

DRUŠTVO LEKARA VOJVODINE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA
PRESEDNIŠTVO
IZVRŠNI ODBOR

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

PRESEDNICI PODRUŽNICA

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

ČLANOVI PRESEDNIŠTVA

Bačka Palanka - dr NEBOJŠA KOLAROV
Bačka Topola i Mali Idoš - dr LIVIA VARGA
Bečej - dr SINIŠA ŠIJAČIĆ
Kikinda - dr BOJAN MARKOVIĆ
Kovin - dr ANĐELKA MITIĆ
Kula - dr VELIBOR VASOVIĆ
Novi Sad - prof. dr MARIJA JEVTIĆ
Novi Sad - doc. dr SINIŠA MIRKOVIĆ

Aktiv lekara Sremskih Karlovaca - prof. dr DRAGAN DANKUC
Aktiv stomatologa Novog Sada - dr MILAN ZELJKOVIĆ
Odžaci - dr SOFIJA SARKANJAC DANILOVAC
Pančevo - dr MIRJANA MARKOVIĆ LAZIĆ

Odžaci - dr STANKA PROTIĆ
Pančevo - dr JASMINA SAVKOVIĆ
Pančevo - dr MIRJANA MARKOVIĆ LAZIĆ
Pančevo - dr RODIKA MIHAJLOV
Ruma - dr BILJANA LALIĆ-OGNJENIĆ
Senta - dr MARGIT PAJOR

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

Sombor - Apatin - dr MILAN GRBA
Sombor - Apatin - dr DRAGANA MRĐENOV
Sremska Mitrovica - Šid - dr ZORAN BELOMARKOVIĆ
Sremska Mitrovica - Šid - dr DAVOR PENJAŠKOVIĆ
Stara Pazova - Indija - dr NADA BRKIĆ MIŠIĆ
Subotica - dr MARIJA ĐURIĆ

Sremska Mitrovica - Šid - dr SLAVKO ARBANAS

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

Subotica - dr RADMILA PAVIĆ
Temerin - dr TANJA RADOVANOVIĆ
Vrbas - dr GORDANA VUKIČEVIĆ
Vršac, B. Crkva, Alibunar i Plandište - dr LJUBINKA BARBIROVIĆ
Vršac, Bela Crkva, Alibunar i Plandište - dr STEVAN JOKIĆ
Zrenjanin - dr SVETLANA DETKI
Zrenjanin - prim. dr NEDELJKA BOŠKOV
Zrenjanin - dr VERA TAPADO

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

PRESEDNICI SPECIJALISTIČKIH SEKCIJA I AKTIVA

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

Prim. dr sc. med. Dušica Stanojev Jovanović
Dr RADMILA JOVIŠEVIĆ
Doc. dr ALEKSANDRA DICKOV
Asist. dr sc. med. MILICA SUBOTIĆ
Prof. dr DRAGAN TEŠIĆ
Doc. dr PREDRAG ĐURIĆ
Doc. dr SNEŽANA TOMAŠEVIĆ TODOROVIĆ
Doc. dr VESNA TURKULOV
Prim. dr JELKA RAJOVIĆ
Asist. dr IVANA MILOŠEVIĆ
Prof. dr MILAN BREBERINA
Doc. dr RADOSLAVA DODER
Prof. dr EDITA STOKIĆ
Mr sc. med. dr SVETLANA SALMA
Prof. dr JADRANKA DEJANOVIĆ
Asist. dr VELIBOR ČABARKAPA
Mr sc. med. MILORANKA PETROV KIURSKI
Dr NORBERT ŠAŠVARI
Dr MIRJANA BOŽANIĆ KRNETA
Dr TATJANA STOJŠIĆ
Dr SVETLANA SIMIĆ
Doc. dr DESANKA GRKOVIĆ
Doc. dr SLOBODAN SAVOVIĆ
Doc. dr DOBRIVOJE MARTINOV
Dr BILJANA JELIĆ
Prof. dr SANJA STOJANOVIĆ
Prof. dr ALEKSANDRA DORONJSKI
Doc. dr BILJANA ZVEZDIN
Prof. dr MINA CVJETKOVIĆ BOŠNJAK
Dr SNEŽANA STOJKOVIĆ
Dr RUŽICA KNEŽEVIĆ
Prim. dr KATICA MOŠORINAC
Doc. dr DAMIR LUKAČ
Dr DANIJELA STANKOVIĆ BARIČAK
Dr EMILIJU JOSIĆ RANKOV
Prof. dr GORAN MARUŠIĆ
Dr SANJA GNIP
Prim. dr MILAN BOŽINA
Prof. dr ZDENKO TOMIĆ
Prof. dr SINIŠA MIRKOVIĆ
Prim. mr sc. med. EMIL FARKAŠ
Prof. dr MILORAD ŽIKIĆ

VOJVODANSKI OGRANAK
AKADEMIJE MEDICINSKIH NAUKA SLD

Prof. dr SVETOLIK AVRAMOV
Prof. dr MIHAJLO BAJIĆ
Prof. dr STOJAN BERBER
Prof. dr RADOSLAV BOROTA
Prof. dr RADOVAN CVJIANOVIĆ
Prof. dr BRANISLAV DANIČIĆ
Prof. dr PETAR DRAČA
Prof. dr ERVIN GEBAUER
Prof. dr BRANIMIR GUDURIĆ
Prof. dr TATJANA IVKOVIĆ LAZAR
Prof. dr ĐORĐE JAKOVLJEVIĆ
Prof. dr VERA JERANT PATIĆ
Prim. dr VLADIMIR JOKANOVIĆ
Prof. dr MARINA JOVANOVIĆ
Prof. dr TEODOR KOVAČ
Akad. ZORAN KOVAČEVIĆ
Prof. dr MIROSLAVA KRISTOFOROVIĆ ILIĆ
Prof. dr ALEKSANDAR KRSTIĆ
Prof. dr TIBOR LEPEŠ
Prof. dr LAZAR LEPEŠANOVIĆ
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

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

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

Glavni i odgovorni urednik
Prof. dr LJILJA MIJATOV UKROPINA

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

REDAKCIJSKI ODBOR

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

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

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

Lektori za srpski jezik: Dragica Pantić i Biljana Batić

Lektor za engleski jezik: Jasminka Anojčić

Tehnički sekretar: Vesna Šaranović

Tehnička priprema: „Grafit“, Novi Sad

Izrada UDK i deskriptora: Biblioteka Medicinskog fakulteta, Novi Sad

MEDICINSKI PREGLED izlazi dvomesečno (šest dvobroja godišnje), u tiražu od 700 primeraka. Pretplata za pojedince sa teritorije Srbije za 2011. godinu iznosi 3.000,00 dinara (sa uračunatim PDV-om), a 4.000,00 dinara za pojedince van teritorije Srbije, a za ustanove 8.000,00 dinara (uz dodavanje PDV-a). Uplate se vrše na račun broj 340-1861-70 ili 115-13858-06, s naznakom „Dodatna članarina za Medicinski pregled“.

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

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

SADRŽAJ

UVODNIK

Aleksandar Knežević ODLAZAK U PENZIJU – OLAKŠANJE ILI NEVOLJA.....	437-438
---	---------

ORIGINALNI NAUČNI RADOVI

Sanja Špirić, Predrag Špirić, Dalibor Vranješ i Aleksandra Aleksić UTICAJ IZMENJENIH DINAMIČKIH KARAKTERISTIKA SREDNJEG UVA NA TRANZITORNE OTOAKUSTIČKE EMISIJE.....	439-442
Milan Cvijanović, Svetlana Simić, Sofija Banić Horvat, Zita Jovin, Petar Slankamenac i Miroslav Ilin SAVREMENI TRETMAN NEUROPATSKOG BOLA.....	443-447
Pavle Milošević, Matilda Đolaji, Đorđe Milošević, Nada Ikonić, Ana Popović i Radovan Veljković ULOGA HIRURŠKE RESEKCIJE U TRETMANU ADENOKARCINOMA PANKREASA.....	448-452
Nataša Rančić, Branislav Petrović, Svetlana Apostolović, Milan Mandić i Ivan Antić ISTRAŽIVANJE KVALITETA ŽIVOTA POVEZANOG SA ZDRAVLJEM PACIJENATA POSLE AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA.....	453-460
Aleksandar Kostić, Ivan Stefanović, Vesna Novak, Dragan Veselinović, Goran Ivanov i Aleksandar Veselinović PROGNOŠTIČKI ZNAČAJ MONITORINGA INTRAKRANIJALNOG PRITISKA KOD BOLESNIKA S TEŠKIM KRANI-OCEREBRALNIM POVREDAMA.....	461-465
Vladimir Knežević i Aleksandra Nedić UTICAJ TRAJANJA PRVE EPIZODE BIPOLARNOG POREMEĆAJA NA DALJI TOK BOLESTI.....	466-469

PRETHODNA SAOPŠTENJA

Gorana Mitić, Aleksandra Novakov Mikić, Ljubica Považan, Anita Mitreski, Vesna Kopitović i Tihomir Vejnović UTICAJ PRIMENE HEPRINA MALE MOLEKULSKE MASE NA ISHOD TRUDNOĆE KOD ŽENA S TROMBOFILIJOM I PONAVLJANIM SPONTANIM POBAČAJIMA – PRVA ISKUSTVA.....	471-475
---	---------

PREGLEDNI ČLANCI

Snežana Tomanović i Slobodanka Đukić KLASIČNE I MOLEKULARNE METODE U DIJAGNOSTICI INFEKCIJE HLAMIDIJOM TRAHOMATIS.....	477-480
---	---------

STRUČNI ČLANCI

Mira Mihajlović Ukropina, Zora Jelesić, Vera Gusman i Biljana Milosavljević ZASTUPLJENOST VANKOMICIN REZISTENTNIH ENTEROKOKA IZOLOVANIH IZ HEMOKULTURA U PERIODU 2008–2010. GODINE.....	481-485
Zlatka Markov i Dragana Bosić Živanović ULOGA IZABRANOG LEKARA OPŠTE MEDICINE U EDUKACIJI ŽENA O ZNAČAJU REDOVNIH GINEKOLOŠKIH PREGLEDA.....	486-489
Vladimir Ristić, Mirsad Maljanović, Miroslav Arsić, Radmila Matijević i Miroslav Milankov POREĐENJE REZULTATA LEČENJA PRELOMA TELA NADLAKATNE KOSTI RAZLIČITIM METODAMA.....	490-496
Ljiljana Strajnić, Miodrag Đokić i Predrag Vučinić SAVREMENE METODE I SREDSTVA ZA DEZINFEKCIJU MOBILNIH ZUBNIH PROTEZA I NJIHOV ZNAČAJ KOD STARIJE POPULACIJE.....	497-502
Suzana Raičević Sabinović, Aleksandar Nagorni, Vesna Brzački i Mirjana Radisavljević PREDIKCIJA RENALNE DISFUNKCIJE KOD PACIJENATA S OPŠTRUKTIVNIM IKTERUSOM.....	503-506
Katarina Pejić, Borisav Janković, Željko Miković, Zorica Rakonjac, Jelena Martić i Nataša Stajić NEIMUNSKI FETALNI HIDROPS – KLINIČKO ISKUSTVO KOD NOVOROĐENČADI.....	507-510

ISTORIJA MEDICINE

Miomir Krstić, Ljiljana Mirković, Dragoljub Pantović, Sveto Pantović i Tijana Janjić „OSNOVI NAUKE O POROĐAJIMA“ DR MILADINA VELIČKOVIĆA, PRVI UĐŽBENIK AKUŠERSTVA KOD NAS.....	511-514
--	---------

CONTENTS

EDITORIAL

Aleksandar Knežević GETTING RETIRED – A RELIEF OR A MISFORTUNE.....	437-438
--	---------

ORIGINAL STUDIES

Sanja Špirić, Predrag Špirić, Dalibor Vranješ and Aleksandra Aleksić EFFECTS OF CHANGES IN DYNAMIC CHARACTERISTICS OF THE MIDDLE EAR ON TRANSIENT-EVOKED OTOACOUSTIC EMISSIONS.....	439-442
Milan Cvijanović, Svetlana Simić, Sofija Banić Horvat, Zita Jovin, Petar Slankamenac and Miroslav Ilin CONTEMPORARY TREATMENT NEUROPATHIC PAIN.....	443-447
Pavle Milošević, Matilda Đolaji, Đorđe Milošević, Nada Ikonić, Ana Popović and Radovan Veljković ROLE OF SURGICAL RESECTION IN TREATMENT OF PANCREATIC ADENOCARCINOMA.....	448-452
Nataša Rančić, Branislav Petrović, Svetlana Apostolović, Milan Mandić and Ivan Antić ASSESSMENT OF HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PATIENTS AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION.....	453-460
Aleksandar Kostić, Ivan Stefanović, Vesna Novak, Dragan Veselinović, Goran Ivanov and Aleksandar Veselinović PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF INTRACRANIAL PRESSURE MONITORING AND INTRACRANIAL HYPERTENSION IN SEVERE BRAIN TRAUMA PATIENTS.....	461-465
Vladimir Knežević and Aleksandra Nedić INFLUENCE OF THE FIRST EPISODE DURATION ON FURTHER COURSE OF BIPOLAR DISORDER.....	466-469

PRELIMINARY REPORTS

Gorana Mitić, Aleksandra Novakov Mikić, Ljubica Považan, Anita Mitreski, Vesna Kopitović and Tihomir Vejnović THROMBOPROPHYLAXIS IMPLEMENTATION DURING PREGNANCY IN WOMEN WITH RECURRENT FOETAL LOSSES AND THROMBOPHILIA.....	471-475
--	---------

REVIEW ARTICLES

Snežana Tomanović and Slobodanka Đukić CLASSICAL AND MOLECULAR METHODS FOR DIAGNOSIS OF CHLAMYDIA TRACHOMATIS INFECTIONS.....	477-480
--	---------

PROFESSIONAL ARTICLES

Mira Mihajlović Ukropina, Zora Jelesić, Vera Gusman and Biljana Milosavljević FREQUENCY OF VANCOMYCIN-RESISTANT ENTEROCOCCI ISOLATED FROM BLOOD CULTURES FROM 2008 TO 2010.....	481-485
Zlatka Markov and Dragana Bosić Živanović ROLE OF THE CHOSEN GENERAL PRACTITIONER IN EDUCATING WOMEN ON THE IMPORTANCE OF REGULAR GYNECOLOGICAL EXAMINATIONS.....	486-489
Vladimir Ristić, Mirsad Maljanović, Miroslav Arsić, Radmila Matijević and Miroslav Milankov COMPARISON OF THE RESULTS OF TREATMENT OF HUMERAL SHAFT FRACTURES BY DIFFERENT METHODS.....	490-496
Ljiljana Strajnić, Miodrag Đokić and Predrag Vučinić CONTEMPORARY METHODS AND MOBILE DENTURE CLEANSERS AND THEIRS SIGNIFICANCE FOR OLDER POPULATION.....	497-502
Suzana Raičević Sibinović, Aleksandar Nagorni, Vesna Brzački and Mirjana Radisavljević PREDICTION OF RENAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE ICTERUS.....	503-506
Katarina Pejić, Borisav Janković, Željko Miković, Zorica Rakonjac, Jelena Martić and Nataša Stajić NON-IMMUNE HYDROPS FETALIS – CLINICAL EXPERIENCE IN NEWBORN INFANTS.....	507-510

HISTORY OF MEDICINE

Miomir Krstić, Ljiljana Mirković, Dragoljub Pantović, Sveto Pantović and Tijana Janjić BASICS OF DELIVERY BY DR MILADIN VELICKOVIC, THE FIRST TEXT-BOOK ON OBSTETRICS IN OUR COUNTRY.....	511-514
--	---------

UVODNIK

EDITORIAL

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
Klinika za psihijatriju
Centar za mentalno zdravlje

Uvodnik
Editorial
UDK 613.97/98:331.25

ODLAZAK U PENZIJU – OLAKŠANJE ILI NEVOLJA

GETTING RETIRED – A RELIEF OR A MISFORTUNE

Aleksandar KNEŽEVIĆ

Odlazak u penziju predstavlja u životu svakog ljudskog bića prelomno, a po sadržaju i mogućim posledicama, izuzetno složeno zbivanje.

Bez obzira na to koliko se pojedinac na vreme pripremao za ovu oseku svog životnog i radnog puta, pensionisanje mu može doneti mnoga neprijatna iznenađenja, pa čak i poremećaje duševnog i telesnog zdravlja.

Kako će se pojedinac poslati u penziju zavisi, pre svega, od njegove strukture ličnosti, zatim od društvenog okruženja u kojem će se naći, kao i od pripremljenosti za prelazak u sasvim nove okolnosti i uslove života.

Tako, ekstrovertne, vedre i druželjubive osobe pune životnog optimizma i aktivizma obično nemaju teškoća da se prilagode novonastalim okolnostima života. Po svojoj prirodi, oni su otvoreni, komunikativni i pragmatični, spremni da se u novonastalim uslovima i okolnostima pronađu na sasvim zadovoljavajući način. Za osobe takvog mentalnog kova osmišljavanje penzije očigledno neće biti teško.

Introvertne, povučene i pasivno-zavisne osobe sklone su rezignaciji i depresivnim reagoivanjima na životne poteškoće.

Lišenje poslovne gužve i pritiska zbog nametnutih radnih zadataka i neočekivanih poslovnih dešavanja, ove osobe odlazak u penziju doživljavaju kao olakšanje i konačno smirivanje. Prepuštene ovakvom smiraju, one se osećaju daleko bolje nego kad su bile u grotlu najrazličitijih zbivanja na radnom mestu. Ove osobe čak mogu biti veoma uporne da lekarским nalazima o postojanju depresivnog poremećaja ili raznih telesnih oboljenja priskrbe sebi prevremen odlazak u invalidsku penziju.

Sumnjičave, podzrive osobe s paranooidnom strukturom ličnosti, u uslovima nametnutih, često i neprijatnih poslovnih obaveza, mogu osetiti samo privremeno i prividno olakšanje. Smanjenje rizika od paranooidne obrade događaja iz poslovnog okruženja obično nadomeštaju paranooidne projekcije na uži porodični krug, pa mogu nastati dodatne domaće, porodične nevolje u vidu sumnjičenja, gloženja, pa čak i otvorenih sukoba s najbližim srodnicima iz porodičnog okruženja. Iz ovog novonastalog porodičnog paranooidnog grotla mogu proizići bitne psihičke dekompenzacije, koje mogu čak iziskivati i zdravstveno zbrinjavanje.

Nezrele, egocentrične i histrionične osobe sa snažnom potrebom za isticanjem svoje uloge i značaja u radnom okruženju, gladne priznanja za sve što učine, s odlaskom u penziju zapadaju u ozbiljne nevolje. Zatevni i slavoljubivi gube poslovni poligon za samoisticanje, pa ih odlazak s javne poslovne scene čini poniženim, zapostavljenim, izgubljenim. Lišeni udovoljavanja svojoj sujeti, a još uvek pre naglašavajući svoj značaj i tražeći stalnu pažnju i priznanje od ukućana, oni postaju zahtevni, preosetljivi, razdražljivi i svadljivi. Neostvareni, uvređeni i poniženi, umesto da predahnu, da se odmore, nehotice stvaraju paklene odnose u svojim porodicama, što se sve može izroditi u sasvim ozbiljnu, konverzivnu dekompenzaciju ovog tipa ličnosti.

U odnosu na moguće nevolje posle odlaska u penziju, u najvećoj opasnosti su osobe koje su preterivale u posvećenosti svojim radnim dužnostima. To su ljudi koji u poslu nisu nalazili predaha, prezadovoljni samo ako su bili prezatrpáni radnim zadacima, oni koji nisu marili za radno vreme, pa su obavljanje poslova nastavljali i kod svojih kuća, čak i tokom nedeljnih odmora. Zatim, to su bili oni koji nisu koristili godišnje odmore i koji su bolesni dolazili na posao. Rečju, to su bili svi oni koji su nedeljom po podne nestrpljivo očekivali da osvine ponedeljak, pa da prionu na nove poslove (radoholičari).

Ovaj anankastični, opsesivno-kompulzivni tip ličnosti u vrlo je visokom riziku da strada kad ostane lišen redovnih, svakodnevnih zadataka i poslovnih obaveza. Nenačini na drugu vrstu zanimanja, sem radnih, oni ostaju u procepu, zatečeni, izgubljeni i bespomoćni da organizuju svoje dnevno vreme i život u penziji. Novonastalo dugo i nepopunjeno vreme za njih postaje ozbiljno opterećenje, nevolja i mora, pa ih tako obesmišljen i prazan život bez postavljenih obaveza može potpuno slomiti i uvesti u rezignaciju i depresiju. Pored toga, anankasti su tradicionalno nedruželjubivi, a u predanosti poslu se pretežno i kruto oslanjaju samo na sebe, na svoju tačnost, preciznost, pouzdanost, nepogrešivost, dakle samo na svoj individualni doprinos.

Postavlja se opravdano pitanje kako osmisлити i korisno popuniti novonastalo slobodno vreme ovih rigidnih i nedruželjubivih osoba, to jest šta ponuditi kao nadoknadu poslovnom programu, kojeg više nema.

Najpogodnije rešenje je pribegavanje kolekcionarstvu, već prema sklonostima, ali i mogućnostima ovih osoba. To može biti beskonačno redanje i izučavanje poštanskih maraka, razglednica, starog novca, značaka i amblema. Dakle, upražnjavanje filatelije, kartofilije, numizmatike, amblematike i heraldike u vidu zanimljivog i izazovnog hobija znatno popunjava na smisaoni način beskonačno slobodno vreme koje im se preteći istavilo. Ovaj način hobi-

stičkog aktivizma iziskuje istrajnost, preciznost i sistematičnost, pa dakle direktno zadovoljava sve one mentalne mehanizme i obrasce ponašanja koje su ranije striktno upražnjavali tokom obavljanja poslova iz radnog odnosa. Ova vrsta nadoknade trajno izgubljenih sadržaja aktivnosti iz radnog odnosa može znatno da pomogne u osmišljavanju novonastalih okolnosti života i priskrbljivanju nesumnjivog zadovoljstva, kao i ponosa postignutim.

Rad je primljen 18. VI 2011.

Prihvaćen za štampu 18. VI 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:9-10:437-438.

ORIGINALNI NAUČNI RADOVI ORIGINAL STUDIES

Clinical Center Banja Luka, Bosnia and Herzegovina
Department for Ear, Nose and Throat

Originalni naučni rad
Original study
UDK 616.28-053.2-072
DOI: 10.2298/MPNS1110439S

EFFECTS OF CHANGES IN DYNAMIC CHARACTERISTICS OF THE MIDDLE EAR ON TRANSIENT-EVOKED OTOACOUSTIC EMISSIONS

*UTICAJ IZMENJENIH DINAMIČKIH KARAKTERISTIKA SREDNJEG UVA NA TRANZITORNE
OTOAKUSTIČKE EMISIJE*

Sanja ŠPIRIĆ, Predrag ŠPIRIĆ, Dalibor VRANJEŠ and Aleksandra ALEKSIĆ

Summary - Transient-evoked otoacoustic emissions are transmitted through the middle ear. The purpose of this study was to investigate the effects of dynamic properties of the transmission system on the measurability of transient otoacoustic emissions. The authors analyzed the presence of transient otoacoustic emissions in 48 children with serous otitis media regarding the tympanogram, presence and type of effusion and pure tone average findings. The results obtained in this research show the predominant absence of transient otoacoustic emissions in patients with type B tympanogram (69.1%) especially if the effusion is mucoid (77.5%) with the hearing loss of 15 decibel hearing level. This research shows that disorders in dynamic characteristics of the middle ear in patients with serous otitis obstruct the transmission of acoustic energy and affect the measurability of transient otoacoustic emissions, especially if the effusion is mucoid and hearing loss of 15 decibel hearing level.

Key words: Otoacoustic Emissions, Spontaneous; Cochlea + pathology; Otitis Media with Effusion; Diagnosis; Acoustic Impedance Tests; Child; Child, Preschool; Auditory Threshold

Introduction

Transient-evoked otoacoustic emissions (TEOAEs) provide an objective, simple, quick and non-invasive test of cochlear function. Their clinical application is extensive in healthy persons as well as in patients with hearing impairment. Nowadays, the routine use of TEOAEs is present in newborn hearing screening and in ototoxicity monitoring [1,2]. In this way, we are able to detect a drop of hearing threshold in newborns up to 30 decibel hearing level (dB HL) as well as ototoxic cochlear lesion in children and adults.

Altered tympanometric findings or the presence of effusion in the middle ear may affect the measurability or cause the absence of TEOAEs [2,3].

Surveys have identified the effects of dynamic characteristics of the middle ear on TEOAEs [2].

The research carried out by Koivunena and his colleagues has shown that there is a significant reduction of amplitude or a complete absence of measurable TEOAEs in type B tympanograms [4].

In their work, Davilis, Kores and their colleagues have studied the possibility of applying TEOAEs in detecting middle ear pathology. They have concluded that TEOAE response is absent in patients with type B tympanogram in 43% to 72.3% of the cases, depending on the hearing threshold [5].

According to some authors, even the smallest amount of effusion in the middle ear in patients with serous otitis media confirmed by myringotomy leads

to immeasurability of TEOAE [6,7]. In their work, Amedee and his colleagues show that TEOAE is measurable even in the presence of effusion in the middle ear, provided it is not a high-viscosity effusion. According to research conducted by Zhao and his colleagues, the dynamic characteristics of the middle ear, determined by the mobility of the transmission system, are the factors controlling the TEOAE status [8]. In his work, Koivunen shows that the TEOAE response depends not only on the quantity, but also on the quality of the effusion. Mucous effusion reduces measurable emissions to a greater extent than non-mucous one, but substantial reduction of TEOAEs is manifest in both cases [9,10]. This research shows that the transmission of acoustic energy through the middle ear is altered in patients with serous otitis media.

In observing the relation between TEOAEs and hearing threshold, it is known that there is an absence of measurable emissions in patients with sensorineural hearing impairment greater than 30 dB HL. In their work, Zhao, Wada and others show that TEOAEs are measurable in patients with preserved sensorineural function and irregular middle ear dynamic characteristics and in cases with the hearing threshold of 40 dB HL. A higher incidence of measurable TEOAEs has been found in patients with serous otitis media when compared to patients with chronic otitis media with the same hearing threshold [8].

Transient-evoked otoacoustic emissions are a valuable and useful test for observing middle ear

Abbreviations

TEOAE – Transient-evoked otoacoustic emissions
 dB HL – decibel hearing level

pathologies and they can be significant in the evaluation of clinical course of serous otitis media [11].

Material and Methods

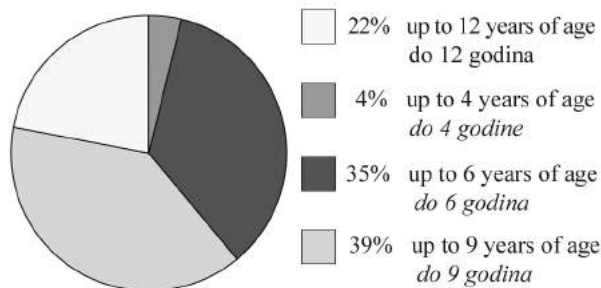
This study included 48 patients with diagnosed serous otitis media in one or both ears. All patients underwent pre-surgery tympanometry, pure tone audiometry and TEOAEs. Myringotomy was performed under general anaesthesia with the placement of the aeration tube. The patients were divided into three groups according to the results of the hearing assessment: normal hearing range, hearing threshold of 16dB HL to 30dB HL and hearing threshold exceeding 30 dB HL. According to the type of tympanogram, we divided the patients into 2 groups: the patients with type B tympanogram, indicating the presence of effusion in the middle ear, and the patients with type A and C tympanogram, without effusion. According to the characteristics of effusion, the patients were divided into 3 groups: those with mucous effusion, those with non-mucous effusion and a group without effusion, with type B tympanogram.

Objective

The objective of this survey was to establish the significance of monitoring TEOAEs in children with serous otitis media by analyzing their correlation with the results of tympanogram, characteristics of the effusion in the middle ear and the hearing threshold.

Results

This study included 48 patients, 31 boys and 17 girls.



Graph 1. Patients divided by age
Grafikon 1. Pacijenti podjeljeni po starosti

Table 2. TEOAE in correlation with the type of effusion
Tabela 2. TEOAE u odnosu na tip sekreta

TEOAE	No effusion/Bez sekreta		Mucous/Mukozni		Non-mucous/Nemukozni		Total/Ukupno	
	Frequency/Frekvencija	%	Frequency/Frekvencija	%	Frequency/Frekvencija	%	Frequency/Frekvencija	%
Yes/Da	21	61.76	9	22.50	6	27.27	36	37.50
No/Ne	13	38.24	31	77.50	16	72.73	60	62.50
Total/Ukupno	34	100	40	100	22	100	96	100

The patients were 4 to 12 years old. Most patients were older than 4 and younger than 12 (**Graph 1**).

According to the tympanometry results, 81 patients were type B, and 15 patients were type A or C.

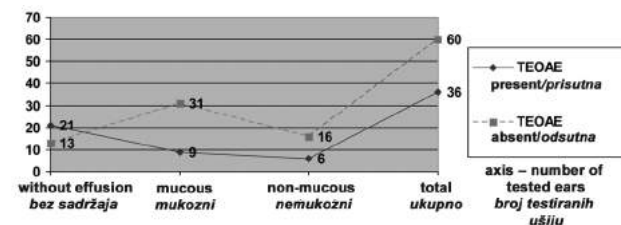
TEOAEs were measurable in 73.3% of the patients with type A and C tympanogram and in 30.8% of the patients with type B, the difference being statistically very significant ($\chi^2 = 9.740$; $df = 1$; $p = 0.002$) (**Table 1**).

Table 1. TEOAEs in correlation with tympanogram
Tabela 1. TEOAE u odnosu na timpanogram

TEOAE	Tympanogram/Timpanogram					
	A and C		B		Total/Ukupno	
	Frequency/Frekvencija	%	Frequency/Frekvencija	%	Frequency/Frekvencija	%
Yes/Da	11	73.33	25	30.86%	36	37.50
No/Ne	4	26.67	56	69.14%	60	62.50
Total/Ukupno	15	100	81	100%	96	100

The analysis of measurability of TEOAEs in correlation with the presence and viscosity of effusion in the middle ear showed that 61.76% of the screened ears without effusion had detected TEOAEs. Where mucous effusion was present, TEOAEs were detected in 22.5%, and non-mucous in 27.3% (**Table 2, Graph 2**).

This difference is statistically very significant ($\chi^2 = 13.363$; $df = 2$; $p = 0.001$).



Graph 2. TEOAE in correlation with the presence and type of effusion

Grafikon 2. TEOAE u odnosu na prisustvo i tip sekreta u srednjem uvu

When we traced the correlation between TEOAE and the viscosity of the effusion, we found that their presence was less frequently detected in patients with mucous effusion, but with no significant statistical difference ($\chi^2 = 0.176$; $df = 1$; $p = 0.675$).

By observing the presence of TEOAEs in correlation with the hearing threshold, we found measurable TEOAEs in 75% of the patients with the hearing threshold of 15 dB HL under, 38.3% of those with the threshold of 16 to 30 dB HL, and 24.3% of those with the threshold greater than 30 dB HL. This

Table 3 TEOAE in correlation with the hearing threshold**Tabela 3.** TEOAE u odnosu na prag sluha

TEOAE	TA							
	Normal (of/do 15 dB)		16 to/Do 30		Greater than/Iznad 30		Total/Ukupno	
	Frequency/Frekvencija	%	Frequency/Frekvencija	%	Frequency/Frekvencija	%	Frequency/Frekvencija	%
Yes/Da	9	75	18	38.30	9	24.32	36	37.50
No/Ne	3	25	29	61.70	28	75.68	60	62.50
Total/Ukupno	12	100	47	100	37	100	96	100

difference is statistically significant ($\chi^2 = 9.953$; $df = 2$; $p = 0.007$) (**Table 3**).

When we compared the measurability of TEOAEs in the group with the threshold of 16 to 30 dB HL (38.3%) and the group with the threshold greater than 30 dB HL (24.3%), we found no statistically significant difference ($\chi^2 = 1.853$; $df = 1$; $p = 0.173$).

Discussion

Serous otitis is a disease most frequently found in pre-school children and early-school-age children, mostly boys. In this research, 64% of the total number of patients were boys.

A previous research has shown that type B tympanogram is an objective parameter of high specificity and sensitivity in diagnostic procedures for serous otitis.

This research shows that there is a statistically significant correlation between measurable TEOAEs and tympanometry results. In patients with type B tympanogram, there is a predominant absence of TEOAEs, which is in accordance with the research of other authors. It can be concluded that the application of TEOAEs is of a diagnostic significance for serous otitis.

By studying the significance of presence of effusion in the middle ear and its effects on the dynamic characteristics and transmission of acoustic energy, we have found statistically significant difference in the measurability of TEOAEs. Where effusion is absent, the observed parameters are predominantly neatly measurable.

These findings lead to the conclusion that TEOAEs are not measurable in a considerable number of patients with type B tympanogram. This information may be of relevance in pre-surgery procedures for the assessment and monitoring of patients with serous otitis media.

When the effects of the viscosity of effusion on the measurability of TEOAE are regarded, this research shows that the measurability is reduced in patients with mucous effusion in the middle ear, but with no significant statistical difference. Such findings are in accordance with the results of research carried out by other authors showing a significant reduction of TEOAEs where the effusion is non-mucous.

It is evident that two factors in the middle ear are closely related to the absence of TEOAEs, the presence and viscosity of effusion. Clinicians must take into consideration that TEOAEs may be absent in patients with normal hearing range or with a tympanogram indicating negative pressure in the middle ear (A and C).

nogram indicating negative pressure in the middle ear (A and C).

By analyzing the correlation between the hearing threshold and the presence of transient-evoked otoacoustic emissions, this research shows a statistically significant presence of measurable TEOAEs in patients with normal hearing threshold (up to 15 dB HL). These findings are in accordance with the claims of other authors according to whom TEOAEs may be observed in patients with normal hearing threshold, i.e. with the hearing threshold up to 20 dB HL.

The results of this research show that, although TEOAEs are absent in most patients with the hearing threshold exceeding 16 dB HL, they may be detected even in some patients with the hearing threshold greater than 30 dB HL. A research carried out by other authors also points to the possibility of detecting TEOAEs in patients with serous otitis and the hearing threshold of 40 dB HL. According to the results of this research, TEOAEs are measurable in 38.3% of patients with the hearing threshold up to 30 dB HL and in 24.3% of patients with the hearing threshold exceeding 30 dB HL. This difference is not statistically significant and we may conclude that TEOAEs will be present in patients with normal hearing threshold TEOAEs, while their absence may be expected in patients with the hearing threshold greater than 16 dB HL, especially if the threshold exceeds 30 dB HL.

Conclusions

1. Transient-evoked otoacoustic emissions are predominantly absent in patients with serous otitis and type B tympanogram.

2. The presence of effusion in the middle ear in patients with serous otitis leads to the disruption of measurability and absence of transient-evoked otoacoustic emissions, especially if the effusion is mucous.

3. There is a statistically significant absence of transient-evoked otoacoustic emissions in patients with serous otitis and the hearing threshold greater than 15 decibel hearing level, thus indicating the relevance of changes in the dynamic characteristics of the middle ear.

4. Monitoring of transient-evoked otoacoustic emissions in children with serous otitis media is of a diagnostic significance for this disease, especially in the assessment of presence of effusion in the middle ear, dynamic status and hearing threshold.

References

1. Lemajić-Komazec S, Komazec Z, Vlaski Lj. The role of current audiological tests in the early diagnosis of hearing impairment in children. *Med Pregl* 2007;60(5-6):261-6.
2. Amedee RG. The effects of chronic otitis media with effusion on the measurement of transiently evoked otoacoustic emission. *Laryngoscope* 2009;105(6):589-95.
3. Ho V, Daly K, Hunter L, Davey C. Otoacoustic emissions and tympanometry screening among 0-5 year olds. *The Laryngoscope* 2009;3:513-9.
4. Bukard RF, Don J, Eggermont JJ. Auditory evoked potentials, basic principles and clinical application. Philadelphia: Lip-pincot Raven; 2006.
5. Davillis D, Korres SG, Balatsouras DG, Gkoritsa E, Stivaktakis G, Ferekidis E. The efficacy of transiently evoked otoacoustic emissions in the detection of middle-ear pathology. *Med Sci Monit* 2005;12:75-8.
6. Koivunen P. Otitis media in children: detection of effusion and influence on hearing (dissertation). Finland, Oulu: University of Oulu; 1999.
7. Yilmaz S, Karasalhoglu A, Tas A, Yagiz R, Tas M. Otoacoustic emissions in young adults with a history of otitis media. *J Laryngol Otol* 2006;120(2):103-7.
8. Zhao F, Wada H, Koliike T, Ohyama K, Kawase T, Stephens D. Transient evoked otoacoustic emissions in patients with middle ear disorders. *Int J Audiol* 2003;3:117-31.
9. Koivunen P, Uhari M, Laitakari K, Alho O, Luotonen J. Otoacoustic emissions and tympanometry in children with otitis media. *Ear Hearing* 2000;3:212-7.
10. Yeo S, Park S, Yong S, Byung D. Effect of middle ear effusion on otoacoustic emissions. *J Laryngol Otol* 2002;116: 794-9.
11. Yeo S, Park S, Park Y, Suh B. Effect of middle-ear effusion on otoacoustic emissions. *J Laryngol Otol* 2002;10:794-9.

Sažetak

Uvod

Tranzitorne otoakustičke emisije omogućavaju objektivno, jednostavno i neinvazivno funkcionalno ispitivanje kohlearne funkcije. Dinamičke karakteristike srednjeg uva određene mobilnošću transmisionog sistema faktori su koji kontrolišu tranzitorne otoakustičke emisije.

Materijal i metode

U ovoj studiji analizirano je 48 bolesnika kod kojih je dijagnostikovano serozni otitis na jednom ili oba uva. Kod svih pacijenata je urađen timpanogram, tonalni audiogram i tranzitorne otoakustičke emisije, preoperativno. Verifikacija sekreta izvedena je pomoću miringotomije.

Rezultati

Tranzitorne otoakustičke emisije bile su merljive kod 73,3% uzoraka s timpanogramom tipa A i C, te kod 30,8% s tipom B. Ova razlika je

statistički visokoznačajna ($c_2=9,740$; $df=1$; $p=0,002$). Zabeležene tranzitorne otoakustičke emisije ima 61,76% pregledanih ušiju bez sekreta, 22,5% u slučaju prisustva mukoznog sekreta, a nemukoznog u 27,3%. Ova razlika je veoma statistički značajna ($c_2=13,363$; $df=2$; $p=0,001$). Tranzitorne otoakustičke emisije su merljive kod 75% uzoraka s nalazom sluha do 15 dBHL, 38,3% s pragom sluha od 16 do 30 dBHL i 24,3% s pragom lošijim od 30 dBHL. Ova razlika je statistički značajna ($c_2=9,953$; $df=2$; $p=0,007$).

Zaključak

Prisustvo sekreta u srednjem uvu kod pacijenata sa seroznim otitisom rezultira poremećajem merljivosti i izostankom tranzitornih otoakustičkih emisija, posebno ukoliko je sekret mukozan. Odsustvo tranzitornih otoakustičkih emisija kod ovih pacijenata uočava se već ukoliko je prag sluha lošiji od 15 dBHL.

ključne reči: Tranzitorna otoakustička emisija; Kohlea + patologija; Serozni otitis media; Dijagnoza; Timpanometrija; Dete; Predškolsko dete; Prag sluha

Rad je primljen 2. VI 2010.

Prihvaćen za štampu 1. IV 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:9-10:439-442.

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
Klinika za neurologiju

Originalni naučni rad
Original study
UDK 616.8-009.7-07/-08
DOI: 10.2298/MPNS1110443C

SAVREMENI TRETMAN NEUROPATSKOG BOLA

CONTEMPORARY TREATMENT NEUROPATHIC PAIN

Milan CVIJANOVIĆ, Svetlana SIMIĆ, Sofija BANIĆ HORVAT, Zita JOVIN,
Petar SLANKAMENAC i Miroslav ILIN

Sažetak – Neuropatski bol, ili bol udružen s bolestima ili povredom perifernog ili centralnog nervnog sistema, čest je simptom heterogene grupe poremećaja, uključujući dijabetesnu neuropatiju, trigeminalnu neuralgiju, postherpetičku neuralgiju i povredu kičmene moždine. Hronični neuropatski bol ne treba smatrati samo simptomom, već i bolešću s veoma komplikovanim patofiziološkim mehanizmom. Često je potrebna racionalna polipragmazija, što je postalo skoro pravilo u lečenju ove bolesti. Pacijent je izuzetno retko potpuno zadovoljan tretmanom. Ciljevi tretmana treba da uključe shvatanje da je našim pacijentima potrebno titriranje doze i lečenja s više od jednim lekom, kao i s više od jednim tipom lečenja. Potrebna je ravnoteža između sigurnosti, efikasnosti i tolerancije doze leka. Želimo da smanjimo bol i pogoršanje bola što je više moguće, tako da možemo da poboljšamo funkciju i kvalitet života. Postoje mnogi novi lekovi i novi načini upotrebe postojećih lekova koji se trenutno ispituju i koji će najverovatnije unaprediti postupak lečenja ovih komplikovanih poremećaja.

Ključne reči: Neuropatski bol; Znaci i simptomi; Neurološke manifestacije; Terapeutici; Multipla terapija; Ishod lečenja; Deaferentacija

Uvod

Bol je najčešće prirodna posledica povrede tkiva zbog koje velik broj pacijenata posećuje razne medicinske stručnjake. Tokom vremena, pretaće i bol i osetljivost povezana s povredom. Nažalost, neki pojedinci osećaju bol i bez vidljive povrede ili trpe dugotrajni bol koji traje mesecima ili godinama nakon početne povrede, to jest oštećenja. Ovakav bol je obično neuropatski po prirodi i ima ga velik procenat bolesnika, koji su onda upućeni na dugotrajno i često bezuspešno lečenje. Neuropatski bol (NB) odnosi se na bol izazvan klinički heterogenom grupom poremećaja, koji se veoma razlikuju po etiologiji i prezentaciji. Uključuje simptome i znakove koji nastaju iz primarne lezije perifernog nerva i/ili zbog poremećaja u centralnom nervnom sistemu (CNS) u odsustvu nociceptivnih nadražaja. NB je uključen u listu *International association the study of pain* 1994, kad je definisan kao „bol izazvan primarnom lezijom ili disfunkcijom u nervnom sistemu”. Ova uopštena definicija sažeta je u koncept da kad se nerv ošteti, promene u nervnim putevima mogu rezultirati hroničnim bolom čak i u odsustvu daljih podražaja. Umesto da nervni sistem ispravno alarmira organizam u vezi s povredom tkiva, kod NB, bilo perifernog ili CNS, on je „pokvaren” usled procesa koji je zahvatio nervne strukture, te i sâm postaje uzrok bola.

Patofiziologija neuropatskog bola

Mehanizmi uključeni u NB su kompleksni i uključuju periferne, kao i centralne patofiziološke mehanizme, koji prethodno uključuju deaferentaciju unutar perifernog (neuropatija), kao i unutar CNS (talamička lezija posle insulta) ili disbalans između njih (fantomski bol). NB je uzrokovan aberantnom

obradom signala u perifernom i centralnom nervnom sistemu. Hronično bolno stanje nastaje onda kad patofiziološke promene NB počnu da se odvijaju nezavisno od inicijalnog događaja koji je uzrokovao bol. U nastanku ovog procesa važnu ulogu ima senzitivizacija. Prateći oštećenje perifernog nerva, dolazi do senzitivizacije koju karakteriše spontana aktivnost nerva, sniženi prag za aktivaciju bola i povećanje odgovora na stimuluse. Oštećenje nerva rezultira povišenjem frekvencije izbijanja impulsa nociceptora, te posledično povećanjem bolova. Prateći nervno oštećenje, nociceptori C-vlakana mogu razviti nove adrenergičke receptore i senzitivnost koja može pomoći u ispoljavanju mehanizma simpatičkog održavanja bola. Periferna senzitivizacija ima ulogu u nastanku centralne senzitivizacije, pri čemu samo povrede s oštećenjem perifernog nerva indukuju promene u CNS sa centralnom senzitivizacijom, koja može trajati neograničeno dugo [1]. Fenomen centralne senzitivizacije objašnjava pojavu da je NB neproporcionalan draži koja ga izaziva (hiperalgezija, alodinija) i pojavu da postoji i u odsustvu bilo kakve draži. Spontani bol, hiperalgezija i alodinija simptomi su NB uzrokovani ektopičnim izbijanjem impulsa duž aksona. Ektopično izbijanje impulsa objašnjava se pomoću nekoliko mehanizama: proširenom ekspresijom natrijumskih kanala od mesta povrede duž aksona [2], ekspresijom inače nepostojećih, fetalnih natrijumskih kanala (alfa-III) [3], efaptičkom transmisijom, to jest električnom interakcijom između susednih funkcionalno nezavisnih nemijelinizovanih aksona, ekspresijom alfa-adrenergičkih receptora [4] i dejstvom faktora tumorske nekroze alfa koji indukuje ektopično izbijanje impulsa kod upalnih lezija nerva [5]. Oštećenje CNS remeti obradu senzitivnih aferentnih signala uzrokujući centralni NB, čiji mehanizam nastanka još uvek nije potpuno razjašnjen.

Skraćenice

NB	– neuropatski bol
CNS	– centralni nervni sistem
NSAR	– nesteroidni analgetici
TCA	– triciklički antidepresivi
NMDA	– N-metil-D-aspartat
SSRI	– inhibitori ponovnog skladištenja serotonina
GABA	– gama amino buterna kiselina

Kliničke karakteristike

Hronični nenociceptivni bol je NB i, za razliku od akutnog, nema zaštitnu ulogu. Može trajati i decenijama posle inicijalnog oštećenja. Ako se neadekvatno tretira, pridruženi simptomi su anksioznost, umor, depresija, smetnje pri spavanju i oštećene socijalne interakcije [6,7]. Lezija perifernog nervnog sistema uzrokuje periferni, a CNS centralni NB [8]. Ukoliko NB postoji nezavisno od nadražaja, označava se kao spontani NB, a ukoliko se javlja pod dejstvom izvesnih draži, označava se kao stimulusom evocirani NB [9]. NB može biti uzrokovan infekcijom, traumom, metaboličkim poremećajem, hemoterapijom, hirurškom intervencijom, zračenjem, neurotoksinima, naslednom neurodegeneracijom, kompresijom nerava, zapaljenjem i tumorskom infiltracijom [10]. NB se opisuje kao žarenje, elektricitet, peckanje i ubodi. Pacijent sa NB ima negativne simptome u vidu sniženja pojedinih ili svih modaliteta senzibiliteta, ali uz istovremeno postojanje pozitivnih senzitivnih simptoma i znakova u istim delovima tela (**Tabela 1**) [11]. Hronični NB najčešće se ispoljava u nekoliko dobro poznatih entiteta perifernog i centralnog NB (**Tabela 1**). Distalna senzitivna polineuropatija kod bolesnika sa šećernom bolešću najčešći je oblik dijabetesne neuropatije i naziva se bolnom dijabetesnom neuropatijom, a manifestuje se preko pozitivnih i negativnih simptoma vlakana za bol i temperaturne draži. Bol malih (*small fiber*) vlakana kod dijabetičara po svojim karakteristikama je potpuno neuropatski bol [12]. Ovu neuropatiju malih vlakana karakterišu i simptomi zahvaćenosti autonomnih vlakana. Trofika, tonus, pokretljivost, mišićna snaga i mišićni refleksi na istezanje kod bolesnika s neuropatijom tankih vlakana nisu poremećeni. Herpes zoster, kao i postherpetična neuralgija češći su kod starije populacije, sa svim karakteristikama perifernog NB. U dermatomima ugašenog senzibiliteta doživljava se kontinuiran, jak bol (anestezija dolorosa). Neuralgija trigemina specifičan je entitet koji može biti simptomatski (tumor pontocerebrarnog ugla) ili idiopatski, bez jasnih patoloških promena u nervnom sistemu. Kod 2% bolesnika koji su preživeli moždani udar nastaje centralni NB. Najbolji primer centralnog NB posle cerebrovaskularnog insulta jeste talamična hiperpatija. Kod bolesnika s infarktom talamusa ostaje oštećenje senzibiliteta na kontralateralnoj strani tela, uz istovremeno trajni bol u istim ekstremitetima, što predstavlja tešku komplikaciju ishemijske bolesti mozga. Hronični kancerski bol može imati udružene karakteristike nociceptivnog i NB kod zahvaćenosti nervnog sistema. Postamputacioni bol (fantomski bol) takođe je čest oblik NB kod osoba koje

Tabela 1. Simptomi neuropatskog bola**Table 1.** Symptoms of neuropathic pain

Hiperestezija: pojačan doživljaj taktilnih draži <i>Hyperesthesia: enhanced experience of tactile stimuli</i>
Parestezija: spontana ili izazvana abnormalna taktilna senzacija (mravinjanje, trnjenje, bockanje, svrab)/ <i>Paresthesia: spontaneous or induced abnormal tactile sensation (tingling, numbness, prickling, itching)</i>
Hiperalgezija: pojačan doživljaj stimulusa, koji je inače normalno bolan <i>Hyperalgesia: enhanced experience of the stimulus, which is normally painful</i>
Hiperpatija: kombinacija hiperestezije i hiperalgezije <i>Hyperpathia: a combination of hyperesthesia and hyperalgesia</i>
Alodinija: doživljaj bola na dejstvo stimulusa koji normalno ne izaziva bol (mehanička alodinija kod dejstva mehaničkih draži i termička alodinija kod dejstva termičkih draži)/ <i>Allodynia: the experience of pain provoked stimuli not normally causing pain (mechanical allodynia provoked by mechanical stimuli and thermal allodynia provoked by thermal stimuli)</i>
Dizestezija: spontana ili izazvana neprijatna abnormalna senzacija <i>Disesthesia: spontaneous or induced unpleasant abnormal sensations</i>

su bile hirurški lečene ili su doživele traumatsku amputaciju. Savremenu teoriju fantomskog bola razvio je Melzack. On pretpostavlja da se u mozgu nalaze formirani centri opažanja (neuromatriksi) za svaki deo tela i da se formira karakteristična šema koja, bez obzira na impulse, generiše jedinstvenost sopstvenog tela. To objašnjava što se senzorni impulsi mogu, preko karakteristične šeme (neuromatriksa), uklopiti u neurosignaturu koja je ranije postojala kao celina i rezultirati fantomskim bolom.

Iako se navedeni entiteti neuropatskog bola najčešće obrađivani, radikulopatije, koje su ishodišni uzrok mnogih slučajeva NB, uključujući lumbalni bol, verovatno su najčešći generator bola perifernog nerva [13,14].

Tretman neuropatskog bola

Rano prepoznavanje i tretiranje NB najvažnije je za uspešan ishod. Lečenje NB treba da smanji i otkloni doživljaj bola, te poboljša funkcije, ne samo fizičke sposobnosti za rad već i psihičke sposobnosti za uspešne porodične i socijalne odnose.

Dostupne su brojne metode lečenja i uključuju sistemske lekove, fizikalne metode, razne psihološke postupke, invazivne zahvate (na primer, pokrenuti „tačku bola” injekcijom; epiduralni steroidi, simpatičke blokade), stimulatora kičmene moždine, sistem intratekalne morfinske pumpe i različite hirurške tehnike (na primer, lezija ulazne zone dorzalnog korena, hordotomija i simpatektomija), od kojih većina može dovesti do defarentacije i pogoršati podlogu neuropatskog mehanizma s neprihvatljivo visokim postoperativnim morbiditetom i mortalitetom [15]. Zato su i dalje najvažnije farmakološke intervencije.

Većina NB slabo reaguje na opioidne analgetike i nesteroidne analgetike (NSAR). Efikasni lekovi za ove bolove jesu lekovi koji stabilizuju ili moduliraju funkcije centralnog nervnog sistema, kao što su antikonvulzivi i antidepresivi, pre svega triciklički antidepresivi (TCA), ili antiaritmici poput blokatora natrijumskih kanala [16,17]. Ostala farmakološka sred-

stva koja se koriste jesu kortikosteroidi, lokalno lečenje s depletorima supstancije P, autonomni lekovi i antagonisti N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora. Uz njih se mogu koristiti i već pomenuti opioidni i ne-opioidni analgetici [18]. Mehanizam delovanja TCA za ublažavanje NB je preko inhibicije ponovnog unosa serotonina i noradrenalina u zadnje robove [19]. Drugi mogući mehanizmi su preko alfa adrenergičke blokade, efekata na natrijumske kanale i antagoniste NMDA receptora. Nuspojave od TCA uključuju sedaciju i antiholinergičke efekte (srčani blok, ortostatska hipotenzija, suvoća usta, retencija urina) zbog čega se sve češće koriste sekundarni amini (nortriptilin, desipramin). Tercijarni amini su imipramin, doksepin, klomipramin i trimipramin. Nedavno uvođenje selektivnih inhibitora ponovnog skladištenja serotonina (SSRI) nije se pokazalo naročito delotvornim za NB. SSRI su delimično delotvorni u lečenju dijabetesne neuropatije, ali ne kao TCA. Venlafaksin (*Effectin*) može imati neke od analgetskih delovanja kao TCA, pošto sprečava ponovno skladištenje i serotonina i norepinefrina. Nuspojave su slične promenama kod drugih SSRI i odnose se na nemir, nesanicu ili pospanost, probavne smetnje i slabiju seksualnu funkciju. Antiholinergičke nuspojave su manje izražene nego s TCA.

