanizme, godine starosti pacijenata i sile koja dovodi do povrede [1]. Dislokacija u laktu postoji kod 11–28% svih povreda lakta. Frakture lakta se klasifikuju kao distalne frakture humerusa, frakture radijusa i frakture ulne. One variraju sa godinama starosti pacijenta i postoje razlike između povreda lakta kod dece i odraslih.

Frakture lakta čine oko 10% svih fraktura kod dece. Najviše je suprakondilarnih fraktura kod nezrelog skeleta. One su najčešći tip fraktura lakta kod dece i javljaju se u oko 60% slučajeva [2,3]. Ova učestalost je u oštrom kontrastu sa relativno malom incidencijom suprakondilarnih fraktura u populaciji odraslih pacijenata [4]. Fraktura glavice radijusa najčešća je fraktura kod odraslih. Oko 30% fraktura lakta kod odraslih postoji na glavici radijusa [5]. Interkondilarne frakture postoje kod osoba između 40 i 60 godina, a transkondilarne frakture su češće kod starijih ljudi sa osteoporozom.

Ortopedsko lečenje povreda lakta uključuje konzervativno ili/ i hirurško lečenje. Kada nastane kontraktura lakta, početno lečenje bi trebalo da bude konzervativno. Pedeset posto smanjenja pokretljivosti u laktu može smanjiti funkciju gornjeg ekstremiteta za gotovo 80% [6].

Cilj lečenja kontraktura lakta jeste da se vrati funkcionalni obim pokreta u laktu ( $\geq 30^\circ$  do  $130^\circ$ ). Fizikalna terapija ima bitnu ulogu u lečenju posttraumatskih kontraktura lakta. Pacijenti kod kojih nije uspeo neoperativno lečenje za najmanje šest meseci i

koji su motivisani za provođenje postoperativne rehabilitacije, kandidati su za hirurški „release” ili totalnu artroplastiku lakta sa visokom incidencijom uspeha i prihvatljivim rizikom komplikacija [7–11].

Različiti faktori kod dece i odraslih mogu da utiču na ishod lečenja, smanjenje pokretljivosti, bol, stabilnost i dnevne funkcije, što sve ima važnu ulogu u mnogim funkcionalnim aktivnostima u ljudskom životu. Za procenu funkcije lakta i evaluaciju funkcije lakta kod pojedinih osoba, može se koristiti *Mayo Clinic Performance Index for the Elbow* (MCPI). Pomoću MCPI može se pratiti delotvornost terapijskih intervencija. On uključuje sledeće parametre: bol, pokrete, stabilnost i dnevne funkcije.

Postoje mnoge studije i izveštaji o ishodu lečenja različitih povreda lakta, različitih terapijskih metoda lečenja fraktura i/ili dislokacija u području lakta [8,12,13] i hirurškog lečenja posttraumatskih kontraktura [7,8,11], ali je malo izveštaja o funkcionalnoj proceni i praćenju efektivnosti procedura fizikalne terapije na bol, pokrete, stabilnost i dnevnu funkciju [10,14] kod dece i odraslih, kao i o razlikama u ishodu lečenja posttraumatskih kontraktura lakta kod dece i odraslih. Cilj ovog rada je bio da se istraži ishod lečenja i razlike između posttraumatskih kontraktura lakta kod dece i odraslih tokom medicinske rehabilitacije.

#### Materijal i metode

U našem istraživanju analizom je bilo obuhvaćeno 68 pacijenata. Uzorak je dobijen randomizacijom od 152 pacijenta sa posttraumatskom kontrakturom lakta. Pacijenti su primljeni i lečeni u regionalnom rehabilitacionom centru. Svi pacijenti su posle povrede lečeni konzervativno ili hirurški, u zavisnosti od vrste povrede, posle koje je nastala kontraktura lakta sa gubitkom pokretljivosti u laktu, bolom, poremećajem stabilnosti i svakodnevnih funkcija.

**Skracenicice**

MCPI	– Mayo Clinic Performance Index for the Elbow
PI	– Performance index
PI <sub>1</sub>	– Performance index kod dece
PI <sub>2</sub>	– Performance index kod odraslih
SD	– standardna devijacija

Analizirali smo dve grupe pacijenata sa posttraumatskim kontrakturama lakta: grupu A i grupu B. Grupu A je činilo 34 dece, prosečne starosti 11±3,7 godina (ranga od 3 do 15 godina), a 34 odrasle osobe, prosečne starosti 64,3±14,4 (ranga od 16 do 76 godina) činilo je grupu B.

Prosečno vreme praćenja bilo je 26,1±11,5 dana za decu i 25,1±9,3 dana za odrasle. Prosečan period od povrede lakta do prijema na lečenje i rehabilitaciju bio je za decu 32,2±11,2 dana i 38,3±18,4 dana za odrasle (**Tabela 1**).

**Tabela 1.** Karakteristike dece (n<sub>1</sub>=34) i odraslih (n<sub>2</sub>=34) sa posttraumatskim kontrakturama lakta

**Table 1.** Characteristics of the children (n<sub>1</sub>=34) and adults (n<sub>2</sub>=34) with elbow posttraumatic contracture

Karakteristike Characteristics	Deca (grupa A) Children (group A)			Odrasli (grupa B) Adults (group B)		
	Broj Number	SD	%	Broj Number	SD	%
Prosečna starost (godine) Average age (years)	11	3,66		64,33	14,44	
Pol Sex	Muškarci/Male	23	67,7	16	47,1	
	Žene/Female	11	32,3	18	52,9	
	Ukupno/Total	34	100	34	100	
Prosečna dužina bolničkog lečenja (dani)/Average length of the hospital stay (days)		26,1	11,47	25,11	9,32	
Strana Side	Levo/Left	25	73,5	5	14,7	
	Desno/Right	9	26,5	29	85,3	
	Ukupno/Total	34	100	34	100	
Prosečan broj dana posle povrede do rehabilitacije/Average number of days from the injury to rehabilitation		32,2	11,2	38,3	18,4	

Kriterijumi za isključenje iz istraživanja bili su: ponovljeno lečenje, postojanje kontraktura drugih lokalizacija, infekcije, oštećenje nervnih struktura i lezije krvnih sudova u području lakta.

Merenja sa procenom funkcije lakatnog zgloba i izračunavanje *Performance indexa* (PI) provodili smo pomoću MCPI kod svih povredjenih pacijenata pre i posle fizikalne terapije. MCPI uključuje četiri parametra: bol, pokretljivost, stabilnost i svakodnevne funkcije sa pet mera: češljanje, hranjenje, lična higijena, oblačenje košulje i obuvanje cipela. Parametar bol se procenjivao sa: nema bola, blag bol, umeren i jak bol. Manji bol se označavao sa višim skorom.

Funkcionalni obim pokreta ili amplitude (jednak ili veći od 100°) označeni su sa najvećim skorom. Pokreti manji od 50° označeni su sa najmanjim skorom. Parametar stabilnost koji uključuje klinički jasnu varus-valgus labavost imao je tri ocene: stabilan (bez varus-valgus labavosti) sa najvećim skorom, umerena nestabilnost (<10° varus-valgus labavosti) i velika nestabilnost (>=10° varus-valgus labavosti).

Dnevne funkcije uključivale su češljanje, hranjenje, higijenu, oblačenje košulje i obuvanje cipela. Zbir svih bodova za svakog od pacijenata sa posttraumatskom kontrakturom lakta bio je PI. Minimalni indeks je bio 0, a maksimalni 100. Interpretacija PI uključuje četiri stepena (rezultata): odličan sa PI >= 90, dobar (75–89), dovoljan (60–74) i loš (sa PI < 60). Procedure fizikalne terapije bile su propisane na osnovu anamneze, kliničkih i radiografskih nalaza. Svi pacijenti iz grupe A i grupe B bili su uključeni u program medicinske rehabilitacije koji se sastojao od terapijskih vežbi, radne terapije i termo- (ili krio-) procedura. Postojeće kontrakture lečene su aktivno potpomognutim vežbama za obim pokreta i vežbama za jačanje muskulature, u zavisnosti od kliničkog nalaza i napredovanja tokom rehabilitacionog procesa. Ove vežbe su se koristile za poboljšanje obima pokreta, jačanje mišićne snage i poboljšanje funkcionalnog statusa.

U okviru radne terapije provodile su se različite aktivnosti i tehnike, uključujući trening za aktivnosti svakodnevnog života. Igra je bila važan deo radne terapije za decu. U zavisnosti od kliničkog nalaza, koristile su se hladne ili/i tople procedure. Jedna od procedura elektroterapije (galvanska ili dijadina-mička struja) koristila se prema potrebi.

Za testiranje razlika između PI na početku i na kraju rehabilitacije, kao i između dece i odraslih sa posttraumatskom kontrakturom lakta za sve parametre MCPI koristili smo Studentov t-test. Statistička signifikantnost razlika bila je na nivou p<0,05.

**Rezultati**

U grupi A bila su 23 dečaka i 11 devojčica, a u grupi B je bilo 16 osoba muškog i 18 osoba ženskog pola. Na levoj strani je posttraumatska kontraktura lakta bila kod 73,5% dece i kod 14,7% odraslih (**Tabela 1**). Dva-deset sedmoro dece (79,4%) imalo je kontrakturu lakta posle frakture humerusa i 12 odraslih (35,3%). Odličan rezultat posle otpusta sa lečenja (PI >=90) postojao je kod 26 povredjene dece (76,5%) i kod 16 odraslih pacijenata (47,1%) sa posttraumatskim kontrakturama lakta. Dobar rezultat bio je kod 8 dece (23,5%) i 12 odraslih (35,3%) sa posttraumatskim kontrakturama lakta. Kod dece nije bilo dovoljnih ocena ili loših rezultata MCPI na otpustu sa lečenja, a kod odraslih je na otpustu loš rezultat bio kod 3 pacijenta (8,8%).

Utvdili smo da je PI bio znatno veći (bolji rezultat) kod dece (t=5,66, p<0,001) i kod odraslih (t=2,47, p<0,001) sa posttraumatskim kontrakturama lakta na otpustu nego na početku lečenja (**Tabela 2**).

Kako se vidi iz **Tabele 3**, na početku lečenja nije postojala značajna razlika u PI između dece i odraslih pacijenata sa posttraumatskom kontrakturom lakta (t=1,94, p>0,05). Na kraju lečenja postojao je znatno veći PI kod dece sa posttraumatskom kontrakturom lakta nego kod odraslih (t=2,85, p<0,05). Postoji znatno veća prosečna vrednost bola (manji bol) na kraju nego na početku lečenja fizikalnom te-

rapijom i kod dece ( $t=5$ ,  $p<0,001$ ) i kod odraslih pacijenata ( $t=5,5$ ,  $p<0,001$ ) sa posttraumatskim kontrakturama lakta. Razlika između skora bola kod dece i odraslih bila je statistički značajna na kraju lečenja ( $t=3$ ,  $p<0,01$ ). Skor obima pokreta kod pacijenata sa posttraumatskom kontrakturom lakta je bio statistički znatno veći na kraju lečenja kod obe grupe pacijenata: dece ( $t=4,33$ ,  $p<0,01$ ) i odraslih ( $t=2,47$ ,  $p<0,05$ ). Razlika u skor u pokreta dece i odraslih bila je statistički značajna na kraju lečenja ( $t=1,98$ ,  $p<0,05$ ).

**Tabela 2.** MCPI za decu ( $n_1=34$ ) i odrasle ( $n_2=34$ ) tokom rehabilitacije

**Table 2.** MCPI for children ( $n_1=34$ ) and adults ( $n_2=34$ ) during rehabilitation

Deca (grupa A)/Children (group A)				Odrasli (grupa B)/Adults (group B)			
Na početku		Na otpustu		Na početku		Na otpustu	
At the beginning		At discharge		At the beginning		At discharge	
PI <sub>1</sub> (x <sub>1</sub> )	SD <sub>1</sub>	PI <sub>1</sub> (x <sub>2</sub> )	SD <sub>2</sub>	PI <sub>2</sub> (x <sub>1</sub> )	SD <sub>1</sub>	PI <sub>2</sub> (x <sub>2</sub> )	SD <sub>2</sub>
55,62	26,38	93,75	10,26	35,25	22,98	73,12	16,24
$t=5,66$ , ( $p<0,001$ )				$t=2,47$ , ( $p<0,001$ )			

**Tabela 3.** Razlike između MCPI kod dece ( $n_1=34$ ) i odraslih ( $n_2=34$ )

**Table 3.** Differences between MCPI of the children ( $n_1=34$ ) and adults ( $n_2=34$ )

Posttraumatske kontrakture lakta/Posttraumatic elbow contractures							
MCPI na početku				MCPI na otpustu			
MCPI at the beginning				MCPI at discharge			
Deca/Children		Odrasli/Adults		Deca/Children		Odrasli/Adults	
PI <sub>1</sub> (x <sub>1</sub> )	SD <sub>(1)</sub>	PI <sub>2</sub> (x <sub>1</sub> )	SD <sub>(2)</sub>	PI <sub>1</sub> (x <sub>2</sub> )	SD <sub>(1)</sub>	PI <sub>2</sub> (x <sub>2</sub> )	SD <sub>(2)</sub>
55,62	26,38	35,25	22,98	93,75	10,26	73,12	16,24
$t=1,94$ , $p>0,05$				$t=2,85$ , $p<0,05$			

Naše istraživanje je pokazalo da je stabilnost na kraju terapije bila znatno veća kod dece sa posttraumatskom kontrakturom lakta nego kod odraslih ( $t=2,28$ ,  $p<0,05$ ). Sve aktivnosti dnevnog života bile su znatno bolje na kraju lečenja nego na početku kod obe grupe pacijenata. Zbir aktivnosti svakodnevnog života na otpustu je bio statistički znatno bolji kod dece nego kod odraslih ( $t=1,97$ ,  $p<0,05$ ) sa posttraumatskom kontrakturom lakta.

## Diskusija

Iako je zglob lakta jedan od najstabilnijih zglobova tela, posttraumatske kontrakture kao sekvela dislokacija i fraktura u području lakta su česte [5]. U našem istraživanju dečaci su imali češće kontrakture lakta (67,7%) od devojčica (32,3%), što je u saglasnosti sa izveštajima drugih autora [2,15], dok su bile podjednako zastupljene u oba pola kod odraslih osoba. To bi se moglo objasniti većom incidencijom osteoporoze kod starijih osoba ženskog pola. Najčešći uzrok povreda lakta bio je pad na ispruženu ruku [16]. Deca se igraju i tokom igre padaju, dečaci češće od devojčica. Zbog učestalih padova, u ovoj populaciji su česte frakture na gornjim ekstremitetima.

Prosečna starost dece u našem istraživanju bila je 11 godina, što je približno u saglasnosti sa izveštajima da se većina ovih povreda dešava u prvoj deceniji života jer je u to vreme tenziona snaga kolateralnih ligamenata i zglobne kapsule lakta veća od same kosti [17].

Najčešće su posttraumatske kontrakture lakta kod dece bile na levoj strani (73,5%), što je u saglasnosti sa drugim izveštajima [18], a kod odraslih su češće na desnoj strani (85,3%). Ovo je verovatno u saglasnosti sa činjenicom da se leva ruka lakše lomi nego desna tokom povređivanja kod dece. Desna ruka je češće dominantna i to bi moglo biti važno za dnevne funkcije i proces rehabilitacije. U našem istraživanju, broj kontraktura lakta zbog frakture humerusa bio je procentno veći kod dece (79,4%) nego kod odraslih (35,3%), što je u saglasnosti sa drugim izveštajima [2,3]. Razvojna anatomija u nezrelom skeletu, kolateralni ligament i zglobna kapsula mogle bi imati ulogu u mehanizmu povređivanja, tipu i težini povrede i sklonosti ka posttraumatskim kontrakturama [8].

Odrasli sa kontrakturama lakta imaju najčešće odličan (47,1%) i dobar rezultat (35,3%) na otpustu. Loš rezultat je bio kod 8,8% pacijenata. Ovi rezultati se razlikuju od rezultata kod dece koja su imali odličan rezultat na otpustu u 76,5% i dobar rezultat u 23,5%. Prosečna vrednost MCPI skora za lakat kod dece i odraslih na kraju lečenja bila je statistički znatno veća u odnosu na početak lečenja u našem istraživanju. I drugi autori izveštavaju o bitnom poboljšanju funkcije zgloba lakta posle traume [12,13,19].

Naši rezultati su pokazali da između prosečnih vrednosti PI kod dece i odraslih nije bilo statistički značajne razlike na početku lečenja, ali je na kraju fizikalnog lečenja PI bio znatno veći kod dece nego kod odraslih. Nijedno dete nije imalo loš funkcionalni rezultat. Ovo je u saglasnosti sa izveštajima da frakture kod dece zaceljuju brže nego kod odraslih i da kod dece postoji dobar potencijal za remodeliranje rezidualnih deformiteta [8].

Prosečan skor bola i pokreta na kraju lečenja bio je znatno veći (bol manji) kod dece nego kod odraslih. Stabilnost i zbir aktivnosti svakodnevnog života na kraju lečenja bio je bolji kod dece nego kod odraslih. Ovi rezultati su u skladu sa drugim izveštajima [8]. Naše istraživanje pokazuje da povređivanje lakta posle približno tri nedelje fizikalne i okupacione terapije kod odraslih ostavlja veći stepen oštećenja nego kod dece. To bi moglo da biti zbog bitne razlike između dece i odraslih u kompleksu razvojne anatomije lakta, obrasca i tipa povređivanja i razlika u potencijalu za remodeliranje rezidualnih deformiteta.

## Zaključak

U našem istraživanju, rezultati procene funkcije lakta pomoću *Mayo Clinic Performance Index for Elbow* kod dece i odraslih sa posttraumatskim kontrakturama lakta bili su različiti na kraju lečenja kod dece i odraslih, mada su procedure fizikalne i oku-

pacijentima terapije dale značajan terapijski rezultat kod obe grupe pacijenata. Ishod lečenja na otpustu, posle

približno tri nedelje rehabilitacije, bolji je kod dece nego kod odraslih.

### Literatura

1. Wu J, Perron AD, Miller MD, Powell SM, Brady WJ. Orthopedic pitfalls in the ED: pediatric supracondylar humerus fractures. *Am J Em Med* 2002;20:6.
2. Ogden JA. The humerus, in skeletal injury in the child. New York: Springer-Verlag; 2000. p. 456-541.
3. Minkowitz B, Busch MT. Supracondylar humerus fractures: Current trends and controversies. *Orthop Clin North Am* 1994;25:581-94.
4. Harris IE. Supracondylar fractures of the humerus in children. *Orthopedics* 1992;15:811-7.
5. De Dios RR. Prevention News Update Database [Internet]. Department of diagnostic radiology, National Capital Consortium, National Naval Medical Center Bethesda. [Cited 2004 July 19]. Available from: <http://www.emedicine.com/radio/topic234.htm>
6. Sojbjerg JO. The stiff elbow. *Acta Orthop Scand* 1996;67(6):626-31.
7. Mih AD, Wolf FG. Surgical release of elbow-capsular contracture in pediatric patients. *J Pediatr Orthop* 1994;14(4):458-61.
8. Papandrea R, Waters PM. Posttraumatic reconstruction of the elbow in the pediatric patient. *Clin Orthop Relat Res* 2000;(370):115-26.
9. King GJ, Faber KJ. Posttraumatic elbow stiffness. *Orthop Clin North Am* 2000;31(1):129-43.
10. Bruno RJ, Lee ML, Strauch RJ, Rosenwasser MP. Posttraumatic elbow stiffness: evaluation and management. *J Am Acad Orthop Surg* 2002;10(2):106-16.
11. Prodhomme G, Devos S, Schuind F. Semi constrained total elbow arthroplasty for severe post traumatic ankylosis of the elbow: a case-report I. *Chir Main* 2004;23(4):201-4.
12. Jarvis JG, D'Astous JL. The pediatric T-supracondylar fracture. *J Pediatr Orthop* 1984;4(6):697-9.
13. Munst P, Kuner EH, Beckmann M. Conservative treatment of pediatric elbow fractures. *Orthopade* 1988;17(3):287-96.
14. Gol'dblat VI, Iur'ev PV. Importance of the actions of diadynamic currents in combination with medical gymnastics in treating posttraumatic and postoperative contractures of the joints. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult* 1973;38(2):161-4.
15. Campbell CC, Waters PM, Emans JB, et al. Neurovascular injury and displacement in type III supracondylar humerus fractures. *J Pediatr Orthop* 1995;15:440-3.
16. McGraw JJ, Akbarnia BA, Hanel DP, et al. Neurological complications resulting from supracondylar fractures of the humerus in children. *J Pediatr Orthop* 1986;6:647-50.
17. Houshian S, Mehdi B, Larsen MS. The epidemiology of elbow fracture in children: analysis of 355 fractures, with special reference to supracondylar humerus fractures. *J Orthop Sci* 2001;6:312-5.
18. Mortensson W, Thonell S. Left-side dominance of upper extremity fracture in children. *Acta Orthop Scand*. 1991;62(2):154-5.
19. Ong TG, Low BY. Supracondylar humeral fractures: a review of the outcome of treatment. *Singapore Med J* 1996;37(5):508-11.

### Summary

#### Introduction

Posttraumatic elbow contractures can cause functional limitations and impairment of activities of daily living in children and adults. The aim of this study was to investigate the outcome and differences between posttraumatic elbow contractures in children and adults during rehabilitation.

#### Material and methods

We analyzed 68 patients with posttraumatic elbow contractures, who had been admitted to the regional rehabilitation center and managed by procedures of physical therapy. All patients were divided into two groups: group A (34 children) and group B (34 adults). Mayo Clinic Performance Index for Elbow (MCPI) was measured at the beginning and at the end of the physical treatment for each patient.

#### Results

Out of the study sample, 76.47% of children and 47.06% of adult patients had excellent score at the end of the therapy. The median of Performance index increased for both groups after the physical therapy and the differences were significantly high for both groups, children ( $t=5.66$ ,  $p<0.001$ ) and adults ( $t=2.47$ ,  $p<0.001$ ). MCPI at the discharge was significantly higher in the children than in the adults ( $t=2.85$ ,  $p<0.05$ ).

#### Conclusion

The results of our investigation have shown that the elbow function assessment in patients with posttraumatic elbow contractures (in regard to pain, motion, stability and sum of daily function) was better in children than in adults at discharge, after approximately 3 weeks of rehabilitation.

**Key words:** Elbow; Contracture; Child; Adult; Rehabilitation; Activities of Daily Living; Treatment Outcome; Evaluation Studies

Rad je primljen 24. VII 2009.

Prihvaćen za štampu 31. XI 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:7-8:546-549.

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad  
 Klinika za anesteziju i intenzivnu terapiju<sup>1</sup>  
 Klinika za vaskularnu hirurgiju<sup>2</sup>  
 Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Odeljenje anesteziologije<sup>3</sup>  
 Klinika za abdominalnu hirurgiju<sup>4</sup>  
 Dom zdravlja Indija  
 Služba hitne medicinske pomoći<sup>5</sup>

Stručni članak  
*Professional article*  
 UDK 616.94:616.981.21  
 DOI: 10.2298/MPNS1008550G

## STREPTOKOKNI TOKSIČNI ŠOK SINDROM STREPTOCOCCAL TOXIC SHOCK SYNDROME

Ljiljana GVOZDENOVIĆ<sup>1</sup>, Janko PASTERNAK<sup>2</sup>, Stanislav MILOVANOVIĆ<sup>3</sup>,  
 Dejan IVANOV<sup>4</sup> i Saša MILIĆ<sup>5</sup>

**Sažetak** – Streptokokni toksični šok sindrom danas se prepoznaje kao toksinom posredovano multisistemska oboljenje. Karakteriše ga rani nastanak šoka sa multiorganskom insuficijencijom, visoki morbiditet i mortalitet, uzrokovani *Streptococcus-om pyogenes-om*. Simptomi su slični kod stafilokoknog i streptokoknog toksičnog šok sindroma. Streptokokni toksični šok sindrom nije opisan do 1993. godine, kada su deca koja su bolovala od varicele 2–4 nedelje kasnije razvila kliničku sliku toksičnog šok sindroma. Karakteriše ga nagla pojava febrilnosti, jeze, povraćanja, bola u mišićima i raša. Može rapidno progredirati do teške i nereaktivne hipotenzije i multisistemske disfunkcije. Može biti obuhvaćen skoro svaki organski sistem. Komplikacije streptokoknog toksičnog šok sindroma mogu biti insuficijencija bubrega i jetre, čak i smrt. Kristaloide i inotropi se koriste u agresivnom lečenju hipovolemičnog šoka sa invazivnim monitoringom srednjeg arterijskog pritiska i centralnog venskog pritiska. Esencijalan je neposredan i agresivan tretman hipovolemijskog šoka. Indikovana je i ciljana antibiotička terapija; penicilin ili β-laktamski antibiotici se koriste u delovanju na bakterije A grupe streptokoka, kao i klindamicin, koji je ključan i standardni deo antibiotičkog lečenja.

**Ključne reči:** Streptokokni toksični šok sindrom + dijagnoza; Streptokokni toksični šok sindrom + komplikacije; Streptokokni toksični šok sindrom + mortalitet; Streptokokne infekcije + krv; *Streptococcus pyogenes*; Znaci i simptomi; Hipovolemijski šok

### Uvod

Toksični šok sindrom (TŠS) jeste akutno, nekongnozno, multisistemska oboljenje, posredovano toksinom *Staphylococcus-a aureus-a* ili *Streptococcus-a pyogenes-a*, koga karakteriše rani razvoj šoka, multiorganska disfunkcija, visoka febrilnost, ospa, deskvamacija kože i visok morbiditet i mortalitet, a pogađa primarno zdrave ljude svih uzrasta [1].

