

DRUŠTVO LEKARA VOJVODINE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA
PRESEDNIŠTVO
IZVRŠNI ODBOR

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

PRESEDNICI PODRUŽNICA

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

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

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

Sremska Mitrovica - Šid - Dr DAVOR PENJAŠKOVIĆ

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

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

Zrenjanin - Mr sc. med. DUŠAN SLANKAMENAC

ČLANOVI PRESEDNIŠTVA

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

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

PRESEDNICI SPECIJALISTIČKIH SEKCIJA I AKTIVA

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

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

VOJVOĐANSKI OGRANAK
AKADEMIJE MEDICINSKIH NAUKA SLD

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

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

Glavni i odgovorni urednik:
Prof. dr LJILJA MIJATOV-UKROPINA
Uređenje ovog broja pomogao prof. dr LAZAR LEPŠANOVIĆ

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

REDAKCIJSKI ODBOR

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

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

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

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

Izrada UDK i deskriptora: Biblioteka Medicinskog fakulteta, Novi Sad

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

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

SADRŽAJ

UVODNIK

Miroslav Milankov

LEČENJE PRVOG IŠČAŠENJA RAMENA..... 155-157

ORIGINALNI NAUČNI RADOVI

Vladimir Kljajić, Slobodan Savović i Karol Čanji

KIFOTIČAN NOS – PETOGODIŠNJA ANALIZA 159-162

Marina Deljanin-Ilić, Stevan Ilić i Bojana Stamenković

FUNKCIJA MIOKARDA LEVE KOMORE KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM..... 163-169

Ivana Stanković, Tatjana Pejčić, Milan Rančić i Branislava Milenković

UTICAJ INHALACIONIH KORTIKOSTEROIDA NA KAŠALJ I BRONHIJALNU HIPERAKTIVNOST KOD KAŠALJ VARIJANTA ASTME..... 170-174

Dragica Terzić, Gordana Mijović, Brankica Dupanović, Nenad Drašković i Neda Švrtlih

UPOREDNE KLINIČKE I LABORATORIJSKE KARAKTERISTIKE VIRUSNIH HEPATITISA A I E U CRNOJ GORI..... 175-178

Marija Mitković, Lidija Ristić, Olivera Žikić, Vuk Milošević i Grozdanko Grbeša

PERCEPCIJA BOLESTI U HRONIČNOJ OPSTRUKTIVNOJ BOLESTI PLUĆA..... 179-182

Vojislava Nešković, Predrag Milojević, Dragan Unić, Ivan Ilić i Nada Popović

VEOMA BRZA EKSTUBACIJA BOLESNIKA U KORONARNOJ HIRURGIJI PRIMENOM TORAKALNE EPIDURALNE ANESTEZIJE..... 183-187

Goran Jovanović, Nikola Burić i Miloš Tijanić

STIMULACIJA EPITELIZACIJE MUKOPERIOSTALNOG REŽNJA LASEROM MALE SNAGE POSLE PRIMARNE PLASTIKE

OROANTRALNE KOMUNIKACIJE..... 188-193

PREGLEDNI ČLANCI

Srdan Đurđević, Sanja Stojanović, Marijana Basta-Nikolić i Marko Maksimović

RACIONALNA PRIMENA TUMOR MARKERA CA 125 U GINEKOLOŠKOJ ONKOLOGIJI..... 195-199

Gordana Petrović-Oggiano, Vlasta Damjanov, Mirjana Gurinović i Marija Glibetić

FIZIČKA AKTIVNOST U PREVENCIJI I REDUKCIJI KARDIOVASKULARNOG RIZIKA 200-207

Lazar Petković, Dušan Marić i Đorđe Gajdobranski

ULTRASONOGRAFSKO DIFERENCIRANJE BOLNOG KUKA U RAZVOJNOM DOBU..... 208-214

Svetlana Vojvodić i Stevan Popović

KLINIČKI ZNAČAJ IMUNOGLOBULINU SLIČNIH RECEPTORA ČELIJA PRIRODNIH UBICA U TRANSPLANTACIJI MATIČNIH ČELIJA

HEMATOPOEZE..... 215-219

Dejan Savić i Ljiljana Savić

PREVENCIJA VENSKOG TROMBOEMBOLIZMA KOD PACIJENATA SA MOŽDANIM UDAROM..... 220-226

Slobodanka Petrović, Jelena Tomić i Radmila Ljuština-Pribić

MOGUĆNOSTI PRIMARNE I SEKUNDARNE PREVENCIJE DEČJE ASTME..... 227-230

Dušica Živanović, Sandra Šipetić, Marina Stamenković-Radak i Jelena Milašin

POTENCIJALNI FAKTORI RIZIKA ZA NASTAJANJE DIJABETESA MELITUSA TIP 2..... 231-236

Maja Grujičić, Nada Vučković i Petar Vuleković

OSNOVNE MORFOLOŠKE KARAKTERISTIKE MENINGEOMA..... 237-240

STRUČNI ČLANCI

Sonja Cekić i Gordana Stanković-Babić

PRIMENA ULTRAZVUKA U DIJAGNOSTICI I PRAĆENJU ENDOKRINE ORBITOPATIJE..... 241-248

Špela Golubović i Tatjana Tubić

SAGLASNOST U PROCENJIVANJU HIPERAKTIVNOSTI KOD DECE..... 249-253

Goran Pudar i Ljiljana Vlaški

STRANA TELA JEDNJAKA: RETROSPEKTIVNA STUDIJA U 203 SLUČAJA..... 254-257

Ivan Jovanović, Petar Đurić, Tamara Alempijević, Aleksandra Sokić-Milutinović, Miodrag Krstić i Tomica Milosavljević

ULKUSNA BOLEST DVANAESTOPALAČNOG CREVA TOKOM DVADESET GODINA NAKON OTKRIĆA HELICOBACTER PYLORI:

ISKUSTVO IZ JEDNOG CENTRA..... 258-261

Sonja Pop-Trajković, Aleksandar Ljubić, Vesna Kopitović, Vladimir Antić, Jelena Milošević i Milan Trenkić

MULTICISTIČNA DISPLAZIJA BUBREGA FETUSA – PRAĆENJE I ISHOD..... 262-266

Dragan Mikić, Gordana Arsić-Komljenović, Darko Nožić, Milica Čučuz, Radmila Dimitrijević i Jovan Vukadinov

KONCENTRACIJE LAKTATA, C-REAKTIVNOG PROTEINA I KREATININ U KRVI KAO RANI INDIKATORI TEŽINE I ISHODA SEPSE..... 267-273

PRIKAZI SLUČAJEVA

Biljana Drašković, Anna Uram-Benka i Vladimir Kljajić

LARINGEALNA MASKA KAO JEDINI IZBOR INICIJALNOG OBEZBEĐENJA DISAJNOG PUTA KOD NOVOROĐENČETA SA STENOZOM

TRAHEJE..... 275-279

Zoran Todorović, Predrag Čanović, Olgica Gajović i Željko Mijailović

HEMORAGIJSKA GROZNICA SA BUBREŽNIM SINDROMOM U TRUDNOĆI – PRIKAZ SLUČAJA..... 280-284

Aleksandar Sovtić, Predrag Minić, Miodrag Vukčević i Milan Rodić

USPEŠNO LEČENJE TEŠKE LARINGOMALACIJE I BILATERALNE PARALIZE GLASNIKA KONTINUIRANIM POZITIVNIM PRITISKOM

U DISAJNIM PUTEVIMA..... 285-288

ISTORIJA MEDICINE

Rade R.Babić i Gordana Stanković-Babić

MEDICINA U NUMIZMATICI..... 289-292

CONTENTS

EDITORIAL

Miroslav Milankov TREATMENT OF THE FIRST SHOULDER DISLOCATION.....	155-157
---	---------

ORIGINAL STUDIES

Vladimir Kljajić, Slobodan Savović and Karol Čanji NASAL HUMP – FIVE YEAR ANALYSIS.....	159-162
Marina Deljanin-Ilić, Stevan Ilić and Bojana Stamenković FUNCTION OF THE LEFT VENTRICULAR MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS.....	163-169
Ivana Stanković, Tatjana Pejić, Milan Rančić and Branislava Milenković THE IMPACT OF INHALED CORTICOSTEROIDS ON COUGH AND BRONCHIAL HYPERREACTIVITY IN COUGH VARIANT ASTHMA.....	170-174
Dragica Terzić, Gordana Mijović, Brankica Dupanović, Nenad Drašković and Neda Švrtlih COMPARISON OF CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF VIRAL HEPATITIS A AND E IN MONTENEGRO.....	175-178
Marija Mitković, Lidija Ristić, Olivera Žikić, Vuk Milošević and Grozdanko Grbeša ILLNESS PERCEPTION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE.....	179-182
Vojislava Nešković, Predrag Milojević, Dragana Unić, Ivan Ilić and Nada Popović EARLY AXTUBATION IN CARDIAC SURGERY.....	183-187
Goran Jovanović, Nikola Burić and Miloš Tijanić STIMULATION OF MUCOPERIOSTAL SLICE EPITHELIZATION BY SMALL POWER LASER AFTER THE PRIMARY PLASTIC OF OROANTRAL COMMUNICATION.....	188-193

REVIEW ARTICLES

Srdan Đurđević, Sanja Stojanović, Marijana Basta-Nikolić and Marko Maksimović RATIONAL APPLICATION OF TUMOR MARKER CA 125 IN GYNECOLOGICAL ONCOLOGY.....	195-199
Gordana Petrović-Oggiano, Vlasta Damjanov, Mirjana Gurinović and Marija Glibetić PHYSICAL ACTIVITY IN PREVENTION AND REDUCTION OF CARDIOVASCULAR RISK.....	200-207
Lazar Petković, Dušan Marić and Đorđe Gajdobranski ULTRASONOGRAPHIC DIFFERENTIATION OF PAINFUL HIP IN DEVELOPMENTAL AGE.....	208-214
Svetlana Vojvodić and Stevan Popović CLINICAL RELEVANCE OF KIRs IN HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION.....	215-219
Dejan Savić and Ljiljana Savić VEIN THROMBOEMBOLISM PREVENTION IN STROKE PATIENTS.....	220-226
Slobodanka Petrović, Jelena Tomić and Radmila Ljuština-Pribić POSSIBILITIES OF THE PRIMARY AND SECONDARY PROPHYLAXIS IN TREATMENT OF CHILDHOOD ASTHMA.....	227-230
Dušica Živanović, Sandra Šipetić, Marina Stamenković-Radak and Jelena Milašin POTENTIAL RISK FACTORS FOR DEVELOPING DIABETES MELLITUS TYPE2.....	231-236
Maja Grujičić, Nada Vučković and Petar Vuleković MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MENINGIOMAS.....	237-240

PROFESSIONAL ARTICLES

Sonja Cekić and Gordana Stanković-Babić APPLICATION OF ULTRASOUND IN DIAGNOZING AND FOLLOW-UP OF ENDOCRINE ORBITOPATHY.....	241-248
Špela Golubović and Tatjana Tubić AGREEING IN ASSESSMENT OF HYPERACTIVITY IN CHILDREN.....	249-253
Goran Puđar and Ljiljana Vlaški ESOPHAGEAL FOREIGN BODIES: RETROSPECTIVE STUDY IN 203 CASES.....	254-257
Ivan Jovanović, Petar Đurić, Tamara Alempijević, Aleksandra Sokić-Milutinović, Miodrag Krstić and Tomica Milosavljević DUODENAL ULCER DURING THE PERIOD OF TWENTY YEARS AFTER DISCOVERING OF HELICOBACTER PYLORI – EXPERIENCE GAINED AT OUR CENTRE.....	258-261
Sonja Pop-Trajković, Aleksandar Ljubić, Vesna Kopitović, Vladimir Antić, Jelena Milošević and Milan Trenkić FETAL MULTICYSTIC KIDNEY DISEASE – OUTCOME AND FOLLOW UP.....	262-266
Dragan Mikić, Gordana Arsić-Komljenović, Darko Nožić, Milica Čučuz, Radmila Dimitrijević and Jovan Vukadinov BLOOD CONCENTRATIONS OF LACTATE, C-REACTIVE PROTEIN, AND CREATININE AS EARLY INDICATORS OF SEVERITY AND OUTCOME OF SEPSIS.....	267-273

CASE REPORT

Biljana Drašković, Anna Uram-Benka and Vladimir Kljajić LARYNGEAL MASK AIRWAY AS THE ONLY CHOICE FOR PRIMARY AIRWAY CONTROL IN NEWBORN WITH TRACHEAL STENOSIS.....	275-279
Zorica Todorović, Predrag Čanović, Olgica Gajović and Željko Mijailović HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME DURING PREGNACY: CASE REPORT.....	280-284
Aleksandar Sovtić, Predrag Minić, Miodrag Vukčević and Milan Rodić SUCCESSFUL TREATMENT OF LARYNGOMALACIA AND BILATERAL VOCAL CORD PARALYSIS WITH CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE.....	285-288

HISTORY OF MEDICINE

Rade R. Babić and Gordana Stanković-Babić MEDICINE IN NOTAPHILY.....	289-292
---	---------

UVODNIK EDITORIAL

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

Uvodnik
Editorial
UDK 616.727.2-001.6-08

LEČENJE PRVOG IŠČAŠENJA RAMENA

TREATMENT OF THE FIRST SHOULDER DISLOCATION

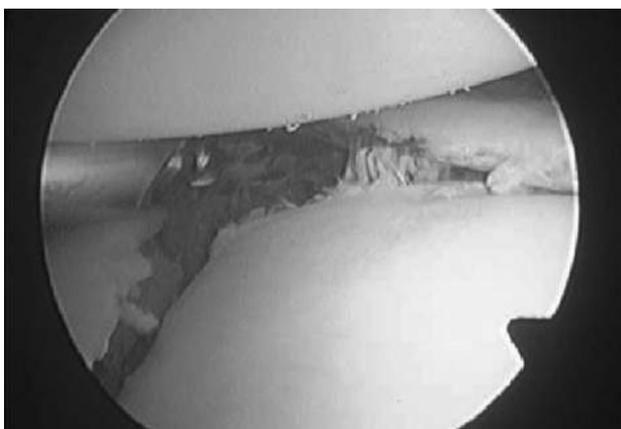
Miroslav MILANKOV

Zglob ramena se svrstava u kuglaste zglobove i on je najpokretljiviji ali i najnestabilniji zglob lokomotornog aparata. Jedna od njegovih osnovnih uloga jeste da, zahvaljujući precizno izbalansiranom odnosu koštanih i mišićno-tetivnih struktura, omogući potpuno pozicioniranje šake u prostoru [1, 2]. Posmatrajući sve zglobove ljudskog tela, iščašenja ramenog zgloba su, prema epidemiološkim podacima, najučestalija [3] i predstavljaju značajan klinički problem, naročito kod mladih osoba. Godišnja incidencija iščašenja ramena je 1,7 iščašenja na 1.000 ljudi, i što je populacija mlada, veći je rizik od iščašenja [4]. Dijagnoza iščašenja zgloba ramena postavlja se na osnovu anamnestičkih podataka, kliničkog pregleda, analize radiografskih snimaka i pregleda magnetnom rezonancom [5–9].

Klasičan tretman prvog iščašenja ramena je neoperativan, ortopedska repozicija i imobilizacija u trajanju od tri do četiri nedelje, a zatim i do 3 meseca fizikalne terapije. Ovaj pristup, koristan u svim životnim dobima, potvrdio je efikasnost neoperativnog proto-

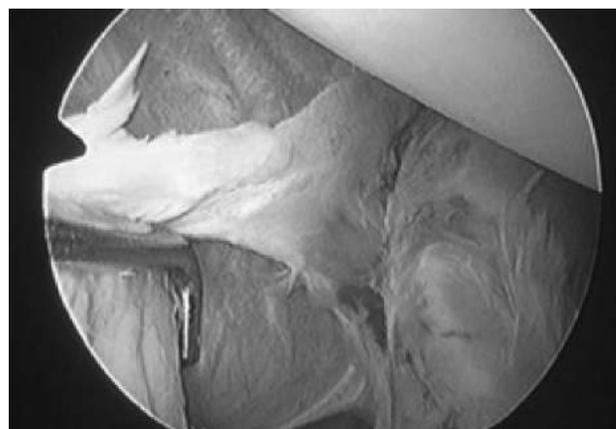
kola, pošto skoro polovina pacijenata nikada više nema iščašenje ramena. Robinson i saradnici [10], ocenjujući funkcionalni rezultat i rizik od ponovnog iščašenja u grupi aktivnih bolesnika lečenih klasičnim neoperativnim tretmanom, utvrdili su da je ponovno iščašenje ramena nastalo kod 56% bolesnika u prve dve godine, i da se do pete godine povećalo na 67%. Hovelius i saradnici [11] smatraju da je rizik od ponovnog iščašenja nakon prvog traumatskog iščašenja veći ukoliko se radi o mladoj osobi. Učestalost ponovnog iščašenja je 50% ukoliko pacijenti imaju između 20 i 30 godina, a povećava se i do 80% kod mladih od 20 godina.

Bankart [12] je 1938. godine prvi pokazao da je patoanatomski supstrat iščašenja zgloba ramena odvajanje čašične usne prednje kapsule zgloba ramena od prednje ivice čašičnog useka lopatice i rešavao ga je otvorenom hirurškom tehnikom. Itoi i saradnici [13] ukazuju na to da Bankartova lezija može da se izleči kada je rame imobilizovano u spoljašnjoj rotaciji. Nasuprot tome, Finestone i saradnici [14], u pros-



Slika 1. Artroskopski snimak zgloba ramena posle prvog iščašenja zgloba sa jasno vidljivom Bankartovom lezijom bez promena na ostalim delovima zgloba.

Fig 1. Arthroscopic picture of the first shoulder dislocation with clearly visible Bankart's lesions without change in other parts of the joint.



Slika 2. Artroskopski snimak zgloba ramena posle mnogobrojnih ponovljenih iščašenja zgloba sa znatnim oštećenjima mekih struktura zgloba ramena.

Fig 2. Arthroscopic picture after numbered repeated shoulder dislocation with a significant impairment of soft structures of the shoulder joint.

pektivnoj studiji koja je upoređivala imobilizaciju u spoljašnjoj i unutrašnjoj rotaciji posle primarnog prednjeg traumatskog iščašenja ramena, pokazali su sličan rizik od ponovnog iščašenja ramena. Limpisvasti i saradnici [15] potvrdili su da spoljašnja rotacija ne dovodi do adaptacije sa supskapularnim mišićem kod Bankartove lezije. Scheibel i saradnici [16] koristili su magnetnu rezonancu u proučavanju nivoa adaptacije čašične usne prednje kapsule zgloba ramena i prednje ivice čašičnog useka lopatice u različitim pozicijama rotacije, i prema ovim istraživačima, optimalni položaj imobilizacije u spoljašnjoj rotaciji još uvek nije dokazan.

U savremenoj ortopediji postoji velik interes za rani hirurški tretman Bankartove lezije kod mladih aktivnih muških pacijenata, posebno ukoliko se bave nekom zahtevnom fizičkom aktivnošću. Dokazano je da hirurški pristup smanjuje mogućnost ponovnog iščašenja ramena posle prvog prednjeg traumatskog iščašenja [17]. Pojava ponovnog iščašenja kod pacijenata koji su lečeni neoperativno bila je 60 – 75%. Kod pacijenata lečenih odmah hirurškim metodama pojava novog iščašenja desila se u 11 do 20% slučajeva. Čak i posle dugoročnog praćenja, hirurška stabilizacija dala je bolje rezultate, sa otprilike 10% ponovnog iščašenja, u poređenju sa 58% kod grupe lečene neoperativno, imobilizacijom. Na nesumnjivi trend ukazuje nekoliko studija koje potenciraju rani hirurški tretman kod mladih aktivnih pacijenata sa nestabilnošću ramena [18–22]. Bigliani i saradnici [23] i Sugaya i saradnici [24] pokazali su znatno oštećenje zglobne kapsule i koštanih struktura ramenog zgloba kod pacijenata sa ponovljenim iščašenjima, što dovodi do lošeg kvaliteta tkiva i poteškoća u hirurškoj reprodukciji normalnih anatomskih odnosa. Osim toga, rana operacija sprečava razvoj dodatnih oštećenja zgloba ramena, gubitak koštane mase prednje ivice čašičnog useka lopatice, nastanak Hil-Saksove lezije

na glavi nadlaktatne kosti i šira oštećenja hrskavice. Kod bolesnika sa velikim brojem iščašenja zgloba ramena, rezultat operativnog lečenja je manje uspešan u poređenju sa slučajevima ranog lečenja, naročito u pogledu ograničenja spoljašnje rotacije ramena.

Danas je otvoreno pitanje da li rešavanje Bankartove lezije treba da bude artroskopskom ili otvorenom hirurškom tehnikom [25–28]. Novije studije [29–30], upoređujući ove metode, nisu našle razliku u pogledu učestalosti ponovnog iščašenja ili stabilnosti ramena. Tehnika artroskopske fiksacije Bankartove lezije ramena napredovala je do te mere da su rezultati ove rekonstrukcije najmanje jednaki otvorenim tehnikama sa jasnim poboljšanjem subjektivnih i objektivnih parametara i niskim rizikom od nastanka komplikacija [31–34]. Jedina razlika je bila u prosečnom trajanju operacije, koje je kod otvorene metode bilo dva puta duže nego kod artroskopske metode [35]. Ponovno iščašenje ramena posle artroskopske stabilizacije ramenog zgloba najčešće je posledica nepravilno postavljene indikacije i pokazuje da je potreban pažljiv odabir pacijenata [36]. Učestalost ove komplikacije je između 5 i 20%.

Tretman prvog prednjeg iščašenja zgloba ramena mora da ima individualni pristup, uzimajući u obzir doba pacijenta, nivo profesionalnih i životnih aktivnosti, kao i stanje aktivnih i pasivnih stabilizatora ramenog zgloba. Niska stopa ponovljenih iščašenja ramena posle primarne rekonstrukcije omogućava brz povratak svim aktivnostima pre povrede i poboljšava kvalitet života u poređenju sa pacijentima koji imaju bezbroj iščašenja ramenog zgloba, uz nesposobnost da se vrate normalnom aktivnom životu.

Pacijente starijeg životnog doba treba tretirati neoperativno, dok kod mladih i sportski aktivnih osoba koje prvi put imaju prednje iščašenje ramena treba razmotriti opciju artroskopskog tretmana.

Literatura

1. Birnbaum K, Prescher A. Anatomic and functional aspects of the kinetics of the shoulder joint capsule and the subacromial bursa. *Surg Radiol Anat* 1998;20:41-5.
2. Kolts I, Busch LC, Tomusk H. Anatomical composition of the anterior shoulder joint capsule. A cadaver study on 12 glenohumeral joints. *Ann Anat* 2001;183:53-9.
3. Kroner K, Lind T, Jensen J. The epidemiology of shoulder dislocations. *Arch Orthop Trauma Surg* 1989;108:288-90.
4. Owens BD, Dawson L, Burks R, Cameron KL. Incidence of shoulder dislocation in the United States Military: demographic considerations from a high-risk population. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91:791-6.
5. Diklić I. Hirurgija ramena, Naučna KMD, Beograd 2009.
6. Rockwood CA Jr, Jensen KL X-ray evaluation of shoulder problems. In: Rockwood CA Jr, Matsen FA 3rd, editors. *The shoulder*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1998:199-231.
7. Pavlov H, Warren RF, Weiss CB Jr, Dines DM. The roentgenographic evaluation of anterior shoulder instability. *Clin Orthop* 1985;194:153-8.
8. Green MR, Christensen KR. Magnetic resonance imaging of the glenoid labrum in anterior shoulder instability. *Am J Sports Med* 1994;22:493-8.
9. Iannotti JR, Zlatkin MB, Esterhai JL, Kressel HY, Dalinka MK, Spindler KP. Magnetic resonance imaging of the shoulder. Sensitivity, specificity, and predictive value. *J Bone Joint Surg Am* 1991;73:17-29.
10. Robinson CM, Howes J, Murdoch H, Will E, Graham C. Functional outcome and risk of recurrent instability after primary traumatic anterior shoulder dislocation in young patients. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88:2326-36.
11. Hovelius L, Augustini BG, Fredin H, et al. Primary anterior dislocation of the shoulder in young patients: a ten-year prospective study. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78:1677-84.
12. Bankart ASB. The pathology and treatment of recurrent dislocation of the shoulder joint. *Br. Surg* 1938;26:23-9.
13. Itoi E, Hatakeyama Y, Sato T, Kido T, Minagawa H, Yamamoto N, Wakabayashi I, Nozaka K Immobilization in external rotation after shoulder dislocation reduces the risk of re-

currence. A randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:2124-31.

14. Finestone A, Milgrom C, Radeva-Petrova DR, Rath E, Barchilon V, Beyth S, et al. Bracing in external rotation for traumatic anterior dislocation of the shoulder. *J Bone Joint Surg Br* 2009;91:918-21.

15. Limpisvasti O, Yang BY, Hosseinzadeh P, Leba TB, Tibone JE, Lee TQ. The effect of glenohumeral position on the shoulder after traumatic anterior dislocation. *Am J Sports Med* 2008;36:775-80.

16. Scheibel M, Kuke A, Nikulka C, Magosch P, Ziesler O, Schroeder RJ. How long should acute anterior dislocations of the shoulder be immobilized in external rotation? *Am J Sports Med* 2009;37:1309-16.

17. Jakobsen BW, Johannsen HV, Suder P, Søjbjerg JO. Primary repair versus conservative treatment of first-time traumatic anterior dislocation of the shoulder: A randomized study with 10-year follow-up. *Arthroscopy* 2007;23:118-23.

18. Arciero RA, Wheeler JH, Ryan JB, McBride JT. Arthroscopic Bankart repair versus nonoperative treatment for acute, initial anterior shoulder dislocations. *Am J Sports Med* 1994;22:589-94.

19. Bottoni CR, Wilckens JH, DeBerardino TM, et al. A prospective, randomized evaluation of arthroscopic stabilization versus nonoperative treatment in patients with acute, traumatic, first-time shoulder dislocations. *Am J Sports Med* 2002;30:576-80.

20. Kirkley A, Griffin S, Richards C, Miniaci A, Mohtadi N. Prospective randomized clinical trial comparing the effectiveness of immediate arthroscopic stabilization versus immobilization and rehabilitation in first traumatic anterior dislocations of the shoulder. *Arthroscopy* 1999;15:507-14.

21. Kirkley A, Werstine R, Ratjek A, Griffin S. Prospective randomized clinical trial comparing the effectiveness of immediate arthroscopic stabilization versus immobilization and rehabilitation in first traumatic anterior dislocations of the shoulder: Long-term evaluation. *Arthroscopy* 2005;21:55-63.

22. Robinson CM, Jenkins PJ, White TO, Ker A, Will E. Primary arthroscopic stabilization for a first-time anterior dislocation of the shoulder. A randomized, double-blind trial. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90:708-21.

23. Bigliani LU, Newton PM, Steinmann SP, Connor PM, Mellveen SJ. Glenoid rim lesions associated with recurrent anterior dislocation of the shoulder. *Am J Sports Med* 1998;26:41-5.

24. Sugaya H, Moriishi J, Dohi M, Kon Y, Tsuchiya A. Glenoid rim morphology in recurrent anterior glenohumeral instability. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85:878-84.

25. Ninković S, Stanković M, Savić D, Matijević R, Milankov M. The surgical treatment of the recurrent dislocation on the shoulder joint with minimum invasion anterior approach. *Med Pregl* 2008;61(1-2):49-54.

26. Cole BJ, L'Insalata J, Irrgang J, Warner JJ. Comparison of arthroscopic and open anterior shoulder stabilization. A two to six-year follow-up study. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82:1108-14.

27. Fabbriani C, Milano G, Demontis A, Fadda S, Ziranu F, Mulas PD. Arthroscopic versus open treatment of Bankart lesion of the shoulder: A prospective randomized study. *Arthroscopy* 2004;20:456-62.

28. Karlsson J, Magnusson L, Ejerhed L, Hulthén I, Lundin O, Kartus J. Comparison of open and arthroscopic stabilization for recurrent shoulder dislocation in patients with a Bankart lesion. *Am J Sports Med* 2001;29:538-42.

29. Bottoni CR, Smith EL, Berkowitz MJ, Towle RB, Moore JH. Arthroscopic versus open shoulder stabilization for recurrent anterior instability: A prospective randomized clinical trial. *Am J Sports Med* 2006;34:1730-7.

30. Millett P, Clavert P, Warner JJ. Open operative treatment for anterior shoulder instability: when and why? *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:419-32.

31. Kartus J, Ejerhed L, Funck E, Kohler K, Sernert N, Karlsson J. Arthroscopic and open shoulder stabilization using absorbable implants. A clinical and radiographic comparison of two methods. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1998;6:181-8.

32. Sperber A, Hamberg P, Karlsson J, Sward L, Wredmark T. Comparison of an arthroscopic and an open procedure for posttraumatic instability of the shoulder: A prospective, randomized multicenter study. *J Shoulder Elbow Surg* 2001;10:105-8.

33. Tan CK, Guisasola I, Machani B, et al. Arthroscopic stabilization of the shoulder: a prospective randomized study of absorbable versus nonabsorbable suture anchors. *Arthroscopy* 2006;22:716-20.

34. Magnusson L, Ejerhed L, Rostgard-Christensen L, et al. A prospective, randomized, clinical and radiographic study after arthroscopic Bankart reconstruction using 2 different types of absorbable tacks. *Arthroscopy* 2006;22:143-51.

35. Hobby J, Griffin D, Dunbar M, Boileau P. Is arthroscopic surgery for stabilisation of chronic shoulder instability as effective as open surgery? A systematic review and meta-analysis of 62 studies including 3044 arthroscopic operations. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:1188-96.

36. Balg F, Boileau P. The instability severity index score. A simple pre-operative score to select patients for arthroscopic or open shoulder stabilisation. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:1470-7.

Rad je primljen 17. II 2010.

Prihvaćen za štampu 17. II 2010.

BIBLID.0025-8105(2010);LXIII:3-4:155-157.

ORIGINALNI NAUČNI RADOVI ORIGINAL STUDIES

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
Klinika za bolesti uva, grla i nosa

Originalni naučni rad
Original study
UDK 616.211-089.84-06
DOI: 10.2298/MPNS1004159K

KIFOTIČAN NOS – PETOGODIŠNJA ANALIZA

NASAL HUMP – FIVE YEAR ANALYSIS

Vladimir KLJAJIĆ, Slobodan SAVOVIĆ i Karol ČANJI

Sažetak – Postavljen u centru, nos izgledom daje estetski pečat i harmoniju licu. Za profilni aspekt lica najznačajniji je dorzum nosa, dimenzija koju sam pojedinac nije u mogućnosti da vidi, a opet je najčešći razlog podvrgavanja operativnom tretmanu. Rad predstavlja retrospektivnu petogodišnju studiju, koja je obuhvatila 216 pacijenata oba pola, prosečne starosti 22 godine, koji su u periodu od 2001. do 2006. godine operisani u Klinici za bolesti uva, grla i nosa u Novom Sadu. Muškog pola je bilo 89 pacijenata, a ženskog 127. Najveći broj pacijenata bio je starosti između 18 i 22 godine, čak 57%. Deformisanu nosnu piramidu i deviranu pregradu imalo je 81,1% pacijenata, dok je 18,9% (41 pacijent) imalo samo deformisanu nosnu piramidu. Od ukupnog broja pacijenata dvadeset četvoro ih je imalo kombinovanu kifožu i skoliozu nosne piramide. Kod svih pacijenata je uklonjena kifoža, uz obaveznu lateralnu osteotomiju. Kod dva pacijenta urađena je reoperacija zbog pojave manje dorzalne kifože u hrskavičavom delu, a kod jednog pacijenta postojala je postoperativna perforacija nosne pregrade. Kod jednog pacijenta se u postoperativnom toku javio apsces dorzuma nosa, koji je konzervativno saniran. Kifotičan nos je najčešći vid deformisane nosne piramide, često bez devijacije nosne pregrade. Relativno je lak za operativno rešavanje.

Ključne reči: Nos; Kifoža; Nosna pregrada; Nosne hrskavice; Rinoplastika; Postoperativne komplikacije

Uvod

Postavljen u centru, nos izgledom daje estetski pečat i harmoniju licu. Pri pogledu spreda, licem dominiraju dužina i širina nosa uz medioponiranost. Za profilni aspekt lica najznačajniji je dorzum nosa, dimenzija koju sam pojedinac nije u mogućnosti da vidi, a opet je najčešći razlog podvrgavanja operativnom tretmanu. U prilog ovome ide i činjenica da je kifoža nosa u najvećem broju slučajeva praćena dobrim disajnim prostorom, kao i očuvanom mirisnom funkcijom [1, 2].

Ideal lepog lica koji danas poznajemo postavili su svojim radom Leonardo da Vinči (1452–1519) i Albreht Direr (1471–1528). U skladu sa ovim konceptom, harmonično i lepo ljudsko lice podeljeno je na tri jednaka horizontalna i pet jednakih vertikalnih delova. Naravno, ovo je strogo definisano za belu rasu, odnosno leptorini nos. Ovako postavljen koncept nosa više odgovara umetničkom pristupu, jer sa zdravstvenog stanovišta na prvom mestu je funkcija, a tek na drugom estetika. Ako prilikom operativnog zahvata postignemo estetski lep nos koji nije funkcionalan, rezultat je neprihvatljiv. Takođe, i dobra funkcija nosa praćena lošim estetskim rezultatom uzrok je trajnih psihičkih patnji pacijenta. Idealno bi bilo uklopiti dobre funkcionalne rezultate sa dobrim estetskim učinkom.

Specifičnost rinoseptoplastike je u dualističkom pristupu – zadovoljiti estetski momenat sa popravljaj-

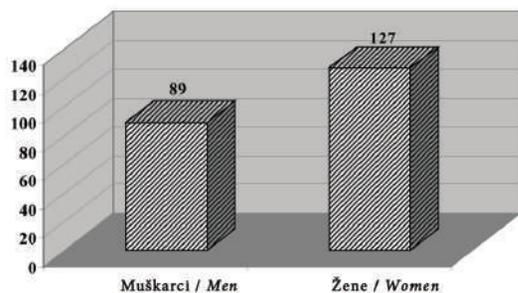
njem funkcije nosa ili njenim očuvanjem ukoliko je dobra. Naročito je bitno minuciozno analizirati konfiguraciju nosa i lica te ih uskladiti kako bi se postigao najbolji estetski rezultat. Rinoplastika je specifičan operativni zahvat i po tome što često indikaciju ne postavlja lekar, već najčešće sam pacijent.

Cilj rada je bio analiza petogodišnjih rezultata operativnog lečenja pacijenata koji su podvrgnuti rinoseptoplastici u Klinici za bolesti uva, grla i nosa, a imaju kifotičan nos bez skolioze nosne piramide ili sa njom.

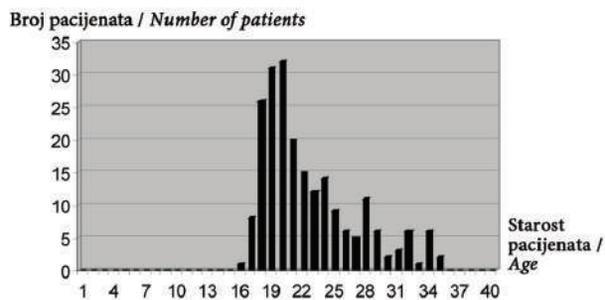
Materijal i metode

Rad predstavlja retrospektivnu petogodišnju studiju, koja je obuhvatila 216 pacijenata oba pola, prosečne starosti 22,5 godina, koji su u periodu od 2001. do 2006. godine operisani u Klinici za bolesti uva, grla i nosa u Novom Sadu. Muškog pola je bilo 89 pacijenata, a ženskog 127. Najveći broj pacijenata bio je starosti između 18 i 22 godine, čak 57% (124 pacijenta). Distribucija pacijenata po polu prikazana je na Grafikonu 1.

Svi pacijenti su operisani zatvorenim tehnikom, uz obaveznu korekciju vrha nosa. Kod svih pacijenata je uklonjena kifoža, uz obaveznu lateralnu osteotomiju. Period postoperativnog praćenja bio je 6 meseci. Svaki pacijent je obavezno imao preoperativnu i postoperativnu fotodokumentaciju dimenzija 10 x 15 cm. Preoperativna i postoperativna fotografija iz pro-



Grafikon 1. Distribucija pacijenata po polu
Graph 1. Distribution of patients by sex



Grafikon 2. Starosna struktura pacijenata
Graph 2. Age structure of patients



Slika 1. Preoperativna fotografija
Fig 1. Preoperative photo

fila jedne pacijentkinje prikazane su na slikama 1 i 2.

Rezultati

Uticaj kifotičnog nosa na ukupni estetski izgled lica razlog je podvrgavanja osoba mlađeg životnog doba i uzrok njihove dominantnosti u ukupnom broju operisanih. Pacijenti srednjeg i starijeg životnog doba opredeljuju se za operaciju nosa po tipu rinoseptoplastike iz funkcionalnih razloga. Najveći broj pacijenata, čak 57% operisanih, imao je između 18 i 22 godine.

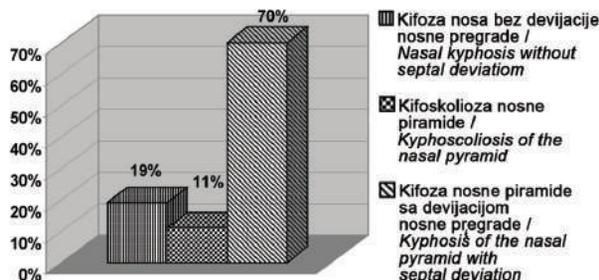
Starosna distribucija pacijenata prikazana je na Grafikonu 2.



Slika 2. Postoperativna fotografija
Fig 2. Postoperative photo

Kod pacijenata sa kifotičnom nosnom piramidom u najvećem procentu se javlja kombinacija deformisane nosne piramide i pravog nosnog septuma. Vrsta deformiteta nosne piramide i udruženost sa devijacijom nosne pregrade prikazana je na Grafikonu 3.

Kod dva pacijenta je urađena reoperacija zbog pojave manje dorzalne kifoze u hrskavičavom delu, a kod jednog pacijenta je postojala postoperativna perforacija nosne pregrade. Kod jednog pacijenta se u postoperativnom toku javio apsces dorzuma nosa, koji je konzervativno saniran. Postoperativne komplikacije su postojale kod 1,85% pacijenata.



Grafikon 3. Udruženost deformacije nosne piramide i devijacije nosne pregrade

Graph 3. Associated nasal deformity and septal deviation

Diskusija

Prilikom estetskih zahvata na nosnoj piramidi, neophodno je imati u prvom planu imati dobru funkciju nosa, a tek potom estetski izgled. Ukoliko je funkcija dobra, mora se takva i sačuvati, a ako je loša, onda treba uspostaviti dobru funkciju nosa uz dobar estetski rezultat.

Rinoplastika, kao i ostale estetske operacije, specifična je po tome što operativni zahvat često ne indikuje sam lekar, već pacijent.

Podjednaka zastupljenost oba pola uz dominantnost mladog životnog doba može se objasniti kako psihičkom vulnerabilnošću mlade populacije na postojeće deformitete i vrlo često preuveličavanjem telesnih mana koje su prisutne, tako i periodom smanjenja do potpunog prestanka razvoja nosa i ličnog masiva (ili masiva lica), te pristankom lekara da izvrše planirani operativni zahvat.

Postojanje psihičke komponente u podvrgavanju operativnom zahvatu proučavao je Borges, koji je prilikom preoperativne analize pacijenata kod 20% njih pronašao poremećaj ličnosti. On nije primetio razlike u polovima što se tiče poremećaja ličnosti. Takođe je primetio da je kod više od polovine pacijenata poraslo samozadovoljstvo i to naročito među osobama ženskog pola [3].

Broj operacija je dosta ujednačen po godinama, u proseku jedna operacija nedeljno. To može biti odraz činjenice da se estetskom hirurģijom nosa pored otorinolaringologa bave i plastično-rekonstruktivni hirurģi, a i da se deo pacijenata radi veće anonimnosti opredeli za privatnu lekarsku praksu.

Izbor određenog operativnog koncepta zavisi od opredeljenja samog hirurģa i od deformiteta koji je potrebno rešiti. Otvorene tehnike korekcije nosne piramide vrlo su popularne u Sjedinjenim Američkim Državama, a za njihovu primenu je zasluđan Rethi, koji je ovaj pristup uveo 1934. godine [4]. Od Rethija je ovu tehniku prihvatio Sercer i Padovan [5, 6]. Padovan je sedamdesetih godina prošlog veka demonstrirao ovu tehniku u Sjedinjenim Američkim Državama, gde je od Goodmana prihvaćena i široko popularisana [7-11].

Padovan koristi još jedan pristup većim deformitetima nosne piramide i nosne pregrade, a to je kombinovani spoljašnji i endonazalni pristup kao jedini mogući način u potpunom rešavanju teških slučajeva [12]. Mladina smatra da je indikacija za otvorene operacije bulozan nos, rinomegalija i svaka reoperacija nosne piramide, a da je neka od endonazalnih tehnika predviđena za ostale tipove deformiteta [13]. U slučaju kifotičnog nosa, primarno se koristi endonazalni pristup, a izuzetak su slučajevi rinomegalije gde je indikovana otvorena tehnika. Kod naših pacijenata je u svim slučajevima korišćena zatvorena tehnika.

Po navodima iz literature, incidencija komplikacija kod rinoplastika kreće se između 4 i 18%, a ozbiljne komplikacije se sreću kod oko 5% pacijenata [14-17]. Komplikacije se mogu podeliti po vremenu nastanka, te po prolaznosti i težini. Po vremenu nastanka se dele na intraoperativne, neposredno postoperativne komplikacije, rane postoperativne i kasne postoperativne. Po prolaznosti se dele na prolazne i neprolazne, a po težini na lake i teške.

Teichgraeber kao najčešću komplikaciju navodi postoperativno krvarenje [15]; u našem materijalu se nije javljala ova komplikacija.

Oticanje mekih struktura nosa kao reakcija na šavni materijal nastaje usled korišćenja polifilamentnog šavnog materijala i to primarno zbog provokacije odbrambenih mehanizama organizma, ali i zbog lakšeg prodora infekcije u dublja tkiva. Huizing i Groot savetuju obaveznu upotrebu antibiotika i kortikosteroida kod osteotomija, a kombinaciju dvaju antibiotika u slučaju transplantacije tkiva [18]. Kod naših pacijenata se u jednom slučaju javio apsces dorzuma nosa, što je najverovatnije posledica grublje preparacije tkiva uz zaostajanje koštanih partikula. U postoperativnom toku, svi pacijenti su bili pod antibiotskom terapijom.

Beekhuis opisuje da se kod 10% pacijenata posle urađene rinoplastike pojavljuje otežano disanje na nos [19]. Uzroci otežanog disanja posle rinoplastike mogu biti brojni: hipertrofija sluznice nosa, pojava ožiljaka, oštećenja na nivou nosne valvule, kolaps nosnog vrha zbog gubitka oslonca i brojni drugi.

Pojava perforacije nosne pregrade je trajna komplikacija, koju je vrlo teško rešiti. Komplikacije u našem materijalu od oko 1,84% ukazuju na to da postoji pažljiv i precizan rad, koji smanjuje mogućnost komplikacija na minimum. Treba naglasiti da razlog ovako niskog procenta komplikacija leži i u činjenici da se patologija nosa u vidu nosne kifoze najlakše rešava.

Kamer navodi da je broj revizionih operacija posle rinoplastike u porastu i da je u periodu od tri godine koji obrađuje bio 18%. On smatra da svakoj revizionoj operaciji treba pristupiti veoma pažljivo jer svaka naredna operacija znatno smanjuje šansu za dobar rezultat [20]. Reoperaciji treba pristupiti tek šest meseci po izvršenom primarnom operativnom zahvatu. Mali procenat reoperacija koje smo obavili (0,9% od broja operisanih) govori u prilog dobrog preoperativnog planiranja i analize pacijenata.

Zaključak

Broj pacijenata muškog i ženskog pola koji su se podvrgli operaciji kifotičnog nosa jeste jednak.

Rinoseptoplastika primenjena u rešavanju nosne grbe operacija je koja se najčešće izvodi kod pacijenata mlađeg životnog doba.

Deformacija nosa po tipu nosne grbe jeste tip deformacije nosa koja je u znatnom broju slučajeva udružena sa pravom nosnom pregradom.

Postoperativne komplikacije nakon rešavanja kifotičnog nosa su retke.

Literatura

1. Savović S, Ivetić V, Lemajić S, Komazec Z, Kljajić V, Pilića V: Uticaj životnog doba na mirisnu funkciju kod zdravih ispitanika. *Med Pregl* 2002;55(5-6):221-4.
2. Savović S, Pilića V, Buljić M, Kljajić V, Lemajić S. Osećaj mirisa kod pacijenata sa obostranom polipozom nosa. *Med Pregl* 2004;(3-4):164-7.
3. Borges Dinis P, Dinis M, Gomes A. Psychosocial consequences of nasal aesthetic and functional surgery: a controlled prospective study in an ENT setting. *Rhinology* 1998;36:32-36.
4. Rethi A. Right and wrong in rhinoplastic operations. *Plast Reconstr Surg*. 1948;3:361-4.
5. Šercer A. Decartication der nase. *Chir Maxillofac Plast*. 1958;1:149-51.
6. Padovan I. External approach in rhinoplasty. *Surg. ORL Lung*. 1966;3:354-7.
7. Goodman WS. Recent advances in external rhinoplasty. *J Otolaryngol*. 1981;10:433-6.
8. Goodman WS. External approach to rhinoplasty. *Can J Otolaryngol*. 1973;2:207-11.
9. Goodman WS, Carles DA. Why external rhinoplasty? *J Otolaryngol*. 1978;7:9-13.
10. Goodman WS, Carles DA. Technique of external rhinoplasty. *J Otolaryngol*. 1978;7:13-17.
11. Goodman WS, Charbonneau PA. External approach to rhinoplasty. *Laryngoscope*. 1975;84:2195-200.
12. Padovan I. Combination of external and intranasal approach in surgery of the nasal pyramid and nasal septum. *Can. J Otolaryngol*. 1975;4:522-6.
13. Mladina R. Operativni rad: Iz deformacije nosnog septuma i piramide. Zagreb: Školska knjiga; 1990, str. 79-106.
14. Teichgraeber JF, Riley WB, Parks DH. Nasal surgery complications. *Plast Reconstr Surg*. 1990;85:527-31.
15. Kamer FM, Pieper PG. Nasal tip surgery: a 30-year experience. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2004;12:81-92.
16. Teichgraeber JF, Russo RC. Treatment of nasal surgery complications. *Ann Plast Surg*. 1993;30:80-8.
17. Kljajić V, Savović S, Čanji K. Rinoplastike-petogodišnja retrospektivna analiza. *Med Pregl*;2008;61(Suppl)37-40.
18. Huizing EH, de Groot JAM. Surgery-general. In: Huizing EH, De Groot JAM. *Functional reconstructive nasal surgery*. Stuttgart: Thieme; 2003. p. 112-23.
19. Beekhuis GJ. Nasal obstruction after rhinoplasty: etiology and techniques for correction. *Laryngoscope*. 1976;86:540-8.
20. Kamer FM, McQuown SA. Revision rhinoplasty. Analysis and treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1988;114:257-66.

Summary

Introduction

The nose has a prominent central position in the face and therefore it considerably contributes to the esthetic appearance and facial harmony. On the anterior view, the face is dominated by the nasal length and width, as well as medial location. On the lateral view, the nasal dorsum is most important; although it is the dimension we cannot see ourselves, it is the most common cause of surgery.

Material and methods

This five-year retrospective study included 216 patients of both sexes; their average age was 22 years, and they underwent surgery at the Ear, Throat and Nose Clinic in Novi Sad in the period from 2001 to 2006. There were 89 male, and 127 female patients.

Results

Most patients were aged 18 – 22 years (57%). A nasal pyramid deformity with septal deviation was present in 81.1% of patients,

whereas 18.9% (41 patients) presented only with a nasal pyramid deformity. Out of the total number of patients, 24 patients had both nasal kyphosis and scoliosis. All patients underwent closed rhinoplasty with obligatory correction of the tip of the nose. The nasal hump removal with lateral osteotomy was also performed in all patients. Two patients underwent reoperation, due to small dorsal humps within the cartilage, while one patient had a postoperative septal perforation. One patient presented with a postoperative abscess of the nasal dorsum, which was conservatively managed.

Conclusion

Nasal hump is the most common nasal pyramid deformity, often without a nasal septum deviation. It is quite easily treated by surgery. Two patients have already undergone reoperation with good results, and two patients had postoperative complications. Postoperative complications were recorded in 1,85% of patients

Key words: Nose; Kyphosis; Nasal Septum; Nasal Cartilages; Rhinoplasty; Postoperative Complications

Rad je primljen 18. X 2007.

Prihvaćen za štampu 12. II 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:3-4:159-162.

Institut za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja”, Niška Banja

Originalni naučni rad

Original study

UDK 616.127:616-004.1

DOI: 10.2298/MPNS1004163D

FUNKCIJA MIOKARDA LEVE KOMORE KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM

FUNCTION OF THE LEFT VENTRICULAR MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

Marina DELJANIN-ILIĆ, Stevan ILIĆ i Bojana STAMENKOVIĆ

Sažetak – Depoziti fibroze u miokardu osnovni su uzrok miokardne disfunkcije i loše prognoze kod bolesnika sa sistemskom sklerozom. Cilj rada bio je da se ispita da li postoje promene u regionalnoj funkciji miokarda leve komore kod bolesnica sa sistemskom sklerozom koje nemaju simptome i kliničke znake kardiovaskularnog oboljenja. Ispitivanjem su obuhvaćene 23 bolesnice sa sistemskom sklerozom (bez kardiovaskularnog oboljenja, sa normalnom globalnom sistolnom i dijastolnom funkcijom leve komore) i 21 zdrava osoba ženskog pola. Kod ispitanica obeju grupa, urađen je stres-ehokardiografski test naporom i ispitana regionalna funkcija miokarda bazalnih segmenata leve komore, pre i posle testa, primenom pulsno tkivnog doplera. Nivo postignutog napora u testu i trajanje testa znatno su manji kod bolesnica sa sistemskom sklerozom nego u grupi zdravih osoba ($P < 0,001$ za oba). Pre testa registrovana je znatno manja regionalna sistolna ($P < 0,02$) i dijastolna ($P < 0,001$) funkcija miokarda kod bolesnica sa sistemskom sklerozom nego kod zdravih osoba. Procentni porast regionalne funkcije miokarda u testu znatno je manji kod bolesnica sa sistemskom sklerozom nego kod zdravih osoba (za sistolnu funkciju: 20,6% prema 32,3%; za dijastolnu funkciju: 6,5% prema 25%). Kvantifikacija regionalne funkcije miokarda leve komore metodom pulsno tkivnog doplera, pokazala je smanjenu sistolnu i dijastolnu funkciju miokarda kod bolesnica sa sistemskom sklerozom koje nemaju simptome i kliničke znake kardiovaskularnog oboljenja.

Ključne reči: Funkcija leve komore; Srčane komore; Fibroza; Sistemska skleroderma; Pulsna Dopler ehokardiografija

Summary – Deposits of myocardial fibrosis are the principal cause of myocardial dysfunction and poor prognosis in the patients with systemic sclerosis. Our aim was to assess whether there are changes in regional function of the left ventricular myocardium in female patients with systemic sclerosis without clinical signs and symptoms of cardiovascular disease. The study included 23 female patients with systemic sclerosis (without cardiovascular disease and with normal global systolic and diastolic function of the left ventricle) and 21 healthy female controls. In both groups, pulsed wave tissue Doppler imaging was done at rest and during exercise stress test echocardiography. The myocardial function was assessed from the basal segments in systola and diastola. The level achieved and duration of exercise tests were significantly reduced in the patients with systemic sclerosis compared to the controls ($P < 0.001$ for both). The patients had significantly lower baseline regional systolic ($P < 0.02$) and diastolic ($P < 0.001$) myocardial functions, which became even more evident after the exercise test. During the test, those with systemic sclerosis demonstrated a smaller increase of systolic (20.6%) and diastolic (6.5%) function compared to the controls (systolic by 32.3% and diastolic by 25.0%). Quantification of regional function of the left ventricular myocardium using pulsed wave tissue Doppler imaging demonstrated an impaired systolic and diastolic myocardial function in the female patients with systemic sclerosis who had no clinical signs and symptoms of a cardiovascular disease.

Key words: Ventricular Function, Left; Heart Ventricles; Fibrosis; Scleroderma, Systemic; Echocardiography, Doppler, Pulsed

Uvod

Sistemska skleroza (SSc) hronična je sistemska bolest vezivnog tkiva koja se karakteriše difuznom mikroangiopatijom, povećanom fibroblastnom aktivnošću i stvaranjem depozita kolagena u koži i unutrašnjim organima. Glavno kliničko obeležje bolesnika sa SSc jeste tvrda, zadebljana i zategnuta koža, ali se zbog sistemskog karaktera oboljenja javljaju i promene u plućima, srcu, gastrointestinalnom sistemu i bubrezima [1].

Oštećenje miokarda kod bolesnika sa SSc nastaje primarno usled zahvatanja miokarda i mikrovaskulature sistemskom sklerozom ili sekundarno, usled promena u plućima izazvanih sistemskom sklerozom i posledične plućne i/ili sistemske hipertenzije. Promene u miokardu kod bolesnika sa SSc, prema podacima kliničkih studija, nalaze se kod 20–25% bolesnika,

Introduction

Systemic sclerosis (SSc) is a chronic, systemic connective tissue disease characterized by diffuse microangiopathy, increased fibroblast activity and collagen deposit formation in the skin and viscera. The principal clinical feature in patients with SSc is hard, thickened and stretched skin, but due to the systemic nature of this disease some abnormalities in the lungs, heart, gastrointestinal system, and kidneys may develop as well [1].

Myocardial damage in patients with SSc occur either due to the primary affecting of the myocardium and microvasculature with the disease, or as the consequence of lung abnormalities induced by systemic sclerosis and the resulting pulmonary and/or systemic hypertension. Myocardial lesions in SSc cases, according to the information from clinical

Skraćenice

SSc	– sistemska skleroza
TDI	– tkivni dopler
E	– E-talas u fazi punjenja leve komore
A	– A-talas u fazi punjenja leve komore
E/A	– odnos između faze ranog i atrijalnog punjenja leve komore
PW TDI	– pulsni tkivni dopler
NS	– nije značajno

međutim, studije koje se baziraju na nalazima autopsije pokazale su da je procenat znatno veći i da dostiže čak 80% [2, 3]. Razlika u nalazu učestalosti promena u miokardu kod bolesnika sa SSc, između kliničkih i autopsijskih studija, jasno da ukazuje na to da one dugo ostaju klinički neotkrivene. Imajući u vidu da promene u miokardu znatno pogoršavaju prognozu bolesnika sa SSc, nameće se potreba njihovog ranog otkrivanja i to upravo u stadijumu prekliničke miokardne sistemske skleroze.

Za otkrivanje oštećenja miokarda kod bolesnika sa SSc, u svakodnevnom kliničkom radu koristi se velik broj neinvazivnih metoda, ali su testovi fizičkim naporom i ehokardiografija najdostupniji. Istovremena primena ehokardiografije i testa fizičkim naporom u stres-ehokardiografskom testu povećava senzitivnost testa naporom za otkrivanje miokardne ishemije [4, 5]. Poslednjih godina razvijena je nova ehokardiografska tehnika – tkivni dopler (TDI), u kojoj je Doplerov princip primenjen na miokard radi direktnog merenja pokazatelja miokardne funkcije. Primena ove tehnike obezbeđuje kvantifikaciju regionalne, sistolne i dijasolne funkcije miokarda [6–11].

Cilj rada bio je da se ispita da li postoje promene u regionalnoj funkciji miokarda leve komore kod bolesnika sa SSc koje nemaju simptome i kliničke znake kardiovaskularnog oboljenja.

Materijal i metode

Prospektivna studija (sprovedena od jula 2004. do avgusta 2006) obuhvatila je 44 osobe ženskog pola: 23 bolesnice sa SSc (prosečne starosti 49,4±8,1 godina) i 21 zdravu ispitanicu (prosečne starosti 47,9±7,8 godina). Dijagnoza SSc postavljena je na osnovu kriterijuma Američkog reumatološkog društva [1]. Limitiranu formu bolesti imalo je 17, a difuznu 6 bolesnica. Prosečno trajanje bolesti bilo je 10,7 ± 6,9 godina. Na kortikosteroidnoj terapiji bilo je 12 bolesnica (4 sa difuznom i 8 sa limitiranom formom bolesti), a na imunosupresivnoj terapiji 10 bolesnica (6 sa difuznom formom i 4 sa limitiranom formom SSc).

Kriterijumi za ulazak u studiju bili su: odsustvo simptoma i kliničkih znakova kardiovaskularnog oboljenja, odsustvo plućne hipertenzije i ehokardiografski određena normalna vrednost sistolne i dijasolne funkcije leve komore.

Kod svih ispitanica urađen je stres-ehokardiografski test naporom na ergometar biciklu u sedećem položaju, s početnim opterećenjem od 25 W i progresivnim povećanjem opterećenja za 25 W svaka četiri minuta. Pre i tokom opterećenja, te u periodu odmora

Abbreviations

SSc	– Systemic sclerosis
TDI	– Tissue Doppler imaging
E	– E wave of the filling of left ventricle
A	– A wave of the filling of left ventricle
E/A	– Ratio between early and atrial filling of left ventricle
PW TDI	– Pulsed wave tissue Doppler imaging
NS	– not significant

studies, occur in 20-25% of all cases; however, the studies based on autopsy findings have demonstrated significantly higher percentages, teaching even 80% [2, 3]. This difference in incidence between the autopsy-based and clinical studies clearly indicates that myocardial lesions in SSc stay clinically undetectable for long periods of time. In view of the fact that myocardial lesions affect very adversely the prognosis of SSc, they need to be detected early, i.e. in the stage of preclinical myocardial sclerosis.

Various noninvasive methods are nowadays routinely used to detect myocardial lesions in SSc patients, but the exercise stress test and echocardiography are the most available. The simultaneous use of echocardiography and exercise stress assessment in a stress-echocardiography test increases the sensitivity of exercise stress test in myocardial ischemia detection [4, 5]. In recent years, a new echocardiographic technique has been developed, tissue Doppler imaging (TDI), in which the Doppler principle is used for a direct measurement of myocardial function indices. The technique enables us to quantify the regional systolic and diastolic myocardial function [6–11].

Our aim in this paper was to assess whether there are changes in the regional left ventricular myocardial function in patients with SSc in the absence of any signs and symptoms of cardiovascular disease.

Material and methods

Our prospective study included 44 women from July 2004 to August 2006, 23 of them having 23 with SSc (average age 49.4±8.1 years) and 21 being healthy (average age 47.9±7.8 years). The diagnosis of SSc was made according to the criteria of the American Rheumatism Association [1]. A limited disease form was found in 17 and a diffuse disease was present in 6 patients. The duration of the disease was 10.7±6.9 years on average. Twelve patients were on corticosteroid treatment (4 of them having a diffuse, and 8 having a limited disease form) and 10 received immunosuppressive therapy (6 with diffuse, and 4 with limited SSc form).

Criteria to be included the study were the absence of symptoms and clinical signs of cardiovascular disease, absence of pulmonary hypertension, and echocardiographically confirmed normal values of systolic and diastolic function of the left ventricle.

In all patients the stress-echocardiographic test was done using the bicycle ergometer for exercise in sitting position, with the initial workload of 25W

kontinuirano je registrovan 12-odvodni elektrokardiogram i dvodimenzionalan ehokardiogram (Acuson – Sequoia C256, Mountain View, CA USA, Harmonic mode). Vrednosti srčane frekvencije i krvnog pritiska merene su pre testa, na kraju svakog nivoa opterećenja i u periodu odmora do 5 minuta. Izvođen je submaksimalni ili simptomom i/ili znacima limitiran test fizičkim naporom. Pre i na kraju testa određivana je regionalna funkcija miokarda leve komore iz apikalnog položaja sonde pomoću pulsivnog tkivnog doplera (PW TDI). Uzorak PW TDI postavljan je unutar pet bazalnih segmenata zidova leve komore. Merene su maksimalne miokardne brzine u sistoli (Vs), ranoj (Ve) i kasnoj (Va) diastoli i izračunavan je njihov odnos Ve/Va (indeks regionalne diastolne funkcije).

Regionalna sistolna miokardna funkcija izražena je kao srednja vrednost maksimalnih brzina bazalnih segmenata leve komore u sistoli, a diastolna kao srednja vrednost odnosa Ve/Va.

Rezultati su prikazani kao srednje vrednosti sa standardnom devijacijom. Za procenu statističke značajnosti razlike između posmatranih parametara korišćen je Studentov t-test sa statističkom značajnošću $P < 0,05$.

Rezultati

Ehokardiografski parametri globalne sistolne i diastolne funkcije leve komore nisu se znatno razlikovali između grupe bolesnica sa SSc i grupe zdravih ispitanica (Tabela 1). Nivo postignutog opterećenja u stres-ehokardiografskom testu naporom i trajanje testa znatno je manje kod bolesnica sa SSc nego u grupi zdravih ispitanica (Tabela 2). Tokom testa, na elektrokardiogramu i na ehokardiogramu nije registrovana pojava miokardne ishemije kod osoba u obe ispitivane grupe.

Miokardne brzine merene su u 194 bazalna segmenta leve komore: u 102 segmenta (88,6%) kod bolesnica sa SSc i u 92 segmenta (87,6%) kod zdravih ispitanica. Analiza parametara regionalne funkcije miokarda pre testa pokazala je znatno manju vrednost rane diastolne brzine ($P < 0,02$), indeksa regionalne diastolne funkcije ($P < 0,001$) i sistolne brzine ($p < 0,02$), a veću vrednost kasne diastolne brzine ($P < 0,025$) kod bolesnica sa SSc nego kod zdravih osoba (Tabela 3). Na kraju testa, kod bolesnica sa SSc registrovano je da je regionalna sistolna funkcija miokarda veća za 20,6%, a diastolna za 6,5% nego pre testa (Grafikon 1).

Kod osoba iz kontrolne grupe povećanje regionalne sistolne i diastolne funkcije miokarda u naporu bilo je znatno veće nego kod bolesnica sa SSc. Na kraju testa, kod zdravih ispitanica vrednost sistolne brzine miokarda bila je veća za 32,3%, a indeksa regionalne diastolne funkcije za 25% nego pre testa (Grafikon 1).

Analiza regionalnih brzina miokarda posle stres-ehokardiografskog testa pokazala je još značajniju razliku u sistolnoj i diastolnoj funkciji miokarda iz-

and incremental increases by 25W every 4 minutes. Before and during the exercise, and in the period of rest, 12-lead electrocardiogram and bidimensional echocardiogram (Acuson – Sequoia C256, Mountain View, CA, USA, Harmonic mode) were continually recorded. Cardiac frequency and blood pressure values were measured before the test, after each of the workload levels, and in the 5 minutes' period of rest. A submaximal or symptom and/or sign limited exercise stress test was utilized. Before and after the test, the regional myocardial function of the left ventricle was determined using the apical probe position with pulsed-wave tissue Doppler imaging (PW-TDI). PW-TDI sample was obtained within the five basal segments of the left ventricle walls. The maximal myocardial velocity was measured in the systole (Vs), early (Ve) and late (Va) diastole, and their ratio Ve/Va (index of regional diastolic function) was calculated.

The regional systolic myocardial function was expressed as the mean of maximum velocities of the basal left ventricular segments in systole, and diastolic function as the mean of the Ve/Va ratio.

The results were expressed as means with standard deviations. Student's t-test with $P < 0.05$ statistical significance level was used to assess the statistical significance of the differences among the observed parameters.

Results

Echocardiographic parameters of the global systolic and diastolic function of the left ventricle did not differ significantly among the groups of the SSc patients and the healthy controls (Table 1). The level of the achieved workload in our exercise stress-echocardiographic test and test duration were

Tabela 1. Ehokardiografski parametri leve komore kod ispitivanih grupa

Table 1. Echocardiographic data of the left ventricle in the examined groups

Parametar Parameter	Sistemska skleroza Systemic sclerosis	Kontrola Controls	P
Ejekciona frakcija (%) Ejection fraction (%)	60,4±5,5	63,3±6,1	NS
Pik E-brzina (m/s) Peak E velocity (m/s)	0,72±0,07	0,76±0,2	NS
Pik A-brzina (m/s) Peak A velocity (m/s)	0,65±0,09	0,62±0,1	NS
Odnos E/A/Ratio E/A	1,11±0,5	1,22±0,7	NS

Tabela 2. Tolerancija fizičkog napora kod ispitivanih grupa

Table 2. Exercise tolerance in the examined groups

Parametar Parameter	Sistemska skleroza Systemic sclerosis	Kontrola Controls	P
Nivo opterećenja (W) Level of exercise test (W)	57,0±16,5	78,1±12,7	0,001
Trajanje testa (min) Duration of exercise test (min)	7,5±2,4	10,8±2,2	0,001

među bolesnicima sa SSc i zdravih ispitanika u odnosu na nalaz pre testa (Tabela 4).

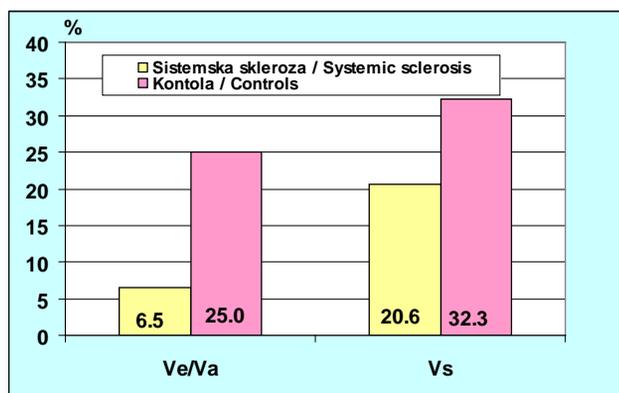
Tabela 3. Regionalna funkcija miokarda određena tkivnim doplerom pre testa kod ispitivanih grupa

Table 3. Regional myocardial function determined by tissue Doppler imaging before test in the examined group

Parametar <i>Parameter</i>	Sistemska skleroza <i>Systemic sclerosis</i>	Kontrola <i>Controls</i>	P
Ve (cm/s)	9,2±3,1	10,3±2,9	0,02
Va (cm/s)	10,0±3,4	8,9±3,1	0,025
Ve/Va	0,92±0,32	1,16±0,3	0,001
Vs (cm/s)	8,7±3,2	9,9±3,3	0,02

Ve – miokardna brzina u ranoj dijastoli; Va – miokardna brzina u kasnoj dijastoli; Ve/Va – indeks regionalne dijastolne funkcije; Vs – miokardna brzina u sistoli

Ve – myocardial velocity in early diastole; Va – myocardial velocity in late diastole; Ve/Va – index of regional diastolic function; Vs – myocardial velocity in systole



Grafikon 1. Procentni porast miokardne funkcije u toku testa kod ispitivanih grupa

Graph 1. Increase (in percent) in myocardial function during test in the examined groups

Ve/Va – indeks regionalne dijastolne funkcije; Vs – miokardna brzina u sistoli;

Ve/Va – index of regional diastolic function; Vs – myocardial velocity in systole

Diskusija

Depoziti fibroze u miokardu osnovni su uzrok disfunkcije miokarda kod bolesnika sa SSc. Još uvek nije u potpunosti objašnjen uzrok pojave fibroze miokarda koja se javlja u prisustvu otvorenih koronarnih arterija i intramuralnih krvnih sudova. Klasične patoanatomske promene nekroze i fibroze kontraktilnih traka koje se vide u miokardu bolesnika sa SSc slične su promenama koje nastaju u miokardu izloženom produženoj ishemiji koja je praćena ponovnim uspostavljanjem protoka. Dosadašnja istraživanja pokazala su da je vaskularni sistem, posebno male arterije i arteriole, primarni ciljani organ u SSc i da su promene u miokardu posledica fokalnog, intermitentnog i progresivnog ishemijskog oštećenja, usled ponavlja-

Tabela 4. Regionalna funkcija miokarda određena tkivnim doplerom posle testa kod ispitivanih grupa

Table 4. Regional myocardial function determined by tissue Doppler imaging after test in the examined group

Parametar <i>Parameter</i>	Sistemska skleroza <i>Systemic sclerosis</i>	Kontrola <i>Controls</i>	P
Ve (cm/s)	10,4±3,5	13,3±3,4	0,001
Va (cm/s)	10,6±3,6	9,2±3,1	0,005
Ve/Va	0,98±0,37	1,45±0,34	0,0001
Vs (cm/s)	10,5±3,4	13,1±3,7	0,001

Ve – miokardna brzina u ranoj dijastoli; Va – miokardna brzina u kasnoj dijastoli; Ve/Va – indeks regionalne dijastolne funkcije; Vs – miokardna brzina u sistoli

Ve – myocardial velocity in early diastole; Va – myocardial velocity in late diastole; Ve/Va – index of regional diastolic function; Vs – myocardial velocity in systole

significantly lower in the SSc patients compared to the healthy controls (Table 2). During the test, myocardial ischemia was not observed in any of the studied groups, neither electrocardiographically nor echocardiographically.