Antikonvulzivi su naročito delotvorni za lečenje NB koji se opisuje kao gorući i razdirući. Najčešće korišćeni lekovi u ovoj kategoriji jesu karbamazepin, fenitoin, valproinska kiselina, clonazepam i gabapentin. Karbamazepin je naročito delotvoran kod neuralgije trigeminusa, glosofaringealne i postherpetičke neuralgije, te dijabetesne neuropatije. Za razliku od ostalih antikonvulziva, valproinska kiselina je postigla izvestan uspeh u lečenju migrenske glavobolje. Kombinacija antikonvulziva sa TCA može dati sinergistički efekat. Mehanizam delovanja antikonvulzivnih lekova je verovatno preko stabilizacije membrane. Dokazano je da karbamazepin i fenitoin mogu deprimirati ekscitatorne puteve u CNS i u isto vreme podstaknuti inhibitorne mehanizme. Primećeno je da karbamazepin inhibira električne neuronalne odgovore C i A vlakana kod evociranih nervnih potencijala kod pacova s ligaturom kičme [20]. Valproinska kiselina, s druge strane, povećava gama amino butemu kiselinu (GABA) u krvi, u supstanciji nigri i korpusu strijatumu. Gabapentin navodno povećava ekstracelularne GABA nivoe u mozgu, uključujući talamus, i uzrokuje oslobađanje GABA iz ćelija glije, što druge studije negiraju [21]. Rizik od krvne diskrazije i jetrene disfunkcije je velik, te je potrebno praćenje hemizma krvi i funkcije jetre kod propisivanja fenitoina, karbamazepina ili valproinske kiseline. Benzodijazepin klonazepam uspešno se koristi i za lečenje onih razdirućih i bolova povezanih sa „fantomskim udovima” [22]. Njegov mehanizam delovanja može biti u vezi s navodnom sposobnošću da poboljšava sposobnost inhibitornog delovanja GABA unutar CNS, kao i eventualno sekundarno povećavajući nivo serotonina.

Gabapentin (neurontin) lek je protiv epilepsije s parcijalnim napadima, bez generalizacije ili s njom, dok su nedavna istraživanja dokumentovala njegovu

delotvornost u lečenju različitih stanja NB, poput kompleksnog regionalnog bolnog sindroma, deafferentacione neuropatije lica, postherpetičke neuralgije, išijasa i HIV vezane neuropatije [23]. Mehanizam delovanja mu je nepoznat. Antinociceptivni efekti su verovatno zbog delovanja unutar same kičmene moždine, jer je za proizvodnju ekvivalentnog analgetskog efekta kad se daje intraperitonealno potrebna 1 000 puta veća doza nego intratekalno [24]. Gabapentin je relativno benignog profila nuspojave i dobro se podnosi ako se doziranju pristupi s postupnim podizanjem doze.

Sistemski lokalni anestetici koji su komercijalno dostupni jesu lidokain, tokainid i meksiletin. Pretpostavljeni mehanizam delovanja analgezije je da dolazi do akutnog blokiranja natrijumskih kanala. Nakon korišćenja TCA i antikonvulziva, lokalni anestetici imaju ulogu leka trećeg reda. Lidokain se pokazao delotvornim za nekancerske bolesnike [25], ali ne i za one s kancerom [26]. Prediktivna vrednost lidokaina u određivanju očekivane koristi od lekova kao što je meksiletin ostaje važna, s tim što će postati još važnija preko istraživačke studije terapija [27].

Dokazano korisni u lečenju NB jesu kortikosteroidi i kapsaicin krema. Za kortikosteroide se veruje da dugoročno ublažavaju bol inhibirajući proizvodnju fosfolipaze A-2 i preko stabilizirajućih efekata na membranu, te se preporučuju za epiduralne injekcije [28]. Međutim, u poslednje vreme se prijavljuju pozitivni efekti primene pulsne i.v. terapije kortikosteroidima u trajanju od tri do pet dana. Kapsaicin krema je depletor supstancije P, te olakšava tegobe i kod akutne i postherpetičke neuralgije. Kapsaicin je poznat po selektivnosti za nociceptore C-vlakana i termoreceptore [29]. Pokreće membransku depolarizaciju i otvaranje neselektivnih kationskih kanala [30]. Teoretski, može da uzrokuje neuroćelijsku degeneraciju primarnih aferentnih nociceptora [31]. Uglavnom, kapsaicin dovodi do aktivacije, desenzitizacije i, pod određenim uslovima, uništavanja lagano mijelinizovanih i nemijelinizovanih primarno aferentnih vlakana [32]. Kod hroničnog NB senzitivizacija se već dogodila, tako da je idealan lek uključivanje antagonista NMDA receptora. To bi mogla biti injekcija anestetika ketamina, koji je nekompetitivni antagonist NMDA receptora [33]. Iako je dokazano koristan u lečenju NB, grube nuspojave imaju tendenciju da ga isključe [34], jer antagonisti NMDA receptora potiču psihomimetičke reakcije kod odraslih ljudi i društveno neprihvatljiva ponašanja [35]. Međutim, prikaz slučaja sugeriše da je epiduralna primena „vrlo niske doze” ketamina dovoljna da se aktivirani NMDA receptori blokiraju i da nema nepoželjnih mimetičkih efekata [36]. Delotvornim se pokazao amantadin, antivirusni i anti-parkinsoni lek, koji deluje kao nekompetitivni NMDA antagonist, znatno smanjujući hirurški NB kod pacijenta obolelih od raka. Poznato je da aktivacija NMDA receptora dovodi do ulaska kalcijuma u ćeliju i pokreće centralnu senzitivizaciju. Ona može biti blokirana ne samo blokatorima NMDA receptora, već i blokatorima kalcijumskih kanala koji će sprečiti ulazak Ca^{++} u ćelije. Jedno istraživanje sugeriše na to da epiduralna primena verapamila može sprečiti centralnu senzitivizaciju

kod hirurške traume [37]. Postoji populacija pacijenata koji očigledno mogu imati koristi od kontrolisanja bola pomoću opioidnih analgetika [38]. Mnoge studije su pokazale da NB neznatno reaguje ili ne reaguje uopšte na opioidne tretmane [39]. Drugi su pokazali da reaguje na visoke doze opioida [40]. Generalno se preporučuju fiksne doze (transdermalna aplikacija) opioida.

Lekovi čija je primena tek zaživela, kao i oni koji bi uskoro mogli da budu dostupni za lečenje NB jesu: 1) butil-para-aminobenzoate (Butamben®), ester lokalni anestetik, 2) bupivakain mikrosfere i 3) SNX-III, selektivni blokatori kalcijumovih kanala. Agonisti nikotinskih acetilholinskih receptora kao što su ABT-594, koji se takođe mogu pokazati delotvornim, u preliminarim su fazama istraživanja. Studije na životinjama su pokazala sledeće potencijalne terapijske postupke kod NB: 1) elektrokonvulzivni tretman, 2) intratekalna injekcija hromafin ćelija, 3) intratekalna injekciju sintetaze azot-

monoksida inhibitora L-N-G-arginin metil estera nitro (L-NAME), 4) intratekalno neostigmin. Klinički dostupan lek koji se trenutno istražuje za lečenje NB je levodopa.

Zaključak

Brojne farmakološke supstancije su na raspolaganju za lečenje neuropatskog bola, ali jasno određena i delotvorna terapija lekovima još uvek je nedostižna. Često je potrebna trostruka terapija lekovima i to tricikličkim antidepressivima, antikonvulzivima i sistemskim lokalnim anestetikom. Povremeno postoje pacijenti kojima treba i terapija hroničnim opioidima u kombinaciji s već navedenim lekovima. Kad bolesnik ne reaguje na tretmane, ugrađuju mu se sad već dostupni sistemi, kao što su stimulator kičmene moždine ili intratekalna morfinska pumpa. Izuzetno retko je potreban hirurški tretman.

Literatura

- Covington EC. The biological basis of pain. *Int Rev Psychiatry* 2000;12:128-47.
- Waxman SG, Dib-Hajj S, Cummins TR, Black JA. Sodium channels and pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:7635-9.
- Waxman S, Kocsis J, Black J. Type III sodium channel mRNA is expressed in embryonic but adult spinal sensory neurons, and is reexpressed following axotomy. *J Neurophysiol* 1994;72:466-71.
- McLachlan E, Janig W, Devor M, Michaelis M. Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature* 1993;363:543-6.
- Sorkin L, Xiao WH, Wagner R, Myers R. Tumor necrosis factor alpha induces ectopic activity in nociceptive primary afferent fibers. *Neuroscience* 1977;81:255-62.
- Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. 2nd ed. Seattle, WA: IASP Press; 1994.
- Backonja M. Defining neuropathic pain. *Anesth Analg* 2003; 97:785-90.
- Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, et al. Advances in neuropathic pain. diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003;60:1524-34.
- Woolf CJ. Pain. *Neurobiol Dis* 2000;7:504-10.
- Backonja MM, Galer BS. Pain assessment and evaluation of patients who have neuropathic pain. *Neurol Clin* 1998;16:775-89.
- Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999;353:1959-64.
- Cvijanović M, Ilin M, Slankamenac P, Banić Horvat S, Jovin Z. The sensitivity of elektromyoneurography in the diagnosis of diabetic polyneuropathy. *Med Pregl* 2011;64(1-2):11-4.
- Von Kroff M, Dworkin SF, Le Resche L, et al. An epidemiologic comparison of pain complaints. *Pain* 1988;32:173-83.
- Bennett GJ. Neuropathic pain: new insights, new interventions. *Hosp Pract* 1998;33:95-114.
- Slavik E. Neurohirurško lečenje bola. *Med Pregl* 2006; 59(9-10):450-5.
- Karlsten R, Gordh T. How do drags relieve neurogenic pain? *Drugs Aging* 1997;11:398-412.
- CarterGT, GalerBS. Advances in the management of neuropathic pain. *Phys Med Rehabil Clin North Am*. 2001;12:447-59.
- Mendell JR, Sahenk Z. Painful sensory neuropathy. *N Engl J Med* 2003;348:1243-55.
- Goodkind K, et al. On the putative efficacy of antidepressants in chronic benign pain syndromes: an update. *Pain Forum* 1995;4:237-47.
- Chapman V, Suzuki R, Chamarette HLC, Rygh LJ, Dickenson AH. Effects of systemic carbamazepine and gabapentin on spinal neuronal responses in spinal nerve ligated rats. *Pain* 1998;75:261-72.
- Gillin S, Sorkin L. Gabapentin reverses the allodynia produced by the administration of anti-GD2 ganglioside, an immunotherapeutic drug. *Anesth Analg* 1998;86:111-6.
- Bartusch SL, et al. Clonazepam for the treatment of lancinating phantom limb pain. *Clin J Pain* 1996;12:59-62.
- Rosner H, et al. Gabapentin adjunctive therapy in neuropathic pain states. *Clin J Pain* 1996;12:56-8.
- Hwang JH, Yaksh TL. The effect of intrathecal gabapentin on tactile-evoked allodynia in a surgically-induced neuropathic pain model in the rat. *Reg Anesth* 1997;22:249-56.
- Rowbotham MC, Reischer-Keller LA, Fields HL. Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of post herpetic neuralgia. *Neurology* 1991;41:1024-8.
- Bruera E, Ripamonti C, Brennis C, Macmillan K, Hanson J. A randomized double-blind crossover trial of intravenous lidocaine in the treatment of neuropathic pain. *J Pain Sympt Manage* 1992; 7(3):138-40.
- Allen R. Neuropathic pain: mechanisms and clinical assessment: assessment and treatment of cancer pain. *Prog Pain Res Manage* 1998;12:159-73.
- Glazer S, Portenoy RK. Systemic local anesthetics in pain control. *J Pain Sympt Manage* 1991;6:30-9.
- Robbins WR, Staats PS, Levine J, et al. Treatment of intractable pain with topical large-dose capsaicin: preliminary report. *Anesth Analg* 1998;86:579-83.
- Dray A. Mechanism of action of capsaicin - like molecules on sensory neurons. *Life Sci* 1992;51:1759-65.
- Chung JM, Paik KS, Kim JS, et al. Chronic effects of topical application of capsaicin to the sciatic nerve on responses of primate spinothalamic neurons. *Pain* 1993;53:311-21.
- Holzer P. Capsaicin: cellular targets, mechanism of action, and selectivity for thin sensory neurons. *Pharmacol Rev* 1991;43:143-201.

33. Mao J, Price DD, Hayes RL, et al. Intrathecal treatment with dextrorphan or ketamine potently reduces pain related behaviors in a rat model of mononeuropathy. *Brain* 1993;5:164-8.

34. Dickenson AH. NMDA receptor antagonists as analgesics. In: Fields HL, Liebeskind JC, eds. *Progress in pain research and management*. Vol. 1. Seattle: IASP Press; 1994.

35. Jevtovic-Todorovic V, Wozniak DF, Povvell S, Nardi A, Olney JW. Clonidine potentiates the neuropathic pain-relieving action of MK-801 while preventing its neurotoxic and hyperactivity side effects. *Brain Res* 1998;781:202-11.

36. Takahashi H, Miyazaki M, Nanbu T, et al. The NMDA-receptor antagonist ketamine abolishes neuropathic pain after epidural administration in a clinical case. *Pain* 1998;75:391-4.

37. Choe H, Kim JS, Ko SH, Kim DC, Han YJ, Song HS. Epidural verapamil reduces analgesic consumption after lower abdominal surgery. *Anesth Analg* 1998;86:786-90.

38. Stein C. Opioid treatment of chronic non-malignant pain. *Anesth Analg* 1997;84:912-4.

39. Benedetti F, Vighetti S, Amanzio M, et al. Dose-response relationship of opioids in nociceptive and neuropathic postoperative pain. *Pain* 1998;74:205-11.

40. Jadad AR, Carroll D, Glynn CJ, Moore RA, McQuay HJ. Morphine responsiveness of chronic pain: double blind randomised crossover study with patient-controlled analgesia. *Lancet* 1992;339:1367-71.

Summary

Introduction

Neuropathic pain, or pain associated with disease or injury to the peripheral or central nervous system, is a common symptom of a heterogeneous group of conditions, including diabetic neuropathy, trigeminal neuralgia, postherpetic neuralgia and spinal cord injury. Chronic neuropathic pain should not be thought of as a symptom. It should truly be thought of as a disease with a very complicated pathophysiology.

Pathophysiology

The mechanisms involved in neuropathic pain are complex and involve both peripheral and central pathophysiologic phenomenon. The underlying dysfunction may involve deafferentation within the peripheral nervous system (e.g. neuropathy), deafferentation within the central nervous system (e.g. post-thalamic stroke) or an imbalance between the two (e.g. phantom limb pain).

Key words: *Neuralgia; Signs and Symptoms; Neurologic Manifestations; Therapeutics; Polypharmacy; Treatment Outcome; Causalgia*

Rad je primljen 18. V 2010.

Prihvaćen za štampu 1. IV 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:9-10:443-447.

Clinical characteristics

Neuropathic pain is non-nociceptive, in contrast to acute nociceptive pain, and it can be described as "burning", "electric", "tingling", and "shooting" in nature.

Treatment

Rational polypharmacy is often necessary and actually it is almost always the rule. It would be an exception if a patient was completely satisfied with his treatment. Treatment goals should include understanding that our patients may need to be titrated and managed with more than one agent and one type of treatment. There should be the balance of safety, efficacy, and tolerability.

Conclusion

There are many new agents and new applications of the existing agents being currently studied which will most certainly lead to even more improved ways of managing this very complicated set of disorders.

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
 Klinika za abdominalnu, endokrinu i transplantacionu hirurgiju¹
 Institut za patologiju²
 Klinika za vaskularnu i transplantacionu hirurgiju³
 Klinika za intenzivnu terapiju i anesteziju⁴
 Dom zdravlja "Dr Nika Labović", Berane⁵

Originalni naučni rad
Original study
 UDK 616.37-006.6-089.87
 DOI: 10.2298/MPNS1110448M

ULOGA HIRURŠKE RESEKCIJE U TRETMANU ADENOKARCINOMA PANKREASA

ROLE OF SURGICAL RESECTION IN TREATMENT OF PANCREATIC ADENOCARCINOMA

Pavle MILOŠEVIĆ¹, Matilda ĐOLAJI², Đorđe MILOŠEVIĆ³, Nada IKONIĆ⁴,
 Ana POPOVIĆ⁵ i Radovan VELJKOVIĆ¹

Sažetak – Adenokarcinom pankreasa peti je vodeći uzrok smrtnosti od malignih oboljenja. Ukupno petogodišnje preživljavanje je ispod 5%, a kod bolesnika koji su bili podvrgnuti resekciji pankreasa petogodišnje preživljavanje može biti i do 20%. Hirurška resekcija još uvek je jedina terapijska opcija koja pruža mogućnost za izlečenje. Postoperativni morbiditet je i dalje visok. Analizirani su rezultati hirurške resekcije u tretmanu adenokarcinoma pankreasa retrospektivnom studijom operisanih bolesnika na Klinici za abdominalnu, endokrinu i transplantacionu hirurgiju Kliničkog centra Vojvodine. U periodu od 1.2.1998. do 1.2.2007. godine ukupno je 67 bolesnika bilo podvrgnuto resekciji zbog adenokarcinoma pankreasa. Prosečna starost operisanih bolesnika je 58,81±1,42 godine. Ukupno je bilo 44 (65,7%) bolesnika muškog pola i 23 (34,3%) bolesnika ženskog pola. Najčešća lokalizacija karcinoma bila je u glavi pankreasa i to u 57 (85,1%) slučajeva, potom u telu u 7 (10,4%) slučajeva i u repu pankreasa u 3 (4,5%) slučaja. Postoperativni mortalitet bio je u 3 (4,47%) slučaja, a postoperativni morbiditet u 21 (31,3%) slučaju. Prosečno preživljavanje je 22,89±3,87 meseci, medijana je 9,0±2,18 meseci. Petogodišnje preživljavanje iznosi 13,5%. Hirurška resekcija još uvek predstavlja jedinu šansu za izlečenje bolesnika obolelih od karcinoma pankreasa. Ove procedure se izvode s prihvatljivim postoperativnim mortalitetom i morbiditetom. Procenat izlečenih bolesnika još uvek je nezadovoljavajuće mali.

Ključne reči: Karcinomi pankreasa; Adenokarcinom; Preživljavanje; Muško; Žensko; Postoperativne komplikacije; Operativne hirurške procedure; Mortalitet; Morbiditet

Uvod

Adenokarcinom pankreasa nalazi se na jedanaestom mestu po učestalosti obolevanja od malignih bolesti, a po smrtnosti je na petom mestu. U proseku se javlja u 10 slučajeva na 100 000 stanovnika, a u Evropi svake godine preko 40 000 ljudi umre od ovog oboljenja [1,2].

Osnovni razlog za ovako visoku smrtnost jeste izuzetno agresivna priroda ovog tumora. Ovakva priroda tumora uslovljava da se tumor dijagnostikuje relativno kasno. U trenutku dijagnostikovanja tumora, preko 40% bolesnika ima manifestne metastaze, a u svega 20% slučajeva je moguće uraditi resekciju pankreasa. Resekcija pankreasa jedini je potencijalno kurativni tretman. Ukupno petogodišnje preživljavanje za obolele od ove bolesti jeste 5%. Verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja za bolesnike s metastatskom bolesti je 0%, čak i bolesnici s potencijalno kurativnom resekcijom imaju petogodišnje preživljavanje od svega 20% u proseku. Medijana preživljavanja nakon resekcije je u proseku 12 meseci, a prosečno preživljavanje pacijenata je oko 20 meseci. Razloge za ovo treba tražiti, pre svega, u agresivnoj biologiji tumora i verovatnom prisustvu okultnih metastaza u trenutku operacije, kao i nedostatku efikasne radio i hemioterapije [3,4].

Pankreas je vekovima bio praktično nedostupan hirurškom tretmanu. Era moderne hirurgije pankreasa počinje s uvođenjem u svakodnevnu hiruršku praksu resekcionih procedura u prvoj polovini XX veka (**Slika 1**). Prvu cefaličnu duodenopankreatektomiju izveo je Walter Kausch 1909. godine. Uvođenje vitamina K u klinič-



Slika 1. Intraoperativno stanje nakon resekcije
Fig. 1. Intra-operative situation after resection

ku praksu i otkrivanje krvnih grupa i transfuzije krvi omogućilo je dalji napredak ove hirurgije, a puna afir-

macija ove metode nastala je nakon radova Allena Whipplea 1934. godine [5]. Resekcija pankreasa je dugo bila opterećena velikim postoperativnim mortalitetom i morbiditetom. Postoperativni mortalitet se u prošlosti kretao 20–40%, a postoperativni morbiditet i do 60% [5,6].



Slika 2. Pankreatiko-jejuno i hepatiko-jejuno anastomoza
Fig. 2. Pancreatico-jejuno and hepatico-jejuno anastomosis

Od resekcioni procedura u lečenju maligniteta danas se koriste proksimalna ili cefalična duodenopankreatektomija i distalna splenopankreatektomija. Proksimalna duodenopankreatektomija se koristi za lečenje maligniteta lokalizovanih u predelu glave i procesusa uncinatusa pankreasa, kao i za lečenje tumora distalnog hloedohusa, papile Vateri i duodenuma. Zbog identičnog hirurškog pristupa, svi ovi tumori su u literaturi često predstavljani kao periampularni tumori. Procedura podrazumeva uklanjanje glave pankreasa, duodenuma, duktusa hloedohusa, holeciste, prve vijuge jejunuma, a može podrazumevati i uklanjanje antralnog dela želuca i pilorusa [7]. U odnosu na uklanjanje pilorusa ove procedure mogu biti klasične (standardne), u kojima se uklanja antrum i pilorus i koje predstavljaju originalnu Whippleovu tehniku iz 1935. godine. Modifikaciju u vidu prezervacije pilorusa objavili su 1978. godine Longmire i Traverso jer su smatrali da očuvanje pilorusa i antralne pumpe omogućava bolju funkciju digestivnog trakta kod ovih bolesnika [8]. Digestivni kontinuitet obezbeđuje se na više različitih načina, a ostatak pankreasa može se anastomozirati s digestivnim sistemom u vidu pankreatiko-jejuno ili pankreatiko-gastro anastomoze ili se može slepo zatvoriti kad je isključena njegova egzokrina funkcija iz sistema za varenje (**Slika 2**). Za tumore tela i repa pankreasa koji su lokalizovani levo od gornje mezenterične vene koristi se distalna splenopankreatektomija, u kojoj se uklanja pankreas distalno od gornje mezenterične vene zajedno sa slezinom i pripadajućim limfnim krvnim sudovima i limfaticima. Limfadenektomija je obavezni i sastavni deo obe procedure.

Resekciona hirurgija danas je jedina potencijalno kurativna metoda, jer nijedna druga terapijska metoda ne može obezbediti petogodišnje preživljavanje. Peto-godišnje preživljavanje nakon resekcije karcinoma pan-

kreasa postiže se u samo 20% slučajeva. U ostalih 80% slučajeva resekciona procedura se može smatrati palijativnom procedurom. I pored ovako niskog kurativnog efekta, činjenica da palijativna resekcija pankreasa pruža najduže preživljavanje ovih bolesnika uslova je da se resekcija pankreasa može smatrati najboljom palijativnom procedurom. Stoga je William Traverso predložio da se čuvena rečenica da „resekcija pankreasa jedina pruža šansu za izlečenje“, iako istinita, zameni tačnijom rečenicom da „resekcija pankreasa pruža najbolju šansu za najduže preživljavanje“ [9,10].

Cilj rada je bio da na našem materijalu predstavimo mesto i ulogu hirurške resekcije u lečenju karcinoma pankreasa.

Materijal i metode

Za ostvarenje cilja studije dizajnirali smo retrospektivnu analizu bolesnika operisanih od karcinoma pankreasa na Klinici za abdominalnu, endokrinu i transplantacionu hirurgiju u periodu od 1.2.1998. godine do 1.2.2007. godine.

Podaci za ovo istraživanje dobijeni su iz istorija bolesti i ostale medicinske dokumentacije. Podaci o ishodu bolesti dobijeni su iz medicinske dokumentacije Zavoda za epidemiologiju Instituta za onkologiju Vojvodine, kao i ličnim kontaktom s bolesnicima i članovima njihovih porodica. Svi podaci su bili sakupljeni u posebno dizajniranoj bazi podataka u korisničkom programu Access for Windows 2003.

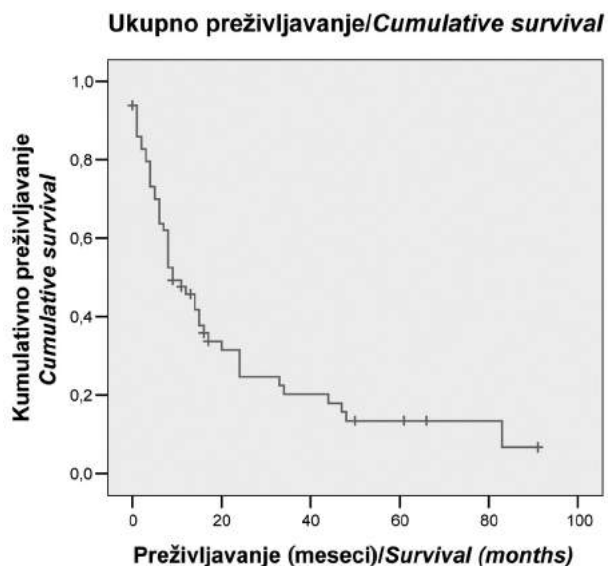
Pored osnovnih generalija o bolesniku, posebno su sakupljeni preoperativni podaci o dijagnozi i toku bolesti, laboratorijske vrednosti, kao i ASA vrednost, zatim intraoperativni podaci o vrsti procedure, intraoperativnim komplikacijama, intraoperativnoj nadoknadi tečnosti, perioperativnoj transfuziji. U postoperativnom toku evidentirana su sva odstupanja od uobičajenog toka lečenja, kao i sve komplikacije koje su se pojavile. Podaci o prirodi i stadijumu bolesti dobijeni su sa standardnih pato-histoloških lista.

Podaci su analizirani pomoću programa SPSS for Windows 13.0. Pored standardnih deskriptivnih statističkih metoda, za utvrđivanje značajnosti razlike neparametarskih varijabli korišćen je hi-kvadrat test, a za parametarske varijable t-test, to jest ANOVA. Test Kaplan–Meier korišćen je za analizu vremenski promenljivih varijabli.

Rezultati

U ispitivanom periodu na Klinici za abdominalnu, endokrinu i transplantacionu hirurgiju urađeno je 67 resekcija pankreasa kod bolesnika obolelih od adenokarcinoma pankreasa. Kod svih bolesnika je postoperativno na osnovu histopatološkog pregleda potvrđena dijagnoza adenokarcinoma.

Prosečna starost operisanih bolesnika je 58,81±1,42 godine. Ukupno je bilo 44 (65,7%) bolesnika muškog pola i 23 (34,3%) bolesnika ženskog pola.



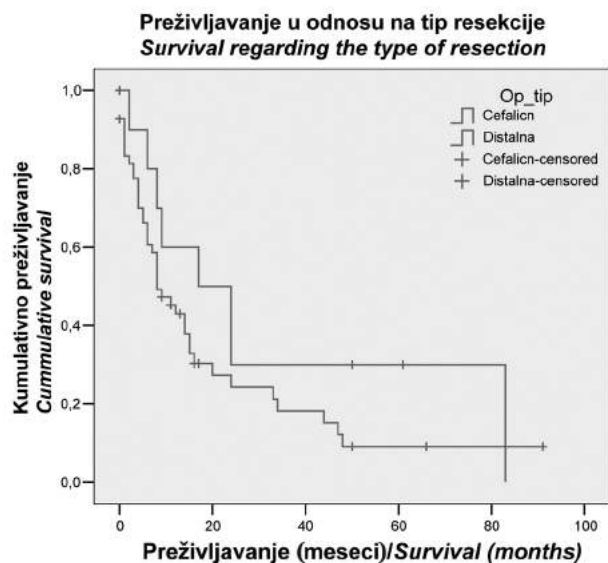
Grafikon 1. Ukupno preživljavanje nakon resekcije pankreasa zbog adenokarcinoma

Graph 1. Total survival after resection of pancreatic adenocarcinoma

Najčešća lokalizacija karcinoma bila je u glavi pankreasa i to u 57 (85,1%) slučajeva, potom u telu u 7 (10,4%) slučajeva i u repu pankreasa u 3 (4,5%) slučajeva.

Od operativnih procedura najčešće je rađena proksimalna duodenopankreatektomija i to u 52 (77,6%) slučajeva, distalna splenopankreatektomija je urađena u 11 (16,4%) slučajeva, a skoro totalna duodenopankreatektomija u 4 (6%) slučajeva.

Perioperativna transfuzija je 1096,56±115,64 ml. Prosečno je peroralna ishrana započeta posle 6,13±0,31 dana. Drenovi su odstranjeni posle 9,87±0,75 dana. Prosečno ostajanje u bolnici bilo je 19,24±1,41 dan.



Grafikon 2. Preživljavanje bolesnika s proksimalnom i distalnom resekcijom pankreasa zbog adenokarcinoma

Graph 2. Patients' survival after proximal and distal resection of pancreatic adenocarcinoma

Postoperativni mortalitet bio je u 3 (4,47%) slučajeva. Postoperativni morbiditet u 21 (31,3%) slučaju. Od komplikacija najčešće se javljalo febrilno stanje u 3 (4,5%) slučajeva, fistula u 2 (3,0%) slučajeva, odgođeno gastrično pražnjenje u 1 (1,5%) slučaju.

Prosečno preživljavanje je 22,89±3,87 meseci, medijana je 9±2,18 meseci. Petogodišnje preživljavanje iznosi 13,5% (**Grafikon 1**). U našoj seriji nije bilo statistički značajne razlike u preživljavanju kad se upoređi proksimalna u odnosu na distalnu spleno-pankreatektomiju ($p=0,183$) (**Grafikon 2**).

Diskusija

Maligniteti pankreasa su skoro oduvek inkurabilni problem. Mogućnost da se pruži šansa za izlečenje ove bolesti ukazala se s prvim resekcijama pankreasa 1909. godine, koje je izveo nemački hirurg Walter Kausch. Puna afirmacija duodenopankreatektomije započeta je od 1935. godine i radova Allena Whipplea [5].

Dugo je ova metoda bila opterećena velikim postoperativnim morbiditetom i mortalitetom koji se kretao i do 40% [6]. S vremenom je mortalitet opadao da bi se danas u većini svetskih kuća s iskustvom u ovoj vrsti hirurgije kretao ispod 5%. U pojedinim *center of excellence* postoperativni mortalitet se kreće ispod 1% [11–13]. Naši rezultati perioperativnog mortaliteta od 4,47% potpuno su komparabilni s rezultatima publikovanim u svetu. Istraživanja koja su pokušala da pronađu ljudske i organizacione faktore koji utiču na smanjenje mortaliteta ukazala su na to da je broj operacija koji se izvede u jednoj instituciji (*hospital volume*) najvažniji nezavisni prediktor postoperativnog mortaliteta [14–18].

Praćenje, detektovanje i vrednovanje postoperativnih komplikacija velik je problem zbog svoje heterogenosti, različitih definicija i tumačenja ove pojave. Sve to uslovljava postojanje nekonzistentnosti u izveštavanju i velikih razlika u prezentovanim rezultatima [19]. Procenat komplikacija publikovanih u literaturi nakon duodenopankreatektomije kreće se 18–60%. Kuće s većim iskustvom obično publikuju veći procenat komplikacija. Tako podaci iz bolnice *Johns Hopkins*, koja ima najveće iskustvo u svetu u lečenju karcinoma pankreasa, ukazuju na stopu komplikacija od 58,5% [20]. S druge strane, učesnici Međunarodnog trajala ESPAC-1 detektovali su pojavu komplikacija od 27% [21]. U našoj seriji postoperativne komplikacije su zabeležene u 31,3% slučajeva.

Udaljeni rezultati nakon resekcije pankreasa još uvek su nezadovoljavajući iako je resekcija pankreasa najbolja terapijska opcija. Tako, na primer, Yeo i saradnici objavljuju podatak o petogodišnjem preživljavanju od 21% i medijanu preživljavanja od 15,5 meseci [12]. Wenger i saradnici objavljuju podatak o petogodišnjem preživljavanju od 11,8% i medijanu preživljavanja od 13,7 meseci [22]. Livingston i saradnici su objavili podatak o petogodišnjem preživljavanju od svega 9% [23]. Naši rezultati ukazuju na petogodišnje preživljavanje od 13,5%, a medijana preživljavanja je bila devet meseci. Iako je petogodišnje preživljavanje u našoj seriji komparabilno s rezultatima objavljenim u svetskoj literaturi, medija-

na preživljavanja u našoj seriji ipak je nešto niža u odnosu na objavljene rezultate. Razlog za ovo verovatno treba tražiti u činjenici da niko od naših bolesnika nije dobio nikakav oblik neoadjuvantne ili adjuvantne terapije.

Zaključak

Hirurška resekcija je još uvek jedina šansa za izlečenje bolesnika obolelih od karcinoma pankrea-

sa. Ove procedure se izvode s prihvatljivim postoperativnim mortalitetom i morbiditetom. Procenat izlečenih bolesnika je još uvek nezadovoljavajuće nizak. Naši rezultati su komparabilni s rezultatima objavljenim u svetskoj literaturi.

Literatura

1. Friess H, Kleeff J, Fischer L, Muller M, Buchler MW. Surgical standard therapy for cancer of the pancreas. *Chirurg* 2003; 74(3):183-90.
2. Andre T, Balosso J, Louvet C, Gligorov J, Callard P, et al. Adenocarcinoma of the pancreas: general characteristics. *Presse Med* 1998;27(11):533-6.
3. Isozaki H, Okajima K, Morita S, Takeda Y, Ishibashi T, Tanimura M, et al. Review of pancreatic cancer. *Bull Osaka Med Coll* 1990;36(1-2):1-11.
4. Pelaez Bujan MC, Turienzo SE, Gonzalez MJ. Survival following excision of exocrine cancer of the pancreas. *Rev Esp Enferm Dig* 1994;85(5):359-62.
5. Howard JM. Development and progress in resective surgery for pancreatic cancer. *World J Surg* 1999;23(9):901-6.
6. Wolff H. Evolution of the treatment of pancreatic cancer. *Zentralbl Chir* 2003;128(5):443-7.
7. Ilić M, Milošević P, Daničić B. Desetogodišnje iskustvo sa primenom endoskopije u intraoperativnoj dijagnostici oboljenja ekstrahepatičnih žučnih puteva. *Med Pregl* 1992;45(11-12):398-401.
8. Longmire WP, Jr, Traverso LW. The Whipple procedure and other standard operative approaches to pancreatic cancer. *Cancer* 1981;47(6 Suppl):1706-11.
9. Traverso LW. What are the problems associated with the surgical treatment of patients with pancreatic cancer? *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998;5(2):138-42.
10. Beger HG, Rau B, Gansauge F, Poch B, Link KH. Treatment of pancreatic cancer: challenge of the facts. *World J Surg* 2003;27(10):1075-84.
11. Sohn T, Yeo CJ, Cameron JL. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 2000;4(6):567-79.
12. Yeo CJ, Cameron JL, Lillmoie KD, Sitzmann JV, Hruban RH, Goodman SN, et al. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas: 201 patients. *Ann Surg* 1995;221(6):721-31.
13. Stojadinovic A, Brooks A, Hoos A, Jaques DP, Conlon KC, Brennan MF. An evidence-based approach to the surgical management of resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2003;196(6):954-64.
14. Lieberman MD, Kilburn H, Lindsey M, Brennan MF. Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg* 1995;222(5):638-45.
15. Finlayson EV, Birkmeyer JD. Effects of hospital volume on life expectancy after selected cancer operations in older adults: a decision analysis. *J Am Coll Surg* 2003;196(3):410-7.
16. Gouma DJ, van Geenen RC, van Gulik TM, de Haan RJ, de Wit LT, Busch OR, et al. Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume. *Ann Surg* 2000;232(6):786-95.
17. Holscher AH, Metzger R, Brabender J, Vallbohmer D, Bollscheiwer E. High-volume centers: effect of case load on outcome in cancer surgery. *Onkologie* 2004;27(4):412-6.
18. Sosa JA, Bowman HM, Gordon TA, Bass EB, Yeo CJ, Lillmoie KD, et al. Importance of hospital volume in the overall management of pancreatic cancer. *Ann Surg* 1998;228(3):429-38.
19. Martin RC, Brennan MF, Jaques DP. Quality of complication reporting in the surgical literature. *Ann Surg* 2002;235(6):803-13.
20. De Oliveira ML, Winter JM, Schafer M, Cunningham SC, Cameron JL, Yeo CJ, et al. Assessment of complications after pancreatic surgery: a novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2006;244(6):931-9.
21. Bassi C, Stocken DD, Olah A, Friess H, Buckels J, Hickey H, et al. Influence of surgical resection and post-operative complications on survival following adjuvant treatment for pancreatic cancer in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Dig Surg* 2005;22(5):353-63.
22. Wenger FA, Peter F, Zieren J, Steiert A, Jacobi CA, Muller JM. Prognosis factors in carcinoma of the head of the pancreas. *Dig Surg* 2000;17(1):29-35.
23. Livingston EH, Welton ML, Reber HA. Surgical treatment of pancreatic cancer: the United States experience. *Int J Pancreatol* 1991;9:153-7.

Summary

Introduction

Pancreatic adenocarcinoma is the fifth leading cause of death from malignant diseases. The total five-year rate is below 5%, but in patients who underwent pancreatic resection, the five-year rate may be up to 20%. Surgical resection is still the only therapeutic option that offers the possibility of cure. In recent decades, the perioperative mortality rate has been significantly reduced in the institutions performing a number of these operations per year and has become less than 5%. Postoperative morbidity remains high.

Material and Methods

The results of surgical resection in the treatment of pancreatic adenocarcinoma have been analyzed. A retrospective study included the patients operated at the Department for Abdominal, Endocrine and Transplantation surgery, Clinical Center of Vojvodina.

Results

In the period from February 1st 1998 to February 1st 2007 a total of 67 patients with pancreatic adenocarcinoma underwent resection. The average age of patients was 58.81±1.42 years. There

were 44 (65.7%) male and 23 (34.3%) female patients. The most common locations of cancer were the head, then the body and the tail of the pancreas and they were found in 57 (85.1%) cases, 7 (10.4%) cases and 3 (4.47%) cases, respectively. The postoperative mortality appeared in 3 (4.47%) cases and postoperative morbidity in 21 (31.3%) cases. The average survival was 22.89 ± 3.87 months, the median being 9.0 ± 2.18 months. The five-year survival rate was 13.5%.

Key words: Pancreatic Neoplasms; Adenocarcinoma; Survival Rate; Male; Female; Postoperative Complications; Surgical Procedures, Operative; Mortality; Morbidity

Rad je primljen 12. XII 2010.

Prihvaćen za štampu 14. I 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:9-10:448-452.

Conclusion

For patients with pancreatic cancer, surgical resection still remains the only chance of cure. These procedures are performed with acceptable postoperative mortality and morbidity rate. The percentage of cured patients is still unsatisfactorily low.

Medicinski fakultet Niš
 Institut za javno zdravlje, Niš¹
 Centar za kontrolu i prevenciju bolesti²
 Klinički centar Niš
 Klinika za kardiovaskularne bolesti³
 Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju⁴
 Zdravstveni centar Despotovac⁵

Originalni naučni rad
Original study
 UDK 616.127-005.8-036.8:613
 DOI: 10.2298/MPNS1110453R

ISTRAŽIVANJE KVALITETA ŽIVOTA POVEZANOG SA ZDRAVLJEM PACIJENATA POSLE AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA

ASSESSMENT OF HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PATIENTS AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Nataša RANČIĆ^{1,2}, Branislav PETROVIĆ^{1,2}, Svetlana APOSTOLOVIĆ^{1,3},
 Milan MANDIĆ⁴ i Ivan ANTIĆ⁵

Sažetak – Akutni infarkt miokarda snižava kvalitet života pacijenata. Cilj rada bio je da se proceni kvalitet života povezanog sa zdravljem pacijenata posle akutnog infarkta miokarda i da ga uporedi s kvalitetom života zdravih ispitanika. Prospektivnom kohortnom studijom obuhvaćeno je 160 pacijenata starosti od 30 do 79 godina i 240 zdravih ispitanika (*second door control*). Za procenu kvaliteta života povezanog sa zdravljem korišćena je srpska verzija generičkih upitnika *EuroQuol 5 Dimension* i *EuroQuoIVAS*. Angina pectoris rangirana je prema klasifikaciji Kanadskog kardiološkog društva. Primenjena je multivarijantna regresivna analiza. Zdravi ispitanici imali su znatno veći prosečni skor u upitniku *EuroQuoIVAS* od pacijenata koji su mesec dana pre toga imali akutni infarkt miokarda (74,35±9,42 naspram 60,50±12,03, p<0,001), kao i dvanaest meseci posle infarkta (74,35±9,42 naspram 69,83±12,06, p<0,001). Dvanaest meseci posle akutnog infarkta miokarda pacijenti su imali znatno veći prosečni skor u *EuroQuoIVAS* nego prvi mesec posle akutnog infarkta miokarda (69,83±12,06 naspram 60,50±12,03, p<0,001). Dvanaest meseci posle akutnog infarkta miokarda pacijenti su imali znatno niže prosečne rangove u *EuroQuol-5-Dimensionu* i znatno viši kvalitet života nego prvi mesec posle infarkta (1,41±0,26 naspram 1,53±0,26, p<0,001). Prosečan rang za anginu pectoris dvanaest meseci posle akutnog infarkta miokarda bio je znatno manji nego u prvom mesecu posle obolevanja (0,78±0,51 naspram 0,91±0,44, p<0,001). Multivarijantna regresivna analiza kao značajne činioce koji utiču na kvalitet života potvrđuje trombolitičku terapiju, primarnu koronarnu intervenciju i godine starosti. Pacijenti kod kojih je primenjena perkutana intervencija znatno bolje su ocenili svoje zdravstveno stanje i imali su viši kvalitet života od pacijenata koji su lečeni trombolitičkom terapijom.

Ključne reči: Kvalitet života; Kvalitetne godine života; Infarkt miokarda; Upitnici; Ishod lečenja; Faktori rizika

Uvod

Ishemijska bolest srca (IBS) prvi je uzrok obolevanja, prevremenog umiranja i invaliditeta stanovništva u razvijenim zemljama i zemljama u razvoju [1–5]. U Srbiji, akutni infarkt miokarda (AIM) prvi je uzrok umiranja muškaraca i drugi, posle moždanog udara, uzrok umiranja žena [6].

U najširem smislu, kvalitet života je sve ono što život čini vrednim življenja [7], a u „kvantitativnom smislu“, to je procena trajanja preostalog života lišeno oštećenja, nesposobnosti ili invalidnosti [8].

Očekivano trajanje života prilagođeno (korigovano) na način da se ukupno očekivano trajanje života umanjuje za period postojanja hroničnih stanja koja dovode do oštećenja, nesposobnosti i invalidnosti naziva se godine života korigovane u odnosu na kvalitet života (*Quality-adjusted life years* – QALY). Postoji i sinonim za ovaj pojam, a to je kvalitetne godine života [8].

Definicija Svetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 1946. godine, prema kojoj je zdravlje „stanje potpunog fizičkog, psihičkog i socijalnog blagostanja, a ne samo odsustvo bolesti i iznemoglosti“, više je ideal zdravlja nego njegovo sveobuhvatno određenje, ali neosporno je da zdravlje predstavlja ideal kome teže svi,

lekari, pacijenti, zdravi ljudi, društvo u celini [8,9]. Zdrav čovek ima mnoga očekivanja od života, od okoline, od sebe, a o zdravlju uglavnom razmišlja kao o odsustvu bolesti. Međutim, pojam zdravlja mnogo je širi od odsustva bolesti [10].

Kvalitet života povezan sa zdravljem (HRQL) obuhvata samo one činioce koji su deo zdravlja pojedinca [11]. B. Spilker definiše HRQL kao subjektivnu procenu zdravstvenog stanja, kao i sposobnost osobe da vodi život koji je ispunjava [12].

Zdravlje je samo jedan od činilaca kvaliteta života. Postoje i drugi činioci, kao što su obrazovanje, kultura, religija, materijalno stanje, koji znatno utiču na kvalitet života pojedinca, ali ovi činioci nisu predmet proučavanja medicine [13].

Prema rezultatima jednog broja istraživanja, na sniženje HRQL posle AIM najviše utiču angina pectoris i pad fizičke funkcije [14–18]. Udruženost hroničnih bolesti, anksioznosti i depresije rezultira znatnim snižavanjem ukupne fizičke sposobnosti i narušavanjem funkcionalnosti organizma, te sniženjem HRQL [18].

Druga istraživanja ističu značaj anksioznosti i depresije na povećano obolevanje i umiranje od AIM [19] i to ne samo u ranoj fazi oporavka (prvi mesec posle AIM) već i više godina posle obolevanja [20–22].

Skraćenice

IBS	– ishemijska bolest srca
AIM	– akutni infarkt miokarda
HRQL	– kvalitet života povezan sa zdravljem
AKS	– akutni koronarni sindrom
CCS	– <i>Canadian Cardiovascular Society</i>
EQVAS	– <i>EuroQuolVAS</i>
EQ5D	– <i>EuroQuol 5 Dimension</i>
PCI	– primarna koronarna intervencija
KJ	– koronarna jedinica
BMI	– <i>body mass index</i>
AP	– angina pectoris

Ima istraživača koji ističu da najveći uticaj na sniženje HRQL posle AIM imaju anksioznost i depresija [23,24].

Kiessling i saradnici, kao i Pedersen sa saradnicima, pridaju najveći značaj kognitivnoj (saznajnoj) komponenti HRQL. Posebno naglašavaju značaj lične percepcije zdravstvenog stanja, ali i bolesti, njenih posledica i ograničenja, kao i svest o potrebi za pomoći i podrškom u postinfarktnom oporavku [25,26]. Cilj rada bio je da proceni kvalitet života povezanog sa zdravljem pacijenata mesec dana i dvanaest meseci posle AIM i da ga uporedi s kvalitetom života zdravih ispitanika.

Materijal i metode

Sprovedena je prospektivna kohortna studija od 1. januara 2007. do 31. marta 2009. godine. Na osnovu metode slučajnog izbora iz nacionalnog populacionog registra za akutni koronarni sindrom (AKS) izabrano 308 pacijenata s dijagnozom AIM, a u studiju je uključeno 160 pacijenata. Kohorta pacijenata stratifikovana je prema vrsti primenjene terapije u dve podgrupe: u prvoj podgrupi bilo je 80 pacijenata kod kojih je primenjena trombolitička reperfuziona terapija, a u drugoj 80 pacijenata kod kojih je primenjena primarna koronarna intervencija (PCI).

Kontrolnu grupu činili su zdravi ispitanici iz neposrednog susedstva pacijenata (*second door control*), ukupno 240. Kontrolna grupa bila je slična pacijentima po starosti, polu i mestu stanovanja.

Kriterijumi za uključivanje pacijenata u ovu studiju bili su:

- da je pacijent iz grada Niša;
- da je prvi put u životu doživeo AIM 2007. godine;
- da je starosti od 30 do 79 godina;
- da je pacijent primljen u koronarnu jedinicu (KJ), bolnički lečen;
- da je bila moguća komunikacija s pacijentom.

Kriterijumi za isključivanje pacijenata iz studije bili su:

- ranije doživljeni AIM;
- novi AIM unutar 30 dana od prvog AIM;
- pojava komplikacija povezanih sa AIM;

Svi pacijenti detaljno su informisani o ciljevima istraživanja, a za uključivanje u istraživanje bilo je neophodno da daju saglasnost u pisanoj formi. Dovolju za sprovođenje ovog istraživanja dao je Etički komitet Medicinskog fakulteta u Nišu.

Dijagnozu AIM postavio je kardiolog pri prijemu pacijenta u KJ, a prema dijagnostičkim kriterijumima za AIM iz 2007. godine [27].

Za istraživanje HRQL primenjeni su sledeći upitnici: srpske verzije generičkih upitnika EuroQuolVAS (EQVAS) i EurQuol5Dimension (EQ5D) [28]. Za ocenu intenziteta angine pectoris (AP) korišćena je klasifikacija koju je predložilo Kanadsko kardiološko udruženje (*Canadian Cardiovascular Society – CCS*) [29].

Iz prijave za AKS dobijeni su osnovni demografski podaci o pacijentima, podaci o koronarnim faktorima rizika i pridruženim bolestima. Upitnici za procenu HRQL dizajnirani su tako da ih ispitanici sami popunjavaju. Pacijenti su popunjavali upitnike mesec dana posle AIM i dvanaest meseci posle AIM. Zdravi ispitanici iz kontrolne grupe popunjavali su upitnike samo jednom.

Upitnici

Vizuelna analogna skala (EQVAS) generički je upitnik za procenu opšteg zdravstvenog stanja. Pomenuta skala ograničena je nulom (0), što bi odgovaralo najboljoj proceni zdravlja ili smrtnom ishodu, i brojem 100, što bi označavalo najbolje moguće zdravlje. Veći skor u EQVAS ukazuje na viši HRQL i obrnuto, manji skor u EQVAS ukazuje na niži HRQL.

EQ5D je generički upitnik pomoću kojeg se ispituju sledeće dimenzije HRQL: pokretljivost, briga o sebi, uobičajene dnevne aktivnosti, bol/nelagodnost i briga/potištenost. Svaka od navedenih pet dimenzija HRQL ima tri nivoa ocene: bez problema, s umerenim problemima, s izraženim problemima. Vrednost prosečne ocene inverzno je povezana sa HRQL. Manja prosečna ocena u EQ5D ukazuje na viši HRQL, to jest veća prosečna ocena ukazuje na niži HRQL [28,30].

Validnost ova dva generička upitnika za primenu u istraživanju HRQL kod pacijenata posle AIM potvrđena je u brojnim studijama u različitim evropskim državama. Ovi generički upitnici ocenjeni su kao pouzdani i osetljivi [28–33].

Prisustvo i ocena intenziteta angioznog bola vršena je prema CCS klasifikaciji. Težina angine pectoris najčešće se definiše prema klasifikaciji CCS [29,30].

Angiozni bol, prema ovoj klasifikaciji a na osnovu anamnestičkih podataka, rangiran je od 0 do 4: 0 – bez bolova; 1 – svakodnevne fizičke aktivnosti, kao što su hodanje i penjanje uz stepenice, ne izazivaju bol; 2 – bol u grudima javlja se u toku hoda, za vreme penjanja uz ili silaska niz stepenice, posle obroka; 3 – duže pešačenje ili penjanje uz stepenice više od jednog sprata izazivaju bol u grudima; 4 – bol u grudima ili nelagodnost postoji pri obavljanju bilo kakve fizičke aktivnosti i/ili pri mirovanju.

Statistička analiza

Izračunati su sledeći statistički parametri: aritmetička sredina (\bar{X}), standardna devijacija (SD) i indeks strukture (%). Za poređenje srednjih numeričkih vrednosti primenjen je Studentov t-test. Poređenje atributivnih obeležja izvedeno je pomoću χ^2 testa.

Multipla regresivna analiza primenjena je za testiranje efekata primenjene terapije i vremena proteklog između određivanja prosečnih skorova u EQVAS, prosečnih rangova u EQ5D upitniku i rangova AP prema CCS klasifikaciji. Primenjena je analiza varijanse za ponavljana merenja (*Repeated Measures ANOVA-RMANOVA*), uz primenu Pilai testa.

U svim analizama je kao granica statističke značajnosti podrazumevana greška procene od 5% ($p < 0,05$). Rezultati statističke analize prikazani su tabelarno i grafički.

Izračunavanje je izvedeno pomoću programskog paketa SPSS, verzija 10.0 i programa S-PLUS, verzija 2000.

Rezultati

Upitnike je popunilo 160 pacijenata (106–66,3% muškaraca i 54–33,7% žena) i 240 zdravih ispitanika. Među pacijentima, muškaraca je bilo dvaput više od žena ($p < 0,001$).

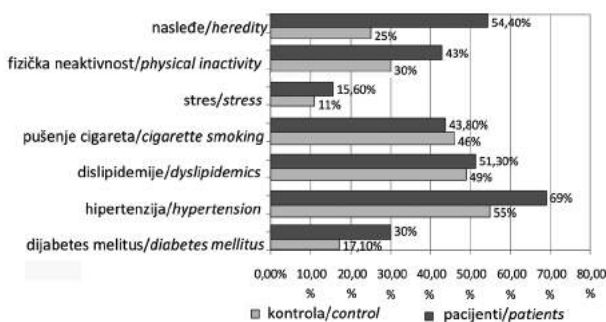
U **Tabeli 1** prikazana je prosečna starost ukupnog broja pacijenata, kao i prosečna starost pacijenata u podgrupama, prema polu.

Tabela 1. Prosečna starost pacijenata
Table 1. The average age of patients

Grupa Group	Prosečan broj godina (Xsr±SD) Average age		Značajnost Significance
	Muškarci/Men	Žene/Women	
Ukupno (n=160)/Total (n=160)	61,13±8,63	61,86±9,39	t=0,59 i p=0,56
Trombolitička terapija (n=80) Thrombolytic therapy	60,71±9,21	62,27±9,36	t=0,57 i p=0,57
PCI (n=80)	60,57±8,50	61,97±9,65	t=0,32 i p=0,75

Prema podacima iz **Tabele 1**, muškarci i žene bili su slične prosečne starosti. Muškarci koji su lečeni trombolitičkom terapijom bili su nešto mlađi od žena. Pacijenti kod kojih je primenjena PCI bili su manje prosečne starosti od pacijenata koji su lečeni trombolitičkom terapijom.

Na **Grafikonu 1** prikazana je distribucija koronarnih faktora rizika i pridruženih bolesti kod pacijenata i zdravih ispitanika.