Ova bolest je prvi put opisana 1978. godine u SAD kod sedmoro dece starosti 8–17 godina sa *Staphylococcus aureus* infekcijom. Bolest se manifestovala groznicom, povraćanjem, dijarejom i upalom grla, a simptomatologija je progredirala do septičnog šoka i multiorganske insuficijencije (MODS) [2]. Infekcija visokoinvazivnim beta hemolitičkim streptokokom grupe A (*Streptococcus pyogenes*) prvi put je opisana 1993. godine kod jednog deteta sa simptomima i znacima TSS, kada je izolovan toksin *Streptococcus-a pyogenes-a* [3]. Definisan je streptokokni toksični šok sindrom (STŠS), čiji su simptomi i znaci slični ili isti sa TSS, ali su uzrokovani toksinom bakterije *Streptococcus pyogenes* [4].

Streptokokni TSS se mnogo češće javlja kod dece i starijih. Ostale rizične populacije su osobe sa dijabetesom, HIV-om, hroničnom plućnom bolešću, srčanom bolešću, skorašnjom influencijom A, ovcijim boginjama i upotrebom nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) [5]. Tokom streptokokne infekcije, najčešće se mogu desiti: kožne infekcije, inficirane rane, fascitis, miozitis, celulitis (infekcija kože i

potkožnog tkiva). Predisponirajući faktori su i posekotine, opekotine, modrice i tako dalje [5]. Ipak, STŠS je redak i većina infekcija *Streptococcus-om pyogenes-om* ne rezultira STŠS [6]. Incidencija streptokoknog TSS procenjuje se na 4,3–5,5 slučajeva na 100.000 stanovnika sa mortalitetom oko 5–10% kod dece i 30–80% kod odraslih [7].

Ostali uzročnici STŠS uključuju non-grupu A beta hemolitičke streptokoke i grupu viridans [8].

### Etiologija i patogeneza

Toksični šok sindrom je izazvan egzotoksinima toksogenih rodova bakterije *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes*. Dakle, ova dva oboljenja su toksinom posredovane bolesti.

STŠS najčešće počinje od streptokokne mekotkivne infekcije, kao što je bakterijski celulitis. Predisponirajući faktori su skorašnja influencija A infekcija ili *Vari-cella*, sekundarno.

Patofiziološka povezanost varicele i STŠS nije do kraja utvrđena, ali uvođenje vakcinacije u SAD smanjilo je 1999–2001. incidenciju sa 27% na 2%. Kao rezultat, Stivens i saradnici navode pozitivnu korelaciju Herpes zoster virusa i incidencije TSS [9]. Korišćenje NSA-IL takođe je u pozitivnoj korelaciji sa incidencijom STŠS. Chuang i saradnici su 2005. godine u studiji na 1.992 pacijenta opisali da je 92% obolelih prethodno upotrebljavalo NSA-IL [10]. Studija tvrdi da NSA-IL imaju ulogu medijatora razvoja TSS preko delovanja na granulocite i produkciju citokina [10].

**Skraćenice**

TŠS	– toksični šok sindrom
STŠS	– streptokokni toksični šok sindrom
MODS	– multiorganska insuficijencija
NSAIL	– nesteroidni antiinflamatorni lekovi
SAP	– sistolni krvni pritisak
ARDS	– akutni respiratorni distress sindrom
CDC	– <i>The Centers for Disease Control and Prevention</i>

*Streptococcus pyogenes* egzotoksin A (SPEA) i egzotoksin B (SPEB) glavni su toksini grupe A beta hemolitičkih streptokoka. Toksini aktiviraju superantigene kao što su: TNF-alfa, IL-1, M-protein i gama interferon [2]. Konvencionalni antigeni aktiviraju samo 0,01–0,1% T-ćelijske populacije [11,12]. Superantigeni masovno otpuštaju citokine, posebno TNF-alfa, IL-1 i IL-6. Ovi citokini su odgovorni za sindrom kapilarne propustljivosti i mnoge od kliničkih znakova STŠS [8,12].

**Rizične grupe i faktori rizika:** Deca i stare osobe; bakterijski celulitis; streptokokne infekcije na telu: kožne infekcije, inficirane rane; hirurške procedure: liposukcija, histerektomija, vaginalni porodaj, uklanjanje upaljenog nokta; skorašnja influencija A; *Varicella*; dijabetes melitus; HIV infekcija; hronične srčane i/ili plućne bolesti; upotreba NSAIL.

**Klinička slika**

Manji broj bolesnika ima prodromalne simptome. Klinički znaci početka bolesti STŠS manifestuju se u vidu visoke temperature (>38,9° C), drhtavice, mučnine, povraćanja, abdominalnog bola, naglog pada krvnog pritiska praćenog vrtoglavicom ili nesvesicom, te profuzne vodene dijareje, glavobolje, gušobolje i jakih mijalgija. Za 24–48 h nastaje raš sličan sunčanim opekotinama. Raš se opisuje kao difuzna makularna eritoderma koja se sliva ili je skarlatiniformna u većini slučajeva. Eritrodermija je obično generalizovana, često intenzivna, ali može biti lokalno distribuirana, blaga i prolazna. Deskvamacija, uglavnom na dlanovima i tabanima, obično nastaje nedelju-dve od početka bolesti [13]. Vida se malinast jezik i konjunktivalna hiperemija. Oči mogu biti zakrvavljene i sa neobičnim crvenilom ispod kapaka. Moguće je crvenilo sluznice usta i vagine. Nakon 48 h od infekcije, krvni pritisak bolesnika pada ugrožavajuće nisko, što može biti praćeno groznicom, vrtoglavicom, konfuzijom, otežanim disanjem, slabim ubrzanim pulsom. Koža može biti bleđa, hladna i vlažna. Trećeg ili četvrtog dana bolesti može se pojaviti pucanje krvnih sudova kože. Ostali simptomi mogu biti: konfuzija, različite mentalne promene, slabost, zamor, žeđ, bleđa hladna i vlažna koža, ubrzano disanje, smanjeno mokrenje, slab i ubrzan puls do šoka. Rapidno se može razviti teška i uporna hipotenzija i multisistemska disfunkcija [2].

Konfuzija postoji u 55% slučajeva, a kod nekih pacijenata i koma ili agitiranost [14]. Klinički znaci i simptomi infekcije mekih tkiva postoje kod 80% bolesnika. Oni kod 70% bolesnika progrediraju do nekrotizirajućeg fascitisa ili miozitisisa, te zahtevaju hirurški debridment, fasciotomiju ili amputaciju [14]. Jak bol, zajedno sa groznicom i rašom, glavni je simptom. Ostalih 20% slučajeva, bez znakova infekcije mekih tkiva, od kliničkih simptoma imaju: endoftalmis, miozitis, perihepatitis, peritonitis, miokarditis i progredirajuću sepsu. Difuzni,

šarlahu sličan eritem nastaje kod samo 10% bolesnika. Oko 50% bolesnika u početku može imati normalan krvni pritisak (sistolni krvni pritisak – SAP > 110 mmHg), a u naredna četiri sata razvija se hipotenzija. Funkcija jetre i bubrega može početi da slabi, a mogu se razviti i hemostazni poremećaji sa različitim manifestacijama krvarenja.

Kod samo 10% bolesnika krvni pritisak se normalizuje nakon 4–8 h od početka terapije, dok kod ostalih šok perzistira. Uprkos lečenju, bubrežna disfunkcija progredira ili perzistira kod svih bolesnika u toku 48–72 h, a mnogi zahtevaju dijalizu. Kod onih koji prežive serumski kreatinin se normalizuje za 4–6 nedelja [14].

Akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) nastaje kod 55% bolesnika i generalno se javlja nakon pojave hipotenzije [14]. Nadoknada kiseonika, intubacija i mehanička ventilacija pluća neophodne su kod 90% slučajeva sa ARDS [14].

Prema Centru za kontrolu i prevenciju bolesti (*The Centers for Disease Control and Prevention* – CDC), najčešći su sledeći simptomi i znaci STŠS: ugrožavajuće nizak krvni pritisak; šok; oštećenje funkcije bubrega; problemi u vezi sa krvarenjem; hematomi zbog niskog broja trombocita; crven i ravan raš koji pokriva većinu tela; oštećenje funkcije jetre; deskvamacija kože u velikim pločama, posebno sa dlanova i tabana; otežano disanje [3].

Teške komplikacije bolesti su: insuficijencija bubrega i jetre, pa čak i smrt. Mogući su reverzibilni gubitak kose i noktiju, prolongirane neuromišićne abnormalnosti, kasna pojava raša, nastanak novih alergija, gangrena i/ili cijanoza ekstremiteta, poteškoće sa pamćenjem i/ili koncentracijom. Kao komplikacije ovih bolesti javljaju se: ARDS, diseminovana intravaskularna koagulacija, elektrolitni disbalans: hiponatremija, hipokalcemija, hipofosfatemija, hipomagnezijemija, te kardiomiopatija i encefalopatija [8].

**Dijagnoza**

Klinička dijagnoza STŠS postavlja se na osnovu anamneze ili heteroanamneze, fizičkog pregleda, laboratorijskih nalaza i dopunske dijagnostike.

**CDC kriterijumi za dijagnozu STŠS**

Zahteva se izolacija beta hemolitičkih streptokoka grupe A sa uobičajeno sterilnih mesta, kao što su krv, likvor i hirurške rane ili nesterilnih mesta, kao što je ždrel, uz dva ili više sledećih kliničkih kriterijuma:

1. oštećenje funkcije bubrega: smanjeno izlučivanje urina;
2. koagulopatija: krvarenja;
3. oštećenje funkcije jetre;
4. raš koji može da se ljušti, posebno na dlanovima i tabanima, nedelju-dve od početka bolesti;
5. otežano disanje;
6. nekroza mekog tkiva, uključujući nekrotizirajući fascitis, miozitis i gangrenu.

**Laboratorijske analize**

Od laboratorijskih nalaza potrebno je uraditi kompletnu krvnu sliku (KKS), nivo elektrolita, testove



funkcije jetre, koagulacione testove, testove funkcije bubrega, pregled urina, nivo kreatin fosfokinaze, gasne analize krvi i kulture svih potencijalno inficiranih mesta, uključujući i hemokulturu.

Pregled krvi može pokazati leukocitozu (77% slučajeva) s blagom anemijom, abnormalnim ćelijama u razmazu i/ili trombocitopenijom [4].

Nivo elektrolita nekad ukazuje na hiponatremiju, hipokalcemiju proporcionalnu sa hipoalbuminemijom, hipofosfatemiju i hipomagnezijemiju [4].

U testovima funkcije jetre moguća je hiperbilirubinemija (76% slučajeva), povišen nivo aspartat aminotransferaze (75% slučajeva) i povišen nivo alanin aminotransferaze (50% slučajeva) [4].

U koagulacionim testovima viđa se povišeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT) (46% slučajeva) i produkti razgradnje fibrina. Nivo fibrinogena i protrombinsko vreme (PTs) obično su normalni [4].

Mogu postojati azotemija i/ili akutna tubularna nekroza. Pregled urina ponekad ukazuje na sterilnu piuriju, mioglobinuriju i eritrocite u urinu. Nivo kreatin kinaze može ukazati na rhabdomiolizu (63% slučajeva) [4].

U gasnim analizama krvi viđa se metabolička acidoza zbog hipotenzije, hipoksije i/ili insuficijencije bubrega. U slučaju respiratorne insuficijencije postoji hipoksemija i hiperkapnija uz respiratornu acidozu. Ako bolesnik hiperventilira, nastaje respiratorna alkalozna.

Bolesnici sa STSS imaju pozitivnu hemokulturu u 50–60% slučajeva u poređenju sa manje od 3% stafilokoknih infekcija.

### Dopunska dijagnostika

Radiografija grudnog koša može pokazati ARDS ili plućni edem. Na osnovu radiografije inficiranog mesta prikazuje se otok. Pomoću ehokardiograma ponekad se dijagnostikuje toksična kardiomiopatija. Na elektrokardiografiji vidaju se: ventrikularne aritmije, blokovi grana Hissovog snopa, AV blok I stepena, ishemijske promene ST i T-talasa.

### Diferencijalna dijagnoza

Teške infekcije beta hemolitičkim streptokokom grupe A, Kawasaki sindrom, sindrom stafilokoknog ljušćenja kože, Rocky Mountain pegavi tifus, leptospiroza, meningokokcemija, gram-negativne sepse, osipni virusni sindromi (rubela, adenovirusne infekcije, neke enterovirusne infekcije, denga i tako dalje), teške alergijske reakcije na lekove, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom.

### Terapija

Ovi bolesnici zahtevaju prijem u jedinicu intenzivne terapije, gde postoje mogućnosti složenog, kontinuiranog i kompletnog hemodinamičkog monitoringa i primene svih neophodnih mera intenzivne terapije i reanimacije [15].

Neophodno je neposredno i agresivno započeti tretman hipovolemijškog šoka prouzrokovanog: kapilarnom propustljivošću, vazodilatacijom i gubitkom telesnih tečnosti. Radi postizanja i održavanja adekvatnog krvnog pritiska, odnosno perfuzije vitalnih organa, potrebna je

nadoknada volumena velikim količinama (8–20 l dnevno) kristaloidnih rastvora (0,9% NaCl, Ringerov rastvor) ili koloidnih rastvora. Kod bolesnika kod kojih infuzionom terapijom nije postignut adekvatan krvni pritisak potrebno je primeniti inotropne lekove [15,17].

Plasiranje centralnog venskog katetera ili pulmonalnog arterijskog katetera neophodno je za hemodinamički monitoring.

U cilju poboljšanja oksigenacije tkiva i korekcije hipoksije i/ili acidoze neophodna je oksigenoterapija, a u slučajevima respiratorne insuficijencije i razvoja ARDS primenjuje se mehanička ventilacija pluća [6,15].

Zbog kontrole funkcije bubrega i procene nadoknade volumena potrebno je plasirati urinarni kateter. U slučajevima insuficijencije bubrega ponekad je neizbežna dijaliza.

Pojava teških aritmija i ostalih mogućih komplikacija zahteva primenu različitih lekova i drugih mera.

U slučajevima kada je uzrok bolesti inficirana rana vrši se hirurški tretman (debridman, čišćenje, drenaža, fasciotomija, amputacija). Korist hipebarične oksigenoterapije u nekrotičnim infekcijama nije dokazana.

### Antibiotička terapija

Terapija izbora je specifična, antibiotička terapija.

Potrebno je obuhvatiti kulture uzoraka sa svih sluznica (vagina, nos, orofarinks, konjunktiva), rana, krvi i urina. Ako je dijagnoza inicijalno nesigurna, potrebno je široko empirijsko antibiotičko pokriće bolesnika. Zbog sličnosti u kliničkom pojavljivanju TSS i STSS, treba započeti adekvatnu antibiotičku terapiju protiv oba uzročnika – *S. aureus* i *S. pyogenes* (klindamicin, eritromicin, a po potrebi, polusintetski penicilini ili penicilinaza rezistentni antibiotici), dok se ne postavi definitivna dijagnoza [18].

Zbog povećane rezistencije streptokoka na penicilin G, klindamicin je često razmatran kao lek prvog izbora za infekcije invazivnim beta hemolitičkim streptokokom grupe A. Polusintetski penicilini bili su široko korišćeni u terapiji STSS, ali su brojni dokazi da je inhibitor sinteze proteina klindamicin efikasniji, zbog čega mnogi autori zahtevaju lečenje STSS klindamicinom u dozi za odrasle: 900 mg na 8 sati i. v., a za decu 13 mg/kg na 8 sati i. v. samostalno ili u kombinaciji sa lekovima koji deluju na ćelijski zid (polusintetski penicilini ili vancomicin). Prema Zimbelmanu i saradnicima, ishod lečenja klindamicinom je u 83% slučajeva bolesti povoljniji nego beta laktimskim antibioticima (14%) [19]. U terapiji STSS se, po potrebi, koriste i penicilinaza rezistentni antibiotici: Nafcillin, Oxacillin, i I generacija cefalosporina. Vancomicin se može koristiti kod pacijenata alergičnih na penicilin. Trajanje terapije ne treba da je duže 10–15 dana u odsustvu bakterijemije ili drugih komplikacija (na primer *Osteomyelitis*).

### Zaključak

Streptokokni toksični šok sindrom je akutno, nekotagiozno, multisistemsko oboljenje, posredovano toksinima *Streptococcus-a pyogenes-a*, koje karakteriše rani razvoj šoka, multiorganska disfunkcija, visoka febrilnost, ospa, deskvamacija kože i visoki morbiditet

i mortalitet, a pogađa primarno zdrave ljude svih uzrasta. Ovo oboljenja zahtevaju primenu mera intenzivne

terapije i reanimacije, pri čemu je od izuzetnog značaja specifična antibiotska terapija.

### Literatura

1. Descloux E, Perpoint T, Ferry T, Lina G, Bes M, Vandenesch F, et al. One in five mortality in non-menstrual toxic shock syndrome versus no mortality in menstrual cases in a balanced French series of 55 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:37-43.
2. Reingold AL, Hargrett NT, et al. Toxic shock syndrome surveillance in the United States, 1980 to 1981. *Ann Intern Med* 1982;96(Part 2):875-80.
3. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. Rationale and consensus definition. The Working Group on severe streptococcal infections. *JAMA* 1993;269:390-1.
4. Turkington, Carol A. *Infectious Disease A to Z*. New York: Facts on File, 1998.
5. Norrby-Teglund A, Newton D, Kotb M, Holm SE, Norgren M. Superantigenic properties of the group A streptococcal exotoxin SpeF (MF). *Infect Immun* 1994;62:5227-33.
6. Wiles CE III, Reynolds HN, Bar-Lavie Y. Flush resuscitation for group A streptococcus toxic shock: a possible role for continuous renal replacement therapy and plasmapheresis. *Md Med J* 1998;47(4):188-90.
7. Karakousis PC, Page KR, Varello MA, Howlett PJ, Stieritz DD. Waterhouse-Friderichsen syndrome after infection with group A streptococcus. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1167-70.
8. Manders SM. Toxin-mediated streptococcal and staphylococcal disease. *J Am Acad Dermatol* 1998;39(3):383-98.
9. Stevens DL, Tanner MH, Winship J, Swartz R, Ries KM, Schlievert PM, et al. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N Engl J Med*. 1989;321:1-7.
10. Chuang YY, Huang YC, Lin TY. Toxic shock syndrome in children: epidemiology, pathogenesis, and management. *Paediatr Drugs* 2005;7:11-25.
11. Makida R, Hofer MF, Takase K, et al. Bacterial superantigens induce V beta-specific T cell receptor internalization. *Mol Immunol* 1996;33(10):891-900.
12. Herman A, Kappler JW, Marrack P, et al. Superantigens: mechanism of T-cell stimulation and role in immune responses. *Annu Rev Immunol* 1991;9:745-72.
13. Chesney PJ. Clinical aspects and spectrum of illness of toxic shock syndrome: overview. *Rev Infect Dis* 1989;11(Suppl 1):S1-7.
14. Stevens DL. Invasive group A streptococcus infections. *Clin Infect Dis* 1992;14:2-13.
15. Gvozdenović Lj, Gavrilović S. Shock update. Novi Sad: University of Novi Sad, Faculty of Medicine; 2000. p. 19-24.
16. Murthy BV, Nelson RA, Mannion PT. Immunoglobulin therapy in non-menstrual streptococcal toxic shock syndrome. *Anaesth Intensive Care* 2003;31(3):320-3.
17. Gvozdenović Lj, Sečen S, Pajtić V, Milovanović S, Milić S, Gvozdenović N. Fluidska resuscitacija kod kritično obolelih pacijenata. *Med Danas* 2009;8(1-3):70-4.
18. Stevens DL, Bryant AE, Hackett SP. Antibiotic effects on bacterial viability, toxin production and host response. *Clin Infect Dis* 1995;20(Suppl 2):S154-7.
19. Zimelman J, Palmer A, Todd J. Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotic treatment for invasive *Streptococcus pyogenes* infection. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:1096-100.

### Summary

#### Introduction

*Streptococcal toxic shock syndrome is now recognized as a toxin-mediated, multisystem illness. It is characterized by an early onset of shock with multiorgan failure and continues to be associated with high morbidity and mortality, caused by group A Streptococcus pyogenes. The symptoms for staphylococcal and streptococcal toxic shock syndrome are similar. Streptococcal toxic shock syndrome was not well described until 1993, when children who had suffered from varicella presented roughly 2-4 weeks later with a clinical syndrome highly suggestive of toxic shock syndrome.*

#### Characteristics, complications and therapy

*It is characterized by a sudden onset of fever, chills, vomiting, diarrhea, muscle aches and rash. It can rapidly progress to severe*

*and intractable hypotension and multisystem dysfunction. Almost every organ system can be involved. Complications of streptococcal toxic shock syndrome may include kidney failure, liver failure and even death. Crystalloids and inotropic agents are used to treat the hypovolemic shock aggressively, with close monitoring of the patient's mean arterial pressure and central venous pressure. An immediate and aggressive management of hypovolemic shock is essential in streptococcal toxic shock syndrome. Targeted antibiotics are indicated; penicillin or a beta-lactam antibiotic is used for treating group A streptococci, and clindamycin has emerged as a key portion of the standard treatment.*

**Key words:** Shock, Septic + diagnosis; Shock, Septic + complication; Shock, Septic + therapy; Shock, Septic + mortality; Streptococcal Infections + blood; Streptococcus Pyogenes; Signs and Symptoms; Shock

Rad je primljen 23. III 2009.

Prihvaćen za štampu 27. V 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:7-8:550-553.

Medicinski fakultet, Beograd  
 Institut za epidemiologiju<sup>1</sup>  
 Dom zdravlja Herceg Novi<sup>2</sup>  
 Institut za javno zdravlje, Podgorica<sup>3</sup>

Stručni članak  
*Professional article*  
 UDK 616.98-036.22(497.16)''1996/2005''  
 DOI: 10.2298/MPNS1008554S

## ŠIGELOZE NA TERITORIJI CRNE GORE – EPIDEMIOLOŠKA SITUACIJA ZA PERIOD 1996–2005. GODINE

*SHIGELLOSIS - EPIDEMIOLOGICAL SITUATION IN MONTENEGRO IN PERIOD 1996-2005*

Sandra ŠIPETIĆ-GRUJIČIĆ<sup>1</sup>, Stefa GLUŠAC<sup>2</sup>, Isidora RATKOV<sup>1</sup>, Jadranka MAKSIMOVIĆ<sup>1</sup>,  
 Eleonora RATKOV<sup>1</sup> i Božidarka RAKOČEVIĆ<sup>3</sup>

**Sažetak** – Procenjuje se da u svetu godišnje oboli od šigelozu oko 165 miliona ljudi. Cilj ove deskriptivne epidemiološke studije je bio da analizira obolevanje od šigelozu na teritoriji Crne Gore za period 1996–2005. godine. U analizi podataka korišćene su uzrasno-specifične i standardizovane stope incidencije, koje su izračunate na osnovu direktne metode standardizacije, a kao standardna populacija korišćena je populacija sveta po Segiu. U posmatranom periodu, prosečno procentno učešće obolelih od šigelozu među svim novoobolelima od crevnih zaraznih bolesti bilo je 1,2%. Prosečna standardizovana stopa incidencije za šigeloze bila je 7,1 na 100.000 stanovnika. Najveći broj obolelih od šigelozu bio je među decom mladom od 15 godina. Kod oba pola dolazi do opadanja broja obolelih od šigelozu. Dominantni prouzrokovaci šigelozu bile su *S. sonnei* (46,1%) i *S. flexneri* (25,4%). Radi redukcije incidencije ovog oboljenja, neophodno je dalje sprovođenje adekvatnih opštih mera prevencije. Važno je i unaprediti vakcinu protiv ove bolesti.

**Ključne reči:** Šigela; Bacilarna dizenterija; Epidemiologija; Incidenca; Dijareja; Vakcine protiv Šigele; Crna Gora

### Uvod

Šigelozu je najčešći uzročnik proliva u svetu [1]. Godišnje u svetu od šigelozu oboli oko 165 miliona ljudi, od čega 163 miliona u zemljama u razvoju, a milion i po u razvijenim zemljama [2]. Oko dve trećine obolelih predstavljaju deca mlađa od deset godina. Međutim, pretpostavlja se da je stvaran broj obolelih oko 20 puta veći, jer se osobe sa atipičnom blagom formom šigelozu ne javljaju lekaru, pa se ovo oboljenje kod njih i ne dijagnostikuje [3].

U većini zemalja u razvoju dominiraju sledeće tri podgrupe šigela: *S. flexneri* – podgrupa B, *S. boydii* – podgrupa C i *S. dysenteriae* – podgrupa A, a u razvijenim zemljama podgrupa D – *S. sonnei* [3].

Cilj ove deskriptivne epidemiološke studije je bio da analizira obolevanje od šigelozu na teritoriji Crne Gore za period 1996–2005. godine, kao i da ispita koje podgrupe šigela dominiraju na ovom području.

### Materijal i metode

U ovoj deskriptivnoj studiji istraživanje je sprovedeno na teritoriji Crne Gore za period 1996–2005. godine. Podaci o broju obolelih od šigelozu, po polu i uzrastu, za navedeni period dobijeni su iz elektronske baze podataka Centra za kontrolu i prevenciju bolesti Instituta za javno zdravlje Crne Gore. Šigeloze su, na osnovu desete revizije Međunarodne klasifikacije bolesti, povreda i uzroka smrti, označene šifrom A03 [4], a sve crevne zarazne bolesti šifrom A00-A09.

Podaci o broju stanovništva po polu i uzrastu za područje Crne Gore dobijeni su iz publikovanog materijala

Zavoda za statistiku Crne Gore, za popisnu 2003. godinu [5].

U analizi podataka korišćene su proporcije, sirove, uzrasno-specifične i standardizovane stope incidencije koje su izračunate na osnovu metode direktne standardizacije, a kao standardna populacija korišćena je populacija sveta po Segiu [6].

### Rezultati

U periodu 1996–2005. godine u Crnoj Gori, procentno učešće novoobolelih od svih crevnih zaraznih bolesti među svim заразним bolestima kretalo se od 17,9% do 41,3%, prosečno 30,6%, dok je prosečno procentno učešće šigelozu među svim novoobolelima od crevnih zaraznih bolesti iznosilo 1,2% (**Grafikon 1**).