Myocardial velocities were measured in 194 basal segments of the left ventricle, i.e. in 102 (88.6%) segments in the SSc patients and in 92 (87.6%) segments in the healthy controls. The analysis of the pre-test regional myocardial function demonstrated significantly lower values of early diastolic velocity ($P<0.02$), the index of regional diastolic function ($P<0.001$), and systolic velocity ($P<0.02$), and higher values of late diastolic velocity ($P<0.025$) in the SSc patients compared to the healthy controls (Table 3). At the end of the test, the regional systolic function of the myocardium was elevated by 20.6% and the diastolic function by 6.5% in the SSc patients compared to the pre-test values (Graph 1).

In the group of healthy controls, the increase of both systolic and diastolic regional myocardial function during exercise was significantly higher than in the SSc patients. At the end of the test, in the healthy controls, the value of systolic myocardial velocity was higher by 32.3%, and the index of regional diastolic function was higher by 25% compared to the pre-test values (Graph 1).

The analysis of regional myocardial velocities after the stress-echocardiography test demonstrated an even larger difference in systolic and diastolic myocardial functions between the SSc patients and the healthy controls compared to the pre-test values (Table 4).

Discussion

Deposits of myocardial fibrosis are the principal cause of myocardial dysfunction in patients with SSc. The cause of myocardial fibrosis has not yet been fully elucidated and it occurs in the presence of patent coronary arteries and intramural blood vessels. Common pathoanatomic changes of necrosis and fibrosis of contractile bands seen in the myocardium of SSc patients are similar to the changes oc-

nih epizoda vazospazma, poznatog kao intramiokardni *Raynaud* fenomen [12–14]. Radionuklidnom perfuzijom i pozitron emisionom tomografijom kod bolesnika sa SSc koji nisu imali promene na koronarnim arterijama nađeni su perfuzioni defekti u miokardu [15].

Usled fokalne ili trakaste fibroze miokarda kod bolesnika sa SSc, obično se prvo javljaju promene u dijastolnoj funkciji srca. Ispitivanje dijastolne funkcije leve komore ima poseban značaj, jer se njeno smanjenje može otkriti pre kliničkih manifestacija kardiovaskularnog sistema, kao i pre smanjenja sistolne funkcije leve komore. Dosadašnje studije uglavnom su analizirale parametre globalne dijastolne funkcije leve komore primenom standardne Doppler-ehokardiografske tehnike. Pokazano je postojanje dijastolne disfunkcije kod visokog procenta bolesnika sa SSc [16]. Međutim, u literaturi ima malo podataka o proceni funkcije miokarda leve komore primenom TDI kod bolesnika sa SSc [2].

Kod naših bolesnika sa SSc globalna dijastolna funkcija, određena ehokardiografski iz transmitalnog protoka, bila je očuvana, što je i bio kriterijum za ulazak u studiju. Uprkos nalazu normalne globalne dijastolne funkcije, parametri dobijeni primenom PW TDI jasno su pokazali regionalnu disfunkciju miokarda kod bolesnika sa SSc, što je izraženo znatno nižom ranom dijastolnom brzinom, manjim indeksom regionalne dijastolne funkcije i većom kasnom dijastolnom brzinom nego kod zdravih ispitanica. Nalaz regionalne dijastolne disfunkcije u prisustvu očuvane globalne dijastolne funkcije leve komore može se objasniti stepenom i rasprostranjenošću fibroze u miokardu koja još nije dovela do manifestne globalne dijastolne disfunkcije kod naših bolesnika sa SSc. Takođe, naši rezultati ukazuju na značaj PW TDI u otkrivanju rane dijastolne disfunkcije miokarda kod bolesnika sa SSc.

Dok su primenjivali PW TDI, Andrea i saradnici [17] nisu našli regionalnu sistolnu disfunkciju u grupi bolesnika sa SSc. Naši rezultati jasno pokazuju smanjenu regionalnu sistolnu funkciju miokarda kod bolesnika sa SSc, što se može objasniti većim brojem analiziranih segmenata leve komore u našoj studiji nego u studiji Andrea i saradnika. Ovaj nalaz potvrđuje koncept fokalne fibroze miokarda u SSc i ukazuje na značaj ispitivanja većeg broja segmenata u cilju preciznije analize miokardne funkcije.

Manji porast regionalnih miokardnih brzina u testu kod bolesnika sa SSc ne samo da potvrđuje postojanje disfunkcije miokarda već ukazuje i na smanjen sistolni i dijastolni odgovor miokarda u naporu, to jest na redukovanu funkciju miokardnu rezervu. Manji porast funkcije miokarda tokom napora kod bolesnika sa SSc rezultirao je na kraju testa povećanjem značajnosti razlike u regionalnoj funkciji miokarda između dve ispitivane grupe.

Rezultati našeg rada ukazuju na značaj analize regionalne miokardne funkcije u ranom otkrivanju promena u miokardu kod bolesnika sa SSc. Pomoću kvantifikacije miokardnih brzina, primenom PW

curing in the myocardium exposed to prolonged ischemia, followed by restored blood flow to the muscle. The studies done so far have shown that the vascular system (especially small arteries and arterioles) is the primary target organ in SSc, and that myocardial lesions are the consequence of focal, intermittent, and progressive ischemic damage caused by repeated vasospastic episodes (also known as „intramyocardial *Raynaud's* phenomenon“) [12–14]. Perfusion defects in the myocardium have been found using radionuclide perfusion and positron emission tomography in SSc patients in the absence of lesions in their coronary arteries [15].

Diastolic cardiac function is usually the first to be compromised as the result of focal or band fibrosis in SSc patients. The assessment of the left ventricular diastolic function has a special significance, since its reduction can be detected before clinical cardiovascular manifestations and before the reduction of left ventricular systolic function. Studies have so far analyzed mostly the parameters of global diastolic function of the left ventricle utilizing standard Doppler echocardiography techniques. Diastolic dysfunction has been demonstrated in a large proportion of SSc patients [16]. However, the literature information is scarce about the assessment of left ventricle myocardial function utilizing TDI in SSc patients [2].

In our SSc patients the global diastolic function, evaluated echocardiographically from the transmitral flow, was preserved, which was the entry criterion for the study. In spite of our findings of normal diastolic function, the parameters obtained by way of PW-TDI clearly demonstrated regional myocardial dysfunction in the SSc patients – we found a significantly reduced early diastolic velocity, lower index of regional diastolic function, and higher late diastolic velocity compared to the healthy controls. The finding of regional diastolic dysfunction in the presence of preserved global diastolic function of the left ventricle can be explained by the degree and distribution of fibrosis in the myocardium, which has not yet induced any conspicuous global diastolic dysfunction in our SSc patients. Moreover, our results stress the value of PW-TDI in the detection of early diastolic dysfunction of the myocardium in SSc patients.

By using PW-TDI Andrea et al. [17] have not found any regional systolic dysfunction in SSc patients. Our results clearly demonstrate reduced regional systolic myocardial function in SSc patients, which can be explained by a larger number of analyzed left ventricular segments in our study compared to the study of Andrea et al. This finding confirms the concept of focal myocardial fibrosis in SSc and stresses the significance of evaluation of a larger number of segments in order to analyze myocardial function precisely.

A lesser increase of regional myocardial velocities in SSc patients confirms not only myocardial dysfunction, but also indicates a reduced systolic and di-

TDI, takođe smo dokazali značaj ove metode za otkrivanje promena u miokardu pre njihove kliničke manifestacije. Otkrivanje miokardne disfunkcije u njenom prekliničkom stadijumu ima velik značaj u planiranju terapije i prognozi bolesnika sa SSc. Pokazano je da vazoaktivni lekovi, uključujući ACE inhibitore i antagoniste kalcijuma, smanjuju perfuzione defekte u miokardu i ublažavaju disfunkciju miokarda, te stoga mogu biti korisni u prevenciji nastanka miokardne disfunkcije ili mogu usporiti njen razvoj ukoliko se ona otkrije u ranom, prekliničkom stadijumu [15, 18, 19].

Zaključak

Kvantifikacija regionalne funkcije miokarda leve komore pomoću metode pulsog tkivnog doplera pokazala je smanjenu sistolnu i dijasolnu funkciju miokarda kod bolesnica sa sistemskom sklerozom koje nemaju simptome i kliničke znake kardiovaskularnog oboljenja.

Nađen je manji porast regionalne funkcije miokarda kod bolesnica sa sistemskom sklerozom u stres-ehokardiografskom testu koji ne samo da potvrđuje postojanje miokardne disfunkcije već i ukazuje na smanjenu funkciju rezervu miokarda.

Rezultati rada ukazuju na to da procena regionalne funkcije miokarda pruža nov dijagnostički prilaz u ranom otkrivanju promena miokardne funkcije kod bolesnica sa sistemskom sklerozom.

astolic myocardial response to exercise, i.e. a reduced functional reserve of the myocardium. A lesser increase of myocardial function during exercise in the SSc patients resulted in an increased significance of the difference in regional myocardial function at the end of the test among the studied groups.

Our results stress the significance of analysis of regional myocardial function in the early detection of myocardial changes in SSc patients. Quantification of myocardial velocities by way of PW-TDI proved valuable in our study in early, preclinical detection of myocardial changes. Preclinical detection of myocardial dysfunction is of the utmost importance in treatment planning and prognosis in SSc patients. It was demonstrated that vasoactive drugs, including ACE inhibitors and calcium antagonists, reduced myocardial perfusion defects and alleviated myocardial dysfunction, being therefore potentially useful in the prevention or deceleration of myocardial dysfunction if detected in its preclinical stage [15, 18, 19].

Conclusion

Quantification of the regional function of the left ventricular myocardium by way of pulse-wave tissue Doppler demonstrated reduced systolic and diastolic myocardial function in patients with systemic sclerosis in the absence of clinical signs and symptoms of cardiovascular disease. A smaller increase of regional myocardial function in SSc patients was found by way of stress-echocardiography, which confirmed not only myocardial dysfunction but also indicated a diminished myocardial reserve.

Our results show that regional myocardial function assessment could be a new diagnostic approach for early detection of myocardial function changes in patients with systemic sclerosis.

Literatura

1. Le Roy EC, Black C, Fleischmajer R. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:2002-5.
2. Plazak W, Zabinska-Plazak E, Wojas Pelc A, Podolec P, Olszowka M, Tracz W, et al. Heart structure and function in systemic sclerosis. *Eur J Dermatol* 2002;12:257-62.
3. Fernandes F, Ramires FJ, Arteaga E, Ianni BM, Bonfa ES, Mady C. Cardiac remodeling in patients with systemic sclerosis with no signs or symptoms of heart failure: an endomyocardial biopsy study. *J Card Fail* 2003;9(4):311-7.
4. Beleslin B, Ostojić M, Stepanovic J, Đorđević Dikić A, Stojković S, Nedeljković M. Stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia-head to head comparison of exercise, dobutamine and dipyridamole tests. *Circulation* 1994;92:1168-76.
5. Deljanin Ilić M. Stres ehokardiografski test u otkrivanju miokardne ishemije. *Balneoclimatologia* 2003;27(1):295-305.
6. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, Moran CM, Fleming A, Guell-Peris FJ, et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 1994;7:441-58.
7. Deljanin Ilić M, Ilić S, Lović B, Tasić I, Đorđević D. Tkivni Doppler: mogućnost kvantifikacije regionalne miokardne funkcije u stres ehokardiografskom testu. *Acta Fac Med Naiss* 2000;17(1):42-6.
8. Zdravković M, Deljanin Ilić M, Milinić N, Zdravković D. Istorijat razvoja tkivnog doplera; kad svetlost zvezda osvetli miokardnu funkciju. *Med Pregl* 2006;59(1-2):85-7.
9. Weidemann F, Strotmann JM. Use of myocardial imaging to identify and manage systemic disease. In: Marwick TH, Yu C – M, Sun JP, eds. *Myocardial imaging: tissue doppler and speckle tracking*. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2007. p. 233-42.
10. Deljanin-Ilić M, Ilić S, Đorđević D, Zdravković M, Ilić V. Procena funkcije hipertrofičnog miokarda leve komore kod sportista i bolesnika sa hipertenzijom. *Med Pregl* 2008;61(3-4):178-82.
11. Deljanin-Ilić M, Ilić S. Tkivni Doppler i regionalna kvantifikacija deformacije miokarda. *Balneoclimatologia* 2005;29(1):179-85.
12. Ellis WW, Bear AN, Robertson RM, Pincus T, Kronenberg MW. Left ventricular dysfunction induced by cold exposure in patients with systemic sclerosis. *Am J Med* 1986;80:385-92.

13. Kahan A, Nittenberg A, Foulty JM, Amor B, Menkes CJ, Devaux JY, et al. Decreased coronary reserve in primary scleroderma myocardial disease. *Arthritis Rheum* 1985;28:637-46.

14. Stanković A. Sistemska skleroza. U: Ilić S, ur. *Interna medicina*. Niš: Prosveta; 2004.str. 453–8.

15. Kahan A, Devaux JY, Amor B, Menkes CJ, Weber S, Venot A, et al. The effect of captopril on thallium 201 myocardial perfusion in systemic sclerosis. *Clin Pharmacol Ther* 1990;47:483-9.

16. Aguglia G, Sgreccia A, Bernardo ML, Carmenini E, Giusti De Marle M, et al. Left ventricular diastolic function in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001;28(7):1563-7.

17. D'Andrea A, Stisi S, Bellissimo S, Vigorito F, di Uccio FS, Tozzi N, et al. Early impairment of myocardial function in systemic sclerosis: non-invasive assessment by Doppler myocardial and strain rate imaging. *Eur J Echocardiogr* 2005;6(6):407-18.

18. Kahan A, Devaux JY, Amor B, Menkes CJ, Weber S, Nittenberg A, et al. Nifedipine and thallium-201 myocardial perfusion in progressive systemic sclerosis. *N Engl J Med* 1986;314:1397-402.

19. Kahan A, Devaux JY, Amor B, Menkes CJ, Weber S, Guerin F, et al. Pharmacodynamic effect of nicardipine on left ventricular function in systemic sclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15:249-53.

Rad je primljen 2. III 2007.

Prihvaćen za štampu 18. V 2007.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:3-4:163-169.

Klinika za plućne bolesti i tuberkulozu, Knez Selo, Niš¹
 Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Beograd²

Originalni naučni rad

Original study

UDK 616.248:615.35

DOI: 10.2298/MPNS1004170S

UTICAJ INHALACIONIH KORTIKOSTEROIDA NA KAŠALJ I BRONHIJALNU HIPERREAKTIVNOST KOD KAŠALJ VARIJANTE ASTME

THE IMPACT OF INHALED CORTICOSTEROIDS ON COUGH AND BRONCHIAL HYPERREACTIVITY IN COUGH VARIANT ASTHMA

Ivana STANKOVIĆ¹, Tatjana PEJČIĆ¹, Milan RANČIĆ¹ i Branislava MILENKOVIĆ²

Sažetak – Kašalj varijanta astma forma je bronhijalne astme koja se karakteriše kašljem kao jedinim simptomom, uz očuvanu ventilaciju pluća, negativan bronhodilatatorni test i pozitivan nespecifični bronhoprovokacioni test histaminom ili metaholinom. Definitivna dijagnoza postavlja se retrogradno, kada se nakon medikacije za astmu kašalj smiri. Cilj rada je bio da se analizira uticaj inhalacionih kortikopreparata na kašalj i bronhijalnu hiperreaktivnost. Ispitivanje je obuhvatilo 55 pacijenata sa kašljem kao jedinim simptomom, od kojih je njih 40 (grupa A) tretirano 8 nedelja inhalacionim kortikopreparatom i beta 2 agonistom, dok ih je 15 (grupa B) tretirano samo oralnim beta 2 agonistom. Na kraju ispitivanja, u grupi A je nađeno statistički značajno smanjenje PD₂₀ ($0,98 \pm 0,86$: $1,58 \pm 1,06$) ($p < 0,005$), dok u grupi B nije bilo značajnih promena ovog parametra. Kašalj je potpuno smiren kod 90% pacijenata tretiranih inhalacionim kortikopreparatima, dok je kod 80% pacijenata lečenih samo beta 2 agonistom kašalj ostao nepromenjen. Inhalacioni kortikosteroidi su lekovi izbora za lečenje kašalj varijante astme jer smiruju kašalj i znatno smanjuju bronhijalne hiperreaktivnosti, čime smanjuju rizik za nastanak klasične astme.

Cljučne reči: Kortikosteroidi; Inhalatorna administracija; Astma; Kašalj; Bronhijalna hiperreaktivnost

Uvod

Klasičnu bronhijalnu astmu karakteriše trijas simptoma: kašalj, dispneja i vizing. Međutim, hronični kašalj koji traje najmanje tri nedelje može biti jedini simptom astme koju nazivamo kašalj varijanta astme (KVA) [1]. Termin KVA prvi put uvodi Glauser 1972. Ovaj oblik astme podjednako se sreće kod dece i odraslih. Simptomi najčešće počinju nakon infekcije gornjih disajnih puteva. Kašalj se javlja i danju i noću, izraženije tokom noći. Vizing i dispneja su odsutni. KVA se često ne prepoznata, što vodi neadekvatnom lečenju bolesti. Blizu 30% pacijenata sa KVA sa vremenom razvije klasičnu astmu pa se KVA može smatrati prekursorom tipične astme [2].

Najčešći uzrok kasnog postavljanja dijagnoze jeste nedostatak vizinga, koji je oduvek smatran sine qua nom za astmu, i odsustvo varijabilne opstrukcije disajnih puteva [3]. Patofiziološke karakteristike KVA slične su karakteristikama tipične astme i obuhvataju laku BHR, eozinofilnu inflamaciju centralnih i perifernih disajnih puteva i dobar odgovor kašlja na bronhodilatatornu terapiju [4, 5] Saznanje da bronhodilatatori imaju efekat antitusika jedino kod KVA nameće i jedno od mogućih objašnjenja patogenetskih mehanizama KVA, to jest da su receptori za kašalj stimulirani lokalnom bronhokonstrikcijom [4, 6].

Pacijenti sa KVA, imaju očuvanu ventilaciju, negativan bronhodilatatorni test i diurnalnu varijabilu PEF u granicama normalnih vrednosti. Na dijagnozu ovog oblika astme kod pacijenata sa hroničnim kašljem ukazuje postojanje bronhijalne hiperreaktivnosti (BHR), koja se dokazuje pozitivnim nespecifičnim

bronhoprovokacionim testom histaminom ili metaholinom. Negativan bronhoprovokacioni test isključuje dijagnozu KVA [7]. Definitivna dijagnoza KVA postavlja se retrogradno, kada se nakon medikacije za astmu kašalj smiri. Lekovi izbora za lečenje ovog oblika astme jesu inhalacioni kortikosteroidi (ređe je potrebna primena sistemskih) i kratkododelujući β -2 agonisti. Trajanje terapije mora biti 6–8 nedelja [2].

Materijal i metode

Ispitivanjem je obuhvaćeno 55 pacijenata koji su se javili zbog kašlja kao jedinog simptoma koji je trajao najmanje 8 nedelja. Svi ispitanici imali su normalnu grafiju pluća i paranazalnih šupljina, očuvanu ventilaciju pluća i negativan bronhodilatatorni test. Nijedan pacijent nije imao pozitivnu anamnezu u smislu postojanja vizinga i/ili dispneje. Fizikalni nalaz pluća bio je uredan. Na taj način isključeni su drugi mogući uzročnici hroničnog kašlja i primenjena je naredna dijagnostička procedura po algoritmu za dijagnozu hroničnog kašlja, to jest nespecifični bronhoprovokacioni test rastućim dozama histamina. Kod svih pacijenata test je bio pozitivan, što je ukazivalo na verovatnu dijagnozu KVA. Od 55 pacijenata kod 40 njih (grupa A) uključena je inhalaciona terapija beta 2 agonistima (Spray Ventolin 100 μ g; prve nedelje redovno 3 x 2 udaha) i inhalacioni kortikosteroid (IKS) beclomethason dipropionat (Spray Becloforte 250 μ g; 2 x 1 udah dnevno, redovno narednih 8 nedelja). Petnaest pacijenata nije prihvatilo primenu inhalacione terapije i oni su činili kontrolnu grupu (grupa B), koja je bila na tretmanu oralnim bronhodilatatorom (tab. Sal-

Skraćenice

KVA	– kašalj varijanta astme
BHR	– bronhijalna hiperreaktivnost
PEF	– vršni ekspirijumski protok
IHK	– inhalacioni kortikosteroid
FEV1	– forsirani ekspiracijumski volumen u prvoj sekundi
FVC	– forsirani ventilacioni kapacitet
PD ₂₀	– provokaciona doza histamina koja dovodi do smanjenja FEV1 za 20%

butamol 2 mg) po potrebi kod izraženih simptoma. U uvodnom periodu, koji je trajao 10 dana, pre uvođenja terapije i poslednjih 10 dana tokom ispitivanja, svi pacijenti su svakodnevno u jutarnjim i večernjim satima merili PEF i uredno beležili dobijene vrednosti iz kojih je kasnije izračunavana dnevna varijabla PEF. Nakon 8 nedelja tretmana, kod svih pacijenata je ponovljen bronhoprovokacioni test i izračunati su parametri bronhijalne hiperreaktivnosti. Radi procene efikasnosti terapije, na kraju ispitivanja pacijenti iz obe grupe popunili su upitnik u vezi sa svojim tegobama.

Spirometrija

Parametri plućne funkcije: forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi (FEV₁), forsirani vitalni kapacitet (FVC) i njihov odnos FEV₁/FVC x 100 ispitivani su spirometrom firme *Jaeger*. Prema preporukama Evropskog udruženja pulmologa, kao normalne vrednosti uzimane su predviđene vrednosti FEV₁ i FVC ≥80% i FEV₁/FVC >70% [8].

Vršni ekspirijumski protok (PEF)

Meren je dva puta dnevno pomoću Mini Wright pik flou metra, a njegova diurnalna varijabla izračunavana je po formuli: večernji–jutarnji PEF/srednja vrednost večernjeg i jutarnjeg PEF x 100.

Bronhodilatatorni test

Nakon urađene spirometrije, pacijenti su inhalirani β-2 agonistom (Ventolin 300 μg) i nakon 20 minuta ponovo je urađena spirometrija. Ukoliko su vrednosti FEV₁ popravljene za ≥12% od inicijalnih vrednosti, test je smatran pozitivnim [8].

Bronhoprovokacioni test

U cilju dokazivanja bronhijalne hiperreaktivnosti, nespecifičan bronhoprovokacioni test histaminom rađen je metodom inhalacione primene aerosola pomoću dozimetra. Ispitivanje je započeto dozom histamina od 15 μg, koja je potom povećavana sa merenjem FEV₁ 160 sekundi nakon svake naredne aplikovane doze do dobijanja FEV₁ za 20% ili više nižeg od inicijalnog. Doza histamina koja je dovela do smanjenja FEV₁ za 20% (PD₂₀) izračunavana je pomoću interpolacije krive doza–odgovor [9].

Alergo-test (prick test)

Kožni test najčešćim inhalacionim alergenima rađen je u cilju procene atopijskog statusa.

Procena efikasnosti terapije

Za procenu efikasnosti terapije na kraju ispitivanja korišćen je sledeći upitnik:

- 1) Odličan – odsustvo kašlja u potpunosti;
- 2) Dobar – tokom noći i dana kvalitet života je znatno popravljen;

3) Prilično dobar – težina i učestalost kašlja su malo smanjene;

4) Loš – nepromenjen kašalj.

Statistička obrada

Za analizu razlika srednjih vrednosti ispitivanih parametara korišćen je Studentov t-test zavisnih uzoraka.

Rezultati

Demografske karakteristike pacijenata prikazane su Tabeli 1. Pacijenti iz grupe A (24 žene i 16 muškaraca) tretirani su 8 nedelja inhalacionim kortikosteroidom (Sprey Becloforte) 250 μg 2 x 1 dnevno i tokom prve nedelje bronhodilatatorom (Sprey Ventolin) 100 μg 3 x 2 udaha. Pacijenti iz grupe B (9 žena i 6 muškaraca) uzimali su samo kod izraženijih tegoba bronhodilatator per os (tab. Salbutamol) 1 do 3 puta dnevno, bez primene IKS.

Tabela 1. Demografske karakteristike pacijenata
Table 1. Demographic characteristics of the patients

	Grupa A/Group A	Grupa B/Group B
N	40	15
Starost/Age	35,04±8,24	34,15±7,23
Žene/Muškarci Female/Male	24/16	9/6
Atopičari/Atopic	29 (72,5%)	10 (66,6%)
Pušači/Smokers	4 (7,5%)	2 (13,3%)
Nepušači/Non-smokers	24 (60%)	8 (53,3%)
Bivši pušači Former smokers	12 (32,5%)	5 (33,3%)

Parametri plućne funkcije na početku i na kraju ispitivanja u obe grupe nisu se statistički značajno promenili (tabele 2 i 3).

Tabela 2. Analiza parametara plućne funkcije grupe A pre i nakon terapije
Table 2. Lung function initial and at the end of study in Group A

Parametar Parameter	Pre terapije Initial	Nakon terapije After therapy
FEV ₁ (L)	3,62 ± 0,83	3,69 ± 0,75
FVC (L)	4,12 ± 1,01	4,19 ± 0,98
FEV ₁ /FVC%	88,4 ± 5,92	88,7 ± 5,75

Tabela 3. Analiza parametara plućne funkcije grupe B pre i nakon terapije
Table 3. Lung function initial and at the end of study in Group B

Parametar Parameter	Pre terapije Initial	Nakon terapije After therapy
FEV ₁ (L)	3,80 ± 0,86	3,76 ± 0,84
FVC (L)	4,23 ± 0,96	4,20 ± 0,89
FEV ₁ /FVC%	88,9 ± 4,79	88,7 ± 5,25

Ispitivanje BHR pokazalo je da u grupi A, nakon tretmana IKS, dolazi do statistički značajnog smanjenja bronhijalne preosetljivosti (PD₂₀ 0,98±0,86 :

1,58 ±1,06) ($p < 0,005$), dok u grupi B nema značajnih promena (PD_{20} 1,04 ±0,49 : 0,99 ±0,31) (Tabela 4).

Tabela 4. Analiza parametara bronhijalne hiperreaktivnosti
Table 4. PD_{20} initial and at the end of the study

PD_{20}	Grupa A <i>Group A</i>	Grupa B <i>Group B</i>
Inicijalno <i>Initial</i>	0,98 ±0,86	1,04 ± 0,49
Nakon terapije <i>After therapy</i>	1,58 ±1,06*	0,99 ± 0,31

* $p < 0,005$

Diurnalna varijabila PEF znatno se smanjuje u grupi A (16,90 ±0,92 : 14,81 ±1,25) ($p < 0,05$), a grupu B na kraju ispitivanja karakteriše znatno nepromenjena varijabila PEF (16,32 ±0,74 : 16,84 ±0,52) (Tabela 5).

Tabela 5. Analiza dnevne varijabile PEF
Table 5. Analysis of diurnal PEF variability

PEF varijabila <i>PEF variability</i>	Grup A <i>Group A</i>	Grupa B <i>Group B</i>
Inicijalno <i>Initial</i>	16,90 ±0,92	16,32 ± 0,74
Nakon terapije <i>End of study</i>	14,81 ± 1,25*	16,84 ± 0,52

* $p < 0,05$

Analizom procene efikasnosti terapije pacijenti grupe A odgovorili su na sledeći način: 36 (90%) sa odličan, 2 (10%) sa dobar i 2 (10%) sa prilično dobar. Od 15 pacijenata iz grupe B, 12 njih (80%) je odgovorilo sa loše i 3 (20%) sa prilično dobar.

Diskusija

Kašalj varijantu astme prvi put je opisano Glauser. Karakteriše je postojanje kašlja kao jedinog simptoma bolesti [1].

Blagovremeno prepoznavanje KVA od velikog je kliničkog značaja jer oko 30% pacijenata sa KVA sa vremenom razvije klasičnu astmu. Netretirana KVA može rezultirati ne samo lošom kontrolom simptoma već i ireverzibilnim patološkim promenama disajnih puteva zbog perzistentne inflamacije [6].

Ispitivanjem je obuhvaćeno 55 pacijenata sa kašljem kao jedinim simptomom bolesti koji traje najmanje 8 nedelja. Nakon sprovedenih dijagnostičkih procedura i isključivanja ostalih mogućih uzročnika kašlja, svim pacijentima je urađen nespecifičan bronhoprovokacioni test histaminom, čime je potvrđena pretpostavka da kod ovih bolesnika postoji bronhijalna hiperreaktivnost, što sugeriše dijagnozu KVA i nameće potrebu za primenom IKS. Pacijenti koji su odbili terapiju IKS činili su kontrolnu grupu. Grupe su na početku istraživanja bile slične prema brojnim parametrima, a razlikovale su se samo prema načinu sprovedenog lečenja, pa se razlike nastale

tokom ispitivanja mogu objasniti efektima različitih terapijskih pristupa.

Analizom parametara plućne funkcije inicijalno imamo očuvanu ventilaciju u obe grupe. Na kraju ispitivanja nema značajnih promena parametara plućne funkcije u obe grupe u odnosu na inicijalne vrednosti. Dobijeni rezultati su i očekivani, s obzirom na to da su svi ispitanici na početku imali visokonormalne parametre plućne funkcije i negativan bronhodilatatorni test, čime se isključuje mogućnost postojanja latentne opstrukcije disajnih puteva [8].

Diurnalna varijabila PEF > 20% karakteristika je klasične astme i ukazuje na postojanje varijabilne opstrukcije disajnih puteva, dok kod KVA nema varijabilne opstrukcije. Na početku ispitivanja, obe grupe su imale dnevnu varijabilu PEF u granicama normalnih vrednosti. Nakon osam nedelja, u grupi tretiranoj IKP nalazimo malo ali statistički značajno smanjenje ove varijabile, dok u kontrolnoj grupi nema značajnih promena. Tokuyama u svojoj studiji nalazi znatno veću varijabilu PEF kod KVA nego kod zdravih osoba [10, 11]. Nekoliko studija pokazalo je da postoji direktna korelacija bronhijalne hiperreaktivnosti na histamin ili metaholin sa varijabilom PEF kod klasičnih astmatičara [12]. Međutim, Kang i saradnici u svojoj studiji ne nalaze značajnu vezu varijabile PEF i PD_{20} , što sugeriše da PEF nije dobar marker za procenu stepen BHR kod KVA [13].

Kod pacijenata obeju grupa na početku ispitivanja nalazimo pozitivan bronhoprovokacioni test, to jest bronhijalnu hiperreaktivnost veću nego kod zdravih osoba, čime diferencijalno dijagnostički isključujemo atopijski kašalj kao mogući uzročnik kašlja s obzirom na to da 39 od 55 ispitivanih pacijenata pripada atopičarima. Osnovna razlika između atopijskog kašlja i KVA upravo je u odsustvu BHR kod atopijskog kašlja [14]. Ponovljeni bronhoprovokacioni test pokazuje znatno smanjenje BHR u grupi tretiranoj IKS, mada ovi pacijenti i dalje ostaju u domenu pojačane BHR. Brojne dugogodišnje studije pokazuju da se BHR i pored terapije retko vraća u opseg normalne reaktivnosti. Povoljan efekat IKS na smirivanje kašlja objašnjava se time što i kod pacijenta sa KVA postoji povećan broj eozinofila u indukovanom sputumu, odnosno ukazuje se na postojanje eozinofilne inflamacije i njihovu ulogu u patogenezi KVA [4]. Kako je eozinofil kortikosenzitivna ćelija, IKS suprimiraju njihovu aktivaciju. Međutim, na koji način inflamacija koreliše sa kašljem kod KVA, još uvek nije jasno [15]. O'Konnel pretpostavlja da pacijenti sa KVA mogu imati inflamaciju jedino u velikim disajnim putevima, gde postoji velik broj receptora za kašalj [12]. Woolcock takođe smatra da su receptori za kašalj stimulirani inflamatornim procesom u centralnim disajnim putevima [6]. Selroos u svojoj studiji pokazuje da se ranim uvođenjem IKS kod KVA smanjuje BHR i mogućnost nastanka klasične astme [16].

Grupa netretirana IKS na kraju ispitivanja ima lako ali statistički neznačajno povećanje BHR. Lapis i sa-

radnici su tri godine prospektivno pratili pacijente sa asimptomatskom BHR i dokazali njeno znatno pogoršanje tokom vremena [17]. Iako je kašalj nepromenjen, nepovećanje bronhijalne reaktivnosti u našem ispitivanju može se objasniti kratkim periodom između dva bronhoprovokaciona testa. Fujimura u svom radu takođe pokazuje da kod pacijenata tretiranih samo bronhodilatatorima nema popravljivanja BHR, već da se može očekivati njeno dalje pogoršanje nakon dužeg perioda, što je prekursor nastanka klasične astme [7]. Niimi i saradnici ukazuju na značaj remodelovanja disajnih puteva kod pacijenata sa KVA, ali u manjoj meri no kod klasične astme [4].

Nakon 8 nedelja tretmana IKS, 36 (90%) pacijenata iz grupe A ocenilo je svoje stanje nakon terapije kao odlično, to jest došlo je do potpunog smirivanja kašlja, 2 (10%) pacijenta su odgovorila da je dobro, odnosno kvalitet njihovog života tokom dana i noći znatno je popravljeno i kod 2 (10%) pacijenta su težina i učestalost kašlja malo smanjeni. Smirivanje kašlja kod najvećeg broja ispitanika tretiranih inhalacionim kortikosteroidima u skladu je sa brojnim studijama

koje ukazuju na značaj njihove primene i dozvoljava nam da retrogradno postavimo dijagnozu KVA i potvrdimo postavljenu radnu dijagnozu [15, 16].

U grupi B, 12 (80%) pacijenata je definisalo svoje stanje kao loše, odnosno kašalj je ostao nepromenjen, a kod 3 (20%) pacijenta, težina i učestalost kašlja su malo smanjeni. Dobijeni rezultati slični su podacima iz literature koji pokazuju da bronhodilatatori primenjeni izolovano kratkotrajno smiruju kašalj, ali da se bez primene inhalacionih kortikosteroida kašalj ne smiruje potpuno jer bronhodilatatori ne utiču na smanjenje BHR [7, 16].

Zaključak

Inhalacioni kortikosteroidi lekovi su izbora za lečenje kašalj varijante astme jer smiruju kašalj i znatno smanjuju bronhijalne hiperreaktivnosti, čime smanjuju rizik za nastanak klasične astme.

Literatura

- Okada C, Horiba M, Matsumoto H, Torigoe R, Mizuuchi H, Muraio M, et al. A study of clinical features of cough variant asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;125(Suppl I):51-4.
- Morice AH. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004;24:481-92.
- Dispinigaitis PV. Chronic cough due to asthma. ACCP: evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:75-9.
- Niimi A, Amitani R, Suzuki K, Tanaka E, Murayama T, Kuze F. Eosinophilic inflammation in cough variant asthma. *Eur Respir J* 1998;11:1064-9.
- Lee SY, Cho JY, Shim JJ, Kim HK, Kang KH, In KH. Airway inflammation as an assessment of chronic nonproductive cough. *Chest* 2001;120:1114-20.
- Woolcock AJ. How does inflammation cause symptoms? *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:21-2.
- Fujimura M, Hara J, Myou S. Change in bronchial responsiveness and cough reflex sensitivity in patients with cough variant asthma: effect of inhaled corticosteroids. *Cough* 2005; 1:1-10.
- Miller MR, et al. Standardization of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
- Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, Ueda T, Yamaguchi M, Matsuoka H, et al. Features of cough variant asthma and classic asthma during methacholine-induced bronchoconstriction: cross-sectional study. *Cough* 2009;5:3.
- Tokuyama K, Shigeta M, Maeda S, Takei K, Hoshino M, Morikawa A. Diurnal variation of peak expiratory flow in children with cough variant asthma. *J Asthma* 1998;35:225-9.
- Stonotović D, Bokan-Erdeljan N, Gajić M, Vujinović-Živković Z. Značaj nelinearnosti Rajtove skale za procenu težine astme kod dece. *Med Pregl* 2008;61(7-8):354-8.
- O'Connell EJ, Rojas AR, Sachs MI. Cough-type asthma: a review. *Ann Allergy* 1991;66:278-85.
- Kang H, Koh YK, Yoo Y, Yu J, Kim DK, Kim CK. Maximal airway response to methacholine in cough variant asthma. Comparison with classic asthma and its relationship to peak expiratory flow variability. *Chest* 2005;128:3881-7.
- Fujimura M, Ogawa H, Nishizawa Y, Nishi K. Comparison of atopic cough with coughvariant asthma: is atopic cough a precursor of asthma? *Thorax* 2003;58:14-8.
- Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:640-7.
- Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB, Riska H. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995;108:1228-34.
- Laprise C, Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a three year follow up. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:403-9.

Summary

Introduction

Classic asthma is characterized by cough, wheezing and dyspnea. Cough, however, may be the sole presenting symptom of asthma and this type of asthma is known as cough-variant asthma. The therapeutic approach to cough variant asthma is similar to that of the typical form of asthma. A diagnosis of cough-variant asthma is made when a chronic cough is associated with airway hyperresponsiveness and a favorable response to asthma therapy in the absence of other discernible cause. The aims of

this study were to analyse the influence of inhaled corticosteroids on cough and bronchial hyperresponsiveness.

Material and methods

The study included 55 patients with cough as the sole presenting symptom. 40 patients (Group A) were treated with inhaled corticosteroids and beta2 agonists for eight weeks while 15 patients (Group B) were treated only with oral beta2 agonists. The non-specific bronchoprovocative test with histamine was performed on all the patients before the treatment and after the examina-

tion and there was established the provocative dose of histamine causing the 20% fall in FEV1 (PD20).

Results

At the end of the study in Group A we found a statistically significant decrease of PD20 0.98 ± 0.86 vs 1.58 ± 1.06 ($p < 0.005$), while in Group B there were no significant changes. In 90% of the patients treated with inhaled corticosteroids the cough was

completely relieved while in 80% of the patients treated with only beta2 agonists the cough has remained unchanged.

Conclusion

Inhaled corticosteroids are choice drugs for the treatment of cough-variant asthma because they relieve cough and decrease bronchial hyperresponsiveness, thus ultimately reducing the risk of classic asthma.

Key words: Adrenal Cortex Hormones; Administration, Inhalation; Asthma; Cough; Bronchial Hyperreactivity

Rad je primljen 2. III 2007.

Prihvaćen za štampu 28. III 2007.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:3-4:170-174.

Klinički centar, Klinika za infektivne bolesti, Podgorica¹
Institut za javno zdravlje, Podgorica²
Klinički centar Srbije, Beograd
Institut za infektivne i tropske bolesti³

Originalni naučni rad
Original study
UDK 616.36-002-036.1(497.16)
DOI: 10.2298/MPNS1004175T

UPOREDNE KLINIČKE I LABORATORIJSKE KARAKTERISTIKE VIRUSNIH HEPATITISA A I E U CRNOJ GORI

COMPARISON OF CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF VIRAL HEPATITIS A AND E IN MONTENEGRO

Dragica TERZIĆ¹, Gordana MIJOVIĆ¹, Brankica DUPANOVIĆ², Nenad DRAŠKOVIĆ² i
Neda ŠVIRTLIH³

Sažetak – Cilj ove studije bio je da se uporedno analiziraju klinički i laboratorijski parametri bolesnika obolelih od akutnih hepatitisa A i E radi uočavanja karakteristika ova dva oblika hepatitisa. Ispitane su dve grupe o po 27 bolesnika sa kliničkom, laboratorijskom i virusološkom dijagnozom virusnog hepatitisa A i virusnog hepatitisa E. Antitela klase IgM za virusne hepatitise A i E detektovana su pomoću enzimoimunoeseja. Asimptomatska infekcija (29,6%) i anikterična forma hepatitisa (59,3%) bile su češće u grupi obolelih sa akutnim hepatitisom E. Splenomegalija je bila češća u hepatitisu A. Aktivnost serumskih aminotransferaza bila je znatno manja kod obolelih od hepatitisa E. Znatno povišena vrednost gama glutamiltranspeptidaze nađena je kod svih obolelih od hepatitisa E. Virusni hepatitisi A i E pokazali su neke razlike u kliničkoj slici i laboratorijskim parametrima. Klinički oporavak obolelih nakon 6–8 nedelja od pojave prvih simptoma potpun je u obe grupe bolesnika.

Cljučne reči: Hepatitis A; Hepatitis E; Imunoglobulini; Žutica; Splenomegalija; AST; ALT;GGT

Uvod

Hepatitis E je akutno zapaljenje jetre uzrokovano virusom hepatitisa E. Virus hepatitisa E (HEV) pripada grupi RNK virusa i po svojim karakteristikama sličan je Calicivirusu, to jest Norwalk agensu. Najnoviji stavovi komiteta za klasifikaciju virusa (*International Committee on the Taxonomy of Viruses*) ukazuju na to da je sadašnje mesto HEV u odvojenoj porodici [1]. Po epidemiološkim i kliničkim karakteristikama, hepatitis E je sličan virusnom hepatitisu A. Virus se prenosi fekalno-oralnim putem i glavni je uzročnik virusnog hepatitisa u zemljama u razvoju, gde izaziva sporadične infekcije ili epidemije sa velikim brojem obolelih. U ovim zemljama, oko 40% akutnih virusnih hepatitisa uzrokovano je virusom hepatitisa E. Hepatitis E obično protekne kao blaga infekcija, ali velik broj obolelih, česte epidemije i visoka stopa mortaliteta među trudnicama predstavljaju značajan medicinski i ekonomski problem u zemljama gde se javlja. HEV se prenosi sa trudnice na plod najčešće u trećem trimestru trudnoće, sa značajnim mortalitetom i morbiditetom [2, 3]. Moguće su i intrahospitalne infekcije, ali one nemaju veći epidemiološki značaj. Prokuzenost HEV kreće se 1–2% u razvijenim zemljama, dok je u endemičnim područjima 6–17%. Prevalencija antitela (anti-HEV IgG) najviša je u starosnoj grupi 15–40 godina i iznosi 15–40% [4, 5]. Većina autora smatra da se tokom sazrevanja hepatocita formiraju mogući receptori za HEV, koji su najbrojniji u navedenom starosnom dobu. Prevalencija obolevanja dece je niska. Klinički tok hepatitisa E može biti različit: supklinički, kao tipična ikterična forma i fulminantan. Supkliničke i anikte-

rične forme su češće (oko 8%) od tipične ikterične forme, pogotovo kod novorođenčadi i dece.

Za našu populaciju infekcija virusom hepatitisa E ima značaj pre svega zbog sličnosti kliničke slike i laboratorijskih parametara sa hepatitisom A, migracije stanovništva poslednjih decenija, kao i visokog mortaliteta zaraženih trudnica.

Cilj rada je bio da se uporedno analiziraju klinički i laboratorijski parametri bolesnika obolelih od akutnih hepatitisa A i E radi uočavanja karakteristika ovih dvaju oblika virusnog hepatitisa.

Materijal i metode

U periodu od 1. januara 2001. do 31. januara 2008. godine u Klinici za infektivne bolesti Kliničkog centra Crne Gore u Podgorici ispitano je 420 osoba sa sumnjom na akutnu bolest jetre. Istraživački uzorak je formiran od dve grupe bolesnika sa po 27 ispitanika oba pola, različitog starosnog doba, sa kliničkom, laboratorijskom i virusološkom potvrdom za virusni hepatitis A ili virusni hepatitis E. Svi bolesnici su prethodno bili zdravi, nije bilo gravidnih bolesnica. Istorija bolesti, put infekcije, ultrazvučni pregled gornjeg abdomena i standardni biohemijski testovi za ispitivanje jetrenih funkcija bili su urađeni svim ispitanicima. Serološka dijagnostika virusa urađena je u virusološkoj laboratoriji Instituta za javno zdravlje u Podgorici i virusološkoj laboratoriji Instituta za infektivne i tropske bolesti u Beogradu. Za detekciju specifičnih antitela za hepatitis C virus (HCV), hepatitis A virus (HAV), citomegalovirus i Epstein-Barr virus (anti-HCV, IgM anti-HAV, IgM i IgG anti-EBV za kapsidni antigen) i površinski hepatitis B virus anti-

Skraćenice

AST	– aspartat aminotransferaza
ALT	– alanin aminotransferaza
HB _s AG	– površinski antigen hepatitisa B virusa
EBV	– Epstein-Barr virus
ELISA	– imunološki test zasnovan na obeleženom antigenu ili antitelu enzimom i supstratom
GGT	– gama glutamiltranspeptidaza
HAV	– hepatitis A virus
HBV	– hepatitis B virus
HCV	– hepatitis C virus
HEV	– hepatitis E virus
HVA	– hepatitis virosa A
HVE	– hepatitis virosa E

gen (HBsAg) korišćeni su komercijalni kitovi (Ortho EIA; BioRad, ELISA). Antitela klase IgM na virus hepatitisa E detektovana su pomoću enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). U ovom testu mikrotitrantske ploče su prekrivene sa HEV specifičnim antigenima koje su kodirali konzervativni i imunodominantni geni koji potiču od meksičkih i burmanskih sojeva virusa.

Za parametrijske podatke korišćeni su Studentov t-test i Mann-Whitney test. Neparametrijski podaci su računati pomoću χ^2 testa i Fisher-exact testa. Nakon obrade u statističkom paketu SPSS za Windows (verzija 10), rezultati su prikazani tabelarno. Vrednost $p < 0,05$ smatrana je signifikantnom.

Rezultati

Na osnovu dobijenih podataka, analizirali smo kliničke karakteristike i laboratorijske parametre obeju grupa bolesnika sa hepatitisom A i E.

Analiza pola bolesnika pokazala je da su muškarci (34 od 54) bili zastupljeniji od žena u oba istraživačka uzorka (Tabela 1). Dominantnost muškog pola bila je veća u grupi ispitanika sa akutnim hepatitisom E nego kod muškaraca obolelih od hepatitisa A (70% : 55,5%) ($p < 0,05$).

U odnosu na kliničke podatke bolesnika, broj ispitanika bez tegoba bio je znatno veći u grupi obolelih od akutnog hepatitisa E (8 od 27) nego u grupi obolelih od akutnog hepatitisa A (1 od 27) ($p < 0,05$) (Tabela 2). Tegobe bolesnika: mučnina, loš apetit, glavobolja i bol u trbuhu simptomi su koji su češće registrovani u grupi obolelih od akutnog hepatitisa A ($p < 0,05$). Povraćanje je bilo češće kod obolelih od hepatitisa E (73,4%). Artralgije i gušobolja bile su učestalije kod ispitanika sa akutnim hepatitisom E nego sa hepatitisom A, ali bez statistički značajne razlike između istraživačkih uzoraka ($p > 0,05$).

Tabela 2. Poređenje kliničkih simptoma kod bolesnika sa hepatitisom A i E**Table 2.** Comparison of clinical symptoms in patients with hepatitis A and E

Grupa Group	Bez simptoma Without symptoms	Gubitak apetita Loss of appetite	Mučnina Nausea	T >37,5°C Fever >37,5°C	Povraćanje Vomiting	Bol u stomaku Abdominal pain	Gušobolja Sore throat	Bol u zglobovima Joint pain	Glavobolja Headache
HVA/VHA	29,6%	67%	59,2%	44,5%	70,3%	22,2%	14,8%	33,0%	25,9%
HVE/VHE	3,7%	96%	81,4%	66,6%	81,4%	66,6%	–	11%	51%

Tabela 1. Usporedni podaci pola kod bolesnika sa hepatitisom A i E**Table 1.** Comparison data of gender of the patients with hepatitis A and E

Etiologija Etiology	Muškarci Males	%	Žene Females	%	Ukupno Total	%
HAV	15	55,5	12	44,5	27	100
HEV	19	70	8	30	27	100
Ukupno/Total	34		20		54	100

Objektivan nalaz bolesnika obolelih od hepatitisa A i E pokazao je da je, za razliku od hepatomegalije, splenomegalija bila učestalija kod obolelih od hepatitisa A (9/27 vs. 18/27) ($p < 0,05$) (Tabela 3). Visokoznačajna razlika nađena je između obolelih od ikteričnih oblika akutnog hepatitisa A (19/27) i hepatitisa E (11/27) u odnosu na učestalost ikterusa usled njegovog češćeg ispoljavanja kod bolesnika obolelih od hepatitisa A ($p < 0,001$). Pojave osipa i uvećanje limfnih čvorova vrata zabeleženi su samo kod bolesnika sa hepatitisom E.

Rezultati laboratorijskih parametara za ispitivanja jetrenih funkcija prikazani su u Tabeli 4. Na osnovu analize ovih parametara, u oba istraživačka uzorka nađena je značajna statistička razlika u aktivnosti AST i ALT, to jest oboleli od akutnog hepatitisa A imali su veću aktivnost oba ova enzima nego oboleli od akutnog hepatitisa E na početku lečenja ($p < 0,001$). Poređenjem vrednosti GGT, u obe grupe bolesnika utvrđena je statistički značajna razlika. Naime, ispitanici oboleli od akutnog hepatitisa E imali su veće vrednosti ovog parametra nego bolesnici sa hepatitisom A ($p < 0,001$). Upoređivanje vrednosti ukupnog bilirubina nije pokazalo značajnu statističku razliku između obe grupe bolesnika ($p > 0,05$).

Vrednosti albumina i protrombinskog kompleksa bile su u granicama normalnih vrednosti kod svih obolelih. Svi ispitanici iz obe grupe virusnih hepatitisa potpuno su se oporavili nakon 6–8 nedelja od pojave prvih simptoma. Nijedan ispitanik nije imao znake insuficijencije jetre i niko od njih nije razvio hroničnu bolest jetre.

Diskusija

Na postojanje virusnog hepatitisa koji se prenosi fekalno-oralnim putem i koji se etiološki razlikuje od hepatitisa A posumnjalo se posle temeljnih istraživanja važnijih hidričnih epidemija koje su se desile u jugoistočnoj Aziji u periodu 1950–1960. Agens hepatitisa E prvi put je identifikovan 1983. godine, u

Tabela 3. Učestalost kliničkih znaka kod bolesnika sa hepatitisom A i E**Table 3.** Frequency of clinical signs in patients with hepatitis A and E

Klinički simptomi bolesti (%) <i>Clinical signs of disease (%)</i>	HVA <i>VHA</i>	HVE <i>VHE</i>
Splenomegalija/ <i>Splenomegaly</i>	66,6	33,3
Hepatomegalija/ <i>Hepatomegaly</i>	92,5	85,1
Ikterus/ <i>Jaundice</i>	73	40,7
Ospa/ <i>Rash</i>	–	11,1
Uvećanje LGLL vrata <i>Enlargment of cervical lymph nodes</i>	–	14,8

Tabela 4. Uporedni laboratorijski parametri bolesnika sa hepatitisom A i E**Table 4.** Comparison of laboratory parameters in patients with hepatitis A and E

Parametar <i>Parameter</i>	Etiologija <i>Etiology</i>	Normalna vrednost <i>Normal value</i>	– X <i>Mean</i>	±SD	SE
AST <i>AST</i>	HEV	≤30IU/L	497	497	69
	HAV		724	562	76
ALT <i>ALT</i>	HEV	≤42IU/L	815	742	102
	HAV		1541	1085	147
GGT <i>GGT</i>	HEV	≤40IU/L	122	70	9
	HAV		82	45	5
Bilirubin <i>Bilirubin</i>	HEV	≤17μmol/L	111	71	9
	HAV		151	101	13

studiji na volonterima koji su imali serološki dokaz o preležanom virusnom hepatitisu E [6]. Ekspozicija svinjama ili divljim životinjama može biti povezana sa razvojem antitela HEV kod ljudi. Nažalost, detekcija anti-HEV antitela preko serološkog testiranja ne daje informacije o poreklu infekta, zato serologija limitira punu upotrebu za otkrivanje faktora rizika za transmisiju bolesti. Put infekcije virusnog hepatitisa E sličan je virusnom hepatitisu A, ali zadnjih godina velik broj studija navodi mogućnost prenosa virusa i putem krvi [7–9]. Kliničke karakteristike virusnih hepatitisa A i E jesu slične i zasad nije dokumentovano da dovode do hroničnog oštećenja jetre kod imunokompetentnih osoba. Hepatitis A virusna infekcija u trudnoći ne razlikuje se bitno od stanja van trudnoće, za razliku od hepatitisa E, gde je smrtnost visoka [10–12]. Veći senzibilitet trudnica osnažice endotoksin-medijatorski efekat i dovesti do smrti trudnice ili ploda [13, 14].

Naša ispitivana grupa bolesnika bila je sastavljena od 27 bolesnika obolelih od akutnog hepatitisa A i 27 bolesnika obolelih od akutnog hepatitisa E. U oba istraživačka uzorka, enzimimunoesejem serološki je

potvrđena infekcija jednim od ova dva virusa hepatitisa. U poređenju polne strukture ispitanika, muški pol je dominantniji kod obolelih sa hepatitisom E virusnom infekcijom i to kod 19 bolesnika (70%). Većina objavljenih studija o infekciji virusom hepatitisa E navodi dominantnost muškog pola, čime su naši nalazi u skladu sa nalazom drugih autora [15, 16]. U našem istraživanju, asimptomatska infekcija virusom hepatitisa E (29,6%) češća je nego kod obolelih od akutnog hepatitisa A (3,7%). S obzirom na odsustvo simptoma, ovi ispitanici sa infekcijom virusom hepatitisa E otkriveni su pomoću epidemiološkog ispitivanja unutar porodica. Asimptomatska infekcija nije isključivala promenu u laboratorijskim parametrima. Česte asimptomatske infekcije virusom hepatitisa E navode i drugi autori [5, 6, 17].

Simptomatologija gastrointestinalnog trakta češća je kod bolesnika sa hepatitisom A nego sa hepatitisom E. Najčešći simptomi kod bolesnika sa hepatitisom A jesu gubitak apetita (96%), mučnina (81,5%), bol u stomaku (66,7%) i umereno povišena temperatura koja se javlja kod 66,7% obolelih. Kod infekcije virusnim hepatitisom E najčešći simptomi su takođe od digestivnog trakta: povraćanje (73,4%), gubitak apetita (67%) i mučnina (59,2%). Gušobolja je zabeležena samo kod obolelih od virusnog hepatitisa E (14,8%). Kod naših bolesnika, bolovi u zglobovima su češći kod obolelih od hepatitisa E (33%) nego kod obolelih od akutnog hepatitisa A (11%), iako bez značajne statističke razlike. U studijama o hepatitisu E navode se 5–10 puta češće anikterične od ikteričnih formi ovog hepatitisa [5, 17]. Naši rezultati se slažu sa nalazima ovih autora, s obzirom na to da se pojava ikterusa kod hepatitisa E javlja kod 40,7% bolesnika, dok je u hepatitisu A znatno češća (70,4%).

Istraživanje je pokazalo da su aktivnosti AST i ALT na početku lečenja kod obolelih od hepatitisa A bile približno dvostruko veće nego kod obolelih od hepatitisa E. Za ovaj nalaz nemamo potpuno objašnjenje osim što je u skladu sa većom učestalošću asimptomatskih oblika hepatitisa E, kao što je već rečeno. Takođe, posebno značajnim nalazom u našem istraživanju smatramo povišene vrednosti GGT za više od tri puta u odnosu na normalnu vrednost kod bolesnika sa hepatitisom E, dok je kod obolelih od akutnog hepatitisa A porast vrednosti ovog enzima neznan. Porast GGT kod hepatitisa E zabeležen je i u drugim studijama, ali patohistološki mehanizam porasta ovog enzima koji je izraženiji nego u drugim hepatitisima nije sasvim jasan. U radovima o virusnom hepatitisu E, porast GGT pojedini autori povezuju sa mogućim oštećenjem pankreasa i bilijarnih kanalića ovim virusom [17, 18]. Vrednosti albumina i protrombinskog kompleksa bili su u normalnim granicama kod svih obolelih. Svi ispitanici iz obe grupe virusnih hepatitisa potpuno su se oporavili nakon 6–8 nedelja od pojave prvih simptoma. Nijedan ispitanik nije imao znake insuficijencije jetre i niko od njih nije razvio hroničnu bolest jetre.

Zaključak

Infekcija virusom hepatitisa A, i pored niza sličnosti sa virusom hepatitisa E, pokazuje i neke različitosti u kliničkoj slici i laboratorijskim parametrima. Asimptomatske forme, oskudnija gastrointestinalna simptomatologija, izuzev povraćanja, dodatna simp-

tomatologija (artralgije, uvećanje limfnih čvorova vrata, pojava osipa) više karakterišu kliničku sliku infekcije virusom hepatitisa E. Izrazit porast vrednosti GGT kod svih ispitanika, kao i manja aktivnost serumskih aminotranferaza kod obolelih od akutnog hepatitisa E nego kod obolelih od hepatitisa A predstavljaju laboratorijsku razliku ovih dvaju hepatitisa.

Literatura

- Emerson SU, Zhang M, Meng XJ, Nquyen H, St Claire M, Govindarajan S, et al. Recombinant hepatitis E virus genomes infectious for primates: Importance of capping and discovery of a cis-reactive element. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:15270-5.
- Li D, Hauang R, Tian X, Zin S, Wei J, Huang X, et al. Morphology and morphogenesis of hepatitis E virus (87A strain). *Chin Med J* 1995;108:126-31.
- Yang H, Li Z, Qi W. Clinical analysis of 39 cases of hepatitis E in pregnancy. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1997;32:78-80.
- Čanović P, Gajović O, Todorović Z, Mijailović Ž. Epstein-Barr virusni hepatitis sa pojavom ikterusa – prikaz slučaja *Med pregl* 2006;59:179-82.
- Delić D, Nešić Z, Žerjav S, Pešić I, Popović N, Simonović J. Hepatitis E virus infection in Serbia: Epidemiology and clinical features. *Arch.Gastroenterohepatol* 2003;22:53-6.
- Balayan MS, Andiapidze AG, Sannovska SS, Ketiladze ES, Barginsky DM, Savinov DM, Poleschuk VF. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via fecal-oral route. *Intervirology* 1983;20:23-31.
- Colson P, Coze C, Galian P, Henry M, De Micco P, Tamalet C. Transfusion-associated hepatitis E, France. *Emerg Infect Dis* 2007;13:648-9.
- Taremi M, Khoshbaten M, Gachkar L, EhsaniArdakani M, Zali M. Hepatitis E virus infection in hemodialysis patients: a seroepidemiological survey in Iran. *BMC Infect Dis* 2005;5:36.
- Wang CH, Flehming B, Moeckly R. Transmission of hepatitis E virus by transfusion? *Lancet* 1993;341:825-6.
- Kumar A, Beniwal M, Kar P, Sharma JB, Murthy NS. Hepatitis E in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004;85:240-4.
- Singh S, Mohanty A, Joshi YK, Deka D, Mohanty S, Panda SK. Mother to child transmission of hepatitis E virus. *Indian J Pediatr* 2003;70:37-9.
- A Sheikh, M Sugitani, N Kinukawa, M Moriyama. Hepatitis E virus infection in fulminant hepatitis patients and an apparently healthy population in Bangladesh. *Am J Trop Med Hyg* 2002;66:721-4.
- Jameel S. Molecular biology and pathogenesis of hepatitis E virus. *Exp Rev Mol Med* 2000;6:1-16.
- Bista BK, Rana A. Acute hepatitis E in pregnancy-study of 16 cases. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2006;45:182-5.
- Kane MA, Bradley DW, Strestha SM, Maynard JE, Cook EH, Mishra RP, Joshi DD. Epidemic non-A, non-B hepatitis in Nepal: recovery of possible aetiological agent and transmission studies in marmosets. *J Am Med Assoc* 1984;252:3140-5.
- Purdy M, Krawczynski K. Hepatitis E. *Gastroenterol Clin North Am* 1994;3:537-46.
- Aggarwal R, Ranjan P, Shukla P, Agarwal P, Chaudhary RC, Naik S, et al. Evidence of subclinical hepatitis E among healthy blood donors in India. *Indian J Gastroenterol* 2004;23:18-9.

Summary

Introduction

Hepatitis E has many similarities in with hepatitis A concerning clinical picture, route of transmission and nonexistence of chronicity. Comparison of clinical and laboratory parameters of patients with hepatitis A and E to estimate characteristics of these diseases.

Material and methods

Total of 54 patients divided into two groups was investigated: 27 had hepatitis A, others had hepatitis E. Detailed history past, clinical examination, liver function tests and ultrasonography of the upper abdomen, were done in all patients. Aetiology of viral hepatitis was investigated serologically by enzyme immunoassay (ELISA) using commercial kits for following viruses: Hepatitis A-E viruses, cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus.

Results

Asymptomatic infections (29.6%) and clinical forms without jaundice (59.3%) were more frequent in patients with hepatitis E. Splenomegaly was found more frequent in patients with hepa-

titis A than in hepatitis E (66.7% vs. 33.3%). Patients with hepatitis E had significantly lower activity of aminotransferases than patients with hepatitis A. A significant increase of gamma-glutamyltranspeptidase was found in patients with hepatitis E (mean value: 120 IU/L).

Discussion

Our results are in concordance with other reports that hepatitis E virus infection is more common asymptomatic disease than hepatitis A. In addition, hepatocyte necrosis in hepatitis E is less extensive than in hepatitis A measured by the activity of aminotransferases. Contrary to that the value of gamma-glutamyltranspeptidase is more increased in hepatitis E than in hepatitis A without exact explanation *uso far*.

Conclusion

Viral hepatitis E and A have differences in some clinical features and laboratory parameters although both diseases principally have resolved without consequences after 6-8 weeks.

Key words: Hepatitis A; Hepatitis E; Immunoglobulins; Jaundice; Splenomegaly; Aspartate Aminotransferases; Alanine Transaminase; gamma-Glutamyltransferase

Rad je primljen 11. II 2008.

Prihvaćen za štampu 14. IV 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:3-4:175-178.

Institut za mentalno zdravlje, Beograd¹
 Klinika za plućne bolesti i tuberkulozu²
 Klinika za zaštitu mentalnog zdravlja³
 Klinika za neurologiju⁴
 Klinički centar Niš; Niš

Originalni naučni rad
Original study
 UDK 616.24-008.64-036.1
 DOI: 10.2298/MPNS1004179M

PERCEPCIJA BOLESTI U HRONIČNOJ OPSTRUKTIVNOJ BOLESTI PLUĆA

ILLNESS PERCEPTION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Marija MITKOVIĆ¹, Lidija RISTIĆ², Olivera ŽIKIĆ³, Vuk MILOŠEVIĆ⁴ i Grozdanko GRBEŠA³

Sažetak – Cilj istraživanja bio je da se proceni percepcija bolesti kod obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća, i utvrdi njena povezanost sa sociodemografskim karakteristikama i onima koje su u vezi sa bolešću i lečenjem. Četrdeset četiri konsekutivna pacijenta obolela od hronične opstruktivne bolesti pluća, popunila su opšti upitnik (za identifikaciju socijalnodemografskih podataka i onih u vezi sa bolešću i lečenjem) i revidiranu verziju Upitnika o percepciji bolesti (za procenu komponenata percepcije bolesti); podaci su statistički obrađeni korišćenjem t-testa, Mann-Whitneyevog u-testa, jednosmerne analize varijanse i korelacione analize. Zaključeno je da oboleli od hronične opstruktivne bolesti pluća percipiraju svoju bolest na dominantno negativan način. Marker negativne percepcije bolesti bili su ženski pol, starije životno doba, prosečan ekonomski status, zaposlenost i veći broj bolničkih lečenja. Dobri porodični odnosi povezani su i sa pozitivnom (jako verovanje u ličnu kontrolu bolesti) i sa negativnom percepcijom bolesti (verovanje u ozbiljnije posledice bolesti). Verovanje da su spoljašnji uzročnici dominantno odgovorni za nastanak bolesti marker je pozitivne reprezentacije bolesti i tipično je za osobe nižeg obrazovanja.

Ključne reči: Percepcija; Hronična opstruktivna bolest pluća; Socioekonomski faktori; Karakteristike bolesti; Upitnici

Uvod

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) značajan je uzročnik morbiditeta i mortaliteta širom sveta [1], a očekuje se da do 2030. godine bude treći globalni uzročnik smrtnosti [2]. Plućne bolesti znatno utiču na kvalitet života [3], koji je povezan sa načinom na koji pacijenti percipiraju svoju bolest [4]. Uverenja o bolesti mogu se odraziti i na proces dijagnostikovanja HOBP [5], kao i na ishod i fizičko funkcionisanje kod različitih hroničnih stanja [6–10]. Prema Leventhalovom modelu samoregulacije bolesti [11], oboleli organizuju svoje ideje o bolesti oko 8 tema nazvanih komponentama percepcije bolesti [12]: identitet (broj simptoma koje pacijent povezuje sa bolešću); hronicitet (percipirana dužina trajanja bolesti); posledice (očekivani ishod i uticaj bolesti); terapijska kontrola (stepen do kog pacijent veruje da se bolest može kontrolisati lečenjem); lična kontrola (verovanje u mogućnost kontrole bolesti sopstvenim uticajem); koherentnost bolesti (razumevanje sopstvenog bolesnog stanja); cikličnost (percipiranje prirode svoje bolesti kao ciklične) i emocionalna reprezentacija (emocionalni odnos prema sopstvenom oboljenju). Osoba pozitivno percipira svoju bolest ako tačno identifikuje znake, simptome i uzrok bolesti, misli da je problem izlečiv ili da se može kontrolisati i da je tok bolesti intermitentan a ozbiljnost posledica koje izaziva niska [8]. Marker negativne percepcije bolesti jesu snažan identitet bolesti, percepcija velike ozbiljnosti posledica, niske mogućnosti kontrole bolesti i predstava o hroničnom toku [13], kao i jaka emocionalna reprezentacija [14] i slabo razumevanje bolesti [15].

Ima malo podataka o percepciji bolesti kod obolelih od HOBP i oni se pretežno odnose na njenu

adaptivnu ulogu [16] i uticaj na kvalitet života [4], a manje na faktore koji joj prethode i determinišu je. Znanja koja su navedena bila bi od teorijskog i od praktičnog značaja u smislu intervenisanja u kognitivnoj modifikaciji nesvršishodnih i po tok bolesti potencijalno nepovoljnih psiholoških obrazaca.

Cilj našeg istraživanja bio je da utvrdimo komponente percepcije bolesti kod pacijenata obolelih od HOBP i njihovu povezanost sa sociodemografskim karakteristikama i onima koje su u vezi sa bolešću i lečenjem.

Materijal i metode

Uzorak su činila 44 konsekutivna pacijenta u stadijumu nestabilne egzacerbirane HOBP, hospitalizovana u Klinici za plućne bolesti i TBC (Klinički centar Niš). Grupu ispitanika činilo je 55% muškaraca i 45% žena; prosečna starost bila je 42,83±11,80 godina. U uzorak nisu uključeni pacijenti koji su prethodno bili psihijatrijski dijagnostikovani ili lečeni.