Grafikon 1. Distribucija koronarnih faktora rizika i pridruženih bolesti kod pacijenata i zdravih ispitanika

Graph 1. Distribution of coronary risk factors and co-morbidities in patients and in healthy controls

Prosečan broj koronarnih faktora rizika kod pacijenata bio je 3. Od ukupnog broja pacijenata hipertenziju je imalo 110 (69%) pacijenata, pozitivnu porodičnu anamnezu za IBS/AIM 87 (54,4%) pacijenata, kod 82 (51,3%) pacijenata bila je prisutna dislipidemija, a angiogene bolove imala su 84 (52,5%) pacijenata.

Bilo je 70 (43,8%) pacijenata koji su pušili, 68 (43%) pacijenata bilo je fizički neaktivno, od dijabetes melitusa bolovalo je 48 (30%) pacijenata, s povećanom telesnom masom (PTM), *Body Mass Index* (BMI) veći od 25 kg/m², bilo je 37 (23,1%) pacijenata, a 32 (20%) bila su gojazna. Psihoemotivni stres imalo je 25 (15,6%) pacijenata.

Pacijenti su imali veću prosečnu vrednost BMI od zdravih ispitanika iz kontrolne grupe (27,09±3,63 prema 25,37±2,33; t=3,30 i 0,001). Pozitivnu porodičnu anamnezu za IBS/AIM imalo je znatno više pacijenata nego zdravih ispitanika (54% prema 25%, $\chi^2=22,71$ i $p < 0,001$). Hipertenzija je bila statistički znatno više zastupljena kod pacijenata nego kod zdravih ispitanika (69% prema 55%, $\chi^2=3,82$ i $p=0,05$).

Među pacijentima statistički je znatno više bilo obolelih od dijabetes melitusa u odnosu na zdrave ispitanike iz kontrolne grupe, 30% prema 17,1% ($\chi^2=4,08$ i $p=0,04$).

U **Tabeli 2** prikazani su rezultati procene zdravstvenog stanja pacijenata pomoću primene generičkog upitnika EQVAS, procena HRQL na osnovu generičkog upitnika EQ5D i procena rangova angine pektoris prema CCS klasifikaciji.

Mesec dana posle AIM više od polovine pacijenata nije imalo probleme s pokretljivošću (88 – 55%), a dvanaest meseci posle AIM 178 (74,2%) pacijenata nije imalo probleme, što je povećanje za 34,9% ($p < 0,001$). Mesec dana posle AIM umerene probleme imala su 72 (45,0%) pacijenata, a dvanaest meseci posle AIM 41 (25,6%) pacijent, što je smanjenje za 43,1% ($p < 0,001$).

Najmanji broj pacijenata mogao je samostalno da brine o sebi mesec dana posle AIM, 127 (79,4%). Broj pacijenata koji su samostalno brinuli o sebi dvanaest meseci posle AIM bio je 130 (81,3%). Umerene probleme da brinu o sebi imala su 33 (20,6%) pacijenata, a dvanaest meseci posle AIM takođe 33 (18,8%).

Izražene probleme da brine o sebi imalo je 20 pacijenata (8,3%) i to samo prvi mesec posle AIM.

Mesec dana posle AIM 72 (45,0%) pacijenata nisu imala problema u obavljanju uobičajenih dnevnih aktivnosti, a dvanaest meseci posle AIM 98 (61,2%), što je povećanje za 36% ($p < 0,01$). Polovina od ukupnog broja pacijenata, 81 (50,6%), imala je umerene probleme u obavljanju uobičajenih dnevnih aktivnosti prvi mesec posle AIM, a dvanaest meseci posle AIM 62 (38,8%). Izražene probleme u obavljanju uobičajenih dnevnih aktivnosti imalo je 7 (4,4%) pacijenata i to samo u prvih mesec dana posle AIM.

Mesec dana posle AIM, 51 (31,9%) pacijent nije imao angiogene bolove, a 109 (68,1%) pacijenata imalo je umerene bolove. Dvanaest meseci posle AIM, 60 (37,5%) pacijenata nije imalo bolove, a 100 (62,5%) njih je imalo umerene bolove.

Tabela 2. Prosečne vrednosti u EQVAS, EQ5D i CCS skale kod pacijenata mesec dana posle i dvanaest meseci posle AIM
Table 2. The average values in EQVAS, EQ5D questionnaires and CCS scale one month and twelve months after AMI

Karakteristika Characteristics	Vreme procene HRQL/Time of HRQL evaluation		Značajnost p Significance p
	30 dana posle AIM/30 days after AMI	12 meseci posle AIM/12 month after AMI	
EQVAS – prosečan skor/EQVAS – average score	60,50±12,03	69,83±12,06	A**
Kontrolna grupa/Healthy controls	74,35±9,42	74,35±9,42	
Rang AP prema CCS/Range of AP according to the CCS	0,91±0,44	0,78±0,51	A**
Rang u EQ5D/Range in EQ5D	1,53±0,26	1,41±0,26	A**
Pokretljivost/Mobility			
Nemam problema/No problems	88 (55%)	119 (74,2%)	A*
Imam umerene probleme/Moderate problems	72 (45%)	41 (25,6%)	A*
Vežan sam za postelju/Bedridden	–	–	–
Briga o sebi/Self-care			
Nemam problema/No problems	127 (79,4%)	130 (81,2%)	A**
Imam umerene probleme/Moderate problems	33 (20,6%)	30 (18,8%)	A**
Nisam u stanju da se sâm operem ili obučem/Severe problems	–	–	–
Uobičajene aktivnosti/Ordinary daily activities			
Nemam problema/No problems	72 (42%)	98 (61,2%)	A+
Imam umerene probleme/Moderate problems	81 (50,6%)	62 (38,8%)	A+
Nisam u stanju da ih obavljam/Severe problems	7 (4,4%)	–	–
Bol/nelagodnost/Pain/discomfort			
Ne osećam bol ili nelagodnost/No problems	51 (31,9%)	60 (37,5%)	A*
Osećam umeren bol ili nelagodnost/Moderate problems	109 (68,1%)	100 (62,5%)	A*
Osećam krajnji bol ili nelagodnost/Severe problems	–	–	–
Briga/Potištenost/Depression/Anxiety			
Nisam brižan ili potišten/No problems	49 (30,6%)	66 (41,2%)	A+
Umereno sam brižan ili potišten/Moderate problems	108 (67,5%)	94 (58,8%)	A+
Krajnje sam brižan ili potišten/Severe problems	3 (1,9%)	–	n.s.

Napomena: A – mesec dana posle AIM naspram godinu dana posle AIM; * p<0,05; + p<0,01; ** p<0,001

Note: A – a month after AIM versus a year after AIM; * p<0,05; + p<0,01; ** p<0,001

Mesec dana posle AIM 49 (30,6%) pacijenata nije bilo potišteno, a dvanaest meseci posle 96 (40,0%), što je povećanje od 30,7%. Mesec dana posle AIM 108 (67,5%) pacijenata odgovorilo je da su umereno zabrinuti, a dvanaest meseci posle AIM 95 (59,4%), što je manje za 12%.

U Tabeli 3 prikazani su rezultati multivarijantne regresivne analize.

Tabela 3. Rezultati multivarijantne analize

Table 3 The results of multivariate logistic analysis

Činilac Factor	Multivarijantni model/Multivariate model			p
	OR	95% Confidence Interval for OR		
		Donja/Lower	Gornja/Upper	
Trombolitička terapija Thrombolytic therapy	0,190	0,039	0,926	0,040
PCI (PCI)	4,314	1,809	10,287	0,001
Ženski pol/Women	0,862	0,372	1,995	0,728
Godine starosti/Age/Years	0,933	0,891	0,976	0,003

Multivarijantna regresivna analiza kao značajne činioce navodi trombolitičku terapiju, PCI i godine starosti. Primena trombolitičke terapije umanjuje mogućnost pada vrednosti rangova AP za 81,0% (7,4 do 96,1%), primena PCI povećava verovatnoću 4,3 puta (1,8 do 10,3 puta), dok svaka godina starosti umanjuje mogućnost poboljšanja za 6,7% (2,4 do 10,9%).

Diskusija

Rezultati brojnih istraživanja pokazali su da AIM ima negativan uticaj na HRQL pacijenata, to jest da

snizava njihov HRQL i to ne samo u fazi ranog oporavka [34–36] već i više godina posle AIM [37–42].

Rezultati ovog istraživanja potvrđuju rezultate iz literature, prema kojima pacijenti posle doživljenog AIM imaju znatno narušen HRQL. Najniži HRQL kod svih pacijenata bio je mesec dana posle doživljenog AIM, ali je tokom dvanaest meseci utvrđen njegov porast i to kod svih pacijenata, bez obzira na pol, uzrast i vrstu primenjene terapije.

Osnovu lečenja AIM sa ST elevacijom čini brza farmakološka ili mehanička revaskularizacija [42]. Perkutanom pristupom izvedena je balon dilatacija 1977. godine, a otad je metod proširen i na druge savremene metode (arteriotomija, rotablacija, stentiranje), koje su poznate pod zajedničkim nazivom perkutane koronarne intervencije [43].

Prema rezultatima ovog istraživanja, pacijenti koji su lečeni primarnom PTCA imali su znatno viši HRQL mesec dana i dvanaest meseci posle AIM nego pacijenti koji su lečeni trombolitičkom terapijom. Do sličnih rezultata došli su i drugi istraživači [35,44,45]. Prikazani rezultati slažu se i s rezultatima sličnih istraživanja [41,46–50].

Dvanaest meseci posle AIM pacijenti koji su lečeni primenom PCI imali su znatno bolju subjektivnu procenu zdravstvenog stanja od pacijenata koji su lečeni trombolitičkom terapijom. Sličnih rezultata ima u literaturi [15–18,20,35,41,48,50].

U ovom istraživanju učestvovalo je 160 pacijenata s teritorije grada Niša koji su tokom 2007. godine prvi put u životu oboleli od AIM. Među pacijentima bilo je

66,3% muškaraca prosečne starosti $61,37 \pm 8,87$ i 33,7% žena, prosečne starosti $61,86 \pm 9,39$. Muškaraca je bilo dvaput više nego žena.

Prema podacima iz nacionalnog populacionog registra za AKS, u 2007. godini u Srbiji je od AIM obolelo 62,0% muškaraca i 38,0% žena [35].

U istraživanju HRQL koje je sproveo Bogg sa saradnicima, muškarci su činili 77% uzorka i bili su prosečne starosti $60 \pm 9,9$ godina, dok su žene činile 23% uzorka, a njihova prosečna starost bila je $61 \pm 8,8$.

Drugačije rezultate o prosečnoj starosti muškaraca i žena prikazali su Kristofferson i saradnici [34]. U njihovoj studiji HRQL muškarci su bili prosečne starosti $66,2 \pm 11$, a žene $67 \pm 11,5$, to jest bili su stariji od pacijenata u prikazanom istraživanju.

U ovom istraživanju najzastupljeniji faktor rizika kod pacijenata bila je hipertenzija, kod 69% pacijenata. Više od polovine pacijenata imalo je pozitivnu porodičnu anamnezu za IBS/AIM, to jest displidemije. Pušilo je 44% pacijenata, 43% bilo je fizički neaktivno, 30% imalo je dijabetes melitus, PTM imalo je 23,3% pacijenata, gojaznih je bilo 20%, a pod stresom je bilo 16% ispitivanih pacijenata.

Vasiljević i saradnici ističu da je hipertenzija bila najčešći faktor rizika za AIM i to kod 60,8%, a da je bilo 32,8% pacijenata koji puše [51]. Dobrić i saradnici navode da je hipertenzija bila zastupljena kod 48% pacijenata koji su doživeli AIM, a da je pušenje bilo najzastupljeniji faktor rizika i da je bilo 58% pacijenata koji puše [6].

Prema podacima iz nacionalne studije (*National Health Survey Serbia*) u Srbiji je u 2006. godini bilo 44,5% odraslih osoba s hipertenzijom, pri čemu je hipertenzija bila mnogo češća među muškarcima, kod osoba koje su imale više od 45 godina, stanovništvom koje živi na teritoriji jugoistočne Srbije – 49,9% [43].

Prema navedenoj studiji, u 2006. godini više od polovine stanovnika Srbije (55,9%) imalo je bar jedno hronično nezarazno oboljenje, a najzastupljenije oboljenje bila je hipertenzija [52].

Prema podacima dva nacionalna istraživanja zdravstvenog stanja, zdravstvenih potreba i korišćenja zdravstvene zaštite stanovništva u Republici Srbiji koja su sprovedena 2000. i 2006. godine, najzastupljeniji koronarni faktor rizika bilo je pušenje (49,5%). Pušenje je bilo rasprostranjenija navika među muškarcima, stanovništvom gradskog područja i među stanovništvom srednje školske spreme [52].

Pacijenti su se znatno razlikovali od zdravih ispitanika po većoj prosečnoj vrednosti BMI, po većoj zastupljenosti pozitivne porodične anamneze za IBS/AIM, većoj zastupljenosti hipertenzije i dijabetes melitusa.

Prema podacima iz upitnika EQ5D, najviše narušene dimenzije HRQL u prvom mesecu posle AIM bile su: bol/nelagodnosti u grudima, briga/potištenost i problemi u obavljanju uobičajenih dnevnih aktivnosti.

Do sličnih podataka o HRQL posle AIM na osnovu primene upitnika EQ5D došli su i drugi istraživači [53]. Hronično prisustvo angioznih simptoma rezultira funkcionalnim ograničenjima, kao i opadanjem fizičkih i mentalnih funkcija, to jest sniženjem

HRQL [54]. Znatno smanjenje angioznih bolova dovodi do znatnog popravljavanja fizičke dimenzije HRQL i porasta HRQL [15,16,54].

Ulvik i saradnici prikazali su rezultate istraživanja prema kojima do smanjenja fizičke funkcije dolazi zbog simptoma IBS, što utiče na otežano obavljanje uobičajenih dnevnih aktivnosti i smanjenje HRQL. Efikasno lečenje može rezultirati time da se pacijent bolje oseća, tako da to subjektivno poboljšanje njegovog zdravstvenog stanja može da popravi njegovu percepciju zdravstvenog stanja i HRQL [55].

U prvom mesecu posle AIM pacijenti su izuzetno osetljivi na fizički napor, psihički i emotivno [16].

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je mesec dana posle AIM, HRQL znatno bio narušen kod svih pacijenata, u svim ispitivanim dimenzijama i da je bio najniži kod svih pacijenata, bez obzira na metod lečenja. Ove rezultate potvrđuju i rezultati iz literature [16, 36,44].

Kod pacijenata koji boluju od IBS utvrđeno je da često postoje umereni, pa i teži oblici anksioznosti i depresije koji su udruženi s nižim HRQL i preobolevanja od AIM [20–23]. Guck i saradnici prikazali su rezultate istraživanja prema kojima je 65% pacijenata pre doživljenog AIM već imalo neki oblik depresije [18].

Depresija se vrlo često javlja u ranoj fazi oporavka posle AIM i smatra se glavnim činiocem koji dovodi do sniženja HRQL kod pacijenata oba pola, jer negativno utiče na fizičko zdravlje [17,20–23]. Westin i saradnici naglašavaju da su pacijenti u prvom mesecu posle AIM bili anksiozni [35].

Green i saradnici ističu da je depresija vrlo česta kod pacijenata posle AIM [20]. Mnoga istraživanja potvrdila su povezanost depresije s pojavom novih koronarnih događaja i s povećanom smrtnošću kao njihovom posledicom [20].

Uvođenje invazivnih metoda lečenja AIM, perkutane i hirurške revaskularizacije miokarda (bajpas) donelo je veliku korist pacijentima koji boluju od IBS ili su doživeli AIM i to u smislu smanjivanja angioznih bolova, dužeg preživljavanja i višeg HRQL [43].

PCI se smatra metodom izbora u lečenju AIM, a u cilju popravljavanja HRQL posle AIM [56]. Spertus i saradnici smatraju da je jedna od najčešćih indikacija za spovođenje perkutane reperfuzije miokarda upravo poboljšanje HRQL pacijenata [36].

Mnoga istraživanja potvrdila su da su pacijenti koji su podvrgnuti perkutanoj reperfuziji miokarda imali znatno brži oporavak u ranom postinfarktnom periodu, veće smanjenje angioznih bolova i viši HRQL od pacijenata koji su imali trombolitičku terapiju [30,42,43,47–50].

Dvanaest meseci posle AIM, pacijenti koji su lečeni primenom PCI imali su znatno veće prosečne skorove u upitniku EQVAS i znatno bolje su procegnili svoje zdravstveno stanje nego pacijenti koji su lečeni trombolitičkom terapijom. Prema prosečnim skorovima u EQVAS, ovi pacijenti bili su vrlo slični zdravim ispitanicima iz kontrolne grupe.

Dvanaest meseci posle AIM, znatno je porastao HRQL kod svih pacijenata u odnosu na prvi mesec posle AIM, ali je i pored velikog poboljšanja bio niži od HRQL zdravih ispitanika. Činilac koji je najviše uticao na niži HRQL pacijenata bio je ponovno javljanje angioznih bolova [41–43,46,47,50,57,58].

Falcoz i saradnici prikazali su rezultate prema kojima je prediktor manjeg porasta HRQL bila angina pektoris ranga 3, to jest 4 prema CCS klasifikaciji [59].

Zaključak

Mesec dana posle akutnog infarkta miokarda, kvalitet života povezan sa zdravljem bio je znatno sni-

žen kod svih pacijenata. Viši kvalitet života imali su pacijenti kod kojih je primenjena primarna koronarna intervencija nego pacijenti koji su lečeni trombolitičkom terapijom. Dvanaest meseci posle akutnog infarkta miokarda znatno je porastao kvalitet života pacijenata u odnosu na kvalitet u prvom mesecu i u odnosu na kvalitet života zdravih ispitanika. Svi pacijenti imali su znatno bolju subjektivnu procenu zdravstvenog stanja dvanaest meseci posle akutnog infarkta miokarda i ona je bila vrlo slična proceni zdravih ispitanika. Pacijenti koji su lečeni primarnom koronarnom intervencijom procenili su svoje zdravstveno stanje kao znatno boljenego pacijenti koji su lečeni trombolitičkom terapijom.

Literatura

1. Durmaz T, Özdemir Ö, Özdemir AB, Keleş T, Bayram AN, Bozkurt E. Factors affecting quality of life in patients with coronary heart disease. *Turk J Med sci* 2009;39(3):343-51.
2. Wake R, Yoshiyama M. Gender differences in ischaemic heart disease. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discovery* 2009;4:234-40.
3. Spertus JA, Peterson ED, Rumsfeld JS, Jones PG, Decker C, Krumholz H. The PREMIER (Prospective Registry Evaluating Myocardial Infarction: Events and Recovery) Registry-evaluating the impact of myocardial infarction on patient outcomes. *Am Heart J* 2006;151:589-97.
4. McGovern PG, Jacobs D. Jr, Shahar E, Arnett DK, Folsom AR, Blackburn H, et al. Trends in acute coronary heart disease mortality, morbidity, and medical care from 1985 through 1997: the Minnesota heart survey. *Circulation*. 2001;104(1):19-24.
5. Linnarsjo A, Hammar N, Gustavsson A, Reuterwall C. Recent time trends in acute myocardial infarction in Stockholm, Sweden. *Int J Cardiol* 2000;76(1):17-21.
6. Dobrić M, Ostojić M, Nedeljković M, Vukčević V, Stanković G, Stojković S, et al. Treatment of acute ST elevation myocardial infarction with primary percutaneous coronary intervention in Department of cardiology, Clinical centre of Serbia, Belgrade: movement and treatment of patients from the onset of chest pain till the attempt of reopening the infarct-related artery. *Srp Arh Celok Lek* 2007;135(9-10):521-31.
7. Last J, Radovanović Z. Epidemiološki rečnik 2001. 2. izd. Beograd: Medicinski fakultet; 2001.
8. Radovanović Z. Mere učestalosti poremećaja zdravlja. U: Radovanović Z, ur. Epidemiologija. Niš: Prosveta; 2005. str. 39-51.
9. WHO. Preamble to the constitution of the World Health Organization as adopted by the International health conference, New York, 19-22 June, 1946. New York: WHO; 1946.
10. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-items short-form health survey (SF-36). I conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30(6):473-83.
11. Thomson RD, Yu Cheuk-Man. Quality of life in patients with coronary heart disease I: assessment tools. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:42-7.
12. Schipper B. Quality of life studies: definitions and conceptual issues. In: Spilker B. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 1259.
13. Chen Tian-Hui, Li Lu, Kochen MM. A systematic review: how to choose appropriate health-related quality of life (HRQOL) measures in routine general practice? *J Zhejiang Univ Sci B* 2005; 6(9):936-40.
14. Kiessling A. Quality of care and quality of life in coronary artery disease. Stockholm: Karolinska Institutet at Danderyd University Hospital, Department of Internal Medicine; 2005.
15. Jerlock M. Patients with unexplained chest pain-pain experience, stress, coping and health-related quality of life. Göteborg: Institute of Health and Care Sciences, Göteborg university, Sweden; 2007.
16. Kiessling A, Henriksson P. Time trends of chest pain symptoms and health related quality of life in coronary artery disease. *Health Qual Life Outcomes* 2007;6:5-13.
17. Versteeg H, Pedersen SS, Ruud AM, Erdman MAR, van Nie-roop IWJ, de Jaegere P, et al. Negative and positive effect are independently associated with patient-reported health status following percutaneous coronary intervention. *Qual Life Res* 2009;18(8):953-60.
18. Guck TP, Kavan MG, Elsasser GN, barone EJ. Assessment and treatment of depression following myocardial infarction. *Am Fam Physician* 2001;64(4):641-8.
19. Lukkariinen H, Hentinen M. Treatments of coronary artery disease improve quality of life in the long term. *Nurs Res* 2006;55:26-33.
20. Green AL, Arbor A, Dickinson PW, Nease ED Jr, Schell-hase GK, Campos-Outcalt D, et al. AAFP Guideline for detection and management of post-myocardial infarction depression. *Ann Fam Med* 2009;7:71-9.
21. Dickens MC, McGowen L, Percival C. Contribution of depression and anxiety to impaired health-related quality of life following first myocardial infarction. *Br J Psychiatry* 2006;189:367-2.
22. Ruo B, Rumsfeld JS, Hlatky AM, Liu H, Browner SW, Whooley AM. Depressive symptoms and health-related quality of life: the heart and soul study. *JAMA* 2003;290:215-21.
23. ENRICH Investigators. Enhancing recovery in coronary heart disease (ENRICH) study intervention: rationale and design. *Psychosom Med*. 2001;63(5):747-55.
24. Kiessling A, Henriksson P. Perceived cognitive function is major determinant of health related quality of life in a non-selected population of patients with coronary artery disease: a principal components analysis. *Qual Res* 2004;13(10):1621-31.
25. Pedersen SS, Denollet J. Perceived health following myocardial infarction cross-validation of the Health Complaints Scale in Danish patients. *Behav Res Ther* 2002;40:1221-30.
26. Vučinić Ž. Nova univerzalna definicija infarkta miokarda: šta je promenjeno? *Vojnosanit Pregl* 2008;65(3):239-40.

27. Oppe M, Rabin R, de Carrio F. EuroQol Group 2007. User Guide, version 1.0. Available from: <http://www.nmdhb.govt.n2/filesGallery/EQ-UserGuide>.
28. Burstrom K, Johannesson M, Diderich F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Qual Life Res* 2001;10(7):621-35.
29. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* 2001;33(5):337-43.
30. Nowles D, McGloin J, Westfall JM, Holcomb S. Validation of the EQ-5D quality of life instrument in patients after myocardial infarction. *Qual Life Res* 2005;14(1):95-105.
31. Ellis JJ, Eagle KA, Kline-Rogers EM, Erickson SR. Validation of the EQ-5D in patients with a history of acute coronary syndrome. *Curr Med Res Opin* 2005;21(8):1209-16.
32. Prevencija ishemijske bolesti srca. Nacionalni vodič kliničke prakse. Radna grupa za kardiovaskularne bolesti. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2002.
33. Seferović P. Preporuke za koronarnu angiografiju. Beograd: Kardiološka sekcija Srpskog lekarskog društva; 2003.
34. Kristofferzon LM, Lofmark R, Carlsson M. Perceived coping, social support, and quality of life 1 month after myocardial infarction: a comparison between Swedish women and men. *Heart Lung* 2005;34(1):39-50.
35. Westin L, Carlsson R, Israelsson B, Willenheimer R, Cline C, McNeil TF. Quality of life in patients with ischemic heart disease: a prospective controlled study. *J Int Med* 1997;242:239-47.
36. Wong MS, Chair Sy. Changes in health-related quality of life following percutaneous coronary intervention: a longitudinal study. *Int J Nurs Stud* 2007;44(8):1334-42.
37. Spertus J, Conard M. Health status assessment. In: Weintraub WS, ed. *Cardiovascular health care economics*. Totowa, NJ: Humana Press; 2003. p. 81-9.
38. Brown N, Melville M, Gray D, Young T, Munro J, Hampton J. Quality of life four years after acute myocardial infarction: short form 36 scores compared with a normal population. *Heart* 1999;81(4):352-8.
39. Bengtsson I, Hagman M, Währborg P, Wedel H. Lasting impact on health-related quality of life after a first myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2004;97(3):509-16.
40. Kcochard R, Cyrille C, Mureiel R, de Guy G, Cao D, Corinne D, et al. Indicators of myocardial dysfunction and quality of life, one year after acute infarction. *Eur J Heart Fail* 2001;3:561-8.
41. Ecochard R, Colin C, Rabilloud M, de Guy G, Cao D, Ducreux C, et al. Indicators of myocardial dysfunction and quality of life, one year after acute infarction. *Eur J Heart Fail* 2001;3(5):561-8.
42. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, deWinter RJ, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300(1):71-80.
43. Petrović M, Panić G, Čanji T, Srdanović I, Ivanović V, Benc D. Primena niskomolekularnih heparina u akutnom ST eleviranom infarktu miokarda. *Med Pregl* 2006;59(9-10):476-81.
44. Höfer S, Benzer W, Alber H, Ruttman E, Kopp M, Schüssler G, et al. Determinants of health-related quality of life in coronary artery disease patients: a prospective study generating a structural equation model. *Psychosomatics* 2005;46:212-23.
45. Incidencija i mortalitet od akutnog koronarnog sindroma u Srbiji. Registar za akutni koronarni sindrom u Srbiji. Beograd: Institut za javno zdravlje "Dr Milan Jovanović Batut"; 2007.
46. Maddox MT, Reid JK, Rumsfeld SJ, Spertus JA. One-year health status outcomes of unstable angina versus myocardial infarction: a prospective, observational, cohort study of ACS survivors. *BMC Cardiovasc Disord* 2007;7:28.
47. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, Di Bastiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, et al. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2004;141:186-95.
48. Tamis-Holland JE, Palazzo A, Stebbins AL et al. Benefits of direct angioplasty for women and men with acute myocardial infarction: results from Global Use of Strategies to open occluded arteries in acute coronary syndromes angioplasty (GUSTO-II-B) angioplasty substudy. *Am Heart J* 2004;147(1):133-9.
49. Stone GW, Grines CL, Browne KF, et al. Comparison of intrahospital outcome in men versus women treated by either thromolytic therapy or primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995;75(15):987-92.
50. Pilote L, Lauzon C, Huynh T, Dion D, Roux R, Racine N, et al. Quality of life after acute myocardial infarction among patients treated at sites with and without on-site availability of angiography. *Arch Intern Med* 2002;162:553-9.
51. Vasiljević Z, Matić D, Mickovski-Katalina N, Panić G, Krotin M, Putniković B, i sar. Klinička obeležja, lečenje i smrtnost bolesnika s akutnim koronarnim sindromom u Srbiji od 2002 do 2005. godine: analiza podataka nacionalnog registra za akutni koronarni sindrom. *Srp Arh Celok Lek* 2007;135(11-12):645-54.
52. Mijailović ZM, Stajić Z, Jevtić M, Aleksandrić S, Matunović R, Tavčiovski D. Terapijski pristup kod pacijenata koji se podvrgavaju perkutanom koronarnim intervencijama. *Med Pregl* 2009;62(7-8):331-6.
53. Asadi-Lari M, Chris Packham C, Gray D. Patients' satisfaction and quality of life in coronary artery disease. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:57.
54. National Health Survey Serbia. Key findings, 2006. Beograd: Institute for Public Health "Milan Jovanović-Batut"; 2007.
55. Zdravstveno stanje, zdravstvene potrebe i korišćenje zdravstvene zaštite stanovništva u republici Srbiji. I deo. *Glas Inst Zaštitu zdrav Srb* 2002;76(1-2):142-7.
56. Ulvik B, Nygard O, Hamestard BP, Wentzel-Larsen T, Wahl AK. Association between severity, coping and dimension of health-related quality of life in patients admitted for elective angiography: across sectional study. *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:38.
57. Grawely-Witte S. The impact of angina and cardiac history on health-related quality of life and depression in coronary heart disease patients. *Chronic Illnes* 2007;3(1):66-76.
58. Herlitz J, Brandrup-Wognsen G, Evander MH, et al. Quality of life 15 years after coronary artery bypass grafting. *Coron Artery Dis* 2009;20(6):363-9.
59. Falcoz PE, Chockon S, Laluc F, Puyraveau M, Kaili D, Mercer M, et al. Gender analysis after elective open heart surgery two-year comparative study of quality of life. *Ann Thorac Surg* 2003;81:1637-43.

Summary

Introduction

Acute myocardial infarction has negative influence on patient's quality of life. The objective of the paper was to assess the health-related quality of life in the patients one month and twelve months after acute myocardial infarction and to compare it with the healthy controls.

Material and Methods

A prospective cohort study involved 160 patients aged from 30 to 79 and 240 healthy controls. The health-related quality of life was assessed with the Serbian version of these questionnaires: EuroQol-5-Dimension and EuroQolVAS. Angina pectoris was ranked according to the classification of Canadian Cardiovascular Society. Multivariate logistic regression analysis was used.

Results

The healthy controls had significantly higher average scores in EuroQolVAS compared with the patients one month after acute myocardial infarction (74.35 ± 9.42 vs 60.50 ± 12.03 , $p < 0.001$), as well as twelve months after acute myocardial infarction (74.35 ± 9.42

vs 69.83 ± 12.06 , $p < 0.001$). Significantly lower average ranges in EuroQol-5-Dimension questionnaire and higher quality of life were found twelve months after acute myocardial infarction than one month after acute myocardial infarction (1.41 ± 0.26 vs 1.53 ± 0.26 , $p < 0.001$). The average ranges of angina pectoris were significantly lower in all the patients twelve months after acute myocardial infarction compared with the first month (0.78 ± 0.51 vs 0.91 ± 0.44 , $p < 0.001$). The multivariate regression analysis confirmed thrombolytic therapy, percutaneous transluminal angioplasty and age to be important factors influencing health-related quality of life.

Conclusion

The patients assessed their health condition to be significantly higher twelve months after acute myocardial infarction than one month after it. The health-related quality of life was significantly higher in patients who had undergone the percutaneous intervention than in those who had been treated with the thrombolytic therapy.

Key words: Quality of Life; Quality-Adjusted Life Years; Myocardial Infarction; Questionnaires; Treatment Outcome; Risk Factors

Rad je primljen 2. VI 2010.

Prihvaćen za štampu 1. IV 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:9-10:453-460.

University Clinical Centre Niš, Niš
 Department of Neurosurgery¹,
 Department of Ophthalmology²,
 Department of Anesthesiology³

Originalni naučni rad
Original study
 UDK 616.831-001-037
 DOI: 10.2298/MPNS1110461K

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF INTRACRANIAL PRESSURE MONITORING AND INTRACRANIAL HYPERTENSION IN SEVERE BRAIN TRAUMA PATIENTS

PROGNOŠTIČKI ZNAČAJ MONITORINGA INTRAKRANIJALNOG PRITISKA KOD BOLESNIKA S TEŠKIM KRANIOCEREBRALNIM POVREDAMA

Aleksandar KOSTIĆ¹, Ivan STEFANOVIĆ¹, Vesna NOVAK¹, Dragan VESELINOVIĆ², Goran IVANOV³ and Aleksandar VESELINOVIĆ²

Summary – Since without prospective randomized studies it is not possible to have a clear attitude towards the importance of intracranial pressure monitoring, this study was aimed at examining the prognostic effect of the intracranial pressure monitoring and intracranial pressure oriented therapy in severe brain trauma patients, and at defining optimal intracranial pressure values for starting the treatment. Two groups of patients were treated in the study, one consisted of 32 patients undergoing intracranial pressure monitoring and the second group of 29 patients without intracranial pressure monitoring in the control group. The study was prospective with groups randomized. There were 53% survivals in the intracranial pressure monitored patients and 34% in the control group, with no significant difference in the survival rate between the two groups ($\chi^2=2.11$; $p=0.15$; $p>0.05$). The average intracranial pressure in the patients with intracranial hypertension who died was 27 mm Hg, while in the patients who survived the average intracranial pressure was significantly lower (Student's t test: $t=2.91$; $p=0.008$; $p<0.01$) and it was 18 mm Hg. We recommend starting intracranial pressure oriented therapy when the patient's intracranial pressure exceeds 18 mmHg during 2 hours of monitoring.

Key words: Intracranial Pressure + physiology; Intracranial Hypertension; Craniocerebral Trauma; Brain Injuries; Prognosis; Monitoring, Physiologic

Introduction

Up to now, all assessments of prognostic and therapeutic significance of intracranial pressure (ICP) monitoring in severe brain trauma patients had no prospective and randomized character and were based on two main modes. One of the modes compared the survival rate of patients treated before introducing ICP monitoring with patients' survival after the ICP monitoring had become the routine method in an intensive care unit. Another mode compared the survival of brain trauma patients between two intensive care units, one practicing ICP monitoring with the other one that did not. Introduction of routine ICP monitoring during 1980's enabled clinicians to apply ICP and/or cerebral perfusion pressure (CPP) oriented therapies, which resulted in outcomes better than those achieved in previously applied therapies [1]. The Brain Trauma Foundation officially recommended routine ICP monitoring after severe craniocerebral trauma in 1995 and 2000.

After the severe brain trauma, numerous secondary ischemic insults „enrich” the initial brain injury in the hours and days that followed [2]. Earlier studies emphasized the reduced perfusion in order to explain ischemia after severe brain trauma (SBT), and used the classical mechanisms of cerebrovascular insult (CVI) for the explanation of irreversible tissue damage. However, cerebral metabolism is often reduced after SBT [3], not only because of the trauma itself [4] but also because of the additional application of sedatives. The applicability of mechanisms of tissue da-

mage during CVI on the damage during SBT is questionable. Unlike stroke, pathophysiological mechanisms responsible for the death of neurons are not well understood in SBT. In patients with SBT and persistent intracranial hypertension (ICHTN), cerebral blood flow (CBF), which is required to preserve the tissue, must be higher than in stroke, because of a low threshold for metabolic vulnerability of the traumatized brain. Therefore, the treatment of patients with SBT either by increasing CPP or decreasing the ICP imposes a difficult and uncertain task, considering the altered cerebrovascular auto-regulation capacity, on the one hand, and resistant cases of ICHTN on the other.

This study was aimed at examining the prognostic importance of ICP monitoring and consecutive ICP oriented therapy for patients with severe head trauma, and at finding out the optimal values of ICP to start appropriate treatment.

Material and methods

The study included 61 patients who were treated and followed in the period from the 16th February 2008 to the 15th February 2010. The study was prospective and the sample was randomized depending on which day of the week the patient was admitted to hospital (one group of patients consisted of those admitted on e.g., Monday, Thursday and Friday and the other one on the rest of the days). The study group consisted of two subgroups of patients: 32 patients with ICP monitoring performed and 29 pa-

Abbreviations

ICP	– intracranial pressure
CPP	– cerebral perfusion pressure
SBT	– severe brain trauma
CVI	– cerebrovascular insult
ICHTN	– intracranial hypertension
CBF	– cerebral blood flow
CT scan	– computer tomography scan
GCS	– Glasgow Coma Score

tients with no ICP monitoring done. Seventeen patients had ICP monitor implanted subdurally, 11 intraparenchymally and 4 intraventricularly.

According to the inclusion criteria, the study sample consisted of patients with brain trauma and with: $GCS \leq 8$ or abnormal CT scan of the brain in terms of present mass lesions. Mass effects that had been shown in the CT with midline shifting bigger than 5 mm were surgically explored (external or internal decompression). The patients with CT findings of no mass effect large enough and with ICHTA were treated conservatively.

The values of patient's ICP were recorded each hour in the medical charts after readings from display device (Codman ICP Express). The average values of ICP were calculated for each patient by adding the readings of all values and dividing with number of measurements. Neurological assessments were quantified in Glasgow Coma Score (GCS) in time interval of 4 hours, or 30 min in case of initiating ICHTN. ICP monitoring was performed in patients with ICHTN until the values of ICP got normal and after that for another 48 to 72 hours, and in cases resistant to therapy usually until death occurred. ICP monitoring was done for another 48 hours in the patients with no ICHTN during the first two days after the injury. The treatment outcome was estimated on the basis of the data obtained by outpatient examination or telephone interviews 6 months after the hospitalization.

ICP values in patients who had undergone monitoring were designated as normal or hypertensive. We defined ICHTN as the values of ICP over 20 mm Hg for more than 2 hours. In the control group, intracranial hypertension criteria were: 1. Brain CT findings with the present diffuse or focal edema around the lesion with evident displacement of surrounding intracranial structures; 2. neurological examination exhibiting newly found decerebration or decortication, or GCS less than 9; 3. Fundus examination with findings of edema or papilla stasis of 0.5 diopters. Based on the last two criteria, it was possible to note the deterioration in patients and to indicate the control brain CT.

We applied general, special and ultimate measures of treatment of ICHTN. The following general treatment measures were used in cases of ICHTN: 1. raising the headboard at 30 degrees, 2. avoidance of the neck flexion, 3. avoidance of hypotension ($SAP < 90$ mm Hg), 4. controlling hypertension, if present (nitroprusside, beta blockers), ventilation to normocarbia ($pCO_2 = 35-40$ mmHg), light sedation (e.g. codeine). The specific measures included: 1. deep

sedation and/or relaxation (fentanyl, vecuronium), 2. Drainage of 3 to 5 ml of CSF (in cases of intraventricularly placed systems), 3. mannitol bolus at first and then application intravenously for 6 hours, 4. Hyperventilation to $pCO_2 = 30-35$ mmHg. The following ultimate treatments were applied: 1. treatment with high doses of barbiturates (barbituric coma) 2. Hyperventilation to $pCO_2 = 25-30$ mmHg, 3. operation: internal or external decompression. Appropriate nutritional support, glycemia control, and peptic ulcer prophylaxis was provided to all of the patients in the study. Internal decompression of traumatic mass lesions was done in 22 patients according to general neurosurgical indications.

The quantitative statistical analysis was performed on the computer. Excel program from Microsoft Office 2003 software package was used for entering, rating, grouping, tabular and graphical presentation of data. The calculations were performed using the SPSS program version 10.0. In all analysis, the limit of statistical significance as the default error was considered to be 0.05 or 5%. The Student's t test for independent samples was used to compare numerical values between the two groups. The comparison of representation of certain modes of attribute characteristics between the two groups was performed by Mantel Haenszel Chi square test or Fisher's test.

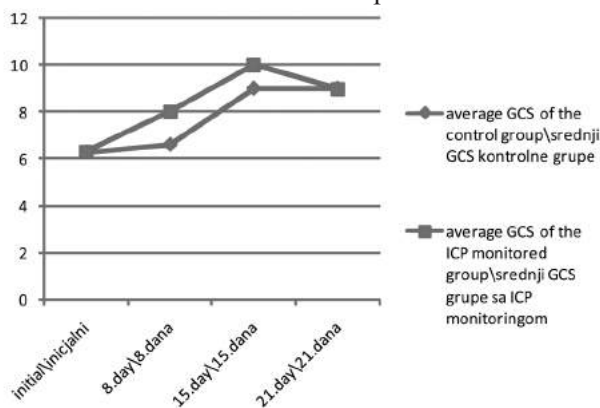
Results

Age and GCS homogeneity of the groups

The vast majority of study participants (86.89%) were male, accounting for 90.62% in the group of ICP monitored patients and 82.76% in the control group.

There was no statistically significant difference between ICP monitored patients and control group by age (Fisher's test: $p > 0.05$). The average age of the patients in our study was 42.15 ± 22.02 years. In the ICP monitored patients it was 40.97 ± 21.70 and in the control group 43.41 ± 22.31 , and no significant difference was found (T test: $t=0.43$ and $p > 0.05$).

The average initial GCS was 6.25 ± 2.11 and 6.29 ± 2.16 in the ICP monitored patients and in the



Graph 1. Average GCS during hospitalization of ICP monitored patients and the control group.

Grafikon 1. Vrednosti srednjeg GCS kontrolne grupe i grupe kojoj je praćen ICP tokom hospitalizacije

control group, respectively (Student's T test: $t=0.06$; $p>0.05$). Two of the patients had initial GCS 3, each from one group of the patients. On the 8th day, the average GCS was 6.60 ± 4.21 , and 8.00 ± 3.38 for the ICP monitored group and the control group, respectively (Student's t test: $t=1.05$ $p>0.05$). On the 15th day, the average GCS was 9.00 ± 4.36 , and 10.00 ± 3.89 for the ICP monitored group and the control group, respectively (Student's t test: $t=0.32$ $p>0.05$). On the 21st day, the average GCS was 9 both in the control group and in the group with ICP monitoring (t test: $t=0.01$, $p>0.05$) (**Graph 1**). Those tests did not confirm statistically significant differences between the two groups in all four measurements.

Survival of the patients in relation to the application of the ICP monitoring

The total survival rate in our study was 44% of patients, namely 34 died out of 61.

The survival rate in the ICP monitored group and in the control group was 53% and 34%, respectively (**Table 1**).

Table 1. Ratio of the number of deaths and survivors in the study group according to whether ICP monitoring was applied.

Tabela 1. Odnos broja umrlih i preživelih u ispitivanoj grupi prema tome da li je primenjen ICP monitoring

ICP monitoring Pračeni	N	Died Umrlih	% Died % Umrlih	Survived Preživelih	% Survived % Preživelih
Done/Ispitivana grupa	32	15	46,87%	17	53,13%
Not done/Kontrolna grupa	29	19	65,52%	10	34,48%
Total/Ukupno	61	34	55,74%	27	44,26%

The Mantel Haenszel Chi square tests did not confirm that the percentage of surviving patients was significantly higher in the group where the ICP was monitored ($\chi^2=2.11$ and $p=0.15$; $p>0.05$).

Survival of patients in relation to the presence of ICHTN

Elevated values of ICP were found for more than two hours in 22 ICP monitored patients (68.75%), and in ten patients (31.25%) there were no criteria of ICHTN. In the group with ICHTN, the survival rate was lower than in the group without ICHTN, being 41% and 80%, respectively (**Table 2**).

Table 2. Ratio of the number of deaths and survivors in the study group by the presence of ICHTN.

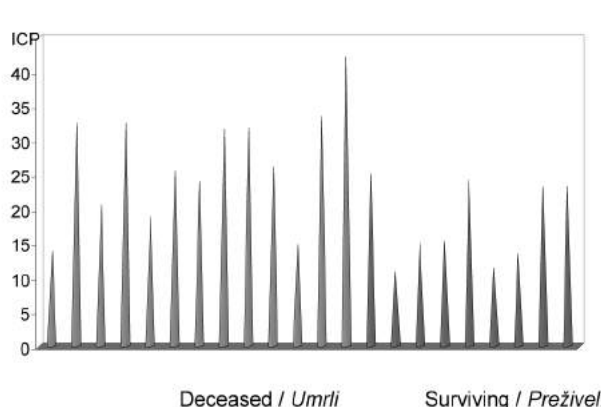
Tabela 2. Odnos broja umrlih i preživelih u ispitivanoj grupi prema prisustvu ICHTN

ICP monitored Pračeni	N	Died Umrlih	% Died % Umrlih	Survived Preživelih	% Survived % Preživelih
With ICHTN/Sa ICHTN	22	13	59,10	9	40,90
Without ICHTN/Bez ICHTN	10	2	20,00	8	80,00
Total/Ukupno	32	15	43,75	18	56,25

Fisher's test showed that the percentage of survival was statistically significantly lower in the group of patients having ICHTN (Fisher's test, $p=0.04$; $p<0.05$).

Survival of patients in relation to the values of ICHTN - mean ICP values

The average ICP was 26.74 ± 8.25 in the deceased patients who had had ICHTN, whereas it was 17.95 ± 5.89 in those who survived, this value being statistically significantly lower (**Graph 2**) (Student's t test: $t=2.91$; $p=0.008$; $p<0.01$).



Graph 2. Average values of ICP in both deceased and surviving ICHTN patients

Grafikon 2. Srednje vrednosti ICP kod bolesnika sa ICHTN, umrlih i preživelih

Discussion

Until this study, we could not find any randomized controlled study in literature trying to demonstrate the effectiveness of therapy of SBT directly and which would be guided by values of ICP obtained by monitoring. Even in the current studies [5] there is still uncertainty about the prognostic significance of ICP monitoring in patients with SBT and even clinicians treating SBT have divided opinions about its real importance [6]. By reviewing the literature, papers can be found that either confirm [7] or neglect [8,9] ICP monitoring as an expedient method in treating SBT. This dilemma, widely present in the world's professional and scientific circles, constrained us to try to help in shaping an answer to the question: "is there any effect of ICP monitoring and consequently ICP oriented therapy in SBT patient's outcome?"

It seems that the Brain Trauma Foundation recommendations for the routine monitoring of ICP after SBT are applied in a rather facultative manner in the neurosurgical intensive care units around the world. Approximately 25% [10] of these centers in economically developed societies do not use ICP monitoring, while in poorer countries this percentage is certainly higher. The starting attitude of the centers which practice ICP monitoring is that it may help early detection of mass lesions, restrict use of some interventions which may harm the patient (such as hyperventilation), influence the reduction of ICP by cerebrospinal fluid drainage (and thereby increase cerebral blood perfusion). Other centers are skeptical about the ultimate benefits of the patients [11], or point out a specific type of serious complication [12], the frequency of

others [13,14] or the cost of treatment, as reasons against the use.

Is it possible to treat hypertension without measuring blood pressure? A parallel to this question would be: is it possible to treat increased ICP without measuring it? Of course, noninvasive placement of the inflatable cuff around the upper arm is not equal to invasive intracranial placement of ICP catheter which is, as outlined above, coupled with a certain percentage of serious complications. However, if we know that the probability of occurrence of ICHTN in mild (GCS 15 to 13) and in moderate (GCS 12 to 9) brain trauma is respectively 3% and 10 to 20% [15], that being approximately the percentage of perioperative complications related to ICP monitoring, it is clear why ICP monitoring could be justified only in cases of severe brain trauma, where over 50% [16] of injured have elevated ICP.

Heterogeneity of craniocerebral injuries [17], of their pathophysiology and outcomes in different investigated groups of patients, is attempted to be compensated by homogenization of the groups according to Glasgow Coma Score (GCS), which correlates with the outcome very well [18,19]. In our study, two groups of patients were homogeneous by the initial and during hospitalization state of consciousness. The average initial GCS in the control group and ICP monitored patients was 6.3 and 6.2, respectively, which clearly indicates the depth of altered states of consciousness. Some authors [20] doubt the justification of routine use of this type of monitoring, especially when it comes to patients with an initial GCS 3, due to early and irreversible brain damage. The experience from our study confirms this.

A recent study [21] showed almost twice lower mortality in neurosurgery centers where ICP was usually monitored comparing to the intensive care unit where it was not. Also, Lane [22] found significantly better survival after insertion of ICP monitors in a large group of 541 patients with SBT. In his study, Saul [23] had monitored ICP in 127 patients with SBT and found mortality 46%, which is a very similar result to our own. Still, there are some studies that showed no difference in survival of SBT patients no matter whether ICP monitoring was undertaken or not [24,25]. In our study, almost 20% of ICP monitored patients survived more than non ICP

monitored (mortality ratio 66%:47%), yet no statistically significant difference was found ($p = 0.15$; $p > 0.05$). We believe that final evaluation of importance of the ICP-oriented therapy requires a much larger sample size, which, on the other hand, may be coupled with significant logistical and financial difficulties. A similar view can be found in Jospeh's paper [15], who has quoted a figure of 750 required patients according to the official estimates of the Brain Trauma Foundation from year 2000.

According to the reports from the Brain Trauma Foundation data bank based on 654 patients with SBT, 72% of them had ICP > 20 mm Hg for a significant period of time [26]. This is similar to the results from our study, where ICHTN was found in 69% of patients. In ICHTN patients, the average ICP in patients who died was 27 mmHg, while it was 18 mmHg in those patients who survived, that being a significantly lower value (t test: $t = 2.91$ and $p = 0.008$; $p < 0.01$). Thus, the average ICP in the ICHTN patients correlates with survival and its borderline values should be looked for in the range from 18 to 27 mmHg. In our opinion, it seems less reasonable that some authors [23] take the value of 25 mmHg as the limit in defining ICHTN, compared to the others [16,27] who take 20 mmHg. The reason for this is the necessity to introduce the adequate ICHTN treatment as soon as possible. The major significance of the mean values of ICP in survival of SBT patients was found in Nga study [28] as well in McGraw's [29].

It is possible not only to monitor and treat ICP peaks on the basis on ICP monitoring, but also to calculate the mean ICP. The predictive value of mean ICP is demonstrated by correlating the values of ICP in the deceased and surviving ICHTN patients.

Conclusion

The results of the our study suggest that intracranial pressure monitoring is a useful method in the treatment of patients with severe craniocerebral injuries, although a statistically significant by better survival of intracranial pressure monitored group has not been confirmed. The value of intracranial pressure, which requires appropriate treatment, begins with 18 mm Hg.

References

- Jennett B, Teasdale G, Galbraith S, Pickard J, Grant H, Braakman R, et al. Severe head injuries in three countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40:291-8.
- Kochanek PM, Clark RS, Ruppel RA, Adelson PD, Bell MJ, Whalen MJ, et al. Biochemical, cellular, and molecular mechanisms in the evolution of secondary damage after severe traumatic brain injury in infants and children: lessons learned from the bedside. *Pediatr Crit Care Med* 2000;1:4-19.
- Glenn TC, Kelly DF, Boscardin WJ, McArthur DL, Vespa P, Oertel M, et al. Energy dysfunction as a predictor of outcome after moderate or severe head injury: indices of oxygen, glucose, and lactate metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:1239-50.
- Bergsneider M, Hovda DA, Lee SM, Kelly DF, McArthur DL, Vespa PM, et al. Dissociation of cerebral glucose metabolism and level of consciousness during the period of metabolic depression following human traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2000;17:389-401.
- Cremer OL. Does ICP monitoring make a difference in neurocritical care? *Eur J Anaesthesiol* 2008;25:87-93.
- Sahjapaul R, Girotti M. Intracranial pressure monitoring in severe traumatic brain injury: results of a Canadian survey. *Can J Neurol Sci.* 2000;27(2):143-7.
- Lane PL, Skoretz TG, Doig G, Girotti MJ. Intracranial pressure monitoring and outcomes after traumatic brain injury. *Can J Surg.* 2000;43(6):442-8.
- Salim A, Hannon M, Brown C, Hadjizacharia P, Backhus L, Teixeira PG, et al. Intracranial pressure monitoring in severe isolated pediatric blunt head trauma. *Am Surg.* 2008;74(11):1088-93.
- Cremer OL, van Dijk GW, van Wensen E, Brekelmans GJ, Moons KG, Leenen LP, et al. Effect of intracranial pressure mo-

monitoring and targeted intensive care on functional outcome after severe head injury. *Crit Care Med* 2005;33:2207-13.

10. Wilkins IA, Menon DK, Matta BF. Management of comatose head-injured patients: are we getting any better? *Anaesthesia* 2001;56:350-2.

11. Shigemori M, Tokutomi T. Result of nationwide survey of the management of severe head injury in Japan. *Neurol Res* 2002;24:41-4.

12. Cremer OL, Moons KG, Bouman EA, Kruijswijk JE, de Smet AM, Kalkman CJ. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet* 2001;357:117-8.

13. Martinez-Manas RM, Santamarta D, de Campos JM, Ferrer E. Camino intracranial pressure monitor: prospective study of accuracy and complications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:82-6.

14. Blaha M, Lazar D. Traumatic brain injury and haemorrhagic complications after intracranial pressure monitoring. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:147.

15. Joseph M. Intracranial pressure monitoring: vital information ignored. *Indian J Crit Care Med* 2005;9:35-41.

16. Marshall LF, Smith RW, Shapiro HM. The outcome with aggressive treatment in severe head injuries. Part I: the significance of intracranial pressure monitoring. *J Neurosurg* 1979;50:20-5.

17. Vuleković P, Simić M, Mišić-Pavkov G, Cigić T, Kojadinović Ž, Dilvesi Đ. Kraniocerebralne povrede: problemi u veštačenju. *Med Pregl* 2008;61(9-10):471-7.

18. Balestreri M, Czosnyka M, Chatfield D, Steiner L, Schmidt E, Smielewski P, et al. Predictive value of Glasgow Coma Scale after brain trauma: change in trend over the past ten years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(1):161-2.

19. Lieberman JD, Pasquale MD, Garcia R, Cipolle MD, Mark LP, Wasser TE. Use of admission Glasgow Coma Score, pupil size, and pupil reactivity to determine outcome for trauma patients. *J Trauma* 2003;55(3):437-42.

20. Akopian G, Gaspard DJ, Alexander M. Outcomes of blunt head trauma without intracranial pressure monitoring authors. *Am Surgeon* 2007;5:447-50.

21. Patel HC, Bouamra O, King A. Mortality after head trauma: effect of neurosurgical care. *Acta Neurochir* 2003;145:1135-48.

22. Lane PL, Skoretz TG, Doig G, Girotti MJ. Intracranial pressure monitoring and outcomes after traumatic brain injury. *Can J Surg*. 2000;43(6):442-8.

23. Saul TG, Ducker TB. Effect of intracranial pressure monitoring and aggressive treatment on mortality in severe head injury. *J Neurosurg*. 1982;56(4):498-503.