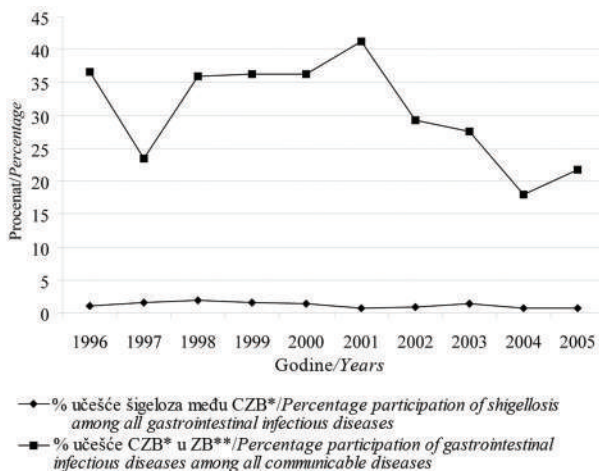
U populaciji Crne Gore, prosečan broj novoobolelih od šigelozu za posmatrani period iznosio je 18 za muškarce i 14 za žene, dok je prosečna sirova stopa incidencije bila 6/100.000 za muškarce i 4,4/100.000 za žene (**Tabela 1**). Standardizovane stope incidencije za muškarce u posmatranom periodu kretale su se od 2,0 do 13,9/100.000, a za žene od 2,0 do 13,5/100.000. Prosečna standardizovana stopa incidencije iznosila je 7,8/100.000 za muškarce i 6,3/100.000 za žene. Tokom posmatranog perioda, beleži se porast broja obolelih od šigelozu u muškoj populaciji tokom 1998. i 1999. godine, a u ženskoj u periodu 1998–2000. godine.

Najveći broj novoobolelih od šigelozu kod oba pola jeste u uzrasnoj grupi do 14 godina, a zatim u grupi od 15 do 24 godine. Prosečne uzrasno-specifične stope obolevanja su neznatno veće kod muškaraca nego žena i to do 44 godine života, kao i kod osoba sa 65 i više godina (**Tabela 2**).

Tokom posmatranog perioda, među svim izolovanim šigelama dominirala je *S. sonnei* (46,1%), zatim *S.*

Istraživanje je finansirano od Ministarstva nauke (broj projekta: 14 5084D, od 2006-2010)

*flexneri* (25,4%), *S. boydii* (10,9%) i *S. dysenteriae* (3,6%) (Grafikon 2).



\*crevne zarazne bolesti/gastrointestinal infectious diseases  
\*\* zarazne bolesti/communicable diseases

**Grafikon 1.** Procentno učešće novoobolelih od šigelozu među novoobolelima od svih crevnih zaraznih bolesti kao i svih zaraznih bolesti, Crna Gora, 1996–2005. godine

**Graph 1.** Participation of new *Shigella* cases expressed in percentage among new cases from all gastrointestinal infectious diseases and all communicable diseases, Montenegro, 1996-2005.

**Tabela 1.** Broj novoobolelih, sirove i standardizovane\* stope incidencije (1:100.000) za šigelozu u muškoj i ženskoj populaciji Crne Gore, 1996–2005. godine

**Table 1.** Number of newly diagnosed cases, crude and standardized\* incidence rates (1:100.000) for shigellosis in male and female population of Montenegro, 1996-2005.

Godine/Years	Muškarci/Men			Žene/Women		
	Broj novoobolelih od šigelozu Number of new Shigella cases	Sirova stopa incidencije Crude incidence rate	Standardizovana stopa incidencije* Standardized incidence rate	Broj novoobolelih od šigelozu Number of new Shigella cases	Sirova stopa incidencije Crude incidence rate	Standardizovana stopa incidencije* Standardized incidence rate
1996	17	5,6	7,7	17	5,4	7,6
1997	20	6,6	8,5	15	4,8	6,3
1998	33	10,8	13,9	25	7,9	11,4
1999	32	10,5	13,7	22	7,0	10,5
2000	19	6,2	7,1	29	9,2	13,5
2001	17	5,6	7,6	6	1,9	2,6
2002	13	4,3	5,7	4	1,3	2,0
2003	21	6,9	9,3	7	2,2	3,4
2004	6	2,0	2,8	7	2,2	2,8
2005	5	1,6	2,0	7	2,2	3,3
Prosek/Average	18	6,0	7,8	14	4,4	6,3

\*standardizovane prema populaciji sveta po Segi-u  
\*standardized using „world population“ as standard

### Diskusija

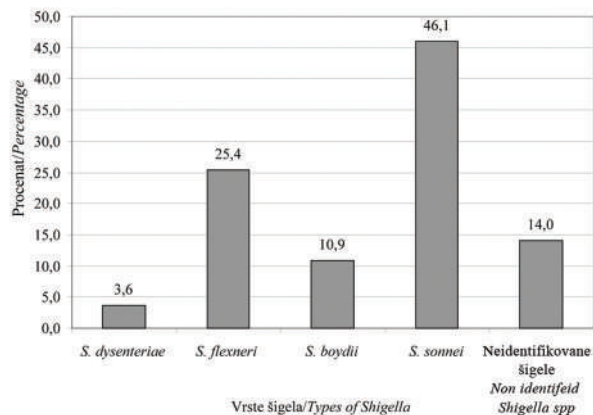
Danas u većini zemalja u svetu šigelozu i dalje predstavljaju velik zdravstveni problem zbog velike smrtnosti najmlađih zbog neadekvatnog sprovođenja

**Tabela 2.** Prosečne uzrasno-specifične stope incidencije (1:100.000) za šigelozu, Crna Gora, 1996–2005. godine

**Table 2.** Average age specific incidence rates (1:100.000) for shigellosis, Montenegro, 1996-2005.

Uzrasna grupa (god) / Age (years)	Muškarci/Men		Žene/Women	
	Broj novoobolelih / Number of new Shigella cases	Prosečna uzrasno-specifična stopa incidencije* / Average age specific incidence rate	Broj novoobolelih / Number of new Shigella cases	Prosečna uzrasno-specifična stopa incidencije* / Average age specific incidence rate
do 14	136	20,6	105	17,1
15–24	22	4,4	15	3,1
25–34	9	2,1	4	0,9
35–44	7	1,6	4	0,9
45–54	2	0,5	5	1,2
55–64	0	0,0	5	1,6
65 i više	7	2,0	1	0,2
Prosek/Average	26	4,4	20	3,6

za period 1996–2005. godine/for period 1996–2005.



**Grafikon 2.** Prosečno procentno učešće određenih vrsta šigela među svim izolovanim šigelama, Crna Gora, 1996–2005. godine

**Graph 2.** Average participation of some of *Shigella* spp. expressed in percentage among all isolated species, Montenegro, 1996-2005.

oralne rehidracije, sve češće pojave multirezistentnosti šigela na antibiotike, lakoće prenošenja sa jedne osobe na drugu, što je najverovatnije rezultat male infektivne doze (10–100 bakterija), i nepostojanja adekvatnih preventivnih mera, posebno vakcine [7–9].

U periodu 1996–2005. godine u Crnoj Gori, godišnje su prosečno obolevale od šigelozu oko 32 osobe, to jest prosečna standardizovana stopa incidencije je iznosila 7,1 na 100.000 stanovnika. U Crnoj Gori je broj obolelih od šigelozu mnogo veći od ovog broja, jer ima dosta slučajeva sa lakom atipičnom formom oboljenja kod kojih se bolest ne dijagnostikuje, pa se samim tim ovi slučajevi i ne prijavljuju. Problem postoji i sa dijagnostikovanim slučajevima šigelozu jer ih mnogi lekari slučajno ili namerno ne prijavljuju. Šigelozu čine 1,2% svih crevnih zaraznih bolesti u Crnoj Gori, a crevne zarazne bolesti 31% svih obolelih od zaraznih bolesti. U SAD se svake godine prijavi oko 18.000 slučajeva šigelozu [1]. I u visokorazvijenim zemljama, kao što je SAD, pravi

broj obolelih nije poznat. Pretpostavlja se da je broj inficiranih najverovatnije 20 puta veći od registrovanog broja, jer se mnogi blagi slučajevi ne dijagnostikuju ili se ne prijavljuju.

Šigeloza je endemska u većini zemalja u razvoju i najvažniji je uzročnik krvave dijareje širom sveta [10]. U poslednje dve decenije, najveće epidemije su se desile u Africi, Južnoj Aziji i Centralnoj Americi. Između 1993. i 1995. godine, registrovane su epidemije u nekoliko zemalja Centralne i Južne Afrike. Od 1999. do 2003. godine, registrovane su i velike epidemije u Sijera Leoneu, Liberiji, Gvineji, Senegal, Angoli, Centralnoafričkoj Republici i Kongu. Godine 2000. u Indiji i Bangladešu izbila je epidemija šigeloze interesantna po tome što je bila uzrokovana tipom I *S. dysenteriae* rezistentnom na fluoro-hinolone. U Centralnoj Americi, poslednja velika epidemija trajala je od 1969. do 1973. godine, i rezultirala je smrću čak 20.000 ljudi od 500.000 obolelih [10]. U Crnoj Gori, u periodu 1996–2005. godine, došlo je do epidemijskog javljanja šigeloza u periodu 1998–2000. godine.

U Crnoj Gori, kao i u mnogim zemljama [1], najveći broj obolelih je među decom. Mnogi slučajevi infekcije kod dece povezani su sa širenjem bolesti u dečjim vrtićima, a još više slučajeva je povezano sa širenjem bolesti u okviru same porodice [1]. Oko 99% infekcija prouzrokovanih šigelom dešava se u zemljama u razvoju, a većina obolelih (70%) i umrlih (60%) jesu deca mlađa od pet godina. U posmatranom desetogodišnjem periodu, u Crnoj Gori nije umrla nijedna osoba obolela od šigeloze.

Tokom posmatranog desetogodišnjeg perioda u Crnoj Gori dominirala je *S. sonnei* (46,1%) i *S.*

*flexneri* (25,45%), a zatim *S. boydii* (10,9%) i *S. dysenteriae* (3,6%). Težina bolesti i rizik umiranja najmanji su kod infekcija izazvanih *S. sonnei* i najveći kod onih izazvanih *S. dysenteriae* [10]. Na osnovu brojnih dosad izvedenih studija može se konstatovati da u zemljama u razvoju dominiraju *S. flexneri* (oko 60% izolovanih šigela) i *S. sonnei* (oko 15%) [11], *S. dysenteriae* (oko 6%) i *S. boydii* (oko 6%). Nasuprot tome, podaci iz Španije, Izraela i SAD uporno pokazuju da je *S. sonnei* najučestalija serogrupa u industrijski razvijenim zemljama (oko 77% izolovanih šigela), a zatim *S. flexneri* (oko 16%), *S. boydii* (oko 2%) i konačno *S. dysenteriae* (oko 1%) [11].

Danas su mnogi lekovi, kao što su sulfonamidi, tetraciklini, ampicilin i trimetoprim-sulfametoksazol, postali neefikasni u lečenju šigeloza [8]. Pošto postoji malo opcija za lečenje multirezistentnih infekcija izazvanih šigelama, osnovno je napraviti dobru vakcinu kojom bi prevenirali nastajanje ove bolesti [12–15].

### Zaključak

U periodu 1996–2005. godine u Crnoj Gori, prosečna standardizovana stopa incidencije za šigeloze iznosila je 7,1 na 100.000 stanovnika. Neznatno više su obolevali muškarci nego žene. Najveći broj obolelih od šigeloza bio je među decom mlađom od 15 godina. Tokom posmatranog desetogodišnjeg perioda dominirala je *S. sonnei* (46,1%) i *S. flexneri* (25,4%), a zatim *S. boydii* (10,9%) i *S. dysenteriae* (3,6%). Sve snage treba usmeriti ka daljem razvoju vakcina protiv šigeloza.

### Literatura

1. Coordinating Center for Infectious Diseases. Division of Bacterial and Mycotic Diseases. Available from: <http://www.cdc.gov/search.do?action=search&queryText=shigellosis&x=19&y=1>
2. Peirano G, Souza FS, Rodrigues DP, Shigella Study Group. Frequency of serovars and antimicrobial resistance in *Shigella* spp. from Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006;101(3):245-50.
3. Benenson AS. Priručnik za sprečavanje i suzbijanje zaraznih bolesti. Beograd: Publikum; 1995.
4. Savezni zavod za zaštitu i unapređenje zdravlja. Međunarodna klasifikacija bolesti: X revizija. Knjiga 1. Beograd: Savremena administracija; 1996.
5. Zavod za statistiku, Crna Gora. Popis stanovništva, domaćinstava i stanova u 2003. godini. Podgorica: MONSTATA; 2006.
6. Ahmad O, et al. Age standardization of rates: a new WHO standard. Geneva: WHO; 2000.
7. Bennish ML, Wojtyniak BJ. Mortality due to shigellosis: community and hospital data. *Rev Infect Dis* 1991;13:S245-51.
8. Sack RB, Rahman M, Yunus M, Khan EH. Antimicrobial resistance in organisms causing diarrhoeal disease. *Clin Infect Dis* 1997;24:S102-5.
9. Khan MU, Roy NC, Islam R, Huq I, Stoll B. Fourteen years of shigellosis in Dhaka: an epidemiological analysis. *Int J Epidemiol* 1985;14:607-13.
10. WHO. Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to *Shigella dysenteriae* type 1. Geneva: World Health Organization; 2005.
11. Kotloff KL, Winickoff JP, Ivanoff B, Clemens JD, Swerdlow DL, Sansonetti, et al. Global burden of *Shigella* infections: implications for vaccine development and implementation. *Bull WHO* 1999;77:651-66.
12. WHO New strategies for accelerating *Shigella* vaccine development. *Wkly Epidemiol Rec* 1997;72:73-80.
13. Sansonetti PJ, Arondel J. Construction and evaluation of a double mutant of *Shigella flexneri* as a candidate for oral vaccination against shigellosis. *Vaccine* 1989;7:443-50.
14. Cohen D, Ashkenazi S, Green MS, Gdalevich M, Robin G, Slepon R, et al. Double-blind vaccine-controlled randomised efficacy trial of an investigational *Shigella sonnei* conjugate vaccine in young adults. *Lancet* 1997;349:155-9.
15. Levine MM, Levine OS. Influence of disease burden, public perception, and other factors on new vaccine development, implementation, and continued use. *Lancet* 1997;350:1386-92.

### Summary

#### **Introduction**

Shigellosis is the most common cause of diarrhoea in the world. It is estimated to cause 165 million cases per a year, and two third of all diseases and most of the deaths are among children under 10 years of age. The aim of this descriptive epidemiologic study was to analyze the incidence of shigellosis in Montenegro during the period 1996-2005 and to find out which species of *Shigella* were dominant in this region.

#### **Material and methods**

In the analysis of the data we used crude, age-specific and standardized incidence rates calculated by direct method using world population by Segi as standard.

#### **Results**

During the study period the average participation of shigellosis among all cases of intestinal diseases expressed in percentage was 1.2%. The average standardized incidence rate for shigellosis was 7.18/100.000 in male population and 6.3/100.000 in fe-

male population. During the period 1996-2005 the number of *Shigella* cases decreased both in male and female population. Most of the cases were among children aged 0-14, and then in the age group 15-24 years. The most common species were *S. sonnei* (46.1%), then *S. flexneri* (25.4%), *S. boydi* (10.9%) and *S. dysenteriae* (3.6%).

#### **Discussion**

Today shigellosis is still a big health problem in most countries because of high mortality rate among children, the presence of multi-resistant species to antibiotics, easy transmission from one person to another and lack of preventive measures, especially vaccine.

#### **Conclusion**

In order to decrease the incidence of shigellosis it is necessary to apply appropriate preventive measures as well as to improve vaccine against this disease.

**Key words:** *Shigella*; Dysentery, Bacillary; Epidemiology; Incidence; Diarrhea; *Shigella* Vaccines; Montenegro

Rad je primljen 31.VII 2008.

Prihvaćen za štampu 20. X 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:9-10:554-557.



## PRIKAZI SLUČAJEVA

### CASE REPORTS

Opšta bolnica „Đorđe Joanović“, Zrenjanin, Odeljenje neurologije<sup>1</sup>  
 Klinički centar Vojvodine, Novi Sad  
 Klinika za neurologiju<sup>2</sup>  
 Institut za onkologiju, Sremska Kamenica<sup>3</sup>

Prikaz slučaja  
*Case report*  
 UDK 616.833-009.7-073  
 DOI: 10.2298/MPNS1008559D

### ZNAČAJ ELEKTROMIOGRAFSKOG PREGLEDA U DIJAGNOSTIKOVANJU I PRAĆENJU HRONIČNE INFLAMATORNE DEMIJELINIZACIONE POLINEUROPATIJE

#### IMPORTANCE OF ELECTROMIOGRAPHIC EXAMINATION IN DIAGNOSTIFICATION AND MONITORING OF CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY

Igor DAMJAN<sup>1</sup>, Milan CVIJANOVIĆ<sup>2</sup> i Marko ERAK<sup>3</sup>

**Sažetak** – Polineuropatije ili periferne neuropatije predstavljaju disfunkciju ili oboljenje većeg broja ili svih perifernih nerava. S obzirom na morbiditetno-mortalitetne karakteristike, predstavljaju važan segment svakodnevnih kliničke prakse. Jedna od polineuropatija koja zaslužuje poseban osvrt jeste i hronična inflamatorna demijelinizaciona polineuropatija, koja zbog svoje kliničko-laboratorijske prezentacije ne potpada u grupu jednostavnih neuropatija, te zahteva detaljnije pretrage. Neurofiziološko testiranje treba obaviti po protokolu za ispitivanje neuropatija. Neurofiziološkim testiranjem, tokom elektroneurografskog dela pregleda, nailazimo na neurografske parametre, koji upućuju na polineuropatski demijelinizacioni tip lezije, dok se u elektromiografskom nalazu registruje postojanje neuropatske lezije (denervaciona aktivnost, veliki akcioni potencijali sa redukovanim uzorkom). Pacijentu starosti 54 godine, na osnovu kliničko-laboratorijske prezentacije, sa prvobitnom dijagnozom u smislu složenih polineuropatija, obavljeno je elektromiografsko ispitivanje, koje je upućivalo na stečenu demijelinizacionu polineuropatiju. Ekskluzivni kriterijumi – ciljane dijagnostičke pretrage u pravcu navedenih perifernih neuropatija, ukazivali su na akutnu inflamatornu demijelinizacionu polineuropatiju. Međutim, tokom kliničkog i elektromiografskim praćenja, konačno se izdiferenciralo dijagnostičko stanovište u smislu hronične inflamatorne demijelinizacione polineuropatije. Slučaj koji smo prikazali interesantan je po tome što ukazuje na mogućnost prevazilaženja lutanja do dijagnoze, koja se, pre svega, postavlja na osnovu elektromiografskog ispitivanja i praćenja, kao i ekskluzivnih kliničkih kriterijuma, koji su, u konkretnom slučaju, diferencirali hroničnu od akutne inflamatorne demijelinizacione polineuropatije.

**Ključne reči:** Elektromiografija; Polineuropatije; Hronične bolesti; Demijelinizirajuće bolesti; Neurološki pregled; Fizički pregled; Diferencijalna dijagnoza; Muškarac

#### Uvod

Polineuropatije ili periferne neuropatije predstavljaju disfunkciju ili oboljenje većeg broja ili svih perifernih nerava [1].

Periferna neuropatija je često mučna, ponekad bolest koja nosi invaliditet ili čak fatalan ishod, s prevalencijom koja u populaciji raste sa godinama života sa 2.400 (2,4%) na 8.000 (8%) u odnosu na 100.000 [2]. S obzirom na morbiditetno-mortalitetne karakteristike, predstavljaju važan segment svakodnevnih kliničke prakse.

Kriterijumi za klasifikaciju neuropatija uključuju kliničke podatke, rezultate laboratorijskog i elektrofiziološkog ispitivanja, biopsijske analize, kao i genetičke testove [3].

Po toku, neuropatije mogu biti:

- akutne, subakutne, hronične;
- monofazne, progresivne (uniformne, skovite), relapsno-remitentne.

Po zahvaćenim vlaknima, mogu biti:

- motorne, senzitivne (tanki ili deblji vlakna), autonomne;
- dugih vlakana, kratkih vlakana, nezavisne od dužine;

- fokalne, multifokalne, difuzne;
- kranijalne, periferne.

Po patološkoj osnovi oštećenja mogu biti:

- aksonopatije, mijelinopatije, neuronopatije.

Po etiologiji, mogu biti:

- urođene, stečene.

Kod sumnje na perifernu neuropatiju (mišićna slabost, sniženi ili ugašeni miotatički refleksi, hipotrofije, bolovi, utrnulosti, mehanička ili termička alođinija, gubitak vibracionog senzibiliteta, palpatorna bolnost, ataksija, pozitivan Rombergov znak, anhidroza, sfinkterijalne smetnje, impotencija, trofičke promene) može se koristiti preporuka u evaluaciji ovih pacijenata [2,4]. Ako je polineuropatija na osnovu kliničkog pregleda jasno definisana, uz jednostavna laboratorijska ispitivanja (SE, KKS, koncentracija B<sub>12</sub> i folata u serumu, glikemija, urea, kreatinin, hepatogram, tirotropin, proteini i šećer u urinu), tada je dalja pretraga nepotrebna. Međutim, ako je atipična ili je uzrok i dalje nejasan, tada je najvažnije načiniti elektromiografski pregled [2]. Neurofiziološko testiranje trebalo bi obaviti po protokolu za ispitivanje neuropatija. Ono u elektroneurografskom delu obuhvata analizu M-potencijala, kao i senzorno neurograma, merenje motornih i senzitivnih br-



**Skraćenice**

Rtg	– radiografija
CT	– kompjuterizovana tomografija
CIDP	– hronična inflamatorna demijelinizaciona polineuropatija
AIDP	– akutna inflamatorna demijelinizaciona polineuropatija
EMG	– elektromiografija
AST	– aspartatna aminottransferaza
ALT	– alaninska aminottransferaza
GGT	– glukoronosilna transferaza

zina provođenja i ispitivanje F-odgovora. U elektromiografskom smislu, analizira se denervaciona aktivnost i inervacioni uzorak [5]. Na osnovu parametara navedenog testiranja određujemo: mesto lezije (prevashodno nerv, mišić; zatim akson, mijelin, aksonmijelin; proksimalno, distalno, difuzno, segmentno; senzorna, motorna, senzomotorna vlakna), tok (akutan, hroničan) i stepen težine. Dobijene informacije nas usmeravaju u daljem ispitivanju, te možemo tražiti: u serumu: elektroforezu proteina, angiotenzin-konvertirajući enzim, OGTT; u urinu: postojanje Bence-Jonesovih proteina; imunološki: anti-HIV antitela, Hu i Yo antitela, antigliadin antitela, antigangliozid antitela, antimijelin udružen sa glikoproteinima antitela, anti-Ro i anti-La antitela, antinuklearna antitela, antitela na antineutrofilni citoplazmatski antigen; zatim u cerebrospinalnoj tečnosti: ćelije, proteine, oligoklonalne trake; testiranja na Sjogrenov sindrom Schirmerov test, Rose-Bengalov test, biopiranje pljuvačne žlezde, analizu lučenja pljuvačne žlezde; tumorske pretrage: radiografiju (Rtg) skeleta, ultrazvuk male karlice, kompjuterizovanu tomografiju (CT) abdomena, Rtg pluća ili preciznije CT, mamografiju ili pozitrionsku emisionu tomografiju (PET); potom molekularna genetička ispitivanja; biopsiju nerava [2].

Jedna od polineuropatija koja zaslužuje poseban osvrt jeste i hronična inflamatorna demijelinizaciona polineuropatija (CIDP, CID poliradikuloneuropatija, hronični remitentni polineuritis, hronični remitentni Gillen-Barreov sindrom), koja zbog kliničko-laboratorijske prezentacije ne potpada u grupu jednostavnih neuropatija, te zahteva detaljnije pretrage.

To je stečena, demijelinizaciona motorno-senzorna neuropatija, imunološki posredovana [1]. Austin ju je izdvojio od akutne inflamatorne demijelinizaciona polineuropatija (AIDP) 1958. godine, na osnovu hroničnog relapsnog toka, uvećanja nerava i dobrog odgovora na kortikosteroidnu terapiju [6].

Javlja se sa prevalencijom 1:100.000, češća je kod muškaraca u pedesetim godinama života [6].

Entitet nije etiološki definisan u potpunosti. Prema nekim podacima iz literature, smatra se idiopatskim [8]. Ali, generalno je prihvaćena imunološka postavka bazirana na celularnom i humoralnom imunom odgovoru, trigeriranom infektivnim agensom, vakcinacijom posledično uzrokujući segmentnu demijelinaciju nerava, prethodno infiltriranih mononuklearnim ćelijama, komplementima. Postojanje primarnog aksonalnog

oštećenja pretpostavlja utemeljenje aksonalne forme CIDP kao novog subentiteta [9].

Bolest se klinički karakteriše pretežno motornom simptomatologijom (slabošću, globalnom hipoarefleksijom, hipotrofijama), ali i disfunkcijom debljih mijelinizovanih senzitivnih vlakana (gubitkom vibracionog senzibiliteta, ataksijom, pozitivnim Rombergovim znakom), proksimalno-distalnom lokalizacijom, relativno simetričnom distribucijom.

Grupa eksperata *European Federation of Neurological Societies* predložila je podelu CIDP na osnovu elektrodijagnostičkih kriterijuma na definitivni CIDP, verovatni CIDP i mogući CIDP [10]. Ovi kriterijumi su prikazani u **Tabeli 1**.