Instrumenti korišćeni u istraživanju su: 1) upitnik o sociodemografskim podacima (pol, starost, stepen obrazovanja, ekonomski status, status zaposlenosti, sopstvena procena kvaliteta porodičnih odnosa) i podacima u vezi sa kontekstom bolesti i lečenjem (trajanje bolesti, broj bolničkih lečenja, broj prome-njenih ordinarijusa) i 2) revidirana verzija Upitnika o percepciji bolesti – IPQ-R (*Illness Perception Questionnaire Revised*) [12, 17, 18] za procenu pacijentovih uverenja o bolesti, koji u prvom delu ispituje komponente percepcije bolesti (identitet, hronicitet, posledice, terapijska kontrola, lična kontrola, koherentnost bolesti, cikličnost i emocionalna reprezentacija), dok u drugom delu ispituje za koje uzročnike

Skraćenice

HOBP	– hronična opstruktivna bolest pluća
IPQ-R	– revidirana verzija Uputnika o percepciji bolesti
KB	– koronarna bolest
DM	– dijabetes melitus
OA	– osteoartritis

pacijent veruje da su izazvali njegovu bolest, na osnovu čega su pacijenti svrstani u one koji dominantno veruju u „spoljašnje” uzroke (npr. stres, mikroorganizmi, pušenje), one koji pretežno veruju u „unutrašnje” uzroke (na primer nasleđe, ličnost, imunitet) i one koji jednako veruju i u jedne i u druge.

Rezultati istraživanja statistički su analizirani pomoću sledećih metoda: Studentov t-test, Mann-Whitneyev u-test, jednosmerna analiza varijanse (ANOVA), korelaciona analiza.

Rezultati

Većina pacijenata imala je prosečne vrednosti identiteta i hroniciteta, niže vrednosti koherentnosti, a više vrednosti terapijske kontrole, lične kontrole, posledica, cikličnosti i emocionalne reprezentacije (Tabela 1).

Tabela 1. Deskriptivni parametri podskala percepcije bolesti
Table 1. Descriptive parameters of illness perception

Komponenta percepcije bolesti <i>Illness perception component</i>	X±SD	% pacijenata iznad proseka skale % of patients above scale midpoint
Identitet/ <i>Identity</i>	11,66±3,53	50,5
Hronicitet/ <i>Timeline</i>	17,12±4,51	45
Posledice/ <i>Consequences</i>	18,94±5,69	60,6
Lična kontrola/ <i>Personal control</i>	20,70±2,82	72,7
Terapijska kontrola/ <i>Therapy control</i>	18,42±2,86	90
Koherentnost/ <i>Coherence</i>	14,36±3,63	33,3
Cikličnost/ <i>Timeline cyclical</i>	13,55±2,05	60,6
Emocionalne reprezentacije <i>Emotional representations</i>	19,67±4,97	60,6

Muškarci su imali veće vrednosti koherentnosti bolesti nego žene (Tabela 2). Starost, stepen obrazovanja i ekonomski status u ukupnom uzorku nisu pokazali statistički značajnu korelaciju sa komponentama percepcije bolesti.

Ispitanici stariji od 50 godina imali su veće vrednosti identiteta nego mlađi od 30 godina; pacijenti iz grupe od 30 do 50 godina i stariji od 50 godina imali su veće vrednosti emocionalne reprezentacije nego ispitanici mlađi od 30 godina. Pacijenti sa visokim ekonomskim statusom imali su veće vrednosti verovanja u ličnu kontrolu bolesti nego oni sa prosečnim statusom. Zaposleni pacijenti imali su veće vrednosti verovanja u posledice bolesti nego nezaposleni. Sopstvena procena kvaliteta porodičnih odnosa bila

je u korelaciji sa vrednostima verovanja u posledice i ličnu kontrolu bolesti. Dužina trajanja bolesti i broj promenjenih lekara nisu korelirali sa vrednostima podskala percepcije bolesti. Broj bolničkih lečenja zbog HOBP bio je u visokoznačajnoj korelaciji sa vrednostima emocionalne reprezentacije i terapijske kontrole (Tabela 2).

Tabela 2. Varijable značajno povezane sa percepcijom bolesti
Table 2. Variables significantly related to illness perception

Varijable <i>Variable</i>	Komponenta percepcije bolesti <i>Illness perception component</i>	Vrednost testa <i>Test statistics</i>	Razlika srednjih vrednosti <i>Afeaw difference</i>
Pol / <i>Gender</i> : I (muškarci/ <i>men</i>) II (žene/ <i>women</i>)	Koherentnost <i>Coherence</i>	t = 2,068*	I-II = 2,5*
Zaposlenje <i>Employment</i> : I (nezaposleni/ <i>unemployed</i>)/II (zaposleni/ <i>employed</i>)	Posledice <i>Consequences</i>	t = -2,472*	I-II = 4,28*
Starost/ <i>Age</i> I (<30 god.) II (30-50 god.) III (>50 god.)	Identitet/ <i>Identity</i> Emocionalne reprezentacije <i>Emotional representations</i>	F = 3,555* F = 4,730*	I-II = -5,7 I-III = -6,05* II-III = -0,35 I-II = -8,5** I-III = -6,63* II-III = 1,86
Ekonomski nivo <i>Economic status</i> I (nizak/ <i>low</i>) II (prosečan/ <i>average</i>)/III (visok/ <i>high</i>)	Lična kontrola <i>Personal control</i>	F = 3,596*	I-II = 1,656 I-III = -2,549 II-III = -4,205*
Porodični odnosi <i>Family relations</i>	Posledice <i>Consequences</i> Lična kontrola <i>Personal control</i>	r = 0,357* r = 0,414*	
Broj hospitalizacija <i>No of Hospitalizations no.</i>	Terapijska kontrola <i>Therapy control</i> Emocionalne reprezentacije <i>Emotional representations</i>	r = -0,357* r = 0,507**	

* -p<0,05; ** -p<0,01

Najveći broj ispitanika verovao je u spoljašnje faktore kao uzročnike svoje bolesti (78,8%). U unutrašnje uzročnike verovalo je 12,1% pacijenata, dok je onih koji su podjednako verovali i u unutrašnje i u spoljašnje uzročnike bilo 9,1%.

Stepen obrazovanja onih koji pretežno veruju u unutrašnje uzročnike bio je veći nego kod osoba koje dominantno veruju u spoljašnje uzročnike bolesti. Ispitanici koji pretežno veruju u spoljašnje uzročnike imali su veće vrednosti terapijske kontrole, a manje vrednosti hroniciteta nego oni koji pretežno veruju u unutrašnje uzročnike (Tabela 3).

Tabela 3. Varijable povezane sa verovanjem u spoljašnje/unutrašnje uzročnike bolesti

Table 3. Variables related to belief in external/internal causes of illness

Varijable Variable	Vrednost testa Test statistics	Srednja vrednost/rang Mean/rank
Hronicitet/Timeline	t = 2,508*	SP: 16,46; UN: 22,25
Terapijska kontrola Therapy control	t = -3,228**	SP: 19,15; UN: 14,75
Obrazovanje/Education	U = 19,5*	SP: 14,25; UN: 23,63

* - p < 0,05; ** - p < 0,01

SP – verovanje u spoljašnje uzročnike/belief in external causes

UN – verovanje u unutrašnje uzročnike/belief in internal causes

t – statistička vrednost Studentovog t-testa/statistical value of Student's t-test

U – statistička vrednost Mann Whitneyovog U testa/statistical value of Mann Whitney's U-test

Diskusija

Oboleli od HOBP u našem istraživanju imali su više pokazatelja negativne percepcije bolesti nego pozitivne, što može biti u vezi sa tim što su pacijenti bili u egzacerbaciji i što su imali veći broj percipiranih simptoma (11,66) nego u drugim hroničnim bolestima: reumatoidni artritis (9,05), sindrom hroničnog bola (7,02), dijabetes melitus (6,56) [18], kardiovaskularne bolesti (8,16) [13]. Velik broj percipiranih simptoma kod obolelih od HOBP u skladu je sa podacima iz literature [19]. Kako samoregulatorni proces započinje percepcijom i pripisivanjem simptoma bolesti [14], što je broj percipiranih simptoma veći, to će i celokupna reprezentacija bolesti biti negativnija.

U odnosu na obolele od koronarne bolesti (KB) [14], ispitanici u našem istraživanju jače su emocionalno vezani za bolest, smatraju da je cikličnija i da se manje može kontrolisati sopstvenim uticajem; u odnosu na one sa dijabetesom melitusom (DM) [20], smatraju svoju bolest više hroničnom i veruju da ostavlja više posledica; u poređenju sa obolelima od osteoartritisa (OA) [21], pokazuju veću emocionalnu vezanost za svoje stanje, verovanje u značajnije posledice, veći hronicitet i cikličnost. Od pokazatelja pozitivne percepcije bolesti, naši ispitanici pokazali su jače verovanje u mogućnost terapijske kontrole (nego KB, OA), kontrole sopstvenim uticajem (nego OA), zatim koherentnije razumevanje bolesti (nego OA) i manju hroničnost (nego KB) [14, 21].

Prema rezultatima studija KB, u odnosu na žene, muškarci više veruju u ozbiljnije posledice bolesti, ali manji broj simptoma pripisuju bolesti i uvereniji su da se njihova bolest može kontrolisati. Što su bolesnici iz ove grupe stariji, to manje simptoma povezuju sa bolešću [13]. Naši rezultati daju drugačiju sliku: žene manje koherentno razumeju svoju bolest od muškaraca; pacijenti stariji od 50 godina pripisuju više simptoma svojoj bolesti, a stariji od 30 godina jače su emocionalno vezani za svoju bolest. U nastavku, naši nalazi ukazuju na to da pacijenti prosečnog ekonomskog sloja manje veruju u ličnu moć kontrole bolesti od onih ekonomski dobro situiranih, da oni koji su zaposleni veruju u ozbiljnije posledice bolesti; i, na kraju, da su oni koji se češće bolnički leče jače emocionalno vezani za svoje stanje i manje veruju da se bolest može kontrolisati terapijom. Navedene karakteristike upućuju na sklonost osobe ka pretežno negativnoj percepciji bolesti.

Iako je porodica jedan od važnih faktora u generalnom psihološkom funkcionisanju, nema istraživanja koja govore o uticaju na kognitivnu reprezentaciju bolesti. Naši rezultati pokazuju da što pacijent svoje odnose u porodici oseća boljim, to više veruje u moć lične kontrole bolesti, međutim, i posledice koje bolest ostavlja za njega su ozbiljnije.

U drugim bolestima, percepcija uzročnika bolesti razlikuje se na nivou polova i starosti [13], dok u našem istraživanju takve razlike nisu pronađene. Kao i kod obolelih od KB [13], oboleli od HOBP koji veruju u unutrašnje uzročnike bolesti su obrazovaniji.

Nismo pronašli podatke koji bi međusobno povezali elemente percepcije bolesti i verovanje u uzroke bolesti. Prema našim rezultatima, pacijenti koji veruju da su uzroci bolesti u spoljašnjoj sredini verovali su da je tamo i lokus kontrole (terapija), te da je bolest manje hronična.

Zaključak

Osobe obolele od HOBP svoju bolest percipiraju na dominantno negativan način. Markeri negativne percepcije bolesti su ženski pol, starije životno doba, prosečan ekonomski status, zaposlenost i veći broj bolničkih lečenja. Dobri porodični odnosi deluju i na pozitivnu (jak stepen verovanja u ličnu kontrolu bolesti) i na negativnu percepciju bolesti (verovanje da su posledice bolesti ozbiljnije). Verovanje da su spoljašnji uzročnici dominantno odgovorni za nastanak bolesti marker je pozitivne reprezentacije bolesti i tipično je za osobe nižeg obrazovanja.

Literatura

1. Chung-Yeung M, Pierard C. Lessons on lung diseases in 2009. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(3):263-8.
2. van Zyl Smit RN, Pay M, Yew WW, Leung CC, Zumla A, Bateman ED, et al. Global lung health: the colliding epidemics of tuberculosis, tobacco smoking, HIV and COPD. *Eur Respir J* 2010;35:27-33.
3. Gvozdrenović B, Videnović-Ivanov J. Quality-of-life assessment in patients with pulmonary diseases. *Med Pregl* 2005;58 (Supl 1):55-61.
4. Scharloo M, Kaptein AA, Schlösser M, Pouwels H, Bel EH, Rabe KF, et al. Illness perceptions and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Asthma* 2007;44(7):575-81.

5. Roche N, Perez T, Neukirch F, Carré P, Terrioux P, Pouchain D, et al. The gap between the high impact and low awareness of COPD in the population. *Rev Mal Respir* 2009;26(5):521-9.
6. Rutter CL, Rutter DR. Illness representation, coping and outcome in irritable bowel syndrome (IBS). *Br J Health Psychol* 2002;7(4):377-91.
7. Groarke A, Curtis R, Coughlan R, Gsel A. The role of perceived and actual disease status in adjustment to rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004;43(9):1142-9.
8. Cherrington C, Moser D, Lennie T, Kennedy C. Illness representation after acute myocardial infarction: Impact on in-hospital recovery. *Am J Crit Care* 2004;13(2):136-45.
9. Shen L, Zhang L, Wang K, Cao ZL, Zhu CY, Liu J. Characteristics and related factors of illness perception in Chinese cancer patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2009;89(39):2773-5.
10. Kaptein AA, Bijsterbosch J, Scharloo M, Hampson SE, Kroon HM, Kloppenburg M. Using the common sense model of illness perceptions to examine osteoarthritis change: a 6-year longitudinal study. *Health Psychol* 2010;29(1):56-64.
11. Leventhal H, Leventhal EA, Contrada RJ. Self-regulation, health, and behaviour: a perceptual-cognitive approach. *Psychol Health* 1998;13:717-33.
12. Moss-Morris R, Weinman J, Petrie KJ, Horne R, Cameron LD, Buick D. The revised illness perception questionnaire (IPQ-R). *Psychol Health* 2002;17:1-16.
13. Aalto AM, Heijmans M, Weinman J, Aro A. Illness perceptions in coronary heart disease: Sociodemographic, illness-related, and psychosocial correlates. *J Psychosom Res* 2005;58(5):393-402.
14. Byrne M, Walsh J, Murphy A. Secondary prevention of coronary heart disease: patient beliefs and health-related behaviour. *J Psychosom Res* 2005;58(5):403-15.
15. Traeger L, Penedo FJ, Gonzalez JS, Dahn JR, Lechner SC, Schneiderman N, et al. Illness perceptions and emotional well-being in men treated for localized prostate cancer. *J Psychosom Res* 2009;67(5):389-97.
16. Scharloo M, Kaptein AA, Weinman J, Hazes JM, Willems LN, Bergman W, et al. Illness perceptions, coping and functioning in patients with rheumatoid arthritis, chronic obstructive pulmonary disease and psoriasis. *J Psychosom Res* 1998;44(5):573-85.
17. Weinman J, Petrie KJ. Illness perceptions: a new paradigm for psychosomatics? *J Psychosom Res* 1997;42(2):113-6.
18. Weinman J, Petrie KJ, Moss-Morris R, Horne R. The Illness perception questionnaire: a new method for assessing the cognitive representations of illness. *Psychol Health* 1996;11:431-45.
19. Hernandez P, Balter M, Baurbeau J, Hadder R. Living with chronic obstructive pulmonary disease: A survey of patient's knowledge and attitudes. *Respir Med* 2009;103(7):1004-12.
20. Paschalides C, Wearden AJ, Dunkerley R, Bundy C, Davies R, Dickens CM. The associations of anxiety, depression and personal illness representations with glycaemic control and health-related quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Psychosom Res* 2004;57:557-64.
21. Botha-Scheepers S, Riyazi N, Kroon HM, Scharloo M, Houwing-Duistermaat JJ, Slagboom E, et al. Activity limitations in the lower extremities in patients with osteoarthritis: the modifying effects of illness perceptions and mental health. *Osteoarthr Cartil* 2006;14:1104-10.

Summary

Introduction

The aim of the study was to investigate illness perception in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and to explore its relation to socio-demographic and illness/treatment-related characteristics.

Material and methods

44 consecutive COPD patients answered the general questionnaire (which identified data on gender, age, education, economic status, employment, personal estimate of family relations quality) and IPQ-R (which evaluates the illness perception components). The data were statistically processed using T-test, Mann-Whitney U-test, one way anova, and correlation analysis.

Key-words: Perception; Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Socioeconomic Factors; Disease Attributes; Questionnaires

Rad je primljen 14. VI 2007.

Prihvaćen za štampu 29. VI 2007.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:3-4:179-182.

Results

COPD patients perceived their illness predominantly negatively. The markers of negative illness perception were female gender, older age, medium economic status, being employed, and high number of hospital treatments. The self-report of good family relations was associated with both positive (strong belief in personal control) and negative illness perception (belief in serious consequences). Believing that external causes were predominantly responsible for the illness onset was related to the positive illness representation and to a lower education level.

Conclusion

Illness perception in COPD patients is negative and associated with certain socio-demographic and illness/treatment-related characteristics; this may have implications for detecting and modifying negative perception patterns in patients at risk.

Vojnomedicinska akademija, Beograd¹
 Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje”, Beograd²
 Klinički centar Srbije, Beograd
 Urgentni centar³

Originalni naučni rad
Original study
 UDK 616.127-089.819.3
 DOI: 10.2298/MPNS1004183N

VEOMA BRZA EKSTUBACIJA BOLESNIKA U KORONARNOJ HIRURGIJI PRIMENOM TORAKALNE EPIDURALNE ANESTEZIJE

EARLY EXTUBATION IN CARDIAC SURGERY

Vojislava NEŠKOVIĆ¹, Predrag MILOJEVIĆ², Dragana UNIĆ², Ivan ILIĆ² i Nada POPOVIĆ³

Sažetak – Cilj ove studije bio je da se utvrdi sigurnost i uspešnost planirane rane i veoma brze rane ekstubacije (unutar sat vremena od kraja operacije) bolesnika kod kojih je primenjena torakalna epiduralna anestezija, a koji se podvrgavaju hirurškoj revaskularizaciji miokarda bez primene ekstrakorporalne cirkulacije. U studiju je bilo uključeno 35 uzastopnih bolesnika, kod kojih je primenjena visoka torakalna epiduralna anestezija kombinovana sa opštom anestezijom. Rano je ekstubirano 33 od 35 bolesnika (94,3%), sa prosečnim vremenom mehaničke ventilacije 56±92 minuta. Veoma brzo je ekstubirano 24 od 35 (68,6%) bolesnika, od toga u operacionoj sali 17 od 35 (48,6%). Veoma brzo ekstubirani bolesnici imali su znatno višu ejectionu frakciju, nižu vrednost Euroskora, kraće trajanje operacije i manji broj graftova nego oni rano ekstubirani. Rezultati ukazuju na to da primena torakalne epiduralne anestezije omogućuje bezbednu i uspešnu ranu i veoma ranu ekstubaciju kod bolesnika sa revaskularizacijom miokarda bez ekstrakorporalne cirkulacije, sa dobrim rezultatima lečenja i bez komplikacija u vezi sa primenom ove anestezije.

Ključne reči: Uklanjanje uređaja; Intratrahealna intubacija; Miokardijalna revaskularizacija; Epiduralna anestezija; Veštačko disanje; Vremenski faktor; Ishod lečenja; Kardiološke hirurške procedure

Uvod

Rana ekstubacija u kardiohirurgiji podrazumeva trajanje mehaničke ventilacije posle intervencije 1–6 sati [1], a kriterijumi za ekstubaciju su isti kao i u svim drugim kliničkim situacijama. Postoji nekoliko protokola čijom primenom se može postići rana ekstubacija kardiohirurških bolesnika.

Poslednjih godina torakalna epiduralna anestezija i analgezija (TEA) sve se češće primenjuju u koronarnoj hirurgiji, pogotovo kada se radi o veoma brzoj ranoj ekstubaciji (ekstubacija neposredno po izlasku iz operacione sale ili čak u samoj sali, na kraju intervencije) [1]. Razlozi za njenu primenu nalaze se u odličnoj perioperativnoj kontroli bola [2], obezbeđivanju rane ekstubacije [3], poboljšanju plućne funkcije u postoperativnom periodu [4] i perioperativnoj simpatičkoj blokadi i protekciji miokarda [5]. Interesantno je što je TEA jedan od prvih vidova anestezije koji je, kao dodatak opštoj anesteziji, opisan u operacijama revaskularizacije miokarda [6]. Međutim, TEA decenijama nije ušla u širu primenu zbog pretpostavljenog povišenog rizika od nastanka epiduralnog hematoma uzrokovanog heparinizacijom bolesnika tokom intervencije.

Cilj ovog rada je bio da se utvrdi sigurnost i uspešnost planirane rane i veoma brze rane ekstubacije (unutar sat vremena od kraja operacije) kod bolesnika kod kojih je primenjena TEA, a koji se podvrgavaju hirurškoj revaskularizaciji miokarda bez primene ekstrakorporalne cirkulacije (OPCAB).

Materijal i metode

Ovom studijom obuhvaćeno je 35 uzastopnih bolesnika koji su podvrgnuti hirurškoj revaskularizaciji

miokarda bez primene ekstrakorporalne cirkulacije (OPCAB), planiranih za veoma brzu ekstubaciju posle hirurške intervencije (u roku od jednog sata po završetku šava na koži). Jedini kriterijum za neuključivanje bolesnika u studiju bilo je postojanje neke od kontraindikacija za primenu visoke TEA.

Kod svih bolesnika primenjena je visoka TEA, kombinovana sa opštom anestezijom, koja se održavala inhalacionim ili intravenskim anestetikom.

Epiduralni kateter je plasiran prema svim standardima asepsa i antisepsa, medijalnim pristupom u epiduralni prostor između Th2-Th3 ili Th3-Th4 torakalnih pršljenova, 30 minuta pre početka intervencije i najmanje dva sata pre pune heparinizacije bolesnika.

Postoperativna analgezija je održavana kontinuiranom infuzijom lokalnog anestetika kroz epiduralni kateter prva 24 sata posle intervencije, u dozi u skladu sa kliničkim potrebama bolesnika (obično 3–6 ml/h). Bolusi lokalnog anestetika su dodavani kada bi se bolesnik žalio na bolove. Ukoliko se analgezija ne bi postigla sa dva bolusa i povećanjem brzine infuzije, dodavani su mali bolusi morfijuma, meperidina ili nesteroidnih antireumatika. Epiduralni kateter je uklanjan krajem drugog postoperativnog dana, dva sata pre prve sledeće doze niskomolekularnog heparina.

Svim elektivnim bolesnicima prekidana je anti-trombocitna terapija pre hirurške intervencije, i to aspirin pet, a tiklopidin ili klopidogrel deset dana pre intervencije. Bolesnici nisu bili ni na kakvoj antikoagulantnoj terapiji, koja je ujedno bila i kontraindikacija za primenu visoke TEA. Ukoliko se radilo o hitnim bolesnicima, primena aspirina nije se smatrala kontraindikacijom za plasiranje epiduralnog katetera. Svi bolesnici imali su preoperativno pro-

Skraćenice

TEA	– torakalna epiduralna anestezija i analgezija
OPCAP	– revaskularizacija miokarda bez primene ekstrakorporalne urkalacije
BMI	– indeks telesne mase
NYHA	– <i>New York Heart Association</i>
HOBP	– hronična opstruktivna bolest pluća
ICU	– jedinica intenzivnog lečenja

veren koagulacioni status. Poremećaj koagulacionog statusa predstavljao je kontraindikaciju za primenu epiduralne anestezije.

Tokom intervencije heparin je korišćen prema preporukama za revaskularizaciju miokarda OPCAB procedurom (2,5 mg/kg). Dejstvo heparina je na kraju procedure neutralisano protaminom. Antitrombocitna terapija je ponovo uvedena prvog postoperativnog dana, zajedno sa niskomolekularnim heparinom (fraksiparin) u terapijskim dozama.

Hirurška revaskularizacija miokarda urađena je kod svih bolesnika kroz međijalnu sternotomiju, korišćenjem arterijskih ili venskih graftova, a prema indikacijama postavljenim posle završenih dijagnostičkih postupaka na kardiohirurškom konzilijumu.

Dokumentovani su demografski podaci bolesnika, preoperativni komorbiditet, preoperativna medikamentozna terapija, angiografski nalaz i ejeckiona frakcija leve komore (određena ehokardiografskim pregledom).

Registrovani su dužina trajanja mehaničke ventilacije, uspešnost rane ekstubacije, dužina lečenja u jedinici intenzivne nege, dužina hospitalizacije i ishod lečenja.

Kod svih bolesnika praćena je učestalost hipertenzije (definisana kao vrednost sistolnog krvnog pritiska <90 mm Hg) i učestalost hipertenzivnih epizoda (sistolni krvni pritisak >160 mm Hg) koje su zahtevale terapijsku intervenciju anesteziologa. Evidentirani su poremećaji srčanog ritma (supraventrikularni, ventrikularni i poremećaji sprovođenja) i učestalost primene vazoaktivnih lekova.

Praćene su postoperativne komplikacije tokom čitave hospitalizacije, i to kardiovaskularne, respiratorne, neurološke, gastrointestinalne, kao i pojava bilo koje infekcije u postoperativnom periodu i pojava renalne insuficijencije.

Prilikom ispitivanja razlika između definisanih grupa korišćeni su t-test analiza za numerička obeležja i hi-kvadrat test za atributivna obeležja. Multipla logistička regresija korišćena je za otkrivanje prediktora rane ekstubacije.

Rezultati

Studija je obuhvatila 35 uzastopnih bolesnika (27 muškaraca), prosečne starosti 56,1±9,1 godina (raspon 36–76 godina).

Demografske karakteristike bolesnika prikazane su u Tabeli 1.

Zastupljenost preoperativnih faktora rizika prikazana je u Tabeli 2.

Tabela 1. Demografske karakteristike bolesnika**Table 1.** Demographic characteristics of patients

Karakteristika/Characteristic	Srednja vrednost Mean value	Raspon Range
Težina (kg)/Weight	79,7±11,6	60–110
Visina (cm)/Height	168,6±9,0	153–198
BMI (kg/m ²)	27,95±2,96	22,2–35,1
Ejckiona frakcija (%) / Ejection fraction	45,1±13,7	15–65
Euroscore	2,6±2,4	1–7
NYHA klasa/Class	1,9±0,9	1–4

Tabela 2. Faktori rizika bolesnika**Table 2.** Risk factors in our patients

Faktor rizika/Risk factor	Broj bolesnika/No of patient	%
Hipertenzija/Hypertension	24	68,6
Angina/Angina	29	82,9
Preoperativni infarkt miokarda Preoperative cardiac infarct	18	51,4
Dijabetes melitus Diabetes mellitus	8	22,9
Hiperlipidemija/Hyperlipidemija	14	40
Hereditet/Hereditiy	11	31,4
Pušači/Smokers	16	45,7
HOPB/CLOD	4	11,4

Kod svih bolesnika urađena je revaskularizacija miokarda. Prosečno je urađeno 2,11±1,1 graftova (raspon 1–4 grafta). Kod jednog bolesnika urađena je druga revaskularizacija miokarda (*redo* procedura). Svi bolesnici imali su adekvatnu torakalnu epiduralnu analgeziju. Kod 20 od 35 bolesnika (57,1%) opšta anestezija je održavana inhalacionim (sevofluran), a kod ostalih intravenskim (propofol) anestetikom.

Dužina trajanja intervencije, mehaničke ventilacije, lečenja u jedinici intenzivne nege i hospitalizacije prikazani su u Tabeli 3. U srednju vrednost dužine boravka u jedinici intenzivnog lečenja nije uračunata dužina boravka jedinog bolesnika sa smrtnim ishodom, čije je lečenje trajalo 63 dana i sve vreme se odvijalo u ovoj jedinici.

Tabela 3. Dužina trajanja pojedinih faza lečenja bolesnika**Table 3.** Duration of certain stages of treatment

	Srednja vrednost Mean value	Raspon Range
Trajanje operacije (min) Duration of surgery (min)	136,2±41,6	67–210
Trajanje meh.ventilacije (min) Duration of mechanical ventilation (min)	100,7±210,2	0–1030
Boravak u ICU (h)*/Stay at the ICU	28,8±19,8	15–107
Trajanje hospitalizacije (dani) Hospitalization (days)	9,6±9,7	5–63

* bez uračunatog bolesnika sa smrtnim ishodom
not calculating the patient with death outcome

Samo 2 od 35 bolesnika (5,7%) nije rano ekstubirano, jer su kriterijume za ekstubaciju ispunili posle više od šest sati mehaničke ventilacije. Svi ostali bolesnici, 33 od 35 (94,3%), ekstubirani su rano i za

njih je prosečno vreme mehaničke ventilacije iznosilo 55,9±92,1 minuta (raspon 0–320 minuta). U operacionoj sali je ekstubirano 17 od 35 (48,6%) bolesnika, a još 7 bolesnika (20%) u prvom satu od završetka šava na koži.

Hipotenzija i bradikardija zbog epiduralne analgezije koje su zahtevale intraoperativnu primenu inotropna registrovane su kod 8 od 35 bolesnika (22,9%), a tri bolesnika (8,6%) dobilo je efedrin i atropin.

Učestalost komplikacija u postoperativnom toku prikazano je u Tabeli 4.

Tabela 4. Komplikacije u postoperativnom toku

Table 4. Postoperative complications

Komplikacija <i>Complications</i>	Broj bolesnika <i>No of patients</i>	Procenat <i>Percentage</i>
Infekcija (bilo koja) <i>Infection (any)</i>	3	8,6%
Mali minutni volumen <i>Low minute volume</i>	4	11,4%
Respiratorna insuficijencija <i>Respiratory insufficiency</i>	1	2,9%
Akutna bubrežna insuficijencija <i>Acute renal insufficiency</i>	2	5,7%
Neurološke komplikacije <i>Neurological complications</i>	1	2,9%
Aritmije/ <i>Arrhythmias</i>	4	11,4%
Gastrointestinalne komplikacije <i>Gastrointestinal complications</i>	3	8,6%
Pneumotoraks/ <i>Pneumothorax</i>	1	2,9%

Reintubiran je samo jedan bolesnik zbog respiratorne insuficijencije, a to je i jedini bolesnik sa smrtnim ishodom. Ovo je bolesnik sa preoperativnom hroničnom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina 12 ml/min), dijabetesom, sekundarnom anemijom i nestabilnom anginom pektoris, kod koga se neposredno posle operacije razvila oligoanurija i cerebrovaskularni insult.

Komplikacija u vezi sa primenom torakalnog epiduralnog katetera nije bilo.

Veoma brza ekstubacija

U prvom satu od završetka šava na koži ekstubirano je 24 od 35 bolesnika (68,6%), što je definisano kao veoma brza ekstubacija. Karakteristike ovih bolesnika u odnosu na preostale bolesnike ove grupe prikazane su u Tabeli 5.

Veoma brzo ekstubirani bolesnici imali su znatno višu ejectionu frakciju, nižu vrednost Euroskora, kraće trajanje operacije i manji broj graftova.

Logističkom regresijom (u model su uključeni: starost bolesnika, vrednost ejectione frakcije, indeks telesne mase, dužina trajanja operacije, korišćenje inhalacionog anestetika za održavanje opšte anestezije, postojanje hronične opstruktivne bolesti pluća i vrednost Euroskora) pokazano je da je vrednost Euroskora jedini nezavisni prediktor rane ekstubacije (viši Euroskor povezan je sa kasnijom ekstubacijom; exp B = 1.435).

Tabela 5. Karakteristike bolesnika koji su veoma brzo ekstubirani u odnosu na ostale bolesnike

Table 5. Characteristics of patient extubated very early *V_s* other patients

Karakteristika <i>Characteristical</i>	Veoma brzo ekstubirani <i>Extubated very early</i>	Ostali/Others
Pol (muškarci)/ <i>Sex (men)</i>	19/24	8/11
Starost/ <i>Age</i>	54,6±9,2	59,5±8,2
BMI/ <i>BMI</i>	28,5±2,4	26,6±3,7
Euroskor/ <i>Euroscore</i>	2±2,1	4±2,7 †
Ejeksiona frakcija (%) <i>Ejection fraction</i>	48,5±13,2	37,7±12,1 †
Trajanje operacije (min) <i>Duration of surgery (min)</i>	127,8±44,3	154,6±28,9 †
Broj graftova/ <i>No of grafts</i>	1,8±1,1	2,8±0,8 †
Pušači/ <i>Smokers</i>	13/20	8/11
HOPB/ <i>CLOD</i>	1/24	3/11
Visoka doza bupivakaina <i>High dose of bupivacain</i>	9/24	6/11
Sevofluran/ <i>Sevofluran</i>	12/24	8/11
Inotropni lekovi <i>Inotropic drugs</i>	4/24	4/11

Diskusija

Poslednjih godina postoji sve veće interesovanje za veoma brzu ekstubaciju (unutar prvog sata od završetka operacije) [7–10]. Sve više ima objavljenih podataka o bolesnicima koji se ekstubiraju u operacionoj sali, na kraju intervencije [11–13]. Postoje saopštenja i o bolesnicima koji se podvrgavaju kardiohirurškim operacijama budni, bez primenjene opšte anestezije [14–17].

U mnogim studijama pokazano je da je rana i veoma rana ekstubacija olakšana primenom TEA [11, 12, 18], mada se danas smatra de je ona moguća i primenom drugačijih protokola opšte anestezije, uz primenu lekova veoma kratkog dejstva [13]. Neki autori smatraju da su način primene lekova i plan vođenja anestezije mnogo važniji za ostvarivanje rane ekstubacije nego što su to sami lekovi i vidovi anestezije koji se primenjuju [13, 19]. Pored toga, i sama OPCAB hirurška tehnika revaskularizacije miokarda utiče na skraćivanje mehaničke ventilacije kod koronarnih bolesnika [20].

Za veoma brzo ekstubirane bolesnike nije važan samo način na koji je vođena anestezija, već i kontrola postoperativnog bola, koja ovde ima mnogo veći značaj nego kod bolesnika koji neko vreme ostaju sedirani i na mehaničkoj ventilaciji. TEA obezbeđuje bolju postoperativnu kontrolu bola [12, 21] i manju učestalost neželjenih efekata, kao što su konfuzija i pospanost [12].

Mogućnost veoma brze ekstubacije zahvaljujući primeni TEA pokazana je i u našim rezultatima. Naime, od 35 bolesnika koji su planirani za ranu i veoma ranu ekstubaciju, uspešno je rano ekstubirano 94,3% bolesnika, sa prosečnim vremenom mehaničke ventilacije manjim od jednog sata. Više od polovine ovih bolesnika ekstubirano je u operacionoj sali. Pri tome,

važno je naglasiti da su ovo bili konsekutivni bolesnici, koji su u odnosu na težinu svog opšteg stanja bili veoma heterogeni i kod kojih je primena regionalne anestezije omogućila sprovođenje *fast-track* protokola bez velikih problema. Detaljnijom analizom ovih bolesnika, pokazalo se da su, iako uspešno rano ekstubirani, bolesnici sa višim Euroscorom imali manje šanse da se ekstubiraju veoma brzo [22]. Na ovakav rezultat verovatno je uticalo i opšte stanje ovih bolesnika, ali moguće je da su teži bolesnici menjali i stav lekara koji su donosili odluku o ekstubaciji u operacionoj sali ili u jedinici intenzivne nege po završetku hirurške intervencije, čineći ga restriktivnijim. Neželjenih efekata veoma rane ekstubacije nije bilo; nijedan rano ekstubiran bolesnik nije reintubiran i nisu registrovane konfuzija, agitacija ili pospanost. Takođe, nije bilo epiduralnog hematoma, kao

ni drugih neuroloških komplikacija u vezi sa primenom epiduralne anestezije, pri čemu su prilikom nje primene poštovani svi preporučeni principi za snižavanje rizika za njihov nastanak.

Zaključak

Prikazani rezultati ukazuju na to da primena torakalne epiduralne anestezije i analgezije omogućuje bezbednu i uspešnu ranu i veoma ranu ekstubaciju i skraćuje trajanje mehaničke ventilacije kod bolesnika koji se podvrgavaju operacijama revaskularizacije miokarda bez primene ekstrakorporalne cirkulacije. Rezultati lečenja su veoma dobri, bez komplikacija u vezi sa primenom visoke torakalne epiduralne anestezije u ovoj populaciji bolesnika.

Literatura

1. Myles PS, McIlroy D. Fast-track cardiac anesthesia: Choice of anesthetic agents and techniques. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;9(1):5-16.
2. Desborough JP. Thoracic epidural analgesia in cardiac surgery. *Anaesthesia* 1996;51:805-7.
3. Swenson JD, Hullander RM, Wingler K, Leivers D. Early extubation after cardiac surgery using combined intratechal sufentanil and morphine. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1994;8:509-14.
4. Liem TH, Hasebos MA, Booij LH, Gielen MJ. Coronary artery bypass grafting using two different anaesthetic techniques. Part II: postoperative outcome. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6:156-61.
5. Kock M, Blomberg S, Emanuelsson H, Lomsky M, Stromblad SO, Ricksten SE. Thoracic epidural anesthesia improves global and regional left ventricular function during stress – induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg* 1990;71:625-30.
6. Clowes GHA, Neville WE, Hopkins A, et al. Factors contributing to success or failure in the use of a pump oxygenator for complete bypass of the heart or lungs: experimental or clinical. *Surgery* 1954;36:557-79.
7. Djaiani G, Fedorko L, Beattie S. Regional anesthesia in cardiac surgery: a friend or A Foe? *Semin in Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;9:87-104.
8. Sato M, Suenaga E, Koga S, Matsuyama S, Kawasaki H, Maki F. Early tracheal extubation after on-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009;15(4):239-42.
9. Svircevic V, Nierich AP, Moons KG, Brandon Bravo Bruinsma GJ, Kalkman CJ, van Dijk D. Fast-track anesthesia and cardiac surgery: a retrospective cohort study of 7989 patients. *Anesth Analg* 2009;108(3):727-33.
10. Lena P, Balarac N, Lena D, De La Chapelle A, Arnulf JJ, Mihoubi A, et al. Bonnet F. Fast-track anesthesia with remifentanyl and spinal analgesia for cardiac surgery: the effect on pain control and quality of recovery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22(4):536-42.
11. Djaiani GN, Ali M, Heinrich L, Bruce J, Carroll J, Karski J, et al. Ultra-fast-track anesthetic technique facilitates operating room extubation in patients undergoing off-pump coronary revascularization surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15:152-7.
12. Hemmerling TM, Prieto I, Choiniere JL, et al. Ultra-fast-track anesthesia in off-pump coronary artery bypass grafting: A prospective audit comparing opioid-based anesthesia vs thoracic epidural-based anesthesia. *Can J Anaesth* 2004;51:163-8.
13. Straka Z, Brucek P, Vanek T, Votava J, Widimsky P. Routine immediate extubation for off-pump coronary artery bypass grafting without thoracic epidural analgesia. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1544-7.
14. Karagoz HY, Sonmez B, Bakkaloglu B, et al. Coronary arterybypass grafting in the conscious patient without endotracheal general anesthesia. *Ann Thorac Surg* 2000;70:91-6.
15. Aybek T, Dogan S, Neidhart G, et al. Coronary artery bypass grafting through complete sternotomy in conscious patients. *Heart Surg Forum* 2002;5:17-21.
16. Karagoz HY, Kurtoglu M, Bakkaloglu B, et al. Coronary artery bypass grafting in the awake patient: three years' experience in 137 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1401-4.
17. Chakravarthy M, Jawali V, Patil TA, Jayaprakash K, Kolar S, Joseph G, et al. Conscious cardiac surgery with cardiopulmonary bypass using thoracic epidural anesthesia without endotracheal general anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2005; 19(3):300-5.
18. Pastor MC, Sanchez MJ, Casas MA, Mateu J, Bataller ML. Thoracic epidural analgesia in coronary artery bypass graft surgery: seven year's experience. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003;17(2):154-9.
19. Fillinger MP, Yeager MP, Dodds TM, Fillinger MF, Whalen PK, Glass DD. Epidural anesthesia and analgesia: effects on recovery from cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16(1):15-20.
20. Bainbridge D, Martin J, Cheng D. Off pump coronary artery bypass graft surgery versus conventional coronary artery bypass graft surgery: a systematic review of the literature. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;9(1):105-11.
21. Chaney MA. Intrathecal and epidural anesthesia and analgesia for cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006;102:45-64.
22. Nashef SAM, Roques F, Michael P, Gauduchateau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16: 9-13.

Summary

Introduction

An early extubation in cardiac surgery (fast track cardiac anaesthesia) refers to mechanical ventilation during 1-6 hours after the intervention, the extubation criteria being the same as for any other surgery. Different protocols have been established for managing patients undergoing fast track anaesthesia, with high-thoracic epidural anaesthesia being increasingly used in the last few years.

Material and methods

Thirty-five consecutive patients scheduled for OPCAB surgery, who were planned for very fast track cardiac anaesthesia (planned extubation within one hour after the end of the operation), were included in the study.

Combined high-thoracic epidural and general anaesthesia was performed in all patients, with bupivacain as a local anaesthetic and inhalational or intravenous anesthetic used for general anaesthesia.

Key words: Device Removal; Intubation, Intratracheal; Myocardial Revascularization; Analgesia, Epidural; Respiration, Artificial; Time Factors; Treatment Outcome; Cardiac Surgical Procedures

Rad je primljen 11. VI 2007.

Prihvaćen za štampu 12. X 2007.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:3-4:183-187.

Results

Thirty three of 35 patients (94.3%) were extubated early, with the mean duration of the mechanical ventilation of 56 ± 92 minutes. Very fast track cardiac anaesthesia was performed successfully in 24/35 (68.8%) patients; these patients had higher ejection fraction, lower Euroscore, shorter duration of the surgery, and fewer numbers of grafts, as compared to the patients extubated early. Euroscore was the only independent predictor of the early extubation (higher score - longer mechanical ventilation time).

Discussion and conclusion

Our results suggest that high-toracic epidural anaesthesia enables successful early tracheal extubation in the population of patients scheduled for OPCAB cardiac surgery. We had no complications related to this type of anaesthesia and very good peri-operative results.

Medicinski fakultet, Niš
Klinika za stomatologiju
Odeljenje za oralnu hirurgiju

Originalni naučni rad
Original study
UDK 616.31-089-06:615.849.19
DOI: 10.2298/MPNS1004188J

STIMULACIJA EPITELIZACIJE MUKOPERIOSTALNOG REŽNJA LASEROM MALE SNAGE POSLE PRIMARNE PLASTIKE OROANTRALNE KOMUNIKACIJE

STIMULATION OF MUCOPERIOSTAL SLICE EPITHELIZATION BY SMALL POWER LASER AFTER THE PRIMARY PLASTIC OF OROANTRAL COMMUNICATION

Goran JOVANOVIĆ, Nikola BURIĆ i Miloš TIJANIĆ

Sažetak – Oroantralna komunikacija je patološka komunikacija između usne šupljine i maksilarnog sinusa koja nastaje ekstrakcijom gornjih bočnih zuba. Primarna plastika komunikacija širih od 5 mm neuspešna je u 16% slučajeva. Laseri male snage biostimulativnim efektom pozitivno deluju na zarastanje rana. Cilj rada je bio da se ustanovi dejstvo lasera na epitelizaciju režnja posle plastike komunikacija širih od 5 mm. Eksperimentalno istraživanje obavljeno je na psima sa obostranom ekstrakcijom gornjih drugih premolara i formiranom oroantralnom komunikacijom prečnika 10 mm. Posle plastike sinusa, režnjevi na levoj strani zračeni su 7 dana, a oni suprotni su spontano zarasli. Četrnaestog dana uzete su biopsije spojeva režnjeva, koje su laboratorijski obrađene i mikroskopski pregledane. Kliničko istraživanje obuhvatilo je 36 ispitanika sa komunikacijom prečnika 10 mm i izvršenom plastikom sinusa. Kod polovine ispitanika rane su takođe zračene 7 dana, a kod ostalih su spontano zarasle. Rezultati su analizirani četrnaestog dana, po određenoj skali. Rezultati mikroskopske analize pokazali su da su zračeni režnjevi zarasli uspešnije i brže nego oni netretirani. Klinička studija je pokazala da je potpuno zarastanje oroantralne komunikacije registrovano kod 88,8% zračenih ispitanika, a 50% kod nezračenih ispitanika. Operativni neuspeh kod zračenih ispitanika bio je 5,6%, a kod onih nezračenih 16,7%. Zaključili smo da se laser male snage može uspešno primenjivati, kao dopunska metoda lečenja, posle hirurškog zatvaranja oroantralne komunikacije.

Ključne reči: Zarastanje rana; Laseroterapija; Ekstrakcija zuba; Maksilarni sinus; Hirurški režnjevi; Ishod lečenja; Čovek; Životinja

Uvod

Prilikom ekstrakcije zuba, kod izvesnog broja pacijenata može se otvoriti maksilarni sinus (*Antrum Highmory*), pri čemu nastaje patološka komunikacija sa usnom šupljinom koja se naziva oroantralna komunikacija. Oroantralna komunikacija se javlja na svakih 180 ekstrakcija prvog i 280 ekstrakcija drugog gornjeg molara [1]. Patološki procesi na vrhovima korenova gornjih bočnih zuba (cista, granulom) raza-

raju kost između njih i sinusne šupljine i prilikom ekstrakcije mogu da budu uzrok stvaranja oroantralne komunikacije, koju mogu izazvati i veoma grub rad lekara ili frakture većeg dela alveolarnog nastavka i tubera maksile (Slika 1).

Izbor terapijske metode uglavnom zavisi od stanja maksilarne sluzokože, postojanja stranog tela (koren zuba) i patološkog procesa u sinusu (infekcija, mukokela), veličine nastalog defekta, kao i vremena proteklog od stvaranja oroantralne komunikacije



Slika 1. Nesmetan prolazak hirurške sonde kroz oroantralnu komunikaciju

Fig. 1. Free passage of surgery plug through oroantral communication



Slika 2. Hirurški zatvorena oroantralna komunikacija vestibularnim mukoperiostalnim režnjem (Rehrmann)

Fig. 2. Surgically closed oroantral communication by vestibular mucoperiosteal slice (Rehrmann)

do hirurške intervencije. U savremenoj oralnohirurškoj praksi, pored brojnih hirurških tehnika, za primarno zatvaranje oroantralne komunikacije najčešće se koristi plastika trapezastim mukoperiostalnim režnjem sa vestibularnim pristupom po Rehrmannu koji se mobilize i ušiva za palatinalnu sluzokožu tako da u potpunosti prekrije nastali defekt [2]. Metoda se najčešće izvodi uz prethodnu irigaciju maksilarnog sinusa (antibiotici, kortikosteroidi) kroz oroantralnu komunikaciju [3, 4]. Antibiotici omogućavaju pozitivne imunomodulatorne reakcije u organizmu (Slika 2) [5].

Bez obzira na visok procenat uspešnih zatvaranja oroantralnih komunikacija, u određenim kliničkim situacijama ne dolazi do primarnog srastanja režnja i zatvaranja oroantralne komunikacije. Tada se, posle izvesnog perioda, razvija hronična upala maksilarnog sinusa i epitelizacija oroantralne komunikacije, kada ona prerasta u oroantralnu fistulu, što zahteva naknadan hirurški tretman [6]. Operativni neuspeh primarne plastike oroantralne komunikacije najčešće nastaje zbog dehiscencije rane, koja može biti posledica veoma tanke strukture mukoperiostalnog režnja, razvoja postoperativne infekcije ili veličine nastalog defekta (velike oroantralne komunikacije). Operativni neuspeh primarnog zatvaranja oroantralnih komunikacija prečnika većih od 5 mm jeste 16% [7]. Neuspešnom zatvaranju oroantralne komunikacije i razvoju infekcije doprinosi postojanje nekih opštih oboljenja (dijabetes, hormonski poremećaji, vitaminski deficit, oboljenja sa krvnim diskrazijama, dekompenzovana kardiovaskularna oboljenja, osteoporoza, sistemske infekcije, imunosupresivna i zračna terapija), ali i nepridržavanje pacijenta predloženog postoperativnog režima (izbegavanje potpore medikamentozne terapije, pušenje, duvanje na nos, loša oralna higijena, čvrsta ishrana, nedolazak na kontrole). Smatra se da je najrizičniji period za dehiscenciju rane momenat od skidanja hirurških konaca (sedmi dan) do očekivane potpune epitelizacije rane (četnaesti dan).

Laseri male snage (niskoenergetski, meki, soft laseri) poseduju snažne primarne i sekundarne biostimulativne efekte koji utiču na stimulaciju rasta i reprodukciju mnogih ćelija (epitelne, endotelne, nervne, vezivnotkivne, koštane), mitotsku aktivnost makrofaga i enzimsku aktivnost ćelija, kao i na stimulaciju ćelijskog metabolizma i mikrocirkulacije [8–11]. Mnogi autori ukazuju na izražen analgetski, antiedematozni i antiinflamatorni efekat, tako da se danas uveliko koriste kao dopunska metoda lečenja posle raznih operativnih procedura [12–14]. Takođe, dokazano je da laseri male snage imaju vrlo pozitivan efekat na zarastanje rana, to jest da ubrzavaju primarno i sekundarno zarastanje rana [15]. Naročito je značajna činjenica da se laseri male snage mogu primenjavati i u inflamiranom tkivu jer oni ne zasnivaju terapijski efekat na lokalnom povećanju temperature tkiva (najčešće ostaje u fiziološkim granicama), već preko oslobađanja hemijski aktivnih supstancija, u prvom redu histamina, koji blokira preka-

pilarni sfinkter i uzrokuje arteriolarnu dilataciju [16].

Imajući u vidu navedene činjenice, u radu su predviđena klinička i eksperimentalna istraživanja na modelu pasa sa ciljem da se ustanovi uticaj lasera male snage na stimulaciju epitelizacije mukoperiostalnog režnja posle primarne plastike oroantralnih komunikacija prečnika većih od 5 mm.

Materijal i metode

Studija je podeljena na eksperimentalno i kliničko istraživanje.

Eksperimentalno istraživanje obavljeno je u skladu sa standardima helsinške Deklaracije o upotrebi životinja u biomedicinskim istraživanjima [17]. Korišćeni su psi jer imaju višekorene zube koji su u bliskom odnosu sa paranazalnim šupljinama i morfološki su slični korenovima zuba ljudi. Osim toga, moguće je da se i kod njih posle ekstrakcije zuba stvori oroantralna komunikacija, koja zahteva slično hirurško lečenje kao i kod ljudi [18]. Obrađena su četiri psa, muškog pola, starosti tri godine i telesne mase 15 kg. Kod svih životinja izvršena je obostrana hirurška ekstrakcija gornjih drugih premolara i formirana oroantralna komunikacija okruglim čeličnim svrdlom prečnika 10 mm (Slika 3). Zatim je urađena



Slika 3. Formirana oroantralna komunikacija između dna alveole ekstrahiranog zuba i poda sinusa

Fig. 3. Oroantral communication formed between the bases of alveolus of extracted teeth and floor of sinus

primarna plastika oroantralne komunikacije trapezastim mukoperiostalnim režnjem po Rehrmannu (Slika 4a). Intervencije su urađene uz premedikaciju 1% acepromazin maleatom u dozi 0,2–0,6 ml u intravenskoj anesteziji sa ketaminhidrohloridom u dozi od 10 mg/kg. U istraživanju je korišćen poluprovodnički GaAlAs laser, kontinuiranog režima, snage 10 mW, talasne dužine 670 nm, prečnika sonde 2 mm. Hirurške rane na levoj strani svakodnevno su, narednih 7 dana, tretirane laserom male snage. Ukupno je tretirano 8 tačaka. Zračeni su epitelni spojevi hirurških rana sa palatinalne (4 tačke) i bukalne strane (2



Slika 4a. Hirurški zatvorena oroantralna komunikacija vestibularnim mukoperiostalnim režnjem po Rehrmannu koji je stimulisan laserom male snage

Fig. 4a. Surgically closed oroantral communication by vestibular mucoperiosteal slice according to Rehrmann which has been stimulated by small power laser

x 2 tačke). Tkivu je predavana energija od 1 J po tački u trajanju od 100 s. Suprotne hirurške rane ostavljane su da spontano zarastu. Hirurški konci su uklanjani sedmog dana, a četrnaestog dana je kontrolisano obostrano zarastanje (Slika 4b). Zatim su elipsastom ekscizijom (10 x 5 mm) sa vestibularne strane uzimani biopsijski isecci spojeva mukoperiostalnih režnjeva sa okolnom sluzokožom, tako da pri tom nije ponovo formirana oroantralna komunikacija i nije bilo potrebe za žrtvovanjem životinja. Novoformirane rane su ostavljene da sekundarno zarastu. Posle laboratorijske obrade, materijal je kalupljen u parafinu i dobijeni su isecci debljine 5–7 mikrometara, koji su obojeni hematoksilinom i eozinom te mikroskopski pregledani.

Klinička studija sprovedena je na 36 ispitanika, oba pola, starosti 22–56 godina, kod kojih je ustanovljena oroantralna komunikacija prečnika 10 mm. Svi ispitanici dali su saglasnost prema helsinškoj Deklaraciji na predloženi terapijski tretman [19]. Na



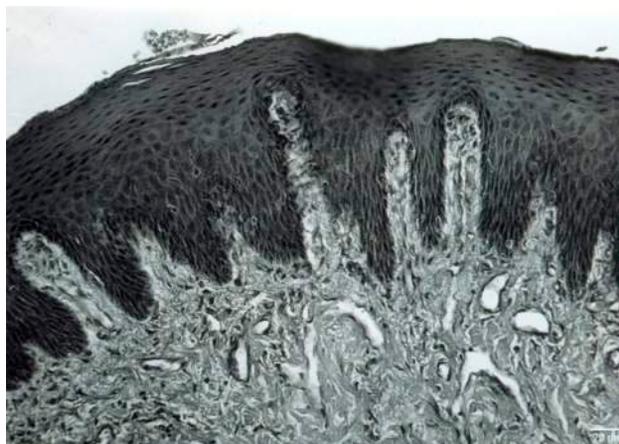
Slika 4b. Zatvorena oroantralna komunikacija, četrnaesti dan
Fig. 4b. Closed oroantral communication, fourteenth day

osnovu anamneze, objektivnog pregleda i rendgen dijagnostike (retroalveolarno snimanje, ortopantomografija i snimanje prednjih paranazalnih šupljina), ni u jednom slučaju nisu ustanovljene zapaljenjske promene ili strana tela u maksilarnom sinusu. Svi ispitanici negirali su postojanje težih opštih oboljenja koja bi mogla uticati na rezultate istraživanja. Neposredno pred hiruršku intervenciju, kod svih ispitanika sprovedena je detaljna parodontološka sanacija usne duplje. Tri dana pre operacije, kod svakog pacijenta, kroz postojeću oroantralnu komunikaciju, svakodnevno je sprovedena lokalna sinusna terapija. Sinus je irigiran ampulom linkomicina od 600 mg i ampulom deksametazona od 4 mg. Zatim je izvršena primarna plastika sinusa trapezastim bukalnim režnjem po Rehrmannu u lokalnoj sprovodnoj anesteziji. Primenjen je 2% lidokain sa adrenalinom u razmeri 1 : 80000 u količini od 4 ml. Svim pacijentima ordinirana je postoperativna medikamentozna (kapsule linkomicina od 500 mg na osam sati u trajanju od pet dana i tablete deksametazona od 0,5 mg jednom dnevno u trajanju od tri dana) i fizikalna terapija (hladne obloge spolja 24 sata posle operacije). Kod 18 ispitanika (studijska grupa) operativne rane su svakodnevno, narednih 7 dana, tretirane laserom male snage. Kao u eksperimentu, i ovde je tretirano 8 tačaka. Zračeni su epitelni spojevi hirurških rana sa palatinalne (4 tačke) i bukalne strane (2 x 2 tačke). Tkivu je predavana energija od 1 J po tački u trajanju od 100 s. Kod ostalih 18 ispitanika (kontrolna grupa) rane nisu podvrgnute laserskom tretmanu. Hirurški konci su kod svih pacijenata uklonjeni sedmog dana od operacije. Rezultati zarastanja oroantralnih komunikacija analizirani su četrnaestog dana od operacije. Analizu je uvek vršio drugi lekar po sledećoj skali:

- 1 – potpuno zarastanje oroantralne komunikacije, bez dehiscencije;
- 2 – nepotpuno zarastanje oroantralne komunikacije, sa minimalnom dehiscencijom;
- 3 – oroantralna komunikacija nije zarasla, sa delimičnom dehiscencijom;
- 4 – otvorena oroantralna komunikacija, sa izraženom dehiscencijom.

Rezultati

Eksperimentalno istraživanje pokazalo je da je većina životinja delimično odbacila hirurške šavove u toku prvih sedam dana. Sve nezračene i zračene hirurške rane sa vestibularne i palatinalne strane potpuno su primarno zarasle, to jest oroantralne komunikacije su se zatvorile. Mikroskopski nalazi pokazali su da su nezračene hirurške rane posle četrnaest dana bile prekrivene sluzokožom sa blago izraženom subepitelnom hroničnom inflamacijom. Zapaljenjski infiltrat takođe blag, a fibroplazija i granulacije bile su snažno izražene (Slika 5a). Mikroskopski nalaz rana izloženih zračenju laserom male snage pokazivao je sluzokožu normalnog izgleda, bez znakova inflamacije (Slika 5b).

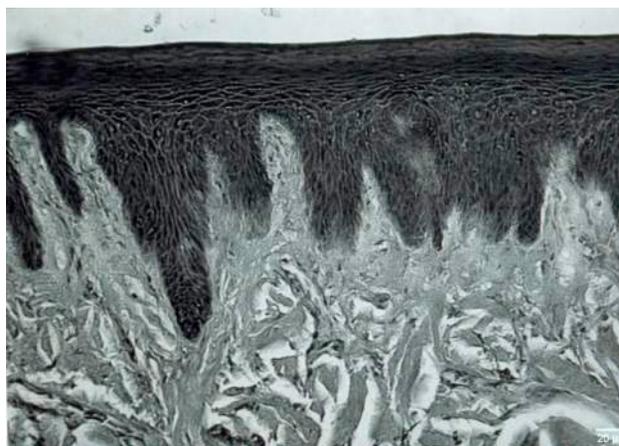


Slika 5a. Sluzokoža nezračene rane posle četrnaest dana; subepitelni infiltrat je blag, a fibroplazija i granulacije snažno su izražene (HE, x50)

Fig. 5a. Mucous membrane of a wound not exposed to radiation after fourteen days. Subepithelial infiltrate is smooth and fibroplasia and granulations are intensive (He, x50)

Rezultati kliničkog istraživanja dejstva lasera male snage na zarastanje oroantralne komunikacije pokazali su da je potpuno zarastanje oroantralne komunikacije, bez dehiscencije, utvrđeno kod 88,8% laserom zračenih rana, za razliku od nezračenih rana kod kojih je potpuno zarastanje, bez dehiscencije, registrovano u 50% (Tabela 1).

Kod šest ispitanika (33,3%) nezračene rane su zarasle uz minimalnu dehiscenciju. Kod dva pacijenta spoj mukoperiostalnog reznja sa palatinalnom sluzokožom hirurški je „osvežen” i nakon postavljanja jednog sekundarnog šava, u oba slučaja oroantralna komunikacija potpuno je zarasla. Kod ostala četiri pacijenta nije bilo potrebe za tim jer su rane minimalno dehiscirale samo površinski, tako da je oro-



Slika 5b. Sluzokoža rane izložene zračenju laserom male snage posle četrnaest dana.

Znaci inflamacije ne postoje (HE, x50)

Fig. 5b. Mucous membrane of a wound exposed to radiation by a small power laser after fourteen days

Signs of inflammation are not present (He, x50)

Tabela 1. Dejstvo lasera male snage na zarastanje oroantralne komunikacije

Table 1. The effects of small power laser on oroantral communication healing

Proces zarastanja Process of healing	Zarastanje bez lasera Healing without laser	Zarastanje sa laserom Healing with laser
1 – potpuno zarastanje oroantralne komunikacije, bez dehiscencije 1 – complete healing of oroantral communication, without dehiscention	9 (50,0%)	16 (88,8%)
2 – nepotpuno zarastanje oroantralne komunikacije, sa minimalnom dehiscencijom 2 – incomplete healing of oroantral communication, with minimal dehiscention	6 (33,3%)	1 (5,6%)
3 – oroantralna komunikacija nije zarasla, sa delimičnom dehiscencijom 3 – oroantral communication has not healed, with partially dehiscention	2 (11,1%)*	1 (5,6%)*
4 – otvorena oroantralna komunikacija, sa izraženom dehiscencijom 4 – open oroantral communication, with significant dehiscention	1 (5,6%)*	–
Ukupno pacijenata Total number of patients	18 (100%)	18 (100%)

* Oroantralna fistula – indicovana reoperacija

* Oroantral fistula – revisal operation indicated

antralna komunikacija zatvorena. Kod laserom zračenih rana minimalna dehiscencija primećena je kod jednog ispitanika (5,6%), ali ni tu nije bilo potrebe za sekundarnim šavom, tako da je oroantralna komunikacija u potpunosti zarasla.

Kod dve nezračene hirurške rane ustanovljena je delimična dehiscencija (11,1%), a kod jedne, takođe nezračene rane, potpuna dehiscencija (5,6%). U sva tri slučaja razvio se hronični sinusitis i formirala se oroantralna fistula, što je zahtevalo naknadno medikamentozno i hirurško lečenje (16,7%). Kod laserom zračenih rana u jednom slučaju je nastala delimična dehiscencija (5,6%), što je takođe zahtevalo nastavak lečenja.

U toku istraživanja nisu registrovani štetni efekti laserskog zračenja na eksponirana tkiva.

Diskusija

Rano odbacivanje šavova kod eksperimentalnih životinja može se objasniti njihovim samopovređivanjem u toku akta mastikacije. Međutim, to nije uticalo na rezultate istraživanja jer su sve hirurške rane primarno zarasle. Mikroskopska analiza pokazala je odsustvo inflamacije zračenih rana posle četrnaest dana, to jest sluzokoža je poprimila potpuno normalan izgled. Lasersko zračenje pokazalo smanjenje eksudacije, alteracije i proliferacije [20]. Osnovno antiinflamatorno delovanje manifestuje se blokiranjem ciklo- i lipooksigenaze i uticajem na sintezu prostaglandina i prostaciklina [21]. Odgađanjem sin-

teze prostaglandina delom se objašnjava mehanizam antiinflamatornog dejstva. Osim toga, laser male snage stimuliše neutrofilnu, makrofagnu i lizozomnu aktivnost, što deluje izrazito antiinflamatorno [12]. Stimulacijom makrofagnog sistema aktivira se i funkcija imunokompleksa (T- i B-limfociti) sa kojima nastupa specifična imunološka odbrana [22]. Mehanizam antiinflamatornog delovanja povezan je i sa stabilizacijom ćelijskih membrana, pogotovo mastocita. Laserskim zračenjem aktiviraju se mnogi enzimi, što vrlo pozitivno deluje na tok inflamacije. Za razliku od zračenih rana, nezračene rane su u istom periodu pokazivale znake hronične inflamacije sa slabo izraženom subepitelnom inflamacijom, fibroplazijom i granulacijama.

Klinička studija pokazala je da je potpuno zarastanje oroantralne komunikacije bez dehiscencije u studijskoj grupi registrovano kod 88,8% ispitanika, dok je u kontrolnoj grupi, gde nije primenjeno lasersko zračenje, ovaj tip zarastanja registrovan kod 50% ispitanika, što je statistički znatno viši procenat (χ^2 test $< 0,05$). Bitna procentna razlika od 33,3% primećena je i kod onih rana koje su zarasle sa minimalnom dehiscencijom kod ispitanika iz kontrolne grupe za razliku od ispitanika iz studijske grupe, kod kojih je zarastanje sa minimalnom dehiscencijom registrovano u 5,6%, što takođe ide u prilog uspešnoj laserskoj terapiji. Međutim, mora se imati u vidu činjenica da je kod dva ispitanika iz kontrolne grupe bilo potrebe za sekundarnim šavom, posle čega je oroantralna komunikacija zatvorena. Kod ispitanika iz studijske grupe ni u jednom slučaju nije postavljen sekundarni šav. Pitanje je da li bi taj odnos ostao isti da se radilo o hroničnim bolesnicima, starim osobama ili većim oroantralnim komunikacijama, koje nisu obrađene

ovim istraživanjem. Na kraju, neuspešno zatvaranje oroantralne komunikacije kod ispitanika iz kontrolne grupe registrovano je u 16,7%, dok je kod ispitanika iz studijske grupe neuspešno zatvaranje registrovano samo u 5,6%. Ovakva razlika može prvenstveno da se pripíše dejstvu lasera male snage jer su svi ispitanici iz studijske i kontrolne grupe pre- i postoperativno identično tretirani.

Lasersko zračenje aktivira sistem DNK i RNK, uveličava njihovu sintezu i stimuliše razmnožavanje ćelija [23]. Stimulacijom pretvaranja ADP u ATP, povećava se intracelularna energija na nivou mitohondrija, što rezultira ubrzanjem ćelijskog metabolizma [24]. To znači da je u oblasti primene laserskog zračenja ubrzana deoba i diferencijacija ćelija [25]. Zbog povećane mikrocirkulacije ubrzana je ćelijska razmena materija, stimulisano ćelijsko disanje, unošenje hranljivih i eliminacija toksičnih materija [26]. Prolifercija epitela (hiperplazija) posledica je pojačane mitotiske aktivnosti bazalnog sloja ćelija, što prouzrokuje ubranu regeneraciju epitela, to jest pospešuje i ubrzava zarastanje mukoperiostalnog režnja i zatvaranje oroantralne komunikacije [27]. Rezultati kliničkog istraživanja u potpunosti su kompatibilni sa rezultatima eksperimentalnog istraživanja.

Zaključak

Laser male snage može se uspešno primenjivati kao dopunska metoda lečenja u postoperativnom tretmanu posle hirurškog zatvaranja oroantralne komunikacije. Naročito treba imati u vidu da metoda nije štetna i da može imati efekta kod onih pacijenata kod kojih se očekuje otežano i usporeno zarastanje rana ili postoji sumnja u krajnji operativni ishod.