24. Stuart GG, Merry GS, Smith JA, Yelland JD. Severe head injury managed without intracranial pressure monitoring. *J Neurosurg*. 1983;59:601-5.

25. Salim A, Hannon M, Brown C, Hadjizacharia P, Backhus L, Teixeira PG, et al. Intracranial pressure monitoring in severe isolated pediatric blunt head trauma. *Am Surg* 2008;74(11):1088-93.

26. The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The joint section on neurotrauma and critical care: recommendations for intracranial pressure monitoring technology. *J Neurotrauma* 2000;17:497-506.

27. Miller JD, Butterworth JF, Gudeman SK, Faulkner JE, Choi SC, Selhorst JB, et al. Further experience in the management of severe head injury. *J Neurosurg* 1981;54:289-99.

28. Ng I, Lew TW, Yeo TT, Seow WT, Tan KK, Ong PL, et al. Outcome of patients with traumatic brain injury managed on a standardised head injury protocol. *Ann Acad Med Singapore* 1998;27(3):332-9.

29. McGraw CP, Howard G, O'Connor C. Outcome associated with management based on ICP monitoring. In: Ishii S, Nagai H, Brock M, eds. *Intracranial pressure*. Berlin: Springer-Verlag; 1983. p. 558-61.

Sažetak

Uvod

Bez prospektivnih randomizovanih studija ne postoji jasan stav prema značaju monitoringa intrakranijalnog pritiska kod bolesnika s teškim kraniocerebralnim povredama. Cilj rada bio je da se ispita prognostički značaj monitoringa intrakranijalnog pritiska i posledično orijentisane terapije kod bolesnika s teškim povredama mozga.

Materijal i metode

Ispitivanu grupu činila su 32 bolesnika kod kojih je meren intrakranijalni pritisak, a kontrolnu grupu 29 bolesnika kojima nije meren. Studija je bila prospektivna i randomizovana.

Ključne reči: Intrakranijalni pritisak + fiziologija; Povišeni intrakranijalni pritisak; Kraniocerebralna trauma; Povrede mozga; Prognostika; Monitorinig

Rad je primljen 22. XII 2010.

Prihvaćen za štampu 11. I 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:9-10:461-465.

Rezultati

Preživljavanje u ispitivanoj grupi bolesnika iznosilo je 53%, a u kontrolnoj 34%. Nema bitne razlike u preživljavanju ($\chi^2=2,11$; $p=0,15$; $p>0,05$). Prosečni intrakranijalni pritisak kod umrlih bolesnika s intrakranijalnom hipertenzijom iznosio je 27 mmHg, dok je kod preživelih iznosio 18 mmHg ($p=0,008$; $p<0,01$).

Zaključak

Rezultat naše studije sugeriše da monitoring intrakranijalnog pritiska i posledično orijentisana terapija mogu biti korisni. Ipak, potrebne su studije na znatno većem broju bolesnika. Predlažemo terapiju snižavanja intrakranijalnog pritiska ukoliko dvosatni monitoring prikaže vrednosti preko 18 mmHg.

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
 Klinika za psihijatriju^{1,2}
 Medicinski fakultet u Novi Sad
 Katedra za psihijatriju i medicinsku psihologiju^{1,2}

Originalni naučni rad
Original study
 UDK 616.895.1-037
 DOI: 10.2298/MPNS1110466K

UTICAJ TRAJANJA PRVE EPIZODE BIPOLARNOG POREMEĆAJA NA DALJI TOK BOLESTI

INFLUENCE OF THE FIRST EPISODE DURATION ON FURTHER COURSE OF BIPOLAR DISORDER

Vladimir KNEŽEVIĆ¹ i Aleksandra NEDIĆ²

Sažetak – Bipolarni afektivni poremećaj se zbog svoje visoke prevalencije i incidencije, kao i zbog specifičnog toka neprestano izučava. Naše istraživanje je sprovedeno kao retrospektivno-prospektivna, naturalistička studija, u koju je bilo uključeno 65 bolnički lečenih bolesnika. Praćeni su broj i dužina epizoda bipolarnog poremećaja u petogodišnjem periodu nakon inicijalne epizode. Cilj istraživanja je bio da se utvrdi uticaj dužine trajanja prve epizode bipolarnog poremećaja na dalji tok, te i na prognozu ovog poremećaja. Na osnovu statističke obrade podataka (Studentov t-test) dobijeni su rezultati koji pokazuju da su bolesnici s dužom inicijalnom epizodom imali statistički znatno veći broj narednih epizoda i statistički znatno duže trajanje narednih epizoda u posmatranom periodu, to jest nepovoljniji tok poremećaja. Ovo istraživanje je skroman doprinos trendu izučavanja bipolarnog poremećaja. Bolje poznavanje toka omogućava i bolje lečenje, prognozu i ishod ovog poremećaja.

Ključne reči: Bipolarni poremećaj; Studije praćenja; Prognoza; Hronična bolest; Procena ishoda (Zdravstvo)

Uvod

Još 1854. godine definisano je cirkularno ludilo (*la folie circulaire*) i ludilo u dva oblika (*la folie a double forme*) kao bolest u kojoj se manija i melanholija smenjuju. Emil Krepelin je početkom 20. veka izdvojio manično-depresivnu bolest iz kruga psihoza na osnovu epizodičnog javljanja manično-depresivne bolesti, bolje prognoze i češće pojave ove bolesti u pojedinim porodicama [1].

Procenjuje se da pojedine poremećaje raspoloženja ima svaka četvrta osoba u psihijatrijskim institucijama, dve trećine u psihijatrijskim ambulancama i svaki deseti pacijent u nepsihijatrijskim zdravstvenim ustanovama.

Životna prevalencija za bipolarni afektivni poremećaj se, prema podacima Svetske zdravstvene organizacije, kreće između 1% i 2,5% [1]. Godišnja incidencija bipolarnog poremećaja je 0,02%, a životna incidencija 1,2% [2]. U novije vreme postoji znatan porast broja dijagnostikovanih bipolarnih poremećaja, što se može opravdati većom učestalošću ili boljom dijagnostikom ovog poremećaja.

Značaj poremećaja raspoloženja ogleda se u visokoj stopi morbiditeta i mortaliteta, komorbiditetu s mentalnim i telesnim bolestima i onesposobljenosti osoba koje od njih boluju, kao i u socijalnim i ekonomskim posledicama po samog pacijenta, njegovu porodicu i celo društvo. Bipolarni poremećaj se nalazi u prvih dvadeset uzroka invalidnosti u svetu, a radna neefikasnost i nezaposlenost važni su faktori u osiromašenju kvaliteta života psihijatrijskih bolesnika [3]. Između 10 i 15% pacijenata koji boluju od poremećaja raspoloženja izvrši suicid, a oko deset puta više pokuša suicid.

Veoma je česta pojava da se bipolarni poremećaj dijagnostikuje s više godina zakašnjenja jer se dijagnoza postavlja na osnovu longitudinalnog praćenja simptomatike, a ovaj poremećaj je često neprepoznat

ili pogrešno dijagnostikovano. Tok poremećaja raspoloženja je, po pravilu, epizodičan, što znači da se nakon jedne depresivne ili manične epizode uspostavlja period remisije, nakon čega slede naredne epizode. Prosečan pacijent s bipolarnim afektivnim poremećajem počinje da razvija simptomatiku u adolescenciji i ima deset ili više akutnih epizoda pre 35. godine.

Literatura koja opisuje tok i ishod bipolarnog poremećaja je konzistentna, pa se neka predviđanja mogu uzeti sa sigurnošću. Studije praćenja su, po pravilu, naturalističke, to jest istraživač ne kontroliše lečenje pacijenta, već im dozvoljava da sami traže pomoć ili da to ne učine. Generalizacija je uvek problematična jer bolesnici iz različitih uzoraka mogu imati različite modalitete tretmana. Međutim, ovakvim studijama ne postoji alternativa.

Materijal i metode

Naše istraživanje je sprovedeno kao retrospektivno-prospektivna, naturalistička studija koja je obavljena na Klinici za psihijatriju Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu. Na Klinici je u periodu od 1.1.2006. do 31.12.2009. godine ostvareno 479 hospitalizacija pacijenata s dijagnozom bipolarnog afektivnog poremećaja.

Kriterijumi za uključivanje bolesnika u ovo istraživanje jesu:

- da je bolesnik lečen na Klinici za psihijatriju Kliničkog centra Vojvodine u periodu od 1.1.2006. do 31.12.2009. godine
- da je dijagnoza na otpusnoj listi bila bipolarni afektivni poremećaj (F 31.0 – F 31.9, prema desetoj reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10) [4])
- da u istoriji bolesti bolesnika koji su uključeni u ovo istraživanje postoji dve ili više hospitalizacija

– da je od bolesnikove prve hospitalizacije prošlo najmanje pet godina, bez obzira na to koje godine je hospitalizovan.

Kriterijumi isključivanja za bolesnike s dijagnozom bipolarnog afektivnog poremećaja lečenih na Klinici za psihijatriju su:

- da u istoriji bolesti ne postoje najmanje dve hospitalizacije na Klinici za psihijatriju;
- da od prve hospitalizacije nije prošlo više od pet godina.

Zbog višestrukih hospitalizacija istih bolesnika u toku ovog perioda, administrativnih nedostataka arhive Klinike za psihijatriju, kao i zbog neispunjavanja kriterijuma za ulazak u ovo istraživanje ukupni uzorak se sveo na 65 bolesnika.

Bipolarni afektivni poremećaj je psihijatrijski poremećaj s veoma floridnom kliničkom simptomatikom. Shodno ovome, bolesnici u vreme pojave klinički ispoljenih epizoda ovog poremećaja u većini slučajeva bivaju hospitalizovani (naročito u maničnoj epizodi). U ovom istraživanju, po analogiji s istraživanjima iz literature [5,6], razmatrana su bolnička lečenja bolesnika umesto epizoda bipolarnog poremećaja. Ovakva metodologija praćenja toka bipolarnog poremećaja koristi se zbog nedostatka preciznog uvida (medicinske dokumentacije ili podataka od informanata) o eventualnim, ambulantno lečenim ili nelečenim, prethodnim epizodama.

Ukupno 3 bolesnika (4,6% uzorka) imala su inicijalnu epizodu mešovito tipa. Ovako mali podskup nije mogao biti statistički relevantno poreden s ostalim podskupovima posmatranog skupa, te je ovo razlog zbog kojeg je u nekim segmentima istraživanja ova grupa statistički zanemarena.

U ovom istraživanju se pod terminom remisija podrazumeva period između prve i druge hospitalizacije.

Pored deskriptivnih parametara, srednje vrednosti i standardne devijacije, korišćen je i Studentov t-test, koji proverava da li postoji razlika između aritmetičnih sredina dve grupe, to jest da li se dve grupe razlikuju po nekoj kontinualnoj numeričkoj varijabli. Predušlovi za izračunavanje t-testa jesu nominalna distribucija i jednakost varijansi dve grupe [7].

Vremensko trajanje prve epizode od dva meseca uzeto je kao granica između epizoda kraćeg trajanja i epizoda dužeg trajanja zbog toga što je prosečna dužina trajanja prve epizode u našem uzorku bliska ovoj vrednosti.

Rezultati

Tabela 1 prikazuje prosečan broj epizoda bipolarnog poremećaja koje su se javile nakon prve epizode (u posmatranom petogodišnjem periodu) u odnosu na trajanje prve epizode. Dobijeni rezultat ($t=1,92$; $p<0,05$) ukazuje na to da postoji statistički značajna razlika u broju narednih epizoda između bolesnika kod kojih je prva epizoda trajala manje od dva meseca i bolesnika kod kojih je prva epizoda trajala više od dva meseca. Ispitanici koji su imali dužu inicijalnu epizodu imali su statistički znatno više epizoda u daljem toku bolesti.

Tabela 1. Broj narednih epizoda u odnosu na trajanje prve epizode
Table 1. Number of next episodes in relation to the duration of the first episode

Trajanje prve epizode (dana) <i>Duration of the first episode (days)</i>	0–61	62–209	Vrednost t-testa <i>t-test value</i>
Broj ispitanika/ <i>Number of subjects</i>	49	16	
Broj narednih epizoda <i>Number of next episodes</i>	75	32	$t=1,92$ $p<0,05$
Prosečan broj narednih epizoda <i>Average number of next episodes</i>	1,54 ($\pm 1,29$)	2 ($\pm 1,09$)	$df=120$

Tabela 2 prikazuje dužinu trajanja epizoda bipolarnog poremećaja koje su se javile nakon prve epizode (u posmatranom periodu) u odnosu na dužinu trajanja prve epizode. Razlika u prosečnom trajanju narednih epizoda bipolarnog poremećaja između bolesnika čija je prva epizoda trajala manje od dva meseca i bolesnika čija je prva epizoda trajala više od dva meseca jeste statistički značajna ($t=1,69$; $p<0,05$). Ispitanici koji su imali vremenski duže inicijalne hospitalizacije u daljem toku poremećaja imali su statistički znatno vremenski duže naredne hospitalizacije.

Tabela 2. Trajanje narednih epizoda u odnosu na trajanje prve epizode
Table 2. Duration of next episodes in relation to the duration of the first episode

Trajanje prve epizode (dana) <i>Duration of the first episode (days)</i>	0–61	62–209	Vrednost t-testa <i>t-test value</i>
Broj ispitanika/ <i>Number of subjects</i>	49	16	
Broj narednih epizoda <i>Number of next episodes</i>	75	32	$t=1,69$ $p<0,05$
Trajanje narednih epizoda (dana) <i>Duration of next episodes (days)</i>	42,3 ($\pm 15,83$)	55,42 ($\pm 34,11$)	$df=120$

U **Tabeli 3** razmatrana je dužina remisije nakon inicijalne epizode bipolarnog poremećaja u odnosu na dužinu trajanja inicijalne epizode. Ispitanici čija je inicijalna hospitalizacija trajala kraće od dva meseca imali su dužu remisiju od ispitanika čija je inicijalna hospitalizacija bila duža od dva meseca, ali ova razlika nije statistički značajna ($t=0,76$; ns).

Tabela 3. Dužina remisije nakon prve epizode u odnosu na dužinu prve epizode
Table 3. Duration of remission after the first episode in relation to the duration of the first episode

Trajanje prve epizode (dana) <i>Duration of initial episode (days)</i>	0–61	62–209	Vrednost t-testa <i>t-test value</i>
Broj ispitanika/ <i>Number of subjects</i>	49	16	$t=0,76$
Dužina remisije (meseci) <i>Duration of remission (months)</i>	25,5 ($\pm 20,03$)	19,75 ($\pm 19,26$)	$df=60$ ns

Diskusija

Rezultati ovog istraživanja ukazuju na to da su statistički znatno više epizoda u posmatranom periodu (u proseku 2 prema 1,54; $p<0,05$) imali oni pacijenti čija je inicijalna hospitalizacija/epizoda trajala duže od dva meseca. Ovaj nalaz ukazuje na potencijalni razvoj hroničnog toka za ove pacijente. Takođe, trebalo bi ukazati na to da je kod oko $\frac{3}{4}$ ispitanika (49)

inicijalna epizoda trajala oko dva meseca, što je u skladu s opšte prihvaćenim standardima (od dva do pet meseci) opisanim u psihijatrijskoj literaturi [8].

Jedna četvrtina ispitanika s dužom inicijalnom epizodom imala je i naredne epizode statistički znatno duže od onih ispitanika čija je inicijalna epizoda trajala do dva meseca (u proseku 55,42 prema 42,3; $p < 0,05$). Već smo ukazali na mogućnost razvijanja hroničnog poremećaja kod ove grupe pacijenata ili dugotrajnog zaostajanja rezidualne simptomatike.

Nije bilo statistički značajne razlike u dužini remisije nakon prve epizode u odnosu na trajanje inicijalne epizode (u danima). Remisija je u posmatranom periodu u proseku iznosila oko dve godine. Ovo je i trajanje remisije koje se u literaturi uzima kao „mera“ za bipolarnu poremećaje [9,10]. Kraća remisija, ali ne i statistički značajna, bila je za grupu pacijenata koji su imali inicijalnu epizodu dužu od dva meseca. Kod ovih osoba dužina remisije u posmatranom periodu u proseku je iznosila oko 19 meseci. O ovoj grupi pacijenata već je bilo reči kao o osobama s potencijalno hroničnim tokom bipolarnog poremećaja ili onima kod kojih zaostaje rezidualna simptomatika, to jest koji ne dostižu punu remisiju, ali to nije bio fokus istraživanja koje se prikazuje.

Konačno, neophodno je pomenuti brojna ograničenja ovog istraživanja:

- Izuzev podataka o vrstama, dužini i broju epizoda bipolarnog poremećaja, ova studija nije razmatrala uticaje drugih varijabli kao što su: klinička slika, hereditarno opterećenje, lečenje, sociodemografske i biografske varijable na tok bipolarnog poremećaja, čime se ovo ispitivanje bavilo.

- Naturalističke studije kojima pripada i naša obično biraju ispitanike po specifičnim kriterijumima (bolesnike u prvoj epizodi, psihotične bolesnike, hospitalizovane), tako da se podaci ne mogu generalizovati [10].

- Većina ovakvih studija je u uzorku imala manje od 100 bolesnika i medikamentozni tretman nije uziman u obzir [10].

- Metodologija naučnog istraživanja zahteva od autora da u istraživanju navedu detaljne podatke o te-

rapiji pacijenata uključenih u istraživanje. Nažalost, „naturalističke“ studije o toku bipolarnog poremećaja ne pridaju značaj terapiji koju koriste bolesnici uključeni u istraživanja. Potpuno je jasno da se i lečenje (korišćenje medikamenata) mora uzeti u obzir da bismo shvatili šta posmatramo: koliko je to što posmatramo prirodan tok bolesti, a koliko je efekat lečenja uticao na tok bolesti [11].

- Podaci se odnose na prvu hospitalizaciju i ponovne admisije, a ne na prvu epizodu i naredne epizode. Premisa da se hospitalizacije uzimaju kao epizode bipolarnog poremećaja ustanovljena je u dosadašnjim istraživanjima na ovom polju [5,6].

- U studiju su uvršteni samo bolesnici koji su lečeni na Klinici za psihijatriju. Zbog toga ovaj uzorak ne reprezentuje opštu populaciju pacijenata obolelih od bipolarnog poremećaja koji eventualno nemaju do te mere izraženu simptomatologiju da bi bili hospitalizovani i na kojima su eventualno primenjivane drugačije terapijske procedure. Po ovom osnovu, naša studija se ne razlikuje od mnoštva studija koje su rađene širom sveta i koje su uzorak regrutovale u univerzitetским klinikama [12–14].

- Otpusne dijagnoze potekle su od različitih lekara i nisu standardizovane za potrebe istraživanja. Validnost dijagnoza nije ispitivana, tako da su kliničari eventualno imali heterogen pristup postavljanju dijagnoza, što je slučaj i u drugim studijama slične tematike [13].

- Prilikom statističke obrade podataka korišćena je vrednost $p < 0,05$ zato što, uzimajući u obzir klinički značaj ponovne pojave epizoda BAP i značaj dugoročnih prediktora toka bipolarnog poremećaja, čak i skromnije povezanosti dobijene u ovakvim istraživanjima mogu biti od potencijalne kliničke signifikantnosti [10].

Zaključak

Rezultati istraživanja ukazuju na dužinu inicijalne epizode kao bitan prognostički faktor za bipolarnu poremećaj. Ovo je skroman doprinos trendu izučavanja bipolarnog poremećaja, a bolje poznavanje toka omogućuje i bolje lečenje, prognozu i ishod ovog poremećaja.

Literatura

1. Nedić A, Živanović O. Psihijatrija. 1. izd. Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad; 2009.
2. Knežević A. Psihijatrija. 1. izd. Novi Sad: Medicinski fakultet u Novom Sadu; 1996.
3. Skakić O, Trajanović Lj. Procena radne sposobnosti mentalno obolelih u uslovima društveno-ekonomske krize. Med Pregl 2011;64(1-2):41-5.
4. Svetska zdravstvena organizacija. Međunarodna klasifikacija bolesti: deseta revizija. Beograd: Savremena administracija; 1996.
5. Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM, West SA, Kenji WS, Hawkins JM, et al. 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. Am J Psychiatry 1998;155:646-52.
6. Kessing LV, Andersen PK. The effect of episodes on recurrence in affective disorder: a case register study. J Affect Disord 1999;53:225-31.
7. Lozanov-Crvenković Z. Statistika u farmaciji. 1. izd. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet; 2007.
8. Boland RJ, Keller MB. Clinical course in bipolar disorder. In: Kasper S, Hirschfeld R, eds. Handbook of bipolar disorder, diagnosis and therapeutic approaches. London: Taylor and Francis group; 2005. p. 95-107.
9. Bromet EJ, Finch SJ, Carlson GA, Fochtmann L, Mojtabai R, Craig TJ, et al. Time to remission and relapse after the first hospital admission in severe bipolar disorder. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2005;40:106-13.
10. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). Am J Psychiatry 2006;163:217-24.

11. Goodwin FK, Ghaemi SN. The course of bipolar disorder and the nature of agitated depression. *Am J Psychiatry* 2003;160:2077-9.

12. Dittmann S, Biedermann NC, Grunze H, Hummel B, Scharrer LO, Kleindienst N, et al. The Stanley foundation bipolar network: results of the naturalistic follow-up study after 2.5 years of follow-up in the German centres. *Neuropsychobiology* 2004;185:372-7.

13. Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK. Course of illness in depressive and bipolar disorders. *Br J Psychiatry* 2004;185:372-7.

14. Coryell W, Winokur G. Course and outcome. In: Paykel ES, editor. *Handbook of affective disorders*. New York: Guilford Press; 1992. p. 89-108.

Summary

Introduction

Bipolar disorder has been continuously studied due to its high prevalence and incidence. The aim of this study was to explore the influence of duration of the first episode of bipolar disorder on the further course of this disorder.

Material and Methods

The research was conducted as a retrospective-prospective, naturalistic study, which included 65 bipolar patients admitted to the hospital. We used Student's t-test in addition to descriptive parameters, mean, median and standard deviation. We followed the 5-year course of the disorder after the first episode.

Results

Having examined the medical records of the first episode and five-year follow-up of the course of the disease we found a statistically significant difference (2 vs 1.54; $df=120$; $p<0.05$) in the number of episodes following the first episode between the pa-

tients whose first episode was longer than 2 months and the patients whose first episode was shorter than 2 months. In addition, we found a statistically significant difference (55.42 vs 42.3; $df=120$; $p<0.05$) in duration of episodes that followed the first episode between the patients whose first episode was longer than 2 months and the patients whose first episode was shorter than 2 months.

Discussion

Since these results are in accordance with the literature, we ought to point out the possibility of developing chronic syndromes in patients with longer first episodes.

Conclusion

This study is a modest contribution to the trend of studying bipolar disorder. Better knowledge of the course would enable better treatment, prognosis and outcome of this disorder.

Key words: *Bipolar Disorder; Follow-Up Studies; Prognosis; Chronic Disease; Outcome Assessment (Health Care)*

Rad je primljen 6. IV 2011.

Prihvaćen za štampu 20. VI 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:9-10:466-469.

PRETHODNA SAOPŠTENJA *PRELIMINARY REPORTS*

Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad
Thrombosis and Haemostasis Unit, Institute of Laboratory Diagnostics¹
High Risk Pregnancy Unit, Clinic of Gynecology and Obstetrics²
Outpatient Clinic Minerva, Novi Sad³

Prethodno saopštenje
Preliminary report
UDK 618.3:615.273
DOI: 10.2298/MPNS1110471M

THROMBOPROPHYLAXIS IMPLEMENTATION DURING PREGNANCY IN WOMEN WITH RECURRENT FOETAL LOSSES AND THROMBOPHILIA

*UTICAJ PRIMENE HEPRINA MALE MOLEKULSKE MASE NA ISHOD TRUDNOĆE KOD ŽENA S
TROMBOFILIJOM I PONAVLJANIM SPONTANIM POBAČAJIMA – PRVA ISKUSTVA*

**Gorana MITIĆ¹, Aleksandra NOVAKOV MIKIĆ², Ljubica POVAŽAN¹, Anita MITRESKI³,
Vesna KOPITOVIĆ² and Tihomir VEJNOVIĆ²**

Summary - Recurrent foetal loss is a significant clinical problem, occurring in 1-5% of reproductive females. Inherited or acquired thrombophilia has been diagnosed in 50-65% of women with history of unexplained foetal loss. The low molecular weight heparin was applied in 24 women with inherited thrombophilia and previous recurrent foetal loss and in 6 women with primary antiphospholipid syndrome throughout their following pregnancies. The dose of low molecular weight heparin for the majority of women was 35-75 u/kg. Women with primary antiphospholipid syndrome received both low molecular weight heparin and aspirin 50-100 mg daily. Implementation of thromboprophylaxis resulted in successful pregnancy outcome in 29 out of 38 pregnancies, which represents a significant improvement of pregnancy outcome in comparison to previous 81 pregnancy losses. The number of treated pregnancies in our study is small, but the rate of successful pregnancy outcomes is high (76%), indicating that low molecular weight heparin may be a promising approach to women with thrombophilia and recurrent foetal loss.

Key words: Heparin, Low-Molecular-Weight; Thrombophilia; Abortion, Habitual; Female; Antiphospholipid Syndrome; Pregnancy Outcome

Introduction

Recurrent foetal loss (RFL) is a significant clinical problem, occurring in 1-5% of reproductive females [1]. The association between acquired thrombophilia caused by the presence of antiphospholipid antibodies or myeloproliferative disorders and recurrent foetal loss is well established [2,3]. During the past decade, the link between inherited thrombophilia and RFL was also made [4-9]. Inherited or acquired thrombophilia has been diagnosed in 50-65% of women with history of unexplained foetal loss [5-7]. An association between the presence of thrombophilia and recurrent foetal losses occurring after 12th gestational week has been established in our population [10].

Thrombophilia testing has been part of the diagnostic procedure in women with recurrent foetal losses at the Thrombosis and Haemostasis Unit, Institute of Laboratory Diagnostics, Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad since the year 2002. In women with thrombophilia, in whom genetic abnormalities, anatomic malformations, hormonal, auto-immune and infective disorders were excluded, thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (LMWH) is introduced from the beginning of the future pregnancy in order to prevent microthrombosis inside placental vessels and to improve the pregnancy outcome.

Materials and methods

This paper presents the preliminary results of the prospective study of low molecular weight heparin implementation in 24 women with inherited thrombophilia and repeated foetal losses and 6 women with primary antiphospholipid syndrome throughout their following pregnancies.

Thrombophilia testing was performed at the Thrombosis and Haemostasis Unit, Institute of Laboratory Diagnostics, Clinical Centre of Vojvodina, while RFL diagnosis, as well as the exclusion of other possible causes of poor pregnancy outcome, were made at High Risk Pregnancy Unit, Clinic of Gynaecology and Obstetrics, Clinical Centre of Vojvodina and Outpatient Clinic Minerva, Novi Sad.

The authors opted for the prophylactic dosage regimen according to the estimated risk, depending on the type of thrombophilia, outcome of previous pregnancy and previous thrombotic episodes. Heparin was introduced as soon as the pregnancy had been confirmed by an ultrasound examination, between the 5th and 9th gestational weeks and continued throughout the entire pregnancy and 4-6 weeks postpartum.

The starting dose of LMWH in majority of cases was 30-75 U/kg/24h, with only two women receiving a therapeutic (100 U/kg/12h) and sub-therapeutic dose (150 U/kg/24h). All women with primary an-

Abbreviations

RFL	– recurrent fetal loss
LMWH	– low molecular weight heparin/heparin male molekulske mase

tiphospholipid syndrome received both LMWH and aspirin 100 mg daily. During the treatment, laboratory controls of heparinemia, D dimer level, platelet count, activated partial thromboplastin time (aPTT) and prthrombin time (PT) were performed at 2-4 week intervals using Instrumentation Laboratory (IL, Milan, Italy) reagents and ACL 9000 coagulometer manufactured by IL.

The study was approved by the Medical Faculty Ethical Committee and the signed informed consent was obtained from all participants.

Statistical analysis

The number of successful pregnancy outcomes during the implementation thromboprophylaxis was compared with previous pregnancy outcomes using χ^2 test, p value < 0.05 was considered to be statistically significant.

Results

Out of 30 women in whom thromboprophylaxis was implemented during pregnancy, 24 had inherited thrombophilia: 12 were with heterozygous FV Leiden mutation, 6 with heterozygous FII G20210A mutation, 6 with natural inhibitor deficiency and 6 women with primary antiphospholipid syndrome. Of 6 women with natural inhibitor deficiency, 3 had antithrombin deficiency and 3 had protein S deficiency. FV Leiden mutation, being the most frequently present inherited thrombophilia in the study group, was found in 50% of cases. The mean age at the beginning of the index pregnancy was 31.6 in the group of patients with inherited thrombophilia and 33.3 in the patients with primary antiphospholipid syndrome. Low molecular weight heparin was used in low prophylactic doses, except in cases with high risk for RFL or in women with previous venous thromboses or natural inhibitor deficiency.

Therapeutic LMWH dose was used in a woman with antithrombin deficiency with two previous unsuccessful pregnancies, first with intrauterine foetal death and second with bilateral iliac vein thrombosis and subsequent vena cava thrombosis. During the third pregnancy, despite the use of therapeutic dose of LMWH, the spontaneous abortion occurred in the 8th gestational week. Sub-therapeutic dose was used in a woman with FII G20210A mutation and previous ten pregnancy losses, although prophylactic LMWH had been implemented during the tenth pregnancy. During her eleventh pregnancy, sub-therapeutic dose of LMWH was successfully used.

The number of previous unsuccessful pregnancies in the group of women with inherited thrombophilia and antiphospholipid syndrome as well as the number of successful pregnancies upon the use

Table 1. Comparison of pregnancy outcome before and after low molecular heparin implementation

Tabela 1. Poređenje prethodnih neuspešnih trudnoća s ishodom trudnoća tokom primene heparina u celoj grupi

Type of thrombophilia <i>Vrsta trombofilije</i>	Previous unsuccessful pregnancies <i>Prethodne neuspešne trudnoće</i>	Successful heparin use <i>Uspešna primena heparina</i>	Unsuccessful heparin use <i>Neuspešna primena heparina</i>	p
Inherited thrombophilia/ <i>Nasledna trombofilija</i>	64	24	7	<0.001
Antiphospholipid Syndrome/ <i>Antifosfolipidni sindrom</i>	17	5	2	<0.05
Total/ <i>Ukupno</i>	81	29	9	<0.001

of low molecular weight heparin is shown in **Table 1**. The number of previous pregnancy losses was 81, 64 in the group with inherited thrombophilia and 17 in the group with antiphospholipid syndrome. Successful pregnancy outcome occurred in 29 out of 38 following pregnancies, the difference being statistically significant.

The significant difference in the pregnancy outcome improvement between the group with FV Leiden and FII G20210A mutations and the group with natural inhibitor deficiency was observed. Administration of LMWH improved the pregnancy outcome in the women with FV and FII mutations, but not in the women with natural inhibitor deficiencies.

During the follow up, antiXa levels in the group receiving prophylactic dose were between 0.11 and 0.45 U/ml and in two women receiving therapeutic/sub-therapeutic doses between 0.30 and 0.64 U/ml. Since the level of antiXa activity reflects only the heparin concentrations, we monitored the D dimer levels, assuming that a sufficient amount of heparin would prevent excessive thrombin formation, thus keeping the D dimer levels below the normal values for each trimester [11]. The starting dose of LMWH was adjusted during the course of pregnancy, according to heparinemia levels and D dimer concentrations.

Regarding heparin-related complications, four women had minimal bleeding, two of them had vaginal bleeding, one had haemorrhoidal bleeding and one woman with primary antiphospholipid syndrome (PAPS) experienced mild skin bruising in the 4th month of gestation, which was resolved by cessation of aspirin. No cases of clinically relevant bleeding or heparin-induced thrombocytopenia occurred. One case of skin allergic reactions, manifesting as urticarial rash, occurred, and it disappeared after switching to another LMWH.

Discussion

The successful pregnancy outcome depends on adequate placental vascularisation. Impairment of the placental vascularisation is involved in the pathophysiology of various pregnancy complications, such as recurrent foetal losses, intrauterine growth restriction, intrauterine foetal death, placental abruption and pre-

Table 2. Comparison of pregnancy outcome before and after low molecular weight heparin implementation in different types of thrombophilia
Tabela 2. Poređenje prethodnih neuspešnih trudnoća s ishodom trudnoća tokom primene heparina u pojedinim naslednim trombofilijama

Type of thrombophilia <i>Vrsta trombofilije</i>	Previous unsuccessful pregnancies <i>Prethodne neuspešne trudnoće</i>	Successful heparin use <i>Uspešna primena heparina</i>	Unsuccessful heparin use <i>Neuspešna primena heparina</i>	P
FV Leiden	30	14	1	<0,001
FII G20210A	21	6	2	<0,05
Natural inhibitor deficiency <i>Deficit prirodnih inhibitora</i>	13	4	4	0,084

eclampsia [11]. Pregnancy loss is an important medical issue affecting women of child bearing age, with 9-13% women experiencing one, 5% two and 1-2% three or more pregnancy losses [12]. Although several etiological factors, such as genetic abnormalities, anatomic malformations, endocrine and autoimmune disorders are associated with recurrent pregnancy losses, the cause is unknown in 50% of cases. The association between recurrent foetal losses and some acquired thrombophilias, particularly antiphospholipid syndrome and essential thrombocytemia is well established [2,3,13]. Antithrombotic treatment during pregnancy in women with these conditions can improve pregnancy outcome. In the first retrospective study of women from thrombophilic families, an increased risk of stillbirth was found in women with severe thrombophilias, such as antithrombin deficiency and combined thrombophilia [14]. Placental vessel thrombosis, causing placental infarctions and consequent placental insufficiency is thought to be the cause of recurrent foetal losses in women with thrombophilia. An investigation of the association of thrombophilia and recurrent foetal losses may result in thromboprophylaxis implementation, which leads to an increase of the live birth rate. The association between the presence of inherited thrombophilia and RFL has been shown in numerous studies, but there are experts who disagree on this subject, stating that hypercoagulability is unlikely to be the only mechanism by which thrombophilia increases the risk of pregnancy loss and that early placentation and trophoblast differentiation may also be affected [15].

A debate whether to treat thrombophilic women with RPL or not has resulted in the disagreement among experts over the past years [16-29], making this issue very complex and difficult for clinicians who have to deal with these patients. Clinicians actually have to make such a decision quite often, with no other therapeutic modalities but antithrombotic therapy available. Several studies have shown that LMW heparin may improve pregnancy outcome [17-20]. The safety of LMWHs administration for the mother and foetus has been demonstrated [30,31], and the guideline from the Seventh American College of Chest Physicians (ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy suggests that antithrombotic therapy should be considered in those cases, even though the grade of recommended level is low [15]. Without therapy, only 20% of future pregnancies would have favourable outcome [5].

Data on current therapeutic approach to women with inherited thrombophilia were obtained from small series, with low molecular weight heparin as

the most frequently used drug. Clinical outcomes of LMWH administration in pregnancy were compared with previous pregnancy outcomes, or with pregnancies treated with other drugs, mostly aspirin.

The results of the use of low molecular heparin during following pregnancies in women with thrombophilia and previous recurrent foetal losses are encouraging. Comparing to the previous pregnancy outcomes or to the treatment with low dose aspirin, the use of LMWH has improved live birth rate [19,20]. A major drawback of previous studies is the lack of untreated or placebo treated control group. The results of several randomised controlled studies that investigated the efficacy of low molecular weight heparin in women with unexplained recurrent foetal loss have recently been published. Two trials reported a statistically significant benefit of low molecular weight heparin use compared to no treatment or placebo [26,27]. The most recently published trials compared efficacy of aspirin alone or with low molecular weight heparin to no treatment or aspirin alone or placebo and failed to demonstrate a difference in the live birth rate [28,29]. However, there is a possibility that LMWH use may be beneficial in thrombophilic women [29]. Until the results of randomised placebo controlled trials of the influence of LMWH on the pregnancy outcome in thrombophilic women with previous RFL become available, the decision whether to use LMWH should be guided by individual risk assessment of the severity of inherited thrombophilia and the estimation of risk for the development of complication [32].

Considering the arguments for and against the use of LMWH in women with repeated foetal losses and thrombophilia, we can conclude that if all other possible causes of foetal losses have been excluded, treatment with preventive antithrombotic regimen seems to be justified. All women, who participated in this study, had been informed about possible treatment complications and about the absence of results from placebo controlled studies. Lack of randomised controlled trials which compare pregnancy outcome in women with thrombophilia and repeated foetal losses treated with LMWH or placebo during following pregnancy is the reason why some experts are restrained or against this therapeutic approach [15,16]. On the other hand, the complexity and unpredictability of reproductive biology and the age of women at the time of thrombophilia testing make women's acceptance to participate in the placebo arm of study rather unlikely.

The number of thrombophilic women receiving LMWH in this study is small, but the percentage of successful pregnancy outcome is high (76.3%), suggesting a possible successful therapeutic approach to this complex clinical entity in carefully selected cases. Similar results were seen in Brenner's study, where a favourable outcome was recorded in 75% of pregnancies [17]. The difference in the pregnancy outcome in subgroups affected by different thrombophilias may be the result of insufficient heparin dose in the group with severe thrombophilia, such as natural anticoagulant deficiency, which has strong unfavourable influence on pregnancy [33].

Conclusion

The first results of low molecular weight heparin use during pregnancy in women with thrombophilia and repeated foetal losses in our country are encouraging. It is of great importance to emphasize that large controlled randomised clinical trial is needed to compare this therapeutic approach with placebo and to confirm our pilot study results.

References

- Brenner B. Thrombophilia and fetal loss. In: Brenner B, Marder VJ, Conard J, eds. *Women's issues in thrombosis and hemostasis*. London: Martin Dunitz; 2002. p. 225-33.
- Triplett DA, Harris EN. Antiphospholipid antibodies and reproduction. *Am J Reprod Immunol* 1989;21:123-32.
- Beressi AH, Tefferi A, Silverstein MN, Petit RM, Hoagland WC. Outcome analysis of 34 pregnancies in women with essential thrombocythaemia. *Arch Intern Med* 1995;155:1217-22.
- Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briet E, Bertorp E, Conard J, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996;348:913-6.
- Brenner B, Sarig G, Weiner Z, Zounis J, Blumenfeld Z, Lanir N. Thrombophilic polymorphisms are common in women with fetal loss. *Thromb Haemost* 1999;82:6-9.
- Martinelli I, Taioli E, Cetin I, Marinoni A, Gerosa S, Villa MV, et al. Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. *N Engl J Med* 2000;343:1015-8.
- Sarig G, Younis JS, Hoffman R, Lanir N, Blumenfeld Z, Brenner B. Thrombophilia is common in women with idiopathic pregnancy loss and is associated with late pregnancy wastage. *Fertil Steril* 2002;77:342-7.
- Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta analysis. *Lancet* 2003;361:901-8.
- Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA, Sammel MD, Barnhart KT. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss. *Arch Intern Med* 2004;164:558-63.
- Mitić G, Kovač M, Považan L, Magić Z, Đorđević V, Salatić I, et al. Inherited thrombophilia is associated with pregnancy losses that occur after 12th gestational week in Serbian population. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010;16(4):435-9.
- Kovac M, Mikovic Z, Rakicevic L, Srzentic S, Mandic V, Djordjevic V, et al. The use of D-dimer with new cutoff can be useful in diagnosis of venous thromboembolism in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;148(1):27-30.
- Lissalde-Lavigne G, Cochery-Nouvellon E, Mercier E, Quere I, Dautzat M, Mares P, et al. The association between hereditary thrombophilias and pregnancy loss. *Haematologica* 2005;90(9):1223-30.
- Infante Rievard C, David M, Gauthier R, Ribard GE. Lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies and fetal loss. *N Engl J Med* 1991;325:1063-6.
- Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126(3):627-44.
- Middeldorp S. Thrombophilia and pregnancy complications: cause or association? *J Thromb Haemost* 2007;5(Suppl 1):276-82.
- Middeldorp S. Low molecular weight heparins have no place in recurrent miscarriage: Debate-for the motion. *Thromb Res* 2011;127(Suppl 3):105-9.
- Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, Weiner Z, Younis JS. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost* 2000;83:693-7.
- Carp H, Dolitzky M, Inbal A. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2003;1:433-8.
- Gris JC, Mercier E, Quere I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, et al. Low molecular weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004;103:3695-9.
- Brenner B, Hoffman R, Carp H, Dulitzky M, Younis JS. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVE-ENOX study. *J Thromb Haemost* 2005;3:227-9.
- Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Antithrombotic prophylaxis for women with thrombophilia and pregnancy complications. *J Thromb Haemost* 2004;2:1182-3.
- Martinelli I. Antithrombotic prophylaxis for women with thrombophilia and pregnancy complications. *J Thromb Haemost* 2004;2:1184-5.
- Walker ID. Antithrombotic prophylaxis for women with thrombophilia and pregnancy complications. *J Thromb Haemost* 2004;2:1185-6.
- Lindqvist PG, Merlo J. The natural course of women with recurrent fetal loss. *J Thromb Haemost* 2006;3:896-7.
- Gris JCR. Low molecular weight heparins have no place in recurrent miscarriage: debate-against the motion. *Thromb Res* 2011;127(Suppl 3):110-2.
- Badawy AM, Khiary M, Sherif LS, Hassan M, Ragab A, Abdelall I. Low molecular weight heparin in patients with recurrent early miscarriages of unknown aetiology. *J Obstet Gynaecol* 2008;28(3):280-4.
- Fawzy M, Shokeir T, El-Tatongy M, Warda O, El-Rafaiey AA, Mosbah A. Treatment options and pregnancy outcome in women with idiopathic recurrent miscarriage: a randomized placebo-controlled study. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278(1):33-8.
- Clark P, Walker ID, Langhorne P, Crichton L, Thomson A, Greaves M, et al. SPIN: The Scottish Pregnancy Intervention Study: a multicentre randomised controlled trial of low molecu-

lar weight heparin and low dose aspirin in women with recurrent miscarriages. *Blood* 2010;115(21):4162-7.

29. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyak K, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010;362(17):1586-96.

30. Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS, Lavenne-Pardonge E, et al. Safety of low molecular weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999;81:668-72.

31. Mitić G, Kovac M, Povazan L, Djordjević V, Ilić V, Salatić I, et al. Efficacy and safety of nadroparin and unfractionated heparin for the treatment of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Srp Arh Celok Lek.* 2010;138(Suppl 1):18-22.

32. Gris JC, Mares P. The long and winding road... towards LMWH for pregnancy loss. *J Thromb Haemost* 2005;3:224-6.

33. Mitić G, Povazan Lj, Lazić R, Spasić D, Maticki-Sekulić M. Deficiency of the natural anticoagulant proteins in women with pregnancy related venous thromboembolism. *Med Pregl.* 2009;62(1-2):53-62.

Sažetak

Uvod

Ponavljani spontani pobačaji značajan su klinički problem koji postoji kod 1-5% žena u reproduktivnom periodu. Tokom poslednje decenije utvrđeno je postojanje povezanosti nasledne trombofilije i ponavljanih spontanih pobačaja.

Materijal i metode

U ovom radu prikazani su rezultati prospektivne studije kojom je dosad obuhvaćeno 30 žena, od toga 24 s naslednom trombofilijom i ponavljanim spontanim pobačajima i 6 s primarnim antifosfolipidnim sindromom, kod kojih je primenjen heparin male molekulske mase tokom narednih trudnoća. Primena heparina je započeta odmah po utvrđivanju trudnoće, između 5. i 9. gestacijske nedelje, i nastavljena tokom čitave trudnoće, kao i tokom 4-6 nedelja postpartalno. Početna doza heparina za većinu ispitanica bila je 30-75 j/kg/24 h. Kod žena s primarnim antifosfolipidnim sindromom uz heparin je primenjivana acetilsalicilna kiselina 50-100 mg dnevno.

Rezultati

Broj prethodnih gubitaka ploda u ispitivanoj grupi bio je 81, od toga 64 u grupi s naslednom trombofilijom, a 17 u grupi s primarnim antifosfolipidnim sindromom. Tokom sledećih 38 trudnoća u kojima je primenjen heparin, uspešan ishod je zabeležen u 29, što predstavlja statistički znatno poboljšanje ishoda trudnoće.

Diskusija i zaključak

Na osnovu posmatranja različitih trombofilija uočava se statistički znatno poboljšanje ishoda trudnoće primenom heparina za mutacije FV Leiden i FII G20210A, dok kod žena s postojanjem deficita prirodnih inhibitora koagulacije nema statistički bitne razlike u broju uspešnih trudnoća tokom primene heparina. Iako je broj dosad uključenih trudnica mali, prvi rezultati primene niskomolekularnog heparina tokom trudnoće kod žena s dokazanom trombofilijom i ponavljanim spontanim pobačajima jesu ohrabrujući. Izuzetno je važno istaći neophodnost sprovođenja randomiziranih kliničkih studija koje bi poredile ovakav terapijski režim s placebom u skoroj budućnosti i potvrdile naše rezultate.

Ključne reči: Niskomolekularni heparin; Trombofilija; Ponavljani spontani pobačaji; Žena; Antifosfolipidni sindrom; Ishod trudnoće

Rad je primljen 25. I 2011.

Prihvaćen za štampu 1. IV 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:9-10:471-475.

PREGLEDNI ČLANCI REVIEW ARTICLES

Klinički centar Srbije, Beograd
Institut za ginekologiju i akušerstvo¹
Medicinski fakultet Beograd
Institut za mikrobiologiju i imunologiju²

Pregledni članak
Review article
UDK 616.97/98-022.7:579.882]-07
DOI: 10.2298/MPNS1110477T

KLASIČNE I MOLEKULARNE METODE U DIJAGNOSTICI INFEKCIJE HLAMIDIJOM TRAHOMATIS

CLASSICAL AND MOLECULAR METHODS FOR DIAGNOSIS OF CHLAMYDIA
TRACHOMATIS INFECTIONS

Snežana TOMANOVIĆ¹ i Slobodanka ĐUKIĆ²

Sažetak – Genitalna infekcija Hlamidijom trahomatis najčešća je bakterijska polno prenosiva infekcija u razvijenim zemljama, posebno česta kod mladih osoba. Komplikacije neležene infekcije Hlamidijom trahomatis obuhvataju pelvično inflamatorno oboljenje, vanmateričnu trudnoću i infertilitet. Metode koje se koriste u dijagnostici hlamidijskih infekcija obuhvataju kultivisanje u kulturi ćelija, tehniku direktne imunofluorescencije, enzimski imunski esej, tehnike hibridizacije nukleinskih kiselina i reakciju lančanog umnožavanja nukleinskih kiselina. Tehnike umnožavanja nukleinskih kiselina koriste različite regione ribonukleinske i dezoksiribonukleinske kiseline kao ciljne molekule za umnožavanje ribonukleinske ili dezoksiribonukleinske kiseline Hlamidije trahomatis u kliničkim uzorcima. Tehnike umnožavanja nukleinskih kiselina pokazuju veću osetljivost u poređenju s drugim metodama. Iako skrining programi već postoje u nekim zemljama, kontinuiran porast incidencije hlamidijskih infekcija ukazuje na potrebu za definisanjem kako najbolje dijagnostičke metode, tako i populacije osoba kod kojih bi se skrining vršio.

KLjučne reči: Chlamydia trachomatis; Dijagnoza; Hlamidijalne infekcije + komplikacije; Direktna imunofluorescencija; Enzimski imunski esej; Hibridizacija nukleinskih kiselina; PCR; Molekularna dijagnostika

Uvod

Infekcija Hlamidijom trahomatis (*Chlamydia trachomatis* - CT) najčešća je polno prenosiva infekcija u svetu, sa skoro milion novih slučajeva godišnje. Broj inficiranih osoba vrlo je visok, kako u zemljama u razvoju tako i u razvijenim zemljama, što pokazuje da standardni programi za suzbijanje bolesti prenosivih polnim putem nisu efikasni u borbi protiv ove bakterijske infekcije [1].

Kod žena ova bakterija najčešće izaziva endocervicitis, a kod muškaraca negonoreični uretritis, a velik problem za otkrivanje svih slučajeva obolelih predstavlja činjenica da je ova infekcija kod oko 70% inficiranih žena i kod oko 30% inficiranih muškaraca asimptomatska ili protiče s blagim, netipičnim simptomima [2]. S obzirom na činjenicu da perzistentna i neležena infekcija CT često kao rezultat ima komplikaciju u vidu infekcije u gornjem genitalnom traktu žena i muškaraca koja može rezultirati nastankom infertiliteta ili vanmaterične trudnoće, od velikog značaja je otkrivanje svih slučajeva ovih infekcija [3].

Chlamydia trachomatis je striktno intracelularna bakterija, a primarne ciljne ćelije za ovu bakteriju jesu cilindrične epitelne ćelije. Ove ćelije se nalaze na površini konjunktiva, uretre, endocerviksa, endometrija i jajovoda, što objašnjava lokalizaciju oboljenja izazvanih CT [4].

Dijagnostika infekcije Hlamidijom trahomatis

Dijagnostika hlamidijalnih infekcija zahteva pouzdane, osetljive i specifične laboratorijske metode, kao i pravilno uzimanje uzoraka.

S obzirom na striktni intracelularni parazitizam hlamidija, od presudnog značaja za uspešnu dijagnostiku je ispravno i pažljivo uzet uzorak, koji treba da se dostavi laboratoriji pod optimalnim uslovima [5].

Za identifikaciju CT mogu se koristiti sledeći uzorci:

- bris grlića materice (uzima se s mesta gde jedno-slojan epitel endo cerviksa prelazi u pločasto-slojevit epitel egzocerviksa);
- bris uretre;
- bris rektuma;
- urin;
- gnojni sadržaj limfnih čvorova pri sumnji na oboljenje *lymphogranuloma venereum* (LGV);
- amnijska tečnost;
- bris konjunktive;
- aspirat iz nazofarinksa;
- krv za serološku dijagnostiku.

Imajući u vidu osetljivost CT na uslove spoljašnje sredine, preporučuje se upotreba transportnog medijuma za brz i adekvatan transport do laboratorije [6].

Dijagnostika infekcije CT može se izvršiti: izolacijom CT u osetljivom sistemu živih ćelija, dokazivanjem CT direktno u bolesničkom materijalu i indirektnim dokazivanjem CT serološkim testovima.

Kultivisanje hlamidija

S obzirom na činjenicu da je *Chlamydia trachomatis* striktno intracelularna bakterija, kultivisanje ove bakterije izvodi se u nekom sistemu živih ćelija. U tu svrhu se koriste osetljiva laboratorijska životinja, žumančana kesa pilećeg embriona i kultura ćelija [5].

Skraćenice

CT	– <i>Chlamydia trachomatis</i>
DIF	– tehnika direktne imunofluorescencije
EIA	– <i>enzyme immune assay</i>
ELISA	– <i>enzyme linked immunosorbent assay</i>
PCR	– reakcija lančanog umnožavanja nukleinskih kiselina
PID	– <i>pelvic inflammatory disease</i>

Izolacija na kulturi ćelija smatra se zlatnim standardom u dijagnostici infekcije CT. Najčešće korišćeni metod izolacije je na kulturi ćelija McCoy, koje mogu biti poreklom od humanih sinovija ili mišjih fibroblasta. Rede se koristi HeLa-229 ćelijska linija. Kulture ćelija se pripremaju na specijalan način kako bi omogućile rast hlamidija. U tu svrhu se uglavnom koriste cikloheksimid i citohalazin B. Kultura ćelija inokulisana uzorkom inkubira se na 37°C 48–72 sata.

Identifikacija hlamidijalnih inkluzija u ćelijskim kulturama može se izvesti pomoću metoda histohe-mijskog bojenja ili imunofluorescencijom (monoklonska antitela obeležena fluoresceinom). Od tehnika histohemijskog bojenja koristi se: bojenje jodom (inkluzije CT sadrže glikogen), Giemsa, Macchiavello, Gimenez [7]. Najveću senzitivnost i specifičnost pokazuje identifikacija inkluzija imunofluorescentnim bojenjem, uz korišćenje monoklonskih antitela.

Izolacija preko kulture ćelija tehnika je s visokom osetljivošću i specifičnošću (80%, to jest 100%) za dijagnostiku hlamidijalnih infekcija i jedini metod koji detektuje žive ćelije CT. Međutim, u slučaju nepravilno uzetog uzorka, dugog i neadekvatnog transporta do laboratorije, neadekvatno pripremljene ćelijske kulture ili bakterijske kontaminacije, mogu se dobiti lažne negativni rezultati. Pored toga što je komplikovana i zahteva dosta vremena, izolacija na kulturi ćelija je i skupa dijagnostička metoda, što ograničava njenu primenu.

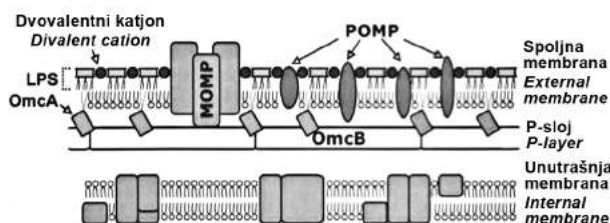
Dokazivanje hlamidija direktno u kliničkom uzorku

Metoda koja je ranije često korišćena za direktno dokazivanje prisustva CT u uzorku jeste metoda direktnog preparata obojenog po Giemsa ili po Gimenezu. Pomoću ove metode se dokazuje prisustvo inkluzionih tela u inficiranim ćelijama i korišćena je naročito u dijagnostici trahoma, neonatalnog konjunktivitisa i inkluzionog konjunktivitisa odraslih. Zbog niske specifičnosti i senzitivnosti, danas se retko koristi.

Metode koje se danas češće koriste za direktno dokazivanje hlamidija u kliničkom uzorku jesu tehnika direktne imunofluorescencije (DIF), enzimski imunski esej (EIA) i tehnike hibridizacije i amplifikacije nukleinskih kiselina CT.