Neurofiziološkim testiranjem, tokom elektroneurografskog dela pregleda, nailazimo na neurografske parametre, koji upućuju na polineuropatski demijelinacioni tip lezije, dominantno motorni, stečenog kazuiliteta, sa relativno simetričnom karakteristikom, izraženije na donjim ekstremitetima (znatno produženje distalne latencije, znatno usporenje brzine provođenja i znatno produženje kasnih odgovora, najvažnije postojanje konduktivnog bloka, vremenske disperzije), uz znake sekundarnog aksonalnog oštećenja (amplituda M-potencijala i senzornog akcionog potencijala snižena). U elektromiografskom nalazu registruje se postojanje neuropatske lezije (denervaciona aktivnost, veliki akcioni potencijali sa redukovanim uzorkom). Elektromiografski pregled u celini upućuje nas na stečene demijelinacione polineuropatije: AIDP, CIDP, stečene demijelinacione neuropatije u udruženim bolestima, multifokalne motorne neuropatije sa konduktivnim blokom, difterična neuropatija i toksične neuropatije [1].

Savremeni koncept diferencijalno-dijagnostičkog algoritma polineuropatija podrazumeva složeni postupak, koji, u nedostatku odgovarajućih biomarkera, podrazumeva i primenu metoda eliminacije. U **Tabeli 2** prikazana je uloga elektromiografija (EMG) u algoritmu koji može predstavljati osnovno polazište dijagnostičkog postupka učestalijih polineuropatija.

Do dijagnoze CIDP dolazimo putem ekskluzivnih kriterijuma, koristeći kliničke i dopunsko-dijagnostičke metode, s obzirom na to da su po prezentaciji, EMG i laboratorijskim nalazima sve podvrste navedene grupe polineuropatije vrlo slične. Tako, doba u kojem nastaje (kod AIDP mlada populacija), odsustvo bulbarne i respiratorne simptomatologije, sporoprogresivan tok duži od 6 nedelja razlikuje ga od AIDP, pozitivan nalaz imunoelektroforeze proteina seruma razlikuje ga od paraproteinemičnih polineuropatija, nalaz anti-HIV antitela, kao i leukociti u likvoru pored proteinorahije (kod ostalih entiteta stečenih polineuropatija, izuzev difteričnih i toksičnih prisutna albumino-citološka disocijacija) razlikuje ga od HIV polineuropatije. Multifokalnu motornu neuropatiju možemo već neurofiziološkim testiranjem preciznije diferencirati od CIDP: senzitivne brzine provođenja kod ovog entiteta uvek su normalne, kao i elementi senzitivnog neurograma; zatim, elektromiografski izmenjeni parametri su izra-

**Tabela 1.** Elektrodiagnostički kriterijumi za CIDP  
**Table 1.** Electrodiagnostic criteria for CIDP

Ovi kriterijumi se primenjuju testiranjem sledećih nerava: medianusa, ulnarisa (stimulisan ispod lakta), peroneusa i tibialisa (stimulisan ispod glave fibule) nerva na jednoj strani tela. Za vreme testiranja, temperatura ekstremiteta ne sme biti niža od 33 °C na dlanu i ne manja od 30 °C na spoljašnjem maleolusu. *These criteria are applied by testing the median, ulnar (stimulated below the elbow), peroneal (stimulated below the fibular head) and tibial nerve on one side of the body. During the testing, limb temperature must not be lower than 33 °C at the palm and not lower than 30 °C at the external malleolus.*

Definitivni CIDP/Definite CIDP

Potreban je najmanje jedan od sledećih demijelinizacionih parametara: *At least one of the following demyelinating parameters is needed:*

> 50% prolongirana motorna distalna latencija iznad ULN u dva nerva / > 50% prolonged motor distal latency (latent period) above ULN in two nerves

> 30% smanjena brzina motorne sprovodljivosti ispod LLN u dva nerva / > 30% reduced motor conduction velocity below LLN in two nerves

> 20% prolongirana latencija I-talasa iznad ULN u dva nerva, ili -50% ako je amplituda distalnog negativnog vrha zajedničkog akcionog mišićnog potencijala (CMAP) <80% LLN / > 20% prolonged F-waves latency above ULN in two nerves, or > 50% if the amplitude of distal negative peak of mutual action muscular potential (CMAP) is < 80% of LLN

Odsustvo F-talasa u dva nerva, ako ovi nervi imaju amplitude distalnog negativnog vrha CMAPs >20% od LLN, plus najmanje jedan demijelinizacioni parametar (koji odgovara bilo kom definitivnom kriterijumu) u barem jednom drugom nervu / *The absence of F-waves in two nerves, if these nerves have the amplitudes of distal negative peak CMAPs >20% of LLN, plus at least one demyelinating parameter (which corresponds to any definite criteria) in at least one other nerve*

Delimična motorna sprovodna blokada, koju definiše >50% smanjenja amplitude proksimalnog negativnog vrha CMAP u odnosu na distalni, ako je distalni negativni vrh CMAP >20% od LLN u dva nerva, ili u jednom nervu plus barem jedan demijelinizacioni parametar (koji odgovara bilo kom definitivnom kriterijumu) u barem jednom drugom nervu / *Partial motor conduction block, which is characterized by <50% reduction of the amplitude of the proximal negative peak CMAP relative to distal, if distal negative peak CMAP is >20% of LLN in two nerves, or in one nerve plus at least one demyelinating parameter (which corresponds to any definite criteria) in at least one other nerve.*

Abnormalna temporalna disperzija, definisana sa >30% povećanog trajanja između proksimalnog i distalnog negativnog vrha CMAP u najmanje dva nerva

*Abnormal temporal dispersion, defined as having >30% extended duration between the proximal and distal negative peak CMAP in at least two nerves*

Trajanje distalnog CMAP (interval između početka prvog negativnog vrha i povratka na osnovnu liniju u poslednjem negativnom vrhu) >9 ms u najmanje jednom nervu plus najmanje jedan demijelinizacioni parametar (koji odgovara bilo kom definitivnom kriterijumu) u barem jednom drugom nervu / *The duration of distal CMAP (the interval between the onset of the first negative peak and the return to the baseline of the last negative peak) >9 ms in at least one nerve plus at least one demyelinating parameter (which corresponds to any definite criterion) in at least one other nerve*

Verovatni CIDP/Probable CIDP

>30% redukcije amplitude proksimalnog negativnog vrha CMAP u odnosu na distalni, osim zadnjeg tibijalnog nerva, ako je distalni negativni vrh CMAP >?0% od LLN u dva nerva, ili u jednom nervu plus najmanje jedan demijelinizacioni parametar (koji odgovara bilo kom definitivnom kriterijumu) u barem jednom drugom nervu / *>30% reduction of the amplitude of the proximal negative peak CMAP relative to distal, except the posterior tibial nerve, if distal negative peak CMAP is >20% of LLN in two nerves, or in one nerve plus at least one demyelinating parameter (which corresponds to any definite criteria) in at least one other nerve*

Mogući CIDP/Possible CIDP

Kao u Definitivnom CIDP, ali samo u jednom nervu / *The same as in "Definite CIDP", but only in one nerve*

ženiji na gornjim ekstremitetima, asimetrično; blok provođenja je perzistentan [1,5,7,8].

Tok može biti progresivan, stepeničast ili remitentno-relapsan [8]. Terapijski daje jasno pozitivan odgovor na kortikosteroidno lečenje. U rezistentnim slučajevima primenjuje se terapijska izmena plazme, imunoglobulini, ciklofosamid i azatioprin [8].

### Prikaz slučaja

Pacijent starosti 54 godine, iz Kleka, nezaposlen, prvi put se javlja zbog progresivne slabosti nogu – uz otežan hod i utrnulost, a nastalih oko tri nedelje pre dolaska, sa tendencijom zahvatanja distalnih delova ruku. Takođe, registrovan je gubitak u telesnoj masi (oko 15 kg).

Bolesnik ima kardiološka oboljenja (preležao infarkt miokarda, hipertoničar, sa kardiomiopatijom). Od terapije uzima tabletno amjodaron, spironolakton, furosemid, izosorbid - 5 - mononitrat, acetilsalicilnu kiselinu i Cholipam u uobičajenim terapijskim dozama. Ne navodi podatak o alergijama, obavljenim operativnim zahvatima i ozbiljnijim povredama.

U neurološkom statusu na kranijalnim nervima uredne bulbomotorike, simetrične inervacije mimične muskulature, medioponiranog jezika pri protruziji, simetričnog mekog nepca u fonaciji. Bezbolnost vrata pri antefleksiji, bez meningealnog podražaja. Na gornjim

ekstremitetima gruba motorna snaga snižena obostrano. Urednog testa pronacije; miotatički refleksi ugašeni; muskulatura hipotrofična; na donjim ekstremitetima gruba motorna snaga izrazito snižena; Mingazzinijeva proba uredna; miotatički refleksi ugašeni; hipotrofična muskulatura; Lazarevićev test obostrano bolan na 90 stepeni; kožni plantarni odgovor fleksornog tipa; cerebelarne probe bez ispada; hipestezijske distalnih delova ekstremiteta; sfinktere kontroliše.

U psihičkom statusu bez kvalitetno-kvantitativnih promena.

U somatskom statusu bolesnik je afebrilan, asteničan, euhidriran, kardio-pulmonalno kompenzovan. Arterijska tenzija je 100/80 mm/Hg.

U standardnom laboratorijskom ispitivanju nalazimo sedimentaciju 30/60, leukocite 8,9, eritrocite 5,6, hemoglobin 14,1, Fe 15,6, trombociti 231, hematokrit 41,8, urea 6, kreatinin 76,2, glikemija 5,6, ukupni bilirubin 17, direktni bilirubin 4,88, AST 24, ALT 14, GGT 56, holesterol 5,5, trigliceridi 1,3, kalijum 4,7, natrijum 130, hlor 96, ukupni proteini 58, u sedimentu urina postoje sluz, leukociti, nešto bakterija.

Na osnovu anamnestičkih podataka, kliničkog pregleda i laboratorijskih nalaza pretpostavljeno je da je reč o polineuropatskom oštećenju, te je obavljen elektromiografski pregled po predloženoj postupku za evaluaciju polineuropatija. Elektromiografski pregled obavljen je iglenom elektrodom, pri čemu je analiza

**Tabela 2.** Uloga EMG u dijagnostičkom algoritmu polineuropatija  
**Table 2.** The function of emg in diagnostic algorithm of polyneuropathy

Neurološki nalaz <i>Neurological results</i>	EMG/EMG	Dijagnostička obrada/Diagnostic processing	
Hiporefleksija, senzorni gubitak, atrofija, motorna slabost <i>Hyporeflexia, sensory deprivation, atrophy, motor weakness</i>	EMG sa demijelinacijom fiziologijom <i>EMG with demyelinating physiology</i>	Stečene karakteristike EMG; bez porodičnog istorijata/ <i>Acquired characteristics of EMG; without family history</i>	SPEP; IPEP; UPEP; hepatitis B i C; lumbalna punkcija; GM1/anti-MAG Abs/SPEP; IPEP; UPEP; hepatitis B and C; lumbar puncture; GM1/anti MAG Abs
	EMG sa poliradikulopatijom, pleksopatijom ili mononeuropatijom multipleks <i>EMG with polyradiculopathy, plexopathy or mononeuropathy multiplex</i>	Nasledne karakteristike na EMG <i>Hereditary characteristics on EMG</i>	Razmotriti Charcot-Marie-Tooth bolest tip 1; proceniti članove porodice; genetsko testiranje/ <i>Examine Charcot-Marie-Tooth illness type 1; assess family members; genetic testing</i>
	Normalan EMG <i>Normal EMG</i>	Posmatrati progresiju; ponoviti EMG; biopsija nerva; elektroneurografija; eksploracija autonomnog nervnog sistema; aksonalna polineuropatija? <i>Observe the progression; repeat EMG; biopsy of nerves; electroneurography; exploration of the autonomic nervous system; axonal polyneuropathy?</i>	Odgovarajući dijagnostički algoritam/ <i>Corresponding diagnostic algorithm</i>
	EMG sa aksonalnom fiziologijom <i>EMG with axonal physiology</i>	Toksini, lekovi?; B <sub>12</sub> ; TSH; glukoza; glukohemoglobin; ANA; RPR (VDRL); porodični istorijat/ <i>Toxins, medicines?; B<sub>12</sub>; TSH; glucose; glycohemoglobin; ANA; RPR (VDRL); family history</i>	Razmotriti: teške metale u urinu; porfirini u urinu; reumatski faktor; Sjogrenov test; Lajm Ab; HIV; Hu antitela; metilmalonska kiselina; homocistein/ <i>Examine: heavy metals in urine; porphyrins in urine; rheumatoid factor; Sjogren's test; Lajm Ab; HIV; Hu antibodies; methylmalonic acid; homocysteine</i>
Hiperefleksija, povišen tonus <i>Hyperreflexia, high tonus</i>	EMG sa mešanim uzorcima <i>EMG with mixed samples</i>	Obraditi kao demijelinizaciju <i>Process it as demyelination</i>	Razmotriti biopsiju centralnog nerva, obradu aksonalne polineuropatije/ <i>Examine the biopsy of the central nerve, the processing of axonal polyneuropathy</i>
		Razmotriti centralni process (na primer bolest kičmene moždine) <i>Examine the central process (e.g. the illness of the spinal cord)</i>	U zavisnosti od diferencijalno-dijagnostičkog zaključka <i>Depending on the differentially- diagnostic conclusion</i>

aktivnosti obuhvatila sledeće mišiće: *m. extensor digitorum brevis*, i *m. tibialis anterior* obostrano, kao i *m. abducens pollicis brevis* i *m. abducens digiti minimi* levostrano. U svim ispitivanim mišićima insercionu aktivnost je bila uredna, denervacioni potencijali nisu bili registrovani, inervacioni uzorak je bio teškog stepena redukcije u svim miotomima, pri čemu su potencijali bili nešto više voltirani, bez promena u trajanju i znakova desinhonizacije. Elektroneurografsko ispitivanje obavljeno je na sistemu *n. peroneus comm.* obostrano, kao i levostrano na *n. medianus*-u i *n. ulnaris*-u. Pri tome, dobijene distalne latencije za *n. peroneus* obostrano su bile izrazito produžene (za *n. peroneus comm. sin.* 13,75 ms, a za *n. peroneus comm. dex.* 12,10 ms), potom motorne brzine provođenja za iste nerve znatno usporene (za *n. peroneus comm. sin.* 18,00 m/s, odnosno za *n. peroneus comm. dex.* 16,5 m/s), a amplitude M-potencijala snižene (za *n. peroneus comm. sin.* 0,6 mV, za *n. peroneus comm. dex.* 0,1 mV), neurografski parametri na levoj ruci bili su izmenjeni u manjem stepenu (za *n. medianus* distalna latencija je bila 5,9 ms, motorna brzina provođenja 41,3 m/s, amplituda M-potencijala 0,4 mV, a za *n. ulnaris* distalna latencija 4,05 ms, motorna brzina provođenja 33,1 ms, amplituda M-potencijala 1,4 mV).

Pošto su elektromiografski parametri ukazivali na to da je reč o stečenoj polineuropatiji demijelinacionog

tipa, preduzeti su specifični dopunsko-dijagnostički postupci, s radi određivanja etiološke osnove.

Pomoću obrade likvora nalazimo albumino-citološku disocijaciju (bez prisustva elemenata, Pandy značajno pozitivan, proteina 3 g/L, NaCl 113,7 mmol/L, šećer 3,98 mmol/L), što je isključivalo toksične i difterične polineuropatije.

Anti-HIV antitela su negativna, što je eliminisalo HIV polineuropatiju.

Imunoelektroforetski nalazi proteina seruma bili su u referentnim okvirima, te je isključena sumnja na paraproteinemične polineuropatije.

Samo neurofiziološko testiranje diferenciralo je CIDP od multifokalne motorne polineuropatije sa konduktivnim blokom.

Oslanjajući se na klinički dobijene informacije i dopunske testove, na Odeku neurologije zrenjaninske Opšte bolnice postavljena je sumnja, koja je potom i potvrđena na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Vojvodine, na Guillen-Barreov sindrom. Sada dijagnostikovani akutni inflamatorni demijelinacioni poliradikuloneuritis daje delimičan odgovor na preduzeto lečenje terapijskim dozama imunoglobulina, ali pre toga (u njihovom nedostatku) pokušano je sa kratkotrajnim lečenjem manjim dozama fluoriranih kortikosteroida bez signifikantnog efekta. U nastavku, zahva-

ljujući rehabilitaciono-stacionarnom tretmanu došlo je do neznatnog subjektivno-objektivnog poboljšanja.

U daljem toku, u narednih nekoliko meseci višekratne rehospitalizacije na odseku zrenjaninske neurologije zbog pogoršanja stanja u vidu dominantne slabosti ekstremiteta – otežanog hoda i utrnulosti, uz kontrolno elektromiografsko testiranje (EMG pregledom obuhvaćeni su *m. extensor digitorum brevis*, *m. abductor hallucis*, *m. tibialis ant.*, *m. abductor pollicis brevis* i *m. abductor digiti minimi* obostrano, pri čemu su dobijene skraćene insercije aktivnosti; bili su prisutni retki denervacioni potencijali tipa fibrilacija i pozitivnih oštirih talasa u *m. tibialis-u ant.* obostrano i *m. abductor-u pollicis-u brevis-u sin.*, akcioni motorni potencijali nisu registrovani ni u jednom mišiću, kao što elektroneurografskim ispitivanjem nije registrovana ni motorna ni senzitivna provodljivost u ispitivanim nervima – obostrano *n. tibialis-u*, *n. medianus-u* i *n. ulnaris-u*), nalaz koji je u celini ukazivao na hroničnu senzo-motornu, aksonsku-demijelinacionu polineuropatiju teškog stepena i nešto kasniji pozitivni odgovor na kontinuiranu kortikosteroidnu terapiju u većim dozama opredeljuju konačnu dijagnozu ka CIDP.

## Zaključak

## Literatura

1. Preston CD, Shapiro EB. Electromyography and neuromuscular disorders. Guildford: Butterworth-Heinemann; 1998.
2. Hughes R. Peripheral neuropathy. BMJ 2002;324:466-9.
3. Apostolski S. Klasifikacija neuropatija. U: Klasifikacije i kriterijumi u neurologiji. Beograd: Vojnomedicinska akademija i Medicinski fakultet Beograd; 2006.
4. Jovanović D, Matanović D, Stošović M, Bontić A, Nešić V. Učestalost polineuropatskih promena kod bolesnika na kontinuiranoj ambulatnoj peritoneumskoj dijalizi. Med Pregl 2007; 60(Suppl 2):142-4.
5. Đurić S, Mihaljev-Martinov J. Klinička neurofiziologija. Niš: Prosveta i Medicinski fakultet; 1998.
6. Victor M, Ropper HA. Principles of neurology. New York: McGraw-Hill; 2001.
7. Jovin Z, Cvijanović M, Banić-Horvat S, Ilin M, Simić S, Kopitovoć A. Elektrofiziološke karakteristike stečenih demijelinacionih polineuropatija. Aktuelnosti iz neurologije, psihijatrije i graničnih područja. 2007;15(1-2):41-6.
8. Lević Z. Osnovi savremene neurologije. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2003.
9. Goetz C. Textbook of clinical neurology. Philadelphia: Saunders; 2003.
10. Hughes RA, Bouche P, Cornblath DR, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint force. Eur J Neurol 2006;13:326-32.

## Summary

### Introduction

*Polyneuropathies or peripheral neuropathies present a dysfunction or disease of larger number of peripheral nerves or their dysfunction. Considering their morbidity – mortality characteristics they present an important aspect in daily clinical practice. One particular polyneuropathy that deserves special review is chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, which, due to its clinical – laboratory presentation, does not include the group of „simple” neuropathies, thus requiring further examinations. Neurophysiological testing should be performed using the protocol for neuropathy examinations. Neurophysiological examination, during the electroneurographic examination, shows neurographic parameters referring to polyneuropathic demyelinating type of lesion, while the electromyographic finding records the presence of*

*neuropathic lesions (denervation activity, great action potentials with a reduced sample).*

### Case report

*A 54-year-old patient was diagnosed to have a “complicated” demyelinating polyneuropathy according to the clinical–laboratory findings and electromyographic examination. Exclusion criteria, targeted diagnostic examinations, considering the mentioned peripheral neuropathies, pointed to acute inflammatory demyelinating polyneuropathy.*

*However, the chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy was finally differentiated during the clinical and electromyographic monitoring.*

**Conclusion**

*The presented case is interesting because it shows how one can "wander" towards the diagnosis, which is eventually made on the basis of electromyographic examination and monitoring as well as according to exclusion criteria, which have differentiat-*

*ed the acute inflammatory demyelinating polyneuropathy from the chronic one.*

**Key words:** *Electromyography; Polyneuropathies; Chronic Disease; Demyelinating Diseases; Neurologic Examination; Physical Examination; Diagnosis, Differential; Male*

Rad je primljen 31. VIII 2009.

Prihvaćen za štampu 3. XI 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:7-8:559-564.

Klinički centar Niš, Niš  
 Klinika za plućne bolesti i tuberkulozu, Knez Selo<sup>1</sup>  
 Institut za prevenciju i lečenje kardiovaskularnih bolesti „Radon”  
 Niška Banja<sup>2</sup>

Prikaz slučaja  
 Case report  
 UDK 616.24-002.5-02:616.12-007  
 DOI: 10.2298/MPNS1008565R

## RETKA UROĐENA SRČANA MANA KAO UZROK AKTIVACIJE TUBERKULOZE

### RARE CONGENITAL HEARTH DISEASE AS A CAUSE OF TUBERCULOSIS ACTIVATION

Milan RADOVIĆ<sup>1</sup>, Lidija RISTIĆ<sup>1</sup>, Ivana STANKOVIĆ<sup>1</sup> i Dejan PETROVIĆ<sup>2</sup>

**Sažetak** – Pacijenti sa urođenim srčanim manama s cijanozom i levo-desnim šantom imaju triput veću stopu obolevanja od tuberkuloze nego oni bez cijanoze. Dosad nisu registrovani slučajevi tuberkuloze kod odraslih pacijenata sa desno-levim šantom kod kojih cijanoza postoji od rođenja. Tridesetčetvorogodišnji muškarac upućen je u našu ustanovu sa tegobama u vidu hroničnog kašlja, hemoptizija i nesanice. Na prijemu je bio bleđ, cijanotičan, s parcijalnom manifestnom respiratornom insuficijencijom i radiografski karakterističnim tuberkuloznim plućnim lezijama. Po dijagnostikovanju recidiva sputum pozitivne tuberkuloze, započeto je uspešno lečenje antituberkuloticima (konverzija sputuma i radiološka regresija plućnih promena), uz neobjašnjivo pogoršavanje cijanoze i hronične respiratorne insuficijencije, dok Dopler-ehokardiografskim pregledom nije verifikovana *tetralogija Fallot*. Urođene srčane mane s cijanozom veoma su retke u adultnom periodu, ali je i kod ovih pacijenata neophodno zadržati visok nivo kliničke sumnje u pogledu aktivacije tuberkuloze, čak i u slučajevima mana sa desno-levim šantom. **KLjučne reči:** Srčana oboljenja + urođena; Tuberkuloza + dijagnoza; Tuberkuloza + terapija; Znaci i simptomi; Muškarac; Tetralogija Falot + dijagnoza; Cijanoza; Odrasli

#### Uvod

Bez obzira na to što je učestalost urođenih anomalija kardiovaskularnog sistema srazmerno mala (1–5% svih kardiovaskularnih oboljenja), poznavanje njihove fiziologije i uspehi hirurških korekcija izmenili su pristup lekara ovom problemu. Korektna dijagnoza i procena hemodinamičkih poremećaja od velike su praktične važnosti, jer od njih zavise uspeh lečenja i krajnji ishod.

Urođene mane srca i velikih krvnih sudova menjaju hemodinamičke uslove u zavisnosti od brojnih činilaca. Među njima vredni istači stepen anomalije, istovremeno postojanje više anomalija, način na koji se one kompenzuju i koliko je srce u stanju srazmerno dovoljnog krvotoka (koliko se krvi u plućima arterijalizuje i dospeva do velikog krvotoka). Ovi činioci stvaraju takve hemodinamičke situacije koje nameću srcu različita opterećenja. U **Tabeli 1** prikazani su hemodinamički poremećaji u najvažnijim urođenim anomalijama srca, kao i njihove posledice [1].

Urođene srčane mane s cijanozom možemo svrstati u dve grupe. Prva grupa obuhvata mane sa desno-levim šantom kod kojih cijanoza postoji od rođenja i obično progredira. Među ove mane spadaju: *tetralogija Fallot*, *Morbus Ebstein*, transpozicija velikih krvnih sudova, jedinstvena komora, zajednički arterijski trunks. Druga grupa obuhvata mane kod kojih se cijanoza, odnosno desno-levi šant razvija kasnije kao posledica plućnih vaskularnih promena. Ovo se najčešće dešava u manama sa levo-desnim šantom kod kojih se tokom života razvija plućna arterijska hipertenzija, usled čega se šant obrće u desno-levi, takozvani Eisenmengerov sindrom. Zajednička osobina ovih mana jeste cijanoza, smanjena saturacija arterijske krvi kiseonikom i anoksemija tkiva, što predstavlja osnovu kliničkih znakova i simptoma. Tolerancija na napor ovih pacijenata je smanjena, uz takozvane

**Tabela 1.** Hemodinamički poremećaji u urođenim srčanim manama  
**Table 1.** Hemodynamic disorders in inborn heart defects

Vrsta anomalije <i>Anomaly</i>	Hemodinamika <i>Hemodynamic disorders</i>	Posledice <i>Consequences</i>
Opstrukcija toka krvi: stenoze, atrezije, opstruktivne promene plućnih krvnih sudova <i>Blood circulation obstruction, stenoses, atresia, obstructive pulmonary blood vessel lesions</i>	Povećan otpor <i>Increased resistance</i>	Hipertrofija desnog ili levog srca/ <i>Right or left heart hypertrophy</i>
Intrakardijalni ili ekstrakardijalni šant: defekti septuma prekomora i komora/ <i>Intracardiac or extracardiac shunt, atrial and ventricular septum defects, open arterial canal</i>	Levo-desni šant <i>Left-to-right shunt</i>	Opterećenje zapreminom <i>Right or left or both heart volume load</i>
Intrakardijalni šant sa pulmonalnom stenozom (trilogija ili tetralogija Fallot)/ <i>Intracardiac shunt with pulmonary stenosis (trilogy or tetralogy of Fallot)</i>	Desno-levi šant, rede bidirekcion <i>Right-left shunt, rarely bidirectional</i>	Opterećenje desnog srca povišenim pritiskom/ <i>Right heart load due to increased pressure</i>
Transpozicija velikih krvnih sudova ili zajednički/ <i>Transposition of big blood vessels or common truncus arteriosus</i>	Ukršteni šant <i>Crossed shunt</i>	Opterećenje pritiskom i zapreminom <i>Bilateral load both by pressure and volume</i>

(Kovačević M. Urođene mane srca i velikih krvnih sudova. In: Stefanović S, ed. Specijalna klinička fiziologija. Beograd-Zagreb: Medicinska Knjiga; 1990. p. 295.)

anoksemijske krize, praćene gubitkom svesti i/ili konvulzijama, tokom kojih može da nastupi i smrtni ishod. Regstruje se i kompenzatorna poliglobulija, uz izrazite maljičaste prste na nogama i rukama [1–3]. Najvažnija mana iz ove grupe jeste *tetralogija Fallot*, koja čini oko 14% svih urođenih srčanih mana, a približno 75% mana sa cijanozom. Pored osnovnih anomalija, pulmonalne stenozе, defekta komornog septuma i hipertrofije desne komore, postoji i dekstopozicija aorte, pa se njen otvor nalazi nad samim defektom

**Skraćenice**

TB – tuberkuloza

i prima krv iz obe komore (jašuća aorta). Ali kako je u većini ovih mana i defekt septuma velik, ovaj položaj aorte sa gledišta hemodinamike nema veliku ulogu, jer su pritisci u obe komore praktično isti [2–4].