Literatura

1. Ehrh P. A. Oroantral communication: epicritical study of 175 patients with special concern to secondary operative closure. *Int J Oral Surg* 1980;1:250-5.
2. Rehrmann A. Eine methode zur schliessung von kieferhöhlen perforationen. *Dtsch Zahnärzt Wochenschr* 1936;48: 1136-9.
3. Waldhart E, Röthler G, Norer B. Zur chirurgischen therapie entzündlicher kieferhöhlenerkrankungen. In: Watzek G, Matejka M, eds. *Erkrankungen der kieferhöhle*. Stuttgart: Springer Verlag; 1985. p. 150-4.
4. Jovanović G. Tretman istovremeno nastale oro-antralne komunikacije i fistule. *Acta Stomatol Naissi* 2003;42:77-84.
5. Minić S, Bojić M, Vukadinov J, Canak G, Febri M, Bojić I. Immunomodulatory actions of antibiotics. *Med Pregl* 2009;62 (7-8):327-30.
6. Burić N, Jovanović G, Tijanić M, Dinić M. Promena bakterijske flore maksilarnog sinusa kod pacijenata sa oroantralnom komunikacijom. *Acta Stomatol Naissi* 2005;21:519-26.
7. Wovern N. V. Corelation between the development of an oroantral fistula and size of the corresponding bony defect. *J Oral Surg* 1973;31:98-102.
8. Masse J, Landry R, Rochette C, Dufour L, Morency R, Aoust P. Effectiveness of soft laser treatment in periodontal surgery. *Int Dental J* 1993;43:121-7.
9. Gomez-Villamandos R, Valenzuela S, Calatrava R, Villamandos GJ, Jurado A. He-Ne therapy by fibroendoscopy in the mucosa of the equine upper airway. *Lasers Surg Med* 1995;16:184-8.
10. Abramovitch-Gottlieb L, Gross T, Naveh D, Geresh Sh, Rosenwaks S, Bar I, et al. Low level laser irradiation stimulates osteogenic phenotype of mesenchymal stem cells seeded on a three-dimensional biomatrix. *J Lasers Med Sci* 2005;20:138-46.
11. Marković A, Koković V, Todorović Lj. The influence of low-pauer laser on healing of bone defects: an experimental study. *J Oral Laser Aplic* 2005;5:162-72.
12. Wilson M. Bactericidal effects of laser light and its potential use in the treatment of plaque-related diseases. *Int Dent J* 1994;44:181-9.
13. Prokhonchukov A. Laser in dentistry: summing up 30-year experience. *Stomatologija (Moskva)* 1995;4:68-73.
14. Jovanović G, Burić N, Kesić Lj. Effects of soft laser in pain therapy after root resection. *J Oral Laser Applic* 2003;3:83-6.
15. Gulsoy M, Dereli Z, Tabakoglu H, Bozkulak O. Closure of skin incisions by 980-nm diode laser welding. *J Lasers in Med Sci* 2006;21:5-10.
16. Lazović M. *Laseroterapija*. Niš: Prosveta; 1997.
17. Scientific and ethical justification for using animals in research. Helsinki Deklaration. 2007; 1-2. Available from: URL: <http://WWW.onlineethics.org/reset/mod/sciethan.html>

18. Burić N. Primena glas-jonomer mikroimplantata u hirurškom lečenju oro-antralne komunikacije. (doktorska disertacija). Niš, Srbija: Univerzitet u Nišu; 1996.
19. Helsinki Deklaration. 2007; 1-2. Available from: URL: <http://WWW.onlineethics.org/reseth/helsinki.html>
20. Aimbire F, Albertine R, Magalhaes RG, Lopes-Martins RAB, Castro-Faria-Neto HC, Zangaro RA, et al. Effect of LLLT Ga-Al-As (685nm) on LPS-induced inflammation of the airway and lung in the rat. *Lasers Med Sci* 2005;20:11-20.
21. Shimizu N, Yamaguchi M, Goseki T, Shibata Y, Takiguchi H, Iwasawa T, et al. Inhibition of prostaglandin E2 and interleukin 1-beta production by low-power laser irradiation in stretched human periodontal ligament cells. *J Dent Res* 1995;74:1382-8.
22. Prokhonchukov A. Mechanismus of the helium-neon laser therapeutic effect. *Stomatologija (Moskva)* 1980;4:80-4.
23. Berns M, Bewley W, Ho Sun Ch, Templin P. Free electron laser irradiation at 200 micro-meters affects DNA synthesis in living cells. *Proc Natl Acad Sci* 1990;87:2810-2.
24. Miserendino L, Levy G, Miserendino C. Laser interaction with biologic tissues. In: Miserendino L, Pick R, eds. *Lasers in dentistry*. Chicago-Berlin: Quintessence Publishing; 1995. p. 39-55.
25. Nikola RA, Jorgetti V, Rigau J, Pacheco M, Reis LM, Zangaro R. Effect of low power GaAlAs laser (660nm) on LPS-induced inflammation of the airway and lung in the rat. *J Lasers in Med Sci* 2005;20:11-20.
26. Abt E. Biostimulation and photodynamic therapy. In: Miserendino L, Pick R, eds. *Lasers in dentistry*. Chicago-Berlin: Quintessence Publishing; 1995. p. 247-57.
27. Jovanović G, Minić A, Todorović Lj. Uticaj lasera male snage na zarastanje rana posle vadenja zuba: eksperimentalna studija. *Stomatol Glas Srb* 1998;45:15-8.

Summary

Introduction

The oroantral communication is a pathologic communication between the oral cavity and maxillary sinus. It originates with extraction of the upper lateral teeth. Primary plastics communication, which is more extensive than 5 mm has been unsuccessful in 16%. Small power lasers have positive reaction on wounds healing. The aim of this work was to determine the lasers effects on slice epithelization after the plastics more extensive than 5 mm.

Material and methods

The experimental research was done on dogs with extraction of the upper second premolars on both sides, and formed oroantral communication having diameter of 10 mm. After the plastics of sinus, the left side slices were exposed to radiation for 7 days, and the opposite slices healed spontaneously. Eight points (8x1J) were treated for 100s by GaAlAs laser, power 10 mW and wavelength 670 nm. Biopses of the slices connections were taken on the 14th day to be laboratory treated and examined microscopically. The study included 36 examinees with communication diameter of 10 mm and performed plastics of sinuses. In half of the examinees wounds were exposed to radiation for 7 days, and in other examinees they healed spontaneously. The results were analyzed on the fourteenth day according to the scale: 1 - complete healing, without dehiscence; 2 - incomplete healing, with minimal dehiscence; 3 - communication did not heal, with partial dehiscence; 4 - open communication, with significant dehiscence.

Results and discussion

The microscopic analysis shows that no wounds exposed to radiation were overcast with mucous membrane which had smooth

sub epithelia chronic inflammation and inflammable infiltrate, and strong fibroplasias and granulations. Wounds exposed to radiation had mucous membrane without any signals of inflammation. Laser radiation causes anti-inflammatory reaction, i.e. it provokes reduction of exudation, alteration and proliferation, it blocks cyclo- and lipo-oxygenation by delaying the synthesis of prostaglandin, stimulates neutrophil, macrophage and lissome activity and it activates the function of immune complex T and B lymphocytes, so this difference could be primary referred to the action of laser. Our clinical study shows that complete healing of oroantral communication was recorded in 88,8% of the examinees who were exposed to radiation in relation to 50%, of those who did not receive radiation therapy which is statistically much higher percentage (χ^2 test < 0, 05). The surgery was repeated in 5,6% of those who had received radiation therapy and in 16,7% of those who had not been exposed to radiation. Laser radiation stimulates changing of ADP in ATP and it accelerates cells metabolism, it increases microcirculation and accelerates substance exchange of cells, it increases DNK and RNK synthesis and stimulates cells division, which cause quicker regeneration of epithelia, i.e. it accelerates the process of wound healing.

Conclusion

It can be concluded that small power laser can be used successfully as additional method of treatment, after closing of oroantral communication surgically.

Key words: Wound Healing; Laser Therapy; Tooth Extraction; Maxillary Sinus; Surgical Flaps; Treatment Outcome; Humans; Animals

Rad je primljen 20. III 2007.

Prihvaćen za štampu 27. III 2007.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:3-4:188-193.

PREGLEDNI ČLANCI REVIEW ARTICLES

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
Klinika za ginekologiju i akušerstvo¹
Institut za radiologiju²

Pregledni članak
Review article
UDK 618.1-006.6-07
DOI: 10.2298/MPNS1004195D

RACIONALNA PRIMENA TUMOR MARKERA CA 125 U GINEKOLOŠKOJ ONKOLOGIJI

RATIONAL APPLICATION OF TUMOR MARKER CA 125 IN GYNECOLOGICAL ONCOLOGY

Srđan ĐURĐEVIĆ¹, Sanja STOJANOVIĆ², Marijana BASTA-NIKOLIĆ² i Marko MAKSIMOVIĆ¹

Sažetak – Određivanja CA 125 počela su 1981. godine, kada su Bast i saradnici, primenjujući tehniku hibridizacije po Kõhleru i Milsteinu, otkrili monoklonalno antitelo OC 125 iz klase imunoglobulina G. Antigen CA 125 proizvodi se u ćelijama amniona već kod 7 nedelja starih embriona, a kod odraslih se može dokazati u epitelu većine organa koji vode poreklo od Milerovih kanala. Gornja granica referentnih vrednosti u serumu za CA 125 jeste 35 U/mL i sreće se kod 99% zdravih osoba. Preko 83% žena obolelih od epitelijalnih karcinoma jajnika u momentu dijagnostike ima povišene vrednosti CA 125 (preko 35 U/mL) koje su u vezi sa stepenom proširenosti oboljenja – stadijumom, histološkim tipom tumora i stepenom diferencije malignih ćelija. Povišene vrednosti CA 125 u serumu mogu se javiti i kod drugih malignih tumora ali i različitih benignih oboljenja u organizmu. Nivo CA 125 u serumu posle operacije može ukazati na regresiju ili progresiju karcinoma jajnika kod preko 90% bolesnica koje su imale povišene vrednosti pre operacije. Kontinuirano postoperativno određivanje CA 125 u serumu mora biti prilagođeno svakom pojedinačnom slučaju.

Ključne reči: CA-125 Antigen; Biološki tumorski markeri; Neoplazme genitalnih organa žene; Karinomi jajnika; Dijagnoza; Serum; Prognoza

Uvod

Karcinom jajnika prvi je na listi mortaliteta od malignih tumora ženskog genitalnog sistema i četvrti uzročnik smrtnosti među malignim tumorima kod žena [1]. Iako se o karcinomu jajnika govori kao o zasebnom oboljenju, on obuhvata grupu histološki različitih vrsta tumora: epitelne, germinativnoćeljske, gonadalne tumore strome i metastatske tumore [2]. Epitelni tumori su najučestaliji i čine oko 90% svih karcinoma jajnika. Oni su podeljeni na nekoliko različitih histoloških podgrupa: serozne, mucinozne, endometrioidne, svetloćeljske, nediferentovane, pločastoslojevite i na tumore prelaznog tipa [3]. Poslednjih godina, tumor marker CA 125 zauzima sve značajnije mesto u dijagnostici i kontroli stanja obolelih od karcinoma jajnika, što potvrđuje i podatak da je 1997. godine osnovana Evropska grupa za tumor markere (EGTM), koja je dala preporuke za pravilnu primenu CA 125 kod karcinoma jajnika [4]. Određivanja CA 125 počela su 1981. godine, kada su Bast i saradnici, primenjujući tehniku hibridizacije po Kõhleru i Milsteinu, otkrili monoklonalno antitelo OC 125 iz klase imunoglobulina g₁ (IgG₁) [5]. Antigen CA 125 proizvodi se u ćelijama amniona već kod 7 nedelja starih embriona, a kod odraslih se može dokazati u epitelu većine organa koji vode poreklo od Milerovih kanala. Njegovo prisustvo utvrđeno je u tkivu placente, majčinom mleku, bronhopulmonalnom i cervikalnom sekretu, pleuralnom eksudatu, semenoj tečnosti, sadržaju benignih i malignih tumo-

ra jajnika. U krvnu cirkulaciju otpuštaju ga različita tkiva obložena peritonealnim omotačem, posebno u prisustvu upalne reakcije sa stvaranjem sraslina [6, 7]. Gornja granica referentnih vrednosti u serumu za CA 125 jeste 35 U/mL i sreće se kod oko 99% zdravih osoba. Preko 83% žena obolelih od epitelijalnih karcinoma jajnika u momentu dijagnostike oboljenja ima povišene vrednosti CA 125 (preko 35 U/mL). Povišene vrednosti do 65 U/mL u serumu mogu se javiti i kod drugih malignih tumora, ali i kod različitih benignih oboljenja u organizmu [8]. Neposredno posle operacije, povišene vrednosti CA 125 mogu biti posledica samog hirurškog zahvata pa određivanja treba odgoditi za 30 dana, pri čemu povratak na normalne vrednosti posle kompletne hirurške redukcije tumora može trajati nedeljama [9]. Nivo CA 125 u serumu posle operacije može ukazati na regresiju ili progresiju karcinoma jajnika kod preko 90% pacijentkinja koje su imale povišene vrednosti pre operacije. Postoperativni nivo vrednosti CA 125 > 35 U/mL kod pacijentkinja koje nemaju zaostali (rezidualni) tumor i vrednosti > 65 U/mL kod onih sa zaostalim tumorskim implantima zaseban su prognostički faktor u daljem toku bolesti [10]. Značaj kontinuiranog određivanja vrednosti tumor markera CA 125 još uvek nije precizno utvrđen i mora biti prilagođen svakom pojedinačnom slučaju. Cilj rada je bio da se prikažu najnovija saznanja i podaci koji se odnose na primenu tumor markera CA 125 u serumu u ginekološkoj onkologiji.

Skraćenice

CA 125	– karcinom antigen 125
EGTM	– Evropska grupa za tumorske markere
IgG ₁	– imunoglobulin g ₁
U/mL	– jedinice po mililitru
MUC 16	– mucin broj 16
FIGO	– Internacionalno udruženje ginekologa opstetričara
PPV	– vrednost predviđanja
UK	– Ujedinjeno Kraljevstvo
PET	– pozitronska emisiona tomografija

Biohemijska struktura CA 125

CA 125 prvi put je identifikovan kao antigena komponenta visokomolekularnog glikoproteina primenom monoklalnog antitela OC 125. Prva istraživanja su pokazala da je CA 125 visokomolekularni glikoprotein molekulske mase 200–2000 kd [11]. Najnovije studije ukazuju na to da CA 125 poseduje veći broj karakterističnih mucinoznih komponenti koje uključuju različiti sastav aminokiselina na N- i C-terminalnim regionima. Uzimajući u obzir ove činjenice, CA 125 je uvršten u grupu mucina i označen kao MUC 16 [12].

Distribucija CA 125 u odnosu prema uzrastu, rasi, menstrualnom ciklusu i za vreme trudnoće

Nekoliko različitih studija sprovedenih na velikom broju zdravih ispitanica pokazale su da žene u postmenopauzi imaju niže vrednosti CA 125 u serumu nego pre menopauze [13]. Kod nekih žena postoji različita distribucija CA 125 u toku menstrualnog ciklusa. Grover i saradnici su u ispitivanju sprovedenom na ukupno 1.478 zdravih žena evidentirali povišene vrednosti CA 125 (preko 35 U/mL) kod 5,2% ispitanica [14]. Koncentracija CA 125 u serumu određena je u razmaku od 7 dana u različitim fazama menstrualnog ciklusa, pri čemu je kod 2% žena zabeležena viša vrednost u toku menstruacije nego u drugim fazama ciklusa. Lahtovirta i saradnici zabeležili su povišene vrednosti CA 125 u toku ovulacije i menstruacije [15]. U literaturi je prikazan i uticaj još nekih faktora na nivo vrednosti CA 125 u serumu. Potvrđeno je da pušenje snižava vrednosti CA 125, a konzumiranje kafe, to jest kofeina utiče na povišene vrednosti [4].

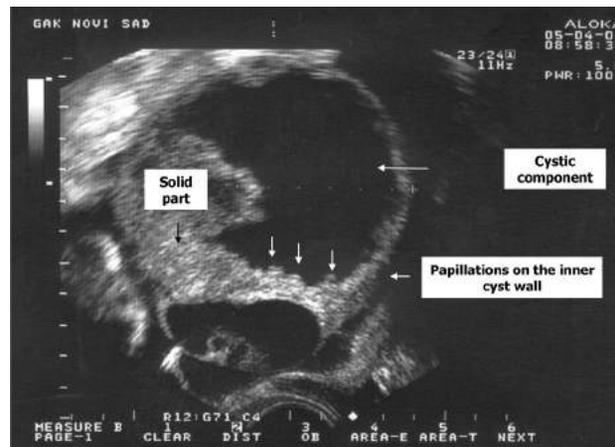
Nivo CA 125 u serumu kod različitih benignih i malignih tumora

Čitav niz benignih oboljenja različitih organskih sistema može usloviti porast vrednosti tumor markera CA 125 u serumu. Oboljenja ženskog genitalnog trakta koja utiču na porast vrednosti obuhvataju: ektopičnu trudnoću, endometriožu, miome materice, upalu jajovoda (salpingitis), tuboovarijalni apsces i Meigsov sindrom (fibrom jajnika, ascites, hidrotoraks) [16]. Porast nivoa CA 125 u serumu kod benignih oboljenja drugih organskih sistema sreće se kod: ciroze jetre, hepatitisa, pankreatitisa, divertikuloze kolona, oboljenja pluća i pleure, dilatacije srčanog mišića. Po-

višene vrednosti CA 125 sreću se kod adenokarcinoma koji vode poreklo od različitih organskih sistema, posebno kad u organizmu postoje metastaze. Povišene vrednosti (preko 35 U/mL) sreću se kod adenokarcinoma dojke, debelog creva, pankreasa, pluća, endometrijuma, grlića materice i jajovoda [17, 18]. Povišene vrednosti CA 125 (preko 35 U/mL) sreću se kod 18% žena u FIGO stadijumima I i II karcinoma endometrijuma, to jest kod preko 60% žena u uznapredovalom III i IV stadijumu. Dokazana je pozitivna korelacija nivoa vrednosti CA 125 u serumu i efekata hemioterapije u III i IV stadijumu karcinoma endometrijuma. Lažnopovišene vrednosti zabeležene su u prisustvu postiradijacionog kolitisa bez dokazanog recidiva maligne bolesti [19].

Primena CA 125 u diferencijaciji malignih i benignih tumora u maloj karlici

Jedno od prvih pitanja na koje kliničar treba da odgovori ženi koja ima tumor u maloj karlici jeste: da li je tumor benigne ili maligne prirode. Diskutabilan je nivo vrednosti CA 125 u serumu koji nedvosmisleno potvrđuje maligni proces u organizmu i, prema različitim autorima, ove vrednosti se kreću 65–200 U/mL [20, 21]. Procenjujući različite nivoe preoperativno određenih referentnih vrednosti CA 125 u serumu kod tumora u karlici, Di-Xia i saradnici su utvrdili različitu visinu specifičnosti za karcinome jajnika: 80% (35 U/mL), 93% (65 U/mL) i 100% (194 U/mL) [22]. Nekoliko različitih retrospektivnih ali i prospektivnih multicentričnih istraživanja ukazalo je na značaj preoperativnog određivanja CA 125 u serumu, posebno kod žena u postmenopauzi koje imaju tumor u maloj karlici [23]. Dijagnostički značaj CA 125 (ref. nivo 35 IU/ml) koji je potvrđen u ovim istraživanjima jeste 77% i gotovo je identičan dijagnostičkom značaju endovaginalne ultrasonografije (74%). U zaključku izvedenom posle ovih istra-



Slika 1. Karakteristična ultrazvučna slika karcinoma jajnika sa solidnim cističnim delovima i papilarnim proliferacijama, preoperativne vrednosti CA 125 > 300 U/mL

Fig. 1. Characteristic sonographic view of ovarian cancer with solid-cystic parts and papillations, preoperative CA 125 serum levels > 300 U/mL

živanja predlaže se da sve žene u postmenopauzi koje imaju povišene vrednosti CA 125 u serumu i tumor u maloj karlici treba odmah uputiti kod ginekologa onkologa koji se bavi hirurškim lečenjem karcinoma jajnika (Slika 1) [24].

CA 125 u skriningu karcinoma jajnika

Potencijalnu primenu u skriningu karcinoma jajnika našli su endovaginalna ultrasonografija, kolor dopler i određivanje CA 125 u serumu [21]. Uloga CA 125 kao biohemijškog parametra u skriningu karcinoma jajnika u početnoj fazi bolesti nije dala željene rezultate zbog niske osetljivosti ovog markera u početnoj fazi bolesti [4]. CA 125 kao samostalni parametar poseduje nisku vrednost predviđanja (PPV) od 2,3% kod žena koje nemaju kliničke simptome bolesti. U kliničkoj praksi to znači da treba sprovesti dijagnostičku laparoskopiju ili laparotomiju kod 50 žena da bi se otkrio jedan slučaj karcinoma jajnika. Prema Jacobsu, opravdana klinička primena skrining testa u dijagnostici karcinoma jajnika treba da ima najnižem negativnu vrednost predviđanja od 10% [25].

Racionalna primena tumor markera CA 125 kod karcinoma jajnika

Kod preko 80% pacijentkinja sa koncentracijom CA 125 preko 35 U/mL u serumu otkriven je maligni tumor jajnika. U odnosu prema stadijumima karcinoma jajnika, povišene vrednosti (preko 35 U/mL) u serumu zastupljene su kod 41% obolelih žena u I FIGO stadijumu, 85% u II stadijumu, 93% u III stadijumu i 97% u IV stadijumu [16, 17, 19–21]. Kod karcinoma jajnika preoperativno određene vrednosti CA 125 u serumu u vezi su sa stepenom proširenosti oboljenja (stadijumom), histološkim tipom tumora i stepenom diferencije malignih ćelija [26]. Serumske koncentracije CA 125 znatno su niže u podgrupi mucinoznih i svetloćelijskih karcinoma jajnika nego u drugim histološkim tipovima. Potvrđen je i uticaj veličine tumorske mase na nivo izlučivanja CA 125 u serumu. Vrednosti od preko 1000 U/mL govore u prilog postojanja inoperabilnog malignog tumora jajnika u uznapredovalom stadijumu bolesti. Povoljni izgledi za optimalni citoreduktivni operativni zahvat postoje ako su vrednosti ispod 100 U/mL [8, 27].

Serijsko postoperativno određivanje CA 125 u kontroli stanja operisanih pacijentkinja od karcinoma jajnika uobičajena je klinička praksa koja se primenjuje u većini zemalja. Cilj ovih kontrola je da se u postoperativnom periodu otkrije recidiv ili progresija karcinoma u pretkliničkoj fazi bolesti te da se što ranije primeni druga linija hemioterapije u cilju produženja života. Različiti autori navode da je prosečno vreme od porasta vrednosti CA 125 do kliničke progresije bolesti tri-četiri meseca [6, 18, 24]. Povratak bolesti posle hemioterapije u najvećem broju slučajeva je inkurabilan. Objektivno se može govoriti samo o kvalitetnom produžetku života, pri čemu najveće šanse imaju pacijentkinje kod kojih se vrlo rano otkrije progresija bolesti, kada još nisu nastupili kli-

nički evidentni znaci oboljenja. U organizaciji *The Medical Research Council (UK) and the European Organisation for Research and treatment of Cancer* sprovedena je multicentrična randomizirana studija u cilju opravdanosti primene druge linije hemioterapije na osnovu povišenih vrednosti CA 125 kod operisanih pacijentkinja od karcinoma jajnika [4, 28]. Ova studija je pokazala da primena hemioterapije kod asimptomatskih pacijentkinja sa povišenim nivoima CA 125 u serumu nema statistički značajnog uticaja na ishod bolesti. Prema ovom istraživanju, postoperativno određivanje CA 125 ne treba vršiti rutinski kod svih operisanih pacijentkinja, već samo u slučajevima kada je na osnovu kliničkih i radioloških metoda dokazano prisustvo recidiva. Međutim, kontrola stanja i toka bolesti ne može biti uskraćena pacijentkinjama sa karcinomom jajnika, kao ni mogućnost da se primenom CA 125 ukaže na postojanje recidiva i preduzme odgovarajući tretman. Tuxen i saradnici su utvrdili da je posle prve linije hemioterapije osetljivost CA 125 u detekciji progresije karcinoma jajnika 76% i da se lažno-pozitivni rezultati sreću kod 1% svih određivanja [29]. Rustin i saradnici su utvrdili da je dvostruki porast nivoa CA 125 u serumu (preko 70 U/mL) samostalni parametar koji ukazuje na progresiju bolesti (osetljivost 84%, lažnopolitivni rezultati određivanja 1–2%) [30]. Murakami i saradnici su utvrdili visoku osetljivost od 97,8% kombinovane primene CA 125 i PET skena u detekciji recidiva karcinoma jajnika sa samo jednim lažnonegativnim rezultatom određivanja [31].

Zaključak

Na teritoriji Vojvodine rutinska određivanja koncentracije tumor markera CA 125 u serumu kod obolelih od karcinoma jajnika prvi put su započeta 1989. godine u laboratoriji Klinike za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu [32]. Najčešća dilema u toku određivanja CA 125 u serumu sreće se kada se kod žene sa funkcionalnom cistom ili sonografski nesuspektim cističnim tumorom jajnika evidentiraju povišene vrednosti CA 125 u serumu. Na osnovu iznetih pregleda iz savremene literature koja se odnosi na tumor marker CA 125, mogu se izvući jasni zaključci o primeni ovog markera u oblasti ginekološke onkologije. Samo preoperativno visoke vrednosti CA 125 od preko 200 U/mL kod žena sa tumorom u karlici sa velikom verovatnoćom ukazuju na malignu prirodu bolesti. Čitav niz različitih benignih oboljenja ali i adenokarcinomi na drugim organima van ženskog genitalnog trakta mogu usloviti porast nivoa CA 125 u serumu. Postoperativna kontrola vrednosti CA 125 u serumu kod obolelih od karcinoma jajnika ima smisla samo ako su pre operacije postojale povišene vrednosti. Posle prve linije hemioterapije, serijsko kontinuirano određivanje CA 125 u serumu nema pozitivnog uticaja na konačan ishod bolesti.

Literatura

1. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Winago PA. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2000;50:7-33.
2. Moss C, Kaye SB. Ovarian cancer, progress and continuing controversies in management. *Eur J Cancer* 2002;38:1701-7.
3. Gadducci A, Cosio S, Zola P, Landoni F, Maggino T, Sartori E. Surveillance procedures for patients treated for epithelial ovarian cancer: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:21-23.
4. Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpa J, et al. CA 125 in ovarian cancer: European Group on tumor markers guidelines for clinical use. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:679-91.
5. Bast RC, Feeney M, Lazarus H, et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981;68:1331-7.
6. Barlow TS, Przybylski M, Schilder JM, Moore DH, Look KY. The utility of presurgical CA 125 to predict optimal tumor cytoreduction of epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol cancer* 2006;16:496-500.
7. Cooper BC, Sood AK, Davis CS, et al. Preoperative CA 125 levels: an independent prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002;100:59-64.
8. Đurđević S, Đurđević J. Tumorski markeri u ginekološkoj onkologiji. 1 izd. Beograd: Društvo medicinskih biohemičara Jugoslavije; 1998:118.
9. Board RE, Brujins CTPH, Pronk AE, et al. Stage and CA 125 related survival in patients with epithelial ovarian cancer treated at a cancer center. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(Suppl 1):18-24.
10. Skates SJ, Menon U, MacDonald N, et al. Calculation of the risk of ovarian cancer from serial CA 125 values for preclinical detection in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2003;21:206-10.
11. Yin BWT, Lloyd KO. Molecular cloning of the CA 125 ovarian cancer antigen: identification as a new mucin, muc 16. *J Biol Chem* 2001;276:27371-5.
12. O'Brien TJ, Beard JB, Underwood LJ, Dennis RA, Santin AD, York L. The CA 125 gene: an extracellular super structure dominated by repeat sequences. *Tumour Biol* 2001;22:348-66.
13. Rustin GJS. Use of CA125 to assess response to new agents in ovarian cancer trials. *J Clin Oncol* 2003;21:187s-93s.
14. Grover S, Koh H, Weideman P, Quinn MA. The effect of menstrual cycle on serum CA 125 levels: a population study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1379-81.
15. van Calster B, Timmerman D, Bourne T, et al. Discrimination between benign and malignant adnexal masses by specialist ultrasound examination versus CA 125. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1706-14.
16. Sevinc A, Camci C, Turk HM, Buyukberber S. How to interpret serum CA 125 levels in patients with serosal involvement? A clinical dilemma. *Oncology* 2003;65:1-6.
17. Rim SY, Kim SM, Choi HS. Struma ovarii showing clinical characteristics of ovarian malignancy. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:1156-9.
18. Mayer T, Rustin GJ. Role of the tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2000;82:1535-8.
19. Majkić-Singh N. Tumorski markeri: biohemija i klasifikacija. *Jugoslav Med Biohem* 2006;25(2):79.
20. Zhang Z, Bast RC Jr, Yu Yu, et al. Three biomarkers identified from serum proteomic analysis for the detection of early stage ovarian cancer. *Cancer Res* 2004;64:5882-90.
21. Mousavi AS, Borna S, Moeinoddini S. Estimation of probability of malignancy using a logistic model combining color Doppler ultrasonography, serum CA 125 level in women with a pelvic mass. *Int J Gynecol Cancer* 2006;6(Suppl 1):92-8.
22. Di-Xia C, Schwartz PE, Fan-Quin L. Saliva and serum CA 125 assays for detecting malignant ovarian tumors. *Obstet Gynecol* 1990;75:701-4.
23. Rustin GJ, Quinn M, Thigpen T, et al. Re: new guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (ovarian cancer). *J Natl Cancer Inst* 2004;96:487-8.
24. Jacobs I, Skates SJ, MacDonald N, et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1207-10.
25. Vergote IB. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer. In: American Society of Clinical Oncology 2004 educational book. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology; 2004.
26. Kolwijck E, Thomas CMG, Bulten J Et, Massuger LF. Preoperative CA 125 levels in 123 patients with borderline ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1335-8.
27. Đurđević S, Stojanović S, Vejnović T, Kopitović V, Basta-Nikolić M, Petrović Đ, et al. Diagnostic importance of CA 125 in detection of recurrence and progress of the disease in stages III and IV of epithelial carcinoma. *Journal of Medical Biochemistry* 2008;27(1):30-4.
28. Tuxen MK, Soletormos G, Dombernowsky P. Serum tumor marker CA 125 for monitoring ovarian cancer during follow up. *Scand J Clin Lab Invest* 2002;62:177-88.
29. Rustin GJS, Marples M, Nelstrop EA, et al. Use of CA 125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. *J Clin Oncol* 2001;19:4054-7.
30. Murakami M, Miyamoto T, Iida T, et al. Whole-body positron emission tomography and tumor marker CA 125 for detection of recurrence in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(Suppl 1):99-107.
31. Đurđević S, Segedi D. Tumor markeri i njihova primena u ginekološkoj onkologiji. *Med Pregl* 1989;42(11-12):457-60.

Summary

Introduction

CA 125 determination started in 1981, when Bast et al. discovered monoclonal antibody OC-125 belonging to immunoglobulin G class (IgG) using Köhler and Milstein's technique of hybridization. CA 125 antigen is produced in amniotic cells of the 7 week-old embryo, while in adults it can be detected in epithelium of most organs which originate from Müller ducts. The upper level of ref-

erent values for CA 125 in serum is 35 U/mL and can be seen in about 99% of healthy people.

Application of tumor marker CA 125 in gynecological oncology

More than 83% of patients with epithelial ovarian carcinoma have elevated values of CA 125 higher than 35 U/mL at the moment of diagnosing the disease. In cases of ovarian carcinoma, preoperatively determined values of CA 125 in serum are correlated with

the extent of the expansion of the disease, histological type of tumor and degree of differentiation of malignant cells. Elevated values up to 65 U/mL in serum can also be found in other malignant tumors (pancreas, breast, colon, bladder, lungs, liver) and in different benign diseases. The level of serum CA 125 after the surgery can indicate regression or progression of ovarian carcinoma in more than 90% of the patients who had had elevated values of

CA125 prior to the surgery. Postoperative levels of CA 125 >35 U/mL in patients with no residual tumor and values >65 U/mL in those with residual tumor implants represent a separate prognostic factor in further course of the disease.

Conclusion

The importance of continuous determination of CA 125 tumor marker has to be adjusted to each single case.

Key words: CA-125 Antigen; Tumor Markers, Biological; Genital Neoplasms, Female; Ovarian Neoplasms; Diagnosis; Serum; Prognosis

Rad je primljen 29. I 2008.

Prihvaćen za štampu 3. III 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010);LXIII:3-4:195-199.

Institut za medicinska istraživanja, Beograd¹
Medicinski fakultet, Kragujevac²

Pregledni članak
Review article
UDK 616.1-084:613.7
DOI: 10.2298/MPNS1004200P

FIZIČKA AKTIVNOST U PREVENCIJI I REDUKCIJI KARDIOVASKULARNOG RIZIKA

PHYSICAL ACTIVITY IN PREVENTION AND REDUCTION OF CARDIOVASCULAR RISK

Gordana PETROVIĆ-OGGIANO¹, Vlasta DAMJANOV², Mirjana GURINOVIĆ¹ i Marija GLIBETIĆ¹

Sažetak – Pozitivan efekat fizičke aktivnosti na kardiovaskularni sistem ogleda se u: poboljšanju aerobnog kapaciteta i metaboličkih funkcija, amplifikaciji lipidnog profila, insulinske senzitivnosti imunoloških funkcija, povećanju perfuzije miokarda i fibrinolitike aktivnosti, smanjenju adherentnosti trombocita zbog povećane sinteze prostanglandina PGI₂, porastu energetske rashoda (što je značajno za održavanje idealne telesne mase), prevenciji i lečenju gojaznosti, kao i kontroli stresa. Epidemiološke studije ukazuju na pozitivnu vezu povećane energetske potrošnje uzrokovane fizičkom aktivnošću i redukcije lipidnih parametara i telesne mase kombinacijom dijeta i fizičke aktivnosti. Fizička aktivnost, modifikujući hemizam i metabolizam lipoproteina, usporava stepen ateroskleroze u koronarnim arterijama kod osoba koje su fizički aktivne. U prevenciji i redukciji kardiovaskularnog rizika aerobne fizičke vežbe (poput trčanja, plivanja, vožnje bicikla), sa intenzitetom treninga srednjeg opterećenja (65% srednjeg respiratornog volumena) opterećenja, imaju pozitivan efekat. Najbolji oblik fizičke aktivnosti je onaj u kojem se povećavaju izdržljivost i snaga.

Ključne reči: Fizička aktivnost; Kardiovaskularna oboljenja; Manje rizično ponašanje; Lipidi + krv; Telesna težina; Ateroskleroza

„Sama hrana neće održati čoveka u dobrom zdravlju; on mora da se bavi fizičkim vežbama. Jer, hrana i vežbe, iako poseduju suprotne kvalitete, deluju zajedno na održavanje dobrog zdravlja. I izgleda da je neophodno utvrditi moć različitih vežbi i znati koje od njih jačaju, a koje slabe telo...”, citat iz Hipokratove knjige „Regimen”

Uvod

Fizička aktivnost i sport, u smislu terapije pokretom, dugo nisu bili priznati kao moguće strategije u lečenju pacijenata sa kardiovaskularnim rizikom.

Pregled aktuelne literature potencira pitanje u kojoj meri promene u lipoproteinskom metabolizmu, indukovan fizičkom aktivnošću i odgovarajućim dijetnim režimom redukuju kardiovaskularni rizik [1–3]. U multifaktorskoj genezi koronarnih bolesti, fizička neaktivnost predstavlja jedan od ključnih faktora rizika. Moderan način življenja u velikoj meri eliminiše fizičku aktivnost kao fundamentalni stimulus života [4].

Postoje dokazi koji sugerišu da fizička aktivnost, modifikujući hemizam i metabolizam lipoproteina, usporava stepen ateroskleroze u koronarnim arterijama kod osoba koje su fizički aktivne [5]. Postoji mnogo različitih mehanizama putem kojih fizička aktivnost modifikuje rizik kardiovaskularnog obolavanja, uključujući efekte na metabolizam lipida, arterijski pritisak, funkcije endotela, vazodilataciju, koagulaciju, fibrinolizu, senzitivnost na insulin i telesni sastav [6, 7]. Studije pokazuju da umerena fizička aktivnost redukuje rizik od kardiovaskularne bolesti za 20%, a kod osoba koje su fizički znatno aktivnije i do 27% [8, 9].

Statistički podaci ukazuju na to da godišnje u Evropi umre oko 323 miliona ljudi od posledica ovih bolesti. Na primer, procenjeno je da je 2003. godini u Evropskoj uniji izdvojeno oko 79 milijardi evra za medicinsko lečenje i saniranje posledica koronarne bolesti [10]. U ukupnom rangiranju prema DALY (*Disability Adjusted Life Years*) – zbirnoj meri zdravlja stanovništva koja označava broj izgubljenih godina života zbog prerane smrti i nesposobnosti prouzrokovane bolešću, kardiovaskularna oboljenja zauzimaju prvo mesto u Srbiji. Opterećenje kardiovaskularnim oboljenjima mnogo je veće za muškarce (27,64%) nego za žene (19,98%), pri čemu se stopa DALY na 1000 stanovnika povećava sa starenjem i kod muškaraca i kod žena, s tim što je u godinama 30–34 mortalitet u oba pola povećan [11].

Prilikom poređenja podataka iz 38 istraživačkih centara u 21 zemlji sveta, uključujući i našu, u periodu od 1983. do 2005. godine, u okviru projekta MONICA, broj koronarnih događaja se udvostručio. Od 254 na 100.000 stanovnika starosti 25–74, broj koronarnih događaja povećao se na 493. Jedan od dominantnih faktora rizika uz hipertenziju jeste i fizička neaktivnost, koja je odgovorna za 8,2% od ukupnih YLL (*Years of Life Lost* – prevremena smrt) kod muškaraca i 11,8% kod žena. Gojaznost se povezuje sa nešto nižom proporcijom od 5,5% od ukupnih YLL kod muškaraca i 7% kod žena [11].

Opterećenje kardiovaskularnom bolešću usled visokog nivoa holesterola u krvi povezano je sa 1,3% ukupnih YLL kod muškaraca i 0,5% kod žena. Ono je mnogo veće za muškarce nego za žene, jer je učestalost bolesti kod njih izraženija.

Skraćenice

DALY	– Disability Adjusted Life Years
YLO	– Years of Life Lost
SZO	– Svetska zdravstvena organizacija
WHO	– World Health Organisation
IPEN	– International Physical Activity and the Environment Network
CESIID	– Centar za slobodne izbore i demokratiju
EPC	– progenitor endotelne ćelije
NO	– azot-monoksid
HDL	– lipoproteinske čestice visoke gustine
LDL	– lipoproteinske čestice niske gustine
VLDL	– lipoproteinske čestice vrlo niske gustine
LPL	– lipoproteinska lipaza
LCAT	– lecitin holesterol acil transferaza
MET	– metabolički ekvivalent
V02	– srednji respiratorni volumen
PAL	– skala nivoa fizičke aktivnosti
FIT	– formula za izračunavanje individualne energetske potrošnje

Ukupno opterećenje kardiovaskularnom bolešću, uslovljeno faktorima rizika koji su odgovorni za najveći procenat ukupnog DALY, prikazano je u Tabeli 1.

Tabela 1. Doprinos faktora rizika ukupnom opterećenju kardiovaskularnim bolestima u Srbiji (u procentima)

Table 1. Contribution of risk factors to the total number of cardiovascular diseases in Serbia (in percentage)

Faktori rizika <i>Risk factors</i>	% doprinosa faktora rizika u ukupnim DALY-jima <i>% of risk factor contribution to total DALY</i>
Fizička neaktivnost <i>Physical inactivity</i>	24,19
Kardiovaskularna bolest <i>Cardiovascular disease</i>	
Hipertenzija/ <i>Hypertension</i>	21,19
Pušenje/ <i>Smoking</i>	18,45
Gojaznost/ <i>Obesity</i>	14,92
Alkohol (protektivno dejstvo) <i>Alcohol (protective effect)</i>	-11,04
Visok nivo holesterola u krvi <i>High blood cholesterol level</i>	6,45
Nedovoljna količina voća i povrća u ishrani <i>Insufficient quantity of fruit and vegetable in diet</i>	4,27

Fizička neaktivnost – globalni i ekonomski problem

Prevalencija fizičke aktivnosti u svetu kreće se 11–24% u odnosu na supregione Svetske zdravstvene organizacije (SZO), a nedovoljna fizička aktivnost 31–51%. Zbog nedovoljne fizičke aktivnosti u svetu godišnje umre oko 1,9 miliona ljudi. U 2002. godini dve trećine odrasle populacije (od 15 godina starosti i stariji) u Evropskoj uniji nije dostiglo preporučene nivoe fizičke aktivnosti [8]. Podaci SZO za Evropski region kao celinu navode da jedna od pet osoba ne praktikuje nikakvu fizičku aktivnost i

da su viši nivoi fizičke neaktivnosti u istočnom delu Evrope. Procenjuje se da je fizička neaktivnost uzrok 600.000 smrtnih slučajeva godišnje u regionu (5–10% ukupnog mortaliteta, zavisno od države) i da dovodi do gubitka 5,3 miliona godina zdravog života godišnje zbog prerane smrtnosti i smetnji. Prema podacima *World Health Report* [12], ona preta da postane globalni problem, posmatrajući je od dečjeg uzrasta pa preko svih slojeve starosne i socijalne strukture. Fizička neaktivnost je odgovorna za nastanak 15–20% kardiovaskularnih bolesti u Evropskom regionu, takođe i za pojavu dijabetesa tipa 2, kancera kolona, kancera dojke, kao i osteoporoze kod starije populacije. Ekonomske posledice koje izaziva fizička neaktivnost procenjuju se na 910 miliona evra za populaciju od 10 miliona ljudi, pri čemu je polovina fizički neaktivna. Zabeleženo je da je 3,1 milion dana obračunatih kao bolovanje, što se može dovesti u vezu sa fizičkom neaktivnošću u populaciji od 5,5 miliona ljudi.

Fizička aktivnost ima snažan koristan efekat po ljudsko zdravlje, naročito u patogenezi bolesti koje sačinjavaju metabolički sindrom (insulinska rezistencija, tip 2 dijabetesa, hiperlipidemija, hipertenzija, gojaznost, kao i kardiovaskularne bolesti i osteoporoza). Smatra se da ona povoljan efekat ispoljava i na poboljšanje simptoma hronične opstruktivne pulmonalne bolesti, osteoartritis, fibromijalgije, kancera i depresije. Postoje jaki argumenti koji govore u prilog tome da fizička aktivnost povećava funkcionalne kapacitete i kvalitet života [13].

S tim u vezi, SZO je maja 2000. godine afirmisala u svojoj rezoluciji fizičku aktivnost kao ključni faktor rizika u prevenciji i kontroli hroničnih nezaraznih oboljenja. Maja 2002. godine, SZO je na osnovu rezolucije 55/23 usvojila globalnu strategiju *Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health*, u cilju prevencije i kontrole hroničnih nezaraznih oboljenja. Tada je pokrenuta inicijativa *Move for health* pri čemu se 10. maj svake godine proslavlja sa ciljem promocije fizičke aktivnosti kao esencijalnog elementa zdravlja i ljudskog postojanja, kao i prevencije hroničnih nezaraznih oboljenja u koje se svrstavaju kardiovaskularne bolesti. Rezolucija 55/23, takođe, poziva na razvoj globalnih i nacionalnih strategija u svim populacionim grupama, počev od najmlađeg uzrasta, preko vulnerable populacije žena do starije generacije [14].

Finalna integralna strategija ustanovljena je maja 2004. godine na osnovu rezolucije 57.17, sa glavnim naglaskom na promociju fizičke aktivnosti, pravilnoj ishrani i unapređenju zdravlja [15]. Pri tome su definisani ciljevi u okviru globalne strategije u pogledu fizičke aktivnosti i ishrane, među kojima se mogu izdvojiti sledeći:

- povećanje nivoa fizičke aktivnosti kod odraslih 15–20% do 2010. godine;
- poboljšanje edukacije dece i adolescenata u pogledu fizičke kulture za 2% do 2020. godine;
- povećanje šetnje i vožnje bicikla (kod odraslih 10–20%, a kod adolescenata 40–60%);

– korišćenje specijalno oformljenog upitnika u monitoringu fizičke aktivnosti, takozvano *The Global Physical Activity Questionnaire*.

Iste godine u Mainzu (Nemačka), na Internacionalnom kongresu biheviornalne medicine osnovana je organizacija IPEN (*International Physical Activity and the Environment Network*), sa ciljem da poveća komunikaciju i saradnju različitih zemalja i stimuliše istraživanja u oblasti proučavanja uticaja fizičke aktivnosti na zdravlje na internacionalnom nivou [16].

U skladu sa ovim preporukama, SZO je, u odnosu na hronična nezarazna oboljenja i faktore rizika, među kojima su kardiovaskularne bolesti jedne od vodećih, izradila plan *Food and Nutrition Action Plan for Europe 2000–2005*, prema kome je trebalo da do 2005. godine sve zemlje Evropskog regiona sprovedu edukaciju zdravstvenih radnika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti o pravilnoj ishrani i značaju fizičke aktivnosti, sa mogućnošću praćenja postignutih efekata [17].

U Briselu je osnovana organizacija *European Heart Network*, koja je okupila 28 nevladinih organizacija iz različitih zemalja Evrope sa ciljem prevencije kardiovaskularnih oboljenja i koja na jedno od vodećih mesta postavlja regularnu fizičku aktivnost [18].

Regionalni centar za Evropu organizovao je 10. maja 2007. godine u Helsinkiju (Finska), pod pokroviteljstvom Ministarstva za zdravlje i socijalnu politiku i Nacionalnog instituta za javno zdravlje, centralnu proslavu dana *Move for health 2007*, gde su u okviru programa promovisane strategije sa ciljem povećanja fizičke aktivnosti u svim populacionim grupama [19].

Sinergističkim akcijama pridružuje se i *Children Environment and Health Program* [20] za Evropu, kao i *Transport, Health and Environment Pan European Program* [21], u okviru multisektorskih programa u cilju redukcije fizičke neaktivnosti kao bitne investicije za budućnost.

Globalnu strategiju *Diet, Physical Activity and Health* [21] usvojio je Regionalni komitet SZO za Evropu septembra 2006. godine, sa ciljem da usmeri akcije i programe na povećanje fizičke aktivnosti u Evropi u pravcu poboljšanja javnog zdravlja.

U našoj zemlji je, u okviru istraživanja „Zdravstveno stanje, zdravstvene potrebe i korišćenje zdravstvene zaštite stanovništva Srbije” 2000. godine, Institut za zaštitu zdravlja Srbije sproveo u saradnji sa SZO i Unicef kancelarijom u Beogradu studiju preseka [22], pri čemu je dobijen uvid u vodeće zdravstvene probleme i izloženost faktorima rizika, među kojima je ispitivana i fizička aktivnost. U okviru pilot-projekta Instituta za zaštitu zdravlja Srbije, na teritoriji Severnobačkog okruga oktobra-novembra 1998. godine, praćena je reprezentativna grupa dece i odrasle populacije i njihova izloženost različitim faktorima rizika, među kojima je ispitivana i fizička aktivnost. Rezultati ove studije pokazali su da je 63% odrasle populacije sklono sedentarnom načinu života, pri čemu je samo 23% fizički aktivno [23].

Istraživanje o mestu fizičke aktivnosti i sporta u životu građana Srbije sprovedli su CESID (Centar za

slobodne izbore i demokratiju) i Ministarstvo omladine i sporta u okviru projekta „Sportom do zdravlja, protiv nasilja” u cilju bolje preventive i motivisanja mladih za bavljenje sportom [24].

Ipak, dve trećine odrasle populacije u Evropskoj uniji danas ne dostiže odgovarajući nivo fizičke aktivnosti. S obzirom na značajne povoljne efekte koje fizička aktivnost ima po zdravlje, u 21. veku promocija fizičke aktivnosti treba da bude sastavni deo svakodnevnih programa.

Pozitivni efekat fizičke aktivnosti na kardiovaskularni sistem

Fizička aktivnost doprinosi redukciji kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, kao i poboljšanju kvaliteta života [25].

Uloga dozirane i sistematske fizičke aktivnosti jeste višestruka [26, 27]. Pomoću fizičke aktivnosti moguće je poboljšanje metaboličkih, periferno-muskularnih, pulmonalnih, kardiovaskularnih funkcija, kao i autonomnog nervnog sistema [28].

Mehanizmi uticaja fizičke aktivnosti na kardiovaskularni sistem ogledaju se u smanjenoj srčanoj frekvenciji i smanjenom radu simpatikusa, što vodi redukciji potreba za kiseonikom pri istom naporu i time ekonomičnijem radu srca [29].

Ona vodi povećanoj lipolizi sa povećanjem HDL frakcije i smanjenju aterogene LDL frakcije. Pored pozitivnog uticaja na proces koagulacije, takođe, ispoljava se uticaj na metabolizam ugljenih hidrata, povećanjem mišićne mase dolazi do smanjenja insulinske rezistencije [29]. Od posebnog značaja su vaskularni efekti. Česta endotelijalna disfunkcija kod pacijenata sa kardiovaskularnim rizikom vodi smanjenoj produkciji azot-monoksida (NO) i oslobađanju slobodnih radikala [30]. Aktuelne studije pokazuju, takođe, uticaj fizičke aktivnosti i na ovaj aspekt. Posle samo četiri nedelje treninga, kod kardiovaskularnih pacijenata poboljšava se endotelijalna disfunkcija sa povećanjem koronarne rezerve krvi za 29% [31]. Regularni trening dodatno smanjuje stvaranje slobodnih radikala i vodi poboljšanju endotelijalne disfunkcije [32]. Od posebnog značaja je i uticaj fizičke aktivnosti na takozvane EPC ćelije iz koštane srži, koje su uključene u mehanizam angiogeneze [33]. Tako se kod pacijenta sa kardiovaskularnim rizikom povećava broj EPC ćelija i redukuje EPC apoptoza [34]. Osim toga regularni trening doprinosi poboljšanju psihofizičkog stanja [35].

Uticaj fizičke aktivnosti na lipidni status

Uticaj fizičke aktivnosti na lipidni status ostvaruje se putem delovanja na enzime metabolizma lipoproteina, uključujući lipoproteinsku i jetrinu lipazu i transportni protein estara holesterola [36]. Epidemiološke studije pokazuju da individualno dozirana i programirana fizička aktivnost, odnosno implementacija prvenstveno aerobne fizičke aktivnosti, dovodi do povećanja koncentracije HDL holesterola i snižavanja vrednosti triglicerida, ukupnog i LDL holesterola [37, 38].

Efekti fizičke aktivnosti veći su kada se javlja gutitak telesne mase, posebno masne komponente [39]. Postoji doznno-zavisna veza fizičke aktivnosti i nivoa lipida, kao i dokazi koji sugerišu da je trajanje fizičke aktivnosti, pre nego intenzitet, ključni parametar u modifikovanju metabolizma lipida. Smatra se da je fizička aktivnost korisnija u smislu redukovanja sadržaja telesnih masti kod osoba sa dislipidemijama nego kod osoba sa normalnim statusom lipida. Fizička aktivnost modifikuje koncentraciju lipida plazme delovanjem na nekoliko ključnih enzima uključenih u lipoproteinski metabolizam, pre svega lipoproteinsku lipazu, hepatičnu lipazu i transportne proteine estera holesterola [40].

Efekat fizičkog treninga na vrednosti lipidnih parametara ogleđa se u sledećem:

- snižava nivo triglicerida i VLDL čestica;
- signifikantno povećava nivo HDL holesterola, posebno na račun HDL 2 supfrakcije;
- povećava nivo apolipoproteina A-I;
- ispoljava pozitivan efekat na nivo ukupnog i LDL holesterola.

Fizička aktivnost povećava nivo lipoproteinske lipaze (LPL) i lecitin holesterol acil transferaze (LCAT), smanjujući aktivnost jetrine lipaze, što za posledicu ima sniženje nivoa triglicerida i povećanje koncentracije HDL holesterola (naročito HDL₂ supfrakcije). U toku lipolize triglicerida u VLDL česticama, holesterol, fosfolipidi i apolipoproteini prenose se na nascentne čestice HDL koje luči jetra, čime se povećava nivo HDL holesterola u plazmi.

Fizička aktivnost snažno podstiče aktivnost LDL receptora i važna je komponenta u lečenju hiperholesterolemije. Na metabolizam masti izuzetno povoljno deluje dinamička fizička aktivnost, aerobne fizičke vežbe, kod kojih učestvuje više grupa mišića (brzi hod, trčanje, plivanje), sa vrednostima srčane frekvencije odnosno pulsa oko 40–85% od maksimalnog. Ne preporučuje se vid fizičke aktivnosti koji zahteva veoma intenzivan ali kratkotrajan napor. Stoga je mnogo važnije povećati fizičku izdržljivost, a manje snagu [39, 40].

Pri fizičkom vežbanju u organizmu se javljaju fiziološki procesi koji doprinose optimizaciji fizičkih performansi, pri čemu im povećavaju efikasnost i kapacitet, doprinoseći tako redukciji kardiovaskularnog rizika.

Epidemiološka ispitivanja o uticaju fizičke aktivnosti u prevenciji kardiovaskularnih oboljenja

Brojna epidemiološka ispitivanja u celom svetu nedvosmisleno ukazuju na činjenicu da fizička aktivnost veoma povoljno, iz više aspekata, utiče na prevenciju hroničnih oboljenja, među kojima i kardiovaskularnog rizika.

Povećanje rizika za kardiovaskularna oboljenja kod fizički neaktivnih u odnosu na aktivne osobe je 1,5–2 : 1 i približno je jednako povećanju rizika od pušenja.

Podaci o kvantitetu fizičke aktivnosti u zemljama Evropske unije ukazuju na činjenicu da je veći broj

populacije u ovim zemljama aktivan manje od 3 sata nedeljno. Šezdeset šest procenata ima aktivnost manju od 30 minuta dnevno.

Autori Wannamethee i Schaper [37], Secco i saradnici [38], Kannel i Sorlie utvrdili su, u desetogodišnjem periodu praćenja, da osobe koje imaju veći stepen kardiorespiratorne izdržljivosti (koja je jedna od osnovnih mera fizičke aktivnosti) imaju mnogo manji mortalitet od onih sa manjim stepenom.

Secco i saradnici [38], dokazali su da postoji statistički značajna korelacija između povećanja dužine trajanja fizičke aktivnosti i smanjenja mortaliteta. Postoji i velik broj istraživanja koja ukazuju na to da redovna fizička aktivnost i veća kardiorespiratorna izdržljivost smanjuju ukupan mortalitet u odnosu koji odgovara stepenu postignute kardiorespiratorne izdržljivosti, odnosno regularnosti, trajanju i intenzitetu fizičkog opterećenja.

Različite aktuelne metaanalize pokazuju pozitivne efekte na kardiovaskularni sistem [39–41]. U publikovanoj metaanalizi koja je obuhvatila 40 studija i 8.449 pacijenata muškog pola srednjeg životnog doba pokazana je redukcija ukupnog mortaliteta za 27% kod pacijenata koji su sprovodili program fizičke aktivnosti. Kardijalni mortalitet smanjen je sa 31 na 26% [41]. Došlo je i do redukcije ukupnog holesterola, posebno LDL frakcije. Do sličnih rezultata došli su Taylor i saradnici [42] u jednoj kasnijoj metaanalizi, u koju su bile uključene i starije osobe (do 71 godine), pri čemu je ukupni mortalitet smanjen za 20%, a kardiovaskularni za 36%. Ukupni holesterol snižen je za 0,37 mmol/l, trigliceridi za 0,23 mmol/l, a sistolni arterijski pritisak za 3,2 mmHg. U jednoj drugoj metaanalizi koju su sproveli Clark i saradnici [43] a koja je obuhvatila 21.295 pacijenata iz 63 studije srednjeg životnog doba između 49 i 76 godina, ukupni mortalitet snižen je za 3% posle godinu dana, ali za 47% posle dve godine. Posle perioda od pet godina pokazana je redukcija mortaliteta za 23%.

Preporuke za fizičku aktivnost

Fizička aktivnost svrstava se u multifaktorski koncept, koji uz redukciju rizikofaktora, promenu životnog stila i medikamentoznu terapiju vodi smanjenju kardiovaskularnog rizika. Preporučuju se na prvom mestu aerobne fizičke aktivnosti [44].

Američka kardiološka sekcija predlaže najmanje 5 puta nedeljno fizičku aktivnost u trajanju 30–60 minuta, dodatno 2 puta nedeljno trening snage i posebni program za pacijente sa povećanim rizikom [45]. Fizička aktivnost trebalo bi da traje 150–180 minuta nedeljno. Pri tome je od značaja individualno prilagođavanje. Intenzitet vežbi treba da bude umeren. Preporučuje se srčana frekvencija između 60 i 85% maksimalne srčane frekvencije [46]. Aerobni trening sa 50–70% maksimalne izdržljivosti – izražene u vatima. Analiza mlečno-kiselinskog sastava od značaja je pri aerobnom treningu. Dopuna aerobnom treningu može biti trening fleksibiliteta i koordinacije, takozvani dozirani dinamički trening snage. On treba da se izvodi sa najmanjim intenzitetom 40–60% maksimalne izdržljivo-

sti i visokim brojem ponovljenih vežbi [15–20]. Mogući orijentir pri tome može da bude frekvencija srca po Karvonen formuli (frekvencija pri treningu = frekvencija srca u mirovanju + 0,6–0,7) (maksimalna srčana frekvencija – frekvencija u mirovanju). Preporučuje se dinamički trening sa visokim brojem ponavljanja (15 do 20 puta) i smanjenim intenzitetom (30–50% maksimalne srčane frekvencije) [46].

Kalorijska potrošnja pri fizičkoj aktivnosti može se izraziti kao metabolički ekvivalent od 1 MET adekvatan respiratornom kiseoničnom volumenu odrasle osobe u sedećem položaju, a izražava se u kcal po kilogramu telesne mase za vreme od 1 sata. Kao preventivna mera u redukciji kardiovaskularnog rizika preporučuje se minimum 450–750 MET, 4 puta po 30 minuta brze šetnje.

S obzirom na intenzitet fizičke aktivnosti koristi se multiplikaciona PAL skala (*Physical activity level* – nivo fizičke aktivnosti), gde se vrednost bazalnog metabolizma množi sa 1,5–2 kod umerene fizičke aktivnosti, kod težeg oblika fizičke aktivnosti množi se sa 6, a kod intenzivnog sporta čak sa 10 [47].

$$\text{MET} \times 3,5 \times \text{TM} / 200 = \text{kcal/min}$$

$$(\text{MET} \times 3,5 \times \text{TM}) \times 0,3$$

TM – telesna masa

$$1 \text{ MET} - \text{jedinica metaboličkog ekvivalenta} = 3,5 \text{ ml O}_2/\text{kg/min}$$

Tabela 2. Intenzitet različitih fizičkih aktivnosti izražen u MET

Table 2. Intensity of various physical activities, expressed in MET

Intenzitet različitih fizičkih aktivnosti izražen u MET	
<i>Intensity of various physical activities, expressed in MET</i>	
Umerena šetnja (4,8 km/h)/ <i>Stroll</i>	3 MET
Brza šetnja (5,6 km/h)/ <i>Brisk walking</i>	4 MET
Tenis/ <i>Tennis</i>	5 MET
Košarka/ <i>Basket ball</i>	7 MET
Trčanje (8 km/h), aerobik/ <i>Running, aerobics</i>	8 MET
Ples/ <i>Dancing</i>	3–7 MET
Umereno plivanje/ <i>Swimming</i>	6 MET
Vožnja bicikla/ <i>Cycling</i>	6–10 MET

Preporuka za fizičku aktivnost treba da bude individualna i upotrebljava se FIT (TP) formula:

F – frekvencija (učestalost);

I – intenzitet;

slab – sa energetsom potrošnjom manjom od 3,5 kalorije u minutu, uz vrednost maksimalne srčane frekvencije manje od 50%;

umeren – sa energetsom potrošnjom 3,5–7 kalorija u minutu, sa vrednošću maksimalne srčane frekvencije 50–70%;

povećan – sa energetsom potrošnjom većom od 7 kalorija u minuti i vrednostima maksimalne srčane frekvencije veće od 70%;

T – vreme (učestalost fizičke aktivnosti/dan);

T – tip fizičke aktivnosti (aerobni, anaerobni, strečing);

Odrasli

Bazirano na fiziološkim, epidemiološkim i kliničkim istraživanjima, preporučeni nivo fizičke aktivnosti je 30 minuta i više i to aktivnost umerenog inten-

zitetu, tipa brzog hodanja. Vožnja bicikla i plivanje jesu dodatni modeli fizičkog angažmana [48]. U prevenciji gojaznosti preporučuje se minimum 45–60 minuta dnevno fizičke aktivnosti [49]. Za starije ljude u principu važe iste preporuke, s tim što oni treba da fizičkom aktivnošću poboljšaju koordinaciju i pojačaju mobilnost [49]. Preporučuju se na prvom mestu aerobne fizičke aktivnosti [50].

Deca

Generalna preporuka na internacionalnom kongresu za decu i mlade ljude, prema *Chief Medical Officer* u Velikoj Britaniji, jeste da se svakodnevno sprovodi umerena fizička aktivnost u trajanju od 60 minuta, s tim da dva puta nedeljno budu uključeni u vežbe za poboljšanje fleksibiliteta i koordinacije. Aktivnost treba da bude distribuirana više puta u toku dana [51, 52]. Na taj način fizička aktivnost kod mladih pomaže u prevenciji i redukciji gojaznosti, kao i klastera kardiovaskularnih faktora rizika.

Ona treba da bude tako prilagođena da se njome postignu željeni rezultati, a da pri tome ne ugrozi zdravlje pacijenta. Važno je ne samo odabrati adekvatnu aktivnost koja će se pacijentu preporučiti već je u skladu sa opštim psihofizičkim kapacitetima treba i dozirati.

Korišćenjem upitnika za procenu intenziteta fizičke aktivnosti potrebno je najpre proceniti njen aktuelni nivo kod svakog ispitanika.

Pre početka svakog programa fizičke aktivnosti, potrebno je proceniti stanje kardiovaskularnog sistema i druge funkcionalne kapacitete, budući da teška, to jest po intenzitetu neodgovarajuća fizička aktivnost, može da dovede do ozbiljnih zdravstvenih komplikacija.

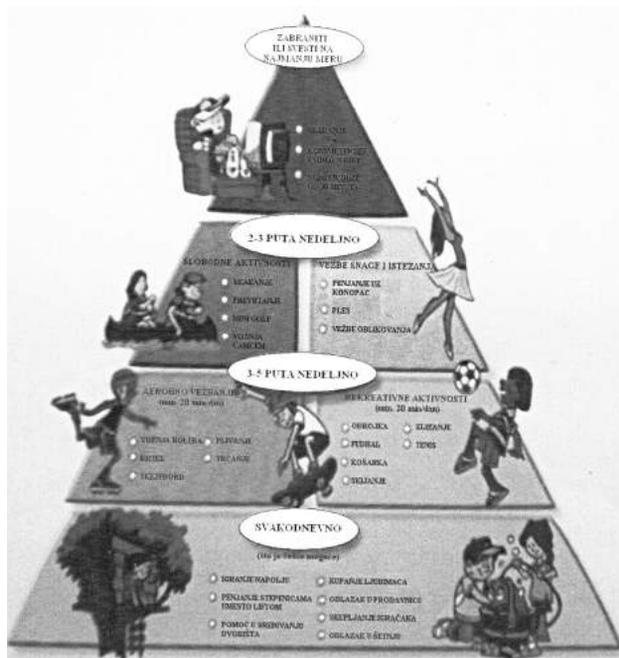
Bitno je istaći, kao što Jakičić i saradnici [53, 54] ukazuju, da se najbolji rezultati u redukciji lipidnog statusa postižu kombinacijom redukcione dijeta i fizičke aktivnosti od 82,7 min/dan do 165,4 min/dan, čime se troši 500–1000 kkal dnevno, što rezultira redukcijom telesne mase za 2 kg, kao i lipidnog statusa.

U pogledu uticaja na lipidni status samo aerobne fizičke vežbe poput trčanja, plivanja, vožnje bicikla, sa intenzitetom treninga srednjeg (65% VO₂) opterećenja, sa energetsom potrošnjom od prosečno 4500 kkal/nedeljno, mogu imati pozitivan efekat na lipidni status [54].

Najbolji oblik fizičke aktivnosti je onaj kod koga se povećava izdržljivost i snaga.

Kod osoba sa arterijskom hipertenzijom (stadijum II i III prema WHO), kao i kod težih srčanih oboljenja ne savetuju se teži oblici fizičke aktivnosti.

Preporučuje se piramida fizičke aktivnosti (Shema 1) kao pravilan stil života, gde bi fizička aktivnost trebalo da bude deo svakodnevnog života u trajanju od najmanje 45–60 minuta. Svakodnevno bi trebalo da budu zastupljene aktivnosti kao što su: šetnja, brzo hodanje, penjanje uz stepenice, zatim 3–5 puta nedeljno trčanje, plivanje, vožnja bicikla ili aerobik vežbe. Intenzivni treninzi poput bodibildinga 2 puta nedeljno, a rekreativne aktivnosti u slobodno vreme, poput košarke, plesa, rada u bašti, 2–3 puta nedeljno. Na



Shema 1. Piramida fizičke aktivnosti za decu
 SHEME 1. Physical activity pyramid for children taken from

vrhu piramide zastupljena je fizička neaktivnost u vidu rada na kompjuteru i gledanja televizije [55].

Znatno konkretnije preporuke koje se odnose na pacijente sa hiperlipidemijama i gojazne osobe zasnovane su na principima individualnog doziranja, programiranja, periodizacije i specifičnosti treninga [56].

Uz adekvatno doziranu fizičku aktivnost, ishrana predstavlja izuzetno važan faktor u prevenciji i lečenju hiperlipidemija i, posledično, kardiovaskularnog rizika. Pri tome, od značaja je ne samo vrsta unete hrane već i celokupni energetske unos, jer se u slučaju preobilne ishrane razvija gojaznost koja je često praćena povišenjem lipida u krvi.

Adekvatno dozirana fizička aktivnost i odgovarajuća redukcija dijetna ishrana predstavljaju važne determinante, koje mogu u bitnoj meri uticati na regresiju ateroskleroze i, posledično, na smanjenje kardiovaskularnog rizika.

Zaključak

Imajući u vidu da je u 21. veku potenciran značaj fizičke aktivnosti kao esencijalnog elementa ljudskog zdravlja i postojanja, kao i prevencije i redukcije kardiovaskularnih oboljenja, fizička aktivnost treba da bude integrisana u svakodnevni život kao prirodna i neophodna potreba svakog čoveka. Programi promocije fizičke aktivnosti treba da budu usmereni na povećanje broja promotivnih kampanja u cilju isticanja značaja povoljnih efekata fizičke aktivnosti i promene životnih navika. Oni treba da razrade mehanizme za što bolju informaciju o fizičkoj aktivnosti. Bitnu ulogu u koordinaciji multisektorske aktivnosti u promociji fizičke aktivnosti imaju ministarstva, vlade, zdravstveni sektor, kao i ostali resori, poput obrazovanja, urbanog planiranja, životne sredine, nevladine organizacije, u smislu obezbeđivanja adekvatnih sportskih terena, objekata i parkova, otvorenih prostora i bezbednih ulica, ali i promocija i edukacija stanovništva o značaju fizičke aktivnosti za zdravlje. Pored toga, neophodno je uvođenje u programe školske nastave obavezne fizičke aktivnosti u školi, uz testiranje fizičkih sposobnosti, edukaciju dece i roditelja preko predmeta zdravstveno vaspitanje o zdravstvenom značaju fizičke aktivnosti i adekvatne ishrane u očuvanju zdravlja i prevenciji bolesti.

Uz adekvatno doziranu fizičku aktivnost, i odgovarajuća redukcija dijetna ishrana predstavlja važnu determinantu u prevenciji i redukciji kardiovaskularnog rizika.

Različite strategije aerobnog treninga, intenzitet i dinamički trening snage predstavljaju bazu za redukciju kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Optimalan rezultat u redukciji proaterogenih riziko-faktora i konsekvantno kardiovaskularnog rizika, može se postići kombinovanom fizičkom aktivnošću, dužegtrajanja i visokog intenziteta sa dnevnim energetske potrošnjom od 900 kcal. To ukazuje na značaj modifikacije biheviornalnih životnih navika, kao i na važnost interdisciplinarnih saradnje: medicine sporta, dijetologije, psihoterapije i lečenja gojaznosti u cilju optimizacije koncepta redukcije kardiovaskularnog rizika.

Literatura

1. Steps to Health. A European Framework to Promote Physical Activity for Health. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2007, available URL: <http://www.euro.who.int/Document/E90191.pdf>, accessed 7 October 2008.
2. Scrutino D, Bellotto F, Lagioia R, Passantino A. Physical activity for coronary heart disease: Cardioprotective mechanisms and effects on prognosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 2005;64(2):77-87.
3. Mijailović V, Micić D, Mijailović M, et al. Uticaj jednodnevnog programa redukcione ishrane i dozirane fizičke aktivnosti na prateće bolesti gojaznosti. *Med Pregl* 2004;57(1-2):55-9.
4. Global Physical Activity Surveillance: Geneva. World Health Organisation, 2006, available URL: <http://www.who.int/chp/steps/GPAQ/en/index.html>, accessed 28 July 2006.
5. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention; and American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Subcommittee on Physical Activity. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention), and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003;107:3109-16.
6. Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke* 2003;34:2475-81.
7. Endres M, Gertz K, Lindauer U, et al. Mechanisms of stroke protection by physical activity. *Ann Neurol* 2003;54:582-90.

8. Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke* 2003;34:2475-81.
9. Williams MA, Fleg JL, Ades PA, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. Secondary prevention of coronary heart disease in the elderly (with emphasis on patients ≥ 75 years of age): an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* 2002;105:1735-43.
10. Watkins L.O. Epidemiology and burden of cardiovascular disease. *Clin Cardiol* 2004;27:2-6.
11. Atanasković-Marković Z, Bjegović V, Janković S, i sar. Opterećenje bolestima i povredama u Srbiji, EU i Evropska agencija za rekonstrukciju, Beograd, 2003.
12. The World Health Report 2002: Reducing risk, promoting healthy life. Geneva, World Health Organisation, 2002, available URL:<http://www.who.int/whr/2002/en>, accessed 28 July 2006.
13. Vuori I. Inactivity as a disease risk and health benefits of increased physical activity. In: Oja P, Borns J, eds. Health-enriching physical activity. International Council of Sport Science and Physical Education, 2004.
14. World Health Organisation. Move for Health. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health, 2002, available URL:www.who.int/move for health/en/publications.
15. Berg A, König D. Körperliche Aktivität und Bewegung – Stellenwert in der Prävention des Übergewichts. *Bewegungstherapie und Gesundheitssport*, 2004;20:10-216.
16. The First Action Plan for Food and Nutrition Action Policy WHO European Region 2000-2005. WHO Europe, Copenhagen 2001.
17. World Health Organisation. Promoting physical activity and active living in urban environments: a guide for population-based approaches to increasing levels of physical activity available URL:<http://www.euro.who.int/pubrequest>.
18. Obesity in Europe. World Health Organisation - Activities for Health day 2007 www.euro.who.int/obesity/move/2007.
19. Children's Environment and Health Action Plan for Europe. Copenhagen, WHO Report Office for Europe, 2004.
20. Transport, Health and Environment Pan European Programme. Geneva, United Nations Economic Commission for Europe, WHO Regional Office for Europe, 2002, www.unece.org/doc.pdf.
21. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Geneva, World Health Organisation, 2004.
22. Istraživanje zdravlja stanovnika Republike Srbije 2006. godine, osnovni rezultati, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2007.
23. Pavlović M, Grujić V, Oshaug A. Nutrition and Physical activity of the Population in Serbia. Nutrition and Fitness: Obesity, the Metabolic Syndrome, Cardiovascular Disease and Cancer. *World Rev Nutr Diet*, Basel, Karger, 2005;94:51-9.
24. „Sportom protiv nasilja” available URL: <http://www.b92.net/info>
25. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001.
26. Halle M, Berg A, Hasenfuss G. Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankung *Dt Arzteblatt* 2003;41:2650-6.
27. Leon AS, Franklin BA, Costa F. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. *Circulation* 2005;111:369-76.
28. Gianuzzi P, Mezzani A, Saner H, et al. Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology. European Society of Cardiology. Physical activity for primary and secondary prevention. Position paper of the Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:319-27.
29. Graf C, Rost R. Herz und Sport 3 Auflage. Stuttgart; Spitta Verlag; 2001.
30. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:454-60.
31. Kojda G, Hambrecht R. Molecular mechanisms of vascular adaptation to exercise. Physical activity as an effective antioxidant therapy? *Cardiovasc Res* 2005;67:187-97.
32. Urbich C, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circ Res* 2004;95:343-53.
33. Laufs U, Werner N, Link A, et al. Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation* 2004;109:220-6.
34. Jokiel R, Eisenriegler E. Effekte des körperlichen Trainings. In: Brusis OA, Matlik M, Unverdorben M. Handbuch der Herzgruppenbetreuung. Spitta Verlag Balingen 2003;284-8.
35. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:319-27.
36. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002;347:1483-9.
37. Wannamethee SG, Schaper AG. Physical activity in the prevention of cardiovascular disease: an epidemiological perspective. *Sports Med* 2001;31:101-14.
38. Secco HD, Paffenberger RS, Lee IM. Physical activity and coronary heart disease in men: The Harvard Alumni Health Study. *Circulation* 2000;102:975-80.
39. Hu FB, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Physical activity and risk of stroke in women. *JAMA* 2000;283:2961-7.
40. Pavlović M. Fizička aktivnost i zdravlje. U: Grujić N, ed. Sport i zdravlje (monografija 49). Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet; 1999. p. 24-42.
41. Jolliffe JA, Rees K, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001.
42. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116:682-92.
43. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, et al. Meta-Analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005;659-72.
44. Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1990;132:612-28.
45. Leon AS, Franklin BA, Costa F, et al. American Heart Association. Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation and Prevention). Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. *Circulation*, 2005;111:369-79.

46. Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-Herz und Kreislaufforschung in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Prevention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen und der Deutschen Gesellschaft für Thorax, Herz und Gefäßchirurgie, Kard 2003;92:501-21.

47. Branca F, Nikogosain H, Lobstein T. The Challenge of obesity in WHO European region and the strategies for response. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2007 (<http://www.euro.who.int/InformationSources/Publications/>)

48. A physical active life through everyday transport, with a special focus on children and older people and examples and approaches from Europe www.whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_NMh_NPH_PAH_03.2.pdf

49. Saris WH, et al. How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and Consensus statement. *Obes Rev* 2003;4:101-14.

50. At least five week: evidence on the impact of physical activity and its relationship to health. London, Department of Health, 2004.

51. Folgelholm M, et al. Physical activity Pie. A graphical presentation integrating recommendations for fitness and health. *Phys Actv Health* 2005;2:391-6.

52. Bidde S, Sallis JF, Cavill N. Young and active? Young people and health enhancing physical activity-evidence and implications. London, Health Education Authority, 1999:1-149.

53. Jakičić JM, Marcus BH, Gallagher KI, et al. Effects of intermittent exercise and use of home exercise equipment on adherence, weight loss, and fitness, in overweight women: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:1323-30.

54. Jakičić JM, Wing RR, Winters-Hart C. Relationship of physical activity to eating behaviors and weight loss in women. *Med Sci Sports Exer* 2002;34:1653-9.

55. Activity pyramid .jpg available URL: <http://www.takeheart.alaska.gov> and for children available URL: http://www.classbrain.com/artread/publish/article_31.shtml available URL: <http://www.MyPyramid.gov>

56. Petrović-Oggiano G. Efekat fizičke aktivnosti na redukciju kardiovaskularnog rizika kod pacijenata sa hiperlipidemijom koji su na posebnom dijetetskom režimu (doktorska disertacija): Kragujevac: Medicinski fakultet, Univerzitet u Kragujevcu; 2008.

Summary

Introduction

There is evidence that physical activity decreases the degree of atherosclerosis in the coronary arteries in persons who are physically active by modifying the chemistry and metabolism of lipoproteins. The effect of physical activity on the lipid status is achieved by affecting the enzymes of lipoprotein metabolism including the lipoprotein and liver lipase and transport protein of cholesterol esters. Epidemiological investigations on the effect of physical activity in prevention of cardiovascular diseases point to the fact that the persons who have a higher degree of cardio-respiratory endurance have a much lower mortality rate than those with a lower degree. The positive effect of physical activity on the cardiovascular system is reflected on the improved aerobic capacity, metabolic function, amplification of li-

pid profile, insulin sensitivity, immunological functions; it increases the perfusion of myocardium and the fibrinolytic activity, and reduces the adherence of thrombocytes due to increased synthesis of prostaglandin (PGI₂), it also enhances the energy consumption, which is important in the maintenance of ideal bodyweight, prevention and treatment of obesity, and it has a positive effect on the control of stress.

Conclusion

With respect to the effects on the lipid status, aerobic physical exercises like running, swimming, cycling, with the intensity of training of a medium (65% VO₂) load, have a positive effect on lipid status. The best form of physical activity is the one in which the endurance and power are increased.

Key words: Exercise; Cardiovascular Diseases; Risk Reduction Behavior; Lipids + blood; Body Weight; Atherosclerosis

Rad je primljen 3. VII 2007.

Prihvaćen za štampu 28. VII 2007.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:3-4:200-207.

Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad
Klinika za dečju hirurgiju
Odeljenje ortopedije

Pregledni članak
Review article
UDK 616.728.2-073-053.2/6
DOI: 10.2298/MPNS1004208P

ULTRASONOGRAFSKO DIFERENCIRANJE BOLNOG KUKA U RAZVOJNOM DOBU

ULTRASONOGRAPHIC DIFFERENTIATION OF PAINFUL HIP IN DEVELOPMENTAL AGE

Lazar PETKOVIĆ, Dušan MARIĆ i Đorđe GAJDOBRANSKI

Sažetak – Najzastupljeniji oblik bolnog kuka jeste tranzitorni sinovitis (65%), zatim L. C. Perthesovo oboljenje (13%), bakterijski (septični) osteoarthritis (6%), reumatski artritis (2,5%) i epifizioloza glave femura (2,5%). Zastupljenost dečaka i devojčica je 2,3 : 1. Prosečan uzrast u grupi bolnog kuka bio je 6,8 godina, u grupi tranzitornog sinovitisa 6,5 godina. Kod tranzitornog sinovitisa registrovano je proširenje zglobnog prostora i sinovijalni izliv, a parametar prednja kapsularna distanca ima inicijalnu prosečnu vrednost 8,1 mm, koja se tokom kontrola smanjila do 3,6 mm. Nije bilo porasta vrednosti prednje i lateralne distance glave femura. Kod L. C. Perthesovog oboljenja morfološke promene u konfiguraciji i strukturi glave i vrata femura registrovane su srazmerno toku i razvoju oboljenja. Prosečna vrednost prednje kapsularne distance bila je 5,4 mm, što je iznad normalnih vrednosti, anteriorne distance glave femura u granicama normalne, za razliku od vrednosti lateralne distance glave femura, koje pokazuju porast tokom kontrola. Ultrazvuk je metoda izbora u diferenciranju različitih oblika bolnog kuka, bez obzira na uzrast, a znatno smanjuje upotrebu radiografije.

Cljučne reči: Ultrasonografija; Kuk; Zglob kuka; Artralgiya; Sinovitis; Osteoarthritis kuka; LC Perthesovo oboljenje; Reumatoidni artritis; Epifizioloza glave femura; Diferencijalna dijagnoza; Dete

Uvod

Bolni kuk podrazumeva promene i oboljenja kuka u razvojnom dobu izazvana zapaljenjskim, cirkulatornim, genetskim, endokrinim, metaboličkim, traumatskim, tumorskim i sličnim promenama, te degenerativnim promenama, kao i posledice navedenih stanja ili oboljenja. U užem smislu, termin označava tranzitorni sinovitis (TS) ili akutni prolazni sinovitis (APS) kuka, kao poseban klinički entitet iz grupe ne-bakterijskih, sinovijalnih zapaljenja kuka.

Pored TS, najznačajniji i najzastupljeniji oblici su: primarni osteohondritis (M. L. C. Perthes), reumatoidni artritis (RA), epifizioloza glave femura (EGF) i bakterijsko zapaljenje, to jest septični artritis ili osteoarthritis (SA).

Metodologija

Metodologija podrazumeva inicijalni klinički i ultrazvučni pregled, zatim kontrolne preglede u određenim intervalima, što zavisi od vrste oboljenja i uzrasta dece. U određenim indikacijama klinički i ultrazvučni pregled se dopunjuju laboratorijskim i radiografskim, kao i drugim pregledima (scintigrafija, nuklearna magnetna rezonancija i kompjuterizovana tomografija i punkcija-biopsija).

U anamnezi su važni podaci o vremenu pojave tegoba, temperaturi, opštem stanju, prethodnim ili pratećim infekcijama ili drugim bolestima, trajanju i karakteru tegoba (bol, hramanje ili nemogućnosti oslonca, deformitet), lokalizaciji (jednostrana ili obostrana). Kako su određene promene i oboljenja kuka u vezi sa uzrastom, to, takođe, treba da nas usmeri na postavljanje dijagnoze.

Klinički pregled podrazumeva inspekciju, palpaciju i testiranje pokretljivosti. Zahvaćeni kuk se pregleda pri stajanju, hodanju i ležanju pacijenta, uvek upoređujući sa kontralateralnom, zdravom stranom [1–3].

Prvi ultrazvučni (UZ) ili ultrasonografski pregled (US) sprovodi se neposredno po obavljenom kliničkom pregledu, pre laboratorijskog ili radiografskog pregleda. Podrazumeva se pregled prvo zdravog ili asimptomatskog (AK), zatim obolelog ili simptomatskog (SK) kuka, u cilju upoređivanja UZ nalaza. UZ pregled ili artrosonografija kuka izvodi se pomoću linearne sonde od 3,5 do 10 MHz (standardna ili univerzalna je linearna sonda od 5 MHz). U prednjem (anteriornom) pristupu ili bočnom (lateralnom) pristupu pregledu opisuju se standardni morfološki i određuju morfometrijski parametri (prednja ili anteriorna kapsularna distanca – ACD, prednja ili anteriorna distanca glave femura – ADGF, bočna ili lateralna kapsularna distanca – LCD i bočna ili lateralna distanca glave femura – LDGF) [1, 3, 4].

Kontrolni klinički i ultrazvučni pregledi izvode se u određenim intervalima, što zavisi od karakteristika svakog od oblika bolnog kuka. Kod tranzitornog sinovitisa i kod praćenja evolucije primarnog osteohondritisa kuka (L. C. Perthesovog oboljenja), algoritam podrazumeva: prvi kontrolni pregled posle 3–7 dana; drugi posle 7–15 dana; treći posle 21–30 dana. U daljem praćenju predlažu se kontrolni pregledi posle dva meseca, kao i završni, posle 4–6 meseci [1, 2]. U grupi dece sa perzistiranjem simptomatologije i pozitivnim kliničkim i UZ nalazom, predlažu se kontrole, periodično, na dva do tri meseca. Uporedna radiografska snimanja svode se na stroge pojedinačne indikacije [1, 2, 5, 6].

Skraćenice

ACD	– prednja kapsularna distanca
ADGF	– anteriorna distanca glave femura
AK	– asimptomatski kuk
AP	– anteroposteriorno
APS	– akutni prolazni sinovitis
BK	– bolni kuk
CT	– kompjuterizovana tomografija
EGF	– epifiziološka glave femura
JIA	– juvenilni idiopatski artritis
JRA	– juvenilni reumatoidni artritis
LCD	– lateralna kapsularna distanca
LDGF	– lateralna distanca glave femura
LCP	– Legg–Calve Perthesovo oboljenje
NMR	– nuklearna magnetna rezonanca
PS	– prolongirani sinovitis
RA	– reumatoidni artritis
RPK	– razvojni poremećaj kuka
RTG	– radiografija
SA	– septični artritis
SK	– simptomatski kuk
TS	– tranzitorni sinovitis
US	– ultrasonografija
UZ	– ultrazvuk
PS	– prolongirani sinovitis
ACD	– prednja kapsularna distanca

Tabela 1. Značajna oboljenja kuka u pojedinim uzrastima dece
Table 1. Important hip diseases in different age groups of children

Uzrast deteta	Najčešće oboljenje
Do 2 godine	Razvojni poremećaj kuka
	Bakterijski osteo(artritis)
	Postredukcioni osteohondritis kod lečenog RPK
	Urođena coxa vara
	Tranzitorni sinovitis
Od 3 do 7 godina	L.C.Perthesovo oboljenje
	Bakterijski osteo(artritis)
	Reumatoidni artritis
	RPK: do tada nedijagnostikovani ili posledična stanja
	Artropatije (metaboličke, endokrine, hematološke)
Od 8 do 11 godina	Urođena coxa vara
	L.C.Perthesovo oboljenje
	Tranzitorni sinovitis
	Juvenilni reumatoidni artritis (JRA)
	RPK: do tada nedijagnostifikovani ili posledična stanja
Od 12 do 15 godina	Tumori i slične promene
	Povrede i posledice povreda
	Artropatije (metaboličke, endokrine, hematološke)
	Urođena i stečena coxa vara ili valga
	Epifiziološka glave femura (EGF)
Adolescenti	Juvenilni reumatoidni artritis (JRA)
	Povrede i posledice povreda i „overuse” sindromi
	Tumori i slične promene
	Artropatije (metaboličke, endokrine, hematološke)
	Urođena i stečena coxa vara ili valga
Adolescenti	Posttraumatska stanja
	Urođena i stečena coxa vara ili valga
	Preartroze
	Povrede i posledice povreda i „overuse” sindromi
	Tumori i slične promene

U dijagnozi infektivnog ili bakterijskog osteo(artritis) kuka, UZ pregledi se izvode svakodnevno, sve do potvrde ili isključenja dijagnoze. Kontrolni UZ pregledi izvode se u intervalu 2–7 dana, u zavisnosti od kliničkog i laboratorijskog nalaza [1, 7, 8].

Kod dece uzrasta preko 9 godina, pre svega kod sumnje na epifiziološku glave femura (EGF), pored kliničkog i UZ pregleda potrebno je načiniti i RTG snimanje.

Kod sumnje na tumorsku promenu ili traumu, primaran je RTG u odnosu na UZ pregled [1, 5, 9, 10].

Rezultati i diskusija

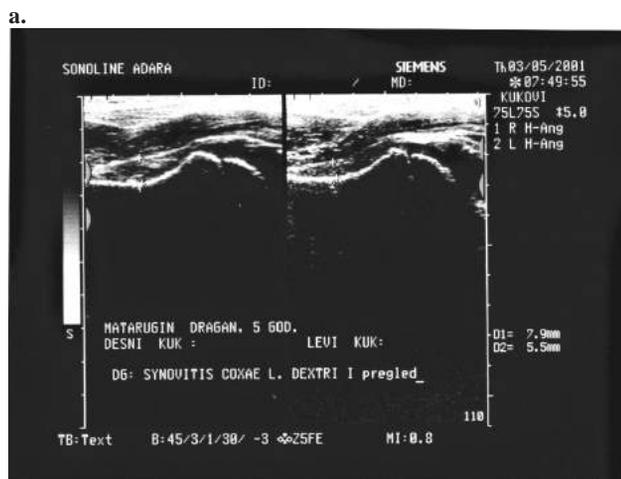
Na osnovu registratora morfoloških i morfometrijskih ultrasonografskih dijagnostičkih parametara, postavlja se dijagnoza TS, LCP, zatim JIA, infektivnog ili septičnog artritisa (osteoartritisa), EGF, tumora, povreda i drugih [1, 3–5, 9, 11, 12].

Kod pregleda u prednjem pristupu registrovanje morfoloških parametara podrazumeva opisivanje: prednjeg koštanog ruba acetabuluma i prednje konture glave i vrata femura sa celom dužinom prednje zglobne kapsule. Morfometrijski se određuje prednja kapsularna distanca (ACD). Najvažniji dijagnostički parametar za postojanje izliva u kuku, to jest za dijagnozu TS i drugih zapaljenjskih stanja jeste veličina ACD u mm. Normirane su normalne vrednosti ACD u zavisnosti od uzrasta: za uzrast od dve do pet godina: 2–5 mm, za uzrast 6 do 15 godina: 4–6 mm. Kao preciznija prihvaćena je razlika ACD aficiranog (simptomatskog) i neaficiranog (asimptomatskog) kuka jednaka ili veća od 2 mm, saglasno saopštenjima u literaturi (Futami i saradnici 1991, Terjesen i saradnici 1991, Tegnander i saradnici 1995), Pretpostavka je da je razlika od 1 mm nedovoljna, a 3 mm velika. Drugi parametar je prednja distanca glave femura ili ADGF, koja odražava stepen prednje pokrivnosti glave femura. Normalne vrednosti (procenjene u kontrolnoj grupi i asimptomatskom kuku) kretnale su se od -3,0 mm do +1,0 mm. Kod posmatranja kuka u lateralnom položaju određuje se bočna (lateralna) distanca glave femura ili LDGF. Normalne vrednosti su od 3 mm do 6 mm, što je, takođe, u skladu sa prikazima u literaturi [1, 4, 11, 13–15].

Tranzitorni sinovitis (TS) najčešće je oboljenje kuka. Javlja se u uzrastu od 2 do 15 godina, najčešće u uzrastu od 4 do 8 godina. Opšte stanje nije promenjeno i nema drugih lokalnih karakteristika. Kliničkim pregledom potvrđuje se ono što dete ili roditelji navode: hramanje i bol pri pokušaju hodanja, odnosno nemogućnost oslonca na zahvaćenu stranu.

Značaj UZ dijagnostike izuzetan je u potvrđivanju ili isključivanju TS, kao i diferenciranju od drugih oboljenja iz grupe bolnog kuka. U inicijalnoj fazi, kada je bolest u zamahu, UZ se registruje proširenje zglobnog prostora: distenzije zglobne kapsule uz, manji ili veći, anehogeni sinovijalni izliv. Tranzitorni sinovitis ne prate promene u konfiguraciji ili strukturi glave i vrata femura i acetabuluma [1, 5, 7, 8, 10, 16].

L. C. Perthesovo oboljenje javlja se u istom uzrastu kao i TS. Kliničkim pregledom utvrđuje se antal-

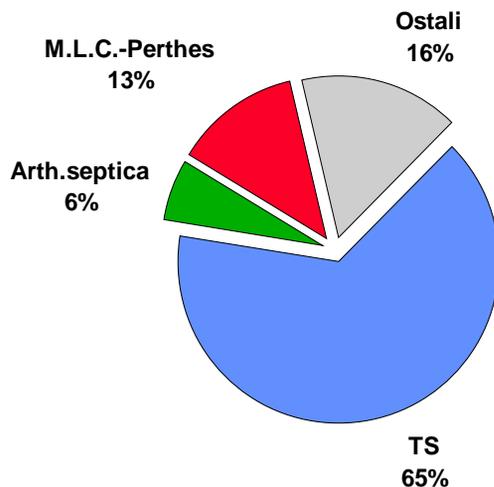


Slika 1. a. Tranzitorni sinovitis; b: M. L. C. Perthes
Fig. 1. a. Transient synovitis; b: M. L. C. Perthes

gičan hod, ograničenje pokreta u kuku. RTG znaci javljaju se 1–3 meseca nakon prvih kliničkih znakova bolesti. UZ nalaz zavisi od stadijuma oboljenja. U početnoj fazi oboljenja, registruje se povećan sinovijalni izliv i proširenje zglobnog prostora, što su karakteristike i TS. U daljem toku postoji održavanje sinovijalnog izliva, za razliku od TS. Srazmerno razvoju patoanatomskih promena i kliničkom toku ovog hroničnog oboljenja kuka, UZ se registruju promene narušene konfiguracije i strukture glave i vrata femura [1, 4–6, 17].

Kod bakterijskog (osteo)artritisa značajni su opšti simptomi, povišena temperatura, groznica. Postoji štednja zahvaćene noge, antalglični položaj, nemogućnost oslonca ili hramanje pri hodu. Septični artritis daje tipičnu UZ sliku naglog proširenja zglobnog prostora, u početku sa anehogenim, a kasnije hipoehogenim karakteristikama. U daljem, odmaklom toku registruju se promene u konfiguraciji, sub- ili luksacija, kao i u strukturi glave i vrata femura (manja ili veća destrukcija). Radiografija u početku nema značaja, ili je nepouzdana, a tek nakon 7 – 14 dana radiografski nalaz pokazuje sigurne znake infekcije. Od bitne važnosti je određivanje laboratorijskih te-

stova. Analiza punktata obuhvata bakteriološki, citološki i hemijski pregled [1, 5, 7, 9, 16].



Dijagram 1. Dijagnoza bolnog kuka

Diagram 1. Diagnosis of the painful hip

Kao i svi zapaljenjski procesi na kuku, tako i reumatski artritis kuka (JIA) počinje hramanjem, bolom i štednjom zahvaćene noge. Umesto dominantnog bola, može se javiti jutarnja ukočenost. Primenom UZ pregleda znatno je povećala registrovanje reumatoidnog artritisa na kuku. UZ je značajan u inicijalnom registrovanju sinovijalnog izliva, na jednom ili oba kuka, kao i u daljem praćenju izliva i drugih promena na kuku, pre svega zadebljanja zglobne kapsule (sinovije) [1, 5, 8, 9].

Klinička slika kod epifiziolize glave femura zavisi od brzine, načina nastajanja i toka bolesti. Bolesnik počinje da hramlje, a pokreti u kuku postaju ograničeni. Značaj UZ dijagnostike je u ranoj dijagnozi, kada je moguće registrovanje proširenja zglobnog prostora i sinovijalnog izliva, zadebljanja zglobne kapsule i neregularne konfiguracije epifize i metafize (prikaz kolapsa i pomaka, to jest klizanja glave ili epifize u odnosu na metafizu i vrat femura, kada se opisuje takozvani izgled stepenice [1, 5].

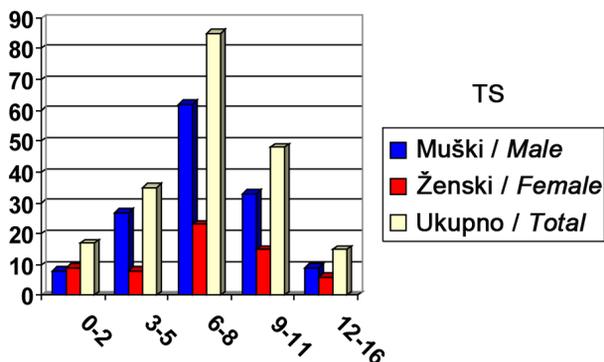
Najzastupljeniji oblik bolnog kuka u sprovedenoj studiji jeste TS sa 65%. Prema učestalosti dijagnoza slede: M. LCP 13%, SA 6%, JIA i EGF 2,5%. To je u skladu sa podacima iz literature da je TS najfrekvencija koksopatija. S obzirom na neselektivnost prikupljenog materijala, jasno je da se ne može dobiti pravi pokazatelj učestalosti TS i drugih oblika BK, što je saglasno sa podacima iz literature [1, 4, 10, 12, 18]. Potvrđena je pretpostavka o prosečnoj godišnjoj incidenciji 0,2–0,3% u uzrastu jedne do 15 godina [11]. Zastupljenost dijagnoza u grupi ispitivanog bolnog kuka predstavljena je na Dijagramu 1.

Od ukupnog broja dece sa bolnim kukom, 69% je muškog pola, a 31% ženskog pola. U literaturi se navodi veća učestalost kod dečaka nego kod devojčica: od 4 : 1 (Hardinge) do 1, 8 : 1 (Adams i saradnici) [2, 10, 11, 18].

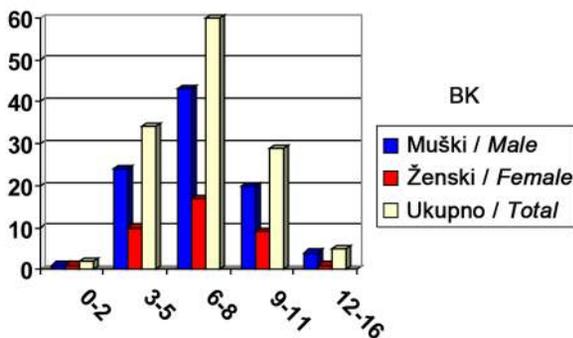
Najzastupljeniji uzrast je 3 do 8 godina: u grupi BK je 69,5%, a u grupi TS je 77,9%. Najmanje zastu-

pljen uzrast kod BK je 12 do 16 godina (7,5%), a kod TS uzrast do dve godine (1,5%). Prosečan uzrast u grupi BK bio je 6,8 godina, u grupi TS 6,5 godina. U literaturi se navodi tipična pojava TS u uzrastu od četiri do 10 godina, prosečno od 5,2 do 6,8 godina [2, 5, 13, 18]. Distribucija prema uzrastu i polu grupe bolnog kuka (BK) i grupe tranzitornog sinovitisisa (TS) prikazana je na Dijagramu 2 a, b.

2 a



2 b



Dijagram 2a, b. Distribucija prema uzrastu i polu: a. „bolni kuk” (BK); b. tranzitorni sinovitis (TS)

Diagram 2a, b. Distribution according to the age and the sex: a. the „painful hip”; b. transient synovitis

Trajanje simptoma pre javljanja na pregled bilo je, prosečno, tri do pet dana. Najzastupljeniji klinički znaci bili su hramanje (84,2%) i bol u kuku (79,6%). Slični podaci nalaze se kod Bickerstaffa i saradnika, kao i drugih [2, 11].

Tokom inicijalnog pregleda registrovani su morfološki parametri za simptomatski kuk, to jest TS: proširenje zglobnog prostora i sinovijalni izliv u 100%, zadebljanje zglobne kapsule u 54%, dok ni u jednom slučaju nije registrovana promena u konfiguraciji i strukturi glave i vrata femura. Prosečno merena srednja vrednost ACD bila je 8,1 mm (prosečna minimalna 5,0 mm i maksimalna 11,7 mm): u uzrastu do dve godine je 4,6 mm, u uzrastu od tri do pet godina 7,5 mm, u uzrastu od 6 do 8 godina 8,2 mm, u uzrastu od 9 do 11 godina 8,6 mm i u uzrastu

preko 12 godina 9,2 mm. Srednja razlika između obolelog (simptomatskog) i nebolelog (asimptomatskog) kuka bila je prosečno 4,3 mm: u uzrastu do dve godine 2,0 mm, od tri do pet godina 4,1 mm, 4,6 mm u uzrastu 6 do 8 godina, zatim u uzrastu od 9 do 11 godina 4,2 mm i u uzrastu preko 12 godina 4,6 mm. Terjesen i saradnici [9] navode podatke za prosečnu srednju vrednost od 8,3 mm (u rasponu od 5,5 mm do 11,6 mm), a za srednju razliku od 4,0 mm. Drugi navode nešto manje vrednosti [1, 3-5, 11, 13-15].

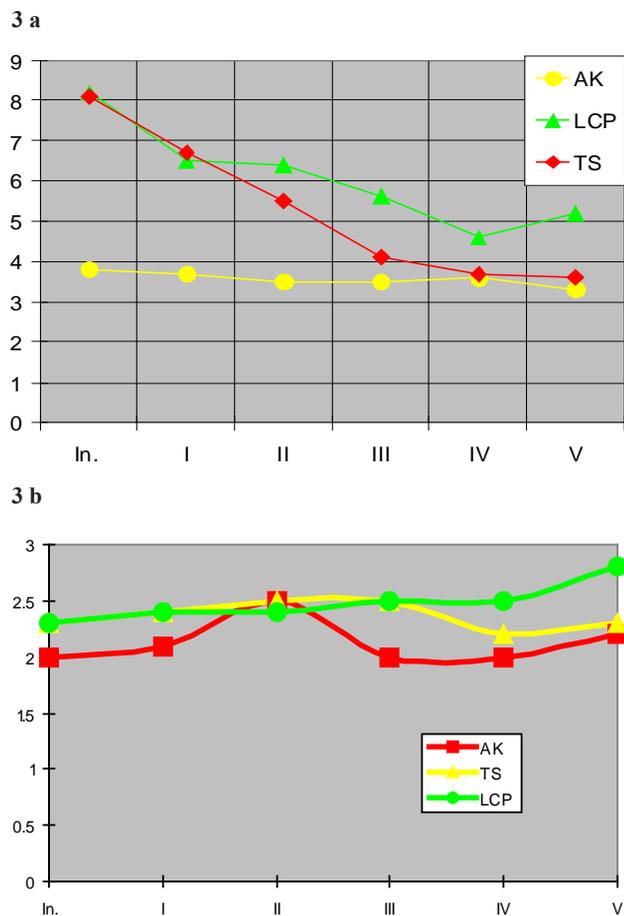
Tokom kontrolnih pregleda izdvojena je i analizirana grupa dece sa TS, prolongiranim sinovitisom (PS), primarnim osteohondritisom ili L. C. Perthesovim oboljenjem (LCP) i grupa u koju su svrstani JIA, tumori i ostala oboljenja [1, 11].

Praćenjem grupe bolesnika sa prolongiranim sinovitisom, razvoj LCP oboljenja registrovan je u 8,4% u odnosu na inicijalnu dijagnozu TS, u 2,5% utvrđen je juvenilni reumatoidni artritis kuka (JIA), a u 0,8% tumorska promena [1, 11].

Na završnoj kontroli, u grupi sa TS registruje se potpuna regresija proširenja zglobnog prostora i sinovijalnog izliva, kao i regresija zadebljanja zglobne kapsule. Nisu registrovane promene u konfiguraciji i strukturi glave i vrata femura i acetabuluma. Pojedinačna vrednost ACD za SK bila je: minimalna 2,6 mm (u uzrastu od dve i šest godina), maksimalna 6,2 mm (u uzrastu 12 godina). Prosečna registrovana srednja vrednost ACD za SK bila je, u ukupnom uzrastu, 3,7 mm (prema uzrastu: 2,9 mm do dve godine, od tri do pet godina 3,4 mm, od 6 do 8 godina 3,8 mm, zatim od 9 do 11 4,0 mm i preko 12 godina 4,2 mm). Prosečna srednja razlika ACD za SK i AK bila je 0,6 mm. Postoji minimalna varijacija u odnosu na uzrast, a srednja razlika u odnosu SK i AK je 0,3 mm, što nije statistički značajno. Tokom kontrola kod TS nije bilo razlike u određivanim vrednostima ADGF, a merene vrednosti su bile u okvirima normalnih za oba kuka.

ADGF odražava prednju pokrivenost glave femura. Ukupna prosečna vrednost bila je -1,8 mm (prosečna minimalna -3,6, a prosečna maksimalna +0,7 mm). Postoji minimalna varijacija u odnosu na uzrast, a srednja razlika u odnosu SK i AK je 0,3 mm, što nije statistički značajno. Tokom kontrola kod TS nije bilo razlike u određivanim vrednostima ADGF, a merene vrednosti su bile u okvirima normalnih za oba kuka.

LDGF je pokazatelj bočne pokrivenosti glave femura. Na osnovu dostupnih podataka iz literature, uspostavljaju se limiti normalnih vrednosti, koji su služili za kompariranje sa dobijenim vrednostima LDGF i SK kod pacijenata sa TS i LCP: za uzrast do dve godine 3 mm, za uzrast od tri do pet godina 3,5 do 4 mm, 6 do 8 godina 4,5 do 5 mm, od 9 do 11 godina 5 do 6 mm i preko 12 godina 6 do 7 mm. Prosečna vrednost LDGF kod TS na prvom pregledu bila je 2,3 mm (od 1,3 mm do 3,6 mm); prema uzrastu, prosečne vrednosti se kreću: do dve godine 1,3 mm, tri do pet godina 1,8 mm, 6 do 8 godina 2,3 mm, 9 do 11 godina 2,6 mm i preko 12 godina 3,6 mm. Srednja razlika SK i AK je prosečno 0,3 mm (od 0,2 mm do



Dijagram 3a, b.

a: Prednja kapsularna distanca kod tranzitornog sinovitisa i L. C. Perthesovog oboljenja kuka.

a. Anterior capsular distance in the transient synovitis and Morbus L. C. Perthes of the hip

b: Lateralna distanca glave femura kod tranzitornog sinovitisa i L. C. Perthesovog oboljenja kuka

b. Lateral head distance in the transient synovitis and Morbus L. C. Perthes of the hip

0,5 mm), što nije statistički značajno. Tokom kontrolnih pregleda određivane vrednosti LDGF bile su bez značajne razlike u odnosu na izmerene vrednosti na prvom pregledu [1, 4, 11, 13].

Srednja dužina trajanja sinovijalnog izliva registrovanog na UZ bila je 10,6 dana, a trajanje kliničkog nalaza 8,7 dana, što je značajna razlika. To znači da je izliv trajao duže od simptoma, što je saglasno saopštenjima Bickerstaffa i saradnika, Eckerwalla i saradnika i Ehrendorfera i saradnika i Mirallesa i saradnika. Smatrali su da je prolongirani tok, sa bolom i hramanjem, dužim 21–30 dana, sumnjiv za LCP oboljenje. Različiti autori saopštavaju pojavu LCP oboljenja kod 1–20% pacijenata sa prolongiranim sinovitisom kuka, što je potvrđeno i u našoj studiji: prolongirani sinovitis u 17,6%, a LCP u 8,4% [1, 2, 11].

U grupi bolesnika sa prolongiranim sinovitisom i LCP oboljenjem, u periodu od dva meseca nakon pr-

vog pregleda, registrovani morfološki i morfometrijski parametri bili su: proširenje zglobnog prostora i sinovijalni izliv u 64%, zadebljanje sinovijalne i fibrozne ovojnice u 56%, promena u konfiguraciji u smislu spljoštenja glave femura u 63%, a promena u strukturi u 36%. Iste morfološke promene registrovane su i na kontrolnim pregledima, u toku praćenja (2 do 12 meseci), pri čemu je utvrđena znatna progresija registrovanih promena, s obzirom da je sigurno pozitivan sinovijalni izliv registrovan u 81%, promene u konfiguraciji glave femura u 100% i promene u strukturi u 77%. Jasno je da registrovanje UZ parametara odgovara stepenu razvoja promena kod LCP oboljenja, što je u skladu sa ranijim prikazima u radiografskim studijama ovog oboljenja. Prosečna vrednost ACD bila je 5,4 mm, a prosečna razlika simptomatskog i asimptomatskog kuka bila je 1,6 mm. Tokom praćenja registrovana je regresija merenih ACD, ali su se vrednosti SK održavale iznad normiranih normalnih vrednosti za uzrast. Vrednosti ADGF simptomatskog kuka u grupi sa LCP oboljenjem bile su bez značajne razlike u odnosu na prvi pregled i asimptomatski kuk. Merene vrednosti LDGF simptomatskog kuka u grupi sa LCP oboljenjem, tokom kontrole (2 do 12 meseci), bile su 1,5 mm do 6,2 mm, a prosečna srednja razlika LDGF bila je od 0,3 mm do 5,0 mm. Potvrđena je pretpostavka o pozitivnoj korelaciji LDGF i dužini trajanja bolesti, to jest vrednosti LDGF rastu u funkciji vremena, u skladu sa razvojem promena kod LCP oboljenja. Postoji statistička razlika vrednosti LDGF na inicijalnoj UZ i tokom kontrolnih pregleda pacijenata sa prolongiranim sinovitisom i LCP oboljenjem, što je pokazatelj lateralizacije ili ekstruzije glave femura u LCP oboljenju kuka [1, 4–6, 11, 13, 17].

Još uvek nije utvrđeno da li je avaskularna nekroza glave femura (epifize) kod LCP oboljenja prozurokovan povećanim intrakapsularnim pritiskom i tamponadom zgloba zbog izliva u TS ili sinovitis predstavlja akutnu fazu LCP bolesti [1, 2, 6, 17].

UZ treba da bude metoda izbora u diferenciranju različitih oblika bolnog kuka, bez obzira na uzrast. Kada se registruje proširenje zglobnog prostora i izliv, što je jednostavno i pouzdano, dijagnostički i terapijski postupak dalje se sprovode na osnovu zbirne procene kliničkog, ultrasonografskog i, po potrebi, u pojedinačnim indikacijama, laboratorijskog i, izuzetno, radiografskog nalaza. Radiografija je praktično od malog značaja kod postavljanja dijagnoze TS. Isto tako, od malog značaja je i u dijagnostici početnih oblika drugih oboljenja iz grupe bolnog kuka (Bickersaff i saradnici, kao i Terjesen i saradnici). To u potpunosti menja raniji stav da sva deca sa TS moraju imati radiografiju (Hauseisen i saradnici, 1986). Ultrasonografija može sigurno zameniti radiografiju, kako u ranoj i primarnoj dijagnostici tako i u toku daljeg praćenja i kontrole. U korist ovakvog stava govore i podaci iz literature da kod male dece RTG pokazuje abnormalnosti samo u 5% do 20% [1, 4, 6, 10, 11, 13, 17]. Prema tome, racionalan pristup dijagno-

stici treba da se usmeri u pravcu rutinskih kliničkih i UZ pregleda u periodičnim intervalima [4, 5, 11].

Zaključak

Pravilno uzeta anamneza, klinički i ultrazvučni pregled u najvećem broju slučajeva dovode do postavljanja pravovremene i tačne dijagnoze tranzitnog sinovitisa i drugih oblika bolnog kuka.

Značajnu dilemu predstavljaju deca koja imaju bolove i hramanje duže vreme, deca sa povišenom temperaturom i lošim opštim stanjem. Kod takvih je

obavezan inicijalni klinički i ultrazvučni pregled kukova i laboratorijsko ispitivanje. U zavisnosti od razvoja kliničke slike, sprovodi se ponovni ultrazvučni pregled, zatim RTG, a po potrebi i scintigrafija nuklearna magnetna rezonanca i kompjuterizovana tonografija.

Poslednjih godina više autora, primenjujući ultrasonografiju kao pouzdanu dijagnostičku metodu, ističe potrebu značajnijeg smanjenja radiografije, s obzirom na nepouzdanost u ranoj dijagnostici i štetnost od jonizujućeg zračenja.

Literatura

- Petković L. Bolni kuk i ultrazvučna dijagnostika u razvojnom dobu. Novi Sad: Medicinski fakultet i Tampograf; 2007.
- Pajić D, Petković L, Tomašević V. Ultrazvučna dijagnostika tranzitnog sinovitisa dečjeg kuka. Med Pregl 1992;45(9-10):349-52.
- Marić D, Petković L, Tomašević V, Marić DL, Jovanović M, Bajić Lj. Neka zapažanja o evaluaciji akutnog hramanja kod deteta. Med Pregl 2004;57(7-8):374-80.
- Gajdobranski Đ, Petković L, Komarčević A, Tatić M, Marić D, Pajić M. Septični artritis novorođenčeta i odojčeta. Med Pregl 2003;56(5-6):269-75.
- Bickerstaff DR, Neal LM, Booth AJ, Brennan PO, Bell MJ. Ultrasound examination of the irritable hip. J Bone Joint Surg (B) 1990;72(4):549-53.
- Terjesen T, Osthus P. Ultrasound in the diagnosis and follow-up of transient synovitis of the hip. J Pediatr Orthop 1991;11(5):608-13.
- Futami T, Kasahara Y, Suzuki S, Ushikubo S, Tsuchiya T. Ultrasonography in transient synovitis and early Perthes' disease. J Bone Joint Surg (B) 1991;73(4):635-9.
- Gordon JE, Huang M, Dobbs M, Luhmann SAJ, Szymanski DA, Schoenecker PL. Causes of false-negative ultrasound scans in diagnosis of septic arthritis of the hip in children. J Pediatr Orthopaed 2002;22:312-6.
- Leko M, Ivelj R, Borić I, Vrdoljak J, Župančić B. Šepanje kod dece, Paediatr Croat. 2008. Available from: <http://www.scholar.google.com>
- Tse SML, Laxer R. Approach to acute limb pain in childhood. Pediatr Rev 2006;27:170-9.
- Grummert E, Michael K. Pediatric hip pain, J Diag Med Sonogr 2006;22(3):185-8.
- Petković L. Dijagnostički i prognostički značaj morfološke i morfometrijske ultrasonografske verifikacije stanja bolnog kuka u razvojnom dobu (doktorska disertacija). Novi Sad: Medicinski fakultet; 1997.
- Petković L, i sar. Edukativni seminar: Ortopedski problemi u pedijatriji (I kurs). Novi Sad: Medicinski fakultet i Tampograf; 2006;55-72.
- Golden S. Ultrasound examination early in evaluation of acute and chronic hip pain in children. J Pediatr Orthop 1993;13(3):407-8.
- Petković L, Pajić D. Značaj ultrasonografije u dijagnostici i diferencijalnoj dijagnostici tranzitnog sinovitisa i drugih oboljenja dečjeg kuka. Ultrazvuk 1995;3(1-2):49-54.
- Tennat S, Monsell F. Walking problems in young children. Hosp Med 2004;65:34-8.
- Zamzam MM. The role of ultrasound in differentiating septic arthritis from transient synovitis of the hip in children. J Pediatr Orthop B 2006;15:418-22.
- Petković L, Veselinov S. Bolni kuk kod dece. IX pedijatrijski dani Vojvodine: zbornik sažetaka; 1989; Kanjiža. Novi Sad: Pedijatrijska sekcija DLV; 1989.

Summary

Introduction

The most common diseases in the group of painful hip are transient synovitis, rheumatoid arthritis, infective (septic) arthritis, Perthes disease and slipping of the upper femoral epiphysis.

Methodology: The algorithm covers the first and control examinations in certain time intervals (after: 3-7, 7-15, 21-30 days; as well as 2-4 months).

Results and discussion

The most frequent feature of painful hip is transient synovitis with 65%, Perthes disease with 13 %, septic arthritis with 6%, rheumatoid arthritis and slipping of the upper femoral epiphysis with 2.5%. The ratio boys and girls was 2.3:1. The average age in the group of the painful hip was 6.8 years, in the group of TS 6.5 years. The most frequent clinical signs were limping in 84.2% and hip pain in 79.6%. Through the follow up period the differ-

ence of the anterior capsular distance was established for symptomatic hip: the average value on the first exam was 8.1 mm, and on the final exam 4.7 mm 3.6 mm. In transient synovitis, there was no difference in measured values of the anterior and lateral femoral head distance for both hips. The medial duration of synovial effusion, measured ultrasonographically, was 10.6 days, and the duration of the clinical signs was 8.7 days. The prolonged synovitis was recorded in 17.6%, and Perthes disease in 8.4%. The average value of anterior capsular distance in these patients was 5.4mm. In group of Perthes disease the values of anterior capsular distance during control examinations showed increase that implicated the lateralisation or extrusion of the femoral head. The values of anterior distance of the femoral head were without significant difference.

Conclusion

The ultrasonography should be the method of choice in painful hip differentiation regardless of the age. The ultrasonography

can replace radiography safely in the primary diagnostic procedure as well as through the control examination.

Key words: *Ultrasonography; Hip; Hip Joint; Arthralgia; Synovitis; Osteoarthritis, Hip; Legg-Perthes Disease; Arthritis, Rheumatoid; Epiphyses, Slipped; Diagnosis, Differential; Child*

Rad je primljen 17. I 2008.

Prihvaćen za štampu 14. II 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:3-4:208-214.

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

Pregledni članak
 Review article
 UDK 616.155-089.84-097:576.3
 DOI: 10.2298/MPNS1004215V

KLINIČKI ZNAČAJ IMUNOGLOBULINU SLIČNIH RECEPTORA ČELIJA PRIRODNIH UBICA U TRANSPLANTACIJI MATIČNIH ČELIJA HEMATOPOEZE

CLINICAL RELEVANCE OF KIRs IN HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Svetlana VOJVODIĆ¹ i Stevan POPOVIĆ²

Sažetak – Čelije prirodne ubice čine populaciju limfocita periferne krvi čija je osnovna uloga u primarnom imunom odgovoru na inficirane ili tumorski transformisane čelije. Liza senzitivnih ciljnih čelija na čelije prirodne ubice dešava se nezavisno od antigene stimulacije, a za razliku od citotoksičnih T-limfocita, bez neophodne prezentacije stranih peptida putem molekula glavnog kompleksa histokompatibilnosti. Citotoksična aktivnost čelija prirodnih ubica kontrolisana je velikim brojem površinskih receptora, koji postoje u inhibitornoj ili aktivirajućoj izoformi. Inhibitorni receptori najvećim delom pripadaju molekulima I klase glavnog kompleksa histokompatibilnosti i molekulima sličnim I klasi humanih limfocitnih antigena, dok je specifičnost aktivirajućih receptora povezana s porodičnom lektinom sličnih molekula (CD94 i NKG2). Čelije prirodne ubice predstavljaju prvu subpopulaciju limfocita koja se rekonstituiše nakon alogene transplantacije matičnih čelija hematopoeze. Odabirom donora matičnih čelija hematopoeze nepodudarnih u ligandima humanih limfocitnih antigena u odnosu na imunoglobulinu slična receptora čelija prirodnih ubica, genotipa primaoca, uočene su uloge aloreaktivnih donorskih čelija prirodnih ubica u supresiji bolesti kalem protiv domaćina putem selektivnog uništenja recipijentovih dendritičnih čelija, prevenciji odbacivanja transplantata putem uništenja primaočevih T-čelija i participiranju u graft versus leukemija efektu putem destrukcije rezidualnih tumorskih čelija domaćina. Ispitivanje polimorfizma imunoglobulinu sličnih receptora čelija prirodnih ubica ima velik značaj u oblasti alogene transplantacije matične čelije hematopoeze, budući da doprinosi ranijoj dijagnostici posttransplantacionih komplikacija i služi kao prediktivni faktor rizika za razvoj bolesti kalem protiv domaćina.

Cljučne reči: Receptori čelija prirodnih ubica; Imunološka citotoksičnost; Čelije prirodne ubice; KIR receptori; Polimorfizam; Alogena transplantacija; Hematopoezne STEM čelije

Uvod

Čelije prirodne ubice (*Natural Killer cells* – NK čelije) čine populaciju velikih granuliranih limfocita periferne krvi i limfoidnih organa uključenih u nespecifični imuni odgovor domaćina putem citotoksične aktivnosti i lučenja citokina. One poseduju sposobnost da liziraju čelije inficirane bakterijama, parazitima, virusima i tumorski transformisane čelije, a ne napadaju normalne čelije. NK čelije doprinose razvijanju prve odbrane organizma, posebno od virusnih infekcija: kontrolišu replikaciju virusa tokom perioda neophodnog za aktivaciju, proliferaciju i diferencijaciju prekursora citotoksičnih T-limfocita (CTL) u funkcionalne CTL koji traje oko 7 dana od infekcije. Mogu da deluju direktnim citotoksičnim efektom, uključene su u antitelima zavisnu citotoksičnost i vrše sekreciju citokina γ -IFN, TNF- α i GM-CSF [1, 2]. Za razliku od CTL, kod NK čelija nije potrebna prezentacija stranih peptida putem molekula MHC. NK čelije imaju u citoplazmi velike granule koje sadrže enzime i perforin, što čini osnovu njihove citotoksičnosti. One poseduju karakteristične površinske markere, a za razliku od T-limfocita, NK čelije imaju sposobnost da liziraju pojedine tumorske čelije u odsustvu prethodne imunizacije [1]. Budući da su NK čelije sposobne za lizu tumorskih čelija koje ekspimiraju alogene antigene MHC, kao i tumorske čelije koje ne poseduju MHC molekule, njihova citolitička aktivnost nije pod restrikcijom

MHC. Postoji inverzna korelacija ekspresije molekula I HLA klase na površini čelija i njihove osetljivosti na lizu posredovanu NK čelijama, što je osnov Karreove *missing self* hipoteze, po kojoj površinska ekspresija molekula I HLA klase može zaštititi čelije od lize NK čelijama, dok odsustvo ili maskiranje sopstvenih molekula MHC može imati za rezultat lizu tih čelija [3, 4]. Citolitička aktivnost NK čelija najvećim je delom regulisana putem ekspresije receptora NK čelija (*Killer Immunoglobulin like Receptors* – KIR), sposobnih da se sinaptički vežu za molekule I HLA klase [5]. Selektivno liziranje ciljnih čelija posledica je uspostavljenе ravnoteže između inhibitornih receptora NK čelija specifičnih za I klasu HLA i aktivirajuće izoforme receptora koja istovremeno postoji na NK čelijama [3, 5]. Lanier i saradnici postavili su teoriju po kojoj inhibitorni KIR receptori regulišu praiskonski, početni sistem tolerancije jedinke na „sopstveno” i zaštitu od autoimunosti, dok su aktivirajući KIR receptori odgovorni za delovanje protiv patogenih ili transformisanih čelija i regulišu neposredan, trenutni zaštitni imuni odgovor [1, 2].

Vrste receptora NK čelija

Prepoznavanje ciljnih čelija od NK čelija odvija se pod kontrolom balansa uspostavljenog između aktivirajućih ili inhibirajućih signala koji potiču od različitih grupa površinskih receptora NK čelija [3, 6,

Skraćenice

MČH	– matične ćelije hematopoeze
MHC	– glavni kompleks histokompatibilnosti
NK ćelije	– ćelije prirodne ubice
KIR	– imunoglobulinu slični receptori ćelija prirodnih ubica
LAK	– limfokinima aktivisane ćelije ubice
GvL	– kalem protiv leukemije
GvHD	– bolest kalem protiv domaćina
ITIM	– imunoreceptorni tirozinski inhibicioni motiv
CTL	– citotoksični T-limfociti
HLA	– humani limfocitni antigen
IL-2	– limfokinima aktivisane ćelije ubice
AML	– akutna mijeloidna leukemija
HGL	– hronična granulocitna leukemija
ITAM	– imunoreceptorski tirozinski aktivirajući motiv
NLR	– prirodni citotoksični receptori
TLR	– zvonasti receptori

7, 8]. Površinski receptori NK ćelija mogu da se podele u nekoliko klasa: 1) imunoglobulinu slični receptori NK ćelija (*killer immunoglobulin like receptors* – KIR), 2) lektinski receptori C-tipa (*C-type lectin receptors*), 3) citotoksični receptori NK ćelija (*natural cytotoxicity receptors* – NCR) i 4) zvonasti receptori (*Toll-like receptors* – TLR) [8].

KIR receptori su eksprimirani na NK ćelijama i T-limfocitima i predstavljaju I tip membranskog glikoproteina sa strukturnom homologijom u odnosu na superporodicu imunoglobulina. Njihova sinteza kodirana je od 14 KIR gena i dva pseudogena smeštena u okviru leukocitnog receptornog kompleksa (LRC) na 19. hromozomu u regionu 19q13.4. Na osnovu broja imunoglobulinskih domena u ekstracelularnom regionu, KIR receptori se dele u grupu receptora koja sadrži tri (KIR3D) ili dva imunoglobulinska domena (KIR2D). Na osnovu dužine citoplazmatskog dela, oni se mogu dodatno podeliti u grupu od šest receptora sa dugačkim delom i oznakom L koji imaju inhibicionu funkciju i grupu od šest aktivirajućih receptora sa kratkim citoplazmatskim delom i oznakom S. Kod receptora KIR3DS1,3D označava 3 imunoglobulinska domena, S označava kratki citoplazmatski deo i 1 označava određeni kodirajući gen. Svaka grupa receptora ima identičan ekstracelularni domen i vezuje se za identične ligande. Receptori sa dugim citoplazmatskim delom imaju jedan ili dva imunoreceptorna tirozinska inhibiciona motifa (*ITIM-immune-receptor tyrosine-based inhibitory moti*), koji indukuju slanje inhibicionih signala. Receptori sa kratkim citoplazmatskim delom ne poseduju ITIM, ali poseduju izmenjene rezidue u transmembranskom regionu koji uspostavljaju kontakt sa adaptivnim proteinom DAP12 koji sadrži imunoreceptorne tirozinske aktivirajuće motive (ITAM) i prenose aktivirajuće signale [5, 9, 10]. Glavni ligandi receptora NK ćelija su molekuli I HLA klase i molekuli slični I HLA klasi (HLA-A,-B,-Cw,-E, neklasični molekuli I HLA klase: MICA, MICB). Kristalografska ispitivanja su pokazala da NK receptori formiraju imune sinapse direktno sa karboksilnim krajem α -heliksa i vezuju peptide I HLA klase, dok se pep-

tidi unutar žlebova I HLA klase ne vezuju sa NK receptorima. Među njima HLA-C molekuli predstavljaju izotipove koji su predominantno uključeni u inhibicionu i aktivatornu regulaciju NK ćelija, što obezbeđuje bilo protekciju ili indukciju lize ciljnih ćelija, kao i citokinsku produkciju. Na osnovu aminokiselinskih rezidua prisutnih na poziciji 77 i 80 u α -1 heliksu HLA-C molekula, identifikovane su dve HLA-C alotipske grupe: grupa 1 HLA-C alela poseduje aminokiselinu Ser77 i Asn80 i uključuje HLA-Cw1,-Cw3,-Cw7 i -Cw8 i grupa 2 HLA-C alela sa Asn77 i Lys80 u α -1 heliksu i uključuje antigene HLA-Cw2,-Cw4,-Cw5 i -Cw6. KIR receptor KIR3DL1 se vezuje za epitope javnog Bw4 antigena i pojedinih HLA-A alotipova (HLA- -23,-24,-25,-32). KIR3DL2 receptor je specifičan za pojedine HLA-A alotipove: A3 i A11 [9, 10]. KIR2DL4 receptor se vezuje za neklasični HLA-G antigen I HLA klase, koji je eksprimiran na fetalnim ekstraviloznim trofoblastima koji invadiraju majčinu deciduu tokom trudnoće [2, 9]. Inhibicioni KIR2DL2 i KIR2DL3 receptori prepoznaju grupu 1 HLA-C alela, kao i aktivirajući KIR2DS2 i KIR2DS3 receptori. Inhibicioni KIR2DL1 i aktivirajući KIR2DS1 receptori prepoznaju grupu 2 HLA-C alela [2, 9, 10]. S obzirom na to da inhibicioni KIR receptori imaju veći afinitet za odgovarajuću grupu HLA-C alela u odnosu na aktivirajuće KIR receptore, NK ćelije koje eksprimiraju obe vrste KIR receptora prepoznajući pojedine alele biće inhibirane da ubijaju ciljne ćelije [2].

Učešće u GvL efektu nakon transplantacije matičnih ćelija hematopoeze

Transplantacija MČH je kurativna procedura kod bolesnika sa pojedinim hematološkim malignim bolestima u kojoj povoljan terapijski efekat zavisi od upotrebe hemioterapije, radioterapije i dejstva imunih efektornih ćelija. Retrospektivne studije o stepenu relapsa nakon transplantacije pokazale su da bolesnici koji su primili transplantat identičnog blizanca, kao i bolesnici koji nisu imali GvHD ulaze u relaps mnogo češće nego bolesnici kojima je izvršena transplantacija MČH HLA podudarnih rođaka. Pošto zreli aloreaktivni T-limfociti posreduju u nastanku GvHD kod ljudi, to ukazuje na to da T-ćelije mogu ispoljiti antileukemijski efekat nakon alogene transplantacije. Laboratorijske studije su pokazale da NK ćelije takođe ispoljavaju GvL aktivnost [11]. Slično njihovom efektu na normalne mijeloidne progenitore, NK ćelije mogu inhibisati rast klonogenih tumorskih ćelija bolesnika sa mijeloidnim leukemijama. Nestimulisane NK ćelije mogu promptno da liziraju kultivisane leukemijske ćelije i linije tumorskih ćelija koje vode poreklo od bolesnika sa limfoidnim i mijeloidnim leukemijama. Sveži leukemijski blasti mogu biti efikasno lizirani aktiviranim NK efektorima i viđeni su posle autologne ili alogene transplantacije, a nisu detektovani u slučajevima izolovane primene intenzivne kombinovane hemoterapije. Svakako je pokazano da se NK ćelije rekonstituišu i prihvataju brzo nakon tran-

splantacije koštane srži i predstavljaju većinu limfocita periferne krvi u prvim nedeljama nakon transplantacije [10, 12, 13].

Klinički značaj receptora NK ćelija u transplantaciji MCH

S obzirom na to da su NK ćelije negativno regulisane od specifičnih inhibitornih receptora koji pripadaju I HLA klasi, NK ćelije bilo koje osobe liziraju ćelije koje ne poseduju njihove KIR ligande, a biće tolerantne prema ćelijama drugih osoba koje poseduju iste ili slične KIR ligande [14]. Kod transplantacije MCH između HLA neidentičnih parova, uočeno je da NK ćelije donora napadaju primaoočeve ciljne ćelije koje ne poseduju alele I HLA klase prisutne u donorovom HLA genotipu i mogu posredovati u antileukemičnom efektu kod bolesnika sa mijeloidnim leukemijama koji uključuje niži stepen relapsa, oštećenja grafta i GvHD, što se direktno odražava i na dužinu ukupnog preživljavanja. Odsustvo KIR ligandada kod recipijenta za dati epitop prisutan kod donora smatra se prediktorom GvL efekta sa povoljnim kliničkim tokom. Taj model naziva se receptor ligand ili missing KIR ligand model [15,16]. Studije Daviesa [17] i Giebela [18] pokazale su smanjenje oštećenja grafta, GvHD i relapsa u slučajevima transplantacije od haploidentičnih nesrodnih donora. U 4,5-godišnjem periodu, bolesnici sa KIR ligand inkompatibilnosti imali su veću verovatnoću ukupnog preživljavanja (27% : 48%), kao i preživljavanje bez bolesti (87% : 39%) u poređenju sa bolesnicima bez KIR ligand inkompatibilnosti. Zapaženo je da se rizik za razvoj relapsa kod pedijatrijskih bolesnika najbolje može predvideti modelom receptor-ligand. Rizik od relapsa je moguće predvideti sa manjom preciznošću modelom iz Perude, prema kojem su donor i recipijent nepodudarni u KIR ligandima, takozvani ligand-ligand model. Manjkavost ligand-ligand modela objašnjena je disparitetom između KIR receptora i sopstvenih HLA ligandada kod iste osobe, budući da se KIR i HLA geni nasleđuju putem različitih hromozoma. Različiti inhibitorni KIR produkti nađeni su u 24-36% slučajeva češće u odnosu na odgovarajuće HLA specifičnosti, čime je ukazano na to da ispitivanje KIR receptora kod donora u poređenju sa I klasom HLA antigena kod primaoca daje bolju prognozu verovatnoće za razvoj relapsa u poređenju samo sa ispitivanjem HLA fenotipa kod donora i recipijenta. Takođe, GvL aktivnost NK ćelija najpreciznije se može proceniti ispitivanjem KIR genotipa donora i recipijentovog HLA genotipa [19, 20]. Ispitivanje polimorfizma KIR receptornih gena i njihovog uticaja na ishod transplantacije ukazao je na razlike u dužini preživljavanja kod nosilaca određenih HLA ligandada. Ukupno preživljavanje je bilo lošije kod pacijenata koji su homozigotni za 2HLA-C grupu nego kod bolesnika koji poseduju grupu 1HLA-C alela. Pored toga, efekat lošijeg ukupnog preživljavanja je zabeležen samo kada je donor posedovao aktivirajuće KIR2DS2 gene. Stoga, kod alogene transplantacije MCH od HLA

podudarnog brata ili sestre kod bolesnika sa mijeloidnim bolestima, bolesnici homozigotni za C2 grupu alela, u slučaju da budu transplantirani graftom od donora koji poseduje KIR2DS2, imaju znatno smanjene šanse za preživljavanje [21]. Upporedno determinisanje inhibitornih KIR receptora značajnih za transplantaciju kod bolesnika sa leukemijama putem genotipiziranja u odnosu na fenotipiziranje, ukazalo je na postojanje razlika u fenotipskoj ekspresiji u odnosu na postojeći KIR genotip date osobe. Kod 5 (7%) od 68 osoba kod kojih je KIR2DL1 gen bio prisutan i kod 10 (15%) od 76 njih sa KIR3DL1 genom, odgovarajući receptor nije bio eksprimiran na NK ćelijama, što je dokazano protočnom citometrijom. Suprotno tome, jedan ili obe alelne forme KIR2DL2/KIR2DL3 bile su eksprimirane u velikoj količini na NK ćelijama kod svih 73 ispitanika u studiji. Takođe, ukoliko su KIR2DL2 i KIR2DL3 geni bili prisutni, KIR2DL3 je pretežno bio eksprimiran, a transkripti KIR2DL2 nisu bili detektovani kod 42% tih osoba. Određivanje KIR receptora putem genotipizacije u odnosu na fenotipiziranje nije se u potpunosti poklopilo kod 18 (25%) od 73 osobe. Upporedna ispitivanja svih članova KIR porodice pokazala su da su članovi KIR2DL3 i KIR3DL2 jedini geni čiji su transkripti sigurno mogli biti detektovani. Ti rezultati su ukazali na obaveznu upotrebu genotipiziranja KIR gena prilikom selekcije donora ili u slučaju ispitivanja prognostičkog uticaja na relaps leukemije zbog toga što pojedini KIR receptori mogu biti veoma slabo eksprimirani, što može biti uzrok lažnonegativnih rezultata fenotipiziranja [22].

Upravljanje GvL efektom NK ćelija

Genetska raznolikost KIR gena, različite bolesti kod kojih ispoljavaju specifičan efekat, endogeno prisustvo aktivisanih NK ćelija nakon alogene i autologne transplantacije MCH, čine osnov primene GvL efekta NK ćelija u terapijske svrhe. Pojedini autori su vršili klinička ispitivanja sa primenom dugotrajnih kontinuiranih infuzija IL-2 u relativno niskim dozama kod bolesnika sa visokim rizikom za relaps nakon alogene i autologne transplantacije MCH. Nekoliko ispitivača je pokazalo da aktivnost limfokina aktivisanih ćelija ubica (LAK) može nastati u perifernoj krvi bolesnika sa akutnom leukemijom u remisiji ili HGL u hroničnoj fazi. U razvoju su kliničke studije o primeni IL-2 u tretmanu bolesnika sa leukemijom. Od velikog je interesa upotreba antileukemijske aktivnosti NK ćelija u široj kliničkoj primeni izvan oblasti transplantacije. Nakon mnogobrojnih studija o povoljnom efektu NK ćelija u slučajevima transplantacije MCH u HLA nepodudarnih, haploidentičnih donora kod bolesnika sa leukemijom, posebno kod obolelih od AML, uočeno je da je u osnovi te pojave aloreaktivnost NK ćelija uperena u smeru GvHD/GvL. Smatra se da je potencijalni mehanizam zaštitnog efekta kod bolesnika sa AML, transplantiranih od haploidentičnih donora, postojanje subpopulacije donorovih NK ćelija koje ne eksprimiraju in-

hibitorne KIR receptore za primaočeve HLA ligande, to jest C-1, C-2 ili Bw4 molekule. Te NK ćelije ne napadaju somatska tkiva i sposobne su da liziraju recipijentove T, NK i dendritične ćelije, preveniraju odbacivanje transplantata i primaočeve leukemijske ćelije, prevenirajući na taj način nastanak relapsa leukemije. Prema rezultatima studije Rugerija [13, 23], verovatnoća leukemijskog relapsa je bila 0% u grupi bolesnika nepodudarnih u KIR-MHC ligandima, u poređenju sa 75% verovatnoće u grupi podudarnih. Petogodišnje preživljavanje bilo je 60% u grupi KIR-MHC ligand nepodudarnih i 5% u grupi podudarnih. Novije studije o transplantaciji MCH kod bolesnika sa AML, gde su donor i primalac HLA identični brat i sestra, pokazale su da povoljan ishod postoji u slučajevima gde je donor nepodudaran u KIR inhibitornom receptoru ili ukoliko donor poseduje dva aktivirajuća receptora: KIR: 2DS1 i 2DS2. Pored pozitivnog efekta KIR-HLA ligand nepodudarnosti na GvL aktivnost, opisan je i povoljan efekat na prihvatanje transplantata i GvHD. Asai je zapazio supresiju GvHD od aktivisanih NK ćelija na modelu miša nakon alogene transplantacije MCH. Time je ujedno pokazano da su GvHD i GvL efekti dva nezavisna fenomena. Rugeri je, na osnovu tih zapažanja, proširio ispitivanja u okviru svoje retrospektivne studije sa haploidničnom transplantacijom MCH kod bolesnika sa AML. Iako je 13,7% pacijenata imalo GvHD u slučaju nepostojanja KIR nepodudarnosti, nijedan slučaj GvHD nije zabeležen u slučajevima gde je NK nepodudarnost postojala. U odnosu na prihvatanje transplantata, nijedan slučaj odbacivanja nije viđen u grupi KIR nepodudarnosti, dok je 15,5% bolesnika odbacilo transplantat u slučajevima podudarnosti [13, 23]. Dokazano je da mehanizam supresije GvHD može biti posledica aloreaktivnosti NK ćelija putem KIR receptora u slučajevima KIR nepodudarnosti, kao i putem inaktivacije donorovih dendritičnih ćelija od NK ćelija. Sposobnost prevencije GvHD zabeležen je na modelu miša, gde je u kondicioni režim uključeno davanje NK nepodudarnih ćelija, koje su omogućile prenos velikog broja potencijalno aloreaktivnih T-ćelija, koje bi normalno

vodile ka razvoju letalnog GvHD. Mehanizam kojim NK ćelije tu reaguju može biti u vezi sa osetljivošću primaočevih dendritičnih ćelija na lizu posredovanu NK ćelijama, jer je pokazano da deplecija primaočevih dendritičnih ćelija *in vivo* ima za posledicu da te dendritične ćelije imaju ograničenu moć prezentacije egzogenih antigena, tako da nisu sposobne da indukuju GvHD [23]. Pored toga, NK ćelije proliferišu pod dejstvom zrelih i nezrelih dendritičnih ćelija, počinju da sekretuju IFN- γ i stižu citotoksičnu sposobnost. Aktivisane NK ćelije tada vrše lizu nezrelih dendritičnih ćelija putem NKp30 natural citotoksičnog receptora. To ukazuje na to da su dendritične ćelije sposobne da direktno kontrolišu ekspanziju NK ćelija i da liza nezrelih dendritičnih ćelija može regulisati aferentni odeljak prirodnog i stečenog imuniteta [24]. Upotreba aloreaktivnosti NK ćelija može postati značajna terapijska strategija u zbrinjavanju mijeloidnih maligniteta, u modulaciji prihvatanja transplantata i kontroli pojave GvHD. Upravljanje i upotreba inhibitornih i aktivirajućih KIR receptora, prirodnih citotoksičnih receptora uključenih u antitumorsku aktivnost i receptora lektinske porodice, omogućuje selektivnu ekspanziju i primenu NK ćelija u budućim studijama sa mogućnošću kontrole GvHD i favorizovanjem GvL efekta.