Osamdesetih godina dvadesetog veka predstavljeni su testovi za detekciju CT koji nisu podrazumevali kultivisanje u kulturi ćelija. Prvi od tih testova bila je DIF, koja je koristila fluoresceinom obeležena monoklonska antitela za specifične epitope bakterije. Senzitivnost ovog testa manja je nego kod korišćenja kulture ćelija, i iznosi 70–85%, a specifičnost više od 95% [8].

Pomoću tehnike EIA otkriva se prisustvo nekog od hlamidijalnih antigena direktno u kliničkom materijalu. Test EIA, kao i DIF, podrazumeva korišćenje antitela specifičnih za glavni protein spoljašnje membrane (MOMP) ili lipopolisaharid ove bakterije (Slika 1). Kod DIF testa antitela su obeležena fluoresceinom, a kod EIA enzimom. Senzitivnost EIA testa za direktnu detekciju CT u uzorku iznosi 75–80%, dok je specifičnost oko 98% [9].



Slika 1. Šematski prikaz nekih antigena hlamidija koji se koriste u imunološkim testovima

Fig. 1. Schematic view of some *Chlamydia* antigens used in immunological tests

Danas se u rutinskom radu kod nas najviše koristi DIF, čija osetljivost umnogome zavisi od ispravno uzetog uzorka. Pored toga, pregled ovih preparata zahteva iskusnog mikrobiologa, kao i laboratoriju s fluorescentnim mikroskopom.

Tehnike hibridizacije i amplifikacije nukleinskih kiselina Hlamidije trahomatis

Ovi testovi koriste različite regione ribonukleinske (RNK) ili dezoksiribonukleinske kiseline (DNK) kao ciljne molekule za hibridizaciju i amplifikaciju RNK/DNK Hlamidije trahomatis u kliničkim uzorcima. Glavne sekvencije su lokalizovane na kriptičnom plazmidu ove bakterije. Najviše korišćeni testovi koji detektuju hlamidijalnu ribozomalnu RNK hibridizacijom sa DNK probom su *Micro Trak DFA* (Syva Co., Palo Alto, Calif.), *Chlamydiazyme* (Abbot Laboratories) i *PACE 2* (*Gen Probe*, San Dijego). Testovi koriste nukleinsku kiselinu kao probu koja hibridizuje sekvenciju hlamidijalne 16S rRNK i detektuje nastali hibrid hemiluminescencijom. Senzitivnost ovih testova je slična enzimskim i iznosi 75–80%, a specifičnost više od 99% [10].

Revoluciju u dijagnostici CT napravila je pojava testova na molekularnom nivou koji detektuju i amplifikuju DNK Hlamidija trahomatis. Ovi testovi mogu otkriti prisustvo nukleinskih kiselina CT u različitim kliničkim uzorcima i onda kad postoji mali broj ćelija u uzorku [10].

Prema principima na kojima se zasnivaju, testovi su podeljeni na:

- metode umnožavanja nukleinske kiseline,
- metode umnožavanja signala.

Najviše korišćena metoda umnožavanja nukleinske kiseline jeste reakcija lančanog umnožavanja nukleinskih kiselina – PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Metoda se zasniva na umnožavanju željene sekvencije

DNK pomoću termostabilne DNK polimeraze (Taq polimeraza) i odgovarajućih oligonukleotida koji su komplementarni za krajeve željene sekvencije (prajméri). Umnožavanje se odvija u velikom broju cikličnih ponavljanja tri osnovne faze: faze denaturacije početnih dvostrukih lanaca DNK, faze vezivanja odgovarajućih prajmera i faze sinteze novih lanaca DNK [11].

Metoda „hvatanja hibrida” (*Hybrid capture* – hc) jedan je od testova koji je baziran na pojačavanju signala. DNK iz uzorka se hibridizuje s odgovarajućom RNK probom, a zatim taj DNK/RNK hibrid biva „uhvaćen” antitelima koja su obeležena alkalnom fosfatazom. Svako antitelo je obeleženo većim brojem molekula alkalne fosfataze, a za svaki hibrid se vezuje veći broj ovih antitela. Na taj način se postiže umnožavanje signala, koji se posle dodavanja supstrata meri luminometrom [12]. Pomoću ovih testova znatno je povećana senzitivnost u odnosu na kulturu ćelija, oko 15–20% u odnosu na najkvalitetniju kulturu ćelija, a specifičnost je gotovo 100% [13].

Serološki testovi u dijagnostici infekcije *Hlamidijom trahomatis*

Pomoću seroloških testova detektuje se prisustvo specifičnih antitela CT u uzorku, a najveći značaj ovih testova je u otkrivanju asimptomatskih infekcija, hroničnih infekcija i infekcija u gornjem genitalnom traktu. Ako se testira serum iz akutne i rekonvalescentne faze, uočava se četvorostruki porast titra kod većine pacijenata s okularnim i genitalnim infekcijama. Titar je naročito visok kod žena s pelvičnim inflamatornim oboljenjem (engl. *pelvic inflammatory disease* – PID) [14].

Serološki testovi koji se koriste u dijagnostici hlamidijalnih infekcija jesu reakcija vezivanja komplemента, imunoenzimski testovi – ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*), test indirektnе imunofluorescencije i test imunoperoksidaze. U praksi se najčešće koriste ELISA testovi koji detektuju antitela na lipopolisaharide hlamidije [15].

Pomoću seroloških testova moguće je dokazati prisustvo specifičnih antitela M, G i A-klase. Antitela IgA klase su sekretorna i dokaz za aktivne CT infekcije. Dokazivanje antitela IgM klase od najvećeg je značaja u dijagnostici hlamidijalne pneumonije i intrauterinih infekcija, s obzirom na to da IgG antitela majke prolaze kroz placentu. Senzitivnost i specifičnost pomenutih testova nije dovoljno visoka da bi ih činila izborom za dijagnozu aktivne infekcije [16].

Mogućnost skrininga hlamidijskih infekcija

Hlamidijske infekcije ispunjavaju osnovne uslove za prevenciju skriningom zbog toga što su vrlo česte, uglavnom asimptomatske, povezane s visokim morbiditetom, a mogu biti pouzdano dijagnostikovane i izlečive. Perzistentna i neotkrivena infekcija Hlamidijom trahomatis često rezultira razvojem komplikacija koje mogu dovesti do infertiliteta ili vanmaterične trudnoće, zbog čega je od velikog značaja otkrivanje svih slučajeva ovih infekcija [17]. Skrining programi postoje u nekim zemljama i izvode se pomoću neke od molekularnih metoda, ali se još uvek diskutuje o karakterisanju pravog testa i definisanju ciljne populacije za skrining, kako bi on znatno redukovao incidenciju mogućih sekvela hlamidijskih infekcija [18].

Literatura

- Carey AJ, Beagley KW. Chlamydia trachomatis, a hidden epidemic: effects on female reproduction and options for treatment. *Am J Reprod Immunol* 2010;63:576-86.
- Hackett KM. Chlamydia screening. Increased efforts needed for asymptomatic women. *Adv Nurse Pract* 2010;18(2):16.
- Gottlieb SL, Berman SM, Low N. Screening and treatment to prevent sequelae in women with Chlamydia trachomatis genital infection: how much do we know? *J Infect Dis* 2010;201:S156-67.
- Darville T, Hiltke TJ. Pathogenesis of genital tract disease due to Chlamydia trachomatis. *J Infect Dis* 2010;201:S114-25.
- Đukić S. Chlamydia trachomatis. U: Đurković-Đaković O, Jovanović T, Jevtović Đ, urednici. Perinatalne infekcije. Beograd: VELARTA; 1995. p. 88-96.
- Falk L, Coble BI, Mjornberg PA, Fredlund H. Sampling for Chlamydia trachomatis infection: a comparison of vaginal, first-catch urine, combined vaginal and first-catch urine and endocervical sampling. *Int J STD AIDS* 2010;21:283-7.
- Herbrink P, Zuyderwijk-Zwinkels M, Niesters B. Comparison of different culture media for isolation of Chlamydia trachomatis by cell culture on HeLa cells. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:656-9.
- Ostergaard L. Microbiological aspects of the diagnosis of Chlamydia trachomatis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002; 16:789-99.
- Miller KE. Diagnosis and treatment of Chlamydia trachomatis infection. *Am Fam Physician* 2006;73:1411-6.
- Fredlund H, Falk L, Jurstrand M, Unemo M. Molecular genetic methods for diagnosis and characterization of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae: impact on epidemiological surveillance and interventions. *APMIS* 2004;112:771-84.
- Wang H, Kong F, Wang B, et al. Multiplex polymerase chain-reaction-based reverse line blot hybridization assay to detect common genital pathogens. *Int J STD AIDS* 2010;21:320-5.
- Hatt C, Ward ME, Clarkee IN. Analysis of the entire nucleotide sequence of the cryptic plasmid of Chlamydia trachomatis serovar L1. Evidence for involvement in DNA replication. *Nucleic Acid Res* 1988;16:4053-67.
- Tomanović S. Usporedna analiza osetljivosti i specifičnosti klasičnih i molekularnih metoda koje se primenjuju u dijagnostici cervikalne Chlamydia trachomatis infekcije (magistarski rad). Beograd, Srbija: Univerzitet u Beogradu; 2009.
- Stamm WE. Chlamydia screening: expanding the scope. *Ann Intern Med* 2004;141:570-2.
- Band D, Regan L, Greub G. Comparison of five commercial serological tests for the detection of anti-Chlamydia trachomatis antibodies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:669-75.
- Cook RL, Hutchison SL, Braltwalte RS, Ness RB. Systematic review: noninvasive testing for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae. *Ann Intern Med* 2005;142:914-25.

17. Djukić S, Vivoda M, Arsić B, Garalejić E, Opavski N, Mi-jač V, i sar. Da li je vanmaterična trudnoća moguća komplikacija hlamidijske infekcije? *Srp Arh Celok Lek* 2002;130:420-4.

18. Spiliopoulou S, Lakiotis V, Vittoraki A, Zavou D, Mauri D. *Chlamydia trachomatis*: time for screening? *Clin Microbiol Infect* 2005;11:687-9.

Summary

Introduction

Genital *Chlamydia trachomatis* infection is the leading cause of bacterial sexually transmitted diseases in industrial countries, particularly among young people. The consequences of chlamydial infections may involve pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy and tubal factor infertility.

Methods

Available tests for detection of chlamydia in men and women include culture in tissue culture cells, direct immunofluorescence test, enzyme immune assay, nucleic acid probe hybridization and polymera-

se chain reaction. Nucleic acid amplification tests use different ribonucleic and deoxyribonucleic acid regions as target molecules for amplifying *Chlamydia trachomatis* ribonucleic/deoxyribonucleic acid in clinical samples. Nucleic acid amplification tests are more sensitive than non-nucleic acid amplification tests.

Conclusion

Although screening programmes exist in a number of countries, the continuously increasing prevalence of chlamydial infections demonstrates the necessity for defining the best method for the diagnosis and the population for screening.

Key words: *Chlamydia trachomatis*; Diagnosis; Chlamydia Infections + complications; Fluorescent Antibody Technique, Direct; Enzyme Assays; Nucleic Acid Hybridization; Polymerase Chain Reaction; Pathology, Molecular

Rad je primljen 3. VIII 2010.

Prihvaćen za štampu 1. IV 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:9-10:477-480.

STRUČNI ČLANCI

PROFESSIONAL ARTICLES

Institut za javno zdravlje Vojvodine, Novi Sad
Centar za mikrobiologiju

Stručni članak
Professional article
UDK 615.33.015.8:579.8
DOI: 10.2298/MPNS1110481M

ZASTUPLJENOST VANKOMICIN REZISTENTNIH ENTEROKOKA IZOLOVANIH IZ HEMOKULTURA U PERIODU 2008–2010. GODINE

FREQUENCY OF VANCOMYCIN-RESISTANT ENTEROCOCCI ISOLATED FROM BLOOD CULTURES FROM 2008 TO 2010

Mira MIHAJLOVIĆ UKROPINA, Zora JELESIĆ, Vera GUSMAN i Biljana MILOSAVLJEVIĆ

Sažetak – Zbog visoke zastupljenosti rezistencije na vankomicin i druge antibiotike, enterokoke se nalaze među vodećim uzročnicima bolničkih infekcija. Cilj rada je bio da se utvrdi prisustvo i učestalost rezistencije na vankomicin i druge najčešće korišćene antibiotike enterokoka izolovanih iz hemokultura. Osetljivost na antibiotike 132 soja *Enterococcus spp.* izolovana u periodu 2008–2010. godine ispitana je pomoću disk difuzione metode prema preporukama *Clinical and Laboratory Standards Institute* i automatizovanog VITEK sistema. Rezistencija se kretala od 15,9% na vankomicin do 81,3% na ciprofloksacin. Vankomicin rezistentne enterokoke, ispitane pomoću VITEK sistema, pripadale su vrsti *Enterococcus faecium* i fenotipu VanA. Njihova rezistencija na ostale antibiotike bila je izrazito visoka, osim na quinupristin/dalfopristin i linezolid (4,7%). Od 21 soja, devet je bilo osetljivo samo na ove antibiotike. Visoko učešće multirezistentnih sojeva, osetljivih samo na quinupristin/dalfopristin i linezolid, od posebnog je značaja, što zahteva dalje praćenje osetljivosti i preduzimanje mera za kontrolu i prevenciju pojave i širenja rezistentnih sojeva.

Ključne reči: Rezistencija na Vankomicin; Enterococcus; Enterococcus faecalis; Enterococcus faecium; Krv + mikrobiologija; Bolničke infekcije; Rezistencija na lekove, mikrobn

Uvod

Enterokoke su deo normalne flore intestinalnog trakta ljudi, ali su i značajni uzročnici različitih oboljenja, kao što su infekcije urinarnog trakta, intraabdominalni i pelvični apscesi, bakteriemija i endokarditis [1]. Poslednjih dvadeset godina širom sveta enterokoke sve više učestvuju u infekcijama, pre svega u bolničkoj sredini. Zbog ispoljavanja rezistencije na velik broj antibiotika, oboljenja njima izazvana velik su terapijski problem. Najčešće izolovane vrste ovog roda, *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) i *Enterococcus faecium* (*E. faecium*), nalaze se na trećem ili četvrtom mestu po učestalosti među uzročnicima nozokomijalnih infekcija [2–4]. Ovako visoko mesto enterokoke zauzimaju zbog urođene rezistencije na nekoliko najčešće korišćenih antibiotika, kao i sposobnosti razvoja stečene rezistencije putem mutacija sopstvenih ili sticanja novih gena. Enterokoke poseduju urođenu rezistenciju na cefalosporine, nalidiksinsku kiselinu, klindamicin i rezistenciju niskog nivoa na aminoglikozide. Rezistencija na većinu beta-laktamskih antibiotika zasnovana je na postojanju penicili vezujućih proteina (PVP), pre svega PVP₅, smanjenog afiniteta za ove antibiotike. Mogu da steknu rezistenciju na peniciline, lučeći beta-laktamaze, hloramfenikol, tetraciklin, rifampicin, fluorohinolone, vankomicin i visok nivo rezistencije na aminoglikozide. Pojava sojeva sa stečenom rezistencijom na penicilin/ampicilin, aminoglikozide visokog nivoa i vankomicin sve je

veći problem za kliničare jer ozbiljno ograničava terapijske mogućnosti i ugrožava ishod lečenja teških oboljenja izazvanih ovim sojevima. Do devedesetih godina prošlog veka glikopeptidi su bili lekovi izbora u terapiji teških enterokoknih infekcija, ali njihova efikasnost znatno je smanjena s pojavom rezistentnih izolata. Prvi sojevi rezistentni na vankomicin zabeleženi su u Velikoj Britaniji i Francuskoj 1986. godine, godinu dana kasnije u SAD, a ubrzo posle toga, s promenljivom učestalošću, u mnogim zemljama širom sveta [5–7]. Rezistencija na glikopeptide posledica je sinteze modifikovanih prekursora čelijskog zida sa smanjenim afinitetom za antibiotike iz ove grupe. Opisano je šest fenotipova rezistencije na vankomicin: VanA, VanB, VanC, VanD, VanE i VanG. Najčešći su VanA sojevi, koji poseduju rezistenciju visokog nivoa na vankomicin i teikoplanin, i VanB, s umerenom rezistencijom na vankomicin i osetljivošću na teikoplanin [8,9]. Postojanje podataka o ponašanju uzročnika oboljenja prema moguće efikasnim antibioticima presudno je za izbor odgovarajuće inicijalne terapije. Cilj rada je bio da se utvrdi prisustvo i učestalost rezistencije na vankomicin i druge najčešće korišćene antibiotike enterokoka izolovanih iz hemokultura.

Materijal i metode

Ispitivanjem su obuhvaćena 132 izolata *Enterococcus spp.* iz hemokultura bolnički lečenih pacijenata u periodu 2008–2010. godine.

Skraćenice

- PVP – penicilin vezujući protein
E. faecalis – *Enterococcus faecalis*
E. faecium – *Enterococcus faecium*
 VRE – vankomicin rezistentna enterokoka

Izolacija i identifikacija izvedene su u Laboratoriji za piogene infekcije i hemokulture Centra za mikrobiologiju Instituta za javno zdravlje Vojvodine pomoću primene standardnih dijagnostičkih postupaka i automatizovanog VITEK sistema (*bio Merieux*).

Osetljivost na antimikrobne lekove ispitana je disk difuzionom metodom na *Mueller-Hinton* agaru, uz upotrebu diskova proizvodnje *BioRad*, *SAD*, prema preporukama *Clinical and Laboratory Standards Institute* 2010 i pomoću VITEK sistema [10].

Disk difuzionom metodom ispitana je osetljivost na sledeće antibiotike: ampicilin, gentamicin (rezistencija visokog nivoa), vankomicin, teikoplanin, eritromicin, hloramfenikol, ciprofloksacin. Sojevi s intermedijernim stepenom osetljivosti svrstani su u rezistentne.

Izolati enterokoka koji su u disk difuzionoj metodi bili rezistentni na vankomicin, identifikovani su do nivoa vrste i ispitana im je osetljivost pomoću VITEK sistema na navedene antibiotike, kao i na linkozamin, quinopristin/dalfopristin i tigeciklin. Produkcija beta-laktamaza ispitana je pomoću diskova nitrocefina (*Becton Dickinson*).

Za kontrolu kvaliteta testova osetljivosti korišćen je soj iz *American Type Culture Collection: Enterococcus faecalis* 29212.

Za određivanje statistički značajne razlike između pojedinih podataka korišćen je Pearsonov χ^2 test.

Rezultati

Osetljivost na ispitivane antibiotike enterokoka izolovanih iz hemokultura u periodu 2008–2010. godine prikazana je u tabelama 1 i 2.

Tabela 1. Osetljivost enterokoka na antibiotike u periodu 2008–2010. godine

Table 1. Susceptibility of enterococci to antibiotics

Antibiotik <i>Antibiotic</i>	Broj testiranih <i>Number of tested</i>	Broj (%) rezistentnih sojeva <i>Number (%) of resistant strains</i>
Ampicilin/ <i>Ampicillin</i>	132	59 (44,7)
Vankomicin/ <i>Vancomycin</i>	132	21 (15,9)
Gentamicin (vn/hl)*	127	67 (51,9)
Eritromicin/ <i>Erythromycin</i>	132	97 (73,5)
Hloramfenikol/ <i>Chloramphenicol</i>	130	30 (23,1)
Ciprofloksacin/ <i>Ciprofloxacin</i>	129	105 (81,3)

*vn – rezistencija visokog nivoa/hl – high-level resistance

Tabela 2. Osetljivost enterokoka na antibiotike u pojedinim godinama

Table 2. Susceptibility of enterococci to antibiotics in each tested year

	2008.		2009.		2010.	
	Osetljiv/Susceptible	Rezistentan/Resistant	Osetljiv/Susceptible	Rezistentan/Resistant	Osetljiv/Susceptible	Rezistentan/Resistant
Ampicilin/ <i>Ampicillin</i>	23 (46,9%)	26 (53,1%)	27 (71%)	11 (29%)	23 (51,1%)	22 (48,8%)
Vankomicin/ <i>Vancomycin</i>	40 (81,6%)	9 (18,4%)	34 (89,4%)	4 (10,5%)	27 (82,2%)	8 (17,7%)
Gentamicin (vn/hl)*	21 (45,7)	25 (54,3)	21 (58,3)	26 (41,7%)	18 (40)	27 (60)
Eritromicin/ <i>Erythromycin</i>	10 (21%)	39 (79%)	17 (45%)	21 (55%)	8 (17,7%)	37 (82,2%)
Hloramfenikol/ <i>Chloramphenicol</i>	41 (84%)	8 (16%)	26 (72%)	10 (28%)	33 (73%)	12 (27%)
Ciprofloksacin/ <i>Ciprofloxacin</i>	14 (30%)	33 (70%)	5 (13%)	33 (87%)	5 (13%)	39 (87%)

*vn – rezistencija visokog nivoa; hl – high-level resistance

Zabeležena je rezistencija na sve ispitivane antibiotike. Procenat rezistencije kretao se od 15,9% na vankomicin do 81,3% na ciprofloksacin.

U 2009. godini izolovan je manji procenat enterokoka rezistentnih na vankomicin nego prethodnih godina, ali nije nađena statistički značajna razlika u učestalosti rezistencije između pojedinih godina. Rezistencija na ampicilin, gentamicin i eritromicin bila je visoka i promenljiva, dok se kod hloramfenikola i ciprofloksacina povećavao procenat rezistencije tokom posmatranog perioda, ali nije bilo statistički značajnih razlika u zastupljenosti rezistentnih izolata između pojedinih godina.

Sve vankomicin rezistentne enterokoke (VRE) ispitane su pomoću VITEK sistema i identifikovane kao *E. faecium*.

Osetljivost izolata *E. faecium* na antimikrobne lekove ispitana je i pomoću VITEK sistema i prikazana u Tabeli 3.

Tabela 3. Osetljivost *E. faecium* na antibiotike pomoću VITEK sistema

Table 3. Susceptibility of *E. faecium* to antibiotics determined by VITEK

Antibiotik <i>Antibiotic</i>	Broj testiranih broj (%) rezistentnih sojeva <i>Number of tested Number (%) resistant strains</i>
Ampicilin/ <i>Ampicillin</i>	21 21 (100)
Gentamicin (vd/hl)*	21 18 (85,7)
Streptomycin (vd/hl)* <i>Streptomycin</i>	21 20 (95,2)
Eritromicin/ <i>Erythromycin</i>	21 21 (100)
Teikoplanin/ <i>Teicoplanin</i>	21 21 (100)
Vankomicin/ <i>Vancomycin</i>	21 21 (100)
Ciprofloksacin/ <i>Ciprofloxacin</i>	21 21 (100)
Linezolid	21 1 (4,7)
Quinupristin/ <i>Dalfopristin</i>	21 1 (4,7)
Tigeciklin/ <i>Tigecycline</i>	7 0

*vn – rezistencija visokog nivoa; hl – high-level resistance

Svi izolati *E. faecium* pripadali su fenotipu VanA, to jest bili su rezistentni na vankomicin i teikoplanin. Najveći broj izolata (9 od 21) bio je osetljiv samo na quinupristin/dalfopristin i linezolid. Rezistencija na ostale antibiotike bila je izrazito visoka, osim na tigeciklin. Svi pripadnici ove vrste bili su osetljivi na tigeciklin, ali s obzirom na to da se radilo o malom broju ispitanih izolata, ne mogu se donositi pouzdani zaključci.

Najveći broj VRE (11 od 21) izolovan je iz hemokultura pacijenata s hematološkim oboljenjima.

Diskusija

Zbog visoke zastupljenosti rezistencije enterokoka na vankomicin i druge antibiotike, one danas zauzimaju jedno od vodećih mesta među uzročnicima intrahospitalnih infekcija u mnogim zemljama. Mada je glavni uzrok pojave VRE u bolnicama velika upotreba glikopeptida, selekciji rezistentnih sojeva doprinosi i primena drugih antibiotika, pre svega cefalosporina treće generacije, kao i fluorohinolona i antibiotika koji deluju na anaerobne bakterije [7,11]. Visoka učestalost i različita geografska rasprostranjenost VRE može biti i posledica upotrebe glikopeptida avoparcina u hrani za poboljšanje rasta životinja koji kod bakterija dovodi do unakrsne rezistencije na vankomicin i teikoplanin [12,13]. U prilog tome govore podaci da je nakon zabrane upotrebe avoparcina 1997. godine, u zemljama gde je učestalost VRE bila visoka došlo do njenog smanjenja i kod životinja i kod ljudi [14,15]. Kako su rezistentni sojevi velik terapijski problem, velika pažnja se posvećuje praćenju razvoja i učestalosti rezistencije na antibiotike i sprovođenju mera u cilju zastavljanja i kontrole širenja rezistentnih sojeva.

Rezistencija enterokoka na vankomicin tokom trogodišnjeg ispitivanja iznosila je 10,5% u 2009. godini, 18,4% i 17,7% u 2008. i 2010. godini i nije se znatno promenila u odnosu na podatke iz 2007. godine, kad je dokazana kod 13% izolata [16].

Vankomicin rezistentni sojevi izolovani su u svim delovima sveta, ali postoje znatne razlike u regionalnoj zastupljenosti.

Nakon prve izolacije VRE u Njujorku 1987. godine, došlo je do brzog širenja i dramatičnog porasta rezistencije u svim delovima SAD, što je bila posledica, pre svega, velike upotrebe vankomicina u bolnicama [17]. Prema podacima iz višegodišnjih multicentričnih ispitivanja, rezistencija se kretala u rasponu od 28 do čak 60 i 70% [18–20]. U Evropi je učestalost rezistencije znatno manja nego u SAD, ali postoje bitne razlike između pojedinih geografskih područja [21]. Najmanje prisustvo VRE nađeno je u zemljama Severne Evrope, gde je učestalost iznosila manje od 1% [22]. U Norveškoj i Danskoj radilo se o sporadičnim slučajevima, uglavnom bolnički lečenim pacijentima koji su došli iz SAD ili evropskih zemalja s visokom učestalošću VRE [23]. I Francuska, Holandija, Poljska, Italija i Bugarska beleže veoma nizak procenat vankomicin rezistentnih enterokoka. Najveća učestalost nađena je u Grčkoj, Irskoj, Portugaliji i Velikoj Britaniji, gde se kretala od 26 do 46%. U periodu 2005–2008. godine znatan pad je postignut u Francuskoj (sa 2 na 0,6%), Grčkoj (od 37 na 28%), Italiji (19 na 6%) i Izraelu (46 na 20%) [24,25]. Svi ili većina izolata pripadala je vrsti *E. faecium* i imala VanA fenotip rezistencije [22,26–29].

Svi VRE u našem uzorku identifikovani su kao *E. faecium* i imali su VanA fenotip rezistencije. Kako nije vršena identifikacija do nivoa vrste za sve izolovane enterokoke, ne može se reći kolika je bila zastupljenost vankomicin osetljivih *E. faecium*, niti koje su

druge vrste ovog roda izolovane iz hemokultura. Među VRE nije bilo pripadnika vrste *E. faecalis*, kod koje je, prema navodima iz literature, rezistencija na vankomicin veoma retka [5,22,30].

Faktori rizika za selekciju i širenje VRE sojeva su: boravak u jedinicama intenzivne nege, primena više vrsta antibiotika, produžena hospitalizacija, hematološka maligna oboljenja, transplantacija koštane srži i izloženost kontaminiranoj opremi [5].

U našem ispitivanju najveći broj izolata *E. faecium* rezistentnih na vankomicin nađen je kod pacijenata s hematološkim malignim oboljenjima, što je u skladu s podacima iz literature [27].

Zastupljenost visokog nivoa rezistencije na aminoglikozide u našem uzorku iznosila je 51,9% kod svih ispitanih enterokoka, a kod *E. faecium* 85,7 i 95,2% na gentamicin, to jest streptomycin. Na visok stepen rezistencije na ove antibiotike ukazuju podaci iz većine zemalja [6,24].

Rezistencija na ampicilin zabeležena je kod svih izolata *E. faecium*. Učestalost ampicilin rezistentnih izolata bila je veoma visoka i u drugim ispitivanjima i iznosila je od 43% (Island) do preko 90% (Nemačka, Mađarska, Slovenja, Irska) [24].

Kombinacija aminoglikozida i beta laktamskih antibiotika terapija je izbora teških infekcija, kao što je endokarditis, zbog njihovog sinergističkog baktericidnog delovanja. S pojavom visokog nivoa rezistencije na aminoglikozide, izgubljen je ovaj efekat [1].

U našem radu rezistencija na novije antibiotike linezolid i quinupristin/dalfopristin, koji su pokazali dobro delovanje na enterokoke, zabeležena je samo kod 4,76% (1 od 21), što je u skladu s navodima iz literature [27,31].

Zbog dramatičnog porasta VRE, u cilju sprečavanja daljeg razvoja i širenja rezistentnih sojeva, *Centre for Disease Control and Prevention* (CDC) dao je sledeće preporuke [32]:

- razumna upotreba vankomicina, smanjenje upotrebe cefalosporina treće generacije i drugih antibiotika koji mogu da dovedu do kolitisa izazvanog *Clostridium difficile*;
- edukacija bolničkog osoblja o epidemiologiji VRE i njihovom uticaju na ishod i cenu lečenja;
- efikasno korišćenje mikrobioloških laboratorija u cilju ranog otkrivanja pacijenata kolonizovanih ili inficiranih VRE;
- primena mera prevencije infekcija, nošenje rukavica i zaštitne odeće, kao i izolacija ili grupisanje pacijenata.

Zaključak

Visoko učešće multirezistentnih izolata osetljivih samo na linezolid i quinupristin/dalfopristin među vankomicin rezistentnim enterokokama jeste od posebnog značaja, što zahteva dalje praćenje osetljivosti ovih bakterija i preduzimanje mera za kontrolu i prevenciju pojave i širenja rezistentnih sojeva.

Literatura

1. Teixeira LM, Facklan RR. Enterococcus. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pealler MA, Tenover FC, Tenover FC. Manual of clinical microbiology. 8th ed. Washington: ASM Press; 2003. p. 423-33.
2. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. Am J Med. 1991;91:72S-75S.
3. Low DE, Keller N, Barth A, Jones RN. Clinical prevalence, antimicrobial susceptibility, and geographic resistance patterns of enterococci: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. Clin Infect Dis. 2001;32(Suppl 2):S133-45.
4. Chou YY, Lin TY, Lin JC, Wang NC, Peng MY, Chang FY. Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: comparison of clinical features and outcome between Enterococcus faecium and Enterococcus faecalis. J Microbiol Immunol Infect. 2008;41:124-9.
5. Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George R. Vancomycin resistant enterococci. Lancet. 1988;1:57-8.
6. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infection. N Engl J Med. 2000;342:710-21.
7. Sood S, Malhotra M, Das BK, Kapil A. Enterococcal infection and antimicrobial resistance Indian J Med Res. 2008;128:111-21.
8. Arthur M, Courvalin P. Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. Antimicrob Agents Chemother. 1993;37:1563-71.
9. Fines M, Perichon B, Reynolds P, Sahm DF, Courvalin P, Van E. A new type of acquired glycopeptide resistance in Enterococcus faecalis BM4405. Antimicrob Agents Chemother. 1999;42:2161-4.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 20th informational supplement. CLSI document M100-S20. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.
11. Heath CH, Blackmore TK, Gordon DI. Emerging resistance in Enterococcus spp. Med J Aust. 1996;164:116-20.
12. McDonald LC, Kuehnert MJ, Tenover FC, Jarvis WR. Vancomycin-resistant enterococci outside the health-care setting: prevalence, source, and public health implications. Emerg Infect Dis. 1997;3:311-7.
13. Bates J. Epidemiology of vancomycin-resistant enterococci in the community and the relevance of farm animals to human infection. J Hosp Infect. 1997;37:89-101.
14. Bager F, Madsen M, Christensen J, Aarestrup FM. Avoparcin used as a growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin-resistant Enterococcus faecium on Danish poultry and pig farms. Prev Vet Med. 1997;31:95-112.
15. Klare I, Badstubner D, Konstabel C, Bohme G, Claus H, Witte W. Decreased incidence of VanA-type vancomycin-resistant enterococci isolated from poultry meat and from fecal samples of humans in the community after discontinuation of avoparcin usage in animal husbandry. Microb Drug Resist. 1999;5:45-52.
16. Kulauzov M, Medić D, Jovanović J, Mihajlović-Ukropina M, Stefan-Mikić S, Sević S. Rezistencija na antimikrobne lijekove bakterija izolovanih iz hemokultura tokom 2007. godine. Med Pregl. 2008;61(Suppl):21-6.
17. Diaz Granados CA, Jernigan JA. Impact of vancomycin resistance on mortality among neutropenia and enterococcal bloodstream infection. J Infect Dis. 2005;191:588-95.
18. Treitman AN, Yarnold PR, Warren J, Noskin G. Emerging incidence of Enterococcus faecium among hospital isolates (1993-2002). J Clin Microbiol. 2002;43:462-3.
19. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jons RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospital: a three-year analysis. Clin Infect Dis. 1999;29:139-44.
20. Weplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel R, Edmond MA. Analysis of 24179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis. 2004;39:309-17.
21. Goossens H. Spread of vancomycin-resistant enterococci: differences between the United States and Europe. Infect Control Hosp Epidemiol. 1998;19:546-51.
22. Werner G, Coque TM, Hammerum AM, Hope R, Hryniewicz W, Johnson A, et al. Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. Eurosurveillance. 2008;13(47):5-18.
23. Lester CH, Sandvang D, Olsen SS, Sconheyder HC, Jarlov JO, Bangsborg J, et al. Emergence of ampicillin-resistant Enterococcus faecalis in Danish hospitals. J Antimicrob Chemother. 2008;62(6):1203-6.
24. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARSS Annual report 2008. Available from: http://www.ecdc.europa.eu/EARS-Net/2008_EARS_Annual_Report.pdf
25. Antimicrobial resistance in Europe 2009. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2010.
26. Talebi M, Eshraghi SS, Pourshafie MR, Pourmand MR, Eshraghian MR. Characterization of vancomycin resistant Enterococcus faecalis. Iranian J Publ Health. 2007;36(4):20-5.
27. Brown DE, Hope R, Livermore DM, Brick G, Broughton K, George RC, et al. Non-susceptibility trends among enterococci and non-pneumococcal streptococci from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001-06. J Antimicrob Chemother. 2008;62(Suppl 2):ii75-85.
28. Galdiero E, Villari P, Di Onofrio V, Piscotta MG, Lucarillo A, Sommese L, et al. Characterization of glycopeptide resistant enterococci isolated from a hospital in Naples (Italy). New Microbiol. 2005;28:171-6.
29. Bourdon N, Fines-Guyon M, Thiolet JM, Mougat S, Coignard B, Leclercq R, et al. Changing trends in vancomycin-resistant enterococci in French hospitals, 2001-08. J Antimicrob Chemother. 2011;66(4):713-21.
30. van Schaik W, Top J, Riley RD, Boekhorst J, Vrijenhoek J, Schapendonk CME, et al. Pyrosequencing-based comparative genome analysis of the nosocomial pathogen Enterococcus faecium and identification of a large transferable pathogenicity island. BMC Genomics. 2010;11:239.
31. Eliopoulos GM, Wennersten CB, Gold HS, Moellering RC Jr. In vitro activities in new oxazolidinone antimicrobial agents against enterococci. Antimicrob Agents Chemother. 1996;40:1745-7.
32. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendation for preventing spread of vancomycin resistance. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) Infect Control Hosp Epidemiol. 1995;16:105-13.

Summary

Introduction

Enterococci are important hospital-acquired pathogens. The most commonly isolated species of the genus, *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* are the third to fourth-most prevalent nosocomial pathogens worldwide. The aim of this study was to determine the frequency of resistance to vancomycin and other antimicrobial agents of *Enterococcus* spp strains isolated from blood cultures of hospitalized patients.

Material and methods

During the three-year period, from 2008 to 2010, 132 strains of *Enterococcus* spp isolated from blood cultures of hospitalized patients were tested for their susceptibility to ampicillin, vancomycin, gentamycin (high-level resistance), erythromycin, chloramphenicol, teicoplanin, ciprofloxacin by disc diffusion method according to the Clinical and Laboratory Standards Institute recommendations. Susceptibility of vancomycin resistant *E. faecium* to the same antibiotics and to linezolid, quinopristin/dalfopristin and tigecyclin was determined using VITEK system.

Key words: Vancomycin Resistance; *Enterococcus*; *Enterococcus faecalis*; *Enterococcus faecium*; Blood + microbiology; Cross Infection; Drug Resistance, Microbial

Rad je primljen 14. III 2011.

Prihvaćen za štampu 1. IV 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:9-10:481-485.

Results and discussion

Resistance to vancomycin was detected in 21 (15.9%) *Enterococcus* spp strains. The percentage of resistance to other antimicrobial agents varied from 23.1% for chloramphenicol to 81.3% for ciprofloxacin. All vancomycin resistant enterococci were identified as *E. faecium* and belonged to phenotype VanA. The resistance to other antibiotics was very high, except for linezolid and quinopristin/dalfopristin (4.7%). The high-level aminoglycoside resistance was 87.6% for gentamycin and 95.2% for streptomycin. All isolates were resistant to ampicillin, teicoplanin and ciprofloxacin.

Conclusion

The detected high frequency of multidrug-resistant isolates among vancomycin resistant enterococci is of great importance and suggests the need for further monitoring of susceptibility in order to take adequate measures to prevent and control spreading of resistant strains.

Dom zdravlja „Novi Sad”, Novi Sad¹
 Dom zdravlja „Ruma”, Ruma²

Stručni članak
Professional article
 UDK 614.25:618-052-084
 DOI: 10.2298/MPNS1110486M

ULOGA IZABRANOG LEKARA OPŠTE MEDICINE U EDUKACIJI ŽENA O ZNAČAJU REDOVNIH GINEKOLOŠKIH PREGLEDA

ROLE OF THE CHOSEN GENERAL PRACTITIONER IN EDUCATING WOMEN ON THE IMPORTANCE OF REGULAR GYNECOLOGICAL EXAMINATIONS

Zlatka MARKOV¹ i Dragana BOSIĆ ŽIVANOVIĆ²

Sažetak – Najbolji način sprečavanja pojave karcinoma grlića materice jeste redovan skrining, pa je postavljen cilj da se utvrdi motivisanost žena za odlazak na redovne ginekološke preglede i uloga izabranog lekara opšte medicine. Ispitivanje je sprovedeno na osnovu prospektivne studije u Domu zdravlja „Novi Sad” tokom 2009. godine, pri sistematskim pregledima kod izabranog lekara opšte medicine. Utvrđeno je da se redovno kontrolišu 60,8% ispitanica, u periodu od dve do pet godina 21,5%, od šest do devet godina 4,9%, u periodu >10 godina 10,7%, a 1,9% ispitanica nikad nije bilo na pregledu. Ostale ispitanice odlaze povremeno na kontrole s različitim rasponom godina između pregleda. Razlozi neodlaska su strah od ginekološkog pregleda, odsustvo tegoba i nedostatak vremena. Savet izabranog lekara opšte medicine da odu na pregled prihvatilo je 87,2% ispitanica. Uredan ginekološki nalaz imalo je 87,6%, kod 3,4% otkriven je karcinom, a kod 8,9% drugi patološki nalaz. Na osnovu dobijenih rezultata zaključeno je da izabrani lekar ima važnu ulogu u motivisanju žena na odlazak na redovne ginekološke preglede, kao i u edukaciji o faktorima rizika za nastanak malignih bolesti i mogućoj prevenciji.

Ključne reči: Lekar opšte prakse; Zdravstveno obrazovanje; Uloga lekara; Ginekološki pregled; Karcinom grlića materice; Skrining; Faktori rizika

Uvod

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije, karcinom grlića materice nalazi se na drugom mestu po učestalosti među malignim tumorima polnih organa i čini 12% svih slučajeva raka kod žena [1]. Učestalost se kreće od 10,3 u razvijenim zemljama, do 19,1 u zemljama u razvoju, a mortalitet od 4 u razvijenim zemljama do 11,2 u zemljama u razvoju (u odnosu na 100.000) [2]. Incidencija u Srbiji je 24,3, to jest najveća je u odnosu na republike bivše Jugoslavije i ostale zemlje Jugoistočne Evrope [2]. Starosna distribucija pokazuje tipični porast posle 30. godine, s vrhom učestalosti 45–49. i 70–74. godine. Najbolji način za njegovo sprečavanje jesu redovni ginekološki pregledi. Skrining podrazumeva preventivne preglede kojima se ispituje naizgled zdrava populacija kako bi se pronašle osobe koje pokazuju rane znake bolesti ili predispoziciju za nastanak nekog oboljenja. U zemljama gde je skrining dobro razvijen, kao što je Engleska, broj žena obolelih i umrlih od karcinoma grlića materice smanjen je za 80%. U Finskoj je postignuta stopa mortaliteta od 4,3, u Francuskoj 9,8 a u Rumuniji 23,9 [2]. Prema podacima Registra za rak, u Srbiji je 2006. godine mortalitet bio 12,6, a u Vojvodini 11,8. Prema preporukama Nacionalnog vodiča za prevenciju malignih bolesti iz 2005, skrining treba započeti tri godine posle početka seksualnog odnosa, a najkasnije sa 20 godina života. Nakon tri uzastopna normalna Papanikolau nalaza koja se urade za godinu dana, skrining se može sprovoditi na dve-tri godine. Za seksualno aktivne žene ispod 30 godina, treba ga raditi jednom godišnje. Posle 65. godine, pod uslovom da su raniji nalazi bili uredni, skrining treba prekinuti [3].

U Srbiji ne postoji organizovani skrining, nego ženama koje posete ginekologa iz bilo kog razloga biva urađen i Papanikolau test. Međutim, velik broj žena, posebno onih posle reproduktivnog perioda i iz seoskih područja, ne bude pregledan. Cilj rada bio je da se na odabranom uzorku utvrdi zastupljenost i motivisanost žena da odlaze na redovne ginekološke preglede, kao i uloga izabranog lekara opšte medicine u povećanju nivoa motivacije.

Materijal i metode

Ispitivanje je sprovedeno preko prospektivne studije u Domu zdravlja „Novi Sad” od 01.01.2009. do 31.12.2009. godine. U toku sistematskog pregleda kod lekara opšte medicine, žene su popunjavale upitnik koji je sadržao pitanja o učestalosti ginekološkog pregleda. Ponuđeno je pet odgovora: redovno se kontrolišem; <2–5 godina; <6–9 godina; >10 godina; nikad nisam bila na pregledu. O razlozima takvog odnosa, to jest neodlaska na pregled, ponuđeno je takođe pet odgovora: neobaveštenost o potrebi; strah; nedostatak vremena; bile su bez tegoba; drugi razlog. Kod anketiranih pacijentkinja praćeno je, tokom drugih pregleda, koliko je njih otišlo na predloženi ginekološki pregled i kakvi su im nalazi. Kod žena koje su se javile kod ginekologa urađen je pregled i Papanikolau test. Za statističku analizu dobijenih podataka upotrebljavan je χ^2 test.

Rezultati

Tokom sistematskih pregleda u 2009. godini, 102 pacijentkinje su prihvatile da popune upitnik koji se

Skraćenice

OŠ	– osnovna škola
SSS	– srednja stručna sprema
VŠ	– viša školska sprema
VSS	– visoka stručna sprema
HPV	– humani papiloma virus

odnosio na njihov stav i odnos prema ginekološkom pregledu. Ispitanice su podeljene u 6 grupa po godinama (**Tabela 1**). Skoro 1/3 ispitanica bila je stara 30–39 godina, 2/3 ispitanica je bilo u reproduktivnom periodu, a više od 1/5 pripadalo je najmlađoj grupi. Po stepenu obrazovanja (**Tabela 2**), više od 3/4 bilo je sa srednjom stručnom spremom (SSS), s visokom stručnom spremom (VSS) oko 1/8, dok su s osnovnom školom (OŠ) bile samo tri ispitanice.

Tabela 1. Distribucija ispitanica prema životnom dobu**Table 1.** Distribution of examinees by age

Grupa Group	Životno doba Age	Broj ispitanica Number of examinees	Udeo (%) Percentage (%)
I	20–29	21	20,6
II	30–39	32	31,4
III	40–49	13	12,7
IV	50–59	19	18,6
V	60–69	13	12,7
VI	70–79	4	3,9
Ukupno/Total		102	100

Tabela 2. Distribucija ispitanica prema stepenu stručne spreme**Table 2.** Distribution of examinees by education level

Stepen stručne spreme/Level of education	Broj/Number	%
OŠ/primary school	3	2,9
SSS/secondary school	79	77,4
VŠ/high school	5	4,9
VSS/university	15	14,7
Ukupno/Total	102	100

Prema popunjenom i proverenom upitniku, grupe ispitanica su razvrstane u pet grupa na osnovu podataka o učestalosti ginekoloških pregleda (**Tabela 3**), a udeli redovnosti odlaska kod ginekologa za žene u reproduktivnom periodu i nakon njega dati su u **tabelama 4 i 5**. Redovno su se kontrolisale 62 (60,8%) ispitanice, u rasponu <2–5 godina 22 (21,5%), u rasponu <6–9 godina 5 (4,9%), u periodu >10 godina 11 (10,7%), nikad nisu bile

Tabela 3. Raspodela ispitanica po redovnosti odlaska na ginekološki pregled**Table 3.** Distribution of examinees by frequency of gynecological examination

Grupa Group	Životno doba Life age	Redovno se kontrolise/Regular check-ups	U periodu <2-5 god./Period <2-5 years	U periodu <6-9 god./Period <6-9 years	U periodu >10 god./Period >10 years	Nikad/ Never
I	20–29	14	4	0	1	2
II	30–39	27	5	0	0	0
III	40–49	7	3	3	0	0
IV	50–59	9	5	1	4	0
V	60–69	5	5	1	2	0
VI	70–79	0	0	0	4	0
Ukupno/Total		62	22	5	11	2

Tabela 4. Učestalost ginekološkog pregleda u reproduktivnom periodu**Table 4.** Frequency of gynecological examination in reproductive period

Pregled Examination	Grupa I Br. (%) Group I No (%)	Grupa II Br. (%) Group II No (%)	Grupa III Br. (%) Group III No (%)	Ukupno broj udeo (%) Total No (%)
Redovno/Regular	14 66,7	27 84,4%	7 54%	48 72,7
<2-5 god./years	4 19	5 15,6%	3 23%	12 18,2
<6-9 god./years	0 0%	0 0%	3 23%	3 4,5
>10 god./years	1 4,8%	0 0%	0 0%	1 1,5
Nikad/Never	2 9,5%	0 0%	0 0%	2 3
Ukupno/Total	21 100%	32 100%	13 100%	66 100

na pregledu 2 (1,9%) ispitanice. Najčešće na redovne ginekološke preglede odlaze žene u reproduktivnom periodu, 48 od 62, što čini 77,4%. Postojala je statistički značajna razlika u redovnim ginekološkim pregledima kod žena do 50 godina u odnosu na one posle 50 godina ($\chi^2=5,87$ p<0,001). Unutar grupe ispitanica koje su u reproduktivnom periodu života, skoro 3/4 odlazi redovno kod ginekologa. Skoro 1/5 njih povremeno zaboravlja na tu potrebu (**Tabela 4**). Svaka deseta žena ovom delu svog zdravlja ne poklanja pažnju. Kod mladih adolescentkinja isti odnos ima skoro 15% njih. Unutar grupe ispitanica koje su u postmenopauznom periodu (**Tabela 5**) redovno odlazi kod ginekologa tek svaka četvrta, što je za skoro 50% manje nego u prethodnoj grupi. Skoro 1/3 ispitanica iz ove grupe samo povremeno, s kraćim pauzama, odlazi na preglede kod ginekologa.

Tabela 5. Učestalost ginekoloških pregleda žena nakon reproduktivnog perioda (50-79 godina/Grupa IV, V i VI)**Table 5** Frequency of gynecological examination after reproductive period (50-79 years/Groups IV, V and VI)

Pregled Examination	Grupa IV Br. (%) Group IV No (%)	Grupa V Br. (%) Group V No (%)	Grupa VI Br. (%) Group VI No (%)	Ukupno broj udeo (%) Total No (%)
Redovno/Regular	9 47,4%	5 38,5%	0 0%	14 38,9
<2-5 god./years	5 26,3%	5 38,5%	0 0%	10 27,8
<6-9 god./years	1 5,2%	1 7,7%	0 0%	2 5,6
>10 god./years	4 21%	2 15,3%	4 100%	10 27,8
Nikad/Never	0 0%	0 0%	0 0%	0 0
Ukupno/Total	19 100%	13 100%	4 100%	36 100

Sve ispitanice koje su manje-više ispoljavale neodgovarajući odnos prema ginekološkom pregledu prethodno su, pre opredeljenja za jedan, dominantan razlog takvog životnog stava, intervjuisane u cilju olakšanja popunjavanja ankete, a rezultati o razlozima dati su u **Tabeli 6**. Neobaveštenost o potrebi ginekološkog pre-

Tabela 6. Razlozi neredovnog odlaska na ginekološki pregled**Table 6.** Reasons of irregular gynaecological check-ups

Razlog Reason	Broj udeo u odnosu na ukupan uzorak (%) No % of the total sample
Neobaveštenost/Uninformed	0 0
Strah/Fear	12 11,8
Nedostatak vremena/Lack of time	10 9,8
Bez tegoba su/No discomforts	13 12,7
Drugo/Other	5 4,9
Ukupno/Total	40 39,2

gleda jednom godišnje nije navela nijedna ispitanica. Najviše ih se (13%) opredelilo da je razlog neredovnog odlaska na ginekološke preglede odsustvo tegoba. Svaka deseta ispitanica je navela da je osnovni razlog nedostatak vremena, što je praćeno i dodatnim obrazloženjem da nemaju nikakvih tegoba. Velik udeo ispitanica (1/10) navodi da je, i pored obaveštenosti, strah osnovni razlog. U dodatnom objašnjenju moglo se čuti da strah potiče od neugodnosti pregleda i/ili mogućih loših nalaza.

Nakon ankete, a u daljem toku 2009. godine, prilikom drugih pregleda registrovano je da je redovni ginekološki pregled obavilo 89 (87,2% uzorka) ispitanica. Bez obzira na inicijalno iskazano obećanje da će posetiti izabranog ginekologa, njih 13 (12,8%) nije to učinilo ne šireći listu razloga takvog odnosa prema svom zdravlju. U grupi žena koje su 2009. godine obavile ginekološki pregled uredan nalaz imalo je 78 ispitanica, što je oko 87%, to jest 76% za ceo uzorak. Kod tri ispitanice je dijagnostikovano malignitet i to kod dve (obe su iz grupe koja preko pet godina nije ginekološki pregledana) karcinom ovarijuma u poodmaklom stadijumu i kod jedne karcinom grlića materice. Za osam ispitanica, to jest oko 8% uzorka, registrovani su različiti patološki nalazi (*Cervicitis*, *Myoma uteri* i drugi). Kod više od 10% ispitanica dijagnostikovane su zdravstvene tegobe koje se mogu konstatovati samo na osnovu ginekološkog pregleda.

Diskusija

Papanikolau je standardni test za otkrivanje karcinoma grlića materice i prema rezultatima nekoliko studija, citološki test smanjuje učestalost karcinoma grlića materice u mnogim zemljama [4]. Papanikolau test ima ograničenja kao što su niska osetljivost i loša reproducibilnost [5]. Ova studija je poredila humani papiloma virus (HPV) test i Papanikolau test i utvrđeno je da je osetljivost HPV testiranja za intraepitelne neoplazije gradus 2 ili 3 94,6%, dok je osetljivost Papanikolau testa 55,4%. Specifičnost HPV testa iznosi 96,8%, a za Papanikolau 64,1%. U poređenju s testom Papanikolau, HPV test ima veću osetljivost [5]. Da bi se smanjila učestalost karcinoma od velikog je značaja i edukacija stanovništva o faktorima rizika. Studija koju su sprovedi Klug i saradnici u Nemačkoj potvrdila je nisku obaveštenost žena o faktorima rizika za karcinom grlića materice u čak 69,9%, dok je samo 3,2% znalo da je infekcija HPV faktor rizika za karcinom grlića materice [6]. Tačan odgovor je bio povezan s društvenom klasom ($p < 0,001$), ali nije i s godinama života. U istoj studiji, većina žena je imala normalan Papa test, a u 8% je ponovljen najčešće zbog displazije. Godine za prvi Papa test povezane su sa socijalnom klasom ($p < 0,001$). Najčešće su prvi Papa test uradile žene između 20 i 29 godina, 10,2% između 40 i 49 godina, 2,6% preko 50 godina, a 13,4% pre 20 godina [6]. Rezultati ovog rada pokazuju da je 66,7% žena uradilo Papa test između 20. i 29. godine. Maund i saradnici su 2003. godine sprovedi skrining program kod 2 964 žena kojima je ura-

đen Papa test [7]. Većina žena je bila nepismena ili s elementarnim nivoom pismenosti (80,9%), a čak 67,2% iz loše socioekonomske klase. Među njima 6,7% nikad ranije nije uradilo Papa test, a 10,3% njih uradilo ga je pre tri godine. Od svih pregledanih žena, 99,8% nije imao nikakav znak bolesti, 0,5% je imalo patološki nalaz, a 0,07% invazivni karcinom epitela grlića materice u ranoj fazi. U Italiji se procenjuje da godišnje 6,4 miliona žena od 25 do 69 godina prolazi kroz skrining na karcinom grlića materice, a oko 2,4% ima pozitivan nalaz Papa testa [8]. Troškovi za zdravstvene usluge su oko 158,5 miliona evra za skrining i oko 22,9 miliona evra za tretman patoloških stanja na cerviksu [8]. Takođe je i u Švedskoj organizovan skrining na karcinom grlića materice za žene od 23 do 60 godina i to na tri godine od 23 do 50 godina, a na pet godina u uzrastu od 51 do 60 godina. Žene koje nisu uradile Papa test u preporučenom periodu imale su veći rizik od nastanka karcinoma grlića materice, kao i povećan rizik od uznapredovalog karcinoma [9]. Ista studija je potvrdila da žene koje su imale patološki nalaz Papa testa imaju veći rizik od karcinoma. Koliki je značaj organizovanog skrininga pokazuju rezultati istraživanja u Norveškoj, gde je u periodu od 1990. do 1994. godine i od 2000. do 2004. godine stopa obolevanja od 125 smanjena na 95/100 000, stopa skvamoznog karcinoma ili planocelularnog karcinoma smanjena od 102 na 70/100 000, a smrtnost od 38 na 25/100 000 [10]. Waller i saradnici sprovedi su intervju kod 580 žena, od 26 do 64 godine, o urađenom citološkom testu na karcinom cerviksa, preprekama i demografskim karakteristikama. Od ukupnog broja, 85% žena je navelo podatak da im je urađen Papa test, manje od 15% su neredovno radile Papanikolau test i zakasnile da im se blagovremeno dijagnostikuje karcinom, a 2,6% nikada nije uradilo test. Najčešće prepreke koje su navele jesu stid (29%), strah od bola (14%), briga šta će test pronaći (12%) [11]. Rezultati našeg istraživanja su pokazali da je Papa test u dobu od 20 do 49 godina uradilo 55/102 (53,9%), a u dobu od 50 do 80 godina 24/102 (23,5%) ispitanice. Nikad ga nije uradilo 2/102. Kao najčešći razlog neodlaska navele su strah (11,8%), bez tegoba su (12,7%), nedostatak vremena (9,8%), drugi razlozi (4,9%). Značaj lekara opšte medicine u usmeravanju svojih pacijentkinja na redovne preglede kod ginekologa potvrđuje dobijeni rezultat da je nakon ankete, a u daljem toku 2009. godine, prilikom drugih pregleda registrovano da je redovni ginekološki pregled obavilo 89 (87,2% uzorka) ispitanica, što znači da je njih 27 (oko 1/4 uzorka), bar za tu godinu, na osnovu razgovora s izabranim lekarom opšte medicine napustilo grupu povremenog odlaska kod ginekologa. Može se konstatovati da izabrani lekar opšte medicine ima značajnu ulogu u promeni odnosa žena prema ginekološkom pregledu. Mogući pristup je da se tokom pregleda u razgovoru minorizuju razlozi neodlaska kod ginekologa. Bez obzira na inicijalno iskazano obećanje da će posetiti izabranog ginekologa, njih 13 (12,8%) nije to učinilo ne šireći listu razloga takvog odnosa prema svom zdravlju.