Pacijenti sa urođenim srčanim manama sa cijanozom imaju, prema podacima iz literature, povećanu stopu obolevanja od tuberkuloze (TB). Pojedine studije ukazuju na to da je TB oko triput učestalija kod pacijenata sa levo-desnim šantom, dok dosad nisu registrovani slučajevi TB kod pacijenata sa desno-levim šantom kod kojih cijanoza postoji od rođenja [3–5].

**Prikaz slučaja**

Tridesetčetvorogodišnji muškarac upućen je u našu ustanovu sa četvorogodišnjim tegobama u vidu hroničnog kašlja, iskašljavanja žitkog, zelenkastog ispljuvka, povremeno s primesama sveže krvi, otežanog disanja, malaksalosti, nesanice i skorašnjeg gubitka apetita, uz pad telesne mase od 15 kilograma u poslednja 4 meseca.

Pacijent je u regionalnoj ustanovi uspešno lečen od sputum pozitivne TB četiri godine pre prijema u našu ustanovu (1998/99. godine), s sprovedenim kompletnim režimom lečenja za I kategoriju TB bolesnika, uz uspešnu konverziju sputuma i naknadnim periodičnim praćenjem preko nadležnog dispanzera [6]. Pacijent navodi podatak da boluje od „neke srčane mane“ od rođenja, ali podaci o njoj ne postoje u pratećoj medicinskoj dokumentaciji. Njegov rođeni brat, s kojim živi u zajedničkom domaćinstvu, boluje i leči se od novootkrivene sputum pozitivne TB u našoj ustanovi u trenutku prijema pacijenta.

Na prijemu, pacijent je bio nižeg rasta, kahektičan, bled, u karakterističnom prinudnom položaju (čućanje), dispnoičan u mirovanju (respiratorna frekvencija – 21/min.), cijanotičan po mešovitom tipu, sa parcijalnom manifestnom respiratornom insuficijencijom (veoma teška hipoksemija), bez poremećaja acidobazne ravnoteže (parcijalni pritisak kiseonika u arterij-

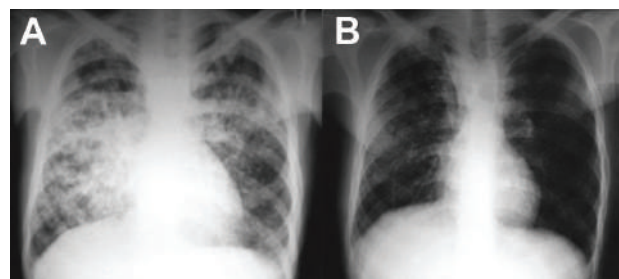


Slika 1. Maljičasti prsti šaka

Fig. 1. Hairy fingers

skoj krvi–PaO<sub>2</sub> – 5,1 kPa, parcijalni pritisak ugljen-dioksida u arterijskoj krvi–PaCO<sub>2</sub> – 5,4 kPa, zasićenost krvi oksihemoglobinom SatO<sub>2</sub> – 66%). Bili su приметni i maljičasti prsti (Slika 1).

Po prijemu na bolničko lečenje, radiografije grudnog koša su ukazivale na karakteristične plućne parenhimske TB lezije, uz normalan izgled srčane senke i okolnih vaskularnih struktura (Slika 2).



Slika 2. Radiogram pacijenta po prijemu (A) i otpustu (B)

Fig. 2. Chest radiograph on admmission (A) and on release from hospital

Elektrokardiogram je pokazivao znake hipertrofije desne komore – visok R-zubac u V1 i dubok S u V6. U krvnoj slici bila je izražena leukocitoza (16,5 G/l), bez ispada u diferencijalnoj formuli, eritrocitoza (6,30 T/l), sa visokim vrednostima hematokrita (57%) i hemoglobina (12,2 mmol/l), dok su biohemijske analize seruma (urea, kreatinin, hepatogram i transaminaze) bile u referentnim vrednostima.

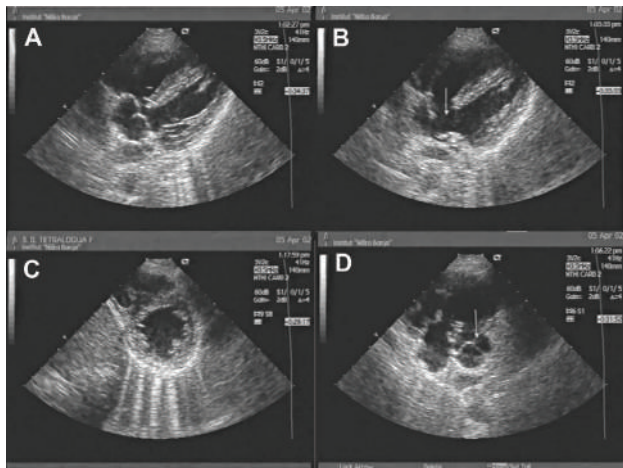
Pacijent je u seriji uzoraka jutarnjeg sputuma bio M+, te je započeto lečenje antituberkulotičima po režimu za II kategoriju TB bolesnika (Isoniasid-H, Rifampicin-R, Pyrazinamid- Z, Ethambutol-E, Streptomycin-S), a naknadni pozitivni izolati Lowenstain kultura verifikovali su testom tipizacije i rezistencije *Mycobacterium tuberculosis* senzitivan na sve raspoložive antituberkulotike prve linije (H, R, E i S) [6]. S obzirom na uspešnu konverziju sputuma i radiološku regresiju plućnih promena, registrovano je neobjašnjivo perzistiranje cijanoze, uz njena povremena pogoršanja i postojeće hronične parcijalne manifestne respiratorne insuficijencije s povremenim konvulzijama i u krajnjem, s prelaskom u globalnu manifestnu respiratornu insuficijenciju, uprkos intenzivnoj bronhodilatatornoj, kortikosteroidnoj i kiseoničnoj terapiji (Tabela 2).

Po negativizaciji sputuma, izvedeno testiranje plućne funkcije ukazalo je na težak restriktivni poremećaj plućne ventilacije s drastičnom redukcijom intratorakalnog gasnog volumena, rezidualnog volumena i totalnog plućnog kapaciteta, što je, uz ranije registrovano pogoršanje kliničke slike, bio razlog za detaljniju opservaciju kardiovaskularnog sistema. Dopler-ehokardiografski pregled srca verifikuje paradoksalne pokrete interatrijalnog hipertrofičnog septuma, tipično jašuću aortu, dilatiranu desnu komoru debljine prednjeg zida od 14 mm, uz volumensko opterećenje, defekt ventrikularnog septuma s desno-levim šantom

**Tabela 2.** Vrednosti parametara plućne funkcije  
**Table 2.** Values of the lung function parameters

Parametri plućne funkcije Lung function parameters	Ostvarene vrednosti/Obtained values	
	Apsolutna vrednost Absolute value	Razlika u odnosu na normiranu vrednost (%) Difference with respect to standardized value (%)
Forsirani vitalni kapacitet – FVC/Forced vital capacity – FVC	1,63 l	37,0
Forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi – FEV <sub>1</sub> Forced expiratory flow in first second – FEV <sub>1</sub>	1,42 l	38,5
FEV <sub>1</sub> /FVCx100%/Tiffnaux index		87,6 %
Ukupni otpor u disajnim putevima – R <sub>tot</sub> /Total airway resistance – R <sub>tot</sub>	0,63 kPa/s	118
Specifična konduktansa – s <sub>Gaw</sub> /Specific conductance – s <sub>Gaw</sub>	1,36 kPa/s	145
Intratorakalni gasni volumen – IGV/Intrathoracic gas volume – IGV	2,08 l	66
Rezidualni volumen – RV/Residual volume – RV	0,59 l	34
Totalni plućni kapacitet – TLC/Total lung capacity – TLC	2,39 l	38
Parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi – PaO <sub>2</sub> Partial oxygen pressure in arterial blood – PaO <sub>2</sub>		5,1 kPa – 5,9 kPa
Parcijalni pritisak ugljen-dioksida u arterijskoj krvi – PaCO <sub>2</sub> Partial carbon dioxide pressure in arterial blood – PaCO <sub>2</sub>		5,4 kPa – 6,1 kPa
Zasićenost krvi oksihemoglobinom – SatO <sub>2</sub> Blood oxyhemoglobin saturation – SatO <sub>2</sub>		66 – 74%

brzine 2,4 m/s, stenozu plućne arterije s gradijentom pritiska od 14,93/8,66 kPa, uz regurgitaciju od 2+, a u zaključku ehosonografskog ispitivanja konstatovana dijagnoza bila je *tetralogija Fallot*, kasnije i potvrđena daljim kardiološkim ispitivanjima (Slika 3).



**Slika 3.** Ehosonografija srca: a – četiri srčane šupljine, b – ventrikularni septalni defekt, c – jašuća aorta, d – stenozna a. pulmonalis  
**Fig. 3.** Echocardiographic heart examination: a - four heart cavities, b - ventricle septum defect, c - riding aorta, d - stenosis a. pulmonalis

### Diskusija

Prema podacima iz literature, pacijenti sa urođenim srčanim manama s cijanozom imaju povećanu stopu obolevanja od TB. U pojedinim studijama dokazano je da je TB triput učestalija kod pacijenata sa levo-desnim šantom, dok dosad nisu registrovani slučajevi TB kod pacijenata sa desno-levim šantom kod kojih cijanoza postoji od rođenja [3–5].

Van der Merwe i saradnici, u velikoj studiji na deci s urođenim srčanim manama, tokom šestog-

dišnjeg retrospektivnog praćenja utvrdili su da je kod ovih ispitanika TB 2,5 puta češća nego kod zdrave dece (bez urođenih srčanih mana) u istoj zajednici. Deca sa urođenom stenozom plućne arterije imala su istu prevalenciju TB kao i deca sa acijanotičnim (ventrikularni i atrijalni septalni defekti) i cijanotičnim (transpozicija velikih krvnih sudova) visokoprotocnim srčanim manama, dok nije bilo registrovano slučajeva TB kod dece sa niskoprotocnim cijanotičnim srčanim manama, kao što je *tetralogija Fallot*. Kardiohirurška intervencija kod dece sa TB bila je znatno odgođena – u 60% slučajeva do završetka sprovedenog antituberkuloznog lečenja [5]. Razlog za povećano obolevanje od TB kod pacijenata s urođenim srčanim manama nije poznat, ali verovatno je od značaja činjenica da ovi pacijenti, u poređenju sa zdravom populacijom, imaju statistički značajnu retardaciju telesnog rasta, posebno oni sa cijanozom. Ove rezultate iznose i Tambić-Bukovac i Malčić sa saradnicima u svojoj studiji na 222 dece s urođenim srčanim manama, od kojih je 12,6% sa cijanozom, gde utvrđuju da je smanjenje telesnog rasta proporcionalno stepenu težine postojećeg šanta (koeficijent telesnog rasta (QP)/koeficijent težine arteriovenskog šanta (QS) > 1,80), tako da najusporeniji rast imaju pacijenti sa cijanotičnim srčanim manama [7]. Slične rezultate u svojoj studiji daju Miyague i saradnici [8]. S druge strane, Goel i saradnici, ukazuju i na bitnu povezanost trombocitopenije i visokih vrednosti hematokrita kod pacijenata s urođenim srčanim manama sa cijanozom. Kod njih su češći i ispadi drugih parametara hemostaze, što sugerise na hroničnu dekompenzovanu intravaskularnu koagulaciju na supkliničkom nivou, redukovanu sintezu faktora koagulacije i izmenjenu agregaciju trombocita u različitim subgroupama ovih pacijenata [9].

Dijagnostika TB kod pacijenata sa urođenim srčanim manama, s obzirom na to da je u najvećem broju slučajeva reč o deci, često je otežana nesaradnjom pacijenata i nedovoljnom sumnjom ordinirajućeg lekara maskiranjem simptoma TB kliničkom slikom osnov-



ne bolesti, zbog čega su Marais i saradnici predložili jednostavan sistem trijaže ovih pacijenata, pre svega dece, baziran na kombinaciji karakterističnih simptoma TB, godinama starosti i prisustvu/odsustvu HIV infekcije. Ovakav pristup se pokazao posebno efikasnim u trijaži pacijenata u endemskim područjima koepidemije HIV infekcije i TB, omogućujući napredak u bržem pristupu lečenju, sa obzirom na sredine sa često nedostupnim dijagnostičkim i terapijskim sredstvima, ali može uspešno da posluži i u ordinacijama primarne zdravstvene zaštite razvijenijih zemalja [10–12].

Kod dijagnostike i ranog otkrivanja urođenih srčanih mana, danas je ehosonografija srca, kao i u našem prikazu slučaja, zlatni standard. Tworetzky i saradnici, ističu u svojoj studiji, na velikom broju ispitanika, da ehosonografija srca izolovano može da bude visopouzdana metoda u preoperativnoj dijagnostici urođenih srčanih mana [13]. Iako TB odgađa hiruršku intervenciju kod pacijenata sa urođenim srčanim manama, kao jedinu mogućnost efektivnog sprečavanja pogoršanja postojećih kardiovaskularnih komplikaci-

ja, do završetka kompletnog antituberkuloznog režima lečenja, komplikacije hirurških zahvata su, po Tefuaraniju i saradnicima, male, kao i mortalitet od svega 6% [14]. S druge strane, Morris i saradnici ističu da stalno rastuća incidencija postoperativnog endokarditisa, kao komplikacije hirurškog tretmana urođenih srčanih mana, povećava mogućnost recidiva TB i zahteva uvođenje profilakse kod operisanih bolesnika [15].

### Zaključak

Neprepoznatljive urođene srčane mane sa cijanozom i dešno-levim šantom veoma je retko u adultnom periodu, uglavnom zbog dobrog fizičkog stanja pacijenata i/ili nedovoljne pedijatrijske opservacije. Lekari koji se bave dijagnostikom i terapijom urođenih srčanih mana sa cijanozom treba da zadrže visok nivo kliničke sumnje kod ovih pacijenata u pogledu aktivacije tuberkuloza, čak i u slučajevima mana sa desno-levim šantom.

### Literatura

1. Kovačević M. Urođene mane srca i velikih krvnih sudova. U: Stefanović S, ur. Specijalna klinička fiziologija. Beograd-Zagreb: Medicinska Knjiga; 1990. str. 294-9.
2. Božinović Lj. Urođene srčane mane. U: Stefanović S, ur. Interna Medicina. Beograd-Zagreb: Medicinska Knjiga; 1989. str. 333-47.
3. Friedman FW, Child JS. Congenital heart diseases in the adult. In: Harisson TR, ed. Principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill; 1994. p. 1037-45.
4. Allwork SP. Tetralogy of Fallot: the centenary of the name. A new translation of the first of Fallot's papers. Eur J Cardiothorac Surg 1988;2:386-92.
5. Merwe PL, Kalis N, Schaaf HS, Nel EH, Gie RP. Risk of pulmonary tuberculosis in children with congenital heart disease. Pediatr Cardiol 1995;16:172-5.
6. Ministarstvo Zdravlja Republike Srbije. Stručno-metodološko uputstvo za sprečavanje i suzbijanje tuberkuloze u Republici Srbiji. Beograd: Ministarstvo Zdravlja Republike Srbije; 2009. str. 11-20.
7. Tambic-Bukovac L, Malcic I. Growth and development in children with congenital heart defects. Lijec Vjesn 1993;115:79-84.
8. Miyague NI, Cardoso SM, Meyer F, Ultramari FT, Araujo FH, Rozkowisk I, et al. Epidemiological study of congenital heart defects in children and adolescents: analysis of 4,538 cases. Arq Bras Cardiol 2003;80:269-78.
9. Goel M, Shome DK, Singh ZN, Bhattacharjee J, Khalil A. Haemostatic changes in children with cyanotic and acyanotic congenital heart disease. Indian Heart J 2000;52:559-63.
10. Marais BJ, Gie RP, Hesselning AC, Schaaf HS, Lombard C, Enarson DA, et al. A refined symptom: based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. Pediatrics 2006;118:1350-9.
11. Škodrić-Trifunović V. Novija saznanja o transmisiji tuberkuloze. Med Pregl 2004;57(11-12):561-5.
12. Pratt RJ, Grange MJ, Williams GV. Tuberculosis. New York: Oxford University Press Inc; 2005. p. 110-8.
13. Tworetzky W, McElhinney DB, Brook MM, Reddy VM, Hanley FL, Silverman NH. Echocardiographic diagnosis alone for the complete repair of major congenital heart defects. J Am Coll Cardiol 1999;33:228-33.
14. Tefuarani N, Hawker R, Vince J, Sleight A, Williams G. Congenital heart disease in Papua New Guinean children. Ann Trop Paediatr 2001;21:285-92.
15. Morris CD, Reller MD, Menashe VD. Thirty-year incidence of infective endocarditis after surgery for congenital heart defect. JAMA 1998;279:599-603.

### Summary

#### **Introduction**

Patients with congenital cyanotic heart defects and the left-to-right shunt are at a three times higher risk of getting tuberculosis than acyanotic ones. No TB cases have been recorded in adult patients with the right-to-left shunt having cyanosis since their birth.

#### **Case report**

A 34-year-old man was referred to our Clinic with the discomforts such as chronic cough, hemoptysis and insomnia. At the admission he was pale, cyanotic, with a partial manifest respiratory insufficiency and characteristic TB pulmonary lesions detected by x-rays and tomography. After the sputum positive TB

recidivism had been diagnosed, the antituberculous treatment was introduced resulting in the successful smear and culture conversion and radiological regression of pulmonary lesions, but associated with non-explicable deterioration of cyanosis and chronic respiratory insufficiency until Doppler-echocardiographic examination verified the presence of tetralogy of Fallot.

#### **Conclusion**

Congenital cyanotic heart defects are extremely rare in adults. Nevertheless, it is necessary to maintain a very high level of clinical suspicion regarding TB activation even in the cases of defects with the right-to-left shunt.

**Key words:** Heart Diseases + congenital; Tuberculosis + diagnosis; Tuberculosis + drug therapy; Signs and Symptoms; Male; Tetralogy Fallot + diagnosis; Cyanosis; Adult

Rad je primljen 6. III 2008.

Prihvaćen za štampu 2. VI 2008.

BIBLID.0025-8105;(2010);LXIII:7-8:565-569.

Klinički centar „Kragujevac”, Kragujevac  
Ginekološko-akušerska klinika<sup>1</sup>  
Institut za patologiju<sup>2</sup>  
Institut za javno zdravlje<sup>3</sup>

Prikaz slučaja  
Case report  
UDK 618.14-006.6-06:618.11-006.6  
DOI: 10.2298/MPNS1008570D

## OVARIJALNA METASTAZA KOD PACIJENTKINJE SA ENDOMETRIJALNIM KARCINOMOM ILI SINHRONI TUMORI – PRIKAZ SLUČAJA

### OVARIAN METASTASIS IN PATIENT WITH ENDOMETRIAL CARCINOMA OR SYNCHRONOUS TUMORS – PRESENTATION OF A CASE

Momčilo ĐORĐEVIĆ<sup>1</sup>, Slobodanka MITROVIĆ<sup>2</sup>, Božidar JOVANOVIĆ<sup>1</sup> i Gordana ĐORĐEVIĆ<sup>3</sup>

**Sažetak** – Sinhroni, nezavisni tumori su dva ili više tumora koja nastaju u istom trenutku, nezavisno jedan od drugoga. Metastatski tumori nastaju rasejavanjem malignih ćelija iz drugih organa. Sinhroni, primarni maligniteti čine 1,7% svih genitalnih maligniteta. Udruženost karcinoma endometrija i ovarijuma sreće se u 5% slučajeva. U radu je prikazan slučaj ženske, gojazne osobe, stare 37 godina, koja je imala udružene endometrijalne tumore uterusa i ovarijuma, bez malignih ćelija u peritonealnom ispirku, pozitivne estrogenske, negativne progesteronske receptore, te fokalnu ekspresiju p53, vidljivu u oko 10–15% tumorskih ćelija. Kod ove pacijentkinje urađena je klasična histerektomija sa obostranom adneksotomijom. Posle operacije, primenjena je kompletna zračna terapija, kao i hemioterapija. Trideset meseci kasnije, pacijentkinja je bez recidiva bolesti. Razlikovanje primarnih nezavisnih, sinhronih i metastatskih tumora važno je ne samo zbog prognoze već i zbog primene terapije. Ne postoje pouzdani klinički i histološki kriterijumi za postavljanje dijagnoze. Najčešće se takvi slučajevi stadiraju kao viši stadijumi.

**Cljučne reči:** Karcinomi endometrija; Karcinomi jajnika; Metastaze; Žena; Multipli primarni karcinomi; Odrasli; Neoplazme ženskih genitalnih organa; Incidencija

#### Uvod

Sinhroni, nezavisni tumori su dva ili više tumora koja nastaju u istom trenutku, nezavisno jedan od drugoga. Metastatski tumori nastaju rasejavanjem malignih ćelija iz drugih organa. Razlika između ove dve definicije nije samo akademska, već i praktična, jer je ponekad vrlo bitno odrediti o kojim je tumorima reč, sinhronim ili metastazama jednog tumora u drugi organ. Različita je i prognoza, ali i terapijski pristup.

Sinhroni, primarni maligniteti čine 1,7% svih genitalnih maligniteta. Najčešće su udruženi karcinom endometrija i ovarijuma. Koegzistencija karcinoma endometrija i ovarijuma malo je poznata činjenica. Sreće se u 5% karcinoma endometrija. Ne postoje hirurški ili histološki kriterijumi koji bi definisali da li taj proces u oba organa teče sinhrono ili su to metastaze iz endometrija u ovarijum ili iz ovarijuma u endometriju [1–4].

Ako je karcinom endometrija zahvatio samo endometriju (IA, Figo klasifikacija) ili se prostire samo do polovine miometrija (IB), prognoza je dobra, dok je kod karcinoma (III A) gde se tumor proširio na serozu ili adneksa prognoza mnogo lošija, a petogodišnje preživljavanje mnogo manje. Takođe, ukoliko se karcinom ovarijuma zadržao samo na ovarijumu IA, bez probijanja kapsule, njegova prognoza je dobra, dok je prognoza, kao i petogodišnje preživljavanje kod karcinoma koji se proširio na jajovod ili uterus II A mnogo lošiji. Takođe se razlikuje i terapijski pristup. Kod sinhronih, nezavisnih tumora u isto vreme postoje dva odvojena tumora u početnim stadijumima, dok su kod metastaza iz endometrija u ovarijum ili iz ovarijuma u uterus pođmakli stadiju-

mi ti koji su prognostički lošiji. Zbog toga je veoma važno odrediti o kojim je tumorima reč.

Pokazatelji da je reč o primarnom endometrijalnom karcinomu sa metastazama u ovarijumu jesu: ovarijumi manji od 5 cm, bilateralna ovarijalna zahvaćenost, veći broj neoplastičnih fokusa, duboka miometrijalna invazija, vaskularna invazija ili tubarna infiltracija. Međutim, sinhroni, nezavisni tumori koji zahvataju endometriju i ovarijum mogu da imaju i duboku miometrijalnu ili vaskularnu invaziju, te stoga predstavljaju dijagnostičku dilemu [1,3,5].

Porodice sa hereditarnim nepolipoznim kolorektalnim karcinomom (HNPCC), Lynchovim sindromom, kao i sa autozomno dominantnim nasleđivanjem za više tumora imaju povećan rizik za nastanak, pored karcinoma kolona, endometrijalnog karcinoma tela materice i ovarijuma. Pojedini sinhroni tumori mogu biti deo HNPCC [6,7].

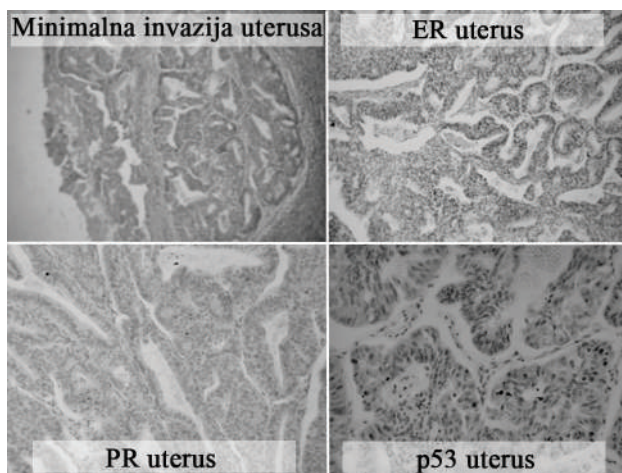
#### Prikaz slučaja

Žena stara 37 godina primljena je u GAK Kragujevac KC Kragujevac radi operativnog zahvata adenokarcinoma tela materice i ciste na levom jajniku. Obilno, produženo krvarenje iz materice javilo se mesec dana ranije. Urađena je eksplorativna kiretaža zbog ultrasonografski dijagnostikovane intrakavitarnih hiperehogene formacije, promera 44 x 21 mm, nakon čega smo dobili patohistološku potvrdu bolesti.