Zaključak

Zbog fiziološke uloge ćelija prirodnih ubica u primarnom imunitetu, njihova antitumorska aktivnost može biti upotrebljena u terapijske svrhe i predmet je mnogobrojnih kliničkih studija. Zbog značaja u oblasti transplantacije matičnih ćelija hematopoeze i povezanosti sa HLA sistemom, genotipiziranje KIR gena donora i HLA gena primaoča transplantata, preporučljivo je u okviru strategije pretransplantacione pripreme potencijalnih donora i primalaca. Takođe, ispitivanje polimorfizma KIR receptora nalazi praktičnu primenu, budući da doprinosi ranoj dijagnostici posttransplantacionih komplikacija i služi kao prediktivni faktor rizika za razvoj bolesti kalem protiv domaćina.

Literatura

1. Abbas AK, Lichtman AH. Basic Immunology: Functions and disorders of the Immune System. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2004.
2. Farag SS, Fehlinger TA, Ruggeri L, Velardi A, Caligiuri M. Natural Killer Cell Receptors: new biology and insights into the Graft – versus leukemia effect. *Blood* 2002;100(6):1935-47.
3. Young NT. KIR genes, killer cells, and clinical transplantation. 1999;68(11):1626-8.
4. Uhrberg M, Valiante NM, Shum BP, Shilling HG, Lienert-Weidenbach K, Corliss B, et al. Human Diversity in Killer Cell Inhibitory Receptor Genes. *Immunity* 1997;7:753-63.
5. Nguyen S, Dhedin N, Vernant J-P, Kuentz M, Jijakli AA, Rouas-Freiss N, et al. NK-cell reconstitution after haploidentical hematopoietic stem-cell transplantations: immaturity of NK cells and inhibitory effect of NKG2A override GvL effect. *Blood* 2005;105(10):4135-42.
6. Robertson MJ. Role of chemokines in the biology of natural killer cells. *Leuk Biol* 2002;71:173-83.
7. Ferlazzo G, Munz C. NK Cell compartments and their Activation by dendritic cells. *J Immunol* 2004;72:1333-9.
8. O'Connor GM, Hart OM, Gardiner CM. Putting the natural killer cell in its place. *Immunology* 2005;117:1-10.
9. Rajalingam R. Genomic diversity of human natural killer cell receptors. *ASHI Quarterly, Fourth Quarter* 2003:138-42.
10. Rajalingam R. Diversity of NK Receptors and their HLA Class I ligands. *ASHI Quarterly, Second Quarter* 2002:68-72.
11. Popović SL. Transplantacija alogeni hematopoeznih matičnih ćelija sa kondicionim režimima redukovano intenziteta. *Med Pregl* 2005;58(9-10):435-6.
12. Vojvodić S. Imunološka rekonstitucija nakon transplantacije matičnih ćelija hematopoeze: parametri monitoringa i savremene metode njene evaluacije. *Med Pregl* 2002;56(7-8):293-6.

13. Sasazuki T, Juji T, Morishima Y, et al. Effect of matching of Class I HLA alleles on clinical outcome after transplantation of hematopoietic stem cells from an unrelated donor. *N Engl J Med* 1998;339:1177-85.
14. Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, Perruccio K, Shlomchik WD, Tosti A, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science* 2002;295:2097-100.
15. Hsu KC, Keeven-Taylor CA, Wilton A, Pinto C, Heller G, Arkur K, et al. Improved outcome in HLA-identical sibling hematopoietic stem-cell transplantation for acute myelogenous leukemia predicted by KIR and HLA genotypes. *Blood* 2005;105:4878-84.
16. Beelen DW, Ottinger HD, Ferencik S, Elmaagacli AH, Peceny R, Trenschel R, et al. Genotypic inhibitory killer immunoglobulin-like receptor ligand incompatibility enhances the long-term antileukemic effect of unmodified allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myeloid leukemias. *Blood* 2005;105:2594-600.
17. Davies SM, Ruggeri L, DeFor T, Wagner JE, Weisdorf DJ, Miller JS, et al. Evaluation of KIR ligand incompatibility in mismatched unrelated donor hematopoietic transplants. *Blood* 2002;100:3825-7.
18. Giebel S, Locatelli F, Lamparelli T, Velardi A, Davies S, Frumento G, et al. Survival advantage with LIR ligand incompatibility in hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors. *Blood* 2003;102:814-9.
19. Leung W, Iyengar R, Turner V, Lang P, Bader P, Conn P, et al. Determinants of antileukemia effects of allogeneic NK Cells. *Immunol* 2004;172:644-50.
20. Turner EV. Graft-versus-Leukemia Effect of NK Cells. *ASHI Quarterly, Fourth Quarter* 2004;136-9.
21. Cook MA, Milligan DW, Fegan CD, Darbyshire PJ, Mahendra P, Craddock CF, et al. The impact of donor KIR and patient HLA-C genotypes on outcome following HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for myeloid leukemia. *Blood* 2004;103:1521-26.
22. Leung W, Iyengar R, Triplett B, Turner V, Behm FG, Holaday MS, et al. Comparison of Killer Ig-Like Receptor Genotyping and Phenotyping for Selection of Allogeneic Blood Stem Cell Donors. *Immunol* 2005;174:6540-45.
23. Williams AP, Bateman AR, Khakoo SI. KIR and their Role in Disease. *Molecular Interventions* 2005;5(4):226-40.
24. Ferlazzo G, Tsang ML, Moretta L, Melioli G, Steinman RM, Munz C. Human Dendritic Cells Activate Resting Natural Killer(NK)Cells and Are Recognised via the NKp30 Receptor by Activated NK Cells. *J Exp Med* 2002;195(3):343-51.

Summary

Introduction

Natural Killer cells (NK cells) represent the subset of peripheral lymphocytes that play critical role in the innate immune response to virus-infected and tumor transformed cells. Lysis of NK sensitized target cells could be mediated independently of antigen stimulation, and unlike cytotoxic T-lymphocytes, they do not require peptide presentation by the major histocompatibility complex (MHC) molecules. NK cell cytotoxic activity is controlled by considerable number of cell surface Killer cell Immunoglobulin like Receptors (KIRs), which can exist in both inhibitory and activating isoforms. The inhibitory KIRs are mostly specific for HLA class I ligands and I HLA class like molecules, while the specificity of activating receptors is regarded to lectine-like superfamily. The role of NK cells in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT):

Key words: Receptors, Natural Killer Cell; Cytotoxicity, Immunologic; Killer Cells, Natural; Receptors, KIR; Polymorphism, Genetic; Transplantation, Homologous; Hematopoietic Stem Cells

Rad je primljen 1. XI 2007.

Prihvaćen za štampu 11. I 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:3-4:215-219.

NK cells are the first lymphocyte subset that reconstitute the peripheral blood following allogeneic HSCT. By selecting donors mismatched for relevant HLA ligands in the context of recipients KIR genotype, multiple roles for alloreactive donor NK cells have been demonstrated, in diminishing Graft vs. Host Disease (GvHD) through selective killing of recipient dendritic cells, prevention of graft rejection by killing recipient T cells and participation in Graft vs. Leukaemia (GvL) effect through destruction of residual host tumor cells.

Conclusion

Investigation of KIRs heterogeneity play an important role in the field of HSCT, because it is useful for the early diagnosis of post transplant complications and can serve as a predictive risk factor for GvHD development.

Klinički centar Niš, Niš
 Klinika za neurologiju¹
 Dom zdravlja Niš
 RJ Laboratorijska i Rendgen dijagnostika²

Pregledni članak
Review article
 UDK 616.831-005.1:616.14-005.6-084
 DOI: 10.2298/MPNS1004220S

PREVENCIJA VENSKOG TROMBOEMBOLIZMA KOD PACIJENATA SA MOŽDANIM UDAROM

VEIN THROMBOEMBOLISM PREVENTION IN STROKE PATIENTS

Dejan SAVIĆ¹ i Ljiljana SAVIĆ²

Sažetak – Imajući u vidu učestalost i klinički značaj, pod venskim tromboembolizmom obično se podrazumevaju venska tromboza i plućni embolizam kao posledica embolizacije trombotičnih masa iz dubokih vena ili vena male karlice. Venska tromboza dubokih vena može rezultirati hroničnom insuficijencijom vena, ali je dominantan zdravstveni problem mogućnost nastanka plućne embolije, koja trajno može oštetiti respiratornu funkciju ili dovesti do fatalnog ishoda. Prevencija venskog tromboembolizma kod pacijenata sa moždanim udarom predstavlja obavezu, jer su ovi pacijenti, zbog prirode bolesti i posledične funkcionalne onesposobljenosti, pod povećanim rizikom za razvoj venskog tromboembolizma, ali i problem, jer su najefikasnije medikamentozne mere prevencije ograničeno primenljive kod ovih pacijenata zbog rizika za nastanak ozbiljnih komplikacija. Neophodnost primene mera prevencije venskog tromboembolizma, ali i procena odnosa efektivnost–rizik kod moždanog udara, i pored većeg broja studija i konsenzus konferencija, ostaje individualna i često veoma teška.

Ključne reči: Venski tromboembolizam + prevencija i kontrola; Venska tromboza + prevencija i kontrola; Plućna embolija + prevencija i kontrola; Moždani udar; Faktori rizika

Uvod

Imajući u vidu učestalost i klinički značaj, pod venskim tromboembolizmom obično se podrazumevaju venska tromboza i plućni embolizam kao posledica embolije trombotičnih masa iz dubokih vena ili vena male karlice. VT i PE su značajni zdravstveni problemi. Venska tromboza dubokih vena (DVT) može rezultirati hroničnom insuficijencijom vena sa dubokim venskim refluksom ili opstrukcijom. Međutim, prevashodni zdravstveni problem jeste mogućnost nastanka plućne embolizacije. Obično se u sklopu VTE razmatra DVT koja ima potencijal za plućnu embolizaciju, dok VT površnih vena samo u slučaju izraženih varikoziteta može dovesti do propagacije tromba preko perforantnih do dubokih vena, kada nastaje rizik za PE. Akutno nastala PE može biti fatalna, a dugotrajno se od rekurentnih PE može razviti plućna hipertenzija.

Patofiziologija VTE: Virchowova trijada tromboze postavljena 1856, neprevaziđena je i danas. Nju čine:

1. venska staza,
2. oštećenje krvnog suda i
3. hiperkoagulabilnost,

pri čemu venska staza i hiperkoagulabilnost više favorizuju nastanak venske tromboze, a oštećenje krvnog suda i hiperkoagulabilnost arterijske tromboze. Oštećenjem arterijskog ili venskog zida izlaze nevasularni tkivni faktori – ekspresija ćelija krvi. Ovi faktori pokreću koagulaciju vezivanjem faktora VII ili aktiviranog faktora VII (VIIa). Aktivirani faktor VIIa vezuje se za tkivni faktor i ovaj kompleks aktivira faktor IX i X, što pokreće kaskadnu reakciju koja rezultira pretvaranjem protrombina

(faktor II) u trombin (IIa). Trombin zatim pretvara fibrinogen u fibrin [1]. Faktori II, VII, IX i X ključni su proteini u koagulacionoj kaskadi, a zahtevaju vitamin K za sintezu. To su vitamin K zavisni faktori.

Arterijska tromboza se odvija pod uslovima visokog krvnog protoka pa arterijski tromb čine agregati trombocita povezanih malim količinama fibrina. Prvenstvena medikamentozna strategija borbe protiv arterijske tromboze jesu antiagregaciona i antikoagulantna terapija za prevenciju fibrinskih depozita [2]. Venska tromboza se odvija pod uslovima niskog krvnog protoka, a venski tromb se sastoji uglavnom od fibrina i eritrocita. Kod venske tromboze, koagulacija je inicirana vaskularnom traumom i pojačana venskom stazom te je farmakološka strategija prvenstveno antikoagulantna. Antiagregaciona terapija ovde verovatno ne sprečava stvaranje inicijalnog tromba, ali možda sprečava njegovo širenje.

Faktori rizika za nastanak VTE: Virchowova trijada definiše glavne faktore rizika za nastanak VTE. To su:

1. Venska staza – u kretanju krvi kroz venske sudove glavnu ulogu imaju: „mišićna venska pumpa” – kontrakcije mišića komprimuju duboke vene potiskujući krv prema srcu; srčana aktivnost – preko potisne sile iz pozadine i preko usisavajuće sile; intravenski faktori – venski zalisici i tonus muskulature venskog zida i sila zemljine teže. Osnovni uzroci venske staze su imobilnost, opstrukcija vena, srčana slabost, starije životno doba, varikoziteta vena, trudnoća [3], policitemija (ili dehidracija sa relativnim porastom hematokrita), disproteinemija (porast viskoznosti krvi), oštećenje valvula kod ranijih DVT.

Skraćenice

VTE	– venski tromboembolizam
VT	– venska tromboza
DVT	– venska tromboza dubokih vena
PE	– plućna embolija
UFH	– nefrakcionisani heparin
LMWH	– niskomolekularni heparin
ICH	– intracerebralna hemoragija
SAH	– subarahnoidalna hemoragija
HT	– hemoragijska transformacija moždanog infarkta
PH	– parenhimski hematoma
GSC	– graduisane kompresivne čarape
IPC	– intermitentna pneumatska kompresija
TES	– Toronto embolijska skala
ACM	– arterija cerebri medija
a PTT	– aktivisano parcijalno tromboplastinsko vreme
INR	– <i>International normalized ratio</i>
BI	– Bartelov indeks funkcionalnog statusa
CT	– kompjuterizovana tomografija
MRI	– magnetni rezonantni imidžing
NIHSS	– skala moždanih udara
T2W-T2	– <i>weighted image</i> (tip puisne sekvence na magnetno rezonantnom snimanju)
DWI	– <i>diffusion weighted image</i> (tip puisne sekvence na magnetno rezonantnom snimanju)
SPECT	– <i>single photon emission computed tomography</i>

Nivoi dokaza i stepeni preporuka**Nivoi dokaza**

Nivo dokaza A: Dokazi iz metaanaliza multicentričnih, dobro dizajniranih, kontrolisanih studija. Randomizirane studije sa niskim lažnopolozitivnim i niskim lažnonegativnim greškama (visoka pouzdanost studija).

Nivo dokaza B: Dokazi iz najmanje jedne dobro dizajnirane eksperimentalne studije. Randomizirane studije sa visokolažno pozitivnim i/ili negativnim greškama (niska pouzdanost studije).

Nivo dokaza C: konsenzus eksperata.

Stepeni preporuka

Stepen preporuke I: Postoje dokazi da je određena procedura ili terapija upotrebljiva ili korisna.

Stepen preporuke II: stanja gde su mišljenja i dokazi suprotstavljeni.

Stepen preporuke IIa: procena stavova/dokaza je u korist upotrebljivosti.

Stepen IIb: primenljivost je manje dokumentovana na osnovu dokaza.

Stepen III: stanja za koje postoje dokazi ili generalno slaganje da procedura nije primenljiva i u nekim slučajevima može biti štetna.

2. Oštećenje zida krvnog suda – povrede i prelomi, operacije (posebno abdomena i karlice), oštećenja vena kod starijih, ranije DVT.

3. Hiperkoagulabilna stanja – povećanje tkivnog tromboplastina (oštećenje tkiva – operacije, karcinomi, infarkt miokarda, cerebrovaskularni insulti, gastrointestinalna oboljenja, na primer inflamatorne bolesti creva), smanjenje antitrombina, smanjena aktivacija fibrinolitičkog sistema.

Faktori rizika za nastanak VTE mogu se svrstati u dve grupe:

1. Major faktori (relativni rizik 5–20 x):
 - Frakture/operacije kuka ili/i kolena (i do 3 meseca postoperativno);
 - Operacije abdomena – karlice (naročito velike);
 - Kasna trudnoća – carski rez – puerperium;
 - Tumori (posebno: abdomena – karlice, sa metastazama i hemoterapijom);
 - Smanjena pokretljivost (posebno vezanost za postelju);
 - Varikozne vene;
 - Prethodni dokazan VTE.
2. Minor faktori (relativni rizik 2–4x):
 - Starost;
 - Insuficijencija srca i/ili infarkt miokarda;
 - Hronična opstruktivna bolest pluća i/ili hronična respiracijska insuficijencija;
 - Cerebrovaskularni insulti i/ili neurološki deficit;
 - Gojaznost;
 - Dijabetes melitus, naročito neregulisani;
 - Infekcije, naročito sepsa;
 - Tromboflebitis površnih vena;
 - Nefrotski sindrom i/ili hronična dijaliza;
 - Hiperviskoznost (na primer policitemija);
 - Inflamatorne bolesti creva (na primer M. Crohn);
 - Oralni antikonceptivi (kontraceptivi);
 - Centralni venski kateter/pejsmejker;
 - Porodično opterećenje.

Antikoagulantna terapija

Antikoagulantne strategije u vezi su sa inhibicijom trombina u smislu njegovog stvaranja ili inicijacijom koagulacije. Direktni inhibitori trombina vezuju se za trombin i to su hirudin, bivalirudin i argatroban. Indirektni aktiviraju trombin inhibitore (antitrombin) i to su nefrakcionisani heparin (UFH), niskomolekularni heparin (LMWH) i heparinoidi.

Heparin je glikozaminoglikan, koji se dobija ekstrakcijom iz tkiva goveda i to je heterogeni molekul relativne molekulske mase 5000–30000 D. Njegova polisaharidna jedinica vezuje se za antitrombin III, čime se inaktivira, pre svega, faktori IIa, Xa i IXa. Merenje anti-IIa aktivnosti vrši se preko aktivisanog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTT).

LMWH se dobijaju frakcionisanjem iz heparina i prosečno su 3000–7000 D. Molekuli dužeg lanca više inhibiraju trombin, više se vezuju za proteine plazme i tkivne proteine (manja efikasnost, teže odstranjivanje), vezuju se za trombocite pokrećući imunološku antitelo-antigen reakciju (heparinska trombocitopenija), vezuju se za ćelije kostiju (heparinska osteopenija kod duže upotrebe) i odstranjuju ih makrofagi. Kraći lanci više inaktiviraju Xa, slabo se vezuju za proteine i skoro da se ne vezuju za trombocite i ćelije kosti, a odstranjuju ih bubrezi (postoji mogućnost redog davanja).

Heparinoidi (na primer danaparoid) polusintetski su lekovi, koji sadrže heparin-sulfat, dermatan-sulfat i hondroitin-sulfat.

Antikoagulantna terapija obično počinje sa UFH ili LMWH, koji predstavljaju „most” do primene peroralnih antikogulanasa (kumarinskih derivata) i po-

stizanja zadovoljavajućeg odnosa aPTT ispitivanog pacijenta i kontrolnog uzorka izraženog preko *International normalized ratio* (INR). Kumarinski derivati su kompetitivni inhibitori sinteze vitamin K zavisnih faktora koagulacije.

Prevencija VTE kod moždanog udara

VTE kod moždanog udara predstavlja značajan medicinski problem, kako sa stanovišta incidencije javljanja tako i sa stanovišta mogućnosti prevencije i lečenja. U prilog ovome govore sledeći epidemiološki pokazatelji:

1. Do 30% pacijenata sa paretičnim ekstremitetima koji su vezani za postelju mogu razviti kliničku DVT [4], ali i do 50% pacijenata sa akutnim hemiparetičnim udarom razvija unutar 14 dana od početka udara predominantno supkliničku DVT ako ne primaju vensku profilaksu (prevalencija koja odgovara prevenciji nakon velikih ortopedskih hiruških zahvata) [5]. Pojava kliničke DVT nakon intracerebralne hemoragije (ICH) jeste 2–3% u prvom mesecu [6]. Fatalne PE počinju najčešće 2–4 nedelje nakon moždanog udara, sa „pikom” ka završetku druge nedelje. Apsolutni rizik od fatalnih PE u prvom mesecu nakon akutnog ishemijskog udara jeste 1–2%, a PE čini 17% ranih smrti nakon akutnog infarkta mozga u istraživanjima postmortalno [5, 6]. U oko 5% svih ICH, smrtni ishod od PE dešava se unutar mesec dana [6]. Prema rezultatima Lidblada i saradnika [7] i Heita i saradnika [8], u severnoj Americi i Evropi godišnje incidencije su: 160 na 100 000 za DVT, 20 na 100 000 za simptomatsku nefatalnu i 50 na 100 000 za fatalnu autopsijom otkrivenu PE.

2. Konvencionalna profilaksa sa kombinacijom aspirin–graduise kompresivne čarape (GCS) ispitivana klinički nije efikasna u prevenciji sa stepenom pojave 2–3% DVT, ali direktnim MR tromb imidžingom pokazuje pojavu DVT u čak 40% slučajeva [5]. Nivo težine moždanog udara, meren skalom Bartelovog indeksa funkcionalnog statusa (BI) dva dana od prvih simptoma i znakova udara, omogućava stratifikaciju na dve grupe prema nivou VTE rizika: pacijenti sa BI većim od 9, kod kojih je dovoljna prevencija aspirinom, i GCS i BI manji ili jednaki 9, kada je ovakva prevencija nedovoljna [5]. Kod hroničnih stanja pojava DVT korelira sa paralizama i imobilnošću i sa BI [5]. Korišćenje samo aspirina redukuje PE nakon akutnog ishemijskog udara za 29% [6]. LMWH su 50% efikasni u prevenciji PE [5].

3. Rizik krvarenja kod neselekcijonih pacijenata sa VTE koji su tretirani antikoagulantnom terapijom tokom 3 meseca bio je oko 3%, a većina krvarenja bila je ekstrakranijalna. Rizik krvarenja je najveći tokom prvog meseca tretmana [6]. Kod primene LMWH, približno 50% velikih krvarenja dešava se kod ozbiljnih moždanih udara ali nijedan kod moždanih udara, koji nisu definisani kao teški [5]. Rizik od ICH kod neselekcijonih pacijenata sa DVT tretiranih antikoagulantnom terapijom jeste oko 0,1% [6].

Mere prevencije DVT kod pacijenata sa moždanim udarom:

1. medikamentozne – primena lekova koji suzbijaju koagulaciju:

- a. antiagregaciona terapija;
- b. antikoagulantna terapija – preventivne doze antikoagulantne terapije;

2. nemedikamentozne – ograničavanje venske staze i delovanje na faktore rizika koji se mogu otkloniti:

- a. mehanička kompresija – graduise kompresivne čarape (graduise compression stockings), intermitentna pneumatska kompresija (intermittent pneumatic compression – IPC);
- b. rana mobilizacija ili pokreti ekstremiteta;
- c. rana rehidracija, hipervolemična hemodilucija sa niskomolekularnim dekstranom;
- d. borba protiv infekcija i drugih faktora rizika.

Mere prevencije PE kod pacijenata sa moždanim udarom:

1. mere prevencije DVT;
2. mere lečenja DVT;
- a. antikoagulantna terapija – terapijske doze antikoagulantne terapije;
- b. trombolizna terapija;

3. operativne i interventno radiološke (primenljive kod pacijenata koji imaju DVT i kontraindikacije za terapijsku primenu antikoagulantne terapije ili imaju ponavljane PE i pored adekvatne antikoagulantne terapije): vena cava filtri – transvenozna insercija kavalnog filtera i hiruški prekid donje šuplje vene, dok se trombektomija najčešće ne primenjuje zbog nepovoljnog odnosa rizika i koristi.

Antikoagulantna terapija najefikasniji je vid prevencije VTE. Antikoagulansi preveniraju ranu ekstenziju tromba i embolizam i minimiziraju mogućnost ponovnog javljanja [9]. Za razliku od kompresivnih tehnika koje preveniraju VTE smanjenjem venske staze lokalno, antikoagulantna terapija deluje sistemski pa prevenira i moguću vensku trombozu u vena-ma karlice koja takođe može biti uzrok PE.

Premda Lacut i saradnici [10] nalaze da primena IPC znatno redukuje pojavu asimptomatskih DVT kod pacijenata sa ICH, Mazzone i saradnici [11] analiziranjem dva ispitivanja ne nalaze statistički značajnu redukciju DVT korišćenjem GCS ili IPC te ih ne preporučuju za rutinsku upotrebu u prevenciji DVT u akutnom udaru. Kamran i saradnici [12] nalaze da kompresivne procedure jedino kao dodatak antikoagulantnoj terapiji smanjuju rizik od VTE pa ih treba koristiti samo kao dopunsku meru u prevenciji kod neambulantnih pacijenata.

Rehabilitacija treba da počne odmah na početku akutnog ishemijskog moždanog udara i da se sprovodi pod kontrolom multidisciplinarnog tima u jedinicama za moždani udar (nivo dokaza A, stepen preporuke I). Ukoliko ne postoje mogućnosti za aktivno vežbanje (bolesnik bez svesti, ozbiljni kardiološki problemi), rade se pasivne vežbe ekstremiteta, vežbe disanja i slično, što smanjuje rizik od DVT, pneumonije, kontraktura, bolova u zglobovima [13].

Prevenција VTE kod cerebralne hemoragije

Antikoagulantna terapija najefikasniji je vid prevencije VTE. Međutim, aktuelne preporuke znatno ograničavaju mogućnost njene primene [14].

1. Za pacijente sa ICH ili subarahnoidalnom hemoragijom (SAH) ili subduralnim hematoma svi antikoagulantni i antiagregacioni lekovi trebalo bi da budu obustavljeni tokom akutnog perioda najmanje nedelju-dve nakon hemoragije, a antikoagulantni efekti bi se morali korigovati adekvatnim agensima (na primer vitamin K, sveža smrznuta plazma), (nivo dokaza B, stepen preporuke III).

2. Za pacijente koji zahtevaju antikoagulaciju brzo nakon cerebralne hemoragije, intravenski heparin može biti sigurniji od oralne antikoagulantne terapije. Prekinuta oralna antikoagulantna terapija može se razmatrati nakon 3–4 nedelje, sa rigoroznim praćenjem i kontrolom INR u donjem delu terapijskog opsega (nivo dokaza C, stepen preporuke IIb).

3. Antikoagulaciju ne treba nastavljati nakon SAH dok se rupturirana aneurizma definitivno ne zbrine (nivo dokaza C, stepen preporuke III).

4. Pacijenti sa lobarnim ICH ili mikrokrvarenjima i suspekti na cerebralnu amiloidnu angiopatiju, na magnetno-rezonantnom imidžingu (MRI) mogu biti u većem riziku za rekurentnu ICH ako postoji potreba za nastavkom antikoagulacije (nivo dokaza C, stepen preporuke IIb).

Imajući u vidu ograničenu mogućnost upotrebe antikoagulantne terapije, osnovne mere prevencije VTE su nemedikamentozne. Međutim, znatno manja efikasnost ovih procedura navodi i na razmatranje mogućnosti za ultrazvučni skrining pacijenata na DVT u cilju ranog otkrivanja i primene operativnih i radiološko-interventnih metoda prevencije PE. Wilson i Murray [15], međutim, nalaze da ultrazvučni skrining DVT kod svih pacijenata sa udarom na rehabilitaciji ima visok odnos cena–efektivnost, dok studija Kellya i saradnika [6] i u slučaju pacijenata sa ICH koji razvijaju DVT navodi da u nedostatku adekvatnog ispitivanja odluka o odnosu efektivnosti–rizici postavljanja vena cava filtra ostaje individualna i često teška.

Prevenција VTE kod ishemijskog moždanog udara

Rana primena antikoagulantne terapije kod ishemijskog moždanog udara (unutar 14 dana od prvih simptoma i znakova) primenjivana je u prevenciji ponovljenog udara, naročito kod kardioembolijskog porekla i kod takozvanog insulta u razvoju sa ciljem prevencije intraluminalne propagacije tromba i održavanja kolateralne, prevashodno mikrocirkulacije. Smisao rane antikoagulacije nalazi se i u prevenciji novog stvaranja tromba na mestu oštećenja krvnog suda, na primer kod ulceracije plaka. Međutim, Harold i Adams (4), na bazi jedne analize više studija, opravdavaju primenu rane antikoagulantne terapije samo u cilju prevencije DVT i PE.

Rana primena antikoagulantne terapije u prevenciji DVT i PE ima niz specifičnosti koje se moraju razmatrati prilikom donošenja odluke o započinjanju primene. U prilog potrebi ranog započinjanja preventivne antikoagulantne terapije govore podaci da:

1. Najveći broj pacijenata sa akutnim hemiparetičnim ishemijskim moždanom udarom razvija kliničku ili supkliničku formu DVT unutar prvih 14 dana od udara ako ne primaju vensku profilaksu [4, 5].

2. Fatalne PE počinju najčešće 2–4 nedelje nakon ishemijskog moždanog udara sa „pikom” na završetku druge nedelje. Apsolutni rizik od fatalnih PE u prvom mesecu nakon akutnog ishemijskog udara jeste 1–2%, a PE čini 17% ranih smrti nakon akutnog infarkta u istraživanjima vršenim postmortalno [5, 6].

Sa druge strane:

1. Najveći rizik od ICH kod neselekcijonih pacijenata sa DVT tretiranih sa antikoagulantnom terapijom jeste tokom prvog meseca tretmana [5, 6].

2. Osim ovog, kod pacijenata sa akutnim infarktom mozga postoji mogućnost nastanka hemoragijske transformacije moždanog infarkta.

Hemorgijska transformacija cerebralnog infarkta (HT) predstavlja multifokalno sekundarno krvarenje u ishemijskom tkivu koje se rangira od malih petehija i konfluentnih purpura do parenhimskih hematoma (PH) sa promenljivim kliničkim posledicama. Neki autori razlikuju HT od PH, naglašavajući gori ishod ovog drugog, dok ostali to posmatraju pre kao razlike u stepenu nego u vrsti [16]. HT je najčešća kod infarkta velike zapremine i kardioembolijskog porekla sa incidencijom do 71% u autopsijskim studijama, svega nekoliko procenata do 43% na kompjuterizovano tomografskim (CT) studijama. [16]. Obično se objašnjava vaskularnim oštećenjem, tranzitorno povećanom vaskularnom permeabilnošću i sekundarnom hemoragijom [16] i to preko sledećih patofizioloških modela i etioloških faktora:

– migratorni embolizam – migracija embolusa sa posledničnim reuspostavljanjem krvnog toka u infarctiranom tkivu sa dijapedezom krvi;

– veličina infarkcije – obično velike infarkcije prati ekstenzivni edem koji komprimuje male krvne sudove uzrokujući oštećenje endotela. Kako se edem povlači, dolazi do reperfuzije sa dijapedezom krvi [17].

Ne zna se tačno da li antikoagulantna terapija produkuje ili potencira stepen HT, obično sa kliničkim pogoršanjem [16]. Razvoj i kliničke posledice HT u vezi su sa inicijalnom veličinom moždane infarkcije i pomeranjem srednje linije [16]. Međutim, nezavisno od mehanizama nastanka HT, period neposredno posle udara posebno je rizičan za primenu antikoagulantne terapije, imajući u vidu da se eventualna pojava HT najčešće evidentira između 12 i 48 h od moždanog udara. S tim u vezi potrebno je posebno obratiti pažnju na prisustvo „prediktora” pojave HT, kao što su [4, 18]: ozbiljan neurološki deficit (meren Skalom moždanog udara sa vrednostima NIHSS preko 15), veličina doze antikoagulantne terapije (ukoliko je njena primena u toku), kongestivna srčana slabost, starost pacijenta, povećane osnovne vrednosti sistolnog

krvnog pritiska, dijabetes melitus, kardioembolizam kao uzrok moždanog udara, kao i imidžing prediktore HT, poput: rani CT znaci ishemije – fokalni hipodenzitet unutar 5 h na CT (koji pokazuje 77% senzitivnosti i 94% specifičnosti kasnije pojave HT) [16, 18], prisustvo nemih mikrokrvarenja na MRI u T2W, kontrastno pojačanje sa gadolinijumskim kontrastom manje od 7 h od početka tegoba (ali ne vaskularno, već parenhimsko kontrastno pojačanje koje je parametar oštećenja hematoencefalne barijere). Prema radu Alexandrova i saradnika [16], u prediktore HT ubrajaju se i visok rizik za kardioembolizam na Toronto embolijskoj skali (TES), okluzija M-1 segmenta arterije cerebri medije (ACM) na transkranijalnom dopleru i odsustvo kolateralnog protoka na SPECT, pri čemu je prvi najjači prediktor.

Nepostojanje zlatnog standarda za dijagnozu kardioembolijskog udara [16] čini da se procena verovatnoće kardioembolijskog udara vrši kombinacijom kliničkih i laboratorijskih kriterijuma koji sugerišu kardijalno poreklo cerebralnog ishemijskog događaja preko procene rizika od kardioembolijskog udara korišćenjem TES [16]. TES uključuje EKG, ehokardiografiju, nekada i transezofagealnu ehokardiografiju i holter EKG. Visoki rizik je prisutan kada postoji jedan ili više major kriterijuma, kao što su atrijska fibrilacija ili prisustvo sistemske embolizacije. Ostali patogenetski mehanizmi dijagnostikuju se upotrebom CT kriterijuma za lakunarni udar i karotidnom dupleks sonografijom za ekstrakranijalnu aterosklerozu.

Primena antikoagulantne terapije može se statistički izraziti na sledeći način, shodno rezultatima Kellya i saradnika [5]: na 1000 pacijenata tretiranih niskim dozama LMWH, može se prevenirati 15 fatalnih PE, 30 nefatalnih kliničkih PE i 11 rekurentnih ishemičnih udara po cenu od 6 ICH i 6 ekstrakranijalnih krvarenja. Imajući u vidu ovakve argumente za i protiv a u skladu sa rezultatima objavljenih studija, predložene su sledeće mere:

1. Male doze heparina ili LMWH treba davati samo bolesnicima sa visokim rizikom od PE i DVT (nivo dokaza B, stepen preporuke IIa) [13]. Ova preporuka, međutim, ima ograničenja. Prvo, pacijenti sa visokim rizikom od DVT i PE su, između ostalog, pacijenti sa težim oblikom moždanog udara, odnosno, prema radu Kellya i saradnika [5], oni sa BI manjim ili jednakim 9 ili neambulantni pacijenti (nesposobni da hodaju sami ili uz pomoć jedne osobe) na prijemu, to jest do drugog dana nakon prijema. Prema rezultatima istog rada, kod ovih pacijenata uobičajene profilaktičke mere (aspirin i graduisane kompresivne čarape) nisu adekvatna prevencija. Sa druge strane, prema radu Harolda i Adamsa [4] i radu Voa i saradnika [18], uglavnom isti pacijenti (sa težim oblikom moždanog udara) jesu sa povećanim rizikom za pojavu HT, jer je jedan od glavnih prediktora HT ozbiljan neurološki deficit (NIHSS preko 15). Drugo, poseban problem čini stara populacija, jer je starenje samo po sebi rizik za VTE te su svi stariji pacijenti sa udarom sa znatno povećanim rizikom za nastanak VTE, ali su ujedno i sa većim rizikom od krvarenja tokom primene anti-

koagulantne terapije. U radu Di Minno i Tufano [19] navodi se da pacijenti mlađi od 40 godina intrahospitalno imaju rizik od VTE oko 2%, a svaka godina povećava rizik za 0,5% godišnje. Preporuka prevencije VTE ovih pacijenata jesu LMWH i UFH bez smanjivanja doze, mada je UFH udružen sa rastom relativnog rizika od krvarenja kod starijih od 60 godina 2,9–4,2 međutim LMWH pokazuje manji klirens anti-Xa aktivnosti udružen sa starošću od 65±3 godine u odnosu na osobe sa 25±4 godine u istom radu.

2. Ne preporučuje se parenteralna primena antikoagulantne terapije pre nego što se, pomoću CT endokranijuma, ne isključi mogućnost primarne intrakranijalne hemoragije, infarkta preko 50% teritorije ACM (znaci rane ishemije), značajna leukoaraijoza. Rana primena antikoagulantne terapije ne preporučuje se bolesnicima sa velikim infarktom mozga zbog mogućnosti obimnog intrakranijalnog krvarenja (nivo dokaza A, stepen preporuke I) [13]. Premda nema preciznih podataka, ispitivanja pokazuju da i za moždane udare u zadnjoj cirkulaciji (vertebrobazilarni sistem) važi da veličina infarkta korelira sa pojavom HT, pa tako Kang i Yoon [20] preporučuju izbegavanje heparinske infuzije kod pacijenata sa velikim infarktom zadnje cirkulacije dokumentovanom na DWI, pri čemu Ming-Chang i saradnici [17] navode da su simptomatske HT česte nakon supratentrijalnih i cerebelarnih infarkcija, ali retke kod infarkcija moždanog stabla. Osim toga, *Cerebral Embolism Study Group* i *McMaster University* istraživači dali su preporuku da se hipertenzivni pacijenti sa lezijama velike zapremine ne antikoagulišu [16].

3. Za pacijente sa hemoragičnom infarkcijom, antikoagulacija se može nastaviti, zavisno od specifičnog kliničkog scenarija i postojećih indikacija za antikoagulantnu terapiju (klasa IIb, nivo evidencije C) [13].

4. Ne preporučuje se započinjanje antikoagulantne terapije unutar 24 h od intravenske trombolitičke terapije (nivo dokaza A, stepen preporuke I) [13].

Nastavak primene antikoagulantne terapije

Profilaksa VTE antikoagulantnom terapijom obično se započinje parenteralnom primenom UFH ili LMWH u bolničkim uslovima. Efikasnost terapije sa UFH, kao i nivo rizika prati se određivanjem vrednosti aPTT, za koje se preporučuje održavanje u opsegu 1,5–2 puta većim od kontrolnih vrednosti [22], dok su preventivne i terapijske doze LMWH obično fiksne, a praćenje anti-Xa aktivnosti kao parametra efikasnosti terapije i nivoa rizika najčešće nije neophodno. Osim toga, van Den Belt i saradnici [21] analizom 14 studija nalaze da su LMWH barem podjednako efikasni kao UFH u prevenciji rekurentnog VTE, a znatno redukuju major hemoragije tokom inicijalnog tretmana te se mogu prihvatiti kao standardna terapija za DVT, dok rad Di Minno i Tufano [19] LMWH naziva zlatnim standardom za profilaksu VTE, posebno kod starih.

Kelly i saradnici [5] nalaze da kod hroničnih stanja pojava DVT korelira sa paralizama i imobilnošću i sa BI. Nastavak započete antikoagulantne protekcije kod takvih pacijenata realizuje se prelaskom na oralnu antikoagulantnu terapiju, koja će se nastaviti u kućnim uslovima. Preporuka studije Gallusa i saradnika [9] jeste da se sa heparinskim tretmanom prestane nakon minimum pet dana od započinjanja terapije kumarinskim preparatima – varfarinom (obično sa početnom dozom od 5mg), uz preklapanje dva leka najmanje četiri dana i INR preko 2,0 za najmanje dva ili više dana, sa čime se nastavlja sve dok pacijenti ne postanu pokretni, odnosno sve dotle dok postoji rizik za nastanak VTE. U slučajevima pojave DVT, nastavak antikoagulantne terapije preporučuje se kao prevencija PE 3–6 meseci nakon vremenski ograničenih medicinskih bolesti i stanja. Nastavak terapije nakon 6 meseci preporučuje se kod DVT za koje nije utvrđeno postojanje jasnog faktora rizika, rekurentnih DVT, ili ako postoji kontinuirani faktor rizika, kao što je malignitet te nasledno ili stečeno prokoagulantno stanje [9]. Prema mišljenju istih autora, preventivna terapija varfarinom indikovana je i nakon pojave tromboze površnih vena zbog mogućnosti njihove ekstenzije i embolizacije i to do 6 nedelja.

I ovde treba imati u vidu opasnost pojave komplikacija. Varfarin uzrokuje velika krvarenja kod 1,1–8,1% tretiranih pacijenata i intrakranijalna krvarenja u oko 0,1–0,5% tokom svake godine terapije [9]. Prema istom autoru, kod hirurških pacijenata varfarin nije manje efikasan u prevenciji od LMWH, dok je rizik krvarenja sličan ili manji. Značajno je napomenuti da njegova primena godišnje povećava rizik velikih krvarenja od 0 do 4%. Ovo zahteva pažljiv odabir pacijenata za dugotrajnu terapiju, kao i pažljivo praćenje terapije.

Rizik krvarenja povećava se eksponencijalno sa rastom INR i postaje klinički neprihvatljiv kada jednom INR poraste preko 5. Starost pacijenta nije kontraindikacija za terapiju varfarinom, iako postoji studija koja nalazi da svaka decenija iznad 40 godina znatno povećava rizik za veliko krvarenje sa maksimumom efekta preko 70 godina, jer ostala navedena ispitivanja nalaze da starost preko 70 godina nema uticaja [9]. Ipak, pacijenti stariji od 75 godina sa najvećim su rizikom za intrakranijalno krvarenje i nji-

hov cilj INR treba redukovati čak i 1,5–2,0 [9]. Oralnu antikoagulantnu terapiju svakako ne treba primenjivati kod starijih osoba sa leukoaraiozom [13]. Osim toga, oralna antikoagulantna terapija se ne savetuje bolesnicima sa drugim poremećajima (pado- vi, epilepsija, teška demencija, gastrointestinalna krvarenja) [13].

Smanjenje rizika krvarenja sprovodi se i pravilnim i redovnim kontrolama INR. Nakon večernjeg uzimanja terapije, određuje se jutarnji INR i to jednom dnevno do jednom u dva dana tokom prve nedelje tretmana, dok se nakon stabilizacije doze merenje vrši na 4–6 nedelja. Ovo ne važi u slučajevima stanja koja interreaguju sa primenom varfarina, kao što su: interkurentne bolesti, započinjanje ili prestanak terapije drugim lekovima (naročito antibiotici i amiodaron) i izmene u dijeti ili gastrointestinalnoj funkciji (posebno jetre). Tada je neophodno češće kontrolisati INR (na nekoliko dana).

Zaključak

Prevencija venskog tromboembolizma kod pacijenata sa moždanim udarom predstavlja obavezu, jer su ovi pacijenti, zbog prirode bolesti i posledične funkcionalne onesposobljenosti, pod povećanim rizikom za razvoj venskog tromboembolizma, ali i problem, jer su najefikasnije medikamentozne mere prevencije ograničeno primenljive kod ovih pacijenata zbog rizika za nastanak ozbiljnih komplikacija. Na osnovu rezultata do sada sprovedenih studija, preporuke prevencije venskog tromboembolizma bile bi:

Za pacijente sa visokim rizikom za nastanak venskog tromboembolizma, u svim slučajevima gde je antikoagulantna terapija kontraindikovana, primeniti kombinaciju antiagregacione – kompresivne profilakse, uz primenu ostalih dostupnih profilaktičkih mera;

U slučajevima sa postojećim rizikom za razvoj hemoragijska transformacija moždanog infarkta individualno proceniti odnos rizik–korist, uz primenu niskih doza antikoagulantne terapije.

Za sve ostale pacijente sa visokim rizikom nastanka venskog tromboembolizma preporučuje se primena antikoagulantne terapije.

Literatura

1. Furie B, Furie BC. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Engl J Med* 1992;326:800-6.
2. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:310-8.
3. Mitić G, Povazan L, 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.
4. Harold P, Adams JR. Emergent use of anticoagulation for treatment of patients with ischaemic stroke. *J Stroke* 2002;33:856.
5. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Coshall C, Moody A, Hunt BJ. Venous Thromboembolism After Acute Ischaemic Stroke *J Stroke* 2004;35:2320.
6. Kelly J, Hunt BJ, Lewis RR, Rudd A. Anticoagulation or inferior vena cava filter placement for patients with primary intracerebral hemorrhage developing venous thromboembolism? *J Stroke* 2003;34:2999.
7. Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ* 1991;302:709-11.
8. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Patterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Predictors of survival after deep vein thrombo-

sis and pulmonary embolism: a population based, cohort study. Arch Intern Med 1999;159:445-53.

9. Gallus AS, Baker RI, Chong BH, Ockelford PA, Street AM. Consensus guidelines for warfarin therapy: recommendations from the Australian Society of Thrombosis and Haemostasis. Med J Aust 2000;172:600-5.

10. Lacut K, Berssollette L, Le Gal G, Etienne E, De Tinteniac A, Reanult A, et al. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. J Neurol 2005;65(6):865-9.

11. Mazzone C, Chiodo GF, Sandercock P, Miccio M, Salvi R. Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2004;4:CD001922.

12. Kamran SI, Downey D, Ruff RL. Pneumatic sequential compression reduces the risk of the deep vein thrombosis in stroke patients. J Neurol 1998;50(6):1683-8.

13. Čovičković-Šternić N, Beslač-Bumbaširević Lj, Kostić VS, Radak Đ, Slankamenac P, Živković M, i dr. Nacionalni vodič za akutni ishemijski moždani udar. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2004.

14. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. J Stroke 2006;37:577.

15. Wilson RD, Murray PK. Cost-effectiveness of screening for deep vein thrombosis by ultrasound at admission to stroke rehabilitation. Arch Phys Med Rehabil 2005;86(10):1941-8.

16. Alexandrov AV, Black SE, Ehrlich LE, Caldwell CB, Norris JW. Predictors of hemorrhagic transformation occurring spontaneously and on anticoagulants in patients with acute ischemic stroke. J Stroke 1997;28:1198-202.

17. Ming-Chang H, Jiann-Der L, Meng L, Hsu-Huei W. Massive pontine hemorrhagic transformation associated with an anticoagulant for basilar artery occlusion. J Neurol India 2006;54:431-3.

18. Vo KD, Santiago F, Lin W, Hsu CY, Yueh L, Yin-Moo L. MR imaging enhancement patterns as predictors of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Am J Neuroradiol. 2003;24:674-9.

19. Di Minno G, Tufano A. Challenges in the prevention of venous thromboembolism in the elderly. J Thromb Haemost 2004;2(8):1292-8.

20. Kang K, Yoon BW. Symptomatic intracerebral hematoma in posterior circulation stroke patients anticoagulated with heparin. J Thromb Thrombolysis 2006;21(3):249-55.

21. van Den Belt AG, Prins MH, Lensing AW, Castro AA, Clark OA, Atallah AN, et al. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev. 2000; (2):CD001100.

22. Moonis M, Fisher M. Considering the role of heparin and low-molecular-weight heparins in acute ischemic stroke. J Stroke. 2002;33:1927.

Summary

Introduction

Having in mind the rate of occurrence and clinical importance, venous thromboembolism implies venous thrombosis and pulmonary embolism as a result of embolisation of the thrombotic particles from deep veins or pelvic veins. Venous thrombosis of the deep veins may result in chronic vein insufficiency, but the primary medical problem is the possibility of development of pulmonary embolism which may cause permanent respiratory function damage or even fatal outcome.

Venous thromboembolism prevention in stroke

The high incidence of deep vein thrombosis (30% clinically and up to 50% subclinically) in acute stroke hemiparetic and bed ridden patients within two weeks from the onset and 1-2% pulmonary embolism with the fatal outcome in the first month clinically and 17% of all fatal outcomes in postmortem investigations present a necessity for the early venous thromboembolism prevention. On the other hand, the most powerful prevention strate-

gy – anticoagulation has important limitations in acute stroke patients: almost impossible to be used in cerebral haemorrhage and a great risk for the development of haemorrhagic transformation in cerebral infarction. The fact that other prevention strategies have limited value requires an estimation of efektivty-risk ratio in venous thromboembolism prevention in stroke.

Conclusion

Venous thromboembolism prevention in stroke patients is necessary because of a greater risk for venous thromboembolism in these patients according to the nature of illness and functional disability, but also a problem because of limited possibility to recommend the proper medicament according to the risk of serious complications. The necessity of preventing venous thromboembolism and estimation of efeciency-risk ratio in stroke patients, beside plenty of studies and consensus conferences, remain individual and often very difficult.

Key words: Venous Thromboembolism + prevention and control; Venous Thrombosis + prevention and control; Pulmonary Embolism + prevention and control; Stroke; Risk Factors

Rad je primljen 16. VII 2007.

Prihvaćen za štampu 28. VIII 2007.

BIBLID.0025-8105;(2010):LXIII:3-4:220-226.

Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad
Dečja klinika, Plućno odeljenje

Pregledni članak
Review article

UDK 616.248-084-053.2

DOI: 10.2298/MPNS1004227P

MOGUĆNOSTI PRIMARNE I SEKUNDARNE PREVENCIJE DEČJE ASTME

POSSIBILITIES OF THE PRIMARY AND SECONDARY PROPHYLAXIS IN TREATMENT OF CHILDHOOD ASTHMA

Slobodanka PETROVIĆ, Jelena TOMIĆ i Radmila LJUŠTINA-PRIBIĆ

Sažetak – Prirodni tok dečje astme je nepredvidiv, a mnogobrojni lekovi koji se koriste u njenom lečenju još uvek ne pružaju definitivno izlečenje. Uzimajući u obzir ovu činjenicu, pored uvođenja novih lekova, pažnja se sve više posvećuje i merama prevencije bolesti. U proteklim godinama objavljene su mnogobrojne studije radene na velikom broju dece, a čiji je cilj bio da doprinesu utvrđivanju incidencije bolesti, kao i otkrivanju riziko faktora za nastanak astme. Kod svih pacijenata sa astmom mora se voditi računa i o merama prevencije. Strategija prevencije bolesti podrazumeva dve osnovne komponente: mere primarne i sekundarne prevencije. Primarna profilaksa obuhvata niz mera koje treba sprovesti i pre pojave dokaza o senzibilizaciji na neke spoljne faktore koji su mogli uzrokovati nastanak bolesti. Sekundarna profilaksa astme isto je tako važna u zbrinjavanju astmatičara, posebno kada se javi značajna alergijske senzibilizacije, a nema simptoma bolesti. U ovom članku autori daju pregled stavova prema značaju primarne i sekundarne profilakse u lečenju dece sa astmom.

Ključne reči: Astma + prevencija i kontrola; Dete; Faktori rizika; Primarna prevencija; Sekundarna prevencija

Uvod

Astma je multifaktorijalno uslovljena bolest, a visoka prevalencija bolesti uslovljena je uticajem genetske konstitucije i faktora spoljne sredine. Kada su u pitanju genetski faktori, preventivne mere nisu moguće. Na faktore spoljašnje sredine moguće je uticati preventivnim merama, a one obuhvataju sprečavanje ekscesivnog izlaganja alergenima. U svetlu ovih saznanja, pažnja mora biti usmerena na mogućnosti prevencije bolesti, koja je hronična, traje celog života, a prognoza je često neizvesna, iako može biti efikasno kontrolisana. Merama prevencije pokušava se sprečiti pojava astme i drugih atopijskih bolesti, te odgoditi nastanak simptoma ili ublažiti težinu bolesti.

Primarna prevencija astme

Primarna prevencija je prevashodno usmerena na sprečavanje alergijske preosetljivosti u ranom životnom dobu.

U razmatranju preventivnih mera mora se uzeti u obzir imunološka specifičnost dečjeg organizma [1]. Na ispoljavanje bolesti, sem genetske osnove, u velikoj meri utiču interrekcija domaćina i faktora spoljašnje sredine. Istraživanja su pokazala da se placenta ponaša kao imunokompetentan organ i da luči brojne citokine, od kojih su posebno važni IL-4 i IL-10. U majčinom organizmu prevladava Th 2 odgovor, dok je Th 1 suzbijen da bi se sprečila reakcija odbacivanja fetusa [2, 3]. Tokom drugog trimestra trudnoće, kod majke dolazi do stvaranja specifičnih IgE antitela na jaja, mleko i na sastojke kućne prašine. Dominantan Th 2 odgovor prenosi se sa majke na fetus transfuzijom Th 2 limfocita, što dovodi do supresije sinteze

gama interferona. Kod atopičara postoji dodatno sporije sazrevanje T-limfocita, što takođe utiče na smanjenje produkcije gama interferona. Kontakt sa alergenima dovodi već u prvim nedeljama života do povećane sinteze IgE antitela. Visokoatopična deca mogu se roditi sa IgE antitelima na neke alergene. Jedna grupa autora misli da nastanak alergijske senzibilizacije utiče na nezrelost lokalnog imunog sistema creva i respiratornog trakta, što dovodi do lakšeg prodora alergena u organizam [4]. Rani kontakt sa jakim alergenima (*Dermatophagoides pteronyssinus*, jaja, kravlje mleko) dovešće, umesto do prirodnog slabljenja Th 2 odgovora, do povećanja sinteze specifičnih IgE At (antitela). Misli se da mala porođajna težina favorizuje nastanak alergije jer su T-limfociti izloženi alergenima u fazi kada su još nezreli. Tako se može objasniti korelacija ukupnih IgE At u krvi pupčanika sa obimom glave na rođenju [5].

Dokazano je da se alergen može preneti preko amniona i da se može otkriti u amnionskoj tečnosti. Alergen može progutati fetus, kada se podstiče razvoj senzibilizacije. Podaci o izlaganju alergenima u trudnoći su diskutabilni. Rana ekspozicija tokom drugog trimestra trudnoće, čak i niskim dozama alergena, može izazvati preosetljivost uticajem na creva fetusa. U kasnijem periodu trudnoće, moguće je da će se razviti i zaštita, posebno ako je izloženost alergenu visoka. Tada su koncentracije maternalnih (blokirajućih) IgG antitela visoke, što ukazuje na pozitivne efekte uspostavljanja visokodozne tolerancije.

1. Ishrana

Kad je reč o ishrani i alergijama, glavno interesovanje je usmereno na polinezasićene masne kiseline. Neadekvatna ishrana može uticati na rast i razvoj

Skraćenice

Th 1	– podvrsta populacije T limfocita
Th 2	– podvrsta populacije T limfocita
RSV	– respiratorni sincijalni virus
IL	– interleukin
IgE	– imunoglobulin E
At	– antitela

pluća. Ishrana bogata linolnom masnom kiselinom prouzrokuje alergijski odgovor. Jasno je dokazano da zamena ove kiseline ribljim uljem smanjuje produkciju proinflamatornih medijatora. Međutim, efekti na astmu često su skromni ili ih nema [6, 7]. Ostaje da se utvrdi da li bi bilo većeg uticaja na astmu ukoliko bi se ovakva ishrana sprovedila u ranoj trudnoći. Studije treba da se usmere na antioksidante i na efekte koje oni ispoljavaju na rani razvoj astme. Pretpostavlja se da nizak unos svežeg voća i povrća može imati veći uticaj na težinu astme, a manji na prevalenciju. Čak i suptilan deficit vitamina A može poremetiti grananje disajnih puteva i diferencijaciju ćelija plućnog epitela. Mogućnost da velik deo nutrijenata ima uticaj ne samo na alergijsku preosetljivost nego i na razvoj disajnih puteva treba da bude deo strategije primarne prevencije. Trudnica treba da izbegava unos visokoalergenih namirnica i konzumaciju alkohola, a preporučuje se ishrana bogata svežim voćem i povrćem i omega tri polinezasićenim masnim kiselinama. Upotreba probiotika u trudnoći i u prvih 6 meseci života znatno redukuje nastanak atopijskih bolesti u kasnijim godinama. S druge strane, stroge, rigorozne dijetete se ne preporučuju, jer mogu dovesti do malnutricije i majke i fetusa.

Mesto dojenja u nastanku alergije predmet je brojnih studija i uzrok kontradiktornih mišljenja [8]. Ishrana majčinim mlekom sigurno je najbolji način ishrane odojčeta u prvih 6 meseci života. Humano mleko ima sastojke koji pomažu sazrevanju imunološkog sistema novorođenčeta i redukuje incidenciju alergije na proteine kravljeg mleka. Međutim, majčino mleko može sadržati male količine beta laktoglobulinske frakcije, koja je visokoalergena i koja pokreće imunološki proces u pravcu produkcije IgE. Primena mlečnih formula u vidu hidrolizata kod visokorizične dece, kao zamena majčinom mleku, smanjuje alergijske manifestacije.

Korišćenje lekova u trudnoći mora biti strogo kontrolisano, jer neki medikamenti, kao što su beta blokatori, povećavaju nivo IgE seruma. Značajno je da se trudnoća okonča u porodilištu, pod stručnim nadzorom medicinskog osoblja, da bi se porođajna trauma svela na najmanju moguću meru. Poželjno je da se, ako postoje uslovi, izbegne carski rez jer ova intervencija predisponira nastanku senzibilizacije.

2. Pušenje roditelja i uticaj spoljnih alergena

Štetan uticaj pušenja roditelja na disajne organe dobro je poznat [9, 10]. Postoje nezavisni uticaji pre i postnatalnog pušenja. Mnoge su studije jasno pokazale da se bitno razlikuje plućna funkcija novorođenčadi majki pušača i nepušača. Dokazano je da su odojčad majki pušača u četvostruko ve-

ćem riziku i da u prvoj godini života razviju „vizing“ češće nego deca majki nepušača. Prema ovim rezultatima, smatra se da je uticaj antenatalnog pušenja povezan sa razvojem disajnih puteva. Međutim, u meta-analizama se nalazi veoma malo dokaza da pušenje majke tokom trudnoće ima bilo kakvog efekta na nastanak alergijske preosetljivosti. Ipak, naučni dokazi koji se odnose na negativan uticaj duvanskog dima na rast pluća toliko su čvrsti da je izbegavanje pušenja u trudnoći najvažnija preporuka u primarnoj profilaksi „vizing“ bolesti.

U primarnoj prevenciji značajno mesto treba da zauzme i smanjenje ekspozicije alergenima. Izgleda da masovno cvetanje trava tokom sezone predisponira nastanku alergijske senzibilizacije. Deca rođena u maju imaju dvostruko veću učestalost nastanka polenske alergije.

Sekundarna prevencija

Sekundarna prevencija se sprovodi nakon što je dokazano postojanje senzibilizacije, a pre nego što se razvije klinička slika astme.

Glavni cilj sekundarne prevencije usmeren je ka izbegavanju alergena. Najviše istraživanja bilo je usmereno na uticaj alergena na razvoj dečje astme. U novije vreme, pažnja je usredsređena na „higijensku hipotezu“, prema kojoj se stvaraju strategije koje bi mogle doprineti bržem sazrevanju Th 1 odgovora i sprečavanju razvoja senzibilizacije kod genetski predisponiranih osoba [11].

1. Izbegavanje alergena

Postoji opšta saglasnost da je postnatalno izbegavanje alergena, uključujući i savete o dojenju, povezano sa smanjenom prevalencijom ili odgođenim početkom nutritivne alergije i atopijskog dermatitisa u prve dve godine života. Neke studije nisu pokazale zaštitne uticaje na kasniji razvitak bolesti disajnih puteva. Ostaje da se vidi da li će izbegavanje aeroalergena neposredno po rođenju uticati na disajne puteve.

Higijenska hipoteza pretpostavlja da je odlučujući faktor koji dovodi do slabljenja Th 2 imunog odgovora na rođenju izlaganje mikrobnim antigenima iz okoline. Deca rođena u tradicionalnim seoskim porodicama sa velikim brojem članova, kod kojih je nađena i različita mikrobiološka flora u crevima, takođe su imala manju prevalenciju atopije. Preporučuju se mere za koje se zna da snižavaju incidenciju alergijskih oboljenja tokom ranih godina života: peropravno unošenje *Lactobacillus ruminis* i smeštaj u ustanove dnevnog boravka sa drugom decom u vrlo ranom životnom dobu. Rezultati studija koje su pratile decu koja su boravila u dečjim vrtićima ukazali su na to da povećana izloženost infekcijama može da objasni nižu prevalenciju atopije. Slična zapažanja su utvrđena i kod dece koja su bila izložena izvesnim infekcijama, kao što su morbili, helikobakter, hepatitis tip A ili toksoplazma.

Noviji podaci podržavaju ovo shvatanje i takođe ukazuju na to da boravak dece u jasicama u prvih 6 meseci života smanjuje naknadnu prevalenciju vizing bolesti, IgE u serumu i reaktivnost kožnih testova na bilo koji alergen [12].

Navodi se pretpostavka da rana upotreba antibiotika, kao i imunizacija povećavaju prevalenciju atopije. Ukoliko bi se to dokazalo, mogla bi se možda objasniti niža prevalencija atopije kod dece u porodicama koje žive antropozofičnim načinom života, koji podrazumeva izbegavanje imunizacije i mnogih drugih medicinskih tretmana. Ova posmatranja ne bi smela da se smatraju preporukom za izbegavanje imunizacije, već su potrebna dalja detaljna ispitivanja [13].

Postoje istraživanja u kojima se pokušava primena DNK vakcina, ili ekstrakta nekih mikroorganizama, kao što je mrtva listerija, koja ima snažan uticaj na potenciranje Th 1 imunog odgovora. Međutim, postoji suštinski rizik od preterane promocije Th 1 odgovora, što može da poveća rizik od imunih poremećaja [14].

Danas postoje dva koncepta koja mogu biti razmatrana u vezi sa prevencijom alergije i astme. Čini se da su oba koncepta ispravna i da imaju utemeljenu osnovu u imunološkim zbivanjima. Prva teorija prepostavlja da je nepoželjno izlaganje jakim alergenima, te je neophodno uklanjanje alergena, smanjivanje rizika izlaganja ranim virusnim infekcijama i suzbijanje infekcija ranom primenom antibiotika. Druga teorija je dijametralno različita i zasniva se na konceptu rane izloženosti infekcijama koje će dovesti do skretanja imunog odgovora prema Th 1 tipu. Po ovoj hipotezi, bolje je imati više kućnih ljubimaca u ranom detinjstvu, korisno je da deca borave na farmama sa životinjama što ranije u životu, jer će tako biti izložena endotoksinima.

Svetska zdravstvena organizacija podržala je hipotezu da je alergija na grinje iz kućne prašine univerzalni problem usko povezan sa astmom [15, 16]. Nakon revidiranja studija o kontroli grinja, utvrđeno je da su neke od ovih strategija bile efikasne, kao što su zaštita madraca, upotreba usisivača velike snage, uklanjanje mekih delova nameštaja i tepiha. Iskustva sa upotrebom hemijskih sredstava i sistema za sušenje vazduha nisu dovoljna. Najbitniji dokazi dobijeni su u studijama sprovedenim na većim nadmorskim visinama, gde grinja ima vrlo malo ili ih nema. Primećeno je da su deca pokazala dramatičnu redukciju simptoma, potrebu za farmakološkom terapijom, BHR i redukciju ukupnog IgE i specifičnog IgE na grinje u tim sredinama. Ovo je zapaženo nakon tromesečnog izbegavanja alergena.

Do sada ne postoje zadovoljavajuće studije o efikasnoj sanaciji okruženja kod dece sa astmom izazvanom alergijom na dlaku i salivu psa ili mačke. Može se pretpostaviti da odstranjivanje životinje iz kuće dovodi do kliničkog poboljšanja ovakve dece. Međutim, nivo alergena ostaje vrlo visok godinama nakon

odstranjivanja životinje. Redukcija nivoa alergena mogla bi biti zadovoljavajuća samo uz dodatne mere, kao što je detaljno usisavanje snažnim usisivačima. Potrebno je zameniti posteljenu ili koristiti nepropustljive presvlake, jer se alergeni detektuju u dušecima i nekoliko godina posle odstranjivanja ljubimaca. Potrebno je još mnogo istraživanja da bi se potvrdile dosadašnje preporuke o izbegavanju alergena.

Vlaga u zatvorenom prostoru, izloženost sporama gljivica, bubašvabama i plesnima povezani su sa visokim rizikom za nastanak astme i respiratornih simptoma kod deteta, te je neophodno sanirati vlagu u kućama.

Glavni alergeni iz vazduha u umerenim klimatskim područjima jesu poleni trava, drveća i korova. Mada ih je nemoguće potpuno izbeći, preporučuje se zatvaranje vrata i prozora, naročito između 3 i 5 sati ujutru, kada su koncentracije polena najviše, čime se smanjuje rizik ekscesivnog izlaganja. Međutim, dokazi o efikasnosti sprovođenja ovih mera nedostaju, pa se savetuje sprovođenje terapije koja smanjuje simptome kod pacijenta.

Alergije na hranu retko se javljaju kod starije dece koja imaju astmu [17]. Međutim, tamo gde postoje, posebno ako su potvrđene i duplo slepim placebo oralnim provokacionim testovima, potrebno je uvesti adekvatnu eliminacionu dijetu. Ta vrsta dijetе postaje imperativ kod dece koja pokazuju akutne anafilatičke reakcije na hranu, a kombinacija sa astmom povećava rizik od moguće fatalne reakcije. Uočeno je da aditivi u hrani prouzrokuju pogoršanje astme.

2. Prevencija pogoršanja infekcija

Najteža pogoršanja astme i teško disanje male dece izazvani su virusnim infekcijama. Mogućnosti prevencije nisu velike. Preporučuje se vakcinisanje protiv gripa, a aktivna imunizacija protiv RSV infekcija kod dece možda će uskoro biti moguća [18].

Zaključak

Astma ima karakteristike genetske bolesti, ali da bi se ispoljile genetske osobine, neophodno je delovanje faktora spoljašnje sredine. Uticaj faktora spoljašnje sredine počinje još intrauterino te prevencija bolesti treba da započne u toku trudnoće i da se nastavi posle rođenja.

Smanjenje rizika izlaganja alergenima u spoljašnjoj sredini veoma je teško postići ili je nemoguće. Samo dugotrajne, prospektivne i dobro definisane studije omogućiće konačne odgovore na važna pitanja u vezi sa odnosom uticaja izloženosti alergenima okoline, preosetljivosti i astme i omogućiće da se napravi odgovarajuća strategija prevencije.

Novi koncept koji se zasniva na hipotezi higijene baca svetlo na značaj promene imunološkog odgovora iz Th 2 u Th 1 fenotip, pri čemu postoji mogućnost uticaja na atopiju i astmu.

Literatura

1. Warner J. Preventing asthma. In: Silverman M, ed. Childhood asthma and other wheezing disorders. 2nd ed. London: Arnold; 2002:401-13.
2. Warner J, Jones A, Miles E, et al. Maternofetal interreaction and allergy. *Allergy* 1996;51:445-51.
3. Prescott S. L, Taylor A, Roper J, Wahdan A, Noakes P, Thornton C, et al. Maternal reactivity to fetal alloantigens is related to newborn immune responses and subsequent allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2005;35(4):417-25.
4. Holt PG, Macaubas C, Sly PD. Strategic targets for primary prevention of allergic disease in childhood. *Allergy* 1998;53:72-6.
5. Israel E. Genetics and variability of treatment response in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:S532-8.
6. Arshad S. Primary prevention of asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:3-14.
7. Sears RM, et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002;369:901-7.
8. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy and/or lactation for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD000133.
9. Cook DG, Strachan DP. Health effects of passive smoking-10: summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. *Thorax* 1999;54:357-66.
10. Marković D, Vučković N, Jeftić B, Strajnić L, Mirković S. Effects of smoking on edentulous alveolar ridge mucosa. *Med Pregl* 2005;58(1-2):23-6.
11. Guarner F, Bourdet-Sicard R, Brandtzaeg P, Gill HS, McGuirk P, van Eden W, et al. Mechanisms of disease: the hygiene hypothesis revisited. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3(5):275-84.
12. Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuer M. Austrian children living on a farm less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy* 2000;30:194-200.
13. Wickens K, Crane J, Kemp T. A case-control study of risk factors in asthma in New Zealand children. *Aust NZ J Public Health* 2001;25:44-9.
14. Kline JN. Effects of CpG DNA on Th1/Th2 balance in asthma. *Curr Top Microbiol Immunol* 2000;247:211-25.
15. Erwin EA, Ronmark E, Wickens K, Perzanowski MS, Barry D, Lundback B, et al. Contribution of dust mite and cat specific IgE to total IgE: relevance to asthma prevalence. *Allergy Clin Immunol* 2007;119(2):359.
16. Custovic A, et al. Synthetic pillows contain higher levels of cat and dog allergen than feather pillows. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:71-3.
17. Tomić J, Jovanović M, Tomić D. Food allergy in children – Part I: pathogenesis and diagnostic approach. *Med Pregl* 2003;56(1-2):54-7.
18. Wong WWL, Tark NK. Immunoglobulin for preventing respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001725.