Zaključak

Zbog visoke incidencije karcinoma grlića materice u Srbiji, neophodno je organizovati skrining pregleda žena. Mnogobrojne studije su pokazale da je stopa obolevanja i umiranja znatno smanjena tamo gde postoji organizovani skrining. Izabrani lekar opšte me-

dicine ima veoma važnu ulogu u redovnom upućivanju žena na sistematske ginekološke preglede prema preporukama koje postoje u Nacionalnom vodiču za prevenciju malignih bolesti. Takođe ima zadatak da edukuje žene o faktorima rizika za nastanak malignih bolesti, kao i o preventivnim merama.

Literatura

1. Brenna SMF, Syrjanen KJ. Regulation of cell cycles is of key importance in human papillomavirus (HPV)-associated cervical carcinogenesis. *Sao Paulo Med J* 2003;121(3):130-5.
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer base no. 5, version 2.0., Lyon: IARC Press; 2004.
3. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi. Prevencija malignih bolesti, Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2005. str. 29-32.
4. Bergstrom R, Sparen P, Adami HO. Trends in cancer of the cervix uteri in Sweden following cytological screening. *Br J Cancer* 1999;81:159-66.
5. Mayorand MH, Duarte Franco E, Rodrigues I, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357(16):1579-88.
6. Klug SJ, Hetzer M, Blettner M. Screening for breast and cervical cancer a large German city: participation, motivation and knowledge of risk factors. *Eur J Public Health* 2005;15(1):70-7.
7. Maund EC, Nikolau SM, Moreira LF, Haikel RI, Longatto-Filho A, Baracet EC. Adherence to cervical and breast cancer programs is crucial to improving screening performance. *Rural Remote Health* 2009;9(3):1241.
8. Giorgi Rossi P, Ricciardi A, Cohet G, Palazzo F, Furnari G, Largeron N, et al. Epidemiology and costs of cervical cancer screening and cervical dysplasia in Italy. *BMC Public Health*. 2009;9:71.
9. Andrea B, Kemetil L, Sparen P, et al. Screening- preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(9):622-9.
10. Haldorsen T, Skare GB, Steen R, Thoresen SO. Cervical cancer after 10 years of nationally coordinated screening. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2008;128(6):682.
11. Waller J, Batoszek M, Marlow L, Warlde J. Barriers to cervical cancer screening attendance in England: a population-based survey. *J Med Screen* 2009;16(4):199-204.

Summary

Introduction

Since regular screening is the best way of preventing the development of cervical cancer, the objective has been set to assess the motivation of women to have regular gynecological examinations and to estimate the role of the chosen general practitioner.

Material and Methods

The survey was performed on the basis of the prospective study done at the Health Centre "Novi Sad" in 2009 during the systematic regular examinations carried out by general practitioners.

Results

It was found that 60.8% of the examined women had regular check-ups; 21.5% visited their doctor once in the period of two to five years and 4.9% had undergone the examination in a period > 10 years, whereas 1.9 women had never had an examination. Other examinees had occasional check-ups with various time laps between them.

Key words: General Practitioners; Health Education; Physician's Role; Gynecological Examination; Uterine Cervical Neoplasms; Mass Screening; Risk Factors

Rad je primljen 20. VII 2010.

Prihvaćen za štampu 6. XII 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:9-10:486-489.

Discussion

The reasons for not visiting a gynecologist were fear of the examination, absence of discomforts and lack of time. However, 87.2% of the examinees visited a gynecologist after they had been advised to do so by their general practitioner. Gynecological finding was good in 87.6% of the women, 3.4% were found to have carcinoma and 8.9% had some other abnormal finding.

Conclusion

According to the obtained results, it has been concluded that the chosen general practitioner has a very important role in motivating women to have regular gynecological examinations and in educating them on the risk factors for developing malignant diseases and on the possible prevention.

City Hospital of Subotica
 Department of Orthopedics and Traumatology¹
 Dom zdravlja Odžaci
 Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad
 Department of Orthopedics and Traumatology³

Stručni članak
 Professional article
 UDK 616.723.3-001.5-08
 DOI: 10.2298/MPNS1110490R

COMPARISON OF THE RESULTS OF TREATMENT OF HUMERAL SHAFT FRACTURES BY DIFFERENT METHODS

POREĐENJE REZULTATA LEČENJA PRELOMA TELA NADLAKATNE KOSTI RAZLIČITIM METODAMA

Vladimir RISTIĆ¹, Mirsad MALJANOVIĆ¹, Miroslav ARSIĆ²,
 Radmila MATIJEVIĆ³ i Miroslav MILANKOV³

Summary - The aim of this study was to compare the functional results of non-operative and different operative techniques of managing humeral shaft fractures. The average follow-up was one year after the trauma in 61 patients with united fracture, where the initial method of treatment was the definitive one. The patients were divided into four groups: 22 were treated with hanging cast, 20 with intramedullary nails, 10 with dynamic-compressive plates and screws and 9 with external fixators. We estimated the presence of bone union by radiographic and clinical evaluation and compared the results with Constant and Mayo scores. The etiology of injuries was falls and traffic accidents in 87% of cases. The hanging cast group had the most of elbow contractures and insufficient results of functional scales. The plating group had lower average values of scores than nails, especially considering the elbow function. Among subgroups, the locked intramedullary nails had better results than Ender nails. The most complicated cases treated with Ilizarov and Mitković's external fixators had good results, especially in the treatment of open humeral shaft fractures; however, the rehabilitation period was longer. The best average functional results were recorded in the nailing group because of rigid fixation, solid callus formation and return to everyday activities in the shortest time.

Key words: Humeral Fractures; Treatment Outcome; Fracture Fixation; External Fixators; Bone Plates; Bone Nails; Fracture Fixation, Intramedullary; Ilizarov Technique

Introduction

Approximately 1-3% of all human fractures and 5-10% of all long bone fractures occur in the humeral shaft [1,2]. They account for about 20% of all humeral fractures [1]. The humeral shaft is situated between the superior margin of pectoralis major tendon insertion to supracondylar ridges. The incidence of those fractures in population is 14-20/100 000 per year [1]. Their importance is great because fractures complicated with nonunion and inadequate bone union lead to disability of patients, prolonged absence from work and higher hospital expenses. Fractures with associated injuries of major blood vessels of brachial region and infection can be life threatening.

Humeral shaft fractures are most frequently treated by non-operative means [3] (functional brace or hanging cast), rarely by thoracobrachial immobilization and bone traction. However, the range of indications for operative methods of those fractures have been widened in the last two decades in order to achieve adequate function in the shortest possible time after the injury, better quality of life and decreased period of treating [2, 5]. Improved methods of intramedullary fixation, osteosynthesis with plates and screws and external fixators have contributed to the higher frequency of surgical treatment of these injuries [2,4,5].

Dilemmas regarding humeral shaft management are associated with the absence of universally accepted indications for operations [4] and choice of operative technique. The published results are very

controversial and every method has its advantages and weaknesses. Since a wide choice of treating possibilities, operative methods and implants is offered to manage these fractures, but without the absolute agreement of authors, the aim of this study was to compare the functional results of non-operative and different operative techniques of humeral shaft fracture management.

Material and methods

Forty two patients were operated for humeral shaft fractures at the Clinical Centre of Vojvodina during the period from 2004 to 2007. This study followed 25 of them. We performed 34 operations in the City Hospital of Subotica from 2007 to 2010, and 14 of the operated patients were included in this study as well as 22 non-operatively treated ones.

This study is retrospective, multi-centre, with statistical significance of $p < 0.05$ and total specimen of 61 followed patients with united humeral shaft fractures.

They were divided into four groups (with subgroups):

The first group consisting of 22 non-operatively treated patients with hanging casts included mostly two- part fractures, without a re-dislocation after the closed reduction. The treatment was continued with functional cast in 10 patients because of earlier rehabilitation.

The second group of 20 patients, treated with intramedullary nail (IMN), had 3 nailing subgroups: locked: anterograde (12), retrograde (4) and small cal-

Abbreviations

- IMN – intramedullary nail
- a/g – anterograde
- r/g – retrograde
- DCP – dynamic-compression plate
- ExFix – external fixator
- MIPO – minimally invasive plates

ibre (Ender) nails (4). The indications were as following: segmental, pathological and secondary dislocated fractures in casts.

The third group consisted of 10 operatively treated patients with dynamic compression plate (DCP), which were mostly used in cases of wedge and associated shaft fractures with metaphyseal and intra-articular components.

The fourth group included 9 patients treated with external fixator (ExFix) (3 Mitković's and 6 Ilizarov's). Fixators were indicated for comminuted and open fractures associated with significant damage of soft tissues.

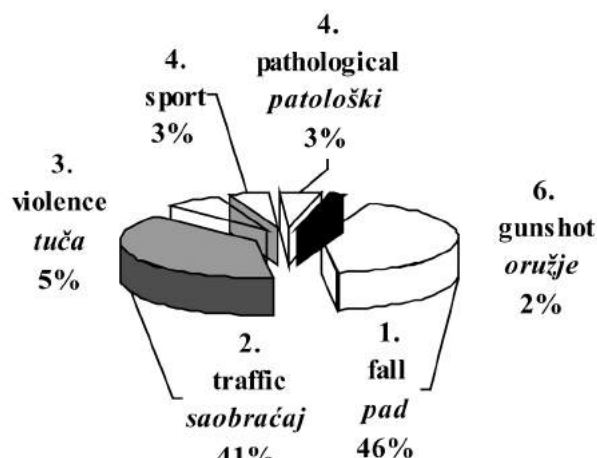
Closed reduction and immobilization were tried as the initial treatment in the first three groups. When the position of fragments was not satisfactory, the choice was operation, so the study included only cases where the first operative method was the definitive one. The average rehabilitation was two weeks (10-30 days) at hospital and afterwards patients performed exercises at home.

In our specimen, 57.4% of patients were males and 42.6% females. Women dominated only in non-operative group. The average age was 40.6 years (16-77). Younger patients were treated mostly operatively. The oldest group was a non-operative one. The patients injured their right arm in 34 cases (55.7%) and left in 27 (44.3%). We did not observe a significant difference considering the side of injured extremity, except in ExFix group, where males most often injured their right arm (Table 1). Sixteen of male patients (45.7%) were injured in the third decade of life in road traffic accidents and 18 females over 50 years of age (69.2%) after simple falls from standing position. Therefore, the most common cause of fracture in older population was fall (26 injured) and traffic accidents (24) in younger patients (Graph 1). Violence caused five fractures, sports activities three (arm wrestling caused two spiral fractures) and three patients had tumour-induced bone destruction.

Table 1. Demographic data among groups and classification of fractures

Tabela 1. Demografski podaci među grupama i klasifikacija preloma

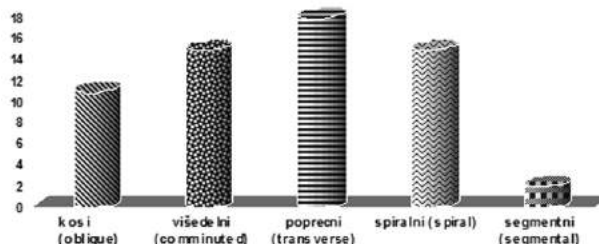
Group Grupa	Gender/Pol		Side/Strana		Age Starost	Fracture type Tip preloma		
	male muški	female ženski	right desna	left leva		A	B	C
Hanging cast/Viseći gips	10	12	12	10	61,4	14	5	3
IM nail/Im. klin	12	8	11	9	25,1	10	4	6
DC plates/DK ploča	5	5	5	5	29,6	1	9	0
ExFix/Spolj. fiksator	8	1	6	3	36,3	2	1	6
Total/Ukupno	35	26	34	27	40,6	27	19	15



Graph 1. Etiology of humeral shaft fractures

Grafikon 1. Učestalost uzroka preloma tela nadlaktarne kosti

Humeral shaft fractures can be divided according to fracture morphology as: transverse, oblique, spiral, segmental, wedge and comminuted, and all of them as close and open ones. This classification does give enough information for the choice of treatment and indications do not depend on it. AO classification [6] is more preferred. Type A are the simplest two-part fractures, type B have a butterfly fragment and type C consist of comminuted fractures. Every type has three subgroups. Type A1 (spiral fracture) has better chance to heal than other subtypes (transverse and oblique) and it is the most suitable for non-operative treatment. In our study (Graph 2) the simplest fractures were also the most frequent ones. Type A occurred in 44.3% of patients according to the fact that 14 non-operatively treated had this type of fracture. Type B occurred in 19 (31.1%) and type C in 15 (25.0%) cases. The majority of comminuted and all segmental and open fractures were managed operatively (Table 1).



Graph 2. Type of fracture according to fracture line

Grafikon 2. Broj preloma prema izgledu prelomne pukotine

We performed the last examination and X-rays one year after the trauma. The evaluation of joints function consisted of Constant score for shoulder [7] and Mayo Clinic elbow scale [8].

This study excluded those patients who had previous operations of humerus, non-united fracture, those who did not undergo rehabilitation, when the initial operative method was changed to another and two death cases.

The results were analyzed, compared and represented in graphs and tables.

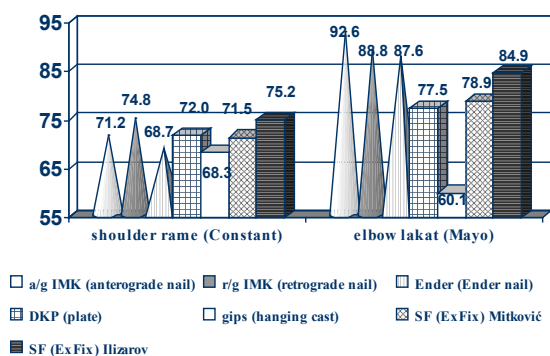
Table 2. The results of treatment of humeral shaft fractures by different methods
Tabela 2. Rezultati lečenja preloma tela nadlaktatne kosti različitim metodama

Group/Grupa	Type of implant Vrsta implantata	No of patients Br. pacijenata		Constant	Mayo	Non-restricted activities (weeks) Povratak na posao (nedelje)
Hanging cast/Viseći gips		22		68.3	60.1	14.1
IM nail/Im.klin	UHN, Expert Ender	16	20	71.3	91.0	12.2
Plate, screws/Ploča, zavrtnji	DCP,LCP	10		72.0	77.5	12.5
ExFix/Spolj. fiksator	Mitković	3	9	73.7	82.5	17.8
	Ilizarov	6				
Total/Ukupno		61		70,6	76,4	13,8

Results

According to functional scales [7,8], good (71-85 points) total and average results were achieved in all groups, except for insufficient one (under 70) in the hanging cast group and the excellent result (86-100) for the elbow function was achieved only in the nailing group. The best average functional results were recorded in the group IMN, then ExFix, DCP and the hanging casts yielded the worst results (Table 2).

The best results for the shoulder function were achieved in r/g locking nails among the nailing subgroups. The best postoperative function of elbow joint was provided by applying a/g locking nails. Locking nails were superior to Ender nails according to both scales. In addition, Ilizarov ExFix had better results than unilateral fixator (Graph 3).



Graph 3. Scales of results among subgroups

Grafikon 3. Bodovne skale rezultata među podgrupama

The shortest period to return to non-restricted activities was recorded in the nailing group, then in the plating one, but much longer in the hanging casts and ExFixators (Table 2). The average absence from work was 13.8 weeks after the injury. The patients in ExFix group waited much longer to return to work (17.8 weeks), which means that those with the most severe injuries had to be absent from everyday activities longer than 4.5 months, and even longer when they had fractures complicated with nonunion.

Discussion

Humerus is a very specific bone in comparison to other long bones. This bone was thought to be

probably the easiest one for non-operative management, because the union rate was over 90% [3]. But hanging cast treatments have been replaced by other methods because joint exercises are impossible and this inevitably leads to joint stiffness. The choice of treatment nowadays is more often an operative method aimed at achieving the functional arm.

The priority is no longer given to the absolute stability but on the soft tissues and function. According to modern AO principles [5], restoration of length, axis and rotation are more important factors than anatomic reposition of fragments. The acceptable alignment is up to 20 degrees of anterior angulation, up to 30 degrees of varus angulation and up to 3 cm shortening after union of humeral shaft fracture [4].

Those fractures are caused by a direct mechanism during harmless falls in about 60% of cases [1], but in the studies that followed only operated groups [2,9,10], 79-88% of them were caused by high energy injuries, during road traffic accidents and falls from height, those being the main causes among our patients (87%). The incidence of these fractures has been on the rise in the 21st century because of traffic traumatism, particularly those caused by motorcycle accidents among young people and in older population because of prolonged period of life and osteoporosis. The most vulnerable categories are men in the third decade of life and women in their seventies [5], as shown by our surveillance.

The average age of injured people is about 55 years [1], but younger population is more frequently operatively treated. That is the reason why the average age of our patients was 40.6 years. In the studies with predominately operated patients in the sample, especially those younger than 40 [2,9], men fractured their humeral shafts around three times more frequently. The distribution between sexes is similar when studies included the patients over 65 years of age [10]. In our surveillance, men were also 1.3 times more frequently injured than women because of more active life style in: sports, industry and traffic accidents [1,2,5]. Some of the authors [2,9] did not record a significant difference of the injured side of arm, while others [10], as we did, recorded more fractures of the right arm.

According to the fracture line, 38-40% of humeral shaft fractures are transversal, 25-28% comminuted, 18-19% oblique, 14-15% spiral and 1-2% segmental [2,18]. We recorded similar results with slightly higher percentage of spiral fractures (25%). According to AO

classification [6], the majority of fractures belong to A type with frequency of 44-63%, then B type with 27-36% and C type with 10-20% [1,2]. A type fractures were the most common among our patients as well (44.3%), but more severe fractures dominated in our operated groups.

The comparison of results among non-operative and operative methods is not easy, especially when more complicated fractures treated operatively are compared, because of more dislocated fragments, more serious soft tissue damage and associated injuries of other bones, nerves and blood vessels [11]. Some authors [3,12] have proved that there is no evidence that operative methods have better chances for union of simple fractures. In our hanging cast group, the majority of patients had A1 type because of its better chance to unite spontaneously. Wearing immobilization for two months is too long, uncomfortable for patients and leads to joints contractures. The functional scales are the lowest in our hanging cast group (**Table 2**) because of the above reasons.

If the surgeon opts for the operative method, it is necessary to perform preoperative planning of soft tissue damage [5] and treat it primarily. Afterwards, a temporary or permanent ExFix should be implanted [13], as we did in open fractures. In addition, the surgical approach, reduction type and implant should be chosen (**Figure 1**).



Fig. 1. Radiographs of humeral shaft fractures treated with: plate, nail, Ilizarov's and Mitković's fixators

Slika 1. Radiografski snimci preloma tela nadlaktatne kosti uspešno lečeni: pločom i zavrtnjima, klinom, fiksatorom, po Ilizarovu i Mitkoviću

Dynamic compression plates [5,6] used to be the gold standard in management of these fractures for a long time because they provide stable fixation and early rehabilitation but soft tissue stripping from bone inevitably interferes with the normal bone blood supply, which may lead to problems of nonunion and infection [12]. Osteoporotic bone in older patients is often problematic and can cause the loss of fixation because of poor purchase of the screws [12]. New generations of plates have been invented as a solution to these problems. They have better results than previous ones [5,11]. We used dynamic compression plates and modern locking plates (LCP). The union rate is increased by the development of new Low Contact with bone Plates (LCDCP) [5]. Minimally Invasive Plates (MIPO) [14] and Bridge Plates have expanded their indications also to comminuted and open fractures [5,11]. Livani et al

[14] achieved excellent results with these techniques by positioning plates through two minimal incisions over and under the site of fracture. Our experience with new generations of plates is limited because of small specimen and the price of implants, so the study did not follow MIPO and Bridge Plating groups.

The majority of humeral fractures, except for those situated 2-3 cm from the shaft, are suitable for IM nails [15]. Contraindications for their use are too thin intramedullary canal and severe infection (Gustilo-Anderson's types IIIb- IIIc) [16]. Former nails had the main disadvantage of rotational stability and migration [15,17]. That was corrected in new generations of locking nails [12,15,17-20]. In this study we used elastic (Ender's) and locking (anterograde or retrograde) nails. The main disadvantage of a/g nails is antegrade access to the medullary canal through the rotator cuff tendons, which may cause shoulder joint pain and impairment of function [12,15,17-20]. Retrograde nailing can cause elbow contractures [18]. O'Donnell et al [19] followed 33 patients with a/g IMN by MRI 11 days postoperatively. They found complications in 21 shoulder joints (63.6%): 10 had subacromial bursitis, five partial rupture of rotator cuff, one complete rupture of supraspinatus tendon and four inflammatory changes of acromioclavicular joint. The problem with morbidity of entrance site can be prevented with transversal approach to rotator cuff tendons and their reconstruction after placing the nail [17-20]. The medullary canal can be reamed for using thicker nails or unreamed [12,15]. Reaming stimulates the bone union because the vascular response generates solid periosteal callus formation. This fact is better documented for femur and tibia [21] than humerus. Some authors [22] have recorded higher nonunion rates after reaming while others, like us, have recommended it [21].

External fixators also have their place in humeral shaft treatment [13,23-27], especially in open fractures (grades III b, c), which was our main indication for their use. The incidence of open fractures is about 5.6% [1], but it is higher among operated patients (14%) [2], as recorded by us (12%). Open fractures with less soft tissue damage (types: I, II and IIIa) are treated non-operatively or operatively with internal fixation, after adequate management of soft tissues [13,27]. The same group of authors think that the initial treatment with ExFix leads to soft tissues healing 2-14 days after the trauma and other implants are more suitable afterwards. Almost every bone fracture can be initially stabilized with Ilizarov's ExFix [26], but this method has not become popular for closed humeral fractures. Some authors [23,25,26] disagree with that fact. There are many types of external fixators. We used Ilizarov's with rings [26] and unilateral, domestic, Mitković's fixator [23]. According to some authors [23,24], unilateral ExFix has comparable results to plates. The advantages of this method are connected with minimally invasive surgery, operation time is shorter, blood loss minimal, hospitalization time shorter and removal of hardware is easy [23]. We have achieved

good results with unilateral ExFix, but better with ExFix with rings (**Graph 3**). Ilizarov's fixator provides stable fixation in osteoporotic bones as well. By controlled compression and distraction, it stimulates local blood supply, callus production and bone union even in cases of infected pseudarthrosis, which are the most difficult to treat [12,23-27]. This technique corrects deformity in all planes, bone defects and restores the length of extremity with proper soft tissues preservation, allowing early rehabilitation [25,26]. The main disadvantages of ExFix are: difficulty to achieve anatomic reposition [13], pin tract infection [23,25] and weight of implant. Unilateral ExFix is cheaper and not so heavy but our functional results of Ilizarov's ExFix were superior, because of the secondary opportunity to correct the position of dislocated fragments.

There are many disagreements in literature about the choice of operative method. According to indications, some authors [5,11-14] suggest using DC plates because of potential nailing shoulder joint problems. Others think that locking nails are the most suitable solution [17,18,20-22,28], especially for comminuted, pathological and segmental humeral shaft fractures. We also used the last mentioned indications for nails.

The results of treating humeral shaft fractures can be evaluated by many different scoring systems. We compared ours with the results of those who used Constant [7] and Neer's scores [29] for the shoulder function (with maximum of 100 points); and for the elbow function, we used the Mayo Clinic scale [8], which took the following into consideration: pain, patient's everyday activities, range of motion and stability. Our results were similar to the majority of other studies according to the shoulder joint function [10,21,30,31]. Considering the elbow function, our results were very good because we estimated that more than 75% of our patients had excellent or very good results, as some other authors had [10,18,33]. By comparing results among the groups we found that the nailing group had the best results. This evaluation is similar to the conclusion of some other studies [10,21,31].

Flinkilla et al [31] also compared different groups by Constant score and they recorded the average score in nailing group of 66 points. We achieved similar results only in Ender's subgroup (68.7) but much better in locking IMN (74.8 and 71.2) (**Graph 3**). The same authors [31] had average score of 82 in the plating group that was better than ours (72) and in ExFix Ilizarov group only 53.7, while we had 75.2. Even better results than those which we achieved in ExFix group were observed by Tomić et al [25], who did not record any insufficient results. Micić, Mitković et al [23] had average score of 74.3 points, that being similar to ours (71.5).

Some consequences for shoulder and elbow joint can be found in 0-38% of non-operatively treated patients [1,3,31]. In our hanging cast group, 32% of patients had symptoms of shoulder impairment and 38% of elbow joint. Ciernik et al [32] recorded 74% of joint stiffness and pain. The results of treating those fractures with functional orthosis are much better than

with hanging casts. Some authors [3,9] did not record any statistically significant differences in the range of motion between non-operatively treated patients with functional braces and operated groups.

The results between nailing and plating groups in treating humeral shaft fractures were compared by large number of worldwide studies, which did not find a significant difference in function of joints [18,31,33,34]. Neither did we record this difference in shoulder joint but we did in the range of motion of elbow (92.6 points for a/g IMN vs. 77.5 DCP).

Some authors [20-22] have suggested that shoulder impairment is more frequent in nailing than in plating groups. This fact stands only for our Ender nailing subgroup. Chapman et al [35], as well as the authors of this study, have concluded that pain and limited motions of shoulder are more frequent in nailing groups while plating groups have more elbow joints impairment. Like others, we also found among our nailing subgroups that a/g nails influenced some limited motions of shoulder because of rotator cuff damage although we did not find a significant difference between a/g and r/g locking nails [18,31,36] (**Graph 3**).

The rehabilitation of patients after humeral shaft fractures is very important because 50% of limited range of motion of elbow joint can produce even 80% disability of arm function [37]. Jandrić and Bošković [37] recorded and treated 35.3% of posttraumatic elbow contractures which decreased to only 8.8% after adequate rehabilitation. Our rehabilitation results were not so good, probably because our patients were much older.

The limitations of this study are connected with no possibility of using modern functional orthosis and new generation of plates and because we indicated External Fixators for the most complicated cases which could potentially lead to insufficient results of this group of patients. This study is comparable to few ones which followed all four groups of patients with subgroups. The comparison of different methods creates conditions for developing new techniques of humeral fractures management. Every one of them should be aimed at achieving better function of the arm in the shortest possible period.

Conclusion

Humeral shaft fractures can be treated with different methods and every one of them has its advantages and disadvantages. Closed reduction and immobilization with hanging cast is the cheapest and easiest way but reserved only for the fractures with good union prognosis. It often produces limited range of motion. We achieved the best functional results with locking intramedullary nails because this method provides rigid fixation, solid callus formation, preserves soft tissues, and there is no need for extraction of implant. It is a minimally invasive procedure that allows early postoperative rehabilitation, so patients return to everyday activities in shorter

period in comparison to other methods. Dynamic compression plates also offer rigid fixation and early rehabilitation but we recorded better results in nailing group. External fixators are easy to implant and enable proper treatment of soft tissues, but it is hard to achieve anatomic reduction and rehabilitation lasts longer than in other methods.

The most important factors for successful treatment of humeral shaft fractures are: proper indication, adequate choice of method, precise surgical technique, rigid fixation and adequate rehabilitation. These choices should be individual for each patient.

References

1. Tytherleigh SG, Wallis N, McQueen MM. The epidemiology of humeral shaft fractures. *J Bone Joint Surg* 1998;80:249-53.
2. Sharma V, Awasthi B, Mehta SM, Babhulkar S. Evaluation of results of different treatment modalities in the management of diaphyseal fractures of the humerus. *Internet J Orthop Surg* 2010;16:1531-68.
3. Sarmiento A, Waddell JP, Latta LL. Diaphyseal humeral fractures: treatment options. *J Bone Joint Surg* 2001;83:1566-79.
4. Rockwood CA Jr, Green DP, Buchholz RW. *Fractures in adults*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2009. p. 843-69.
5. De Boer P, Ruedi TP, Buckley RE, Moran CG. *Diaphyseal fractures: principles*. AO Principles of fracture management. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2007. p. 127-36.
6. Muller ME, Nazarian S, Koch P. *The Comprehensive classification of long bone fractures*. Berlin: Springer-Verlag; 1990.
7. Constant CR, Murley AH. A clinical method of functional assessment of the shoulder. *Clin Orthop Relat Res* 1987;214:160-4.
8. Morrey BF, Adams RA. Semiconstrained arthroplasty for the treatment of rheumatoid arthritis of the elbow. *J Bone Joint Surg (Am)* 1992;74:479-90.
9. Denard A, Richards JE, Obremskey WT, Tucker MC, Floyd M, Herzog GA. Outcome of nonoperative vs operative treatment of humeral shaft fractures: a retrospective study of 213 patients. *Orthopaedics* 2010;33:552.
10. Ninković S, Harhaji V, Stanković M, Savić D, Milankov M. Hirurško lečenje preloma tela nadlakatne kosti. *Med Danas* 2007;6:457-62.
11. Jupiter JB, Van Deck M. Ununited humeral diaphyses. *J Shoulder Elbow Surg* 1998;7:644-53.
12. Ulrich C. *Surgical treatment of humeral diaphyseal fractures*. Guildford: Butterworth-Heinemann; 1996. p. 128-43.
13. Suzuki T, Hak DJ, Stahel PF, et al. Safety and efficacy of conversion from external fixation to plate fixation in humeral shaft fractures. *J Orthop Trauma* 2010;24:414-9.
14. Livani B, Belangero WD, De Medeiros CR. Fractures of the distal third of humerus with palsy of the radial nerve: management using minimally-invasive percutaneous plate osteosynthesis. *J Bone Joint Surg* 2006;88:1625.
15. Pickering RM, Crenshaw AH, Zinar DM. Intramedullary nailing of humeral shaft fractures. *Inst Course Lect* 2002;51:271-8.
16. Gustilo RB, Anderson JT. Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones: retrospective and prospective analysis. *J Bone Joint Surg (Am)* 1976;58:453-8.
17. Franck WM, Olivieri M, Jannasch O, Henning FF. Expandable nail system for osteoporotic humeral shaft fractures: preliminary results. *J Trauma* 2003;54:1152-8.
18. Lin J, Inoue N, Valdevit A, Hang YS, Hou SM, Chao EY. Biomechanical comparison of antegrade and retrograde nailing of humeral shaft fracture. *Clin Orthop* 1998;351:203-13.
19. O'Donnell T, McKenna J, Kenny P, Keogh P, O'Flanagan S. Concomitant injuries to the ipsilateral shoulder in patients with a fracture of the diaphysis of the humerus. *J Bone Joint Surg (Br)* 2008;90:61-5.
20. Nick JL. Anterograde intramedullary nail of diaphyseal humeral fractures can cause shoulder pain. *J Bone Joint Surg (Br)* 2008;90:71-2.
21. Rommens PM, Blum J. Retrograde nailing of fresh and pathologic humeral shaft fractures with a new unreamed humeral nail (UHN). *Techniques Orthop* 1998;13:51-60.
22. Riemer BL. Intramedullary nailing of the humerus. In: Browner BD, ed. *The science and practice of intramedullary nailing*. Philadelphia: Williams and Wilkind; 1996. p. 241-63.
23. Micić ID, Mitković MB, Mladenović DS, Golubović VZ, Jeon IH. Treatment of the humeral shaft aseptic nonunion using plate or unilateral external fixator. *J Trauma* 2008;64:1290-6.
24. Gajdobranski D, Micić I, Mitković M, Mladenović D, Milankov M. Management of impaired fracture healing: historical aspects. *Med Pregl* 2005;58:507.
25. Tomic S, Bumbasirević M, Lesić A, Mitković M, Atkinson HDE. Ilizarov frame fixation without bone graft for atrophic humeral shaft nonunion: 28 patients with a minimum 2-year follow-up. *J Orthop Trauma* 2007;21:549-56.
26. Ilizarov GA. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues. *Clin Orthop* 1989;238:249-63.
27. Johnson EC, Strauss E. Recent advances in the treatment of gunshot fractures of the humeral shaft. *Clin Orthop* 2003;408:126-32.
28. Miličić A, Jovanović A, Milankov M, Savić D, Stanković M. Neki etiopatogenetski i dijagnostičko-terapijski aspekti stres fraktura. *Med Pregl* 1995;48(9-10):319-22.
29. Neer CS. Displaced proximal humeral fractures. I Classification and evaluation. *J Bone Joint Surg (Am)* 1970;52:3-10.
30. Ninković S, Stanković M, Savić D, Matijević R, Milankov M. Hirurško lečenje ponovljenih isčašenja zgloba ramena minimalno invazivnim prednjim pristupom. *Med Pregl* 2008;59:49-54.
31. Flinkkilä T, Hyvönen P, Linden T, Lakovaara M, Ristinieni J, Hämäläinen M. Intramedullary nailing of humeral shaft fractures. *Acta Orthop Scand* 2004;70:133-6.
32. Ciernik IF, Meier L, Hollinger A. Humeral mobility after treatment with hanging cast. *J Trauma* 1991;31:230-3.
33. Heineman DJ, Bhandari M, Nork SE, Ponsen KJ, Poolman RW. Treatment of humeral shaft fractures: meta-analysis reupdated. *Acta Orthop* 2010;81:517.
34. Putti AB. Locked intramedullary nailing versus dynamic compression plating for humeral shaft fractures. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2009;17:139-41.
35. Chapman JR, Bradford HM, Agel J, Benca PJ. Randomized prospective study of humeral shaft fracture fixation: intramedullary nails versus plates. *J Orthop Trauma* 2000;14:162-6.
36. Blum OJ, Janzing H, Gahr R, Langendorff HS, Rommens PM. Clinical performance of a new medullary humeral nail: antegrade versus retrograde insertion. *J Orthop Trauma* 2001;15:342-9.
37. Jandrić S, Bošković K. Funkcionalni ishod lečenja posttraumatskih kontraktura lakta. *Med Pregl* 2010;63:546-9.

Sažetak

Cilj studije je bio da uporedi funkcionalne rezultate neoperativne i različitih operativnih tehnika, prosečno godinu dana nakon traume, kod 61 pacijenta sa zaraslim prelomom tela nadlaktatne kosti kod kojih je početni način lečenja bio i definitivn. Pacijenti su podeljeni u četiri grupe: 22 lečena visećom gipsanom imobilizacijom, 20 intramedularnim klinovima, 10 dinamičko-kompresivnom pločom sa zavrtanjima i 9 spoljašnjim fiksatorima. Zarastanje preloma procenjeno je na osnovu radiografskih snimaka, kliničkog pregleda i poređenja rezultata pomoću Constant i Mayo bodovnih skala. Uzroci povređivanja u 87% slučajeva bili su pad i saobraćajni traumatizam. Grupa neoperativno le-

čenih imala je najviše kontraktura lakta i nezadovoljavajuće rezultate funkcionalnih skala. U grupi lečenih pločom zabeleženi su lošiji rezultati od grupe klinova, posebno u funkciji lakta. Među podgrupama, znatno bolji rezultati zabeleženi su kod zaključavajućih u odnosu na elastične klinove. Najkomplikovaniji slučajevi, lečeni spoljašnjim fiksatorima po Mitkoviću i Ilizarovu, imali su zadovoljavajuće rezultate, posebno otvorenih preloma, ali i dužu rehabilitaciju. Najbolji prosečni funkcionalni rezultati lečenja zabeleženi su u grupi lečenih zaključavajućim intramedularnim klinovima zbog stabilne fiksacije, formiranja solidnog kalusa i najranijeg povratka svakodnevnim aktivnostima.

ključne reči: Frakture humerusa; Ishod lečenja; Fiksacija fraktura; Spoljašnji fiksatori; Pločice; Šrafovi; Intramedularna fiksacija preloma; Ilizarova tehnika

Rad je primljen 18. III 2011.

Prihvaćen za štampu 1. IV 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:9-10:490-496.

Medicinski fakultet, Novi Sad
Klinika za stomatologiju Vojvodine

Stručni članak
Professional article
UDK 616.314-77:615.28
DOI: 10.2298/MPNS1110497S

SAVREMENE METODE I SREDSTAVA ZA DEZINFEKCIJU MOBILNIH ZUBNIH PROTEZA I NJIHOV ZNAČAJ KOD STARIJE POPULACIJE

CONTEMPORARY METHODS AND MOBILE DENTURE CLEANSERS AND THEIRS SIGNIFICANCE FOR OLDER POPULATION

Ljiljana STRAJNIĆ, Miodrag ĐOKIĆ i Predrag VUČINIĆ

Sažetak – Po stavljanju zubne proteze, velik broj bakterija u usnoj duplji još se povećava. Naime, između zubne proteze i vilice nastaje mali prostor u kom postoje savršeni uslovi za razvoj bakterija. Proteza postaje rezervoar mikroorganizama. Cilj rada je bio da ukaže na posledice lošeg održavanja higijene proteze na oralno i opšte zdravlje kod osetljivih osoba starijeg životnog doba, hospitalizovanih starijih pacijenata i dugogodišnjih stanara domova za starije ljude. Naslage na protezama, poput bakterijskog plaka, gljivica, kamenaca i ostataka hrane, mogu biti odgovorne za *stomatitis prothetica*, *cheilitis angularis*, *hyperplasia inflammatoria fibrinosus*, *halitosis* – zadah iz usta, karijes zuba kod nosilaca parcijalnih proteza, *mucositis* i *periimplantitis* kod nosilaca mobilnih suprastruktura na implantatima, brže propadanje proteznih materijala kao što je meki akrilat za podlaganje, bolesti disajnih puteva, bakterijski endokarditis i gastrointestinalne infekcije. Preporučuje se kombinacija mehaničkog i hemijskog čišćenja proteza. Preventivno higijenski tretmani veoma su važni u bolnicama i staračkim domovima s obzirom na starije i obolele osobe koje tu borave. Preporučuje se nabavka ultrazvučnog čistača proteza u ovim ustanovama.

Ključne reči: Sredstva za čišćenje zubnih proteza; Zubne proteze; Stari; Oralna higijena; Oralno zdravlje; Zubni plak + komplikacije; Zubni plak + prevencija i kontrola

Uvod

Oko 600 miliona ljudi trenutno ima 60 godina ili više, a očekuje se da će se taj broj ljudi udvostručiti do 2025. godine. Do 2050. godine biće dve milijarde starih osoba, od kojih 80% u zemljama u razvoju. Ujedinjene nacije procenjuju da će osobe starije od 80 godina činiti 20% svetskog stanovništva. Dramatičan porast populacije u 70-im, 80-im i 90-im godinama u vezi je s godištem povezanim s gubitkom zuba i korišćenjem mobilnih zubnih proteza. Porast stanovništva starijeg životnog doba bez poboljšanja kvaliteta života direktno utiče na zdravstvene troškove i postaje ključni problem javnog zdravstva u razvijenijim zemljama. Briga o protezama i sluzokožnom tkivu – ležištu proteza važna je za opšte zdravlje, naročito kod starijih osoba. Nečiste proteze prouzrokuju ili doprinose sluzokožnim bolestima, lošoj ishrani, oboljenjima disajnih puteva, srca i želuca, stoga će veći efekat imati na osetljive starije osobe nego na mlađe zdrave osobe. Pacijentima s protezama koji su u poodmaklim godinama čišćenje proteza mora biti više od estetike [1].

S blizu 16% osoba starijih od 65 godina, prosečnom starošću od 38,1 godine i indeksom starenja od 0,85 Vojvodina je u odmakloj fazi demografskog starenja. Mladi starosti do 20 godina čine, prema poslednjem popisu, četvrtinu ukupne populacije, dok je svaki peti stanovnik stariji od 60 godina. Biološki tip stanovništva Vojvodine izrazito je regresivan [2].

Stare osobe su najvulnerabilnija kategorija pacijenata u smisli obolevanja od teških infekcija i infekcija koje ugrožavaju život. Kako se broj starih uve-

ćava i kako oni postaju populacija u kojoj su infekcije česte, potrebno je u edukaciji lekara posvetiti pažnju problemima s lečenjem starih [3]. Cilj rada je bio da ukaže na posledice lošeg održavanja protezne higijene na oralno i opšte zdravlje kod osetljivih osoba starijeg životnog doba, hospitalizovanih starijih pacijenata i dugogodišnjih stanara domova za starije ljude, prilagođavajući najnovija izvorna istraživanja potrebama nauke i prakse.

Materijal i metode

Kao materijal su poslužile objavljene studije u najnovijoj naučno-stručnoj dentalnoj literaturi o evaluaciji i kliničkom ispitivanju savremenih metoda, kao i sredstva za dezinfekciju mobilnih zubnih nadoknada.

Metoda analize sumira rezultate više nezavisno objavljenih kliničkih studija i evaluira podatke iz literature u vezi s ovom problematikom.

Rezultati i diskusija

Razne vrste parcijalnih proteza, supradentalne proteze preko zuba, mobilne suprastrukture na implantatima, totalne proteze, vrste su mobilnih zubnih nadoknada koje se indikuju kod pacijenata različitog životnog doba i oralnog zdravstvenog statusa.

Proteze u ustima uzrokuju zastojnu hiperemiju, mehaničku iritaciju pri pokretanju u aktu žvakanja, što je, uz zadržavanje hrane i konstantnu temperaturu, vlagu i pomanjkanje kiseonika, idealna podloga za razvoj i rast mikroorganizama.

Različita konstrukcijska rešenja i dizajn mobilnih proteza različito utiču na akumulaciju plaka, ali i na različito održavanje higijene. Već sama činjenica da su mobilne proteze napravljene od različitih materijala (akrilatne smole, hrom-kobalt-molibden legura, legura zlata) i s raznim dodacima (atečmeni, teleskop krune) utiče na različitu prijemčivost plaka.

Svaka površina u oralnom kavitetu, prirodna ili veštačka, otprilike za 30 minuta biva pokrivena sa 0,5 do 1,5 mikrometara debelim naslagama pljuvačnih glikoproteina i imunoglobulina koji se pretvaraju u pelikulu. Pelikula obezbeđuje podlogu na kojoj se oralne naslage, kao što su mucin, ostaci hrane, deskvamirane ćelije i mikroorganizmi (bakterije i gljivice), lako vezuju. Određene adherentne bakterije i gljivice konvertuju materije poput saharoze i glukoze iz oralnog okruženja u protezni plak. Proces je favorizovan kad tok pljuvačke poremeti bolest ili, što je još češće, kao posledica medikamenata. U odsustvu adekvatne količine pljuvačke, biće manja antimikrobna akcija koja neće biti u mogućnosti da se suprotstavi akciji i proliferaciji mikroorganizama. Adherencija mikroorganizama i debrisa kod poroznih površina proteza (koja se vide pod mikroskopskim uvećanjem) još je intenzivnija.

Gljivice koje su najčešće povezane s proteznim plakom pripadaju rodu *Candida*. One su prisutne u pljuvački većine ljudi koji nose proteze i pokazuju afinitet za adherenciju na akrilatne smole. Naseljavaju upravo udubljena i pore, odakle ih je teško iskoreniti.

Multiple inokulacije i različite patogene bakterije identifikovane su u proteznom plaku, uključujući *Streptococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, alfa streptokoke, beta streptokoke, grupu D streptokoka i gram-negativne bakterije. Vrste fusobakterija koje izbacuju sumporne komponente, povezane s halitosisom, identifikovane su kao populacija u plaku [4].

Posledice lošeg održavanja higijene proteza

Prisustvo mikroorganizama ugrožava potporna i meka tkiva u usnoj duplji. Odgovor tkiva na toksične sekrecije mikroorganizama zavisi i od opšte otpornosti organizma domaćina, kao i od otpornosti zone napadnute toksinima. Velik broj bakterija u usnoj duplji se, po stavljanju zubne proteze, još povećava. Naime, između zubne proteze i ležišta nastaje mali „prostor“ u kom postoje savršeni uslovi za razvoj bakterija. Prisustvo alimentarnih ostataka, mikroorganizama bukalne flore, kao i eventualne neravnine proteza, olakšavaju adherenciju bakterijskog plaka i njegovo sazrevanje. Proteza postaje „rezervoar“ mikroorganizama, čime se olakšava nastajanje raznih oboljenja.

Naslage na protezama kao što su bakterijski plak, gljivice, kamenac i ostaci hrane mogu biti odgovorne za: *stomatitis prothetica*, *cheilitis angularis*, *hyperplasia inflammatoria fibrosus*, *halitosis* – zadah iz usta, karijes zuba kod nosilaca parcijalnih proteza, *mucositis* i *periimplantitis* kod nosilaca mobilnih suprastruktura na implantatima, brže propadanje proteznih materijala kao što je meki akrilat za

podlaganje, bolesti disajnih puteva, bakterijski endokarditis i gastrointestinalne infekcije.

Istražujući faktore oralne sredine koji utiču na količinu mikroba i *C. albicans* u pljuvački kod nosilaca totalnih proteza, Ryu i saradnici nalaze korelaciju između broja anaerobnih bakterija, *C. albicans* i proteznog plaka, obloženosti jezika, protoka pljuvačke, učestalosti u održavanju oralne higijene, starosti [5].

Freitas i saradnici procenjuju prevalenciju sluzokožnih oboljenja povezanih s upotrebom totalne proteze kod nehospitalizovanih starijih osoba preko šezdeset godina. Dok je inflamatorna fibrozna hiperplazija bila povezana s integritetom totalne proteze, protezni stomatitis je bio povezan s vremenom nošenja, higijenskim statusom i integritetom totalne proteze. Ukazuju na potrebu pravljenja programa o održavanju oralnog zdravlja za starije osobe [6].

Halitosis je bilo koji neprijatan miris koji se javlja iz usta i koji drugi primećuju. Oralni razlozi kao što su loša oralna higijena, periodontalne bolesti, obloženost jezika, impakcija hrane, nečiste proteze, loše restauracije i suva usta mnogo su češći nego neoralni razlozi zadaha. Pratibha i saradnici u svom članku o zadahu iz usta naglašavaju ulogu oralnih higijeničara kao posebne specijalnosti u aspektu brige za oralno zdravlje pacijenta, koja treba da bude povezana s prevencijom i kontrolom zadaha [7].

Dixon i saradnici ukazuju na to da je jedna od najvećih mana mekih proteznih lajnera teško održavanje higijene. Zbog toga se infekcija *C. albicans* javlja na ovim materijalima i postaje pridonoseći faktor uzroku proteznog stomatita [8].

Bolesti disajnih puteva odgovorne su za značajan morbiditet i mortalitet ljudi. Nedavna istraživanja ukazuju na povezanost između loše oralne higijene i infekcije disajnih puteva. Kod ljudi koji žive u domovima penzionera i u ustanovama za negu osoba s hroničnim bolestima preči veća opasnost od infekcija disajnih puteva. U teške bolesti disajnih puteva ubrajaju se hronična opstruktivna plućna bolest, hronični bronhitis, emfizem i aspiracijska pneumonija [1].

Prema Moku i saradnicima, bakterijski plak na protezama može biti rezervoar za patogene koji prouzrokuju respiratorna oboljenja kao što je aspiratorna pneumonija. Tiha aspiracija orofaringealnih patogenih organizama značajan je faktor rizika koji prouzrokuju pneumoniju kod starijih osoba [9].

Istraživanje u kojem su godinu dana posmatrani stanovnici doma za starije osobe, pokazalo je da su nepriremena oralna nega i poteškoće pri gutanju – disfagija (kad su zajedno prisutni) bili dobar predskazatelj radiološki potvrđene aspiracione pneumonije [1].

Namio i saradnici u svojoj studiji istražuju da li oralno zdravlje i oralna higijena utiču na efikasnost iskorenjivanja *Helicobacter pylori* iz želuca. Studije su izvođene kod pacijenata s peptičkim ulkusom, koji su bili podvrgnuti sedmodnevnoj terapiji iskorenjivanja *Helicobacter pylori*. Autori zaključuju da oralno zdravlje i održavanje oralne higijene povećavaju efekat iskorenjivanja *Helicobacter pylori* iz želuca [10].

Ukazujući na potencijalni patogeni aspekt proteznog plaka, Coulthwaite i saradnici upozoravaju na to da proteze mogu biti rezervoar za mikroorganizme koji mogu biti povezani s bakterijskim endokarditisom, aspiracionom pneumonijom, gastrointestinalnim infekcijama i hroničnim opstruktivnim plućnim bolestima [11].

Uklanjanje proteznih naslaga

Pacijentima se preporučuje uklanjanje proteznih naslaga mehanički i hemijski, a najčešće kombinacijom ovih dveju metoda.

Mehaničko čišćenje proteza

Najpoznatija mehanička metoda za čišćenje proteza jeste korišćenje četkice, uz hladnu ili toplu vodu. Preporučuju se četkice koje su specijalno dizajnirane i koje se prodaju u ove svrhe, a obično imaju obostrano veštačka vlakna za četkanje. Pacijent bi trebalo uvek da ovako čisti preko peškira ili preko lavabo napunjenog vodom, da bi se smanjila mogućnost oštećenja ispuštene proteze. Pacijenti koji su hendikepirani i imaju jednu ruku ili zbog bolesti upotrebljavaju samo jednu ruku, treba da koriste četkicu koja se postavlja na držač privršćen vakuum sistemom za keramički lavabo [4].

Ispitujući uticaj smanjene funkcije ruku za uklanjanje dentalnog i proteznog plaka, Padilha i saradnici ukazuju na to da funkcija obe ruke ima centralnu ulogu u uklanjanju dentalnog i proteznog plaka kod hospitalizovanih starijih pacijenata vezanih za krevet. Ispitanici sa smanjenom funkcijom ruke imaju znatno više dentalnog i proteznog plaka [12].

Dugotrajna upotreba četkica za proteze rezultira velikom kontaminacijom same četkice mikroorganizmima, pa ih je neophodno često menjati. Rastvori za indikovanje plaka mogu biti upotrebljavani kod kuće nakon kompletnog uklanjanja proteznog plaka [4].

Konvencionalne zubne paste i paste specijalno dizajnirane za čišćenje proteza preporučuju se za pranje mobilnih proteza. Agresivno četkanje proteze tvrdim četkama i abrazivnim pastama može uzrokovati abraziju akrilatne protezne baze i veštačkih zuba. Ovo može rezultirati znatnim propadanjem i izgleda i nuleganja proteze. Studije su pokazale da su paste koje sadrže dikalcijum-fosfat manje abrazivne od onih koje sadrže kalcijum-karbonat, ali veličina habanja koja se dešava čak i uz upotrebu novijih pasta beznačajna je ukoliko je četkanje proteza neagresivno [13].

Ishikawa i saradnici su istraživali koliko profesionalna, regularna briga o oralnom zdravlju u domovima starih ljudi može imati efekta na prisustvo orofaringealnih bakterija, streptokoke, stafilokoke, kandidate, pseudomonas i bakteroides s crnim pigmentom. Nivo ovih orofaringealnih bakterija se smanjio ili nestao nekoliko nedelja nakon profesionalne nege oralnog zdravlja (čišćenjem zuba, proteza, čišćenjem jezika i oralne sluzokože od oralnog higijeničara). Autori zaključuju da profesionalna nega može biti važna strategija za prevenciju nastanka aspiratorne pneumonije kod starijih osoba [14].

Oralna higijena je veoma loša u domovima za starije ljude u kojima se duže ostaje. Edukacija sestara koje rade u domovima za starije osobe veoma je bitna. Utvrđujući efekte jedanaestomesečnog oralnog čišćenja kod dugogodišnjih stanara domova za starije ljude, Peltola i saradnici nalaze da su najbolji rezultati i kod higijene usta i higijene proteza bili kad su sestre vodile brigu o higijeni, a ne sami stariji ljudi [15].