U ginekološkoj anamnezi, menarha je bila sa navršениh 12 godina, sa regularnim menstrualnim ciklusom od 29 dana i trajanjem menstruacije od pet dana. Negira ranija ginekološka oboljenja. U anamnezi ima dve trudnoće, koje su završene vaginalnim porođaj-

**Skraćenice**

HNPCC – hereditarnim nepolipozni kolorektalni karcinomom



**Slika 1.** Minimalna invazija materičnog zida (HE bojenje), ekspresija ER i PR receptora, p53 antitela u endometrijalnom tumoru

**Fig 1.** Minimal invasion in the uterine wall (HE staining), expression of ER and PR receptors, p53 antibody in the endometrial tumor

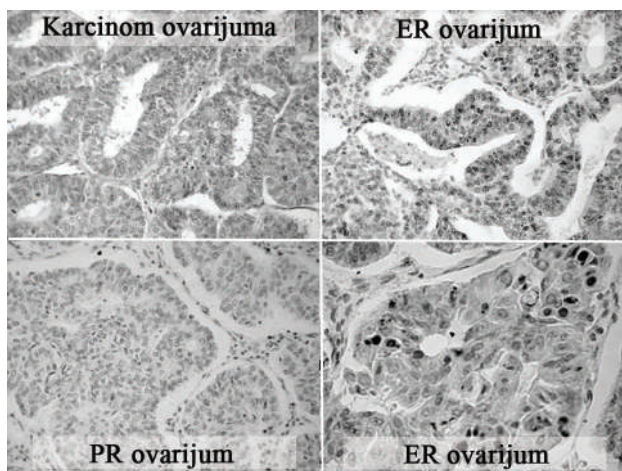
ma, i jedan nameran pobačaj. Gojazna, nije bolovala od nekih značajnih bolesti, nije operisana. U porodičnoj anamnezi navedeno je da je otac bolovao od karcinoma bešike, deda od karcinoma prostate.

Urađene su osnovne laboratorijske analize krvi i urina, koje su bile u granicama normale. Laparotomija sa klasičnom histerektomijom i adnektomijom urađena u OETA. Intervencija i postoperativni tok protekli uredno.

Preoperativna dijagnoza: *Adenocarcinoma endometrii. Cysta ovarii l.sin. Uterus myomatosus.*

**PH nalaz:**

I Uterus sa desnim adneksom i levim jajovodom, težine 210 g, smeđe prebojene lobulirane površine. Uterus nepravilnog loptastog oblika, prečnika 85



**Slika 2.** Karcinom ovarijuma (HE bojenje), ekspresija ER i PR receptora, p53 antitela.

**Fig 2.** Carcinoma ovary (HE staining), expression of ER and PR receptors, p53 antibody.

mm. Na preseku zid debljine 15–44 mm, endometrijum debljine 7 mm, a u fundusu vidljivo polje mekše konzistencije, prečnika do 20 mm. U zidu postoji i veći broj supserozno i intramuralno lokalizovanih čvorova, beličaste boje, vrtložaste građe, prečnika 4–24 mm. Grlić promera 37x25 mm, dužine do 27 mm, beličaste, glatke i sjajne površine. Jajovodi izvijugani i prolazni, dužine 55 i 60 mm, prečnika do 12 mm, mrko prebojene glatke i sjajne površine. Jajnik ožiljno izmenjen, smeđe boje, najvećeg prečnika 23 i 30 mm.

II Levi jajnik, nepravilno loptast, isečak prečnika 110 mm, tkiva težine 105 g, smeđe prebojene, lako neravne površine. Na preseku je vidljivo solidno, tumorsko tkivo, beličaste boje, mekše konzistencije, prožeto fokusima nekroze i krvarenja.

I *Adenocarcinoma endometrii*, endometrioidni dobro diferentovan tip (histološki gradus I), nuklearni gradus I, sa poljima benigne skvamozne metaplazije. Tumor pokazuje egzofitni rast, sa fokalnim prodiranjem u površne delove unutrašnje trećine miometrijuma. Dezmozplazija je lakostepena, stromalna mononuklearna reakcija skoro odsutna. Znaci limfne i vaskularne invazije ne postoje u analiziranim isečcima. Ostale promene: *Adenomyosis uteri*, izraženog stepena. *Leiomyomata uteri. Corpora albicantia ovariorum. Corpus luteum ovarii. Metaplasia squamosa epithelii glandularum endocervicis. Cervicitis et endocervicitis chronica*, umerenog stepena.

II *Adenocarcinoma endometrioides ovarii*, dobro diferentovan tip, histološki gradus I, nuklearni gradus II, sa brojnim fokusima skvamozne metaplazije. Dezmozplazija je lakostepena, stromalne mononuklearne reakcije skoro da nema. Nema znakova infiltracije i probijanja kapsule, kao ni invazija limfnih i krvnih sudova. Na serijskim presecima isečaka jajovoda nema znakova tumorske implantacije.

Peritonealni ispirak: Maligne ćelije nisu nađene.

Estrogenski receptori difuzno pozitivni, progesteronski negativni i fokalna ekspresija p53, vidljiva u oko 10–15% tumorskih ćelija.

**Diskusija**

Klinička i patološka diferencijacija između sinhronih, nezavisnih primarnih karcinoma endometrijuma i ovarijuma naspram metastatskog endometrijalnog karcinoma ili metastatskog ovarijalnog endometrijalnog karcinoma veliki je izazov. Neke kliničkopatološke slike su korisne, ali u mnogim slučajevima tumori ne ispunjavaju sve kriterijume i dele sliku obe kategorije.

Različiti histološki tipovi, ali ne i gradusi, za istovremeno postojanje endometrijalnog i ovarijalnog tumora dobri su pokazatelji da je reč o sinhronim tumorima. S druge strane, slična histološka slika ne može da bude dobar pokazatelj da je reč o metastatskom tumoru. Oko 15–25% sinhronih tumora ovarijuma i endometrijuma imaju sličnu ili identičnu histološku sliku. One obično predstavljaju dobro diferentovane, nezavisne neoplazme sa dobrim preživljavanjem [5].

Pomoć u donošenju odluke da li je reč o sinhronom, nezavisnom ili metastatskom tumoru može biti zasnovana na rasprostranjenosti određenog tumora. Mali superficialni endometrijalni tumori, posebno ako postoje sa atipičnom hiperplazijom, najverovatnije reprezentuju sinhronu, nezavisnu neoplaziju. Ponekad dublja invazija endometrijalnog tumora povećava verovatnoću za ovarijalne metastaze endometrijalnog karcinoma. Drugi kriterijumi uključuju veličinu ovarijalnog tumora, broj neoplastičnih fokusa, da li su na površini jajnika ili u unutrašnjosti, da li nastaju na endometriozu ili *borderline* osnovi, što govori u prilog nezavisnom razvoju, bilateralnosti, vaskularnoj invaziji i tubarnoj zahvaćenosti. Čak i u mnogim slučajevima u kojima se odluka bazira na pouzdanim kliničkim i histološkim parametrima, odnos ta dva tumora dovodi se u sumnju [8–11].

Tumor u našem slučaju pokazuje egzofitni rast, sa fokalnim prodiranjem u površne delove unutrašnje trećine miometrijuma, nema prodiranja u jajovode, što ga stadira u IB stadijum, dobro diferentovan tip, histološki gradus I, nuklearni gradus I. Ovarijum je veličine 110 mm, dakle preko 50 mm, slične histološke strukture kao endometrijum, te spada u dobro diferentovan tip histološki gradus I sa brojnim fokusima skvamozne metaplazije, nema znakova infiltracije i probijanja kapsule, kao ni invazije krvnih sudova, što bi ga svrstalo u IA stadijum. Kod metastaza na površini jajnika, u peritonealnom ispirku nalaze se maligne ćelije i smatra se da metastaze idu kroz jajovod, a u unutrašnjost jajnika limfnim putem, ali se tada u peritonealnom ispirku ne pronalaze maligne ćelije, s tim što su limfne čvorovi pozitivni. U našem slučaju, u peritonealnom ispirku nisu nađene maligne ćelije, kao ni sekundarni depoziti u jajovodu, što ispunjava uslove neophodne da se konstatuje da je u pitanju sinhroni nezavisni tumor. Ukoliko bi se radilo o metastatskom tumoru u jajniku iz endometrijuma, onda bi bio stadijum IIIA [5,12,13].

U trenutku operacije pacijentkinja je imala 37 godina. Poznato je da žene ispod 40 godina imaju signifikantno višu incidenciju ovarijalnih karcinoma udruženih sa endometrijalnim karcinomom ili metastazu od endometrijuma ka ovarijumu nego žene starije od 40 godina, s tim što ne postoje razlike u petogodišnjem preživljavanju [14,15].

Terapija karcinoma endometrijuma podrazumeva histerektomiju sa obostranom adneksotomijom i eventualnom limfadenektomijom te radikalnom zračnom terapijom, dok je za karcinom ovarijuma neophodna totalna histerektomija sa bilateralnom salpingo-forektomijom i omentektomijom. Kod mladih pacijentkinja koje žele da sačuvaju reproduktivnu funkciju a lokalizovani su im unilateralni tumori, stadijum Ia i povoljni histološki tip, može se uraditi unilateralna salpingo-ooforektomija, uz istovremenu klinastu biopsiju kontralateralnog ovarijuma.

Adjuvantna hemioterapija započinje se najkasnije šest nedelja posle operacije. Adjuvantnu hemioterapiju ne primaju samo pacijentkinje u stadijumu Ia i Ib, sa dobro diferentovanim tumorima (G1), ukoliko histološki tip nije svetloćelijski (I A) [16,17].

Radene su razne imunohistoheмиjske studije i ispitivani su estrogenski ER receptori, progesteronski PR receptori, bcl-2, HER-2 neu, p53 i Ki-67. Pojedini receptori mogu biti pokazatelji rasprostranjenosti tumora, prognoze i uspešnosti primenjene terapije. Zasad samo ekspresija  $\beta$ -catenin-a (CTNNB1) pomaže u razvrstavanju sinhronih od metastatskih tumora. U našem slučaju, ispitivani su estrogenski ER receptori, progesteronski PR receptori i p53. Imunohistoheмиjska analiza i ovarijalnog i endometrijalnog tumora pokazuje difuznu estrogeno pozitivnost, progesteronsku negativnost i fokalnu ekspresiju p53, vidljivu u oko 10–15% tumorskih ćelija [18–21].

Kod ove pacijentkinje urađena je klasična histerektomija sa obostranom adneksotomijom. Na onkološkom konzilijumu posle operacije, zbog nedovoljno pouzdanih kriterijuma, stadirana je kao da je reč o metastatskim tumorima, te je primenjena kompletna zračna terapija i hemioterapija. Trideset meseci kasnije, pacijentkinja je bez recidiva bolesti.

### Zaključak

Razlikovanje primarnih nezavisnih sinhronih i metastatskih tumora važno je ne samo zbog prognoze već i zbog primene terapije. Ne postoje pouzdani klinički i histološki kriterijumi za postavljanje dijagnoze. Najčešće se takvi slučajevi stadiraju kao viši stadijumi.

### Literatura

1. Gerner O, Bergman M, Segal S. Ovarian metastasis in women with clinical stage I endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83(2):208-10.
2. Takeshima N, Hirai Y, Yano K, Tanaka N, Yamauchi K, Hasumi K. Ovarian metastasis in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;70(2):183-7.
3. Announcements. FIGO stages - 1988 revision. *Gynecol Oncol* 1989;35:125-7.
4. Kilicarslan B, Özbilim G, Elpek G, Karaveli S, Üner M. A patient with three simultaneously occurring malignancies. *Turk J Med Sci* 1999;29:187-90.
5. Datto MB, Robboy SJ. Synchronous endometrial and ovarian tumors: metastatic disease or independent primaries? *Hum Pathol* 2005;36(6):597-9.
6. Shannon C, Kirk J, Barnetson R, Evans J, Schnitzler M, Quinn M, et al. Incidence of microsatellite instability in synchronous tumors of the ovary and endometrium. *Clin Cancer Res* 2003;9:1387-92.
7. Soliman PT, Broaddus RR, Schmeler KM, Daniels MS, Gonzalez D, Slomovitz BM, et al. Women with synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: do they have Lynch syndrome? *J Clin Oncol* 2005;23(36):9344-50.
8. Pearl ML, Johnston CM, Frank TS, Roberts JA. Synchronous dual primary ovarian and endometrial carcinomas. *Int J Gynecol Obstet* 1993;43(3):305-12.
9. Papanthasiou K, Tolikas A, Dovas D, Kostopoulou E, Fragkedakis N, Tzafettas J. Simultaneously detected primary malignant tumors of ovary and endometrium with unusual histology. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15(6):1191-4.

10. Ulbright TM, Roth LM. Metastatic and independent cancers of the endometrium and ovary: a clinicopathologic study of 34 cases. *Hum Pathol* 1985;16:28-34.
11. Young RH, Scully RE. Metastatic tumors of the ovary. In: Kurman RJ, ed. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 3rd ed. New York: Springer-Verlag; 1987. p. 742-68.
12. Shih IM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol*. 2004;164(5):1511-8.
13. Snyder M, Bentley R, Robboy S. Transtubal spread of serous adenocarcinoma of the endometrium: an underrecognized mechanism of metastasis. *Int J Gynecol Pathol* 2006;25(2):155-60.
14. Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, Tieu K, Karlan B, Cass I. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;106:693-9.
15. Vasiljevic M, Prorocic M, Vasiljevic N, Tasic L. Endometrial carcinoma with ovarian metastases incidentally detected in a 30-year-old infertile patient: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2007;28(2):137-8.
16. Güzin K, Tekcan C, Naki MM, Kayataş S, Zemheri E, Kanadikirik F, et al. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2006;27(4):425-8.
17. Decavalas G, Adonakis G, Androutopoulos G, Gkogkos P, Koumoundourou D, Ravazoula P, et al. Synchronous primary endometrial and ovarian cancers: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2006;27(4):434-6.
18. Halperin R, Zehavi S, Hadas E, Habler L, Bukovsky I, Schneider D. Simultaneous carcinoma of the endometrium and ovary vs. endometrial carcinoma with ovarian metastases: a clinical and immunohistochemical determination. *Int J Gynecol Cancer* 2005;13(1):32-7.
19. Frank D, Cirisano, Beth Y, Karlan. The role of the HER-2/neu oncogene in gynecologic cancers. *J Soc Gynecol Invest* 1996;3(3):99-105.
20. Backe A, Gassel M, Krebs S, Müller T, Caffier H. Immunohistochemically detected HER-2/neu-expression and prognosis in endometrial carcinoma. *Arch Gynecol Obstets* 1997;259(4):189-95.
21. Irving JA, Catusas L, Gallardo A, Bussaglia E, Romero M, Matias-Guiu X, et al. Synchronous endometroid carcinomas of the uterine corpus and ovary: alterations in the b-catenin (CTNNB1) pathway are associated with independent primary tumors and favorable prognosis. *Hum Pathol* 2005;36:605-19.

### Summary

#### Introduction

*Synchronous, independent tumors are two or more tumors which appear independently from each other at the same moment. Metastatic tumors originate by disseminating malignant cells from other organs. Synchronous, primary malignities make 1.7% of all genitals malignities. Joined endometrial and ovarian carcinomas are found in 5% of cases.*

#### Presentation of a case

*In this research, we present the case of an obese woman, 37 years old, who had associated endometrial tumors of uterus and ovary, without malign cells in peritoneal dilution, positive estrogen, negative progesterone and focal expression of p53 receptors present in about 10-15% tumor cells.*

**Key words:** *Endometrial Neoplasms; Ovarian Neoplasms; Neoplasm Metastasis; Female; Neoplasms, Multiple Primary; Adult; Genital Neoplasms, Female; Incidence*

Rad je primljen 31. III 2008.

Prihvaćen za štampu 24. IV 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:7-8:570-573.

#### Discussion

*This patient underwent the classic hysterectomy with reciprocal adnexectomy. After the operation, complete radical and hemiotheraphy was performed. The patient was without recurrence of the disease 30 months after the operation. The differentiation of primary independent synchronous and metastatic tumors is important not only for the prognosis, but also for the choice of the therapy.*

#### Conclusion

*There are no reliable clinical and histological criteria for diagnoses. Most cases are most frequently regarded as higher stages.*



## ISTORIJA MEDICINE

### *HISTORY OF MEDICINE*

Clinical Centre Vojvodina, Novi Sad  
 Department for Abdominal, Endocrine and Transplantation Surgery<sup>1</sup>  
 Medical Faculty Novi Sad, Department of Anatomy<sup>2</sup>  
 Health Centre Novi Sad<sup>3</sup>

Istorija medicine  
*History of medicine*  
 UDK 616-089.84.000.2:616-091.1

### KADAVERIČNA TRANSPLANTACIJA ORGANA I RELIGIJA

#### *CADAVERIC ORGAN TRANSPLANTATION AND RELIGION*

Milivoje VUKOVIĆ<sup>1</sup>, Nebojša MOLJEVIĆ<sup>1</sup>, Nenad KATANIĆ<sup>1</sup>, Dragan KRIVOKUĆA<sup>2</sup>,  
 Vesna VUKOVIĆ<sup>3</sup> i Zoran MILOŠEVIĆ<sup>1</sup>

**Summary** – Multiple organ procurement is a surgical procedure by which organs of a brain dead donor are taken for transplantation. Cadaveric organ donors must be those who have suffered a sudden structural and irreversible damage of the brain or brainstem. Social and scientific aspects of organ transplantation have been widely discussed so far, whereas the religious factor, which should be also respected, has rarely been analyzed. Considering the fact that Serbia is a multicultural and multi-confessional society, opinions of all confessions practised in the Republic of Serbia should be taken into account. The Orthodox Church permits transplantation from one man to another and transplantation is strongly recommended from the standpoint of Christian morality. These attitudes are accepted and respected by the Roman Catholic Church, Reformers, Judaism and Islam as well. For the future development of organ transplantation it is necessary to have a sufficient number of organ donors. Valid and complete laws must strictly define brain death, organ donation and waiting lists. The public should be fully informed about this issue in order to build mutual confidence between the population and medical staff.

**Key words:** Organ transplantation, Brain death, Religion

#### **Introduction**

Transplantation is the moving of tissues or organs from one organism to another or from one place to another in the same organism. Organs can be transplanted from a living organism or a brain dead donor. A tissue or an organ that is moved is called the transplant and it may be: an autotransplant – the donor is also the recipient, the transplant is transferred from one place to another; an isotransplant – the donor and the recipient are genetically identical because of the tissue antigen similarity (monozygotic twins); an allotransplant is transferred from one organism to another of the same species - it can be taken from a living donor, but only those parts that are not life threatening for the donor or which do not reduce his/her basic skills or it can be taken from a brain dead donor (*ex cadavere*); a xenotransplant- the donor and the recipient belong to different species.

Multiple organ procurement is a surgical procedure by which organs from a brain dead donor are taken for transplantation. Only healthy organ donors are eligible for transplantation [1]. Cadaveric organ donors should be those who have suffered a sudden, structural and irreversible damage of the brain or brainstem [1].

The first liver transplantation was done by Starzl in 1963 [2-4]. The first liver transplantation in Serbia was performed in 1995 and in Vojvodina on the 28<sup>th</sup> of June 2008.

The above mentioned facts are in the sphere of medicine and science, but if they are viewed from the aspect of medical ethics, modern problems of the contemporary society emerge. Social and scientific aspects of organ transplantation have widely been discussed so far, whereas the religious factor has rarely been analyzed. Religious opinions should also be respected [5]. Considering the fact that Serbia is a multicultural and multi-confessional society, opinions of all confessions practised in the Republic of Serbia should be taken into account.

The era of transplantation began in the XX century. Procedures of organ and tissue transplantation were very complicated and sporadic at that time, but from the beginning of this millennium they have been performed in hundreds of hospitals worldwide. Serbia has joined these modern trends of treatment, so the kidney and liver transplantations have been performed since 1975 and 1995, respectively. Due to new scientific achievements, the number of successful organ and tissue transplantations will certainly increase. A very serious problem today, probably going on in future as well, is insufficient number of organs. The number of donors has been rising for 2% annually during the last 15 years, and the number of patients on waiting lists has been rising for 15%-20% annually in the same period [6].

Liver transplantation is the most demanding transplantation of parenchymal organs. It requires a perfect organisation of all procedures, high motivation of medical staff, patients and their families as well as constant financial resources for continuing work [7]. It is due to



the increasing need of organs and inadequate offer of organs eligible for transplantation that abuses are possible, and they should be avoided by strict regulations.

### Definition of brain death through history

At the beginning of the 20th century H. Cushing noticed that cardiac arrest was preceded by cessation of breathing in cases of huge increase of intracranial pressure. In 1954 K. Simpson underlined that „life goes on as long as the oxygen blood circulation is maintained in the brainstem centres”. Two French doctors described the state of *coma dépassé* (literally a state beyond coma) in 1959. Such patients were said to look like dead bodies with a well filled pulse [8].

The *Uniform Gift Act*, by which the consent of the next-of-kin is required to get an organ, was passed in the USA in 1965. A donor's card, which allows legal organ donation postmortem, was established. Criteria for brain death were set for all states in the USA in 1968. The *Ad hoc* Committee of the Harvard Medical School gave the definition of an irreversible coma, which had the following criteria: absence of spontaneous breathing and movements, lack of response to stimuli, widely dilated, fixed pupils, loss of cephalic and deep-tendon reflexes. The above criteria were supported by the Declaration of Sydney.

The Minnesota criteria were set in 1971, their conclusion about brain death being that an irreversible damage to the brainstem in patients with extensive intracranial pressure means a „point of no return” and that diagnosis can be made on the basis of clinical evaluation. In the same year, Mouhandas and Chou defined the criteria for brain death on the basis of clinical tests, emphasising the role of the brainstem.

The donor's card was introduced in the USA in 1972 for all 50 states to allow the postmortem organ donation. An American collaborative study from 1977 set the criteria for diagnosing brain death [8].

The First and the Second UK Memorandum from 1976 and 1979, respectively, defined brain death, and these criteria were based solely on the brainstem death. Criteria for brain death were revised in the USA in 1981. The National Conference of Commissioners of the USA passed the Uniform Brain Death Act in 1978, by which the cardiopulmonary death was extended towards brain death. The Uniform Determination of Death Act was passed in the same year and adopted by the Congress in 1980. The President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research stated the following in 1981: „the person with cessation of the circulatory and respiratory function and the person with the irreversible cessation of function of the brain, including the brainstem, is dead.” Another version defines brain death as follows: „when cardiopulmonary functions are maintained artificially, neurological criteria must be applied to determine whether the brain function has terminated irreversibly” [8].

Besides the strictly determined procedure for diagnosing brain death to define a patient as a potential organ donor, it is necessary to obtain the informed con-

sent of the organ donor before death. If this consent has not been obtained in this way, it must be given by the next-of-kin after the donor's death provided that the deceased did not explicitly oppose to his/her organ donation. The Book of Rules on medical criteria, manner and procedure of establishing death of a person whose organs can be taken for transplantation was passed in 2005, and it was the prerequisite for the organized organ transplantation in Serbia [9]. This book of rules states that „brain death is the irreversible loss of all brain activity. It is diagnosed in patients in deep coma whose breathing is maintained artificially, their state being due to brain injury, cerebrovascular diseases or tumors. Brain death is diagnosed on the basis of clinical examinations, three times within the period of at least six hours, the time lap between each diagnosing being at least an hour” [9].

### Clinical examination of patients with suspected brain death

The traditional definition of corporeal death was that it was a state resulting from the complete and irreversible cessation of the heart function and breathing (cardio-respiratory death). According to modern medicine it is the state when the complete inactivity of the brain ensues (brain death).

The clinical examination must prove the cessation of the brain function, whereas the peripheral nerve activity does not have to be damaged since the spinal cord reflexes can sometimes remain. When brain death is suspected, clinical diagnosis must be made to exclude any possibility of life. The examination should exclude the state of deep coma (a disease, influence of alcohol and medication, intoxication, cold). The following criteria are applied to determine the absence of brain nerve reflexes and thus the absence of the brain function [10]:

- absence of spontaneous breathing - no spontaneous inspirations or expirations;
- absence of the brainstem reflexes;
- the pupils may be wide, but not dilated to the maximum;
- absence of corneal reflex;
- absence of eye movement initiated by the head and neck;
- of any muscle tonus.

All clinical tests must be done three times within 6 hours. They can be easily performed without great technical assistance, and the suspicion of brain death can be confirmed or rejected with great certainty on the basis of these data.

### Methods for confirming brain death

Having proved the suspicion of brain death by the above examination, it is necessary to confirm the existence of brain death by objective procedures in order to exclude any doubt and a possible abuse. Methods for confirming brain death are the following [10,11]:

- electroencephalography (EEG)
- selective cerebral angiography

– isotope examination of the cerebral circulation, i.e. gamma-encephalography

If electroencephalography is used to confirm brain death, either selective cerebral angiography or gamma-encephalography must be applied additionally.

Electroencephalography is based on the fact that each nerve cell produces weak electric currents. Such potentials of small values can be recorded on the head surface by appropriate electrodes. If the curve of the electroencephalogram is flat, it can, but it does not have to be the proof of cessation of the brain activity. If the curve gives off even the smallest possible data, it means that the brain is still functioning even to the least extent and the body is not brain dead.

Selective cerebral angiography is the x-ray recording of the brain blood vessels which is performed by selective injecting the contrast material into the blood vessels that feed the brain. The diagnosis of brain death is confirmed if the brain arteries fail to be filled with the contrast material.