Summary

Introduction

The natural course of asthma is unpredictable and appears to be unaffected by any therapeutic strategy. Under such circumstances, the attention must be focused on the opportunities for prevention of a disease which is chronic, life long and incurable, even though it can be very effectively controlled. During the past decades, a lot of studies have been performed and started, in which relatively large numbers of children were included and followed prospectively to determine the incidence of risk factors for asthma in childhood. All these studies have contributed significant new information. The levels of prevention must be considered in all patients. There are two main separate components to the strategy.

Primary prophylaxis

Primary prophylaxis (time course of allergic sensitization, timing of exposure to allergens, influence of tobacco smoke, mater-

Key words: Asthma + prevention and control; Child; Risk Factors; Primary Prevention; Secondary Prevention

nal health and allergen exposure) is introduced before there is any evidence of sensitization to factors which might have caused the disease. There is increasing evidence that allergic sensitization is a very common precursor to the development of asthma.

Secondary prophylaxis

Secondary prophylaxis (allergen avoidance, hygiene hypothesis) is important after primary sensitization to allergen has occurred, but before there is any evidence of asthma.

Conclusion

In this article the authors reviewed all results of studies about primary and secondary prophylaxis of asthma and its influence on the course of disease.

Rad je primljen 16. II 2008.

Prihvaćen za štampu 10. II 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:3-4:227-230.

Opšta bolnica Čuprija¹
 Medicinski fakultet, Beograd, Institut za epidemiologiju²
 Biološki fakultet, Beograd³
 Stomatološki fakultet, Beograd
 Institut za biologiju i humanu genetiku⁴

Pregledni članak
 Review article
 UDK 616.379-008.64-02
 DOI: 10.2298/MPNS1004231Z

POTENCIJALNI FAKTORI RIZIKA ZA NASTAJANJE DIJABETESA MELITUSA TIP 2

POTENTIAL RISK FACTORS FOR DEVELOPING DIABETES MELLITUS TYPE 2

Dušica ŽIVANOVIĆ¹, Sandra ŠIPETIĆ², Marina STAMENKOVIĆ-RADAK³ i Jelena MILAŠIN⁴

Sažetak – Dijabetes tipa 2 jeste bolest koja nastaje kao rezultat interakcije genetičkih faktora i faktora sredine. Cilj ove studije bio je da se ispituju faktori rizika koji utiču na nastajanje dijabetesa tipa 2 u populaciji Pomoravskog okruga, kao i da se analizira da li postoji razlika u faktorima rizika obolelih od dijabetesa bez pozitivne porodične anamneze i onih sa njom. U studiju je bilo uključeno 266 osoba iz Pomoravskog okruga, od kojih je 137 njih bilo sa dijabetesom melitusom tipa 2 i 129 sa nekim drugim oboljenjem (hipertenzija, angina pectoris, hronična opstruktivna bolest pluća, čir želuca ili čir dvanaestopalačnog creva). Osobe sa dijabetesom, u poređenju sa osobama bez dijabetesa, znatno su češće bile: starijeg uzrasta (40 i više godina starosti) ($p=0,000$), iz ruralne sredine ($p=0,006$), nižeg stepena obrazovanja ($p=0,000$), poljoprivrednici i domaćice ($p=0,000$), gojazne ($p=0,000$) i fizički neaktivne osobe ($p=0,003$), a imale su i veći broj srodnika sa dijabetesom melitusom tipa 2 ($p=0,000$). Oboleli od dijabetesa sa pozitivnom porodičnom anamnezom za ovo oboljenje znatno su češće bile, starijeg uzrasta ($p=0,021$) i iz urbane sredine ($p=0,018$) od onih bez pozitivne porodične anamneze za dijabetes. Međutim, oboleli od dijabetesa bez pozitivne porodične anamneze za dijabetes znatno su češće ($p=0,004$) bili izloženi fizičkim agensima od onih koji su imali pozitivnu porodičnu anamnezu za ovo oboljenje.

Ključne reči: Dijabetes melitus tip 2 + genetika + etiologija; Faktori rizika; Faktori uzrasta; Gojaznost; Fizička aktivnost; Obrazovanje; Stari

Uvod

Pretpostavlja se da će do 2010. godine broj obolelih od dijabetesa melitusa tipa 2 biti preko 230 miliona [1], a do 2025. godine 300 miliona [2]. To znači da će dijabetes prvih 20 godina ovog veka biti ono što je sida bila poslednjih dvadeset godina XX veka [3].

U razvijenim zemljama, dijabetes tipa 2 javlja se kod 85% obolelih od dijabetesa, dok u zemljama u razvoju dostiže skoro 100% [4].

Dijabetes tipa 2 determinisan je ne samo genetičkim faktorima nego i faktorima sredine [5]. U najvećem broju studija, kao faktori rizika za nastajanje dijabetesa melitusa tipa 2 navode se gojaznost i sedentaran način života [6, 7]. Nekonzistentni rezultati postoje u pogledu veze ovog oboljenja i drugih faktora, kao što su pušenje, izloženost stresu, fizičkim i hemijskim noksama [8–12].

Cilj ovog istraživanja bio je da se ispituju faktori rizika koji mogu da utiču na nastajanje dijabetesa tipa 2 u populaciji Pomoravskog okruga, kao i da se analizira da li postoji razlika u postojećim faktorima rizika obolelih od dijabetesa bez pozitivne porodične anamneze za ovo oboljenje i onih sa njom.

Materijal i metode

U studiju je bilo uključeno 266 osoba koje su se obratile za pomoć internisti na Odeljenju za interne bolesti i bolesti metabolizma ZC Čuprija u periodu od 1. februara do 30. juna 2002. godine. Na osnovu podataka koje smo dobili od ovih pacijenata pomoću

upitnika, ispitanike smo podelili u dve grupe: na one kod kojih je osnovna dijagnoza bila dijabetes melitus tipa 2 (137 pacijenata) i na osobe bez ovog oboljenja (kontrolne–129 pacijenata) a koje su imale hipertenziju, anginu pectoris, hroničnu opstruktivnu bolest pluća, čir želuca ili čir dvanaestopalačnog creva.

U cilju procene izloženosti potencijalnim faktorima rizika za nastajanje dijabetesa, koristili smo upitnik koji je sadržao pitanja koja su se odnosila na demograf-

Tabela 1. Distribucija osoba bez dijabetesa tipa 2 i onih sa njim prema polu i uzrastu

Table 1. Distribution of individuals with and without type 2 diabetes according to gender and age

Uzrasne grupe (godine) Age groups (years)	Osobe sa dijabetesom Individuals with type 2 diabetes				Osobe bez dijabetesa Individuals without type 2 diabetes			
	Ženski Female		Muški Male		Ženski Female		Muški Male	
	Broj Number	%	Broj Number	%	Broj Number	%	Broj Number	%
≤ 30	0	0,0	1	0,7	39	30,2	2	1,6
31–40	3	2,2	7	5,1	39	30,2	12	9,3
41–50	21	15,3	6	4,4	10	7,8	4	3,1
51–60	30	21,9	11	8,0	3	2,3	5	3,9
> 60	54	39,4	4	2,9	11	8,5	4	3,1
Svega Total	108	78,8	29	21,2	102	79,1	27	20,9
	137		100,0		129		100,0	

Pol/Gender: $\chi^2 = 0,002$; $p = 0,962$

Uzrast/Age: $\chi^2 = 117,193$; $p = 0,000$

Tabela 2. Distribucija osoba bez dijabetesa tipa 2 i onih sa njim prema ostalim demografskim karakteristikama**Table 2.** Distribution of individuals with and without type 2 diabetes according to some other demographic characteristics

Karakteristike Characteristics	Osobe sa dijabetesom Individuals with type 2 diabetes		Osobe bez dijabetesa Individuals without type 2 diabetes		p-vrednost * p-value
	Broj Number	%	Broj Number	%	
	Mesto stanovanja/Place of residence				
Urbano/Urban	61	44,5	79	61,2	0,006
Ruralno/Rural	76	55,5	50	38,8	
Stepen stručne spreme/Education level					
Nezavršena i završena osnovna škola/Unfinished and finished elementary school	73	53,3	18	13,9	0,000
Srednja škola, KV i VKV Secondary school, qualification and high qualification	50	36,5	80	62,0	
Viša i visoka škola High school and faculty	14	10,2	31	24,0	
Zanimanje/Occupation					
Poljoprivrednici Agriculture workers	26	19,0	6	4,7	0,000
Rudari i industrijski radnici Miners and industrial workers	22	16,1	31	24,0	
Trgovci i radnici u uslužnim delatnostima Traders and service workers	24	17,5	32	24,8	
Stručnjaci, umetnici i administrativni radnici/Experts, art and administrative workers	12	8,8	25	19,4	
Studenti/Students	0	0,0	5	3,9	
Domaćice/Housewives	53	38,7	18	14,0	
Nezaposleni/Unemployed	0	0,0	12	9,3	
Svega/Total	137	100,0	129	100,0	

* za χ^2 test/for χ^2 test

ske karakteristike obolelih (pol, uzrast, mesto stanovanja, stepen stručne spreme, zanimanje), pušenje, stres, izloženost hemijskim i fizičkim agensima na poslu, gojaznost, fizičku aktivnost i postojanje pozitivne porodične anamneze za dijabetes tipa 2.

Statistička značajnost razlika u izloženosti potencijalnim faktorima rizika osoba bez dijabetesa i onih sa njim testirana je pomoću χ^2 testa.

Rezultati

U Tabeli 1 prikazana je distribucija osoba bez dijabetesa tipa 2 i onih sa njim u odnosu na pol i uzrast. Između posmatranih grupa ne postoji značajna razlika u odnosu na pol. U obe ispitivane grupe većinu su činile žene. Osobe sa dijabetesom su bile znatno starije od osoba bez dijabetesa.

Tabela 3. Distribucija osoba bez dijabetesa tipa 2 i onih sa njim prema postojanju određenih faktora rizika**Table 3.** Distribution of individuals with and without diabetes according to the presence of some risk factors

Karakteristike Characteristics	Osobe sa dijabetesom/Affected individuals with diabetes		Osobe bez dijabetesa/Affected individuals without diabetes		p-vrednost * p-value
	Broj Number	%	Broj Number	%	
	Pušenje/Smoking	43	31,4	54	
Stres na poslu/Stress at work	103	75,2	102	79,1	0,451
Hemijski agensi na poslu Chemical agents at work**	38	27,2	24	18,6	0,078
Fizički agensi na poslu Physical agents at work***	9	6,6	14	10,9	0,214
Gojaznost/Obesity†	70	51,1	30	23,3	0,000
Fizička neaktivnost Physical inactivity‡	59	43,1	33	25,6	0,003

* za χ^2 test/for χ^2 test** metan, ugljen-monoksid, plin, lepak i pesticidi
methane, carbon-monoxide, gas, glue and pesticides*** zračenje, visoka i niska temperatura i vibracije
radiation, high and low temperature and vibration† indeks telesne mase ≥ 30 / body mass index ≥ 30 ‡ osoba ne šeta više od dva puta nedeljno u trajanju od jednog sata
person doesn't walk more than twice a week for an hour

Prema mestu stanovanja, osobe sa dijabetesom su znatno češće poticale iz ruralne sredine i imale niži stepen obrazovanja (nezavršena ili završena osnovna škola) i znatno su češće bile poljoprivrednici (19%) i domaćice (38,7%) od osoba bez dijabetesa (4,7% to jest 14%) (Tabela 2).

Između ispitivanih grupa nije postojala značajna razlika u odnosu na pušačke navike i na izloženost stresu, hemijskim i fizičkim agensima na poslu (Tabela 3). Osobe sa dijabetesom (51,1%) su, u poređenju sa kontrolama (23,3%), znatno češće bile gojazne (indeks telesne mase ≥ 30) i ređe su sprovodile fizičku aktivnost u vidu šetnje od jednog sata i to dva puta nedeljno.

Na osnovu pozitivne porodične anamneze utvrđeno je da su oboleli od dijabetesa znatno češće imali jednog (32,1%), dva ili više (34,3%) srodnika sa istim oboljenjem nego osobe bez dijabetesa (10,1% odnosno 7,0%) (Tabela 4). Takođe, dijabetes tipa 2 znatno je češće postojao kod majke, oca, brata i/ili sestre, babe i/ili dede obolelog nego kod kontrole.

Drugi deo rada pokazuje razlike u prisustvu faktora rizika između dijabetičkih bolesnika bez pozitivne porodične anamneze za dijabetes tipa 2 i onih sa njom. Ispitivane grupe nisu se značajno razlikovale u odnosu na pol ($p=0,907$). Oko 80% ispitanika, u obe grupe, činile su žene. Oboleli od dijabetesa sa pozitivnom porodičnom anamnezom za dijabetesa znatno su češće poticali iz urbane sredine i bili starijeg uzrasta (40 i više godina) nego oni bez pozitivne porodične anamneze za dijabetes ($p=0,021$) (Tabela 5).

Međutim, oboleli od dijabetesa bez pozitivne porodične anamneze znatno su češće bili izloženi fizičkim agensima (zračenje, visoka i niska temperatura,

Tabela 4. Distribucija osoba bez dijabetesa tipa 2 i onih sa njim prema pozitivnoj porodičnoj anamnezi za ovo oboljenje

Table 4. Distribution of individuals with and without type 2 diabetes according to the positive family history of type 2 diabetes

Karakteristike Characteristics	Osobe sa dijabetesom Individuals with type 2 diabetes		Osobe bez dijabetesa Individuals without type 2 diabetes		p-vrednost * p-value
	Broj Number	%	Broj Number	%	
	Pozitivna porodična anamneza Positive family history	91	66,4	22	
Broj srodnika sa dijabetesom melitusom tipa 2 Number of relatives with diabetes mellitus type 2					
0	46	33,6	107	82,9	0,000
1	44	32,1	13	10,1	
2	28	20,4	8	6,2	
3+	19	13,9	1	0,8	
Stepen srodstva/Degree of kinship					
Prvostepeni srodnici sa DM tipa 2/First-degree relatives with type 2 DM	63	29,4	18	12,9	0,000
Drugostepeni srodnici sa DM tipa 2/Second-degree relatives with type 2 DM	70	32,7	13	9,4	0,000
Trećestepeni srodnici sa DM tipa 2/Third-degree relatives with type 2 DM	35	16,4	1	0,7	0,000
Najbliži srodnici sa DMš tipa 2/Next of kin with type 2 DM					
Majka sa DM tipa 2 Mother with type 2 DM	20	14,6	6	4,7	0,006
Otac sa DM tipa 2 Father with type 2 DM	16	11,7	4	3,1	0,008
Brat i/ili sestra sa DM tipa 2 Siblings with type 2 DM	23	16,8	7	5,4	0,003
Baba i/ili deda sa DM tipa 2 Grandmother and/or grandfather with type 2 DM	29	21,2	6	4,7	0,000

* za χ^2 test/for χ^2 test

** metan, ugljen-monoksid, plin, lepak i pesticidi
methane, carbon-monoxide, gas, glue and pesticides

*** zračenje, visoka i niska temperatura i vibracije
radiation, high and low temperature and vibration

† indeks telesne mase ≥ 30 /body mass index ≥ 30

‡ osoba nedeljno ne šeta više od dva puta nedeljno u trajanju od jednog sata/person doesn't walk more than twice a week for an hour

DM – dijabetes melitus tipa 2/diabetes mellitus type 2

vibracije) nego oni sa pozitivnom porodičnom anamnezom za dijabetes. Između ispitivanih grupa nije dobijena značajna razlika u odnosu na stepen stručne spremlje, zanimanje, pušenje, gojaznost (indeks telesne mase ≥ 30), fizičku aktivnost (šetnja dva puta nedeljno u trajanju od jednog sata), kao i u odnosu na izloženost stresu i hemijskim agensima (metan, ugljen-monoksid, plin, lepak i pesticidi).

Tabela 5. Distribucija osoba sa dijabetesom tipa 2 prema nekim potencijalnim faktorima rizika za ovo oboljenje

Table 5. Distribution of individuals with type 2 diabetes according to some potential risk factors for type 2 diabetes

Karakteristike/ Characteristics	Osobe sa dijabetesom sa pozitivnom porodičnom anamnezom za DM Diabetics with positive family history for DM		Osobe sa dijabetesom bez pozitivne porodične anamneze za DM Diabetics without positive family history for DM		p vrednost * p value
	Broj Number	%	Broj Number	%	
	Mesto stanovanja/Place of residence				
Urbano/Urban	47	51,6	14	30,4	
Ruralno/Rural	44	48,4	32	69,6	
Stepen stručne spremlje/Education level					
Nepotpuna osnovna i osnovna škola Unfinished and finished elementary school	45	49,5	28	60,9	0,449
Srednja škola, KV i VKV/Secondary school, qualification and high qualification	36	39,6	14	30,5	
Viša i visoka škola High school and faculty	10	11,0	4	8,7	
Zanimanje/Occupation					
Poljoprivrednici Agriculture workers	17	18,7	9	19,6	0,197
Rudari i industrijski radnici/Miners and industrial workers	16	17,6	6	13,0	
Trgovci i radnici u uslužnim delatnostima Traders and service workers	11	12,1	13	28,3	
Stručnjaci, umetnici i administrativni radnici/Experts, art and administrative workers	9	9,9	3	6,5	
Studenti/Students	0	0,0	0	0,0	
Domaćice/Housewives	38	41,8	15	32,6	
Nezaposleni Unemployed	0	0,0	0	0,0	
Faktori rizika/Risk factors					
Pušenje/Smoking	28	30,8	15	32,6	0,827
Stres/Stress	67	73,6	36	78,3	0,553
Hemijski agensi na poslu/Chemical agents at work**	27	29,7	11	23,9	0,477
Fizički agensi na poslu Physical agents at work***	2	2,2	7	15,2	0,004
Gojaznost/Obesity†	45	49,5	25	54,3	0,588
Fizička neaktivnost Physical inactivity‡	39	42,9	20	43,5	0,945

Diskusija

Rezultati naše studije, slično rezultatima studije sprovedene u SAD [13], pokazali su da od dijabetesa melitusa tipa 2 neznatno više obolevaju žene nego muškarci. Međutim, u studiji Gikasa i saradnika [8], izvedenoj u Grčkoj 2002. godine, dobijeno je da muškarci u svim uzrasnim grupama češće obolevaju od dijabetesa melitusa tipa 2 nego žene. Razlike u obolevanju po polu još uvek nisu razjašnjene.

Mnoge studije [6, 8, 14, 15], kao i ova naša, pokazuju da broj obolelih od dijabetesa melitusa tipa 2 raste sa godinama starosti i da je najveći broj obolelih u razvijenim zemljama među osobama starijim od 65 godina, a u zemljama u razvoju kod osoba uzrasta 45–64 godina.

Dijabetes melitus je oboljenje koje se češće javlja kod osoba sa nižim stepenom obrazovanja [8, 9, 13], kao i kod domaćica [16]. Naši rezultati su slični navedenim. Pretpostavlja se da su osobe sa nižim stepenom obrazovanja manje informisane o povezanosti neadekvatne ishrane i sedentarnog načina života sa nastajanjem dijabetesa, pa su samim tim više izložene ovim faktorima rizika. Mnogi autori ističu da je ova bolest češća u urbanim nego u ruralnim sredinama [17–19], što je suprotno našim rezultatima. Međutim, mnogi autori ističu da tokom poslednjih godina dolazi do sve većeg porasta broja obolelih u ruralnim sredinama zbog sve češćeg konzumiranja „brze hrane“ i sve većeg broja gojaznih osoba [20].

U većini studija pušenje predstavlja značajan faktor rizika za nastanak dijabetesa tipa 2 [9, 10] pošto nikotin i toksini, kao što je tiocijanat, dovode do insulinske rezistencije [21]. U našoj studiji, oboleli od dijabetesa su ređe bili sadašnji pušači u odnosu na kontrolu. Moguće je da su osobe sa dijabetesom, na insistiranje lekara, prestale sa pušenjem po dijagnostikovanju ovog oboljenja, jer su u studiju bile uključene osobe čija je prosečna dužina trajanja ove bolesti bila 2,8 godina.

Rezultati nekoliko studija pokazuju da stresni životni događaji prethode pojavi dijabetesa tipa 2 [11, 22]. Psihijatrijske bolesti, kao što su šizofrenija i teška depresivna oboljenja, takođe se dovode u vezu sa dijabetesom [23, 24]. Međutim, rezultati naše studije pokazuju da su dijabetesni bolesnici neznatno manje bili izloženi stresu na poslu nego osobe bez dijabetesa. Ovakvi rezultati ne isključuju mogućnost da su osobe sa dijabetesom mogle mnogo više da budu izložene stresu u periodu neposredno pre dijagnostikovanja oboljenja, što mi u ovoj studiji preseka nismo analizirali.

Neke studije pokazuju da je izloženost herbicidima za vreme Vijetnamskog rata bio faktor rizika za nastajanje dijabetesa tipa 2 [12]. U studiji koja je sprovedena na preživelim posle nuklearnog zračenja u Hirošimi [25] uočeno je da se sa povećanjem doze nuklearne ozračenosti povećavao i rizik za dijabetes tipa 2, a posebno kod osoba sa specifičnim HLA haplotipom. Interesantno je što su u našoj studiji oboleli od dijabetesa bez pozitivne porodične anamneze za dijabetes znatno češće bili izloženi fizičkim nok-

sama na poslu, kao što su zračenje, visoka i niska temperatura i vibracije, nego oni sa pozitivnom porodičnom anamnezom. Međutim, značajna razlika u izloženosti fizičkim i hemijskim agensima (metan, ugljen-monoksid, plin, lepak i pesticidi), nije dobijena između osoba bez dijabetesa i onih sa njim.

Gojaznost i prekomerna ishrana povećavaju lučenje insulina, što vodi hiperinsulinizmu [26]. Mnoge studije ističu da je gojaznost faktor rizika za nastajanje ovog oboljenja [9, 14, 27]. Osobe sa pozitivnom porodičnom anamnezom za dijabetes melitus tipa 2 a koje su ujedno i gojazne imaju 15–25 puta veći rizik da obole od dijabetesa melitusa tipa 2 nego osoba sa normalnom težinom i bez pozitivne porodične anamneze za dijabetes tip 2 [8]. U našoj studiji, gojaznost je znatno češće postojala kod osoba sa dijabetesom tipa 2 nego kod osoba bez dijabetesa. Ovaj podatak ukazuje na činjenicu da je i pored saveta lekara da je važno redukovati gojaznost po dijagnostikovanju dijabetesa tipa 2, velik broj osoba sa dijabetesom i dalje bio gojazan.

Mnoge studije su pokazale da fizička neaktivnost i pretežno sedentaran način života predstavljaju značajan faktor rizika za nastajanje dijabetesa melitusa tipa 2 [15, 26, 28]. Neke studije ističu da vežbanje, kao i bilo koja vrsta fizičke aktivnosti, povećava insulinsku senzitivnost [9]. Ispitanici u našoj studiji su takođe znatno ređe sprovodili fizičku aktivnost u poređenju sa kontrolama. Moguće je da su mnogi oboleli od dijabetesa posle postavljanja dijagnoze dijabetesa tipa 2 i dalje vodili sedentarni način života, odnosno zadržali stare navike u vezi sa fizičkom aktivnosti.

Studija sprovedena u SAD pokazala je da je rizik za nastajanje dijabetesa tipa 2 za 10% veći ukoliko osoba ima jednog, a za 20% veći ukoliko ima dva rođaka prvog stepena srodstva sa dijabetesom [29]. Dijabetes se javlja kod oba monozigotna blizanca čak u 50–100% slučajeva [29]. U studiji Gikasa i saradnika, čak je oko 64% obolelih od dijabetesa imalo pozitivnu porodičnu istoriju za dijabetes tipa 2 [8]. Verovatnoća da se dobije dijabetes bila je 6,9 puta veća kod osoba sa pozitivnom istorijom za dijabetes nego kod osoba bez porodičnog opterećenja. Osobe sa dijabetesom tipa 2 su u 39,6% slučajeva imale majku sa dijabetesom melitusom tipa 2, u 18% oca, a u 26,9% brata ili sestru [8]. U studiji Benera i saradnika [9], dobijeno je da od dijabetesa tipa 2 češće obolevaju prvostepeni rođaci nego drugi srodnici. U našoj studiji, takođe, osobe sa dijabetesom tipa 2 znatno su češće imale jednog ili više srodnika sa istim oboljenjem nego osobe bez dijabetesa. Najčešći srodnici sa dijabetesom bili su otac ili majka obolelog od dijabetesa.

Do sada nisu rađene studije u okviru kojih su ispitivane razlike u faktorima rizika koji utiču na nastanak dijabetesa tipa 2 kod osoba bez pozitivne porodične anamneze za ovo oboljenje. U našoj studiji uočeno je da se osobe bez pozitivne porodične anamneze i one sa njom znatno razlikuju u odnosu na uzrast, sredinu u kojoj žive i izloženost fizičkim agensima, dok između njih nije postojala značajna razlika u odnosu na pol, pušenje,

stepen stručne spreme, zanimanje, stres, izloženost hemijskim noksama, gojaznost i fizičku aktivnost.

Na osnovu dobijenih rezultata, potrebno je vršiti dalja istraživanja u cilju ispitivanja faktora rizika koji doprinose nastanku dijabetesa tipa 2 kod osoba bez pozitivne porodične anamneze za ovo oboljenje i onih sa njom, jer najverovatnije različiti faktori rizika uzrokuju njegovo nastajanje.

Neophodna su dalja istraživanja u vezi sa ispitivanjem veze između faktora rizika i dijabetesa – ispitati preko anamnestičkih i kohortnih studija.

Zaključak

Osobe sa dijabetesom tipa 2 u Pomoravskom okrugu, u odnosu na osobe bez ovog oboljenja, znatno su češće bile: starije osobe (40 i više godina starosti), iz ruralne sredine, nižeg stepena obrazovanja, domaćice i poljoprivrednici, gojazne i fizički neaktivne osobe, kao i osobe koje su imale veći broj srodnika prvog, drugog i trećeg stepena srodstva sa dijabetesom. Oboleli od dijabetesa sa pozitivnom porodičnom anamnezom za dijabetes znatno su češće bili starijeg uzrasta i iz urbane sredine, a oni bez pozitivne porodične anamneze za ovo oboljenje znatno su češće bili izloženi fizičkim agensima na poslu.

Literatura

1. Amos A, McCarty D, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997;14(5 Suppl):1S-8S.
2. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21(9):1414-31.
3. American Diabetes Association. Screening for diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(1Suppl):21S-24S.
4. Zimmet P. Diabetic epidemiology as a trigger to diabetic research. *Diabetologia* 1999;44:499-518.
5. DeCourten M, Bennett PH, Tuomilehto J, Yimner P. Epidemiology of NIDDM in Non-Europids. In: Alberti KGMM, Zimmet P, Defronzo RA, eds. *International textbook of diabetes mellitus*, 2nd ed. New York: Wiley; 1997. p. 143-70.
6. Strachan T, Read PA. Mapping and identifying genes conferring susceptibility to complex diseases. In: Strachan R, Read PA, eds. *Human molecular genetics 3*. New York: Garland science; 2004. p. 435-60.
7. Zimmet P. Challenges in diabetes epidemiology: from West to the rest. *Diabetes Care* 1992;15:232-52.
8. Gikas A, Sotiropoulos A, Panagiotakos D, Peppas T, Skliros E, Pappas S. Prevalence, and associated risk factors, of self-reported diabetes mellitus in a sample of adult urban population in Greece: MEDICAL Exit Poll Research in Salamis (MEDICAL EXPRESS 2002). *BMC Public Health* 2004;4:2. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/4/2>.
9. Bener A, Ziric M, Al-Rikabi A. Genetics, obesity, and environmental risk factors associated with type 2 diabetes. *Croat Med J* 2005;46(2):302-7.
10. Mascitelli L, Pezzetta F. Tobacco smoke, systemic inflammation and the risk of type 2 diabetes. *J Intern Med* 2006;259(3):332-3.
11. Shiloah E, Rapoport MJ. Psychological stress and new onset diabetes. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006;3(3):272-5.
12. Department of Veterans Affairs. Disease associated with exposure to certain herbicide agents: type 2 diabetes. *Fed Regist* 2001;66(89):23166-69.
13. Melnik AT, Hosler SA, Sekhobo PJ, Duffy TP, Tierney EF, Engelgau MM, et al. Diabetes prevalence among Puerto Rican adults in New York City, NY, 2000. *Am J Public Health* 2004;94(3):434-7.
14. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB, et al. Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in white individual: the Bruneck study. *Diabetes* 2004;53(7):1782-9.
15. Shapo L, McKee M, Coker R, Ylli A. Type 2 diabetes in Tirana City, Albania: a rapid increase in a country in transition. *Diabet Med* 2004;21(1):77-83.
16. Das S, Basu SK, Maji D. Mason diabetes-report of a family. *J Indian Med Assoc* 2003;101(5):324-5.
17. Dong Y, Gao W, Nan H, Yu H, Li F, Daun W, et al. Prevalence of type 2 diabetes in urban and rural Chinese populations in Qingdao, China. *Diabet Med* 2005;22(10):1427-33.
18. Rhaim MA, Vaaler S, Keramat Ali SM, Khan AK, Hussain A, Nahar O. Prevalence of type 2 diabetes in urban slums of Dhaka, Bangladesh. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 2004;30(2):60-70.
19. Hussain A, Rahim MA, Azad Khan AK, Ali SM, Vaaler S. Type 2 diabetes in rural and urban population: diverse prevalence and associated risk factors in Bangladesh. *Diabet Med* 2005;22(7):931-6.
20. Rhim MA, Hussain A, Azad Khan AK, Sayed MA, Keramat Ali SM, Vaaler S. Rising prevalence of type 2 diabetes in rural Bangladesh: a population based study. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77(2):300-5.
21. Kapoor D, Jones TH. Smoking and hormones in health and endocrine disorders. *Eur J Endocrinol* 2005;152(4):491-9.
22. Mooy JM, de Vries H, Grootenhuys PA, Bouter LM, Heine RJ. Major stressful life events in relation to prevalence of undetected type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 2000;23:197-201.
23. Eaton WW, Armenian H, Gallo J, Pratt L, Ford DE. Depression and risk for onset of type II diabetes: a prospective population-based study. *Diabetes Care* 1996;19:1097-102.
24. Mukherjee S, Decina P, Bocola P, Saraceni F, Scapicchio PL. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 1996;37:68-73.
25. Hayashi T, Fujiwara S, Morishita Y, Kusunoki Y, Nakashima E, Nakanishi S, et al. HLA haplotype is associated with diabetes among atomic bomb survivors. *Hum Immunol* 2003;64(9):910-6.
26. Kičić M, Krajčinčić B, urednici. *Genetski problemi u vezi sa šećernom bolešću*. U: *Medicinska genetika*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1989. p. 440-3.
27. Agardh EE, Ahlbom A, Andersson T, Efendic S, Grill V, Hallqvist J, et al. Explanations of socioeconomic differences in excess risk of type 2 diabetes in Swedish men and women. *Diabetes Care* 2004;27(3):716-21.
28. Kriska AM, Saremi A, Hanson RL, Bennett PH, Kobes S, Williams DE, et al. Physical activity, obesity, and the incidence of type 2 diabetes in a high-risk population. *Am J Epidemiol* 2003;158(7):669-70.
29. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, eds. *Genetics of disorders with complex inheritance*. In: *Thompson & Thompson genetics in medicine*. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001. p. 289-310.

Summary

Introduction

Type 2 diabetes mellitus is a common multifactorial genetic syndrome, which is determined by several genes and environmental factors. The aim of the present study was to investigate the presence of risk factors for developing diabetes type 2 among diabetic individuals and to compare the presence of risk factors among diabetic individuals with and without positive family history for type 2 diabetes.

Material and methods

This study was conducted in Cuprija during the period from February to June 2002. The case group included 137 individuals having diagnosis type 2 diabetes. The control group included 129 subjects having the following diagnoses: hypertension, angina pectoris, chronic obstructive lung disease, gastric ulcer or duodenal ulcer. All participants were interviewed at the Medical Center Cuprija using structural questionnaire. The data were collected regarding demographic characteristics, exposure to various chemical and physical agents, stress, smoking, obesity, physical inactivity and family history of diabetes. In the statistical analysis chi square test was used.

Results

The diabetic individuals were statistically significantly older (40 and more years old) ($p=0,000$), and they came from rural areas

more frequently ($p=0,006$) than the individuals without diabetes. Significantly more diabetics had lower educational level ($p=0,000$) and they were agriculture workers and housewives significantly more frequently ($p=0,000$) than nondiabetic individuals. Furthermore, obesity ($p=0,000$) and physical inactivity ($p=0,003$) were significantly more frequent among the diabetic individuals than the nondiabetics. The diabetic individuals had significantly ($p=0,000$) more numbers of relatives with diabetes mellitus type 2 than the nondiabetics. The diabetic individuals with positive family history of diabetes were significantly older ($p=0,021$) and more frequently from urban areas ($p=0,018$) than the diabetic individuals without the positive family history of diabetes. Also they were significantly less exposed to physical agents ($p=0,004$).

Discussion

In our study, like in many others, age, place of residence, education, occupation, obesity, physical inactivity, positive family history of diabetes type 2 and exposure to physical agents were identified as potential risk factors for diabetes type 2.

Conclusion

Different risk factors are probably responsible for developing type 2 diabetes among individuals with and without positive family history of type 2 diabetes.

Key words: Diabetes Mellitus, Type 2 + genetics + etiology; Risk Factors; Age Factors; Obesity; Exercise; Education; Aged

Rad je primljen 12. IV 2007.

Prihvaćen za štampu 13. V 2007.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:3-4:231-236.

Medicinski fakultet, Novi Sad¹
 Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
 Centar za patologiju²
 Klinika za neurohirurgiju³

Pregledni članak
 Review article
 UDK 616.831-006.328-091.8
 DOI: 10.2298/MPNS1004237G

OSNOVNE MORFOLOŠKE KARAKTERISTIKE MENINGEOMA

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MENINGIOMAS

Maja GRUJIĆ¹, Nada VUČKOVIĆ² i Petar VULEKOVIĆ³

Sažetak – Meningeomi su česti intrakranijalni tumori. Kod ispitanika sa dijagnostikovanim meningeomima u radu su određeni: polna i starosna struktura, lokalizacija, učestalost i histološki tip meningeoma. Ispitivanje je obuhvatilo ukupno 490 konsekutivnih pacijenata oba pola sa dijagnostikovanim intrakranijalnim tumorima, a od toga je 137 pacijenata (27,96%) sa dijagnostikovanim meningeomima. Dobijeni rezultati ukazuju na to da su meningeomi učestaliji kod žena (63%) nego kod muškaraca (37%). Najveća učestalost meningeoma je u starosnom dobu od 50 do 59 godina (37,2%). Frontalna regija je najčešća lokalizacija meningeoma (36,5%). Meningeomi su češći na levoj strani (44,5%). U odnosu na ostale intrakranijalne tumore, meningeomi su učestaliji kod žena (36,3%). Tranzicionalni meningeom je najučestaliji histološki tip meningeoma (59,1%). Benigni meningeomi su učestaliji histološki tipovi meningeoma (93,4%). Maligni histološki tipovi meningeoma su zastupljeniji kod muškaraca (83,3%), dok su benigni histološki tipovi meningeoma učestaliji kod žena (64,1%).

Ključne reči: Meningeom + patologija; Meningealne neoplazme; Odrasli; Muškarac; Žena; Epidemiologija

Uvod

Meningeomi su najčešće spororastući, benigni, primarni intrakranijalni tumori kod odraslih osoba, srednjeg životnog doba, od 45 do 55 godina [1–3]. Čine oko 10–20% svih primarnih intrakranijalnih neoplazmi [4]. Kod žena meningeomi se javljaju dvaput češće nego kod muškaraca [3, 5–7]. Godišnja incidencija meningeoma je 2 do 7 na 100.000 žena i od 1 do 5 na 100.000 muškaraca ($M : \bar{Z} = 1,8 : 2,1$) [8]. Veća prevalencija meningeoma kod žena nego kod muškaraca postoji samo kod benignih meningeoma, dok su agresivniji histološki tipovi meningeoma učestaliji kod muškaraca [3]. Meningeomi su retki intrakranijalni tumori u dečjem dobu i adolescenciji i čine 0,4–4,1% svih tumora kod dece [6], odnosno 1,5–1,8% svih intrakranijalnih tumora [3, 9]. Meningeomi su poreklom iz mekih moždanica, odnosno iz meningotelijalnih ćelija arahnoida [10, 11]. Učestalost multiplih meningeoma se kreće 1–2% do 8% [7, 12]. Većina meningeoma je, prema klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije (SZO), benigna (SZO gradus I) (oko 90%) [13]. Određeni histološki tipovi imaju manje povoljnu prognozu, tako da odgovaraju SZO gradus II i SZO gradus III, koji čine oko 6%, to jest 2% svih meningeoma [7, 13].

Benigne meningeome (SZO gradus I) karakteriše spor, ekspanzivan rast i visok procenat izlečenja hirurškom ekscizijom [1, 4, 9]. Makroskopski, benigni meningeomi su čvrsti, beličasti, zrnaste površine, jasno ograničeni od okolnog dela mozga koji komprimuju, ali ne infiltruju. Benigni meningeomi mogu da stimulišu stvaranje nove kosti (hiperostoza) u susjednom delu lobanje. Učestalo vrše invaziju okolne kosti, tvrde moždanice i njenih sinusa, paranazalnih sinusa i orbite. Navedene karakteristike benignih menin-

geoma ne utiču bitno na stepen maligniteta meningeoma. Infiltracija moždanog parenhima može da predstavlja znak prelaska tumora u viši stepen maligniteta [4]. Mikroskopski, benigni meningeomi sastoje se od sincicijuma ćelija tipa meningotela, koje sadrže pravilna vezikularna jedra i karakteristične jedarne pseudoinkluzije. Često je formiranje vrtloga. Psamozna tela su, takođe, čest nalaz. Razlikuje se nekoliko histoloških tipova benignih meningeoma: meningotelijalni (sincicijalni), fibroblastični, tranzicionalni (mešoviti), psamomatozni, angiomatozni, mikrocistični, sekretorni tip, limfoplazmicitima bogat tip i metaplastični tip [1, 4, 8]. Imunohistohemijski, meningeomi su pozitivni na epitelni membranski antigen (EMA) i vimentin, pri čemu je ova osobenost manje izražena kod atipičnih i malignih varijanata. Većina benignih meningeoma sadrži receptore za progesteron. Kod atipičnih i malignih varijanata, ovi receptori su najčešće negativni. Utvrđeno je da lošu prognozu imaju meningeomi kod kojih je skor receptora za progesteron 0, mitotski indeks veći od 6, a SZO gradus visok (II ili III) [4].

Materijal i metode

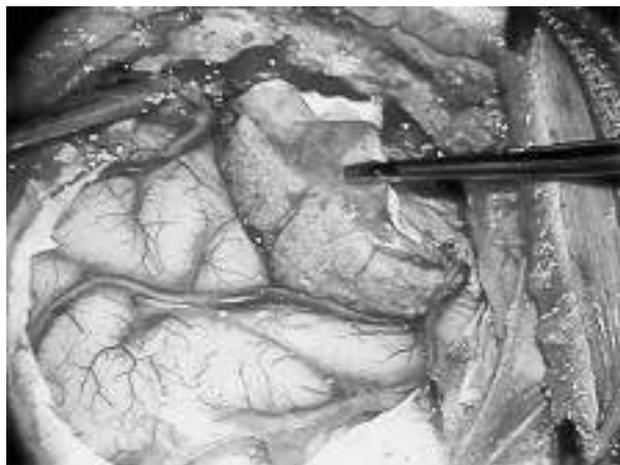
Ispitivanje je obavljeno u periodu od januara 2001. do juna 2006. godine, a obuhvatilo je ukupno 490 konsekutivnih pacijenata oba pola sa dijagnostikovanim intrakranijalnim tumorima, operativno lečenih na Neurohirurškoj klinici Kliničkog centra Vojvodine. Operativni materijal je makroskopski pregledan u laboratoriji Instituta za patologiju i histologiju Kliničkog centra Vojvodine, a potom obrađen standardnom histološkom tehnikom, koja se sprovodi u rutinskom radu patohistološke laboratorije.

Skraćenice

SZO – Svetska zdravstvena organizacija
EMA – epitelni membranski antigen

Rezultati

Ispitivanje je obuhvatilo ukupno 490 konsekutivnih pacijenata oba pola, 253 muškarca (51,6%) i 237 žena (48,4%), sa dijagnostikovanim intrakranijalnim tumorima. Od toga je kod 137 pacijenata (27,96%) patohistološki dijagnostikovan meningeom (Slika 1).



Slika 1. Makroskopske karakteristike meningeoma
Fig. 1. Macroscopic characteristics of meningiomas

Polna struktura ispitanika pokazuje da se 86 (63%) utvrđenih meningeoma nalazi kod žena, a 51 (37%) kod muškaraca. Utvrđena je statistički visokoznačajna numerička razlika između muškaraca i žena sa dijagnostikovanim meningeomom ($p < 0,05$).

Starosna struktura ispitanika prikazana je u Tabeli 1.

Tabela 1. Starosna struktura ispitanika
Table 1. Age distribution of patients

Starosna struktura Age distribution	Muškarci/Male		Žene/Female		Ukupno/Total	
	n	%	n	%	n	%
<40	3	5,88	11	12,79	14	10,22
40–49	4	7,89	8	9,30	12	8,76
50–59	16	31,37	35	40,7	51	37,23
60–69	20	39,22	22	25,58	42	30,66
>70	8	15,69	10	11,63	18	13,14
Ukupno/Total	51	100,00	86	100,00	137	100,00
min-max	20–80		23–77		20–80	
\bar{X}	50		50		50	

Podela prema regijama mozga izvršena je prema standardnim anatomskim delovima lobusa i hemisfera.

Na frontalnoj regiji meningeomi su lokalizovani kod 50 ispitanika (36,5%), zatim, po učestalosti, slede ispitanici sa meningeomima lokalizovanim frontotemporalno (18 pacijenata ili 13,1%), dok je 15 ispitanika (10,9%) imalo meningeome lokalizovane frontoparijetalno. χ^2 testom slaganja utvrđena je statistički visokoznačajna

razlika u zastupljenosti meningeoma na pojedinim lokalizacijama ($p < 0,05$).

Frontalna regija je najzastupljenija lokalizacija posmatranih meningeoma kod ispitanika muškog pola (13 pacijenata ili 25,5%) i ženskog pola (37 pacijenata ili 43%).

U prednjoj lobanjskoj jami meningeom se nalazi kod 117 ispitanika (85,4%), dok 20 ispitanika (14,6%) ima meningeom lokalizovan u zadnjoj lobanjskoj jami. Utvrđena je statistički visokoznačajna razlika u zastupljenosti meningeoma prednje i zadnje lobanjske jame ($p < 0,05$).

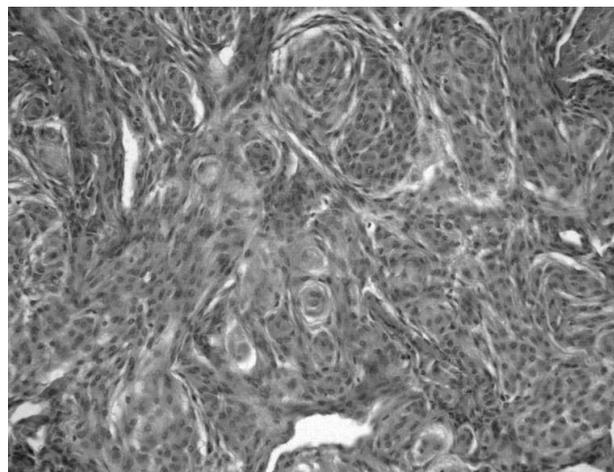
Na levoj strani meningeomi su lokalizovani kod 61 ispitanika (44,5%), 58 ispitanika (42,3%) ima meningeome na desnoj strani, dok je znatno manje ispitanika sa meningeomima u srednjoj liniji (13 pacijenata ili 9,6%). Najmanje meningeoma lokalizovano je obostrano (5 pacijenata ili 3,6%). Utvrđena je statistički visokoznačajna razlika u zastupljenosti meningeoma na posmatranim stranama ($p < 0,05$).

Meningeomi su kod muškaraca najučestaliji na levoj strani (26 pacijenata ili 51%), dok su kod žena zastupljeniji na desnoj strani (39 pacijenata ili 45,3%).

Meningeomi se češće nalaze na levoj strani frontalne (21 pacijent ili 42%), temporalne (6 pacijenata ili 54,5%) i parijetalne lokalizacije (7 pacijenata ili 70%). Podjednaka je učestalost meningeoma na desnoj i levoj strani okcipitalno (1 pacijent ili 50%) i zadnje lobanjske jame (4 pacijenta ili 50%). Od ukupnog broja ispitanika, 6 ispitanika (4,38%) ima meningeome lokalizovane na tuberkulumu sele.

Patohistološka analiza pokazuje da su meningeomi u odnosu na ostale posmatrane intrakranijalne tumore učestaliji kod žena (86 pacijenata ili 36,3%). Utvrđena je statistički visokoznačajna razlika u distribuciji histološkog tipa intrakranijalnih tumora u odnosu na pol ispitanika ($p < 0,05$).

Tranzicionalni histološki tip meningeoma postoji kod 81 ispitanika (59,1%) (Slika 2). Psamomatozni histološki tip se nalazi kod 22 ispitanika (16,1%). Po učestalosti, sledi fibroblastični histološki tip meningeoma (21 pacijent ili 15,3%). χ^2 testom slaganja utvrđena je statistički visokoznačajna razlika u zastupljenosti histološkog tipa meningeoma ($p < 0,05$).



Slika 2. Tranzicionalni meningeom
Fig. 2. Meningioma transitionale

Utvrđeno je da je tranzicionalni histološki tip meningeoma približno jednako zastupljen kod muškaraca (30 pacijenata ili 58,8%) i žena (51 pacijent ili 59,3%). Približno je jednaka i učestalost psamomatoznog histološkog tipa meningeoma kod ispitanika muškog (8 pacijenata ili 16%) i ženskog pola (14 pacijenata ili 16,3%). Fibroblastični histološki tip zastupljeniji je kod žena (15 pacijenata ili 17,4%) nego kod muškaraca (6 pacijenata ili 11,8%).

Patohistološka analiza ukazuje na najveću zastupljenost benignih histoloških tipova meningeoma (SZO gradus I) (128 pacijenata ili 93,4%), zatim, po učestalosti, slede maligni histološki tipovi meningeoma (SZO gradus III) (6 pacijenata ili 4,4%) i meningeomi SZO gradus II (3 pacijenta ili 2,2%).

Benigni histološki tipovi meningeoma učestaliji su kod žena (82 pacijenta ili 64,1%) nego kod muškaraca (46 pacijenata ili 35,9%), dok su maligni histološki tipovi meningeoma zastupljeniji kod ispitanika muškog pola (5 pacijenata ili 83,3%) nego kod ispitanika ženskog pola (1 pacijent ili 16,7%).

Kod najvećeg broja meningeoma ne postoje promene na krvnim sudovima, nekroze, krvarenje, tromboze, kao ni pleomorfizam i mitoze.

Diskusija

Polna struktura ispitanika sa utvrđenim meningeomom pokazuje da postoji izražena numerička razlika između muškaraca (37%) i žena (63%) koja je statistički visokoznačajna. Rezultati ovog istraživanja saglasni su sa podacima iz literature da se kod žena meningeomi javljaju dvaput češće nego kod muškaraca [3, 5-7].

Starosna struktura ispitanika sa utvrđenim meningeomima pokazuje da je najviše ispitanika starosnog doba od 50 do 59 godina (37,2%), to jest ispitanika starijih od 50 godina (81%). Kod ispitanika muškog pola meningeomi su najučestaliji od 60. do 69. godine (39,2%), to jest kod muškaraca starijih od 50 godina (86,3%). Najveći broj ispitanika ženskog pola je starosnog doba od 50 do 59 godina (40,7%), to jest stariji od 50 godina (79,1%). Najstariji ispitanik sa utvrđenim meningeomom imao je 80, a najmlađi 20 godina. Prosečna starost ispitanika obuhvaćenih ovim ispitivanjem bila je 50 godina. Podaci iz literature ukazuju na to da je najveća incidencija meningeoma od 45. do 55. godine, i da ona raste do sedamdesete godine [1, 2, 3, 14].

Rezultati sprovedenog ispitivanja pokazuju da je frontalna regija najučestalija lokalizacija meningeoma (36,5%), (muškarci 25,5%; žene 43%). Dobijeni podaci ukazuju na to da 85,4% ispitanika ima meningeome lokalizovane u prednjoj lobanjskoj jami, dok se kod 14,6% ispitanika meningeom nalazi u zadnjoj lobanjskoj jami. Rezultati sprovedenog ispitivanja u saglasnosti su sa podatkom iz literature da su meningeomi učestaliji u prednjoj nego u zadnjoj lobanjskoj jami [15]. Prema podacima iz literature, većina meningeoma se nalazi na konveksitetu (35%), najčešće parasagitalno, duž gornjeg sagitalnog sinusa (20%) [4, 9].

Dobijeni rezultati pokazuju da se meningeomi frontalne (42%), temporalne (54,5%) i parijetalne lokalizacije (70%) češće nalaze na levoj strani. Podjednaka je učestalost meningeoma na desnoj i levoj strani okcipitalne regije i cerebeluma (50%). Od ukupnog broja ispitanika, 4,38% ima meningeome lokalizovane na tuberkulumu sele. Prema podacima iz literature, 5% do 10% svih intrakranijalnih tumora čine meningeomi lokalizovani na tuberkulumu sele [1, 16].

Na osnovu patohistološke analize posmatranih meningeoma, dobijeni su rezultati koji pokazuju veću učestalost meningeoma nego ostalih histoloških tipova intrakranijalnih tumora kod žena. Prema podacima iz literature, astrocitomi ($M : \bar{Z} = 1,4-1,5 : 1$) i metastatski intrakranijalni tumori ($M : \bar{Z} = 1,8 : 1$) učestaliji su kod muškaraca, dok su meningeomi dvaput učestaliji kod žena [1, 3, 14, 17].

Rezultati ovog ispitivanja pokazuju da je najveći broj ispitanika sa patohistološki utvrđenim tranzicionalnim tipom meningeoma (59,1%). Sledeći po zastupljenosti jesu ispitanici sa patohistološki utvrđenim psamomatoznim (16,1%) i fibroblastičnim (15,3%) histološkim tipom meningeoma. Dobijeni podaci nisu u saglasnosti sa podatkom iz literature koji govori da je najučestaliji tranzicionalni histološki tip meningeoma (37,3%), zatim meningotelijalni (15,3%), fibroblastični (10,2%) i psamomatozni (6,1%) [3].

Analiziranjem histoloških tipova meningeoma kod ispitanika muškog pola dobijaju se rezultati koji pokazuju da je i kod muškaraca i kod žena najzastupljeniji tranzicionalni tip meningeoma (58,8% i 59,3%). Rezultati ovog ispitivanja su u saglasnosti sa podatkom iz literature [3].

Patohistološka analiza ukazuje na najveću zastupljenost benignih histoloških tipova meningeoma (SZO gradus I) (93,4%). Rezultati ovog ispitivanja su saglasni sa podacima iz literature koji govore da je većina meningeoma benigna (oko 90%) [13, 15].

Dobijeni rezultati ukazuju na to da su benigni histološki tipovi meningeoma učestaliji kod žena (64,1%), dok su maligni histološki tipovi meningeoma zastupljeniji kod muškaraca (83,3%). U literaturi se nailazi na podatak da veća prevalencija meningeoma kod žena nego kod muškaraca postoji samo kod benignih meningeoma, dok su agresivniji histološki tipovi meningeoma učestaliji kod muškaraca [1, 8].

Rezultati dobijeni posmatranjem stepena promena na krvnim sudovima, zastupljenosti nekroza i pleomorfizma, broja mitoze, zastupljenosti krvarenja i tromboza pokazuju da kod najvećeg broja meningeoma ne postoje te promene, što je saglasno sa podacima iz literature [8, 18].

Zaključak

Meningeomi su učestaliji kod žena (63%) nego kod muškaraca (37%). Najveća učestalost meningeoma je u starosnom dobu od 50 do 59 godina (37,2%). Frontalna regija je najčešća lokalizacija meningeoma (36,5%). Meningeomi su učestaliji u prednjoj lobanj-

skoj jami (85,4%) nego u zadnjoj lobanjskoj jami (14,6%). Meningeomi su češći na levoj strani mozga (44,5%). U odnosu na ostale intrakranijalne tumore, meningeomi su učestaliji kod žena (36,3%). Tranzicionalni meningeom je najučestaliji histološki tip meningeoma (59,1%). Benigni meningeomi su učestali histološki tipovi meningeoma (93,4%). Maligni histološki tipovi meningeoma zastupljeniji su kod

muškaraca (83,3%), dok su benigni histološki tipovi meningeoma učestaliji kod žena (64,1%). Utvrđeno je da su stepen promene na krvnim sudovima, zastupljenost nekroza i pleomorfizma, broj mitozna, učestalost krvarenja i tromboza u pozitivnoj korelaciji sa biološkim ponašanjem tumora.

Literatura

1. Lantos PL, Louis DN, Rosenblum MK, Kleihus P. Tumours of the nervous system. In: Graham DI, Lantos PL. Greenfield's neuropathology. 7th ed. London: Edward Arnold; 2002;2:767-980.
2. Tufan K, Dogulu F, Kurt G, Emmez H, Ceviker N, Kemal-Baykaner M. Intracranial meningiomas of childhood and adolescence. *Pediatr Neurosurg* 2005;41:1-7.
3. Willis J, Smith C, Ironside WJ, Erridge S, Whittle RI, Everington D. The accuracy of meningioma grading: a 10-year retrospective audit. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2005;31:141-9.
4. Cvetković-Dožić D, Dožić S, Skender-Gazibara M. Centralni nervni sistem. U: Atanacković M, Bačetić D, Basta-Jovanović G, Begić-Janeva A, Boričić I, Brašanac D. *Patologija*. Beograd: Medicinski fakultet; 2003:821-84.
5. Mattei AT, Mattei AJ, Ramina R, Aguiar HP, Plese PJ, Marino R. Edema and malignancy in meningiomas. *Clinics* 2005;60(3):201-6.
6. Buschmann U, Gers B, Hildebrandt G. Uncommon case of a cystic papillary meningioma in an adolescent. *Childs Nerv Syst* 2005;21:322-6.
7. McMullen PK, Stieber WV. Meningioma: current treatment options and future directions. *Curr Treat Options Oncol* 2004;5:499-509.
8. Kleihues P, Cavenee WK, eds. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics: tumours of the nervous system. 2nd ed. Lyon: IARC Press; 2000.
9. Caroli E, Russillo M, Ferrante L. Intracranial meningiomas in children: report of 27 new cases and critical analysis of 440 cases reported in the literature. *J Child Neurol* 2006;21:31-6.
10. Budakov P. *Patologija*. Novi Sad: Medicinski fakultet; 1994:364-7.
11. Morris HJ. Tumori centralnog nervnog sistema. U: Kumar V, Cotran SR, Robbins LS. *Osnove patologije*. 5. izd. Zagreb: Školska knjiga; 1994:720-5.
12. Granger A, Sainabury R, Wilkinson T, MacFarlane M. Multiple meningiomas: case report and review of the literature. *J Clin Neurosci* 2000;7(2):149-52.
13. Chamberlain CM, Glantz JM. Cerebrospinal fluid-disseminated meningioma. *Cancer* 2005;103:1427-30.
14. Kuratsu J, Takeshima H, Ushio Y. Trends in the incidence of primary intracranial tumors in Kumamoto, Japan. *Int J Clin Oncol* 2001;6:183-91.
15. Milenković S, Marinković T, Jovanović MB, Đuričić S, Berisavac II, Berisavac I. Cyclin D1 immunoreactivity in meningiomas. *Cell Mol Neurobiol* 2002;28(6):907-13 Available from: <http://www.ncbi.nih.gov/pubmed>.
16. Bassiouni H, Asgari S, Stolke D. Tuberculum sellae meningiomas: functional outcome in a consecutive series treated microsurgically. *Surg Neurol* 2006;66:37-45.
17. Doolittle DN. State of the science in brain tumor classification. *Semin Oncol Nurs* 2004;20(4):224-30.
18. Grujičić M. Osnovne morfološke karakteristike intrakranijalnih tumora (završni rad). Novi Sad: Medicinski fakultet; 2007.

Summary

Introduction

Meningiomas are common intracranial neoplasms which originate from the soft meninges, precisely from meningeal arachnoidal cells. The aim of this investigation was to establish the age and sex distribution of the examinees, localization, frequency and histological types of meningiomas.

Material and methods

The investigation was carried out in the period from January 2001 to June 2006. It included 490 consecutive patients of both sexes with diagnosed intracranial tumors and undergoing surgical treatment at the Neurosurgery Clinic of the Clinical Center of Vojvodina. The surgery samples were analyzed in the Laboratory of the Institute of Pathology and Histology of the Clinical Center of Vojvodina. Out of 490 patients with diagnosed intracranial tumors, 137 (27.96%) were diagnosed to have meningiomas.

Key words: Meningioma + pathology; Meningeal Neoplasms; Adult; Male; Female; Epidemiology

Rad je primljen 23. IV 2008.

Prihvaćen za štampu 1. VII 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:3-4:237-240.

Results

Meningiomas were more frequent in females (63%) than in males (37%) and they were most common in the 50-59 year age group (37.2%). The most common localization of meningiomas was the frontal region (36.5%). Meningiomas were more common on the left side (44.5%). In regard to other histological types of intracranial tumors, meningiomas were more frequent in females (36.3%). The most common histological type of meningiomas was transitional meningiomas (59.1%). The commonest histological types of meningiomas were benign meningiomas (93.4%). Malignant histological types of meningiomas were more common in males (83.3%), whereas benign histological types were more common in females (64.1%).

Conclusion

A typical patient with meningiomas is a woman 50-59 years old. The tumor is located in the left frontal region. On histology it is benign, transitional type of meningiomas.

STRUČNI ČLANCI

PROFESSIONAL ARTICLES

Klinički centar Niš, Niš
Klinika za očne bolesti

Stručni članak
Professional article
UDK 617.7:616.441-008.61]-073
DOI: 10.2298/MPNS1004241C

PRIMENA ULTRAZVUKA U DIJAGNOSTICI I PRAĆENJU ENDOKRINE ORBITOPATIJE

APPLICATION OF ULTRASOUND IN DIAGNOZING AND FOLLOW-UP OF ENDOCRINE ORBITOPATHY

Sonja CEKIĆ i Gordana STANKOVIĆ-BABIĆ

Sažetak – Endokrina orbitopatija ili oftalmopatija je organospecifično, genetski uslovljeno, autoimuno oboljenje, nastalo kao posledica poremećaja funkcije štitne žlezde. Najčešći je uzrok unilateralne ili bilateralne proptoze odraslih. U najvećem broju slučajeva, javlja se kod žena starosti od 30 do 50 godina. Ultrazvučna dijagnostika je primarna za orbitalnu patologiju zbog neškodljivosti, neinvazivnosti, brzine izvođenja, nepotrebne pripreme bolesnika. Ultrazvučne osobine endokrine orbitopatije u A-slici jesu proširenje ehogram orbite, uvećana debljina ekstraokularnih mišića, zadebljanje vidnog živca i njegovih omotača, a u B-slici proširenje ehograma orbite, razređenje vezivnih septi masnog tkiva orbite, promena reflektivnosti ekstraokularnih mišića, proširenje zone vidnog živca i lože suzne žlezde, dilatacija gornje oftalmičke vene. Tumačenje ehografskih karakteristika endokrine oftalmopatije leži u imunološkim abnormalnostima, kao i u histološkim promenama u masnom tkivu orbite i ekstraokularnim pravim mišićima.

Ključne reči: Endokrina orbitopatija; Dijagnostika; Ultrazvuk orbite

Summary – Endocrine orbitopathy or ophthalmopathy is an organ-specific, genetically conditioned autoimmune disease, resulting from a thyroid disorder. It is the most common cause of unilateral and bilateral proptosis in adults. Endocrine orbitopathy occurs most frequently in women aged 30 to 50 years. Ultrasound diagnostic is of primary importance in orbital pathology because of its safety, non-invasiveness, rapid application, and no need for preparation of the patient. The A scan in endocrine orbitopathy shows the echographical widening of the peripheral orbital space, a widening of the muscle echo, and the B scan shows a high internal echo of the connective tissue septa, increased reflection of the muscle belly, and distension of the retrobulbar optic nerve sheaths, enlargement of lacrimal gland and dilatation of the superior ophthalmic vein. All ultrasound features of the endocrine orbitopathy can be explained by immunological abnormalities and histological changes in orbital adipose tissue and extraocular muscles.

Key words: endocrine orbitopathy, diagnosis, ultrasound of orbit

Uvod

Endokrina orbitopatija je organospecifično, genetski uslovljeno autoimuno oboljenje, koje pretežno pogađa mlade osobe. Godine 1786, engleski lekar *Caleb Hillier Parry* prvi je opisao tegobe bolesnice sa egzoftalmusom, strumom i lupanjem srca [1].

Robert Graves, irski lekar, ostavio je 1835. godine zapis o lečenju triju bolesnica sa srčanim palpitacijama i strumom, a jedna od njih je imala i egzoftalmus. Čeneći ovaj doprinos *Gravesa*, predloženo je da se bolest po njemu i nazove [2]. U članku „O egzoftalmusu” nemački lekar iz Merzerburga *Carl Von Basedow*, 1840. godine, objavljuje medicinski dokumentovan izveštaj o lečenju bolesnika sa egzoftalmusom, strumom i lupanjem srca (Merzerburški trijas – hipertireoza, struma i egzoftalmus kao sinonim za M. Basedow) [3].

Endokrina orbitopatija najčešći je uzrok unilateralne ili bilateralne proptoze odraslih, i to kod 85% pacijenata sa bilateralnom i 10–30% pacijenata sa oftal-

Introduction

Endocrine orbitopathy or ophthalmopathy is an organ-specific, genetically conditioned autoimmune disease, which affects mostly young people.

In 1786, an English doctor, Caleb Hiller Parry, was the first to describe symptoms in female patients with proptosis, goiter and changes in the heart rate [1].

Robert Graves, an Irish doctor, reported three different cases of three female patients with changes in the heart rate, goiter, and one of them had proptosis. The disease got its name in honor to him [2].

In 1840, a German doctor from Merzerburg, Carl Von Basedow reported the treatment of patients with proptosis, thyroid dysfunction and changes in the heart rate, also known as Marzerburg tries in his article "Of expthalmus" [3].

Endocrine orbitopathy is recognized as the most common cause of unilateral or bilateral proptosis in 10-30% and 85% adult patients, respectively [4, 5,

Skraćenice

EO	– endokrina orbitopatija
OD	– desno oko
OS	– levo oko
TOD	– introkularni pritisak u desnom oku
TOS	– introkularni pritisak u levom oku
CT	– kompjuterizovana tomografija
MR	– magnetna rezonanca

mološki utvrđenom unilateralnom proptozom [4, 5, 6]. Uzrok je i stečene diplopije koja nije uzrokovana slabošću ekstraokularnih mišića kod odraslih.

Od 5 do 25% pacijenata javlja se oftalmologu pre postavljene dijagnoze sistemske bolesti [6, 7, 8]. Pacijenti sa Gravesovom bolesti razvijaju očne simptome pre ili istovremeno sa očnim znacima ove bolesti, a kliničke studije pokazuju da kod 10% do 70% obolelih od Gravesove bolesti već postoji nalaz na očima u vreme postavljanja dijagnoze sistemske bolesti [7].

Kao i Gravesova bolest, i endokrina orbitopatija češće se javlja kod žena od 30 do 50 godina starosti i nepoznata je kod dece i adolescenata. Odnos obolelih sa sistemskim hipertiroidizmom je 4 : 1, a u tiroidnoj bolesti 2,5 : 1 u korist žena [6, 9, 10].

Pacijenti sa endokrinom orbitopatijom mogu biti hipotiroidni, eutiroidni ili hipertiroidni. Većina pacijenata koji su hipotiroidni lečeni su zbog hipertiroidizma, dok se kod pacijenata sa eutiroidnom orbitopatijom razvija ili postoji diskretna tiroidna disfunkcija.

Najčešće se endokrina oftalmopatija dijagnostikuje kod T₄ hipertireoze, a ređe kod T₃ hipertireoze.

Znaci na očima karakteristični za hipertireozu su:

- Balletov znak: paraliza jednog ili više ekstraokularnih mišića;
- Bostonov znak: laki trzaji pri spuštanju gornjeg kapka;
- Dalrympleov znak: stalna retrakcija gornjeg kapka;
- Enrothov znak: otok donjeg kapka;
- Jelinekov znak: neobična pigmentacija gornjeg kapka;
- Giffordov znak: otežano ektropioniranje gornjeg kapka;
- Kocherov znak: zastrašen, izbuljen izgled pri fiksaciji;
- Möbiusov znak: deficit konvergencije;
- Payne–Trousseauov znak: manja ili veća dislociranost očne jabučice;
- Pochinov znak: smanjenje broja treptaja;
- Rosenbachov znak: laki tremor pri blagom zatvaranju oka;
- Sukerov znak: nemogućnost fiksacije pri pogledu sa strane;
- Stellwagov znak: nekompletno i retko treptanje;
- Von Graefeov znak: odsustvo spuštanja gornjeg kapka pri pogledu nadole;
- Wilderovov znak: trzaji očnih jabučica pri kretanju iz abdukcije ka adukciji.

Najčešće korišćena klasifikacija tiroidne bolesti oka – NO SPEC Wernerova klasifikacija prihvaćena je

Abbreviations

EO	– endocrine orbitopathy
OD	– right eye
OS	– left eye
TOD	– intraocular pressure in the right eye
TOS	– intraocular pressure in the left eye
CT	– computerised tomography
MR	– magnetic resonance

6]. It is the cause of acquired diplopia, because of restrictive myopathy in adults.

5 to 20% of patients come to an ophthalmologist before being diagnosed to have a systemic disease [6, 7, 8]. Eye symptoms develop in patients with Graves disease before or at the same time of diagnosing the disease. In clinical studies, 10-70% of patients with Graves disease have eye changes at the time of making diagnosis of a systemic disease [7].

Endocrine orbitopathy is more frequent in female patients aged 30 to 50 years and it is unknown in children and adolescents. The male-to-female rate in systemic disease is 1:4, and in endocrine orbitopathy 2.5 : 1 [6, 9, 10].

Patients with endocrine orbitopathy can be hypothyroid, euthyroid, and hyperthyroid. In euthyroid patients, there is always a discrete thyroid dysfunction.