Pomoću komparativne analize Salles i saradnici su u svojoj studiji utvrđivali nivo biofilma kod totalnih proteza nakon pranja specijalnim pastama za proteze i prirodnim sapunom. Rezultati su pokazali da je donja proteza bila izložena biofilmu više od gornje. Utvrđena je visoka korelacija biofilma između obe proteze. Pranje pastom imalo je više efekta nego pranje sapunom i mnogo je efektivnije od pranja samo vodom [16].

Hemijsko čišćenje proteza

Hemijsko čišćenje trebalo bi da ukloni bilo koji zaostali plak s površine proteze zbog otežanog četkanja nedostupnih područja, zbog nedostatka ručnih sposobnosti ili oštećenja vida pacijenata. Tu spada potapanje proteze u rastvore iz domaćinstva, u komercijalne rastvore, izlaganje kiseoniku preko vazdušnog sušenja i mikrotalasna radijacija.

Tečni rastvori za čišćenje proteza

Hipohloritni rastvor

Najpoznatiji rastvor iz domaćinstva je izbeljivač (NaOCl – natrijum-hipohlorit) rastvoren 1 : 10 u običnoj vodi. Ova koncentracija je adekvatna za uklanjanje adherentnih mikroorganizama, ali neefikasna protiv povećanja kalkulusa i menja boju proteze. Dodavanje sapuna (Ca-helata) kao što je deterđent za pranje sudova (Calgon) predloženo je kao bitno za kontrolu kalkulusa i prebojavanje koje je povezano s tim. Nedostatak izbeljivača je taj što metalni elementi mobilne parcijalne proteze dobijaju čvrstu crnu fleku nakon potapanja u rastvor izbeljivača više od 10 minuta dnevno [4]. Rastvori na bazi hipohlorita sprečavaju naseljavanje gljivica, koje su uobičajeni uzročnici propadanja mekih sredstava za podlaganje [13].

Rastvor sirćetne kiseline

Upotrebu rastvora sirćetne kiseline preporučuju Basson i saradnici [4]. Prednost rastvora sirćetne kiseline u odnosu na izbeljivač je ta što neadekvatno ispiranje ne rezultira oštećenjem mukoze. Nedostatak im je što nijedan od rastvora nema prijatan miris [5].

Suspenzija nistatina

Potapanje proteza u suspenziju nistatina protiv gljivica bilo je predloženo kao korisno sredstvo u rešavanju proteznog stomatita. Banting i saradnici su utvrdili da 10-procentni rastvor suspenzije nistatina nije ništa efikasniji od destilovane vode [4].

Rastvor alkalnog peroksida

Ovo je najčešće upotrebljavani tip rastvora za čišćenje. Njegov efekat čišćenja se ogleda u formira-

nju malih mehurića kiseonika koji uklanjaju pripojen materijal s protezne površine. On je pouzdan, prijatan i ne oštećuje akrilat ili metal korišćen za izradu proteza.

Međutim, pokazalo se da je on u stanju da prouzrokuje brzo propadanje određenih mekih materijala za podlaganje proteza. Dokazano je da je njegova sposobnost uklanjanja bakterijskog plaka vrlo ograničena [13]. McCabe i saradnici su utvrdili da se efekti rastvora alkalnog peroksida mogu unaprediti korišćenjem vode na temperaturi od 50°C [4].

Hidrohloridna i sulfamidna kiselina

Jedna vrsta kiselog rastvora za čišćenje sadrži 5-procentnu hidrohloridnu kiselinu. Može se upotrebljavati za razmekšavanje proteznog kamenca koji se potom uklanja četkicom. Ako se kiselina upotrebljava često i u dužem periodu, može doći do korozije kobalt-hrom legure. Drugi tip kiselog rastvora za čišćenje sadrži sulfamidnu kiselinu. Takođe može biti upotrebljavan za uklanjanje proteznog kamenca. Njegova kompatibilnost s najčešće upotrebljivanim materijalima za izradu proteza, uključujući i metal, dobra je [13].

Komercijalna sredstva za čišćenje proteza

Dominantan pristup čišćenju proteze u Sjedinjenim Američkim Državama jeste korišćenje penušavog komercijalnog sredstva za čišćenje koji je rastvoren u vodi. Proračuni industrije su da blizu 80% ljudi s protezama koristi jedan od ovih proizvoda najmanje jednom nedeljno. Specifični sastojci i njihove proporcije variraju, ali dominantne komercijalne formulacije podrazumevaju sastojke za oksigenaciju (najčešće alkalni perborat), za penušanje (perborat i/ili karbonat) i za heliranje (etilendiamin tetrasirćetnu kiselinu – EDTA). Nova komponenta komercijalnih čistača za proteze je silikon-polimer na koju oralne bakterije ne mogu da se aglomeriraju. Ova komponenta pluta na površini i kad se proteza ukloni iz rastvora, tanak sloj (0,1-0,8 mg materijala) zahvata sve površine proteze. Materijal se ne može sprati niti ostrugati, ali se sporo gubi u toku dana. Sve provere na ljudima i životinjama pokazale su da je materijal inertan, a korisno je nanositi ga dvaput u toku dana [4].

Keyf i saradnici su upoređivali efekat tableta za čišćenje i izbeljivanje na promenu površine legure koje se koriste za parcijalnu skeletiranu protezu. Zaključuju na osnovu svojih studija da komercijalni rastvori za čišćenje utiču na stepen refleksije na površini kobalt-hrom legure. Ovi rastvori ne bi trebalo da se koriste bez ograničenja za proteze s metalnim komponentama [17].

Mikrotalasna radijacija

Webb i saradnici su istraživali upotrebu mikrotalasne radijacije za dezinfekciju akrilatne smole za proteze. Zaključuju da je metod efikasan u bitnom smanjenju broja kultivisanih mikroorganizama na protezama, ali mikroorganizmi i njihovi biološki produkti još uvek ostaju nakon izlaganja radijaciji. Stoga bi upotreba mikrotalasa trebalo da se nastavi

nekom metodom, kao što je upotreba ultrazvuka ili temeljno četkanje [4].

Dixon i saradnici su ispitivali efikasnost mikrotalasne iradijacije na tri vrste mekih proteznih lajnera i topopolimerizujuću čvrstu proteznu smolu, kao i efekat ove iradijacije na čvrstoću materijala kolonizovanih sa *C. albicans*. Zaključuju da petominutno zračenje uzorka potopljenih u vodu uništava *C. albicans*, ali pet ponovljenih petominutnih ciklusa zračenja signifikantno utiče na tvrdoću mekih lajnera za podlaganje proteza [8].

Ispitujući efekat mikrotalasne dezinfekcije na dimenzionalnu stabilnost različitih smola, Basso i saradnici nalaze promene na dve vrste samovezujuće čvrste protezne smole za podlaganje uzrokovane brojem ciklusa, dok na druge dve vrste samovezujuće čvrste protezne smole za podlaganje i topopolimerizujuću smolu za podlaganje signifikantne dimenzionalne promene nisu nađene [18].

Sušenje proteze vazduhom

Hemijski način dezinfekcije jeste i izlaganje proteznih mikroorganizama većem pritisku kiseonika nego što je u ustima. Proteze se preko noći ostave na suvom mestu i tako se efikasno ubijaju kvasci i mnoge bakterijske vrste. Sušenje vazduhom nije široko prihvaćeno kao tehnika za čišćenje proteze iz dva razloga. Prvi razlog je što će sušenje nečiste proteze prouzrokovati čvršće lepljenje adherentnog materijala, čak će i propasti pokušaj uklanjanja mikrobnih antigena i egzotoksina s površine. Stoga, sušenju mora prethoditi neko mehaničko uklanjanje debrisa s površine proteze. Drugi razlog je mogućnost da će sušenje akrilatne proteze izobličiti njenu konturu. Ovo je široko rasprostranjeno, ali netačno verovanje. Ovo ima ograničenu osnovu zbog ranijih studija na veoma starim akrilatnim protezama [4].

Mehaničko-hemijski pristup čišćenju, ultrazvučni čistač

Manje uobičajen, ali više efikasan mehaničko-hemijski pristup čišćenju proteze jeste korišćenje ultrazvučnog čistača. Gwinnett i saradnici predlažu dezinfekciju proteza upotrebom ultrazvučnog tretmana u kadama s različitim antiseptičkim i deterdžentskim agensima. Ultrazvučno čišćenje ima smisla u institucionalizovanom okruženju kao što je starački dom ili bolnica. Proteze pacijenata mogu biti stavljene u rastvor za čišćenje, zatvorene u plastične kese ili u osigurane šolje pre korišćenja ultrazvučnih čistača. Ova tehnika će osigurati efikasno čišćenje, očuvati identitet vlasnika proteze i održavati kontrolu infekcije [4].

Značaj pisanih brošura za održavanje higijene proteza

Iako stomatolozi obično daju instrukcije o tome kako se održava higijena proteze, stariji pacijenti ne mogu da zapamte sve instrukcije iz različitih razloga kao što je stres, zbuđenost ili njihova smanjena memorija. Pacijentima treba dati verbalne instrukcije, demonstrirati im tehnike pranja, ali isto tako uputstva priložiti i u pisanoj formi. Prema nekim studijama, blaga oštećenja saznavnih moći pojavljuju se kod 36,1%

hospitalizovanih starijih pacijenata i oko 23% kod onih od 65 godina i starijih. Čak i bez oštećenja saznanjnih moći većina ljudi zapamti manje od ¼ od onog što čuju. Stoga postoji potreba da se obezbede pisane instrukcije pacijentu ili članu porodice ili onom koji se brine o pacijentu. Brošura treba da sadrži instrukcije o četkanju, potapanju i ispiranju. Treba dati informaciju za posete koje slede. Prema nekim studijama, stomatolozi ne koriste pisane informacije, čak i kad su im obezbedene, a one štede njihovo dragoceno vreme. Ranije studije su pokazale da pacijenti vole da primaju informacije u vidu letka, jer ih smatraju pomoćnim sredstvom i lakim za razumevanje i čak ih daju prijateljima. Takođe je pokazano da većina pacijenata zadržava letke najmanje 12 meseci i stariji pacijenti i oni s manjim osnovnim znanjem će vrlo verovatno ponovo pročitati takav informacioni letak. Ova brošura može biti vodič za sestre i druge osobe koje brinu za unapređenje oralnog zdravlja njihovih pacijenata [9].

Marchini i saradnici su istraživali pozitivnu vezu između nedostatka uputstva koja se tiču oralnog zdravlja i čišćenja proteze i prisustva proteznog stomatita. Kod nosilaca totalnih proteza 77,5% se izjasnilo da nije dobilo uputstva o održavanju higijene proteza, protezni stomatit je pronađen kod 42,4% ispitanika. Zaključuju da je mehaničko čišćenje preovlađujući metod održavanja higijene proteza. Na osnovu istraživanja zaključeno je da je nedostatak informacija o brizi za oralno zdravlje bio statistički povezan s inflamatornim stanjem oralne duplje [19].

Zaključak

Nečiste proteze su i zdravstveni i estetski problem za osobe koje ih koriste. Stomatolozi treba da znaju o

tehnicama čišćenja proteza i savremenim metodama i sredstvima koja su efikasna u čišćenju proteza kako bi mogli pravilno da instruiraju svoje pacijente. Samo četkanje proteze s pastom ili bez nje neadekvatan je metod za uklanjanje proteznog plaka. Preporučuje se kombinacija mehaničkog i hemijskog čišćenja proteza. Treba koristiti meke najlonske četkice dovoljno male da dopru unutar svih područja proteznih površina. Potapanje proteze manje od jednog sata u rastvor komercijalnih sredstava efektivna je metoda za čišćenje proteza. Kod proteza koje imaju metalne delove koristiti komercijalna sredstva specijalno namenjena za takve proteze. Ultrazvučno čišćenje je efektivno, ali nije široko u upotrebi jer zahteva aparaturu. Preporučuje se nabavka ovog aparata u staračkim domovima i bolnicama. Nova komponenta komercijalnih čistača za proteze, tanak sloj silikon-polimera koji obuhvata sve površine proteze i na koju oralne bakterije ne mogu da se aglomeriraju efikasan je i koristan. Davanje saveta o čišćenju proteza nikad nije suvišno jer postoje dokazi da velikom broju pacijenata nisu data uputstva za održavanje higijene. Pacijentima treba dati verbalne instrukcije, demonstrirati im tehnike pranja, ali isto tako uputstva priložiti i u pisanoj formi u vidu brošura kako bi efekat bio još bolji. Kontrola pravilnog čišćenja i održavanja proteza najznačajnija je mera u prevenciji proteznog stomatitisa i drugih oboljenja. Da bi se održali terapijski efekti, potrebni su kontrolni pregledi na kojima se vrši kontrola količine proteznog plaka (plak indikator), poliranje proteza i remotivacija pacijenta za održavanje oralne higijene. Ovaj kontrolni pregled trebao bi da obavi specijalno obučeni oralni higijeničar.

Literatura

- Kandelman D, Petersen PE, Ueda H. Oral health, general health, and quality of life in older people. *Spec Care Dentist*. 2008;28(6):224-36.
- Turkulov V, Madle-Samardžija N, Nićiforović-Šurković O, Gavrančić Š. Demografski aspekti starenja. *Med Pregl*. 2007;60(5-6):247-50.
- Vukadinov J, Sević S, Čanak G, Madle-Samardžija N, Turkulov V, Doder R. Starost i infekcija. *Med Pregl*. 2003;56(5-6):243-6.
- Kenneth Shay. Denture Hygiene: a review and update. *J Contemp Dent Pract* 2000;1:2:1-7.
- Ryu M, Ueda T, Saito T, Yasui M, Ishihara K, Sakurai K. Oral environmental factors affecting number of microbes in saliva of complete denture wearers. *J Oral Rehabil* 2010;37:194-201.
- Freitas JB, Gomez RS, Abreu MH, Ferreira E. Relationship between the use of full dentures and mucosal alterations among elderly Brazilians. *J Oral Rehabil*. 2008;35(5):370-4.
- Pratibha PK, Bhat KM, Bhat GS. Oral malodor: a review of the literature. *J Dent Hyg*. 2006;80(3):8.
- Dixon DL, Breeding LC, Faler TA. Microwave disinfection of denture base materials colonised with *Candida albicans*. *J Prosthet Dent*. 1999;81:207-14.
- Mok J, Emami E, Kobayashi T, Feine JS. An oral hygiene brochure for your implant overdenture patients. *J Can Dent Assoc*. 2007;73(8):713.
- Namiot DB, Namiot Z, Kemon A, Bucki R, Gotebiowska M. Oral health status and oral hygiene practices of patients with peptic ulcer and how these affects *Helicobacter pylori* eradications from the stomach. *Helicobacter* 2007;12(1):63-7.
- Coulthwaite L, Verran J. Potential pathogenic aspects of denture plaque. *Br J Biomed Sci*. 2007;64(4):180-9.
- Padilha DM, Hugo FN, Hilgert JB, Dal Moro RG. Hand function and oral hygiene in older institutionalised Brazilians. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(9):1470-1.
- Basker RM, Davenport JC. Prosthetic treatment of the edentulous patient. 4th ed. Oxford: Blackwell Munksgaard; 2002.
- Ishikawa A, Yoneyama T, Hirota K, Miyake Y, Miyatake K. Professional oral health care reduces the number of oropharyngeal bacteria. *J Dent Res*. 2008;87(6):594-8.
- Peltola P, Vehkalahti MM, Simoila R. Effects of 11-month interventions on oral cleanliness among the longterm hospitalised elderly. *Gerodontology* 2007;24(1):14-21.
- Salles AE, Macedo LD, Fernandes RA, Silva-Lovato CH, Paranhos HF. Comparative analysis of biofilm levels in complete upper and lower dentures after brushing associated with specific denture paste and neutral soap. *Gerodontology* 2007; 24(4):217-23.
- Keyf F, Güngör T. Comparison of effects of bleach and cleaning tablet on reflectance and surface changes of a dental alloy used for removable partial dentures. *J Biomater Appl*. 2003;18(1):5-14.

18. Basso MF, Giampaolo ET, Vergani CE, Machado AL, Pavarina AC, Ribeiro RC. Influence of microwave disinfection on the dimensional stability of denture relines polymers. *J Prosthodont.* 2010;19(5):364-8.

19. Marchini L, Tomashiro E, Nascimento DF, Cunha VP. Self-reported denture hygiene of a sample of edentulous attendees at a University dental clinic and the relationship to the condition of the oral tissues. *Gerodontology* 2004;21(4):226-8.

Summary

Introduction

A dramatic increase in the number of people living in their seventies, eighties and nineties is associated with a loss of teeth and the use of mobile dentures. The aim of this paper was to highlight the consequences of poor denture hygiene on oral and general health in vulnerable elderly people, in long-term hospitalized elderly patients and in long-term institutionalized elderly in nursing homes.

Denture deposits and consequences of poor denture hygiene

The number of bacteria living in the mouth is getting larger after putting denture on. Namely, a small "space" develops between jaw and denture, creating perfect conditions for bacterial growth. Denture becomes a "reservoir" of micro-organisms. Denture deposits such as bacterial plaque, fungi, tartar and remnants could be responsible for: stomatitis prothetica, cheilitis angularis, inflammatory fibrous hyperplasia, halitosis (bad breath), dental caries in mobile denture carriers, mucositis and periimplantitis in mobile implant over-dentures carriers, accelerated destruction of denture materials for underlying, such as denture base soft li-

ners, respiratory airways diseases, bacterial endocarditis and gastrointestinal infections.

Removal of denture deposits

It is recommendable to combine mechanical and chemical denture cleaning. Denture submersion into a commercial cleansing solution for less than one hour is an effective cleaning method. Commercial cleansers specifically intended for dentures with metal parts should be used for those dentures. Commercial cleansers with a new component of silicon polymer, whose thin layer surrounds all denture surfaces and disables oral bacteria to agglomerate, are effective and useful. Preventive hygienic treatments are very important in hospitals and homes for the aged, bearing in mind that old and ill persons reside here. Those institutions are recommended to get equipped with ultrasound denture cleaners.

Importance of written brochure on proper denture hygiene

Patients should be verbally instructed and showed about cleaning techniques, but also written instructions in form of brochure should be distributed in order to achieve better effects.

Key words: Denture Cleansers; Dentures; Aged; Oral Hygiene; Oral Health; Dental Plaque + complications; Dental Plaque + prevention and control

Rad je primljen 4. III 2011.

Prihvaćen za štampu 1. IV 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:9-10:497-502.

Klinički centar Niš
Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju

Stručni članak
Professional article
UDK 616.61-008.6:616.36-008.5
DOI: 10.2298/MPNS1110503R

PREDIKCIJA RENALNE DISFUNKCIJE KOD PACIJENATA S OPSTRUKTIVNIM IKTERUSOM

PREDICTION OF RENAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE ICTERUS

Suzana RAIČEVIĆ SIBINOVIĆ, Aleksandar NAGORNI,
Vesna BRZAČKI i Mirjana RADISAVLJEVIĆ

Sažetak – Cilj istraživanja je bio procena markera renalne disfunkcije kod pacijenata s opstruktivnim ikterusom. Praćeni su sledeći faktori: diureza, koncentracija natrijuma u urinu, ekskreciona frakcija natrijuma, osmolalnost urina, osmotski koncentracioni indeks, koncentracioni indeks kreatinina i renalni indeks oštećenja. Studija je obuhvatila 85 pacijenata s opstruktivnim ikterusom (50 pacijenata pre hirurške intervencije i 35 posle hirurške intervencije) i 30 pacijenata bez ikterusa, s normalnom bubrežnom funkcijom određenom na osnovu klirensa kreatinina. Pacijenti ispitivane grupe imali su normalnu bubrežnu funkciju pre početka bolesti. Maligna etiologija bolesti bila je zastupljena kod 39 pacijenata, a benigna kod 46 pacijenata ispitivane grupe. Ispitivani su parametri procene bubrežne funkcije kod svih pacijenata. Koncentracioni indeks kreatinina dovodi do najveće promene vrednosti koeficijenta interne konsistencije, što ukazuje na to da je ovo najbolji marker bubrežne funkcije u ispitivanoj grupi s ikterusom. Sledeći po važnosti je osmolalnost urina pošto bi njegovo isključivanje dovelo do pada vrednosti Cronbach α koeficijenta na 0,06. Ikterus i hirurška intervencija iskazuju statistički značajne efekte na promene vrednosti markera laboratorijske diferencijacije funkcije bubrega, posmatranih kao skup u celini. Ispitivanjem je pokazano da su koncentracioni klirens kreatinina i osmolalnost urina parametri koji ukazuju na mogućnost pojave renalne disfunkcije kod pacijenata sa opstruktivnim ikterusom.

Glavne reči: Bubrežna insuficijencija; Opstruktivna žutica; Funkcijski testovi bubrega; Kreatinin; Urin + hemija; Prediktivna vrednost testova

Uvod

Opstruktivni ikterus podrazumeva stanje kad postoji mehanička opstrukcija bilijarne pasaže koja onemogućava oticanje žuči. Karakterišu ga žuta prebojenost kože i vidljivih sluzokoža, tamna mokraća i svetla stolica. U laboratorijskim analizama dolazi do porasta parametara holestaze (holesterol, trigliceridi, bilirubin, alkalna fosfataza, gama glutamil transpeptidaza).

Različita oboljenja mogu rezultirati nastankom opstruktivnog ikterusa. Jedan od najčešćih uzroka nastanka opstruktivnog ikterusa jeste holedoholitijaza, strikture žučnih puteva, holangiokarcinom, karcinom pankreasa, pankreatitis, periampularni karcinom, primarni sklerozirajući holangit, bilijarna atrezija i duktalne ciste. Važno je naglasiti da se većina opstruktivnih ikterusa rešava različitim hirurškim procedurama.

Kod pacijenata s opstruktivnim ikterusom postoji povišeni rizik od niza komplikacija, među kojima je i renalna disfunkcija. Značajne posledice bilijarne opstrukcije su: imunosupresija, malnutricija i hemodinamički poremećaji. Anoreksija, malapsorpcija masti i metabolički inflamatorni poremećaji koji su uzrokovani malignim tumorima utiču na deficit vitamina i malnutriciju, što kasnije dovodi do hiopalbuminemije.

Pokazano je da renalna ishemije kod pacijenata s opstruktivnim ikterusom mnogo češće rezultira renalnom disfunkcijom. Efekat ishemije se može, delimično, redukovati ordiniranjem manitola kao osmotskog diuretika [1].

Mnoge studije su proučavale stepen glomerularne filtracije (na osnovu merenja klirensa kreatinina) u preoperativnom periodu pacijenata s bilijarnom opstrukcijom.

Gotovo jedna trećina ovih pacijenata ima pogoršanje bubrežne funkcije (klirens kreatinina <60 ili 70 ml/min) pre hirurške intervencije. Bilijarna opstrukcija se obično povezuje s niskom koncentracijom natrijuma u serumu (između 135 i 137 mEq/L) [2,3]. Cilj rada bio je procena validnosti markera renalne disfunkcije kod pacijenata u ispitivanim grupama. Ispitivani markeri renalne disfunkcije su: diureza, koncentracija natrijuma u urinu, ekskreciona frakcija natrijuma, osmolalnost urina, osmotski koncentracioni indeks, koncentracioni indeks kreatinina i renalni indeks oštećenja.

Materijal i metode

Prospektivna studija je obuhvatila 85 pacijenata s opstruktivnim ikterusom (50 pre hirurške intervencije i 35 posle hirurške intervencije) i 30 pacijenata koji su činili kontrolnu grupu i nisu imali ikterus, lečenih na Klinici za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog centra Niš i na Klinici za hirurgiju Kliničkog centra Niš. Studija je uključila pacijente s prethodno normalnom renalnom funkcijom.

Maligna etiologija bila je zastupljena kod 39 pacijenata, a benigna kod 46 pacijenata ispitivane grupe. Etiologija opstruktivnog ikterusa je utvrđena pomoću dijagnostičkih procedura (eho abdomena, kompjuterizovana tomografija, magnetna rezonancija). Ispitivani su parametri procene bubrežne funkcije kod svih pacijenata.

U statističkoj obradi podataka korišćeni su statistički testovi: Hi kvadrat test, Studentov t-test, koeficijent interne konsistencije Cronbach α koeficijent, multivarijantna analiza varijanse (MANOVA) i Pilai test.

Kvantitativna statistička analiza sprovedena je korišćenjem Excel programa iz Microsoft Office 2003 programskog paketa, SPSS programa u verziji 10.0 i S-PLUS programa u verziji 2000.

Rezultati

Osnovne karakteristike ispitanika u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi prikazane su u **Tabeli 1**. Ispitanici iz eksperimentalne grupe bili su u proseku stari $63,73 \pm 16,39$ godina, a oni iz kontrolne grupe $61,86 \pm 14,34$ godine. Vrednosti BMI, kao i struktura u odnosu na zanimanje nisu se znatno razlikovali između ispitivanih grupa u ovom uzorku.

Tabela 1. Osnovne karakteristike ispitanika u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi

Table 1. The basic characteristics of the examinees in the experimental and the control group

Karakteristika Characteristics	Grupa/Group		P
	Eksperimentalna Experimental (n=85)	Kontrolna Control (n=30)	
Starost (godine)/Age	63,73±16,39	61,86±14,39	0,571
Pol/Sex			
Muškarci/Men	46 (52,5%)	21 (75%)	0,046
Žene/Women	39 (47,5%)	9 (25%)	
Zanimanje/Occupation			
Radnik/Worker	34 (42%)	13 (44,1%)	0,177
Penzioner/Retired worker	51 (58%)	17 (55,9%)	
BMI (kg/m ²)	25,18±2,34	25,74±1,59	0,168

BMI - indeks telesne mase/body mass index

Najznačajniji pokazatelji holestaze u ispitivanoj i kontrolnoj grupi dati su u **Tabeli 2**. Prosečne vrednosti svih ispitivanih faktora holestaze, osim HDL, triglicerida i albumina u serumu, bile su statistički znatno veće u

Tabela 2. Najznačajniji pokazatelji holestaze u ispitivanoj i kontrolnoj grupi

Table 2. The most important cholestasis parameters in the experimental and the control group

Karakteristika Characteristics	Grupa/Group		P
	Eksperimentalna Experimental (n=85)	Kontrolna Control (n=35)	
Glikemija/Glycemia (mmol/L)	6,06±2,66	5,27±1,62	0,069
Bilirubin ukupni/Total bilirubin (mmol/L)	178,01±103,79	4,89±3,76	<0,001
Bilirubin direktni/Direct bilirubin (mmol/L)	100,56±61,60	2,97±0,96	<0,001
Bilirubin u urinu/Bilirubin in urine (+)	1,56±0,59	0,00±0,00	<0,001
Holesterol/Cholesterol (mmol/L)	6,27±2,86	4,03±0,95	<0,001
HDL (mmol/L)	1,22±1,28	0,96±0,68	0,166
LDL (mmol/L)	3,69±1,63	2,72±0,94	<0,001
Trigliceridi/Triglycerides (mmol/L)	2,21±1,00	2,12±0,67	0,565
ALP (u/L)	467,18±325,76	99,73±60,78	<0,001
ALT (u/L)	273,17±269,44	19,57±9,04	<0,001
AST (u/L)	198,31±229,49	19,93±8,94	<0,001
GGT (u/L)	757,95±772,85	26,26±12,04	<0,001
Ukupni proteini/Total protein (g/L)	64,66±8,50	54,12±15,23	0,001
Albumini u serumu (g/L)	36,29±5,26	39,42±3,83	0,001
Serum albumin (g/L)			
CRP (mmol/L)	38,80±48,70	7,14±19,18	<0,001
Laktati/Lactate (mmol/L)	1,42±0,56	0,63±0,31	<0,001

Tabela 3. Pokazatelji bubrežne funkcije ispitanika eksperimentalne grupe u odnosu na etiologiju ikterusa

Table 3. Renal function parameters of examinees in the experimental group in relation to icterus etiology

Pokazatelji bubrežne funkcije Renal function parameters	Etiologija ikterusa/Icterus etiology		P
	Benigna Benign (n=66)	Maligna Malignant (n=19)	
Ekskreciona frakcija Na (%) Sodium excretory fraction (%)	1,02±0,32	0,83±0,14	0,005
Osmotski koncentracioni indeks Osmotic concentration index	2,42±0,42	2,51±0,62	0,338
Koncentracioni indeks kreatinina Creatinine concentration index	367,71±140,80	310,42±159,22	0,158
Renalni indeks oštećenja (%) Index of renal lesion (%)	81,64±11,22	82,20±9,24	0,676

eksperimentalnoj grupi. Prosečan nivo albumina u serumu bio je znatno viši u kontrolnoj grupi ($36,29 \pm 5,26$ prema $39,42 \pm 3,83$ g/L; Studentov t-test: $p < 0,001$).

Ispitanici s benignom etiologijom ikterusa imali su statistički znatno veće prosečne vrednosti ekskrecione frakcije Na ($p < 0,01$), što je prikazano u **Tabeli 3**.

Tabela 4. Značaj pojedinih markera laboratorijske diferencijacije u proceni funkcije bubrega kod ispitanika s ikterusom

Table 4. The significance of individual markers of laboratory differentiation in the evaluation of renal function in examinees with icterus

Koraci u proceni interne konsistentnosti vrednosti markera/Steps in the evaluation of the internal consistency of marker value	Cronbach α koeficijent Cronbach α coefficient
Kad su svi činioci uključeni When all factors are included	0,12
Kad se isključi marker/When a marker is excluded	
Diureza (ml/dan)/Diuresis (ml/daily)	0,12
Na u urinu (mmol/L)/Sodium in urine (mmol/L)	0,14
Ekskreciona frakcija Na/Sodium excretory fraction (%)	0,10
Osmolalnost urina/Urine osmolality (mosmol/kg)	0,06
Osmotski koncentracioni indeks Osmotic concentration index	0,14
Koncentracioni indeks kreatinina Creatinine concentration index	0,01
Renalni indeks oštećenja/Index of renal lesion (%)	0,14

Značaj pojedinih markera laboratorijske diferencijacije u proceni funkcije bubrega kod ispitanika s ikterusom prikazan je u **Tabeli 4**. Rezultati analize kod ispitanika s ikterusom takođe ukazuju na nisku međusobnu konsistentnost vrednosti markera laboratorijske diferencijacije funkcije bubrega ($\alpha = 0,12$). Koncentracioni indeks kreatinina dovodi do najveće promene vrednosti koeficijenta interne konsistentnosti (pad sa 0,12 na 0,01), što ukazuje na to da je ovo najbolji marker funkcije bubrega u ispitivanoj grupi s ikterusom. Sledeći po važnosti je osmolalnost urina pošto bi njegovo neuključivanje dovelo do pada vrednosti Cronbach α koeficijenta na 0,06. Ostali markeri nisu imali veći značaj za procenu bubrežne funkcije kod ispitivane grupe s prisutnim ikterusom.

Uticaj ikterusa i hirurške intervencije na sve markere laboratorijske diferencijacije funkcije bubrega i rezultati multivarijantne analize varijanse (MANO-

VA) dati su u **Tabeli 5**. Multivarijantna analiza varijanse pokazuje da ikterus (Pilai test: $F=5,329$ i $p<0,001$) i hirurška intervencija ($F=7,117$ i $p<0,001$) iskazuju statistički značajne efekte na promene vrednosti markera laboratorijske diferencijacije funkcije bubrega, posmatranih kao skup u celini.

Tabela 5. Uticaj ikterusa i hirurške intervencije na sve markere laboratorijske diferencijacije funkcije bubrega, rezultati multivarijantne analize varijanse (MANOVA)

Table 5 The influence of icterus and surgical intervention on all the laboratory differentiation markers of renal function, the results of the multivariate analysis of variance (MANOVA)

Faktor/Factor	Pilai test	
	F	p
Ikterus/Icterus	5,329	<0,001
Hirurška intervencija/Surgical intervention	7,117	<0,001

Diskusija

Kod pacijenata s opstruktivnim ikterusom postoji povišeni rizik od niza komplikacija, među kojima je i renalna disfunkcija [1-3].

Hemodinamički poremećaji i pojava sepse čine pacijente s opstruktivnim ikterusom prijemčivim za razvoj renalne disfunkcije, komplikacije koja je gotovo rezistentna na konzervativnu terapiju i ima visok mortalitet [4,5]. Multivarijantna analiza faktora povezanih s mortalitetom kod ovih pacijenata ukazuje na to da su nivo serumske ureje i kreatinina dva važna parametra zajedno s nivoom serumskih albumina [6].

Povezanost oboljenja jetre i renalne disfunkcije nazivana je različitim imenima. Helwing i Schulc su prvi upotrebili 1932. godine termin hepatorenalni sindrom [7]. Kasnije je termin hepatorenalni sindrom upotrebljavan kod pacijenata kod kojih je renalna disfunkcija nastala kao komplikacija ciroze jetre s ascitesom, i ovo stanje je odvojeno od renalne disfunkcije koja se javlja u okviru opstruktivnog ikterusa [8].

Dawson je ukazao na to da se u prisustvu ishemije mnogo češće javlja bubrežna disfunkcija kod pacijenata s opstruktivnim ikterusom [9]. Eksperimentalna studija s pacovima [10,11] koji su imali jedan bubreg i kojima je urađena ligatura duktusa hloedohusa pokazala je da se bubrežna disfunkcija mnogo češće javlja kod pacova s težim opstruktivnim ikterusom nego u kontrolnoj grupi. Efekat ishemije se može, delimično, redukovati ordiniranjem manitola kao osmotskog diuretika [12].

Williams je uradio pilot-studiju u kojoj pacijenti s teškim opstruktivnim ikterusom perioperativno dobijaju infuziju manitola, što je dalo pozitivne rezultate [13]. Gillett preporučuje perioperativno forsiranu diurezu i ordiniranje manitola [14].

Prevalencija pojave renalne disfunkcije nije uslovljena benignom ili malignom etiologijom opstrukcije, kao ni dužinom trajanja ikterusa [15,16], što je pokazalo i istraživanje u našoj studiji.

Nedostaci studija na ljudima koje povezuju opstruktivni ikterus i renalnu disfunkciju su razlike u stepenu bilijarne opstrukcije, prisustvo ikterusa ili prisustvo udruženih bolesti (srčana insuficijencija, hronične bolesti jetre, terapija diureticima ili nesteroidnim antinflatarnim lekovima) ili tretmana koji mogu da utiču na renalnu funkciju, a koje je veoma teško ustanoviti [17,18].

Takođe, rezultati naše studije su pokazali da hirurška intervencija ima znatan efekat na promenu vrednosti parametara laboratorijske diferencijacije funkcije bubrega kod pacijenata s opstruktivnim ikterusom. Padiilo i saradnici [18], kao i Sitges-Serra došli su do sličnih podataka da pacijenti posle hirurške intervencije imaju poboljšane parametre renalne funkcije [19].

Studija je pokazala i da je nivo albumina i triglicerida u ispitivanoj grupi bio statistički znatno viši. Slične rezultati su objavili Padilla i saradnici u studiji o poremećaju telesnih tečnosti kod pacijenata s renalnom disfunkcijom u opstruktivnom ikterusu i studiji gde je rađena multivarijantna analiza faktora povezanih s renalnom disfunkcijom kod pacijenata s opstruktivnim ikterusom [19,20].

Rezultati naše studije su pokazali da određeni laboratorijski parametri mogu biti značajni pokazatelji pojave renalne disfunkcije kod pacijenata s opstruktivnim ikterusom. Kao najznačajniji pokazatelj može se izdvojiti koncentracioni indeks kreatinina, što su pokazali Petersoni i saradnici, kao i Barcunn sa saradnicima [21,22]. Sledi osmolalnost urina kao takođe značajan faktor, dok su ostali ispitivani faktori od manjeg značaja. Ovakva zapažanja data su i u studijama Eckarta i saradnika [23], Allisona i saradnika [24], Guberna i saradnika [25] i Dragovića i saradnika [26].

Zaključak

Pomoću našeg ispitivanja pokazali smo da su koncentracioni klirens kreatinina i osmolalnost urina parametri koji mogu da ukažu na mogućnost pojave renalne disfunkcije kod pacijenata s opstruktivnim ikterusom. Na ovaj način mogli bismo da ukažemo na mogućnost prevencije renalne disfunkcije određivanjem koncentracionog indeksa kreatinina i određivanjem osmolalnosti urina, čime bi se smanjila mogućnost pojave renalne disfunkcije u opstruktivnom ikterusu. Prednost ovih parametara je njihova laka izvodljivost i jednostavna dostupnost.

Literatura

1. Rerknimitr R, Kerknimitr R. Operable malignant jaundice: to stent or not to stent before the operation? *Werknimitr R* 2010;16(1):10-4.
2. Armstrong CP, Dixon TV, Taylor TV, Davis GC. Surgical experience of deeply jaundiced patients with bile duct obstruction. *Br J Surg* 2007;71:234-8.
3. Dixon JM, Armstrong CP, Duff SW, Davies GS. Factors affecting morbidity and mortality after surgery for obstructive jaundice: a review of 373 patients. *Gut* 2003;24:845-52.
4. Little JM. A prospective evaluation of computerized estimates of risk in the management of obstructive jaundice. *Surgery* 2009;102:473-6.

5. Scott-Conner CEH, Grogan JB, Scher KS, Bernstein JM, Bailey-Berk C. Impaired bacterial killing in early obstructive jaundice. *Am J Surg* 2010;166:308-10.
6. Blaney SL, Fearon KCH, Gilmore WH, Osborne DH, Carter DC. Prediction of risk in biliary surgery. *Br J Surg* 2009;70:535-8.
7. Helwing F, Schutz CB. A liver kidney syndrome. *Surg Gynecol Obstet* 2008;54:570-80.
8. Zollinger RM, Williams RD. Surgical aspects of jaundice. *Surgery* 1956;39(6):1016-30.
9. Williams RD, Eliot DW, Zollinger R. The effects of hypotension in obstructive jaundice. *Arch Surg* 2010;81:1016-30.
10. Dawson JL. Jaundice and anoxia renal damage: protective effect of mannitol. *Br Med J* 2009;1:810-1.
11. Dawson JL. Postoperative renal function in obstructive jaundice: effect of mannitol. *Br Med J* 2008;1:82-6.
12. Fogarty BJ, Parks RW, Rowlands BJ, Diamond T. Renal dysfunction in obstructive jaundice. *Br J Surg* 2009;82:877-84.
13. Williams RD, Elliot DW, Zollinger RM. The effect of hypotension in obstructive jaundice. *Arch Surg* 2010;81:334-40.
14. Gillett DJ. The effect of obstructive jaundice on the blood volume in rats. *J Surg Res* 2000;11:447-9.
15. Sitges-Serra A. Renal dysfunction and postoperative renal failure in obstructive jaundice. In: Arroyo V, Gines P, Rodes J, Schrier RW, eds. Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis, and treatment. Oxford: Blackwell Science; 2009. p. 79-98.
16. Oms L, Martinez-Rodenas F, Valverde J, Jimenez W, Sitges-Serra A. Reduced water and sodium intakes associated with high levels of natriuretic factor following common bile duct ligation in the rabbit. *Br J Surg* 2010;77:752-75.
17. Gallardo JM, Padillo J, Martin-Malo A, Mino G, Pera C, Sitges-Serra A. Increased plasma levels of atrial natriuretic peptide and endocrine markers of volume depletion in patients with obstructive jaundice. *Br J Surg* 2008;85:28-31.
18. Sitges-Serra A, Carulla X, Piera C, Martinez-Rodenas F, Rodenas F, Franch G, et al. Body water compartments in patients with obstructive jaundice. *Br J Surg* 2009;79:553-6.
19. Padillo FJ, Rodriguez M, Gallardo JM, Andicoberry B, Naranjo A, Martin-Malo A, et al. Preoperative assessment of body fluid disturbances in patients with obstructive jaundice. *World J Surg* 2005;25:413-8.
20. Padillo FJ, Cruz A, Briceño J, Martin-Malo A, Pera-Madrado C, Sitges-Serra A. Multivariate analysis of factors associated with renal dysfunction in patients with obstructive jaundice. *Br J Surg* 2005;92:1388-92.
21. Peterson B. Investigation and management of obstructive jaundice. *Surgery* 2007;25(2):74-80.
22. Barkun J. Approach to the jaundiced patient. ACS surgery: principles and practice 2006. Available from: <http://www.acssurgery.com>.
23. Eckardt KU. Renal failure in liver disease. *Intens Care Med* 2009;25:5-14.
24. Allison MEM, Prentice CRM, Kennedy AC, Blumgart LH. Renal function and other factors in obstructive jaundice. *Br J Surg* 2009;66:392-7.
25. Gubern JM, Sancho JJ, Simo J, Sitges-Serra A. A randomized trial on the effect of mannitol on postoperative renal function in patients with obstructive jaundice. *Surgery* 2008;103:39-44.
26. Dragović T, Ajdinović B, Ilić V, Magić Z, Anđelković Z, Koccev N. Individual renal hemodynamic response to chronic angiotensin II receptor blockade and the influence on the renin-angiotensin system gene polymorphisms. *Med Pregl* 2010;63(9-10):630-7.

Summary

Introduction

Renal dysfunction is one of complications in patients with obstructive icterus. It is important to recognize it early and take adequate measure to prevent its occurrence. One third of the patients with obstructive icterus have deterioration of renal function before surgical intervention.

The aim of the research was to assess the renal dysfunction markers in patients with obstructive icterus. The following factors were examined: diuresis, urinary sodium concentration, sodium excretory fraction, urine osmolality, osmotic concentration index, creatinine concentration index and renal index of lesion.

Material and methods

The study included 85 patients with obstructive icterus (50 patients before surgical intervention and 35 after surgical intervention) and 30 patients without icterus as a control group. The patients with normal renal function before the development of the disease were included.

Key words: Renal Insufficiency; Jaundice, Obstructive; Kidney Function Tests; Creatinine; Urine + chemistry; Predictive Value of tests

Rad je primljen 22. XI 2010.

Prihvaćen za štampu 1. IV 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:9-10:503-506.

Results

Malignant etiology was present in 39 patients and benign in 46 patients of the examined group. The evaluation parameters of renal function were examined in all of the patients. Creatinine concentration index led to the greatest change in the coefficient value of an internal consistency, showing that it was the best renal function marker in the examined group of patients with icterus. The next one was the urinary osmolality, since its exclusion would lead to a decrease in the value of Cronbach α coefficient to 0.06. Icterus and surgical intervention show statistically significant effects to change in the value of the markers of laboratory differentiation of renal function, observed as an entire set.

Discussion and conclusion

The examination showed that the concentration clearances of creatinine and urine osmolality are the parameters which point to the probability of renal dysfunction occurrence in obstructive icterus.

Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije,
„Dr Vukan Čupić”, Beograd¹
Ginekološko-akušerska klinika „Narodni front”, Beograd²

Stručni članak
Professional article
UDK 616.155.194-053.31
UDK 616.29-073
DOI: 10.2298/MPNS1110507P

NEIMUNSKI FETALNI HIDROPS – KLINIČKO ISKUSTVO KOD NOVOROĐENČADI

NON-IMMUNE HYDROPS FETALIS – CLINICAL EXPERIENCE IN NEWBORN INFANTS

**Katarina PEJIĆ¹, Borisav JANKOVIĆ¹, Željko MIKOVIĆ², Zorica RAKONJAC¹,
Jelena MARTIĆ¹ i Nataša STAJIĆ¹**

Sažetak – Neimunski fetalni hidrops nastaje usled prekomernog nakupljanja ekstravaskularne tečnosti uz odsustvo cirkulišućih antitela na antigene membrane eritrocita. U eri standardizovane primene anti-RhD imunoglobulina u cilju prevencije fetalne izoimunizacije, neimunski patofiziološki mehanizmi su zastupljeni kod 76–87% novorođenčadi s hidropsom. Etiologija neimunskog fetalnog hidropsa je veoma heterogena, a mortalitet dostiže 50%. Cilj rada bio je da se prikažu iskustava s analizom kliničkih elemenata kod novorođenčadi s neimunskim fetalnim hidropsom. Retrospektivno-prospektivnom studijom obuhvaćena su novorođenčad s neimunskim fetalnim hidropsom lečena u periodu od 1.1.2001. do 31.10.2010. godine na Odeljenju neonatalne intenzivne nege Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije. U odgovarajući upitnik upisivani su svi elementi od značaja za etiologiju, dijagnozu, tok i ishod fetalnog hidropsa. Neimunski fetalni hidrops dijagnostikovao je kod 11 novorođenčadi. Etiološka dijagnoza je postavljena kod osmoro, to jest blizu tri četvrtine ispitanika, a umrlo je petoro dece. Neimunski fetalni hidrops novorođenčeta ima visok rizik nepovoljnog ishoda i zahteva složene dijagnostičke i terapijske postupke. Optimalno zbrinjavanje novorođenčeta s neimunskim fetalnim hidropsom podrazumeva multidisciplinarni pristup lečenju u odeljenjima neonatalne intenzivne nege.

Ključne reči: Fetalni hidrops; Novorođenče; Mortalitet; Dijagnoza; Prenatalna ultrasonografija; Neonatalna intenzivna nega

Uvod

Neimunski fetalni hidrops (NIFH) nastaje usled prekomernog nakupljanja ekstravaskularne tečnosti uz odsustvo cirkulišućih antitela na antigene membrane eritrocita. Kod novorođenčadi NIFH karakterišu generalizovani edem kože i akumulacija tečnosti u telesnim šuplinama (pleura, perikard, peritoneum). Po pravilu se nalazi i uvećanje placente [1].

Danas, kad je primena anti-RhD imunoglobulina standardni postupak u prevenciji fetalne izoimunizacije i nastanka imunskog hidropsa, neimunski mehanizmi su zastupljeni kod 76–87% novorođenčadi s fetalnim hidropsom. U tim slučajevima najčešće postoje veoma teški i složeni poremećaji usled kojih, uprkos znatnom unapređenju dijagnostičkih i terapijskih postupaka u perinatologiji, NIFH i dalje ima visok letalitet [2,3].

Etiologija NIFH je heterogena i, prema Beliniju i saradnicima, obuhvata 14 grupa raznorodnih uzroka [3]. Mada su patofiziološki mehanizmi nastanka NIFH nedovoljno razjašnjeni, razvoju generalizovanog edema kod fetusa i novorođenčeta pogoduju povećana permeabilnost kapilara, promenljiv volumen intersticijuma, kao i izražena zavisnost limfnog protoka od centralnog venskog pritiska. Za nastanak hidropsa od ključnog su značaja tri osnovna poremećaja: snižen onkotski pritisak plazme, povišen centralni venski pritisak i redukovani protok limfe [3–5]. U najvećem broju slučajeva nastanak generalizovanog edema ne može se pripisati isključivo jednom od pretpostavljenih patofizioloških mehanizama, već je rezultat njihovog udruženog dejstva [6].

Prema podacima iz literature, učestalost NIFH se kreće u rasponu od 1/2500 do 1/4000 živorođenih. U

odeljenjima neonatalne intenzivne nege u SAD beleži se jedan slučaj NIFH na 430 lečene novorođenčadi [7,8]. Prema uvidu u MEDLINE, naš rad je prvo domaće kliničko iskustvo objavljeno u časopisu indeksiranom u ovoj bazi podataka.

Cilj rada bio je da se prikažu iskustva u analizi kliničkih elemenata kod novorođenčadi s NIFH lečene u našoj ustanovi u desetogodišnjem periodu.

Materijal i metode

Retrospektivno-prospektivnom studijom obuhvaćena su novorođenčad sa NIFH lečena u periodu od 1. 1. 2001. do 31. 10. 2010. godine na Odeljenju neonatalne intenzivne nege Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije. Kriterijumi za dijagnozu NIFH bili su: pre ili postnatalni nalaz efuzije u bar jednoj telesnoj šupljini i edem kože (zadebljanje kože >5 mm) ili nalaz efuzija u najmanje dve telesne šupljine, uz negativan Coombsov test. U odgovarajući upitnik upisivani su svi elementi od značaja za etiologiju, dijagnozu, tok i ishod NIFH.

Rezultati

U toku posmatranog desetogodišnjeg perioda od ukupno 3 305 novorođenčadi primljene na naše Odeljenje intenzivne nege dijagnoza NIFH postavljena je kod 11 (1 od 300 lečenih). Kliničke karakteristike, etiologija NIFH i ishod lečenja prikazani su u **Tabeli 1**.

U grupi naših bolesnika 6 je bilo ženskog, a 5 muškog pola. Veći broj bolesnika rođen je pre termina (6 od 11). S istovetnom brojčanom prevagom (6 : 5) porođaj je završen carskim rezom. Gestacijska starost

Skraćenice

NIFH – neimunski fetalni hidrops

novorođenčadi bila je u rasponu od 32 do 38 nedelja (prosečno 35,8±4,9 gestacijskih nedelja). Prosečna telesna masa bolesnika iznosila je 2966,4±532,6 g, a vrednosti Apgar skora kretale su se od 1 do 6 u prvom i od 0 do 7 u petom minutu po rođenju.

Dijagnoza hidropsa je kod petoro novorođenčadi postavljena prenatalno (bolesnici označeni rednim brojevima 6 i 8–11), a kod troje dece s pleuralnim izlivom (bolesnici označeni rednim brojevima 8–10) prenatalno je učinjena torakocenteza.

Generalizovani edem kože imali su svi bolesnici. Pleuralni izliv je postojao kod 9 (82%), a peritonealni izliv kod 5 od 11 bolesnika. U grupi naših bolesnika perikardni izliv nije dokazan.

Kod četvero novorođenčadi pomoću testa Kleihauer-Betkeov potvrđeno je da su anemija i hidrops prozrokovani masivnom fetomaternalnom transfuzijom. Takođe, kod četiri bolesnika je na osnovu analize pleuralnog izliva potvrđena dijagnoza hilotoraksa (nalaz limfocita >1000/μl; koncentracija triglicerida >1,2 mmol/l). Radiografski i nalaz kompjuterizovane tomografije grudnog koša ukazivali su na to da je kod jednog deteta hilotoraks udružen s izolovanim kongenitalnim plućnim limfangiektazijama. Kod ostalo troje dece etiologija hilotoraksa nije razjašnjena (idiopatski kongenitalni hilotoraks).

Kod bolesnika s limfangiomatozom kože i medijastinuma prenatalno su uočeni znaci hidropsa i ekspanzivna promena u medijastinumu i vratu, kao i polihipdramnion. Magnetna rezonancija grudnog koša fetusa

ukazivala je na limfangiom. Po rođenju, osim generalizovanog kutanog edema i pleuralnog i peritonealnog izliva, bile su prisutne i bulozne promene na koži. Histološka građa bule odgovarala je limfangiektazijama, a nalaz kompjuterizovane tomografije vrata i grudnog koša difuznoj limfangiomatozi medijastinuma.

Na osnovu nalaza specifičnih IgM antitela kod jednog bolesnika je postavljena dijagnoza konatalne infekcije citomegalovirusom. Uključujući i jedno novorođenče s opsežnom intraventricularnom hemoragijom, etiologija NIFH utvrđena je kod 8 bolesnika.

Sva novorođenčad su na prijemu imala znake respiratorne insuficijencije, zbog čega je primenjivana mehanička ventilacija. Dve trećine dece ispoljilo je znake cirkulatorne i bubrežne insuficijencije. Kod petoro je bila neophodna peritonealna dijaliza. Osim drenaže hilotoraksa, kod troje novorođenčadi s hilotoraksom sprovedena je ishrana mlečnom formulom bogatom srednjelančanim masnim kiselinama (MCT formula). Terapijske mere su takođe podrazumevale ponavljane transfuzije eritrocita, kao i primenu ganciklovira u slučaju konatalne citomegalovirusne infekcije. Prosečno trajanje hospitalizacije bilo je 32,6 dana (raspon od 2 do 107 dana).

Uprkos navedenim terapijskim postupcima, smrtni ishod nastupio je kod 5, to jest blizu polovine naših bolesnika. Ovu grupu činilo je po jedno novorođenče s fetomaternalnom transfuzijom i kongenitalnim hilotoraksom, kao i bolesnici s konatalnom citomegalovirusnom infekcijom, intraventricularnom hemoragijom i limfangiomatozom medijastinuma i kože.

Tabela 1. Kliničke karakteristike, etiologija hidropsa i ishod lečenja na Odeljenju intenzivne nege i terapije u periodu od 2001. do 2010. godine
Table 1. Clinical characteristics, aetiology of hydrops and outcome in intensive care unit during period from 2001. to 2010.