Isotope examination of the cerebral circulation (gamma encephalography) is a method of testing by one intravenous injection of isotope solution with simultaneous gamma camera recording. Gamma encephalography is a completely reliable, non-invasive method of confirming brain death and it does not have to be repeated, because there is no blood flow in the brain blood vessels in the state of brain death.

Other methods for confirming brain death are:

– analysis of arterial and venous blood gases, which shows that the oxygen level in the arterial and venous blood is the same in case of brain death, thus indicating the lack of circulation and inability to exploit oxygen in the brain

– echoencephalography (ultrasound) indicates the absence of brain blood vessel pulsation in case of brain death

– analysis of liquor, which may prove the increased amount of substances that indicate the absence of oxygen (lactic acid) and the increased number of dead brain cells,

– somato-sensory evoked potentials - the brain is exposed to an external stimulation and the brain activity is measured on the head surface by electrodes as a response to stimuli, which is absent in case of brain death.

The next step after the confirmation of brain death is to find the suitable recipient from the waiting list. The ethical committee stipulates that the same doctors cannot be involved in two separate processes of brain death confirmation and organ transplantation. Members of the transplantation team must not have any kind of influence on the doctors who are engaged in brain death confirmation, thus respecting ethical principles on which the organization of transplantation is based.

### **Transplantation of organs and tissues – Legislation and Religion**

In order to perform organ and tissue transplantation in the best possible manner it is necessary to have

good regulations to avoid any vagueness associated with this procedure. The first human organ transplant act in Germany was passed in 1977, and France has adopted three acts and one decree on human organ transplant so far. Regarding legislature Serbia falls behind European countries – there are two human organ transplant acts, one of which was passed in 1990 and the other one in 1992. These acts are not synchronized and precise enough and legal uncertainty has resulted from them, which might have indirect effect on the efficiency of doctors' work [12]. There is a bill on transplantation waiting to be adopted, and it has been harmonised with the recommendations of the European Council Commission for Transplantation.

There are many views on brain death and organ transplantation from the legal and medical aspect. Since Serbia is a multi-confessional country with several recognized religions, it is necessary to take into account different religious attitudes towards organ and tissue transplantation.

When organ transplantation became the topic of discussion after DeBakay's venture, the biggest problem was in respect of heart transplantation, because the language of Bible symbolism recognizes „heart” as the totality of the inner spiritual life, which is called a „personality” in psychology. No question is asked about transplantation of other organs – that being the attitude of the Serbian Orthodox Church according to the statement of the ex dean of the Theological Faculty in Belgrade [13]. The Serbian Orthodox Church gave the blessing for organ transplantation at the Assembly held in May 2005. In Orthodoxy there is a prevailing doctrine of life protection and caring as the main postulate of our responsibility not only for our own life but for life of others. The Church has always regarded human life as God's gift [14].

According to Bishop Irinej, the Orthodox Church allows organ transplantation from one human to another and this procedure is highly recommended from the standpoint of Christian morality [5], provided that the following conditions are met:

– freedom and voluntariness

– love for thy neighbour

– no manipulation, coercion or trading with human organs is permitted

– it is impermissible to take advantage of poverty to buy organs

– organ transplantation must not be life threatening for the organ donor

– organ transplantation must not degrade or endanger biological or spiritual identity of the recipient.

The Assembly of all 14 Orthodox churches was held in Istanbul recently at the invitation of Bishop Vartolomej. One of the decisions was to establish an Orthodox commission for bioethical issues which should deal with the Orthodox doctrine about cloning, euthanasia, organ transplantation, surrogate motherhood, abortion, contraception and homosexuality.

Other churches and religious communities also recognize generosity in organ donation. Pope Paul II addressed the 18<sup>th</sup> International Congress of the Transplantation Society in 2000 saying that brain death is

the definite cessation of the human life. The attitude of the Roman Catholic Church is best reflected in the statement of Pope Paul II that it is a sin to bury anything that can serve the living human [15]. The Greek Orthodox Church approves of organ, blood and tissue donation only if it helps to improve health and prevent diseases. Protestantism encourages organ donation for transplantation, explaining that it is „a contribution to the wellbeing of the mankind and it can be an expression of devotion and love for the neighbour in need”. Jehovah's witnesses think that organ donation is the issue of free will, but all blood must be removed from the organs and tissues before being transplanted. The Romani disapprove of organ donation because it is contrary to their belief of continuation of the corporeal life after death and according to which the human body must be completely intact since the soul eventually regains the body form. Organ donation has been allowed in Islam since 1983 provided that the written consent has been given in advance. Jews are obliged to donate an organ if they are in a situation to save the life of another human being [15].

At the moment, Spain is the first country in the world by the number of cadaveric donors, whereas Ser-

bia takes the last place in Europe. For further development of organ and tissue transplantation programme it is necessary to inform the population properly about the advantages of organ transplantation and to educate medical staff adequately. The positive attitude of the population and medical staff towards organ and tissue transplantation will help to develop donors' network both regionally, in Vojvodina, and nationally, in Serbia.

### Conclusion

For the future development of organ and tissue transplantation it is necessary to have sufficient number of donors as well as valid and complete regulations regarding the definition of brain death, organ donation and waiting lists. The public must be fully informed about transplantation in order to build mutual confidence between the population and medical staff, to prevent any abuse of organ transplantation and to extend the donors' network, which should enable legal procurement of organs to be transplanted in an ethically acceptable manner. Most religions in Serbia have a positive attitude towards organ transplantation.

### Literatura

1. Vuković M, Moljević N, Milošević Z, Katanić N, Krivokuća D. Multiorganska eksplantacija. *Med Pregl* 2007;60(7-8):339-42.
2. Starzl TE, Marchioro TL, VonKaualla KN, et al. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963;117:659-76.
3. Ormejc M, Juvan R. Multiple organ procurement. In: Liver and spleen surgery - Proceedings of the Symposium; 2004; Ljubljana, Slovenia. Ljubljana: Klinični center; Kirurška klinika; 2004. str. 130-6.
4. Vuković M, Moljević N, Milošević Z, Katanić N, Krivokuća D. Perfuzija samo aorte tokom kadaverične eksplantacije jetre. *Med Danas* 2006;5(3-4):344-7.
5. Vladika Irinej. Ukratko o transplantaciji. *Pravoslavljje* 2007;6 maj (954). web portal spc.
6. Savić S. Dar života vredan. *Obrana* 2007;apr 15:28.
7. Stanisavljević D, Mekicar J, Sojar V. Liver transplantation in Slovenia. In: Liver and spleen surgery-Proceedings of the Symposium; 2004; Ljubljana, Slovenia. Ljubljana: Klinični center; Kirurška klinika; 2004. str. 137-44.
8. Povrzanović I. Povijest transplantacije u svijetu. Available from: <http://www.hdm.hr>
9. Pravilnik o medicinskim kriterijumima, načinu i postupku utvrđivanja smrti lica čiji se deo tela može uzeti radi presađivanja. *Služ Glas Srb* 2005;(31):29.
10. Wijdicks E. The diagnosis of brain death. *N Engl J Med* 2001;344(16):1215-21.
11. Wijdicks E. Determinig brain death in adults. *Neurology* 1995;45:1003-11.
12. Krulj Lj. Pesađivanje života. *NIN* 1999;dec 6(2555).
13. Kalezić D. Pesađivanje života. *NIN* 1999;dec 6(2555).
14. Kostić S. Bioetika na časovima verske nastave. cited 29 sept. 2008. Available from: <http://www.spc.com>.
15. Grbac J. Etički i religijski aspekti doniranja organa. Available from: <http://www.hdm.com>

### Sažetak

*Multiorganska eksplantacija je hirurška procedura kojom se od moždano mrtvog davaoca uzimaju organi za transplantaciju. Kadaverični davaoci organa moraju biti osobe koje su pretrpele iznenadno, strukturno i ireverzibilno oštećenje mozga ili moždanog stabla. Dosad je kontinuirano raspravljano o društvenom i naučnom momentu transplantacije organa, dok je religijski faktor, koji treba uvažiti, retko analiziran. S obzirom na to da je Srbija multikulturalno, multikonfesionalno društvo, treba uvažiti mišljenja svih konfesija u Republici Srbiji. Pravoslavna crkva dozvoljava transplantaciju or-*

*gana sa jednog čoveka na drugog i transplantacija zaslužuje svaku pohvalu sa stanovišta hrišćanskog morala. Sa ovakvim stavovima slažu se i rimokatolička crkva, reformatori, judaizam i islam. Ako se u budućnosti želi razvijati transplantacija organa i tkiva, neophodan je dovoljan broj donatora. Veoma je bitno postojanje valjane i potpune zakonske regulative, kada je u pitanju definicija moždane smrti, darovanje organa, liste čekanja. Javnost treba da ima informacije o transplantaciji da bi se steklo međusobno poverenje stanovništva i medicinskog osoblja.*

**Ključne reči:** Transplantacija organa; Leš; Religija; Moždana smrt; Zakonodavstvo

Rad je primljen 24. II 2009.

Prihvaćen za štampu 13. VI 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII-7-8:575-578.

## SEMINAR ZA LEKARE U PRAKSI SEMINAR FOR PHISICIANS

Zdravstveni centar Studenica, Kraljevo  
Infektivno odeljenje<sup>1</sup>  
Medicinski fakultet, Kragujevac  
Klinika za infektivne bolesti<sup>2</sup>

Seminar za lekare u praksi  
*Seminar for phisicians*  
UDK 616.932

### KOLERA – NEKADA I SADA

#### CHOLERA – ONCE AND NOWADAYS

Ana ANTIĆ<sup>1</sup> i Predrag ČANOVIĆ<sup>2</sup>

**Sažetak** – Kolera je teška akutna crevna bolest ljudi čije je praendemsko žarište delta Ganga i Bramaputre. Izazivač je *Vibrio cholerae*, gram-negativni, aerobni bacil, klasičnog ili *El Tor* biotipa. Bolest se prenosi fekalno-oralnim putem, kontaminiranom hranom i vodom. Kolera se može manifestovati kao asimptomatski oblik, laki enteritis i smrtonosna klasična kolera. Značaj vakcinacije kod kolere je sekundaran, prevencija je u sprovođenju odgovarajućih higijensko-sanitarnih mera. Lečenje se zasniva na nadoknadi tečnosti, simptomatskoj terapiji i upotrebi tetraciklina. Kolera je i danas aktuelna crevna zarazna bolest.

**Ključne reči:** Kolera + istorija; Kolera + etiologija; Kolera + epidemiologija; Kolera + dijagnoza; Kolera + patofiziologija; Kolera + prevencija i kontrola; Kolera + terapija

#### Istorijat

Kolera (*cholera asiatica*) jeste teška akutna crevna zarazna bolest ljudi koja usled obilnih vodenastih proliva može dovesti do velikog gubitka tečnosti i elektrolita [1].

Praendemsko žarište kolere jesu delte Ganga i Bramaputre. Kolonijalna osvajanja u Indiji, krajem 18. i u prvoj polovini 19. veka, siromaštvo i nezaposlenost, nehigijenski uslovi života, kao i karavanska trgovina pogodovali su njenom širenju. Moderna saobraćajna sredstva i privredni razvoj rezultirali su unošenjem ove bolesti u Evropu, tako da se od tada javilo ukupno šest pandemija kolere u periodu od 1817. do 1926. godine [2,3]. Robert Koh izolovao je 1883. godine u Egiptu uzročnika klasične kolere. Uzročnika *El Tor cholerae* izolovao je Gotschlich 1905. godine [4]. Širenju kolere doprineli su balkanski ratovi i Prvi svetski rat.

#### Etiologija

Izazivač kolere je *Vibrio cholerae*, aerobni, gram-negativni, pokretni, kratak, zakrivljen štapić (bacil), veličine 2–3 mikrometra [5]. Postoje biotipovi klasični i *El Tor* koji daju sličnu kliničku sliku, ali *El Tor* obično daje blažu ili čak asimptomatsku infekciju. Od ostalih vibriona, serološki se vibron kolere razlikuje po specifičnom termotabilnom O-antigenu (OA). Postoje sledeći serotipovi: *Inaba*, *Ogawa* i *Hikojima*. Vibron se dobro razvija u 1-procentnoj peptonskoj vodi i alkalnom agaru [5]. U vodama reka, preživljavanje vibriona je dan-dva [6].

#### Epidemiologija

John Snow, jedan od začetnika epidemiologije, opisao je 1854. godine način prenošenja kolere preko vode za piće. Kako je kolera tipična fekalno-oralna infekcija, logično je da se javlja u zemljama sa niskim higijenskim i životnim standardom, kao i u zemljama u razvoju. Izvor vibriona je isključivo čovek. Kolera se prenosi preko kontaminirane hrane i vode, kao i morskih plodova, a izuzetno retko interhumano. Retke su infekcije zdravstvenih radnika koji učestvuju u zbrinjavanju. Bolest je endemsko oboljenje u mnogim zemljama Azije i Afrike [7]. Kliconoštvo se javlja u oko 5% slučajeva, a vibrioni se kod kliconoša smeštaju u žučnoj kesi [5]. Morbiditet *El Tor* kolere je oko 1–2% eksponiranih, dok letalitet ne prelazi 1%. Kod klasične kolere, letalitet je prelazio čak 60% u nekim endemskim područjima [8].

Prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO), sedma pandemija kolere počela je 1961. godine u Indoneziji, kada je kolera *El Tor* napustila svoje endemsko žarište i proširila se na zemlje Evrope.

Broj slučajeva kolere u svetu naglo raste od 1991. godine [9].

#### Patogeneza

Uneseni zagađenom hranom ili vodom, bacili stižu do želuca, gde normalni aciditet kiseline uništava većinu bacila. Kiselost želudačnog soka može biti smanjena unošenjem hrane i vode, kao i znojenjem [8].

Adherencija na crevni epitel posredovana je toksin koregulisanim pilima (TC), koji su tako nazvani s obzirom na to da je njihova sinteza regulisana uporedo sa regulacijom sinteze toksina [10]. Kolerični enterotoksin sastoji se od dve A-podjedinice i pet B-podjedinica. B-podjedinice omogućuju vezivanje toksina

**Skraćenice**

OA	– O-antigen
SZO	– Svetska zdravstvena organizacija
TC	– toksin koregulisani pili
GM1	– gangliozni receptor
cAMP	– ciklični adenozin-monofosfat
TM	– telesna masa

na gangliozidni receptor (GM1) na površini enterocita. A-1 podjedinica prodire u enterocit i aktivira adenil ciklazu, što rezultira povećanom intracelularnom akumulacijom cikličnog adenozin-monofosfata (cAMP). U crevnom epitelu, cAMP inhibira resorpciju natrijuma na nivou mikrovila, te stimuliše sekreciju hlora i vode u ćelijama kripti. To dovodi do nakupljanja NaCl u lumen tankog creva, što ima za posledicu sekreciju velike količine izotonične tečnosti u lumen creva. Kada volumen tečnosti prekorači kapacitet resorpcije kolona, nastaje vodenasta dijareja [11].

Enormni gubitak tečnosti iz intravaskularnog i ekstracelularnog prostora, kao i bikarbonata dovodi do hipovolemičnog šoka i metaboličke acidoze [8].

**Klinička slika**

Kliničke manifestacije kolere variraju od asimptomatskog oblika, preko lakog enteritisa, pa do smrtonosne klasične kolere. Klinička slika se ne razlikuje kod *El Tor* kolere u odnosu na klasičnu.

Prava kolera počinje naglo, sa obilnim vodenastim stolicama, bez kolika, nakon čega sledi učestalo povraćanje. U težim slučajevima volumen tečnosti može dostići 250 ml/kg telesne mase (TM) tokom prvog dana bolesti [9]. Bolesnik je najčešće afebrilan. Dok su prve stolice fekulente, kasnije postaju obilne, bezbojne, sa kapljicama sluzi („pirinčana voda“), otužnog mirisa na ribu [12].

Klinička slika zavisi od stepena dehidriranosti organizma: pri gubitku 3–5% telesne mase, javlja se izrazita žeđ, ukoliko je gubitak telesne mase 5–8%, nastaje hipotenzija, tahikardija, smanjenje turgora kože, dok se pri gubitku većem od 10% telesne mase, pojavljuju oligurija, slab ili odsutan puls, šapatni govor (*vox cholericca*), upale oči, nabrana koža, somnolencija i koma [6]. Disanje može biti ubrzano zbog propratne acidoze.

Ređe, ukoliko dođe do nagle sekrecije velike količine tečnosti u lumen creva, može nastati distenzija abdomena i teška dehidracija sa šokom, bez dijareje (*cholera sicca*) [7].

Laboratorijski nalazi su tipični za tešku dehidriranost, ukazuju na prerenalnu azotemiju, metaboličku acidozu, normalnu ili nešto nižu koncentraciju natrijuma, kalijuma i hlorida. Hematokrit je najčešće povišen (zbog hemokonzentracije).

Najčešća komplikacija kod teške kolere jeste akutna insuficijencija bubrega. Kod dece ima teži tok: javlja se hipoglikemija, poremećaj svesti, ponekad i konvulzije [8].

**Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza**

Potrebno je što pre postaviti dijagnozu kolere zbog brzine širenja. Postavlja se na osnovu kliničke slike, epide-

mioloških podataka i laboratorijske dijagnostike, mada je najvažnija bakteriološka potvrda. Ona se izvodi na osnovu izolacije i identifikacije vibriona kolere iz uzorka stolice ili povraćene mase, a u slučaju smrti, i sadržaja creva ili žučne kese. Uzorak se potapa u alkalnu peptonsku vodu i inkubira 6–8 h na 37 °C. Serološka dijagnostika se može vršiti tek posle 7–10 dana, kada poraste broj somatskih antitela [12]. Diferencijalno- dijagnostički, u obzir mogu doći sve crevne infekcije bez obzira na etiologiju: salmoneloze, stafilokokno trovanje, dizenterije i enteritisi, kao i tropska malarija. Potrebno je isključiti i ostale vrste trovanja metalima, medikamentima, gljivama i pesticidima [7].

**Terapija**

Lečenje obolelih zasniva se na urgentnoj nadoknadi tečnosti, održavanju intravaskularnog volumena i regulaciji elektrolitnog disbalansa [13].

U toku 30 minuta, treba dati dva litra tečnosti (brzinom 50–70 ml/ minut): Ringer laktat, *NaCl solutio* + NaHCO<sub>2</sub> : 1, *NaCl solutio* + Na laktat 2 : 1, i rastvor DAA (5 : 4 : 1), to jest 5g Na, 4g NaHCO<sub>3</sub>, 1g KCl, preko širokih igala, a nekada se preparira i vena. Kada tenzija postane merljiva, nastavlja se brzinom od 25 ml/min. u fazi održavanja [14]. Kod lakših pacijenata se spravlja rastvor za peroralnu upotrebu (4 g NaCl rastvor + 4 g NaHCO<sub>3</sub> + 1 g KCl + 20 g glikoze + 1 l vode). Zbog opasnosti od edema pluća, dalja rehidracija ne sme biti veća od 1/10 TM [15]. Kod dece se tečnost nadoknađuje do 5 kgTM sa 20 ml/h, 6–11 kg TM sa 300 ml/h i 12–18 kg TM sa 500 ml/h. Pored navedene supstitucione terapije, sprovodi se i simptomatska terapija (zagrevanje, analgetici, analeptici), kao i antibiotska terapija [16]. Preporučuje se davanje tetraciklina, u dozi od 40 mg/kg TM dnevno u 4 doze tokom dva dana, to jest maksimalno do 2 g dnevno. Oni skraćuju izlučivanje vibriona, ali ne utiču na ishod lečenja [16]. Umesto tetraciklina, mogu se dati cefalosporini III generacije i trimetoprim-sulfometoksazol. Zbog rezistentnih sojeva vibriona na tetracikline, u endemskim krajevima primenjuje se ciprofloksacin oralno u dozi od 1 g jednokratno [17].

Kod nelečenih bolesnika smrtnost od kolere je 50–80%, a danas bi kod lečenih bila manje od 1% [17].

**Prevenција**

Kolera više ne spada u takozvane karantinske bolesti, ali zbog povezanosti sa endemskim područjem putem saobraćaja, uvek postoji opasnost da se unese i u našu zemlju. Podleže odredbama Međunarodnog zdravstvenog pravilnika. Kod pojave epidemije kolere, bolesnici se hospitalizuju, obaveštava se nadležna epidemiološka služba i nadležni organ za poslove zdravstva, sprovodi se epidemiološka anketa i uzima materijal za bakteriološku dijagnostiku [13]. Neophodno je, takođe, pratiti redovno zdravstveno stanje stanovništva, izvršiti asanaciju vodnog objekta, obezbediti higijensku ishranu.

Vakcina protiv kolere sačinjena je od somatskih antigena dvaju glavnih serotipova vibriona kolere.

Ima ograničenu efikasnost (70%) i traje samo 2–5 meseci. Preporučuje se zdravstvenom osoblju. Međutim, značaj vakcinacije je sekundaran, jer zbog brze inkubacije vakcinisana lica mogu oboleti od kolere i čak postati kliconoše [14]. Peroralna mrtva vakcina, koja nije odobrena u Americi, daje 85-procentnu zaštitu samo protiv serogrupe 01 i to kroz 4–6 meseci. Parenteralna vakcina se, usled kratkotrajne i delimične zaštite, ne preporučuje. Glavno je sprovesti odgovarajuće higijensko-sanitarne mere [18].

### Kolera danas

Kolera jeste bolest drevnih civilizacija, ali je i danas veoma aktuelna. Posle velikih epidemija na tlu Evrope sedamdesetih godina 20. veka (Turska, Rusija, Italija, Španija), a potom i devedesetih godina 20. veka (Rumunija, Ukrajina), i u sadašnje vreme se suočavamo sa velikim brojem obolelih [19]. Prema poslednjem bilansu SZO, više od 60.000 ljudi je pogodeno epidemijom kolere u Zimbabveu, a broj umrlih

je procenjen na preko 3.500 ljudi. Nastajanju i širenju epidemije pogoduju nedostatak i zagadenost vode, nemogućnost njenog prečišćavanja, neadekvatno otklanjanje otpada, nehigijena i siromaštvo [19,20].

Uzročnik kolere se zloupotrebljavao više puta kao biološko oružje radi uništavanja i onesposobljavanja ljudi. Nemci su za vreme Prvog svetskog rata razvili bacile kolere za biološko ratovanje.

Vojska Južnoafričke Republike je od 1989. do 1993. godine primenila uzročnike kolere u borbi protiv političkog namibijskog pokreta.

### Zaključak

I danas aktuelna kao i pre mnogo godina, kolera drži nezavidnu poziciju smrtonosne crevne bolesti sa teškom kliničkom slikom ukoliko se ne preduzmu urgentne terapijske mere. Jedno je, ipak, sigurno: sprovođenje higijensko-sanitarnih mera i očuvanje zdravlja stanovništva bila su i ostala njena osnovna prevencija.

### Literatura

1. Kosanović-Četković D. Akutne infektivne bolesti. Beograd: Gutenbergova galaksija; 1995.
2. Snow J. The making of a hero? Lancet 2008;372:22-3.
3. Čanak G, Vukadinov J, Brkić S, Švarc D, Ružić M, Kovačević N, i sar. Razvoj infektološke službe u Novom Sadu. Med Pregl 2007;60(11-12):625-8.
4. Halpern M, Senderovich J, Izhaki I. Waterfowl: the missing link in epidemic and pandemic cholera dissemination? PLoS Pathog 2008;4(10):10-2.
5. Ristić S. Važnije zarazne bolesti danas. Beograd: Ars medica; 1998.
6. De Magny C. Environmental signatures associated with cholera epidemics. Proc Natl Sci USA 2008;105(46):17676-81.
7. Cholera, 2007. Wkly Epidemiol Rec 2008;83(31):269-83.
8. King AA, Ionides EL, Pascual M, Bouma MJ. Inapparent infections and cholera dynamics. Nature 2008;454(7206):877-80.
9. Lizarraga-Partida ML, Quillie ML. Molecular analyses of vibrio cholerae 01 clinical strains including new non-toxigenic variants isolated in Mexico during the cholera epidemic, between 1991 and 2000. J Clin Microbiol 2009;47(5):1364-71.
10. Devakumar D. Autonomy in cholera. Lancet Infect Dis 2008;8(5):271.
11. Lucas ML. Diarrhoeal disease through enterocyte secretion: a doctrine untroubled by proof. Exp Physiol. 2010;95(4):479-84.
12. Kelly-Hope LA. Conflict and emerging infection diseases. Emerg Infect Dis 2007;13(11):1625-31.
13. Preston NW. Prevention of cholera. Lancet 2004;363(9412):898.
14. Lunkvist J, Steffan R, Jonson B. Cost-benefit of WC/RBC oral cholera vaccine for vaccination against ETEC-caused travellers' diarrhoea. J Travel Med 2009;16(1):28-31.
15. Das S, Saha R, Vanc IR. Trend of antibiotic resistance of Vibrio cholerae strains from East Delhi. Indian J Med Res 2008;127(5):478-82.
16. Carpenter CJ. The treatment of cholera: clinical science at the bedside. J Infect Dis 1992;166(1):2-14.
17. Sack DA, Sack RB, Nair GB, Siddique AK. Cholera. Lancet 2004;363:223-33.
18. Božić M, Dokić Lj, Nikolić S, Pavlović M, Šašić M. Infektivne bolesti. Beograd: CIBID; 2004.
19. Riska O. Cholera outbreak in Zimbabwe. Tidsskr Nor Laegeforen 2009;129(2):124.
20. Dixon B. Taking cholera seriously. Lancet Infect Dis. 2010;10(1):7.

### Summary

#### History

Cholera is an acute intestinal infection which raged in India in the nineteenth century and it broke out in six great pandemics out in Europe.

#### Etiology

Cholera is caused by bacteria *Vibrio cholerae*, which produce an enterotoxin causing massive diarrhoea. There are two biotypes – classic and El Tor.