Kliničke karakteristike, etiologija i ishod <i>Clinical characteristics, aetiology and outcome</i>	Redni broj bolesnika/No of Patients										
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.
Pol/Gender	m/m	m/m	m/m	ž/f	ž/f	ž/f	m/m	ž/f	m/m	ž/f	ž/f
Gestacija (g.n)/Gestational age (g.w.)	36	38	37	39	38	32	36	37	35	33	33
Vrsta porođaja/Type of delivery	v/v	v/v	sc/sc	v/v	sc/sc	sc/sc	v/v	sc/sc	sc/sc	v/v	sc/sc
Apgar skor/Apgar score	3/4	2/0	2/4	1/3	2/5	2/3	5/6	6/7	5/6	3/4	5/6
Telesna masa/Body weight (g)	3050	3600	3150	3500	3000	1800	2400	3150	3480	3150	2350
Edem kože/Skin oedema	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Pleuralni izliv/Pleural effusion	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+
Peritonealni izliv/Peritoneal effusion	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	+
Respiratorna insuficijencija (MV) <i>Respiratory insufficiency (MV)</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cirkulatorna insuficijencija/Circulatory insufficiency	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
Bubrežna insuficijencija/Renal insufficiency	+	-	+	+	+	+	+	-	-	+	-
Dužina lečenja (dani)/Length of hospital stay (days)	27	44	20	23	2	5	17	30	107	58	26
Etiologija <i>Aetiology</i>	KH	FMT	FMT	FMT	FMT	IVH	CMV	KH	KPL	KH	LKM
Ishod/Outcome	e/e	o/d	o/d	o/d	e/e	e/e	e/e	o/d	o/d	o/d	e/e

Legenda: m – muški pol, ž – ženski pol, g. n. – gestacijska nedelja, v – vaginalni porođaj, sc – carski rez, MV – mehanička ventilacija, KH – kongenitalni hilotoraks, FMT – fetomaternalna transfuzija, IVH – intraventricularno krvarenje, CMV – citomegalovirusna infekcija, KPL – kongenitalne plućne limfangiektazije, LKM – limfangiomatoza kože i medijastinuma, e – ezitus letalis, o – otpust

Legend: m-male, f-female, g.w.-gestational weeks, v-vaginal delivery, sc-Caesarean section, MV-mechanical ventilation, CC-congenital chylothorax, FMT-fetomaternal transfusion, IVH-intraventricular haemorrhage, CMV-cytomegalovirus infection, CPL-congenital pulmonary lymphangiectasiae, CML-cutaneous and mediastinal lymphangiomatosis, e-exitus letalis, d-discharge

Diskusija

Kliničku sliku fetalnog hidropsa prvi je opisao Ballentine 1892. godine, a pedesetak godina kasnije, Potter je kao poseban entitet izdvojio NIFH koji nastaje kod fetusa i novorođene dece Rh pozitivnih majki [1,9]. Danas, usled efikasne prevencije Rh izoimunizacije, učestalost NIFH znatno prevazilazi pojavu fetalnog hidropsa uzrokovanog imunskim mehanizmima.

Prema našim rezultatima, zastupljenost novorođene dece sa NIFH lečene na Odeljenju neonatalne intenzivne nege (1/300) viša je u odnosu na podatak iz medicinske literature (1/430) [7]. Ova nesrazmera se može objasniti usmeravanjem bolesnika s veoma složenim poremećajima u naše odeljenje, koje spada u tercijarni nivo neonatalne zdravstvene zaštite [1,10,11]. I pored činjenice da koncentracija bolesnika može uvećati stvarne razmere problema, dobijeni podaci dopuštaju pretpostavku da je NIHF i kod nas realan i aktuelan problem.

Prema nalazu Mascaretti i saradnika, u grupi od 21 novorođenog deteta većina je bila ženskog pola. Rezultati nisu u skladu s drugim navodima iz literature, a to odstupanje može se objasniti mogućnošću da se određeni uzroci NIFH češće sreću kod ženske novorođenčadi, ali i razlikama između nalaza u manjim grupama bolesnika i zbirnih prikaza problema NIFH [12,13]. Poznato je da se znatan broj novorođenčadi sa NIFH rađa pre termina, s prosečnom telesnom masom većom od one koja bi se očekivala u odnosu na srednju vrednost gestacije. Ta pojava se pripisuje znatnom nakupljanju, to jest povećanju ukupne količine telesne tečnosti [3,14]. Nalaz niskog prosečnog Apgar skora odgovara rezultatima i drugih autora prema kojima je hidrops novorođenog deteta udružen s intrauterusnom asfiksijom. Stoga trudnoća ikomplikovana NIFH spada u kategoriju visokog rizika, a porođaj je potencijalno jedno od najurgentnijih stanja u akušertvu. U cilju prevencije posledica asfiksije, kod fetusa s hidropsom preporučuje se dovršenje porođaja elektivnim carskim rezom posle 34. nedelje gestacije, kad sinteza surfaktanta u najvećoj meri smanjuje rizik od težeg oblika respiratornog distres sindroma. Posledica takvog stava je da se i do 86% trudnoća sa NIFH dovršava operativnim putem [1,12,15]. Carski rez treba izvršiti u ustanovi tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite, s mogućnošću potpunog zbrinjavanja novorođenog deteta [16].

Prenatalna dijagnoza hidropsa ultrazvučnim pregledom (kutani edem, izlivi u telesnim šupljinama) moguća je od 20. nedelje gestacije, a nagli razvoj polihidramniona uz edem poglavine i zadnje strane vrata, kao indirektni pokazatelji formiranja hidropsa, mogu se registrovati već od 11. do 14. nedelje gestacije [17,18]. Prema pojedinim studijama, procenat prenatalno dijagnostikovanih hidropsa dostiže 90%, a etiološka dijagnoza postavlja se u 60% slučajeva [2,12]. Na osnovu opsežnih ispitivanja dijagnoza NIFH je postavljena pre rođenja kod petoro naših bolesnika, a kod troje bolesnika s hiltoraksom prenatalnim torakocentezama uspešno je prevenirana hipoplazija pluća.

Belini i saradnici navode da je NIFH najčešće prouzrokovan kardiovaskularnim oboljenjima, hromozom-

skim aberacijama i hematološkim poremećajima [3]. Vodeći uzroci NIFH kod naših bolesnika bili su anemija usled fetomaternalne transfuzije i idiopatski kongenitalni hiltoraks. Razlike u osnovnom uzroku NIFH objašnjavaju se većom učestalošću genetskih poremećaja u određenim populacijama, kao i varijacijama incidencije pojedinih intrauterusnih infekcija. Prvo objašnjenje ilustruje se podatkom da je u Jugoistočnoj Aziji glavni uzrok NIFH alfa talasemija, dok se u nekim sredinama kao čest uzrok NIFH navodi intrauterusna infekcija parvovirusom B-19 [19-21]. Međutim, i pored opsežnih dijagnostičkih postupaka, etiologija NIFH ostaje nerazjašnjena u 25-38% slučajeva [19,22,23]. Uz rezervu da srazmerno mali broj bolesnika može relativizovati prikazane rezultate, treba napomenuti da je izostanak etiološke dijagnoze kod tri ili jedne četvrtine naših bolesnika bliži donjoj granici navedenog raspona.

I prema našem iskustvu, hospitalizacija novorođenčadi s hidropsom je dugotrajna i zahteva primenu veoma složenih mera intenzivne terapije u cilju održavanja normalne gasne razmene, cirkulatorne stabilnosti i metaboličke homeostaze [24]. Produženo trajanje i usložnjavanje lečenja ovakve dece, pored prevremenog rođenja i udruženih postasfiktivnih poremećaja, uslovljeno je i lečenjem osnovnog uzroka NIFH. Osim toga, primena invazivnih mera intenzivne nege i terapije povećava mogućnost interkurentnih infekcija i produžava boravak dece u bolnici [2,8,12].

Mortalitet novorođenčadi sa NIFH dostiže 50%, a kao činioci rizika za nepovoljni ishod navode se gestacijska nezrelost, kongenitalne anomalije i hromozomske aberacije [1,23]. Osim toga, teška perinatalna asfiksija i respiratorna insuficijencija, koje su postojale kod naših bolesnika sa letalnim ishodom, takođe se smatraju značajnim činiocima nepovoljnog toka i ishoda NIFH [25, 26].

Zaključak

Neimunski fetalni hidrops i u našoj sredini predstavlja aktuelan problem u prostoru odeljenja neonatalne intenzivne nege. U osnovi neimunskog fetalnog hidropsa brojna su i raznorodna oboljenja i patološka stanja koja zahtevaju složene pre i postnatalne dijagnostičke postupke. Uprkos tome, osnovni uzrok neimunskog fetalnog hidropsa često ostaje nerazjašnjen.

Lečenje novorođene dece sa neimunskim fetalnim hidropsom kompleksno je i, po pravilu, dugotrajno, a usmereno je i prema osnovnom uzroku ovog poremećaja. S obzirom na izuzetnu složenost terapijskog pristupa, optimalno zbrinjavanje novorođenčadi sa neimunskim fetalnim hidropsom može da se obezbedi jedino u odeljenjima neonatalne intenzivne nege, s mogućnošću multidisciplinarnog timskog rada akušera, neonatologa i stručnjaka iz različitih oblasti pedijatrijske medicine.

Mortalitet novorođenčadi sa neimunskim fetalnim hidropsom i u našem je iskustvu visok. Preduslovi boljih rezultata mogu biti pravovremena i potpuna prenatalna dijagnostika, a potom planiranje mesta, termina i načina dovršenja porođaja u skladu s procenom ukupnog stanja fetusa.

Literatura

1. Wolf RB, Moore TR. Amniotic fluid et nonimmune hydrops fetalis. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. Neonatal-perinatal medicine. 7th ed. St Louis: Mosby; 2002. p. 351-70.
2. Haan TR, Oepkes D, Bersma MF, Walther FJ. Aetiology, diagnosis and treatment of hydrops foetalis. *Curr Pediatr Rev* 2005;1:63-72.
3. Bellini C, Hennekam RC, Fulcheri E, Rutigliani M, Morcaldi GG, Boccardo F, et al. Etiology of nonimmune hydrops fetalis: a systematic review. *Am J Med Genet* 2009;149:844-51.
4. Brace RA. Fluid distribution in the fetus and neonate. In: Polin RA, Fox WW, Abam SH, eds. Fetal and neonatal physiology. 3th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 1341-64.
5. Bellini C, Hannekan RC, Boccardo F, Campisi C, Serra G, Bonioli E. Nonimmune idiopathic hydrops fetalis and congenital lymphatic dysplasia. *Am J Med Genet* 2006;140:678-84.
6. Bukowski R, Saade GR. Hydrops fetalis. *Clin Perinatol* 2000;27:1007-31.
7. Abrams ME, Meredith KS, Kinnard P, Clark RH. Hydrops fetalis: a retrospective review of cases reported to large national database and identification of risk factors associated with death. *Pediatrics* 2007;20:84-9.
8. Trainor B, Tubman R. The emerging pattern of hydrops fetalis: incidence, aetiology and management. *Ulster Med J* 2006;75: 185-6.
9. Potter EL. Universal edema of the fetus unassociated with erythroblastosis. *Am J Obstet Gynecol* 1943;46:130-4.
10. Mahan MJ, Donovan EF. The delivery room resuscitation of the hydropic neonate. *Semin Perinatol* 1995;19:474-82.
11. Stephenson T, Zucollo J, Mohajer M. Diagnosis and management of nonimmune hydrops in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonat* 1994;70:1:51-4.
12. Mascaretti RS, Falcao MC, Silva AM, Vaz FA, Leone CR. Characterisation of the newborns with hydrops fetalis admitted to a neonatal intensive care unit. *Rev Hosp Clin* 2003;58:41-53.
13. Poeschmann RP, Verhagen RH, Van Dougen PW. Differential diagnosis and cause of nonimmune hydrops fetalis: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1991;46:223-31.
14. Cartilidge PH, Rutter N. Serum albumin concentrations and oedema in the newborn. *Arch Dis Child* 1986;61:657-60.
15. Jones DC. Nonimmune hydrops fetalis: diagnosis and obstetrical management. *Semin Perinatol* 1995;19:447-61.
16. Teixeira A, Rocha G, Guedes MB, Guimaraes H. Newborn with nonimmune hydrops fetalis: experience of a tertiary center. *Acta Med Port* 2008;21(4):345-50.
17. Hernandez-Andrade E, Scheier M, Dezerega V, Carmo A, Nicolaides KH. Fetal middle cerebral artery peak systolic velocity in the investigation of nonimmune hydrops fetalis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:442-5.
18. Watson J, Campbell S. Antenatal evaluation and management in nonimmune hydrops fetalis. *Obstet Gynecol* 1996;29: 89-91.
19. Yang YH, Teng RJ, Tang JR, Yau KI, Huang LH, Hsieh FJ. Etiology and outcome of hydrops fetalis. *J Formos Med Assoc* 1998;97(1):16-20.
20. Barron SD, Pass RH. Infectious causes of hydrops fetalis. *Semin Perinatol* 1995;19(6):493-501.
21. Yaegashi N, Okamura K, Yajima A, Murai C, Sugamura C. The frequency of human parvovirus B 19 infection in nonimmune hydrops fetalis. *J Perinat Med* 1994;22(2):159-63.
22. Lallemand AV, Doco-Fenzy M, Gaillard DA. Investigation of nonimmune hydrops fetalis: multidisciplinary studies are necessary for diagnosis: review of 94 cases. *Pediatr Dev Pathol* 1999;2:432-9.
23. Ismail RM, Martin WL, Ghosh S, Whittle MJ, Kilby MD. Etiology and outcome of hydrops fetalis. *J Matern Fetal Med* 2001;10:175-81.
24. Stojanović V, Bregun-Doronjski A, Dobanovacki D, Marinković S, Kovačević B, Spasojević S. The use of peritoneal dialysis in newborns. *Med Pregl* 2007;60(7-8):377-81.
25. Huang HR, Tsay PK, Chiang MC, Lien R, Chou YH. Prognostic factors and clinical features in liveborn neonates with hydrops fetalis. *Am J Perinatol* 2007;24:33-8.
26. Florjanski J, Zimmer M, Pomorski M, Wiatrowski A. Nonimmune hydrops fetalis. *Neuro Endocrinol Lett* 2009;30(4):450-2.

Summary

Introduction

Non-immune hydrops fetalis is a condition of excessive accumulation of extravascular fluid without identifiable circulating antibody to erythrocytes membrane antigens. In newborn infants it is characterized by skin oedema and pleural, pericardial or peritoneal effusion. In the era of routine Rh immunization for the prevention of foetal erythroblastosis, non-immune pathophysiologic mechanisms are presented in 76-87% of all hydropic newborns. Non-immune hydrops fetalis can be associated with numerous and various disorders. The mortality rate may exceed 50%. This study was aimed at presenting our clinical experience in treating newborn infants with non-immune hydrops fetalis.

Material and methods

A retrospective-prospective study included newborn infants with non-immune hydrops fetalis, who were treated in the Neonatal Intensive Care Unit of Mother and Child Health Institute of Ser-

bia between January 1, 2001 and October 31, 2010. All valid data about aetiology, diagnosis, clinical course and outcome were recorded.

Results

The diagnosis of non-immune hydrops fetalis was made in 11 newborns. The etiologic diagnosis was established in 8 patients: anaemia due to fetomaternal transfusion in 4 patients and congenital cytomegalovirus infection, intracranial haemorrhage, isolated pulmonary lymphangiectasia and diffuse skin and mediastinal lymphangiomatosis in the remaining 4 patients.

Conclusion

Non-immune hydrops of newborn infant is associated with a high mortality rate and requires complex diagnostic and therapeutic procedures. An optimal management of neonates with non-immune hydrops fetalis demands a multidisciplinary approach to the treatment in a neonatal intensive care unit.

Key words: Hydrops Fetalis; Infant, Newborn; Mortality; Diagnosis; Ultrasonography, Prenatal; Intensive Care Units, Neonatal

Rad je primljen 8. II 2011.

Prihvaćen za štampu 1. IV 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:9-10:507-510.

ISTORIJA MEDICINE HISTORY OF MEDICINE

Klinički centar Srbije, Beograd
Klinika za ginekologiju i akušerstvo¹
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu²

Istorija medicine
History of medicine
UDK 618(091)

„OSNOVI NAUKE O POROĐAJIMA” DR MILADINA VELIČKOVIĆA, PRVI UDŽBENIK AKUŠERSTVA KOD NAS

*BASICS OF DELIVERY BY DR MILADIN VELICKOVIC, THE FIRST TEXT-BOOK ON
OBSTETRICS IN OUR COUNTRY*

Miomir KRSTIĆ¹, Ljiljana MIRKOVIĆ^{1,2}, Dragoljub PANTOVIĆ¹,
Sveto PANTOVIĆ¹ i Tijana JANJIĆ¹

Sažetak – Osnivanje Medicinskog fakulteta u Beogradu zahtevalo je, pored ostalog, pripremu studentskih udžbenika na našem jeziku. Zanimljivo je da je knjigu „Osnovi nauke o porođajima”, koja se može smatrati prvim udžbenikom akušerstva kod nas, objavio 1925. dr Miladin Veličković, šef Ginekološkog odeljenja Državne bolnice u Novom Sadu, to jest autor koji nije bio angažovan u nastavi. Ovo delo od 502 stranice, sa 220 slika, obuhvatalo je gradivo iz akušerstva i osnovna znanja iz neonatologije. Tri godine kasnije, dr Veličković je objavio knjigu „Ginekološka krvarenja i menstrualni poremećaji”, koja je mogla poslužiti studentima kao deo literature iz ginekologije. Kao stipendista fonda baronice Eufemije Jović, bio je upućen na studije medicine u Budimpeštu. Budući da nije dovoljno znao mađarski jezik, shvatio je koliko je bitno imati udžbenik na maternjem jeziku. U radu su navedeni i osnovni biografski podaci dr Veličkovića, čiju ličnost polako prekriva veo zaborava.

Ključne reči: Istorija medicine; Poznate osobe; Ginekologija; Udžbenici

Uvod

Posle osnivanja Medicinskog fakulteta u Beogradu, 1920. godine, pojavio se velik broj problema koji su zahtevali odgovarajuće rešenje. Pored ostalog, trebalo je obezbediti i udžbenike na našem jeziku. Izgleda da se s tim nije žurilo, pa su udžbenici za neke predmete štampani tek posle Drugog svetskog rata. Po pravilu, udžbenike za predmete iz svoje oblasti trebalo je da pripremi nastavno osoblje. Zanimljivo je, međutim, da su neke udžbenike prvo napisali lekari koji nisu učestvovali u nastavi.

Tako je na primer, dr Svetozar Pešić, sanitetski pukovnik, šef Unutrašnjeg odeljenja Opšte vojne bolnice u Beogradu, objavio 1921. „Sudsku medicinu za lekare, medicinare i pravnike”. Radilo se o drugom izdanju dela iz 1919. godine, koje je, kako to autor navodi u predgovoru, prerađeno u udžbenik: „Dok je prvo izdanje više činilo uvod u studiju sudske medicine, dotle ovo drugo izdanje predstavlja potpun udžbenik sudske medicine” [1].

„Sudska medicina” koju je napisao vanredni profesor s katedre za sudsku medicinu, dr Milovan Milovanović štampana je 1926. godine, to jest pet godina kasnije [2].

Slično je bilo i s udžbenicima iz ginekologije i akušerstva. Ginekološko-akušerska klinika je osnovana 30. juna 1920. godine, a počela je s radom u avgustu 1923. godine. Za upravnika je postavljen vanredni profesor dr Miloš Bogdanović, dotadašnji docent Univerziteta u Budimpešti [3,4].

Sem profesora dr Bogdanovića, na Klinici je u početku bio i asistent dr Milan Premru, a 1924. godine postavljen je drugi asistent dr Dimitrije Miodragović [3].

Studenti su ipak morali da sačekaju do 1931. godine, kad je asistent dr S. Barjaktarović preveo s češkog „Uvod u ginekološku praksu” profesora dr A. Ostrčila [4].

Sledeće, 1932. godine prof. dr Bogdanović je izdao „Skriptu iz ginekologije i akušerstva” [5,6].

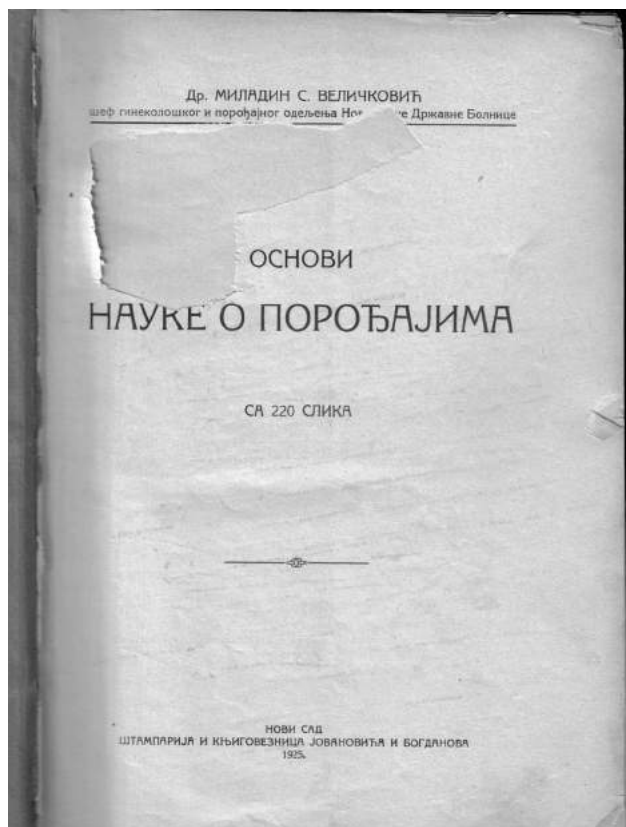
Istini za volju, sem priprema udžbenika, nastavnici su morali da reše i druga tekuća pitanja.

Pored organizovanja nastave, postojali su i problemi sa smeštajem klinike. Prilikom osnivanja, Ginekološko-akušerska klinika je smeštena u deo zgrade koja je pripadala Ginekološko-akušerskom odeljenju Opšte državne bolnice i Školi za babice. Stanarski odnosi izazivali su stalne nesporazume, što se odražavalo i na rad Klinike.

Takođe, ubrzo posle njegovog osnivanja pojavila su se mišljenja da Medicinski fakultet u Beogradu treba ukinuti, jer nema uslova za rad i da je za celu zemlju dovoljan Medicinski fakultet u Zagrebu.

Ovu inicijativu obnovio je 1925. godine ministar prosvete Stjepan Radić, s obrazloženjem da zbog štednje treba ukinuti neke fakultete, među njima i Medicinski fakultet u Beogradu [7].

Reakcija javnosti i Srpskog lekarskog društva osujetila je ovu nameru, ali je sve ovo kod zaposlenih na fakultetu stvaralo osećaj nesigurnosti.



Slika 1. Fotografija naslovne strane knjige “Osnovi nauke o porođajima” dr Miladina Veličkovića

Fig. 1. Dr Miladin Velickovic Head of Gynaecology Department of the State Hospital in Novi Sad, “Basics of delivery” With 220 pictures Novi Sad Jovanovic and Bogdanovic’s printing and book-binding firm 1925

Činjenica je, takođe, da su postojale i neke publikacije na našem jeziku koje su studenti mogli koristiti kao pomoćni literaturu. Tako je, na primer, dr Lazar Nenadović štampao u Rumi 1912. knjigu „Ženske bolesti, njihova suština, uzroci i lečenje prirodnim sredstvima”, a 1922. je dr Solomon Alkalaj objavio svoju popularno pisanu knjigu „Zdrava i bolesna žena” [8,9].

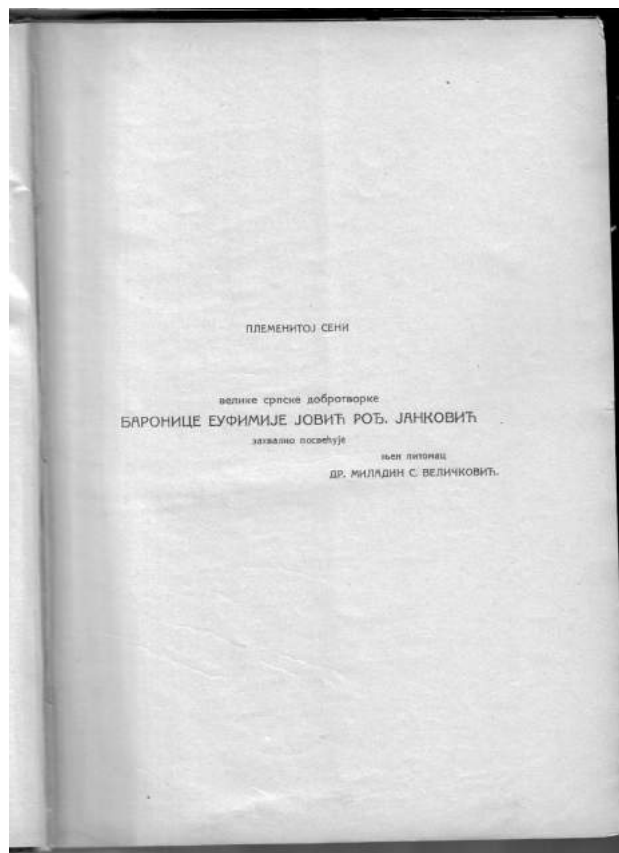
Shvatajući nevolje studenata, koji su se morali dovijati na razne načine, dr Miladin Veličković, šef Ginekološkog odeljenja državne bolnice u Novom Sadu, objavio je 1925. godine svoje delo „Osnovi nauke o porođajima” (**Slika 1**).

O motivima da napiše ovu knjigu i objašnjenja u vezi s njom, autor je izneo u predgovoru: „Medicinska literatura na našem jeziku još je vrlo siromašna... Najzad, mi smo dobili tri medicinska fakulteta. Na njima se, s pravom, u punoj meri traži jedinstvo ne samo u medicinskim pojmovima već i u istraživanju tih pojava. To su bili razlozi zašto sam već po odavno pomišljao da u našu literaturu unesem nešto znanja iz onoga dela medicine kojom se specijalno bavim... Ovim, naravno, nisam mislio da preduhitravam profesore medicinskih fakulteta koji su za to pozvaniji od mene, nego sam želeo da knjiga posluži bar donde, dok oni, zasad još preopterećeni organi-

zovanjem nastave, ne budu u mogućnosti da spremе potrebne udžbenike...”

Dr Veličković je smatrao da je potrebno u predgovoru objasniti i zbog čega je odlučio da knjiga bude štampana ćirilicom: „Još dok sam spremao knjigu za štampu, govorili su mi nekoji prijatelji da bih bolje prošao kad bih knjigu štampao latinicom itd. Ne želim ovom prilikom da raspravljам o ovom pitanju, ali je moje skromno mišljenje da greše i oni koji ne vole latinicu, kao i oni koji mrze ćirilicu, a verujem da ćemo i mi Srbi i Hrvati i Slovenci u skoroj budućnosti podjednako ceniti i latinicu i ćirilicu. Dotle, dok to ne bude, držim da je najbolje neka svaki piše onako kako je navikao. Vreme leči svaku ranu, pa će izlečiti i ovu, koju izgleda mi mnogi namerno raskopavaju.”

Knjiga je štampana 1925. godine u Novom Sadu, a posvećena je „Plemenitoj seni velike srpske dobrotvorke baronice Eufimije Jović, rođene Janković”, čiji je stipendista bio dr Veličković (**Slika 2**).



Slika 2. Fotografija posvete dr Miladina Veličkovića Baronici Eufimiji Jović rođ. Janković u knjizi “Osnovi nauke o porođajima”

Fig. 2. Dedicated to the noble and generous soul of a great Serbian benefactress, Baroness EUFEMIA JOVIC nee JANKOVIC, By her student Dr Miladin S. Velickovic

Delo ima 502 stranice sa 220 slika. U predgovoru je navedeno da su „...crteže za ovu knjigu radili gg. J. Grizinger, apotekar, i F. Fiper, rigorozant-medicinar iz Novog Sada... većinom po Bum, Štekl, Lipmanu i Gungeu.”

Deo slika dobijen je od nekih ustanova iz Beča, a postoje i autorovi originalni snimci.

Tekst je podeljen u pet delova. Posle predgovora na 11 stranica, prikazan je Kratak pregled razvitka nauke o porođajima, od Vavilona i starog Egipta do početka dvadesetog veka.

Prvi deo ima dva poglavlja: Postanak i razvitak zametnih ćelija i Ženski polni organi.

U prvom poglavlju opisan je razvoj embriona i ploda od začeća do porođaja, uključujući podatke o plodovoj vodi, ovojcima i posteljici. Kraj poglavlja je posvećen normalnoj ženskoj karlici, s podacima o karličnim merama.

U drugom poglavlju opisani su spoljašnji i unutrašnji ženski polni organi, uključujući njihovu vaskularizaciju i inervaciju.

Drugi deo je posvećen trudnoći. Na 133 stranice dat je pregled toka trudnoće od dijagnostikovanja, promena u trudnoći do normalnog porođaja, njegovog vođenja i puerperijuma. U ovom delu razmatra se i nepravilan položaj, stav i prezentacija ploda, a takođe i blizanačka trudnoća. Navode se i komplikacije koje mogu nastati zbog navedenih nepravilnosti.

Poslednjih devet stranica odnose se na novoroče ili, kako bi se sad reklo, novorođenče.

U trećem delu opisane su nepravilnosti i poremećaji za vreme trudnoće. Opširno su obrađene gestoze, nezarazne i zarazne bolesti u trudnoći i psihoze, zatim pobačaji, vanmaterična trudnoća i nepravilnosti u vezi s posteljicom. Na kraju su na 177 stranica opisane, s odgovarajućim ilustracijama, operacije pri babičenju, uključujući primenu forcepsa i opise nekoliko operativnih tehnika carskog reza, s abdominalnim i vaginalnim pristupom.

Četvrti deo se odnosi na patološki porođaj i njegovu sprovođenje. Razmatrano je pitanje slabih i nepravilnih materičnih kontrakcija, anomalija materice i vagine, nepravilne karlice, jednostrukih i dvostrukih nakaza, spada i ispadanja sitnih delova ploda, povreda genitalnih organa tokom porođaja i krvarenja u toku i posle porođaja.

U posebnom poglavlju četvrtog dela opisan je patološki puerperijum. Najveći deo posvećen je sepsi i drugim infekcijama, zatim zapaljenjima vena i trombozi, poremećajima mokraćnih organa, krvarenju u babinjama i na kraju galaktostazi i mastitisu.

U popisu literature, koji sledi posle četvrtog dela, nabrojano je, abecednim redom, 85 izvora na nemačkom i dva na mađarskom jeziku. Na kraju ovoga popisa pod naslovom „Medicinski listovi” navedeni su „Srpski arhiv”, „Liječnički vjesnik”, sedam stručnih časopisa na nemačkom i jedan na mađarskom jeziku.

Poslednji deo knjige, od 37 stranica, nosi naslov Novorođenče, a napisao ga je dr Đura Jovanović, specijalista za dečje bolesti. U njemu se nalaze sledeća poglavlja: prvo – Odlike novorođenčeta; drugo – Bolesti novorođenčeta; treće – Ishrana novorođenčeta i četvrto – Pre vremena rođeno dete, urođena slabost.

Na kraju knjige, od 487. do 502. stranice, naveden je, azbučnim redom, registar termina i pojmova koji se sreću u knjizi.

I pored toga što se mogu staviti izvesne primedbe u vezi s redosledom izlaganja, neosporno je da ovo delo dr Veličkovića predstavlja prvi udžbenik akušerstva na našem jeziku. Ono je popunilo prazninu u ovoj oblasti stručne literature kod nas, omogućivši studentima medicine i lekarima na specijalizaciji da imaju uvid u tad savremena shvatanja iz ove oblasti medicine.

Knjigom su se mogli služiti i lekari opšte medicine u malim mestima, koji su se, sticajem okolnosti, bavili domicilnim porođiljstvom.

Dr Miladin Veličković Svinjarev

Dr Miladin Veličković Svinjarev bio je neobična ličnost (Slika 3).



Slika 3. Dr Miladin Veličković Svinjarev

Fig. 3. Dr. Miladin Veličković Svinjarev

Pored svoje medicinske struke, bavio se zdravstvenim prosvetivanjem, književnošću, politikom i nacionalnim radom.

Rođen je u Bečeju 31. marta 1877. Osnovnu školu je završio u rodnom mestu, a gimnaziju u Novom Sadu. Diplomirao je 1903. na Medicinskom fakultetu u Budimpešti kao stipendista fondacije Eufemije Jović. Od 1905. radio je kao lekar u Novom Sadu. U balkanskim ratovima učestvovao je kao dobrovoljac i bio je upravnik vojne bolnice u Zaječaru i Boljevcu.

Za šefa Ginekološko-akušerskog odeljenja Državne bolnice u Novom Sadu postavljen je 1919. Sem državne službe, bavio se i privatnom lekarskom praksom.

Radio je mnogo na zdravstvenom prosvetivanju, držeći javna predavanja i pišući popularne članke o štetnosti alkoholizma i abortusa.

U okviru književnog rada napisao je drame „Matuševa rakija“, „Zadata reč“, „Ko je đavo?“, „U hipnozi“ i jednočinke „Za otadžbinu“, „Kad čovek drugom traži doju“ i „Ratna žena“. Napisao je i popularna dela „O negovanju dece u prvoj godini života“ i „Pouke i saveti porodiljama“.

Rano je počeo da se bavi politikom. Biran je za poslanika na listi Srpske narodne radikalne stranke

iz koje je kasnije istupio i s grupom istomišljenika je osnovao Srpsku narodnu stranku. Izabran je 1918. za poslanika Velike narodne skupštine Vojvodine i člana Velikog narodnog saveta. Bio je osnivač i prvi starešina Sokolskog društva u Novom Sadu, i jedan od osnivača prvog jugoslovenskog društva za borbu protiv raka. Bio je član Oblasnog odbora Narodne odbrane, Sanitetskog saveta Kraljevine SHS, Disciplinskog suda Ministarstva narodnog zdravlja i socijalne politike, Književnog saveta Matice srpske, član crkvene opštine i ima brojna druga visoka zvanja.

Premинуo je u pedeset drugoj godini, 2. juna 1929. [10,11].

Literatura

1. Pešić S. Sudska medicina za lekare, medicinare i pravnike. Beograd: Knjižarnica Svetislava Cvijanovića; 1921.
2. Milovanović M. Sudska medicina. Beograd: Knjižarnica POLET; 1926.
3. Anonim. Ginekološko-akušerska klinika, 50 godina Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Beograd, 1970., 189.
4. Savičević M. Profesori Medicinskog fakulteta u Beogradu. Beograd: Medicinski fakultet; 1999. str. 18-21.
5. Ostrčil A. Uvod u ginekološku praksu za lekare i medicinare. Prev. dr Svet. Sp. Barjaktarović. Beograd; 1931.
6. Krstić M, i sar. Udžbenici prof. dr Svetislava Sp. Barjaktarovića. 51. Ginekološko-akušerska nedelja SLD: zbornik radova. Beograd: SLD; 2007. str. 411-4.

7. Anonim. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 1905., 1920., 2005., Beograd, 2005., 31
8. Berić B. Nastanak i razvoj beogradske akušersko-ginekološke škole (1724-1945). U: Novosti u ginekologiji i porodiljstvu. Naučni skup posvećen životu i radu akademika Vojina Šulovića. Beograd; 1990. str. 46.
9. Krstić M, i sar. „Zdrava i bolesna žena“, knjiga dr Solomona Alkalaja. 52. Ginekološko-akušerska nedelja SLD: zbornik radova. Beograd: SLD; 2008. str. 455-8.
10. Mikić P, Veličković Svinjarev M. Srpski biografski rečnik. Tom 2. Novi Sad: Matica srpska; 2006. str. 131-2.
11. Mikić P. Dr Miladin S. Veličković. Srp Arh Celok Lek 1929;(6):535-6.

Summary

Introduction

In order to establish the School of Medicine in Belgrade it was necessary, among other things, to prepare textbooks for undergraduate studies in Serbian language.

Considering the gynaecology and obstetrics in general, it is interesting to mention that the manuscript "Basics of delivery", which may be considered the first textbook of obstetrics in our country, was prepared to be published in 1925 by Dr. Miladin Velickovic, a Head of Gynaecology Department of the State Hospital in Novi Sad, that is, the author who had never been engaged in teaching activities.

Book review and discussion

This text of 502 pages and 220 pictures encompassed the teaching material in obstetrics and basics of neonatology in such a way that it fulfilled the void in this kind of literature in our milieu. Three years later, Dr. Velickovic had his book "Gynaecological

Key words: History of Medicine; Famous Persons; Gynecology; Textbooks

Rad je primljen 1. XII 2010.

Prihvaćen za štampu 1. IV 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:9-10:511-514.

haemorrhages and menstrual disorders" published, which was meant to assist medical students to study gynaecology more comprehensively.

Dr. Velickovic was inspired to write this text by emotional reasons as well. Namely, since he had been granted the scholarship by baroness 'Eufemija Jovic' Fund, he was sent to study medicine in Budapest. Without sufficient knowledge of Hungarian, he realized the importance of having the textbooks for medical students in their native language, and therefore, he did his best to achieve this vision.

Conclusion

This paper includes the review of book, "Basics of delivery", which may be considered the first textbook of obstetrics in our country, as well as biographical data of Dr. Velickovic, whose personality has been gradually falling into oblivion.

POZIV SARADNICIMA

Pozivamo Vas da se pretplatite na časopis „Medicinski pregled”. Podsećamo Vas da je pretplata **OBAVEZNA** za sve saradnike časopisa, odnosno za sve one koji žele objavljivati svoje radove.

Molimo Vas da, ukoliko ste zainteresovani, a niste to do sada učinili, uplatite pretplatu za 2010. godinu u iznosu od **3.000,00 dinara (sa uračunatim PDV-om)** za članove sa teritorije Srbije, odnosno **4.000,00 dinara (sa uračunatim PDV-om)** za članove van teritorije Srbije uplatite direktno u Blagajni Društva lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva svakog radnog dana, ili na račun: **340-1861-70 ili 115-13858-06** s naznakom „Pretplata na časopis Medicinski pregled za 2010.” Ujedno Vas molimo da popunite donji formular i dostavite ga lično ili na adresu:

**Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva
Za ČASOPIS „MEDICINSKI PREGLED”
21000 NOVI SAD
Vase Stajića 9**

PRETPLATNIK ČASOPISA „MEDICINSKI PREGLED”

Ime, prezime i titula	
Adresa na poslu	
Adresa kod kuće	
Kontakt telefon	
Mobilni, E-mail adresa:	

Popuniti štampanim slovima

UPUTSTVO SARADNICIMA

Časopis „Medicinski pregled“ objavljuje radove iz različitih oblasti biomedicine, koji su namenjeni širim lekarskim krugovima. Radovi se objavljuju na srpskom jeziku sa proširenim engleskim sažetkom i priložima na srpskom i engleskom jeziku, a odabrani radovi objavljuju se u celini na engleskom jeziku sa sažetkom na srpskom jeziku. Radovi van srpskog govornog područja objavljuju se na engleskom jeziku. Autori radova moraju da budu pretplatnici Časopisa. Časopis objavljuje sledeće kategorije radova:

1. Uvodnici (editorijali) – do 5 stranica

Sadrže mišljenje ili diskusiju o nekoj temi važnoj za Časopis. Uobičajeno ih piše jedan autor *po pozivu*.

2. Originalni naučni radovi – do 12 stranica

Sadrže rezultate sopstvenih originalnih naučnih istraživanja i njihova tumačenja. Originalni naučni radovi treba da sadrže podatke koji omogućavaju proveru dobijenih rezultata i reprodukovanje istraživačkog postupka.

3. Pregledni članci – do 10 strana

Predstavljaju sažet, celovit i kritički pregled nekog problema na osnovu već publikovanog materijala koji se analizira i raspravlja, ilustrujući trenutno stanje u jednoj oblasti istraživanja. Radovi ovog tipa biće prihvaćeni samo ukoliko autori navođenjem najmanje 5 *autocitata* potvrde da su eksperti u oblasti o kojoj pišu.

4. Prethodna saopštenja – do 4 stranice

Sadrže naučne rezultate čiji karakter zahteva hitno objavljivanje, ali ne mora da omogući i ponavljanje iznetih rezultata. Donosi nove naučne podatke bez detaljnijeg obrazlaganja metodologije i rezultata. Sadrži sve delove originalnog naučnog rada u skraćenom obliku.

5. Stručni članci – do 10 stranica

Odnose se na proveru ili reprodukciju poznatih istraživanja i predstavljaju koristan materijal u širenju znanja i prilagođavanja izvornih istraživanja potrebama nauke i prakse.

6. Prikazi slučajeva – do 6 stranica

Obraduju *retku* kazuistiku iz prakse, važnu lekari-ma koji vode neposrednu brigu o bolesnicima i imaju karakter stručnih radova. Prikazi slučajeva ističu neobičajene karakteristike i tok neke bolesti, neočekivane reakcije na terapiju, primenu novih dijagnostičkih postupaka ili opisuju retko ili novo oboljenje.

7. Istorija medicine – do 10 stranica

Obraduje se prošlost s ciljem stvaranja kontinuiteta medicinske i zdravstvene kulture, a imaju karakter stručnih radova.

8. Druge vrste publikacija (feljtoni, prikazi knjiga, izvodi iz strane literature, izveštaji sa kongresa i stručnih sastanaka, saopštenja o radu pojedinih zdravstvenih ustanova, podružnica i sekcija, saopštenja Uredništva, pisma Uredništvu, novine u medicini, pitanja i odgovori, stručne i staleške vesti i *In memoriam*)

Priprema rukopisa

Kompletan rukopis, koji uključuje tekst rada, sve priloge i prpratno pismo, potrebno je poslati:

– u elektronskoj formi na adresu **dlv@neobee.net**, kao i

– odštampana 2 primerka rukopisa na adresu:

Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva (Medicinski pregled), Vase Stajića 9, 21000 Novi Sad.

Prpratno pismo

– Mora da sadrži svedočanstvo autora da rad predstavlja originalno delo, kao i da nije objavljivan u drugim časopisima, niti se razmatra za objavljivanje u drugim časopisima.

– Potvrditi da svi autori ispunjavaju kriterijume za autorstvo nad radom, da su potpuno saglasni sa tekstom rada, kao i da ne postoji sukob interesa.

– 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 načinu dizajniranja studije (prospektivna/retrospektivna, kriterijumi za uključivanje i isključivanje, trajanje, demografski podaci, dužina praćenja). Statističke metode koje se koriste treba da budu jasne i detaljno opisane.

Rezultati predstavljaju detaljan prikaz podataka dobijenih tokom studije. Sve tabele, grafikoni, sheme i slike moraju da budu citirani u tekstu, a njihova numeracija treba da odgovara redosledu pominjanja u tekstu.

Diskusija treba da bude koncizna i jasna, sa interpretacijom osnovnih nalaza studije u poređenju sa rezultatima relevantnih studija publikovanim u svetskoj i domaćoj literaturi. Navesti da li je hipoteza istraživanja potvrđena ili opovrgnuta. Izneti prednosti i ograničenja studije.

Zaključak u kratkim crtama mora da odbaci ili potvrdi pogled na problem koji je naveden u Uvodu. Zaključci treba da proizilaze samo iz vlastitih rezultata i da ih čvrsto podržavaju. Uzdržati se uopštenih i nepotrebnih zaključivanja. Zaključci u tekstu moraju suštinski odgovarati onima u Sažetku.

5. Literatura. Literatura se u tekstu označava arapskim brojevima u uglastim zagradama, prema redosledu pojavljivanja. Izbegavati veliki broj citata u tekstu. Za naslove koristiti skraćenice prema *Index Medicus*-u (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). U popisu citirane literature koristiti Vankuverska pravila koja precizno određuju redosled podataka i znake interpunkcije kojima se oni odvajaju, kako je u nastavku dato pojedinim primerima. Navode se svi autori, a ukoliko ih je preko šest, navesti prvih šest i dodati et al.

Članci u časopisima:

** Standardni članak*

Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2003;1:1435-42.

** Organizacija kao autor*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40(5):679-86.

** Nisu navedena imena autora*

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ* 2002;325(7357):184.

** Volumen sa suplementom*

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988;20 Suppl 5:75-8.

** Sveska sa suplementom*

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Pame SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4 Suppl):31S-37S.

** Sažetak u Časopisu*

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondii* [abstract]. *Clin Res* 1987;35:475A.

Knjige i druge monografije:

** Jedan ili više autora*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

** Urednik(ci) kao autor*

Danset J, Colombani J, eds. *Histocompatibility testing* 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973:12-8.

** Poglavlje u knjizi*

Weinstein L, Schwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders; 1974. p. 457-72.

** Rad u zborniku radova*

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA,

Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming*. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

** Disertacije i teze*

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans* [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Elektronski materijal

** Članak u Časopisu u elektronskoj formi*

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

** Monografije u elektronskoj formi*

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego:CMEA;1995.

** Kompjuterski dokument (file)*

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

6. Prilozi (tabele, grafikoni, sheme i fotografije).

Dozvoljeno je najviše šest priloga!

– Tabele, grafikoni, sheme i fotografije dostavljaju se kao posebni dokumenti, na posebnim stranicama.

– Tabele i grafikone pripremiti u formatu koji je kompatibilan sa programom *Microsoft Word for Windows*.

– Slike pripremiti u JPG, GIF TIFF, EPS i sl. formatu

– Svi prilog numerisati arapskim brojevima, prema redosledu njihovog pojavljivanja u tekstu.

– Naslov, tekst u tabelama, grafikonima, shemama i legendama navesti na srpskom i na engleskom jeziku.

– Objasniti sve nestandardne skraćenice u fusnotama koristeći sledeće simbole: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, † †, ‡ ‡.

– U legendama mikrofotografija navesti korišćenu vrstu bojenja i uvećanje na mikroskopu. Mikrofotografije treba da sadrže merne skale.

– Ukoliko se koriste tabele, grafikoni, sheme ili fotografije koji su ranije već objavljeni, u naslovu navesti izvor i poslati potpisanu izjavu autora o saglasnosti za objavljivanje.

– Svi prilozi biće štampani u crno-belom tehnici. Ukoliko autori žele štampanje u boji potrebno je da snose troškove štampe.

7. Dodatne obaveze

Ukoliko autor i svi koautori nisu uplatili članarinu za Medicinski pregled, rad neće biti štampan. Radovi koji nisu napisani u skladu sa pravilima Medicinskog pregleda, neće biti razmatrani. Recenzija će biti obavljena najkasnije u roku od 6 nedelja od prijema rada. Uredništvo zadržava pravo da i pored pozitivne recenzije donese odluku o štampanju rada u skladu sa politikom Medicinskog pregleda. Za sva dodatna obaveštenja obratiti se tehničkom sekretaru:

Društvo lekara Vojvodine

Vase Stajića 9

21000 Novi Sad

Tel. 021/521 096; 063/81 33 875

E-mail: dlv@neobee.net

INFORMATION FOR AUTHORS

Medical review publishes papers from various fields of biomedicine intended for broad circles of doctors. The papers are published in Serbian language with an expanded summary in English language and contributions both in Serbian and English language, and selected papers are published in English language at full length with the summary in Serbian language. Papers coming from non-Serbian speaking regions are published in English language. The authors of the papers have to be Medical Review subscribers.

This journal publishes the following types of articles: editorials, original studies, preliminary reports, review articles, professional articles, case reports, articles from history of medicine and other types of publications.

1. Editorials – up to 5 pages – convey opinions or discussions on a subject relevant for the journal. Editorials are commonly written by one author by invitation.

2. Original studies – up to 12 pages – present the authors' own investigations and their interpretations. They should contain data which could be the basis to check the obtained results and reproduce the investigative procedure.

3. Review articles – up to 10 pages – provide a condensed, comprehensive and critical review of a problem on the basis of the published material being analyzed and discussed, reflecting the current situation in one area of research. Papers of this type will be accepted for publication provided that the authors confirm their expertise in the relevant area by citing at least 5 auto-citations.

4. Preliminary reports – up to 4 pages – contain scientific results of significant importance requiring urgent publishing; however, it need not provide detailed description for repeating the obtained results. It presents new scientific data without a detailed explanation of methods and results. It contains all parts of an original study in an abridged form.

5. Professional articles – up to 10 pages – examine or reproduce previous investigation and represent a valuable source of knowledge and adaption of original investigations for the needs of current science and practise.

6. Case reports – up to 6 pages – deal with rare casuistry from practise important for doctors in direct charge of patients and are similar to professional articles. They emphasize unusual characteristics and course of a disease, unexpected reactions to a therapy, application of new diagnostic procedures and describe a rare or new disease.

7. History of medicine – up to 10 pages – deals with history in the aim of providing continuity of medical and health care culture. They have the character of professional articles.

8. Other types of publications – The journal also publishes feuilletons, book reviews, extracts from foreign literature, reports from congresses and professional meetings, communications on activities of certain medical institutions, branches and sections, announcements of the Editorial Board, letters to the Editorial Board, novelties in medicine, questions and answers, professional and vocational news and In memoriam.

Preparation of the manuscript

The complete manuscript, including the text, all supplementary material and covering letter, is to be sent

– in electronic format to the address dlv@neobee.net

– the 2 printed copy to the address

Drustvo lekara Vojvodine, Srpskog lekarskog društva (Medicinski pregled), Vase Stajića 9, 21000 Novi Sad

The covering letter:

– It must contain the proof given by the author that the paper represents an original work, that it has neither been previously published in other journals nor is under consideration to be published in other journals.

– It must confirm that all the authors meet criteria set for the authorship of the paper, that they agree completely with the text and that there is no conflict of interest.

– It must state the type of the paper submitted (an original study, a review article, a preliminary report, a professional article, a case report, history of medicine)

The manuscript:

Use Microsoft Word for Windows to type the text. The text must be typed in font Times New Roman, page format A4, space 1.5 (for tables as well), borders of 2.5 cm and font size 12pt. The manuscript should contain the following elements:

1. The title page. The title page should contain a concise and clear title of the paper, without abbreviations, then a short title (up to 40 characters), full names and surnames of the authors (not more than 6) indexed by numbers corresponding to those given in the heading along with the full name and place of the institutions they work for. Contact information including the academic degree(s), full address, e-mail and number of phone or fax of the corresponding author (the author responsible for correspondence) are to be given at the bottom of this page.

2. Summary. The summary should contain up to 150 words, without abbreviations, with the precise review of problems, objectives, methods, important results and conclusions. It is to be followed by up to 10 Key Words from the list of Medical Subject Headings, MeSH of the American National Medical Library.

3. The expanded summary in English language. It should contain up to 250 words, be structured into paragraphs corresponding to those in the paper (for original studies, professional articles and preliminary reports it should have: introduction, material and methods, results, discussion and conclusion).

4. The text of the paper. The text of original studies must contain the following: introduction (with the clearly defined objective of the study), material and methods, results, discussion, conclusion, list of abbreviations (if used in the text) and not necessarily, the acknowledgment mentioning those who have helped in the investigation and preparation of the paper.

– The text of a case report should contain the following: introduction (with clearly defined objective of the study), case report, discussion and conclusion.

– The text should be written in the spirit of Serbian language, without unnecessary abbreviations, whose first mentioning must be explained by the full term they stand for. Abbreviations should not be used in the title, summary and conclusion. Only commonly accepted abbreviations (such as DNA, MRI, NMR, HIV...) should be used. The list of abbreviations used in the text, together with the explanation of their meaning, is to be submitted at the last page of the manuscript.

– All measurements should be reported in the metric system of the International System of Units – SI. Temperature should be expressed in Celsius degrees (°C) and pressure in mmHg.

– No names, initials or case history numbers should be given.

Introduction contains clearly defined problem dealt with in the study (its nature and importance), with

the relevant references and clearly defined objective of the investigation and hypothesis.

Material and methods should contain data on design of the study (prospective/retrospective, eligibility and exclusion criteria, duration, demographic data, follow-up period). Statistical methods applied should be clear and described in details.

Results give a detailed review of data obtained during the study. All tables, graphs, schemes and figures must be cited in the text and numbered consecutively in the order of their first citation in the text.

Discussion should be concise and clear, interpreting the basic findings of the study in comparison with the results of relevant studies published in international and national literature. It should be stated whether the hypothesis has been confirmed or denied. Merits and demerits of the study should be mentioned.

Conclusion must deny or confirm the attitude towards the problem mentioned in the introduction. Conclusions must be based solely on the author's own results, corroborating them. Avoid generalised and unnecessary conclusions. Conclusions in the text must be in accordance with those given in the summary.

5. References. References are to be given in the text under Arabic numerals in parentheses consecutively in the order of their first citation. Avoid a large number of citations in the text. The title of journals should be abbreviated according to the style used in Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). Apply Vancouver Group's Criteria, which define the order of data and punctuation marks separating them. Examples of correct forms of references are given below. List all authors, but if the number exceeds six, give the names of six authors followed by 'et al'.

Articles in journals

** A standard article*

Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2003;1:1435-42.

** An organisation as the author*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40(5):679-86.

** No author given*

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ*. 2002;325(7357):184.

** A volume with supplement*

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988;20 Suppl 5:75-8.

** An issue with supplement*

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Pame SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4 Suppl):31S-37S.

** A summary in a journal*

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondi* [abstract]. *Clin Res* 1987;35:475A.

Books and other monographs

** One or more authors*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

** Editor(s) as author(s)*

Danset J, Colombani J, eds. *Histocompatibility testing* 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973:12-8.

** A chapter in a book*

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders; 1974. p. 457-72.

** A conference paper*

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland*. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

** A dissertation and theses*

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]*. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Electronic material

** A journal article in electronic format*

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [Internet]*. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

** Monographs in electronic format*

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego:CMEA;1995.

** A computer file*

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

6. Attachments (tables, graphs, schemes and photographs). The maximum number of attachments allowed is six!

– Tables, graphs, schemes and photographs are to be submitted as separate documents, on separate pages.

– Tables and graphs are to be prepared in the format compatible with Microsoft Word for Windows programme. Photographs are to be prepared in JPG, GIF, TIFF, EPS or similar format.

– Each attachment must be numbered by Arabic numerals consecutively in the order of their appearance in the text

– The title, text in tables, graphs, schemes and legends must be given in both Serbian and English language.

– Explain all non-standard abbreviations in footnotes using the following symbols *, †, ‡, §, ||, ¶, **, † †, ‡ ‡.

– State the type of colour used and microscope magnification in the legends of photomicrographs. Photomicrographs should have internal scale markers.

– If a table, graph, scheme or figure has been previously published, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce it.

– All attachments will be printed in black and white. If the authors wish to have the attachments in colour, they will have to pay additional cost.

7. Additional requirements

If the author and all co-authors have failed to pay the subscription for Medical Review, their paper will not be published.

Papers which have not met the criteria of Medical Review will not be taken into consideration. The Editorial review of the paper will be announced not later than six weeks after the submission of the paper. The Editorial Board reserves the right to make a decision regarding the publication of the paper according to the policy of Medical Review even if the review is positive. Contact the technical secretary for all additional information:

Društvo lekara Vojvodine

Vase Stajića 9

21000 Novi Sad

Tel. 021/521 096; 063/81 33 875

E-mail: dlv@neobee.net