#### Epidemiology

The source of *Vibrio cholerae* is a man. Cholera is a typical faecal-oral infection.

#### Pathogenesis

Ingested by contaminated water and food, *Vibrio cholerae* comes to the intestinal wall. The tightness is intermediated with toxin-coregulated pilus.

There it produces enterotoxin and activates adenylate cyclase which accumulate intracellular cyclic adenosine monophosphate. The result is isotonic watery diarrhoea.

#### Clinical features

Cholera can occur as asymptomatic infection, then enteritis and deathly classic cholera. Patients suffer from explosive, unremitting, watery diarrhoea (known as "rice water").

**Diagnosis and differential diagnosis**

The diagnosis is based on clinical features, epidemiological data and laboratory diagnostic methods. The most important is to isolate *Vibrio cholerae* from the stool.

**Therapy**

The most important treatment for cholera is fluid containing minerals. The best antibiotics available are tetracycline.

**Prevention**

The best preventive measures are water supply, sanitation, food safety and community awareness. The importance of vaccines comes second.

**Key words:** Cholera+history; Cholera+etiology; Cholera+epidemiology; Cholera+diagnosis; Cholera+physiopathology; Cholera+prevention and control; Cholera+therapy

Rad je primljen 10. XI 2009.

Prihvaćen za štampu 1. IX 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:7-8:579-582.

**Cholera nowadays**

Cholera has been known since ancient times, but it is present even nowadays. It has been developed as a biological weapon.

**Conclusion**

Cholera is a dreadful intestinal disease with severe clinical features. One thing is known for certain: hygienic and sanitary measures are the main prevention.

## IN MEMORIAM *IN MEMORIAM*

---



### **Prim. dr Sreten Radojčić 1936–2010.**

Rođen je 21. 9. 1936. godine u Šašincima. U ranom detinjstvu, zajedno sa dva brata i mladom sestrom, ostao je bez oca, kojeg su, kao pripadnika Narodnooslobodilačkog pokreta, ubile ustaše 1943. godine u vihoru Drugog svetskog rata.

Osnovnu školu završio je u rodnim Šašincima. Gimnaziju je učio u Sremskoj Mitrovici. Istorija mu je bila i ostala velika ljubav za ceo život, ali se ipak opredelio za studije medicine.

Medicinski fakultet u Sarajevu upisao je 1956. godine. Odmah na početku se izdvojio kao izvanredan student, i pored skromnog života u studentskom domu na Bjelavama. Na drugoj godini studija angažovan je kao demonstrator na hemiji, a kasnije i na katedri za histologiju sa embriologijom. Diplomirao je 1962. godine u Sarajevu, maštajući da se vrati u sremsku ravnicu.

Lekarski staž obavio je u Medicinskom centru u Sremskoj Mitrovici tokom 1962. godine, a potom se zaposlio i radio kao lekar opšte medicine u Domu zdravlja u Sremskoj Mitrovici.

Specijalizaciju iz opšte hirurgije započeo je 1968. godine na hirurškom odeljenju bolnice u Sremskoj Mitrovici. Njegovi učitelji bili su prim. dr Đorđe Panišić, dr Branko Salatić, a 1970. godine nastavlja specijalizaciju u Beogradu, gde 1972. godine polaže specijalistički ispit. Nakon specijalizacije, bio je na

usavršavanju iz hirurgije dojke kod prof. Radmila Tomina na Institutu za onkologiju i radiologiju u Beogradu. Poseban domen rada bila mu je abdominalna hepatobilijarna hirurgija, kao i hirurgija dojke.

U dva mandata bio je direktor Opšte bolnice, a u jednom mandatu i generalni direktor Medicinskog centra u Sremskoj Mitrovici. Međutim, nikada se nije odvojio od hirurgije i operacione sale. Godišnje je, prosečno, imao oko 300 operacija. Bogatim iskustvom i nesebičnim trudom okupio je oko sebe mlade entuzijaste i saradnike i formirao hirurški tim koji je i danas okosnica rada hirurškog odeljenja u Sremskoj Mitrovici. Zvanje primarijusa dodeljeno mu je 1984. godine. Dr Radojčić bio je omiljen među pacijentima, umeo je da saslušati, pomogne i uteši bolesnog čoveka.

Godine 1963. oženio se svojom školskom drugaricom iz gimnazijskih dana, Leposavom – Bebom Peruničić, sa kojom je dobio sina Nikolu i kćerku Branku, koji su nastavili hiruršku porodičnu tradiciju.

Penzionisao se u septembru 2001. godine. Penzionerske dane proveo je u Novom Sadu i u Ledincima, posvećen porodici i unucima – Aleksandru, Sretenu i Nikolini.

Umro je 3. 2. 2010. godine.

*Prof. dr Jovan Maksimović*





## 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 da objavljuju svoje radove.

Molimo Vas da, ukoliko ste zainteresovani, a niste to do sada učinili, uplatite pretplatu za 2010. godinu u iznosu od **3.000,00 dinara (sa uračunatim PDV-om)** za članove sa teritorije Srbije, odnosno **4.000,00 dinara (sa uračunatim PDV-om)** za članove van teritorije Srbije uplatite direktno na Blagajni Društva lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva svakog radnog dana, ili na račun: **340-1861-70 ili 115-13858-06** s naznakom „Pretplata na časopis Medicinski pregled za 2010.” Ujedno Vas molimo da popunite donji formular i dostavite ga lično ili na adresu:

**Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva  
Za ČASOPIS „MEDICINSKI PREGLED”  
21000 NOVI SAD  
Vase Stajića 9**

### *PRETPLATNIK ČASOPISA "MEDICINSKI PREGLED"*

Ime, prezime i titula	
Adresa na poslu	
Adresa kod kuće	
Kontakt telefon	
Mobilni, E-mail adresa:	

---

*Popuniti štampanim slovima*

## UPUTSTVO SARADNICIMA

Časopis „Medicinski pregled” objavljuje radove iz različitih oblasti biomedicine, koji su namenjeni širim lekarskim krugovima. Radovi se objavljuju na srpskom jeziku sa proširenim engleskim sažetkom i priložima na srpskom i engleskom jeziku, a odabrani radovi objavljuju se u celini na engleskom jeziku sa sažetkom na srpskom jeziku. Radovi van srpskog govornog područja objavljuju se na engleskom jeziku. Autori radova moraju da budu pretplatnici Časopisa.

Časopis objavljuje sledeće kategorije radova:

### 1. Uvodnici (editorijali) – do 5 stranica

Sadrže mišljenje ili diskusiju o nekoj temi važnoj za Časopis. Uobičajeno ih piše jedan autor *po pozivu*.

### 2. Originalni naučni radovi – do 12 stranica

Sadrže rezultate sopstvenih originalnih naučnih istraživanja i njihova tumačenja. Originalni naučni radovi treba da sadrže podatke koji omogućavaju proveru dobijenih rezultata i reprodukciju istraživačkog postupka.

### 3. Pregledni članci – do 10 strana

Predstavljaju sažet, celovit i kritički pregled nekog problema na osnovu već publikovanog materijala koji se analizira i raspravlja, ilustrujući trenutno stanje u jednoj oblasti istraživanja. Radovi ovog tipa biće prihvaćeni samo ukoliko autori navođenjem najmanje 5 *autocitata* potvrde da su eksperti u oblasti o kojoj pišu.

### 4. Prethodna saopštenja – do 4 stranice

Sadrže naučne rezultate čiji karakter zahteva hitno objavljivanje, ali ne mora da omogući i ponavljanje iznetih rezultata. Donosi nove naučne podatke bez detaljnijeg obrazlaganja metodologije i rezultata. Sadrži sve delove originalnog naučnog rada u skraćenom obliku.

### 5. Stručni članci – do 10 stranica

Odnose se na proveru ili reprodukciju poznatih istraživanja i predstavljaju koristan materijal u širenju znanja i prilagođavanja izvornih istraživanja potrebama nauke i prakse.

### 6. Prikazi slučajeva – do 6 stranica

Obraduju *retku* kazuistiku iz prakse, važnu lekari-ma koji vode neposrednu brigu o bolesnicima i imaju karakter stručnih radova. Prikazi slučajeva ističu ne-običajene karakteristike i tok neke bolesti, neočekivane reakcije na terapiju, primenu novih dijagnostičkih postupaka ili opisuju retko ili novo oboljenje.

### 7. Istorija medicine – do 10 stranica

Pišu se na poziv uredništva Medicinskog pregle-da i obraduju podatke iz prošlosti sa ciljem održavanja kontinuiteta medicinske i zdravstvene kulture, a imaju karakter stručnih radova.

**8. Druge vrste publikacija** (feljtoni, prikazi knjiga, izvodi iz strane literature, izveštaji sa kongresa i stručnih sastanaka, saopštenja o radu pojedinih zdravstvenih ustanova, podružnica i sekcija, saopštenja Uredništva, pisma Uredništvu, novine u medicini, pitanja i odgovori, stručne i staleške vesti i *In memoriam*)

### Priprema rukopisa

Kompletan rukopis, koji uključuje tekst rada, sve priloge i propratno pismo, potrebno je poslati:

– u elektronskoj formi na adresu **dlv@neobee.net**, kao i

– odštampana 2 primerka rukopisa na adresu:

**Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva (Medicinski pregled), Vase Stajića 9, 21000 Novi Sad.**

### Propratno pismo

– Mora da sadrži svedočanstvo autora da rad predstavlja originalno delo, kao i da nije objavljivan u drugim časopisima, niti se razmatra za objavljivanje u drugim časopisima.

– Potvrditi da svi autori ispunjavaju kriterijume za autorstvo nad radom, da su potpuno saglasni sa tekstom rada, kao i da ne postoji sukob interesa.

– Navesti u koju kategoriju spada rad koji se šalje (originalni naučni rad, pregledni članak, prethodno saopštenje, stručni članak, prikaz slučaja, istorija medicine).

### Rukopis

Za pisanje teksta koristiti *Microsoft Word for Windows*. Tekst treba otkucati koristeći font *Times New Roman*, na stranici formata A4, proredom od 1,5 (i u tabelama), sa marginama od 2,5 cm i veličinom slova od 12 pt. Rukopis treba da sadrži sledeće elemente:

**1. Naslovna strana.** Naslovna strana treba da sadrži kratak i jasan naslov rada, bez skraćenica, zatim kratki naslov (do 40 karaktera), puna imena i prezimena autora (najviše 6 autora) indeksirana brojkama koje odgovaraju onima kojim se u zaglavlju navode uz pun naziv i mesta ustanova u kojima autori rade. Na dnu ove stranice navesti titulu, punu adresu, e-mail i broj telefona ili faksa autora zaduženog za korespondenciju.

**2. Sažetak.** Sažetak treba da sadrži do 150 reči, bez skraćenica, sa preciznim prikazom problematike, ciljeva, metodologije, glavnih rezultata i zaključaka. U nastavku navesti do deset ključnih reči iz spiska medicinskih predmetnih naziva (*Medical Subjects Headings, MeSH*) Američke nacionalne medicinske biblioteke.

**3. Prošireni sažetak na engleskom jeziku.** Sažetak na engleskom jeziku treba da sadrži do 250 reči, sa izdvojenim celinama koje odgovaraju poglavljima u radu (za originalne, stručne radove i prethodna saopštenja: Uvod, Materijal i Metode, Rezultati, Diskusija i Zaključak).

### 4. Tekst rada

– Tekst originalnih članaka mora da sadrži sledeće celine: Uvod (sa jasno definisanim ciljem rada), Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključak, spisak skraćenica (ukoliko su korišćene u tekstu) i eventualna zahvalnost autora onima koji su pomogli u istraživanju i izradi rada.

– Tekst prikaza slučaja treba da sadrži sledeće celine: Uvod (sa jasno definisanim ciljem rada), Prikaz slučaja, Diskusija i Zaključak.

– Tekst treba da bude napisan u duhu srpskog jezika, oslobođen suvišnih skraćenica, čija prva upotreba zahteva navođenje punog naziva. Skraćenice ne upotrebljavati u naslovu, sažetku i zaključku. Koristiti samo opšte prihvaćene skraćenice (npr. DNA, MRI, NMR, HIV,...). Spisak skraćenice koje se navode u radu, zajedno sa objašnjenjem njihovog značenja, dostaviti na poslednjoj stranici rukopisa.

– Koristiti mere metričkog sistema prema Internacionalnom sistemu mera (*International System Units – SI*). Temperaturu izražavati u Celzijusovim stepenima (°C), a pritisak u milimetrima živinog stuba (mmHg).

– Ne navoditi imena bolesnika, inicijale ili brojeve istorija bolesti.

**Uvod** sadrži precizno definisan problem kojim se bavi studija (njegova priroda i značaj), uz navođenje relevantne literature i sa jasno definisanim ciljem istraživanja i hipotezom.

**Materijal i metode** treba da sadrže podatke o nači-

nu dizajniranja studije (prospektivna/retrospektivna, kriterijumi za uključivanje i isključivanje, trajanje, demografski podaci, dužina praćenja). Statističke metode koje se koriste treba da budu jasne i detaljno opisane.

**Rezultati** predstavljaju detaljan prikaz podataka dobijenih tokom studije. Sve tabele, grafikoni, sheme i slike moraju da budu citirani u tekstu, a njihova numeracija treba da odgovara redosledu pominjanja u tekstu.

**Diskusija** treba da bude koncizna i jasna, sa interpretacijom osnovnih nalaza studije u poređenju sa rezultatima relevantnih studija publikovanim u svetskoj i domaćoj literaturi. Navesti da li je hipoteza istraživanja potvrđena ili opovrgnuta. Izneti prednosti i ograničenja studije.

**Zaključak** u kratkim crtama mora da odbaci ili potvrdi pogled na problem koji je naveden u Uvodu. Zaključci treba da proizilaze samo iz vlastitih rezultata i da ih čvrsto podržavaju. Uzdržati se uopštenih i nepotrebnih zaključivanja. Zaključci u tekstu moraju suštinski odgovarati onima u Sažetku.

**5. Literatura.** Literatura se u tekstu označava arapskim brojevima u uglastim zagradama, prema redosledu pojavljivanja. Izbegavati veliki broj citata u tekstu. Za naslove koristiti skraćenice prema *Index Medicus*-u (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). U popisu citirane literature koristiti Vankuverska pravila koja precizno određuju redosled podataka i znake interpunkcije kojima se oni odvajaju, kako je u nastavku dato pojedinim primerima. Navode se svi autori, a ukoliko ih je preko šest, navesti prvih šest i dodati et al.

Članci u časopisima:

\* *Standardni članak*

Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2003;1:1435-42.

\* *Organizacija kao autor*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40(5):679-86.

\* *Nisu navedena imena autora*

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ* 2002;325(7357):184.

\* *Volumen sa suplementom*

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988;20 Suppl 5:75-8.

\* *Sveska sa suplementom*

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Pame SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4 Suppl):31S-37S.

\* *Sažetak u Časopisu*

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondii* [abstract]. *Clin Res* 1987;35:475A.

Knjige i druge monografije:

\* *Jedan ili više autora*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

\* *Urednik(ci) kao autor*

Danset J, Colombani J, eds. *Histocompatibility testing* 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973:12-8.

\* *Poglavlje u knjizi*

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders; 1974. p. 457-72.

\* *Rad u zborniku radova*

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic*

programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

\* *Disertacije i teze*

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans* [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Elektronski materijal

\* *Članak u Časopisu u elektronskoj formi*

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

\* *Monografije u elektronskoj formi*

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego:CMEA;1995.

\* *Kompjuterski dokument (file)*

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

**6. Prilozi (tabele, grafikoni, sheme i fotografije).**

*Dozvoljeno je najviše šest priloga!*

– Tabele, grafikoni, sheme i fotografije dostavljaju se kao posebni dokumenti, na posebnim stranicama.

– Tabele i grafikone pripremiti u formatu koji je kompatibilan sa programom *Microsoft Word for Windows*.

– Slike pripremiti u JPG, GIF TIFF, EPS i sl. formatu

– Svaki prilog numerisati arapskim brojevima, prema redosledu njihovog pojavljivanja u tekstu.

– Naslov, tekst u tabelama, grafikonima, shemama i legendama navesti na srpskom i na engleskom jeziku.

– Objasniti sve nestandardne skraćenice u fusnotama koristeći sledeće simbole: \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡.

– U legendama mikrofotografija navesti korišćenu vrstu bojenja i uvećanje na mikroskopu. Mikrofotografije treba da sadrže merne skale.

– Ukoliko se koriste tabele, grafikoni, sheme ili fotografije koji su ranije već objavljeni, u naslovu navesti izvor i poslati potpisanu izjavu autora o saglasnosti za objavljivanje.

– Svi prilozi biće štampani u crno-belom tehničkom. Ukoliko autori žele štampanje u boji potrebno je da snose troškove štampe.

**7. Dodatne obaveze**

Ukoliko autor i svi koautori nisu uplatili članarinu za Medicinski pregled, rad neće biti štampan. Radovi koji nisu napisani u skladu sa pravilima Medicinskog pregleda, neće biti razmatrani. Recenzija će biti obavljena najkasnije u roku od 6 nedelja od prijema rada. Uredništvo zadržava pravo da i pored pozitivne recenzije donese odluku o štampanju rada u skladu sa politikom Medicinskog pregleda. Za sva dodatna obaveštenja obratiti se tehničkom sekretaru:

**Društvo lekara Vojvodine**

**Vase Stajića 9**

**21000 Novi Sad**

**Tel. 021/521 096; 063/81 33 875**

**E-mail: [dlv@neobee.net](mailto:dlv@neobee.net)**

## INFORMATION FOR AUTHORS

**Medical review** publishes papers from various fields of biomedicine intended for broad circles of doctors. The papers are published in Serbian language with an expanded summary in English language and contributions both in Serbian and English language, and selected papers are published in English language at full length with the summary in Serbian language. Papers coming from non-Serbian speaking regions are published in English language. The authors of the papers have to be Medical Review subscribers.

This journal publishes the following types of articles: editorials, original studies, preliminary reports, review articles, professional articles, case reports, articles from history of medicine and other types of publications.

**1. Editorials** – up to 5 pages – convey opinions or discussions on a subject relevant for the journal. Editorials are commonly written by one author by invitation.

**2. Original studies** – up to 12 pages – present the authors' own investigations and their interpretations. They should contain data which could be the basis to check the obtained results and reproduce the investigative procedure.

**3. Review articles** – up to 10 pages – provide a condensed, comprehensive and critical review of a problem on the basis of the published material being analyzed and discussed, reflecting the current situation in one area of research. Papers of this type will be accepted for publication provided that the authors confirm their expertise in the relevant area by citing at least 5 auto-citations.

**4. Preliminary reports** – up to 4 pages – contain scientific results of significant importance requiring urgent publishing; however, it need not provide detailed description for repeating the obtained results. It presents new scientific data without a detailed explanation of methods and results. It contains all parts of an original study in an abridged form.

**5. Professional articles** – up to 10 pages – examine or reproduce previous investigation and represent a valuable source of knowledge and adaption of original investigations for the needs of current science and practise.

**6. Case reports** – up to 6 pages – deal with rare casuistry from practise important for doctors in direct charge of patients and are similar to professional articles. They emphasize unusual characteristics and course of a disease, unexpected reactions to a therapy, application of new diagnostic procedures and describe a rare or new disease.

**7. History of medicine** – up to 10 pages – Articles are written by invitation extended by the Editorial Board. They deal with data from history in order to maintain the continuity of medical and health culture. They have the character of professional articles.

**8. Other types of publications** – The journal also publishes feuilletons, book reviews, extracts from foreign literature, reports from congresses and professional meetings, communications on activities of certain medical institutions, branches and sections, announcements of the Editorial Board, letters to the Editorial Board, novelties in medicine, questions and answers, professional and vocational news and In memoriam.

### Preparation of the manuscript

The complete manuscript, including the text, all supplementary material and covering letter, is to be sent

- in electronic format to the address [dlv@neobee.net](mailto:dlv@neobee.net)
- the 2 printed copies to the address

**Drustvo lekara Vojvodine, Srpskog lekarskog društva (Medicinski pregled), Vase Stajića 9, 21000 Novi Sad**

### The covering letter:

– It must contain the proof given by the author that the paper represents an original work, that it has neither been previously published in other journals nor is under consideration to be published in other journals.

– It must confirm that all the authors meet criteria set for the authorship of the paper, that they agree completely with the text and that there is no conflict of interest.

– It must state the type of the paper submitted (an original study, a review article, a preliminary report, a professional article, a case report, history of medicine)

### The manuscript:

Use Microsoft Word for Windows to type the text. The text must be typed in font Times New Roman, page format A4, space 1.5 (for tables as well), borders of 2.5 cm and font size 12pt. The manuscript should contain the following elements:

**1. The title page.** The title page should contain a concise and clear title of the paper, without abbreviations, then a short title (up to 40 characters), full names and surnames of the authors (not more than 6) indexed by numbers corresponding to those given in the heading along with the full name and place of the institutions they work for. Contact information including the academic degree(s), full address, e-mail and number of phone or fax of the corresponding author (the author responsible for correspondence) are to be given at the bottom of this page.

**2. Summary.** The summary should contain up to 150 words, without abbreviations, with the precise review of problems, objectives, methods, important results and conclusions. It is to be followed by up to 10 Key Words from the list of Medical Subject Headings, MeSH of the American National Medical Library.

**3. The expanded summary in English language.** It should contain up to 250 words, be structured into paragraphs corresponding to those in the paper (for original studies, professional articles and preliminary reports it should have: introduction, material and methods, results, discussion and conclusion).

**4. The text of the paper.** The text of original studies must contain the following: introduction (with the clearly defined objective of the study), material and methods, results, discussion, conclusion, list of abbreviations (if used in the text) and not necessarily, the acknowledgment mentioning those who have helped in the investigation and preparation of the paper.

–The text of a case report should contain the following: introduction (with clearly defined objective of the study), case report, discussion and conclusion.

– The text should be written in the spirit of Serbian language, without unnecessary abbreviations, whose first mentioning must be explained by the full term they stand for. Abbreviations should not be used in the title, summary and conclusion. Only commonly accepted abbreviations (such as DNA, MRI, NMR, HIV...) should be used. The list of abbreviations used in the text, together with the explanation of their meaning, is to be submitted at the last page of the manuscript.

– All measurements should be reported in the metric system of the International System of Units – SI. Temperature should be expressed in Celsius degrees (°C) and pressure in mmHg.

– No names, initials or case history numbers should be given.

**Introduction** contains clearly defined problem dealt with in the study (its nature and importance), with

the relevant references and clearly defined objective of the investigation and hypothesis.

**Material and methods** should contain data on design of the study (prospective/retrospective, eligibility and exclusion criteria, duration, demographic data, follow-up period). Statistical methods applied should be clear and described in details.

**Results** give a detailed review of data obtained during the study. All tables, graphs, schemes and figures must be cited in the text and numbered consecutively in the order of their first citation in the text.

**Discussion** should be concise and clear, interpreting the basic findings of the study in comparison with the results of relevant studies published in international and national literature. It should be stated whether the hypothesis has been confirmed or denied. Merits and demerits of the study should be mentioned.

**Conclusion** must deny or confirm the attitude towards the problem mentioned in the introduction. Conclusions must be based solely on the author's own results, corroborating them. Avoid generalised and unnecessary conclusions. Conclusions in the text must be in accordance with those given in the summary.

**5. References.** References are to be given in the text under Arabic numerals in parentheses consecutively in the order of their first citation. Avoid a large number of citations in the text. The title of journals should be abbreviated according to the style used in Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). Apply Vancouver Group's Criteria, which define the order of data and punctuation marks separating them. Examples of correct forms of references are given below. List all authors, but if the number exceeds six, give the names of six authors followed by 'et al'.

Articles in journals

*\* A standard article*

Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2003;1:1435-42.

*\* An organisation as the author*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40(5):679-86.

*\* No author given*

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ*. 2002;325(7357):184.

*\* A volume with supplement*

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988;20 Suppl 5:75-8.

*\* An issue with supplement*

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Pame SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4 Suppl):31S-37S.

*\* A summary in a journal*

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondi* [abstract]. *Clin Res* 1987;35:475A.

Books and other monographs

*\* One or more authors*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

*\* Editor(s) as author(s)*

Danset J, Colombani J, eds. *Histocompatibility testing* 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973:12-8.

*\* A chapter in a book*

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders; 1974. p. 457-72.

*\* A conference paper*

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland*. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

*\* A dissertation and theses*

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]*. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Electronic material

*\* A journal article in electronic format*

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [Internet]*. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

*\* Monographs in electronic format*

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego:CMEA;1995.

*\* A computer file*

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

**6. Attachments (tables, graphs, schemes and photographs).** The maximum number of attachments allowed is six!

– Tables, graphs, schemes and photographs are to be submitted as separate documents, on separate pages.

– Tables and graphs are to be prepared in the format compatible with Microsoft Word for Windows programme. Photographs are to be prepared in JPG, GIF, TIFF, EPS or similar format.

– Each attachment must be numbered by Arabic numerals consecutively in the order of their appearance in the text

– The title, text in tables, graphs, schemes and legends must be given in both Serbian and English language.

– Explain all non-standard abbreviations in footnotes using the following symbols \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, † †, ‡ ‡.

– State the type of colour used and microscope magnification in the legends of photomicrographs. Photomicrographs should have internal scale markers.

– If a table, graph, scheme or figure has been previously published, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce it.

– All attachments will be printed in black and white. If the authors wish to have the attachments in colour, they will have to pay additional cost.

**7. Additional requirements**

If the author and all co-authors have failed to pay the subscription for Medical Review, their paper will not be published.

Papers which have not met the criteria of Medical Review will not be taken into consideration. The Editorial review of the paper will be announced not later than six weeks after the submission of the paper. The Editorial Board reserves the right to make a decision regarding the publication of the paper according to the policy of Medical Review even if the review is positive. Contact the technical secretary for all additional information:

**Društvo lekara Vojvodine**

**Vase Stajića 9**

**21000 Novi Sad**

**Tel. 021/521 096; 063/81 33 875**

**E-mail: [dlv@neobee.net](mailto:dlv@neobee.net)**