Endocrine orbitopathy is most frequently diagnosed in patients with T₄ and rarely in those with T₃ hyperthyroidism

Signs on eyes characteristic for hyperthyroidism are:

- Ballet's sign: paralysis of one or more extraocular muscles
- Boston's sign: eyelid muscle tremor
- Dalrymple's sign: constant upper eyelid retraction
- Enroth's sign: swollen lower eyelid
- Jelinek's sign: unusual pigmentation of the upper eyelid (Fig. 1.)
- Gifford's sign: difficult everting the upper lids
- Kocher's sign: wide eyed and startled appearance in fixation (Fig. 1.)
- Möbius' sign: deficit of convergence
- Payne-Trousseau's sign: dislocation of the globe
- Pochin's sign: reduced number of blinking
- Rosenbach's sign: tremor of the upper eyelids
- Suker sign: blockade of fixation in side
- Stellwag's sign: incomplete and infrequent blinking
- Von Graefe's sign: immobility or lagging of the upper eyelid
- Wilder's sign: tremor of the globes at movements from abduction to adduction

NO SPECS Wener's classification is the most frequently used classification of endocrine orbitopathy, accepted also by the American Thyroid Association in 1977 (Table 1) (11).

Levels from 0 to 1 represent the disease without infiltration, levels from 2-6 are an infiltrative disease. This classification is appropriate for descriptive and quantitative measurement of extraocular motility and visual function and it should be used to assess the effects of therapy.

od Američke tiroidne asocijacije 1977. godine (Tabela 1) [11].

Stepeni 0 i 1 predstavljaju neinfektivnu bolest, a tipovi 2–6 infiltrativnu bolest. Pogodna je za deskriptivno kvantitativno merenje pokretljivosti kapaka, ekstraokularnog motiliteta i zahvatanja vizuelne funkcije. Treba je koristiti za procenu odgovora na terapiju. Radi objektivnije procene težine egzoftalmusa, uvedena su dva korekciona činioca: kapa vrednost i CAS (*Clinical Activity Score*) [12–14].

Dijagnostička metoda koja omogućava praćenje efekata terapije i progresiju oboljenja jeste ultrazvuk orbite, A i B-scan [15–17].

Materijal i metode

U periodu od 2006. do 2008. godine, na Očnoj klinici u Nišu pregledana su 23 pacijenta, 17 ženskog i 6 muškog pola, sa postavljenom dijagnozom hipertiroidizma. Pacijenti do pregleda nisu lečeni zbog endokrine orbitopatije, a dijagnoza oboljenja štitne žlezde postavljena je do 6 meseci pre oftalmološkog pregleda.

Oftalmološki pregled obuhvatao je subjektivno određivanje vidne ostrine (Snellen tablice), biomikroskopiju, objektivne testove za proveru kvaliteta suznog filma (Schirmer I, BUT, bojenje roze bengalom), aplacionu tonometriju, direktnu i indirektnu oftalmoskopiju, kompjuterizovanu perimetriju, kao i egzoftalmometriju po Hertelu.

Ultrazvučni pregled orbite, A i B-slika (scan), rađeni su na aparatu *Ultrasound A/B Scanner UD-6000, Tomey*.

Fiksacija pogleda bila je identična za oba oka. B-scan izvođen je preko kapka, uz upotrebu gela kao medijuma. Za procenu debljine mišića korišćeni su meridijani 12,00, 3,00, 6,00 i 9,00.

Rezultati

Na Očnoj klinici u Nišu u navedenom periodu, pregledano je 17 pacijenata ženskog i 6 muškog pola ($n=23$) sa dijagnozom hiperfunkcije štitne žlezde. Pregled je izvršen u periodu od 3 nedelje do 6 meseci nakon postavljene dijagnoze endokrinološkog poremećaja (Tabela 2).

Kod dva pacijenta ženskog pola dijagnoza poremećaja funkcije štitne žlezde postavljena je nakon ispitivanja jednostrane protruzije očne jabučice na Klinici za očne bolesti.

Vidna ostrina kod svih ispitivanih pacijenata sa korekcijom ili bez nje bila je na oba oka od 0,5 do 1,0. Pri pregledu prednjeg segmenta biomikroskopom, znaci suvog oka uočeni su kod 15 pacijenata. Povišene vrednosti intraokularnog pritiska, preko 22 mmHg, u više ponovljenih merenja, utvrđene su kod 3 pacijenta, i daljim ispitivanjem postavljena je dijagnoza *Glaucoma simplex*.

Vrednosti egzoftalmometrije po Hertelu kretale su se od 16 do 27 mm.

Prosečna aksijalna dužina bulbusa određena biomezijom pomoću A-sonde bila je 21,43 mm. Pregledom B-sondom, kombinacijom aksijalnih i koronarnih pre-

Tabela 1. NO SPEC klasifikacija tiroidne bolesti oka
Table 1. NO SPEC Classification of endocrine orbitopathy

Stepen Degree	Simptomi i znaci Symptoms and signs
0	Nema znakova ni simptoma za EO, a tiroidna disfunkcija može da bude ispoljena ili ne; <i>Without symptoms and signs</i>
1	Osim objektivnih znakova EO (Graefe poz., M□bius poz.) nema subjektivnih smetnji <i>With signs without symptoms</i>
2	Sočno mekotkivne promene; postoje i simptomi i znaci <i>Soft tissue changes; with symptoms and signs</i>
3	Proptoza veća od 3 mm <i>Proptosis more than 3 mm</i>
4	Ekstraokularni mišići, tj. pokretači očne jabučice su promenjeni <i>Changes of extraocular muscles</i>
5	Keratitis (fenomen „suve” rožnjače) <i>Dry eye</i>
6	<i>Neuropathia n. optici.</i>

Tabela 2. Distribucija pacijenata po polu i uzrastu
Table 2. Distribution of patients according to age

Pol/Sex	Uzrast (godine)/Age				
	21–30	31–40	41–50	51–60	61–70
Ženski Female	6	10	2	0	1
Muški Male	0	3	1	0	0
Ukupno Total	6	13	3	0	1

The two correction factors kappa and CAS (*Clinical Activity Score*) are used to follow up proptosis [12–14].

The orbital ultrasound, A and B scan, is a diagnostic procedure which enables the follow up of disease progression and effects of therapeutic procedures [15–17].

Material and methods

In the period from 2006 to 2008, 23 patients were examined at Eye Clinic in Niš, 17 female and 6 male, with diagnosis of thyroid dysfunction. The examined patients had not been treated for endocrine orbitopathy, and thyroid dysfunction was diagnosed 6 months before the examination.

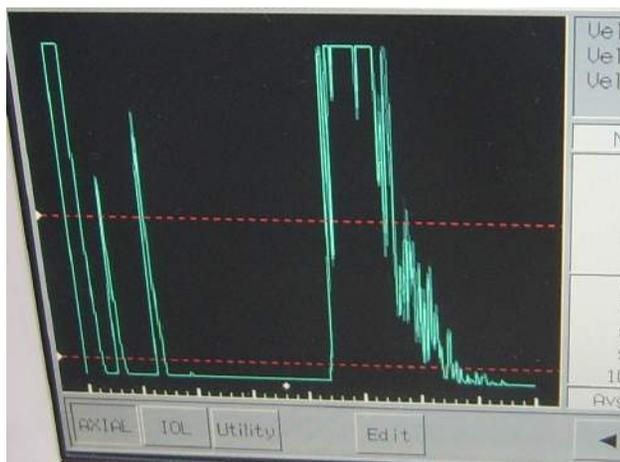
The ophthalmologic examination included the best corrected visual acuity (Snellen eye chart), biomicroscopy, dry eye syndrome tests (Schirmer I, BUT, rose Bengal staining), applanation tonometry, direct and indirect ophthalmoscopy, computerized perimetry and measurement of proptosis by Hertel exophthalmometer.

The ultrasound of orbit, A and B scan, was done by Ultrasound A/B Scanner UD-6000, Tomey (Fig 2). Table 2 gives the features of A and B scan probes.

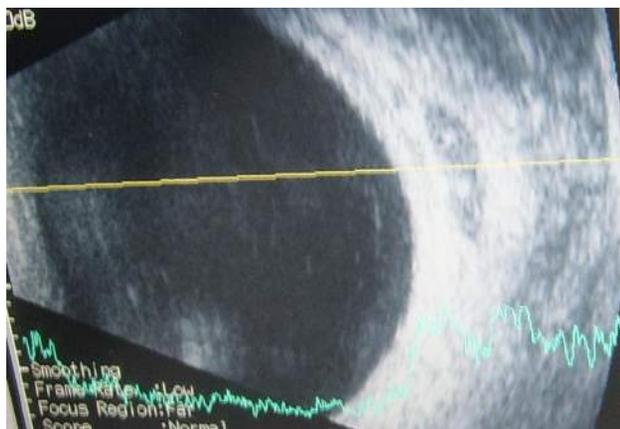
The view fixation was identical for both eyes. The B scan was performed over the eyelid with the gel as a medium. Meridians 12.00, 3.00, 6.00, 9.00 were used to measure muscles thickness.

seka uočen je proširen ehogram orbite kod 20 pacijenata (86,95%) (Slika 2). Dimenzije pravih mišića određivane su na B-scanu ili slici, a prikazane u Tabeli 3. Uočeno je zadebljanje mišićnih tela unutrašnjeg pravog mišića i gornjeg pravog mišića kod 16 pacijenata (69,56%) (Slika 3). Reflektivnost uvećanih mišića nije znatno odstupala od reflektivnosti ostalih pravih mišića očne jabučice.

Izuzetak je pacijentkinja sa izraženom protruzijom oba bulbosa, više desno (Hertel basis 99 mm; OD 22 mm; OS 24 mm), znacima suvog oka, povišenim vrednostima intraokularnog pritiska (TOD=24 mmHg TOS=26 mmHg). Ultrazvučni nalaz obolele obostrano bio je: proširen ehogram orbite (Slika 3), povećana reflektivnost pravih mišića na levom oku i dilatirana gornja oftalmička vena. MR orbite kod ovog pacijenta potvrdila je povećanje intenziteta sadržaja obe orbite, zadebljanje svih ekstraokularnih mišića na desnom oku, fibrozno izmenjenu strukturu mišića na levom oku sa povećanjem dijametra gornje oftalmičke vene.



a)



b)

Slika 2. Proširen ehogram orbite

Fig. 2. Widening of peripheral orbital space

a. A-scan ili slika / a. A Scan

b. B-scan ili slika / b. B Scan

Tabela 3. Prosečne dimenzije pravih mišića očne jabučice kod ispitivanih pacijenata

Table 3. Average dimensions of extraocular muscles in examined patients

Mišić Muscle	Vrednost u milimetrima Dimension mm	SD
<i>M. rectus superior</i>	7,8	0,8
<i>M. rectus lateralis</i>	4,2	0,5
<i>M. rectus inferior</i>	3,2	0,4
<i>M. rectus medialis</i>	4,8	0,4

Results

In the period from 2006 to 2008, 21 patients were examined at Eye Clinic in Niš, 17 female and 4 male (n=21), with diagnosis of thyroid dysfunction. The examination was performed in the period from 3 weeks to 6 months after diagnosing thyroid dysfunction.

In two female patients thyroid dysfunction was diagnosed after the examination of unilateral proptosis on Eye Clinic.

The visual acuity in all observed patients on both eyes was 0.5 to 1.0 (by Snellen chart). Dry eye symptoms were present in 15 patients. In 3 patients intraocular pressure was higher than 22mmHg. These patients were diagnosed to have Glaucoma simplex.

The values for proptosis according to Hertel exophthalmometer were from 16 to 27mm.

The average axial length measured by A scan biometry was 21.43 mm. A widening of orbital space was detected in 20(86.95%) patients by the combination of axial and coronary section B scans (Fig 3). Dimensions of rectal muscles in B scan are shown in Table 4. A widening of m.rectus superior and m. rectus medialis was present in 16(69.56%) patients. The reflectivity of enlarged muscles was not higher than others (Table 5).

An exception was a female patient with bilateral proptosis, Hertel basis 90mm OD 22mm., OS 24mm., with dry eye symptoms and signs, elevated intraocular pressure (TOD =24mmHg TOS =26mmHg). The ultrasound of orbit showed the bilateral widening of orbital space (Fig.3), higher reflectivity of the rectal muscles on the left eye and dilatation of the superior ophthalmic vein. MRI of orbit in the same patient confirmed a higher intensity of orbital tissue, increased T2 signal in extraocular muscle on the right eye and the fibrotic structure of muscles of the left eye with an increased volume of the superior ophthalmic vein.

Magnetic resonance imaging (MRI) of the orbit, optic nerve and brain was done in 5 patients by the standard procedure as suggested by a neurologist, neurosurgeon and endocrinologist. MRI showed a higher intensity of the orbital tissue with an increased T2 signal in the extraocular muscle in 4 patients.

Na predlog neurologa, neurohirurga i endokrinologa urađen je MR orbite, optičkog nerva i endokranijuma standardnom procedurom, a radi diferencijalne dijagnoze pet ispitivanih pacijenata.

Načinjeni MR orbite kod četiri pacijenta pokazao je povećanje intenziteta sadržaja orbite sa zadebljanjem svih pravih mišića.

Diskusija

Orbita se može prikazivati A i B-metodom ultrazvuka, a bitna karakteristika obeju slika (scan) jeste visoka reflektivnost njenog sadržaja. Poseban entitet ehometrije predstavlja merenje dimenzije ekstraokularnih mišića. Metod je inicirao Ossoing (1974), koristeći A-scan, a potom su McNutt, Kaefring i Ossoing (1977) određivali dimenzije ekstraokularnih mišića zdrave populacije i utvrdili njihove normalne i granične vrednosti [18, 19].

Ehobiometrija je metod kojim se *in vivo* mogu izmeriti dimenzije ekstraokularnih mišića [19, 20]. Mišić se prezentira kao akustični defekt u orbitalnom tkivu, ovičen sa dva visoka zupca (A-scan) ili kao tamna pruga u svetlom orbitalnom tkivu (B-scan).

Po navodu Mornexa (1987), orbitalni znaci mogu postojati i više godina pre ispoljavanja endokrinološkog poremećaja [21]. Od ukupnog broja ispitivanih pacijenata, kod 17 njih su postojali ehografski i klinički znaci endokrine orbitopatije. Kod dve pacijentkinje je prvo postavljena dijagnoza očnog poremećaja, a potom endokrinološkog poremećaja.

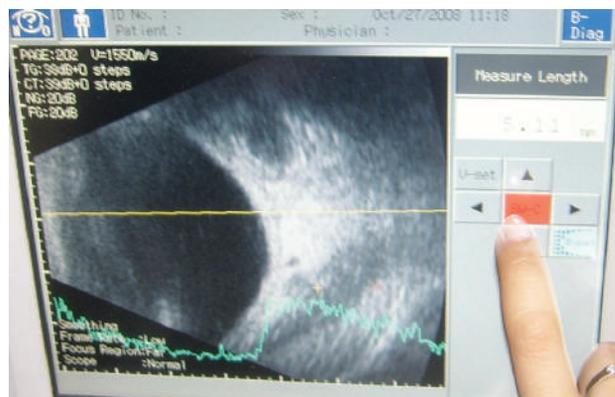
U početnim stadijumima oboljenja zahvaćeno je masno tkivo orbite, što se ehografski manifestuje kao proširen ehogram orbite. Proširen ehogram orbite bio je nalaz kod 39 očiju ili 84,78% ehografskih slika dobijenih pregledom ispitivane grupe pacijenata (Tabela 5).

Ossoing (1982) u svojoj studiji navodi da je ehografski prisutno zadebljanje pre svega gornjeg i unutrašnjeg pravog očnog mišića [19]. Povećana reflektivnost i heterogenost ehostrukture pravih mišića, prema Ossoingu (1982), nastaje u kasnim fazama endokrine orbitopatije [19].

Međutim, CT i MR nalaz ukazuju na to da je skoro u svim slučajevima endokrine orbitopatije prvi zahvaćeni mišić donji pravi mišić, koji je zbog svog anatomskog položaja, teže dostupan ultrazvučnom pregledu [22–24]. Opisane ehografske karakteristike endokrine orbitopatije mogu se objasniti imunološkim abnormalnostima, kao i histološkim promenama u masnom tkivu orbite i ekstraokularnim prvim mišićima.

CT predstavlja odličnu imidžing metodu za dijagnostiku endokrine orbitopatije. Uz dobru vizuelizaciju svih ekstraokularnih mišića, CT pruža hirurgu uvid u anatomske odnose u slučaju neophodne dekompresije orbite [25, 26]. MR takođe predstavlja metodu izbora u dijagnostici orbitalnog poremećaja, bez efekta radijacije kao kod CT. U odnosu na spomenute imidžing metode, ehografija orbite manje je invazivna, bez efekta radijacije, kao i upotrebe kontrasta [27, 28].

U literaturi postoje brojni podaci o povezanosti psihosomatskih poremećaja (anksioznost, depresije)



a)



b)

Slika 3. Zadebljali ekstraokularni mišići

Fig. 3. Widening of extraocular muscles

XA-scan spoljašnji pravi mišić (*m. rectus bulbi lateralis*) i prošireni ehogram orbite

XB-scan of *m. rectus bulbi lateralis* and widening of orbit

b-scan gornji pravi mišić (*m. rectus bulbi superior*)

b-scan of *m. rectus bulbi superior*

Discussion

A and B scan ultrasonography is used for imaging the orbit, and the most important characteristic of orbital ultrasonography is a high reflectivity of the orbital tissue. Echobiometry is used to measure dimensions of the extraocular muscles. The method was introduced by Ossoing (1974), who used A scan. Mc Nutt, Kaefring and Ossoing (1977) were the first to measure extraocular muscles in healthy population (Table 6) [18, 19].

Echobiometry is a method by which dimensions of extraocular muscles can be measured *in vivo* [19, 20]. The muscle presents as an acoustic shadow in the orbital tissue, bordered with two spikes (A scan) or as a dark stripe in the light orbital tissue (B scan).

According to Mornix (1987) the orbital signs may be present a few years before diagnosing thyroid dysfunction [21]. In 17 patients all echosonographi-

Tabela 5. Ultrazvučni nalaz dobijen pregledom 46 očiju (Ultrasound A/B Scanner UD-6000, Tomey)

Table 5. Ultrasound features of 46 examined eyes (Ultrasound A/B Scanner UD-6000, Tomey)

Ultrazvučni nalaz orbite <i>Ultrasound of orbit</i>	Broj očiju <i>Number of eyes</i>	Procenat <i>Percentage</i>
Uredan <i>Without changes</i>	8	17,39 %
Proširen ehogram orbite <i>Widening of orbital space</i>	39	84,78 %
Zadebljanje gornjeg pravog mišića <i>Widening of m.rectus superior</i>	32	69,56 %
Zadebljanje unutrašnjeg pravog mišića <i>Widening of m.rectus medialis</i>	32	69,56 %
Zadebljanje svih mišića <i>Widening of all extraocular muscles</i>	8	17,39 %
Dilatirana gornja oftalmička vena <i>Dilatation of superior ophthalmic vein</i>	1	2,17 %
Promene reflektivnosti mišića <i>Changes of reflaction of muscles</i>	1	2,17 %

sa endokrinom orbitopatijom [29]. Potrebno je imati i ovaj podatak na umu pri izboru metode dijagnostike.

Različite imunološke abnormalnosti uočene su kod pacijenata sa endokrinom orbitopatijom. Prisustvo limfocitne infiltracije orbitalnog tkiva objašnjava široko prihvaćeno shvatanje da je endokrina orbitopatija autoimuna bolest. Međutim, priroda patogenetskog antigena, relativni značaj celularnog protivhumoralnog imuniteta i primarna orbitalna ćelija odgovorna za pokretanje lokalnog oftalmičnog autoimunog procesa ostali su nepoznati [6, 30, 31].

Najverovatnije TSH nema ulogu u razvoju bolesti oka zato što većina pacijenata sa tiroidnom oftalmopatijom ima niske ili u tragovima prisutne vrednosti TSH [31, 32]. Zbog nepostojanja korelacije između povećanih nivoa tiroidnih hormona i oftalmopatije, direktna uloga tiroidnih hormona nije verovatna.

Očna bolest može progredirati uprkos hirurškoj ili medikamentoznoj kontroli hipertiroidizma. Iako su TSH receptori uočeni na površini masnih ćelija orbite i ekstraokularnih mišića, mnogobrojne studije nisu ukazale na korelaciju između oftalmopatije i TSH receptorske aktivnosti [32]. Ne postoji ni korelacija između težine oftalmopatije i nivoa cirkulišućeg tireoglobulina, antitireoglobulina ili imunih kompleksa. Antitelo zavisna ćelijsko-medijatorska citotoksičnost dokazana je korišćenjem kulture ćelija ekstraokularnih mišića i seruma pacijenata sa endokrinom orbitopatijom.

Proučavanja seruma pacijenata sa endokrinom orbitopatijom pokazala su prisustvo specifičnih antitela protiv antigena mišića oka i pozitivnu korelaciju između titra antitela i težine oftalmopatije. Nije jasno da li antitela uzrokuju oštećenja autoimunim mehanizmom ili direktnim efektom na metabolizam orbitalnih ćelija. U novijoj literaturi razmatra se uloga apoptoze u patogenezi Gravesove bolesti [31].

Ćelijsko-medijatorski imunitet takođe ima ulogu u endokrinom orbitopatiji; na primer, pacijent sa endokrinom oftalmopatijom pokazuje sintezu makrofagnog faktora inhibicije migracije (MIF) od senzibilisanih

cal and clinical signs of endocrine orbitopathy were present. In 2 patients proptosis was the first manifestation and then thyroid dysfunction was diagnosed.

In initial stages of disease only the orbital adipose tissue is affected and echosonographically manifested as a widening of the orbital space. We found the widening of the orbital space in 39 examined eyes (84.78%) (Table 5).

In his study Ossoing (1982) showed the enlargement of all extraocular muscles, especially m.rectus superior and m.rectus medialis (19). During the further course of the disease, the connective tissue septa develop and some muscle fibres are replaced by the fat tissue. This metaplastic change results in the increased reflectivity according to Ossoing (1982) [19].

Computed tomography (CT) scanning and MRI finding showed first an enlargement of the m. rectus inferior that is usually hardly visualized by ultrasonography [22–24].

CT is an excellent imaging modality for the diagnosis of endocrine orbitopathy. In addition to allowing visualization of the enlarged extraocular muscles, CT scans provide the surgeon with depictions of the bony anatomy of the orbit when an orbital decompression is required [25, 26]. MRI also provides excellent imaging of orbital contents, without radiation exposure associated with CT scan studies. MRI provides better imaging of the optic nerve, orbital adipose tissue [27, 28]. We should also have in mind that CT means the radiation exposure of patients, MRI the use of contrast agents. This puts them behind ultrasonography.

There are also some literature data suggesting that thyroid dysfunction is associated with different psychosomatic changes and diseases (anxiety, depression) [29]. It is important to have in mind that these diagnostic procedures may be inadequate in some situations.

All echosonographic features of endocrine orbitopathy can be explained by immunological abnormality as well as histological changes in the adipose orbital tissue and extraocular muscles.

Different immunological abnormalities are present in patients suffering from endocrine orbitopathy. Lymphocyte infiltration explains that endocrine orbitopathy is autoimmune mediated disease. However, the real nature of pathogenic antigens, the importance of cellular against humoral immunity as well as a primary orbital cell that mediates autoimmunity are still unknown [6, 30, 31].

TSH does not play any important role in development of eye disease. Most of the patients suffering from endocrine orbitopathy have low levels or in trace levels of TSH [30, 31]. There is no proof of a direct connection between levels of thyroid hormones and orbitopathy.

Eye disease may progress in spite of surgical or medication treatment of thyroid endocrine orbitopathy. Although TSH receptors are detected on the surface of adipose cells of orbit and extraocular muscles, a connection between TSH receptors and

T-limfocita u prisustvu orbitalnih mišića i antigena masti. Koristeći *in vitro* tehniku, Blou i saradnici dokazali su da limfociti pacijenata sa endokrinom orbitopatijom indukuju lizu mišićnih ćelija oka [32]. Veruje se da endokrina orbitopatija rezultira iz autoimunog ćelijskog oštećenja i/ili imunih mehanizama koji direktno stimulišu takve orbitalne metaboličke aktivnosti kao što su produkcija kolagena i glikozaminoglikana [33, 34].

Histološki nalaz karakteriše se upalom i uvećanjem ekstraokularnih mišića, sa relativnom poštedom tetiva. Mišićna vlakna su razdvojena intersticijalnim edemom sa polimorfonuklearnim infiltratom sastavljenim od zrelih limfocita, plazma ćelija i rede polimorfonuklearnih leukocita [32]. U kasnijim fazama bolesti, prisutna je blaga fibroza i masna infiltracija mišića.

Nastala fibroza ekstraokularnih mišića ehografski se manifestuje povećanom refleksivnošću pravih mišića uz smanjenje debljine njihovih tela i ukazuje na to da primena konzervativne terapije, kortikosteroidne ili radioterapije neće dati željene rezultate. U uznapredovalim slučajevima ehografski se može uočiti dilatirana gornja oftalmička vena. Trokel (1979, 1981), Unsöld (1980) i Byrne (1992) opisuju i uvećanje suzne žlezde, koje mi nismo uočili kod naših pacijenata [36–38]. Uvećanje suzne žlezde nastaje kao posledica razvoja inflamatornog procesa u samoj suznoj žlezdi i oštećenjem suzne žlezde istim autoimunim mehanizmom [6, 31, 39]. Promene u suznoj žlezdi rezultiraju nastankom suvog oka.

Zaključak

Endokrina orbitopatija često je prvi znak oboljenja štitne žlezde.

Ehografski nalaz je tipičan i karakteriše se proširenim ehogramom orbite i zadebljanjem ekstraokularnih mišića, pre svega gornjeg pravog i unutrašnjeg pravog mišića.

U uznapredovalim oblicima endokrine orbitopatije povećana je reflektivnost mišića, a može biti i dilatirana gornja oftalmička vena.

Kompjuterizovana tomografija i magnetna rezonanca registruju zadebljanje donjeg pravog mišića, kao najčešće zahvaćenog mišića u endokrinom orbitopatiji.

Zbog anatomske lokalizacije, donji pravi mišić je teže vidljiv pri ehografiji orbite, te se tada koristi A-slika.

Prednosti ultrazvučnog pregleda orbite jesu da se pregled može brzo i lako izvesti, da je komforan za pacijenta i bezopasan i može se više puta ponoviti.

Promene u smislu fibroze koja se manifestuje ultrazvučnim pregledom u vidu promena reflektivnosti ekstraokularnih mišića ukazuju na to da bi primena konzervativnog lečenja bila bez željenih rezultata.

orbitopathy has not been proved [30]. There is no correlation between the severity of orbitopathy and the levels of circulating thyroglobuline, antitireoglobulin, and immune complexes.

Antibodies against extraocular muscles as well as the correlation of their levels with severity of orbitopathy have been proved [30]. It is still not clear if the antibodies damage the cell by autoimmune mediated mechanism or by the influence on its metabolism. There are some speculations about the role of apoptosis in pathogenesis of thyroiditis [31].

Cell-mediated immunity also plays an important role in endocrine orbitopathy. Blau et al., proved that lymphocytes from patients with endocrine orbitopathy induce cytolysis of the eye muscle cells [32]. It is also believed that endocrine orbitopathy is the result of autoimmunity damage of the cells or/and immunity mechanisms which directly stimulate the production of collagen and glycosaminoglycans [33, 34].

Histological features are the inflammation and enlargement of extraocular muscles. Muscle layers are separated by interstitial edema with polymorphonuclear infiltrates consisting of mature lymphocytes, plasma cells and rarely polymorphonuclear leukocytes [32]. During the further course of the disease, connective tissue septa develop and some muscle fibres are replaced by the fat tissue.

Such patients will respond poorly to conservative treatment, systemic steroid or radiation. In the further course of disease orbital edema will develop due to the impedance of the venous outflow. At the same time the superior ophthalmic vein may be dilated so that it can be demonstrated echosonographically. Trokel (1979, 1981), Unsöld (1980) and Byrne (1992) described an enlargement of the lacrimal gland, which was not observed in our patients [36–38]. An enlargement of the lacrimal gland is caused by autoimmune mediated inflammation [6, 31, 39] resulting in the dry eye.

Conclusion

Endocrine orbitopathy is often the first sign of thyroid dysfunction.

Echographically it is typical with widening of the orbital space, enlargement of extraocular muscles, at first m.rectus superior m.rectus medialis.

During the further course of the disease, the reflectivity of the muscles increases and the superior ophthalmic vein may be dilated.

CT and MRI finding showed an enlargement at first m. rectus inferior.

M.rectus inferior is usually hardly visualized by ultrasonography because of its anatomical localization. Than we use A scan.

The advantages of orbital ultrasonography are that it is harmless, it can be preformed quickly with a high degree of confidence.

Patients with fibrotic changes in muscular fibres, which develop during the course of disease, respond poorly to treatment. The changes in muscular fibres present ultrasonographically as the increased reflectivity of muscles belly.

Literatura

1. Scott UI, Siatkowski MR. Thyroid eye disease. *Semin ophthalmol* 1999;14(2):52-61.
2. Graves RJ. Newly observed affection of the thyroid gland in females. *Lond Med Surg J*. 1985;7:516.
3. Von Basedow CA. Exophthalmos durch hypertrophie des cellgewebes in der augenhoele. *Wochenschr Gesamte Heilkd*. 1840; 6:197-220.
4. Đurica S. Endokrina orbitopatija. Beograd: Nauka; 1994
5. Jovanović M. Grejvsova oftalmopatija: dijagnostika i lečenje. Beograd: Polityp; 1997.
6. Weetman AP. Graves disease. *N Eng J Med* 2000;343(17): 1236-48.
7. Char DH. Thyroid eye disease 3rd ed. Boston, MA: Butterworth-Heinemann; 1997:63-111.
8. Estcourt S, Vaidya B, Quinn A, Shepherd M. The impact of thyroid eye disease upon patients wellbeing. *Clin Endocrinol* 2008;68(4):635-9.
9. Bartalena L, Puchera A, Marcocci C. Management of Graves ophthalmopathy: reality and perspective. *Endocr Rev* 2000;21(2):168-99.
10. Cawood T, Moriarty P, O Shea D. Recent developments in eye disease. *BMJ* 2004;329:385-90.
11. Werner SC. Classification of eye changes of Graves disease. *J Clin Endocrinol*. 1969;29:982-4.
12. Werner SC. Modification of classification of the eye changes of Graves disease: recommendations of the Ad Hoc Committee of the American Thyroid Association. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977;44:203-4.
13. Van Dyk HJL. Orbital Graves disease: a modification of the „no spec” classification. *Ophthalmology* 1981;88:479-83.
14. Bartley GB. Evolution of classification system for Graves ophthalmopathy. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg* 1995;11:229-37.
15. Hughes J. R. Diagnostic ultrasound in Graves orbital disease. In: Dutton JJ, Barrete GH, eds. *Thyroid eye disease: diagnosis and treatment*. New York: Taylor and Francis; 2002.
16. Đuran S, Oros A. Ultrazvučne osobine intraokularnih orbitalnih tumora. U: Litričin O, i sar. *Tumori oka*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1998. str. 421-53.
17. Yamamoto K, Saito K, Takai T, et al. Diagnosis of exophthalmus using orbital ultrasonography and treatment of malignant exophthalmus with steroid therapy, orbital radiation therapy, and plasmapheresis. *Prog Clin Biol Res*. 1983;116:189-205.
18. Ossoinig KC. The technique of measuring extraocular muscles. In: Gernet H, ed. *Diagnostica ultrasonica in ophthalmologia*. Muenster: Remy; 1979.
19. Ossoinig KC. A new echosonographic sign for the reliable differential diagnosis of endocrine exophthalmus. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1982;180:198.
20. Kahaly GJ. Imaging in thyroid-associated orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. (Aug) 2001;145(2):107-18.
21. Guthoff R. *Ultrasound in ophthalmologic diagnosis*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1991.
22. Volpe NJ, Sbarbaro JA, Gendron Livingston K, et al. Occult thyroid eye disease in patients with unexplained ocular misalignment identified by standardized orbital echography. *Am J Ophthalmol* 2006;142(1):75-81.
23. Mornex R, Fournier G, Berthezene F. Ophthalmic Graves disease. *Mod Probl Ophthalmol* 1987;14:426.
24. Dutton JJ. Orbital imaging techniques. In: Yanoff M, Duken JS. *Ophthalmology*. 2nd ed. Edinburgh: Mosby Elsevier; 2009. p. 649-54.
25. Kuo PH, Monchamp T, Deol P. Imaging of inflammation in Graves ophthalmopathy by positron emission tomography/computed tomography. *Thyroid*. Apr 2006;16(4):419-20.
26. Dodds NI, Atcha AW, Birchall D, Jackson A. Use of High-resolution MRI of the optic nerve in Graves ophthalmopathy. *Br J Radiol* 2009.
27. Taoka T, Sakamoto M, Nakagawa H, et al. Evolution of extraocular muscles using dynamic contrast enhanced MRI in patients with chronic thyroid orbitopathy. *J Comput Assist Tomogr* 2005;29(1):115-20.
28. Mayer EJ, Fox DL, Herdman G, et al. Signal intensity, clinical activity and cross-sectional areas on MRI in thyroid eye disease. *Eur J Radiol*. 2005;56(1):20-4.
29. Draganić-Gajić S, Lečić Toševski D, Švrakić D, Paunović V, Cvejić V, Cloninger R. Psihosomatski koncept Gravesove bolesti—bihevioralne i biohemijske karakteristike *Med Pregl* 2008;61 (7-8):383-8.
30. Dutton JJ. Orbital diseases. In: Yanoff M, Duken JS. *Ophthalmology*. 2nd ed. Edinburgh: Mosby Elsevier; 2009. p. 729-43.
31. Stojanović J, Srefanović D, Vulović D, Puškap L, Marković Lj. Uloga apoptoze u patogenezi tiroiditisa *Med Pregl* 2009; 62(1-2):49-52.
32. Blau HM, Kaplan I, Tao TW, et al. Thyroglobulin independent, cell-mediated cytotoxicity of human eye muscle cells in tissue culture by lymphocytes of a patients with Graves ophthalmopathy. *Life Sci*. 1983;32:45-53.
33. Atta HR, McCreath G, McKillop JH, et al. Ophthalmopathy in early thyrotoxicosis: relationship to thyroid receptor antibodies and effects of treatment. *Scott Med J* 1990;35:41-4.
34. Bahn RS., Heufelder AE. Pathogenesis of Graves ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1993;329(20):1468-75.
35. Trokel SL, Jakobec FA. Corelation of CT scanning and pathologic features of ophthalmic Graves disease *Ophthalmology* 1981;88:553.
36. Trokel SL, Hilal SK. Recognition and differential diagnosis of enlarged extraocular muscles in computed tomography. *Am J Ophthalmol*. 1979;87:503-12.
37. Unsöld R, Ostertag CH, Newton TH. Zur differential diagnose der endokrinen Orbitopathie und entzündlicher pseudotumoren der orbita. *computertomographie-berunde. Klin Monatsbl Augenheilkd* 1980;177:31.
38. Byrne SF, Green RL. *Ultrasound of the eye and orbit*. St Louis: Mosby; 1992:353-92.
39. Stanković Babić G, Zlatanović G, Đorđević Jocić J, Cekić S, Vujanović M. *Terapeutski vodič za disfunkcionalni sindrom suza*. *Med Pregl* in press.

Rad je primljen 3. XI 2008.

Prihvaćen za štampu 10. I 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:3-4:241-248.

Medicinski fakultet, Novi Sad
Katedra za specijalnu rehabilitaciju i edukaciju¹
Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja, Novi Sad²

Stručni članak
Professional article
UDK 616.89-008.43-053.2
DOI: 10.2298/MPNS1004249G

SAGLASNOST U PROCENJIVANJU HIPERAKTIVNOSTI KOD DECE

AGREEING IN ASSESSMENT OF HYPERACTIVITY IN CHILDREN

Špela GOLUBOVIĆ¹ i Tatjana TUBIĆ²

Sažetak – U radu se bavimo problemima sa tačnošću i saglasnošću u procenjivanju hiperaktivnosti kod dece. Na uzorku od 139 dece predškolskog uzrasta (Aritmetička sredina=6,38; SD=1,00 decimalnih godina) koja su uključena u organizovano bavljenje fizičkom aktivnošću, primenjena je Konersova skala za procenu hiperaktivnosti, kao i testovi za procenu pažnje. Upitnik su popunila četiri nezavisna procenjivača za svako dete. Na osnovu analize upitnika, izdvojeno je 18 dece (13,5%) kao hiperaktivno koja su i na testovima pažnje pokazala teškoće u vezi sa održavanjem pažnje. Rezultati pokazuju da su korelacije među procenjivačima prilično visoke ako se ima u vidu da je u pitanju povezanost rezultata procene nezavisnih procenjivača. Možemo reći da postoji srednja do visoka povezanost između procena pojedinih trenera, ali čak i kad postoji jasno uobličeni stav o kategorisanju određenog ponašanja kao problematičnog, kategorije se i dalje razlikuju od procenjivača do procenjivača.

Ključne reči: Hiperaktivnost; Upitnici; Procenjivanje; Istražitelji; Percepcija; Predškolsko dete

Uvod

Jedan od najčešće navođenih razloga zbog kojeg se roditelji obraćaju za pomoć stručnjacima jeste ispoljavanje problema, u ponašanju njihove dece. Uz ove probleme, roditelji se žale i na probleme sa održavanjem pažnje i koncentracije, koji mogu da imaju posledice na dalje funkcionisanje deteta i uklapanje u zahteve koje nameće šira društvena sredina. Iako roditelji i vaspitači velik broj dece predškolskog uzrasta smatraju preterano živahnim i nepažljivim, kod velike većine dece to ponašanje predstavlja razvojnu fazu i neće se pretvoriti u trajni obrazac ponašanja [1]. S druge strane, rano ispoljavanje problema u ponašanju može imati za posledicu neadekvatnu regulaciju pažnje i impulsivnosti, te upućivati na hiperaktivni poremećaj.

Novija istraživanja pokazuju da početke ispoljavanja ovakvog ponašanja možemo uočiti još kod deteta koje tek prohodava, na uzrastu od godinu dana, zatim kod dece predškolskog uzrasta, a ti oblici ponašanja perzistiraju i tokom odrastanja [2–4] i protežu se i kroz školski period [5, 6].

Poremećaji pažnje mogu se javiti kao pratioci diskognitivnih sindroma, ali jedan od najčešćih poremećaja pažnje u vezi je sa razvojnim hiperkinetskim sindromom. Hiperaktivnost se obično koristi pri opisivanju specifičnog razvojnog poremećaja koji sadrži slabosti u sposobnostima održavanja i usmeravanja pažnje i koncentracije na neki zadatak, uz prisustvo i pridruživane drugih simptoma, poput impulsivnosti, motornog nemira, nemogućnosti odgađanja gratifikacije i poremećaja ponašanja [7–9]. Javlja se češće kod dečaka nego kod devojčica i dijagnostikuje se najčešće posle pete godine. Zbog problema sa organizacijom ili problema sa nepažnjom, kao i preterane motorne aktivnosti, ova deca mogu imati problema u

socijalizaciji i uklapanju u vršnjačku grupu. Navedeni oblici ponašanja imaju tendenciju da budu prisutni i tokom daljeg života i da se dete nađe u situaciji da bude neprihvaćeno, neprilagođeno, sa mogućim problemima u ispunjavanju školskih zahteva, odbacivanjem iz vršnjačke grupe ili konfliktima sa roditeljima, pa sve do delinkventnog ponašanja.

Podaci o učestalosti problema sa hiperaktivnošću su različiti, i u zavisnosti od autora, u literaturi se navodi da dece sa ovim problemima ima 1–6% [10, 11], pa čak 22–40% u populaciji [8].

Pokušaji merenja i ocenjivanja hiperaktivnog ponašanja na osnovu primene raznih skala i upitnika deo su standardnog načina procenjivanja ponašanja deteta. Međutim, slaba povezanost faktora koji utiču na procenjivanje ponašanja dovodi u sumnju i rezultate koji se dobijaju. Pod time se pre svega misli na razlike među onima koji daju podatke (roditelji, vaspitači ili učitelji), vremenu u kome se procenjuje, okruženju u kome se dete posmatra, razlikama u odnosu na pol deteta i slično.

Rezultati koji su dobijeni u nekim istraživanjima upućuju na to da je slaba korelacija između procene roditelja i učitelja pre rezultat razlika u specifičnosti situacija u kojima se ponašanje procenjuje, nego u načinu na koji je procenjivano [12, 13]. Gaddes [14] navodi brojne studije koje ukazuju upravo na ove razlike u procenama u zavisnosti od procenjivača. Tako studija rađena na 2.000 dece uzrasta 10–11 godina u Velikoj Britaniji, bazirana na podacima dobijenim od psihijataru, pokazuje da je hiperaktivnost nađena kod samo dvoje dece, dok se u istom istraživanju, prema podacima dobijenim od učitelja, govori o učestalosti hiperaktivnosti kod 8% dece. Studija rađena sedamdesetih godina [15] na uzorku dece ispod 11 godina pokazuju učestalost od 1,2% dece sa medicinski dijagnostikovanom hiperaktivnošću, za razliku od pod-

taka koje za istu decu daju učitelji, kada se hiperaktivnost, po njima, ispoljava u 12,7%.

Istraživanja u ovoj oblasti su u prethodnom periodu, u cilju utvrđivanja tačnosti procenivanja, najčešće bila usmerena ka empirijskoj verifikaciji sledećih kriterijuma te tačnosti [19]: stepen podudarnosti između procena procenjivača i rezultata izraženosti istog svojstva dobijenog na osnovu standardizovanih mernih instrumenata; stepen podudarnosti između procena konkretnih osoba čija nas procena interesuje i kliničke procene, najčešće eksperata iz oblasti koja je predmet procenivanja; konsenzus grupe ili žirija na taj način što se pojedinačna procena upoređuje sa uprosečenom ocenom grupe ili žirija i tako dalje.

U ovom radu je ispitano da li procenivanje jednog istog ponašanja iste grupe dece u istim uslovima (u ovom slučaju se radilo o proceni hiperaktivnosti dece na treningu primenom standardizovane skale procene) od četiri trenera koji su u ulozi nezavisnih procenjivača može da pruži tačniju sliku o ispoljenosti ispitivanog aspekta ponašanja konkretne dece u poređenju sa izdvojenom procenom svakog od njih. Osim toga, u svrhe proveravanja konkretnih rezultata dobijenih procena trenera, interesovala nas je i ispoljenost problema sa pažnjom kod dece izdvojene kao hiperaktivne u posmatranom uzorku.

Metod

Istraživanjem je obuhvaćeno 139 dece predškolskog uzrasta (aritmetička sredina=6,38; SD=1,00 decimalnih godina) koja se institucionalizovano bave fizičkim aktivnostima u okviru Sportske škole u Novom Sadu. Od ukupnog broja ispitivane dece, za njih šestoro podaci su bili nepotpuni, tako da je uzorak u konačnom obliku činilo 133 ispitanika, od toga 101 dečak i 32 devojčice. Njihovo ponašanje je bilo kontinuirano posmatrano, a potom procenivano od četiri trenera stručno osposobljena za rad sa decom. Zadatak svakog trenera je bio da nezavisno jedan od drugog daju procenu ponašanja pojedinog deteta primenom Konersove skale hiperaktivnosti.

Istraživanje je sprovedeno u okviru projekta „Integralni razvoj, fizička aktivnost i aberantno ponašanje predškolske dece“, koji realizuje Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja Univerziteta u Novom Sadu, a finansira Ministarstvo za nauku i zaštitu životne sredine Republike Srbije.

Instrumenti

Konersova skala za procenu hiperaktivnosti [20–23] postoji u više različitih varijanata. Postoje duže i kraće verzije (od 10 do 28 ajtema), kao i one namenjene roditeljima, učiteljima, kliničarima i istraživačima. Mi smo koristili kraću verziju od deset ajtema. Uz opis detetovog ponašanja, data je Likertova četvorostepena skala procene (od 0 do 3) prisustva opisanog ponašanja kod deteta. U ovoj verziji skale kritičan skor je 18, mada se u slučajevima u kojima dominiraju samo teškoće sa koncentracijom (bez hipe-

raktivnosti) i skor iznad 10 može smatrati dijagnostički značajnim. U nekim verzijama su se koristile dvojne norme za dečake i devojčice, s tim što su one za dečake blaže [24]. Jerković [25] primenio je istu skalu na 870 dece na našem području i utvrdio je da alfa koeficijent pouzdanosti iznosi 0,90, a relijabilnost dobijena split-half metodom 0,84.

Ponašanje dece praćeno je od trenera duži period (više od šest meseci), a za popunjavanje skale bilo je potrebno 5–10 minuta po detetu, što se u potpunosti podudara sa preporučenim vremenom za popunjavanje skale od njenog autora.

Za procenu pažnje korišćena su dva testa: Strup i Šifra (WAIS subtest), kojima smo ispitali distraktibilnost pažnje i snagu kognitivne kontrole, kao i mogućnost održavanje pažnje.

Testovi za procenu pažnje primenjeni su samo kod dece koja su, po procenama trenera, izdvojena kao hiperaktivna. Zbog velikog odstupanja u proceni među trenerima, izraženog srednjom vrednošću, odlučili smo da kod svakog trenera izdvojimo 5% dece sa najvišim rezultatima na Konersovoj skali, bez obzira na apsolutni skor. To smo učinili tako što smo na aritmetičku sredinu dodali 1,64 standardne devijacije u svakom ispitanoj odeljenju, čime smo dobili decu iznad +1,64 z, to jest 5% najnemirnijih po proceni trenera i kod njih smo individualno primenili testove za procenu pažnje. Na taj način je iz ukupnog uzorka izdvojeno 18 dece (13,5%) koja su ušla u dalju procenu pažnje i uspešnosti izvođenja motoričkih zadataka. Sva izdvojena deca su dečaci.

Rezultati i diskusija

U praksi se vrlo često oslanjamo na korišćenje različitih testova za procenu dečjeg funkcionisanja, njihovih sposobnosti ili ponašanja. Ipak, ovakve procene nas često ostavljaju u nedoumici šta je u stvari procenjeno jer mnogi individualni obrasci ponašanja i funkcionisanja (ili njihovog nefunkcionisanja) pokazuju preklapanje sa drugim skupovima ponašanja, što vodi tome da dete pokazuje različite, multiple manifestacije ponašanja i funkcionisanja. Ovo ima za posledicu konfuziju, nepreciznost i različitost u tumačenju. Zbog toga se postavljeni cilj ovog rada odnosi na ispitivanje saglasnosti u procenama ponašanja dece od više nezavisnih procenjivača, u ovom slučaju, akcenat je stavljen na probleme sa tačnošću u procenivanju bilo kog oblika ponašanja upoređivanjem procena više nezavisnih procenjivača.

Deskriptivnom statistikom (aritmetička sredina, =AS; SD) skale za svakog procenjivača dobijene vrednosti su: Trener I AS= 19,75, SD=4,26; Trener II: AS=20,04, SD=3,54; Trener III; AS=21,55, SD=2,67; Trener IV AS=14,32, SD=3,84.

Kako se vidi iz napred rečenog, dobijene srednje vrednosti su vrlo bliske kod tri trenera koji su procenjivali decu, dok se samo kod jednog trenera ispoljava niža srednja vrednost u datim ocenama. Zadržavajući se samo na analizi srednjih vrednosti, mogli bismo reći da se u našem slučaju, pošto čak tri nezavisna procenjivača imaju prosečne skorove iznad 18, hiperaktivnost ispo-

ljava u posmatranom uzorku u od 57% do 95,5% (!), što svakako ne možemo prihvatiti, te smo zbog toga njihovu objektivnost i tačnost u proceni podvrgli daljoj analizi. Na osnovu navedenog, može se zaključiti da brojne osobine procenjivača ali i procenjivanog, kao i njihov međusobni odnos dolaze do izražaja pri procenjivanju utičući, pri tome, na tačnost same procene [16–26]. Sve ove različitosti ukazuju na osetljivost područja primene, čak i standardizovanih mernih instrumenata sa dobrim metrijskim karakteristikama.

Da bi se utvrdila objektivnost procenjivača, u nastavku rada (Tabela 1) izračunati su matrica interkorelacije procenjivača, Cronbach α -koeficijent i interitem korelacija.

Tabela 1. Interkorelacije procenjivača i vrednost koeficijenta objektivnosti (inter-item korelacija i Cronbach α -koeficijent)

Table 1. Intercorrelation of assessors and objectivity coefficient values (inter-item correlation and Cronbach α coefficient)

	Trener I Coach I	Trener II Coach II	Trener III Coach III	Trener IV Coach IV	II r	α
Trener I Coach I	1,00	.71	.57	.72		
Trener II Coach II	.71	1,00	.56	.64	.63	.87
Trener III Coach III	.57	.56	1,00	.59		
Trener IV Coach IV	.72	.64	.59	1,00		

Na osnovu rezultata datih u Tabeli 1, uočava se da su korelacije prilično visoke, ako se ima u vidu da je u pitanju povezanost rezultata procene nezavisnih procenjivača, ali istovremeno te iste korelacije nisu previsoke ako se uzme u obzir da se procenjuju iste osobine i to pomoću četiri kategorije. Standardni pokazatelji objektivnosti, kao što su Cronbach α -koeficijent i inter-item korelacija, imaju zadovoljavajuće vrednosti ($\alpha = 0,868$; IIr = 0,631).

U Tabeli 2 data su još dva različita pokazatelja povezanosti procenjivača.

Sve dobijene korelacije u našem slučaju statistički su značajne na nivou 0,01. Na osnovu tabela 1 i 2 možemo reći da postoji srednja do visoka povezanost procena pojedinih trenera. Ono što na osnovu tabela 1 i 2 možemo zaključiti jeste da su načini procenjivanja sva četiri trenera konzistentni, odnosno da postoji jasna vizija svakog trenera koja ponašanja dece svrstava u koju kategoriju ponašanja, samo što su prva tri trenera svoje kategorije pomerili ka višim vrednostima u odnosu na četvrtog. Dakle, ovde možemo govoriti o preciznosti, ali ne i o tačnosti.

U nastavku istraživanja pažnja je usmerena samo ka onoj deci za koju postoji saglasnost procenjivača da spadaju u kategoriju hiperaktivnih. Drugim rečima, nastojali smo da rezultate procenjivanja samih trenera, bar kad su ekstremni slučajevi u pitanju, proverimo primenom standardizovanih mernih instrumenata predviđenih za testiranje u ovoj oblasti (Šifra iz Vekslerovog testa inteligencije, odnosno Strup) za-

Tabela 2. Povezanost nezavisnih procenjivača u proceni hiperaktivnosti kod dece

Table 2. The connection between independent assessors in assessing hyperactivity in children

Koeficijent Coefficient	Varijabla Variable	Trener I Coach I	Trener II Coach II	Trener III Coach III	Trener IV Coach IV
Kendalov korelacije Kendall's tau	Trener I	1,00	.53**	.44**	.52**
	Trener II	.53**	1,00	.38**	.45**
	Trener III	.44**	.38**	1,00	.36**
	Trener IV	.52**	.45**	.36**	1,00
Spirmanov korelacije Spearman's rho	Trener I	1,00	.67**	.56**	.67**
	Trener II	.67**	1,00	.48**	.58**
	Trener III	.56**	.48**	1,00	.46**
	Trener IV	.67**	.58**	.46**	1,00

** Korelacija značajna na nivou 0,01 (dvosmernu)

** Correlation is significantly relevant at the level of 0.01 (two-way)

datih od stručnjaka. Testovi za procenu pažnje primenjeni su, dakle, kod dece koja se mogu smatrati povišeno aktivnom i nestabilne pažnje, a izdvojena su na osnovu procene Konersovom skalom. Procenat izdvojene dece (13,5%) mogli bismo pripisati i uslovima u kojima su deca procenjivana (ponašanje na treningu je usmeravano, konstantno vođeno), tako i očekivanjima trenera u vezi sa ponašanjem i činjenici da su procenjivači treneri.

Oslanjajući se na ranija istraživanja u kojima je utvrđeno da je kod hiperkinetične dece oštećena egzekutivna a ne perceptivna komponenta pažnje [27], možemo reći da se i kod ispitanika obuhvaćenih ovim uzorkom veći problemi ispoljavaju u sposobnosti održavanja pažnje (44% izdvojene dece ima problema sa održavanjem pažnje koja je u vezi sa finom motornom veštinom, brzinom odgovora i vizuomotornom koordinacijom), a manje problema (22,2% dece) ispoljava se u selektivnosti pažnje.

Dobijeni podaci pokazuju da su se preko procene trenera izdvojila deca koja imaju veće probleme u održavanju pažnje, što se verovatno ispoljilo i preko povišene aktivnosti dece, teškoća da se intenzivno fokusira na jedan zadatak, da istraži i analizira složene stimulse na organizovan i efikasan način. Neka od ove dece imaju problema u planiranju aktivnosti i često nekoj radnji pristupaju a da pri tome ne vode računa o posledicama. Deluju kao nestrpljiva, površna i ne uče na greškama iz ranijeg iskustva.

Razumevanje razvojnih promena omogućava nam prepoznavanje onih oblika ponašanja koja se smatraju primerenim za određeno razvojno razdoblje, ali i znakom poremećaja ako se ono produži i ostane u nekom drugom razvojnom dobu.

Zaključak

Konersova skala hiperaktivnosti predviđena je za ispitivanje većeg broja dece od određene osobe radi selekcije one dece koja pokazuju izvesne probleme u ovoj oblasti. Rezultati našeg istraživanja pokazuju da saglasnost u procenjivanju kao merilo tačnosti procene u opštem slučaju ne mora da bude merodavno te

da pri tumačenju apsolutnog skora na skali treba uzeti u obzir i sve faktore koji utiču na interpersonalnu percepciju i procenjivanje.

Samo jedan procenjivač procenjuje oko 15% dece hipeaktivnom, što je najpribližnije distribuciji hiperaktivnih u populaciji koja se navodi u literaturi [28–30]. Postignuća na testovima pažnje dopunjuju podatke dobijene od trenera i svedoče o visokoj povezanosti procena pojedinih trenera, odnosno o postojanju jasne ideje kod svakog trenera koja ponašanja dece posmatra, procenjuje i svrstava u koju kategoriju ponašanja.

Na osnovu ovog rada je utvrđeno da problemi u procenjivanju hiperaktivnosti postoje i da nisu jednoznačno i lako rešivi. Čak i kad postoji jasno uobličeni stav prema kategorisanju određenog ponašanja kao problematičnog, kategorije se i dalje razlikuju od procenjivača do procenjivača. U takvim slučajevima, ni saglasnost procenjivača, ni velika korelacija među njima ne moraju

nužno da obezbede i tačnu procenu. Stoga još jednom dolazi do izražaja stručnost lekara, psihologa i defektologa koji moraju dati konačnu procenu odgovarajućeg ponašanja. Pomoć učitelja, trenera ili vaspitača dragocena je u segmentu skretanja pažnje na eventualne probleme u ponašanju dece koja se ispoljavaju u svakodnevnim situacijama.

Svakako da nedostatak ovog istraživanja predstavlja činjenica da se radi o uzorku ispitanika koji je uključen u jasno organizovano i strukturisano bavljenje fizičkom aktivnošću, te su samim tim uslovi procenjivanja i procenjivači bili drugačiji nego da se radilo o proceni dece opšte populacije. Ovo otvara mogućnost da se bavimo problemima sa ponašanjem dece iz različitih aspekata, u različitim sredinama i u odnosu na različite procenjivače, a u cilju unapređenja brige o deci i prevencije razvojnih smetnji i problema.

Literatura

- Campbell SB. Behavior problems in preschool children: a review of recent research. *Child Psychol Psychiatry Allied Disciplines* 1995;36(1):113-49.
- Tremblay RE, Japel C, Perusse D, Boivin M, Zoccolillo M, Montplaisir J, et al. The search for the age of onset of physical aggression: Rousseau and Bandura revisited, *Criminal Behavior and Mental Health* 1999;9:8-23.
- Carter AS, Briggs-Gowan MJ, Jones SM, Little TD. The infant toddler social and emotional assessment (ITSEA): Factor structure, reliability and validity. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2003;31:495-514.
- Zeijl van J, Mesman J, Stolk MN, Alink LRA, Ijzendoorn MH, Bekermans-Kranenburg M, et al. Terrible ones? Assessment of externalizing behaviours in infancy with the Child Behavior Checklist. *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47(8):801-10.
- Hughes C, White A, Sharpen J, Dunn J. Antisocial, angry, and unsympathetic: „Hard to manage“ preschoolers peer problems and possible cognitive influence. *J Child Psychol Psychiatry* 2000;41:169-79.
- Einslerberg N, Cumberland A, Spinrad TL, Fabes RA, Shepard S, et al. The relations of regulation and emotionality to children's externalizing and internalizing problem behavior. *Child Development* 2001;72:1112-34.
- Kendall CP. *Childhood disorders*. Hove, East Sussex, UK: Psychology Press; 2000.
- Hales RE, Yudofsky S. *Essentials of clinical psychiatry*. London: American Psychiatric Publishing; 2004.
- Goodman R, Scott S. *Child psychiatry*. Oxford: Blackwell Publishing; 2005.
- Barkley RA. *Attention deficit hyperactive disorder: a handbook for diagnosis and treatment*. New York: Guilford Press, 1990:p.3-673.
- Miller LB, Riley RG. A developmental epidemiology of the disruptive behavioral disorders. In: Hogan QH, ed. *Handbook of disruptive behavior disorders*. New York, NY: Plenum Press; 1999:23-48.
- Achenbach TM, McConaughy SH. Child/adolescent behavioral and emotional problems: Implications of cross informant correlation for situational specificity. *Psychol Bull* 1987;101:213-32.
- Konold TR, Walthall JC, Pianta RC. The behavior of child behavior ratings: measurement structure of the child behavior check list across time, informants, and child gender. *Behav Dis* 2004;29(4):372-83.
- Gaddes WH, Edgell D. Learning disabilities and brain function. Springer verlag; 1994; p.253-98.
- Lambert NM, Sandoval J, Sassone D. Prevalence of hyperactivity in elementary schoolchildren as a function of social system definers. *Am J Orthopsych* 1978;48:446-63.
- Tubić T. Kako učitelji opažaju osobine učenika različitog školskog uspeha. *Pedagoška stvarnost* 2001;1-2:122-32.
- Tubić T. Saglasnost učitelja i učenika u opažanju osobina koje utiču na školsko postignuće. *Norma* 2000;1-2:31-9.
- Šipka P. Korelati uspešnog interpersonalnog procenjivanja sadržani u ličnosti procenjivača. *Psihologija* 1977;3-4:43-57.
- Havelka N. *Socijalna percepcija*. Beograd: Zavod za izdavanje udžbenika i nastavni sredstava; 1992.
- Edelbrock C, Rancurello MD. *Childhood hyperactivity: An overview of rating scales and their applications*. *Clin Psychol Rev* 1985;(5)429-45.
- Danforth JS, DuPaul G J. Interrater reliability of teacher rating scales for children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychopathol Behav Ass* 1996;18:3:227-37.
- Conners CK. *Conners abbreviated symptom questionnaire*. North Tonawanda, NY: Multi health systems; 1994.
- Conners CK. *Conner's Rating Scales for Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. 3rd Edition. North Tonawanda, New York: Multi Health System; 2008.
- Ingersoll B. *Your hyperactive child*. Doubleday, N.Y. 1988.
- Jerković I. Uloga kauzalnih atribucija roditelja u formiranju i održavanju razvojnih poremećaja kod dece (doktorska disertacija). Beograd: Filozofski fakultet, Univerzitet u Beogradu; 2002.
- Tubić T. Saglasnost u opažanju učitelja i učenika: uzrok ili posledica školskog neuspeha. *Nastava i vaspitanje* 2008;1:3-15.
- Swanson JM, Posner M, Potkin S. Activating tasks for the study of visual-spatial attention in ADHD children: A cognitive anatomic approach. *Child Neurol* 1991;Suppl 6:S117-126.
- Veselinović-Jovanović M. *Hiperaktivno dete*. Beograd: Zadužbina Andrejević; 2001.

29. Golubović Š, Golubović B. Sindrom hiperaktivnog deteta. Norma 2003;9:(2-3):253-62.

30. Golubović Š, Jerković I, Rapaić D. Sposobnost održavanja pažnje i ispoljavanje hiperaktivnosti i impulsivnosti u zavisnosti od pola deteta. Pedagogija 2008;63:3,465-71.

Summary

Introduction

The study analyzes the accuracy and agreeability in evaluating hyperactivity in children.

Material and methods

The study sample was made of 139 children of pre-school age who participated in organized forms of physical activity. The mean age in the sample was 6.38, with a standard deviation of 1.00 years. Conner's Rating Scale was used to measure hyperactivity, and tests were also conducted to evaluate attention levels. Four independent reviewers observed each child's behavior by completing the scale.

Key words: *Attention Deficit Disorder with Hyperactivity; Questionnaires; Evaluation Studies as Topic; Research Personnel; Perception; Child, Preschool*

Rad je primljen 13. II 2009.

Prihvaćen za štampu 30. IV 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:3-4:249-253.

Results and discussion

Eighteen children, or 13.5 percent of the sample, were identified as hyperactive in the analysis. These children also scored lower in the attention level tests. The results of the study show a correlation between the evaluators to be relatively high, bearing in mind the sources' independence.

Conclusion

It can be concluded that there is a mid to high-level correlation between certain reviewers' evaluations. However, even with a clearly defined view on categorizing certain behaviors as problematic, category labels still differ among evaluators.

Opšta bolnica „Đorđe Joanović“, Zrenjanin, ORL odeljenje¹
 Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
 Klinika za bolesti uva, grla i nosa²

Stručni članak
Professional article
 UDK 616.329-003.6
 DOI: 10.2298/MPNS1004254P

STRANA TELA JEDNJAKA: RETROSPEKTIVNA STUDIJA U 203 SLUČAJA

ESOPHAGEAL FOREIGN BODIES: RETROSPECTIVE STUDY IN 203 CASES

Goran PUDAR¹ i Ljiljana VLAŠKI²

Sažetak – Sprovedena je retrospektivna studija rigidne ezofagoskopije kod sumnje na strano telo jednjaka na Otorinolaringološkom odeljenju Opšte bolnice „Đorđe Joanović“ u periodu 1988–2007. godine. Urađeno je 517 ezofagoskopija, nađena su 203 (39,26%) strana tela, prosečno 7,8 godišnje na 100.000 stanovnika. Starosna struktura pacijenata bila je 1–91 godine života (\bar{X} = 48,98). Prema polu, 95 pacijenata (46,79%) bilo je muškog pola, a 108 ženskog pola (53,21%). Najveći broj nađenih stranih tela nalazio se u starosnom intervalu 60–69 godina (43/22,15%). Prema vrsti stranih tela, najzastupljenije su kosti životinjskog porekla (86/42,36%), potom mesni bolusi (67/33%) i metalni novčani apoeni (23/11,33%). U odnosu na nivo na kome je pronađeno strano telo (opisano u 157 slučajeva –(77,30%)), na ušću jednjaka bilo je 94 (59,87%), a na drugom fiziološkom suženju jednjaka 58 (36,94 %). Uspešnost odstranjivanja stranog tela rigidnom ezofagoskopijom u pomenutom uzorku bila je 99,01% (201/203).

Ključne reči: Strano telo + klasifikacija; Ezofagus; Ezofagoskopija; Uzrasti; Muškarac; Žena

Uvod

Strano telo jednjaka jeste svako telo koje u toku gutanja zaostane u lumenu ovog organa. Ovakvo telo remeti gutanje i može izazvati ozbiljne komplikacije. Prema zapadnoj literaturi, mesni bolus je najčešće strano telo kod odraslih, dok su metalni novčani apoeni najčešći kod dece [1, 2]. Pozicioniranje stranog tela najčešće je neposredno ispod krikofaringealnog mišića i u torakalnom delu jednjaka na mestima fizioloških suženja izazvanih kompresijom luka aorte i levog glavnog bronha, kao i mestima intraluminalnih striktura [3]. Pored toga, lokalizacija stranog tela moguća je i u predelu dijafragmalnog i pre kardijalnog suženja jednjaka. U terapijskom smislu, evaluacija i vađenje ovih tela rigidnom ezofagoskopijom predstavlja zlatni standard i suverenu metodu izbora [4].

Materijal i metode

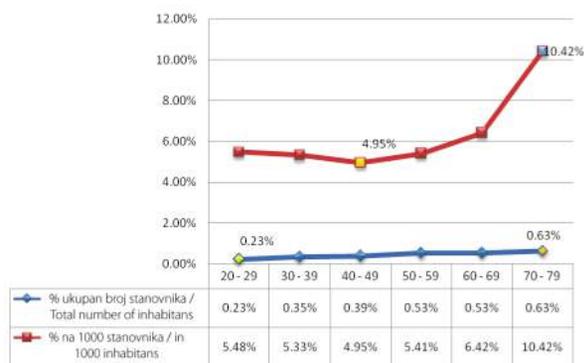
Obavljena studija je retrospektivna i obuhvatila je 517 pacijenata kojima je u prva 24 sata nakon uzete anamneze, kliničkog otorinolaringološkog pregleda i sumnje na strano telo jednjaka načinjena rigidna ezofagoskopija u opštoj endotrahealnoj anesteziji, na Otorinolaringološkom odeljenju Opšte bolnice „Dr Đorđe Joanović“ u Zrenjaninu, u periodu od 1.1.1988. do 31.12.2007. godine. Nativna radiografija vrata, grudnog koša i toraksa rađena je u slučajevima anamnestičkih podataka o prisustvu radionetransparentnih tela (na primer kost, metalni novac, metalni predmeti), sumnje na perforaciju jednjaka ili potencijalnim postkorozivnim strikturama. Za svaki pojedinačni slučaj registrovani su podaci o polu, starosti, vrsti i nivou na kome je nađeno strano telo, nastalim komplikacijama i slučajnim nalazima. U pogledu polne distribucije, muški pol bio je zastupljen u 249

(48,16%), a ženski pol u 268 slučajeva (51,84%). Najmlađi pacijent imao je jednu godinu, a najstariji 91 (\bar{X} = 48,98). Pacijenti su podeljeni u 10 starosnih intervala: 1–9 (\bar{X} = 3,25), 10–19 (\bar{X} = 15,14), 20–29 (\bar{X} = 25,57), 30–39 (\bar{X} = 35,05), 40–49 (\bar{X} = 44,61), 50–59 (\bar{X} = 54,06), 60–69 (\bar{X} = 64,57), 70–79 (\bar{X} = 73,68), 80–89 (\bar{X} = 82,92), 90–99 (\bar{X} = 91). Svi podaci navedeni u studiji dobijeni su iz operativnih protokola.

Rezultati

U periodu 1988–2007. godine, u slučajevima sumnje na strano telo jednjaka urađeno je 517 ezofagoskopija rigidnim endoskopom (Karl Storz). Najveći broj intervencija urađen je 1999. godine (37), a najmanji (13) 1998. godine, prosečno 25,85 godišnje. Muški pol zastupljen je u 48,16%, a ženski u 51,84%. Najveći broj pacijenata nalazio se u starosnom intervalu 50–59 godina (98/18,95%), sa dominantnim grupisanjem u intervalu 30–69 godina (325/62,85%). U odnosu na popis stanovništva opštine Zrenjanin (1991. i 2002. godine), a prema polu i starosnim intervalima prikazanim u studiji, muški pol zastupljen je u 48,45%, a ženski u 51,55%, dok je najzastupljeniji starosni interval na 1.000 stanovnika i ukupan broj stanovnika 70–79 godina (10,42%/0,63%), a najmanje interval 40–49 godina (4,95%), odnosno 10–19 godina (0,12%). Linearni trend rasta pokazuje opadanje broja ezofagoskopija s obzirom na opadajući broj stanovnika (standardno odstupanje od prosečne vrednosti \pm 3,6168).

Strano telo jednjaka nađeno je u 203 (39,26%) slučajeva, najviše 1999. godine (16), najmanje 1994. i 2007. godine (5), prosečno 10,15 (7,8/100.000 stanovnika). U odnosu na pol, 95 ispitanika (46,79%) bilo je muškog pola, a 108 (53,21%) ženskog pola. Prosečna starost ove grupe bila je 49,22 godine.



Grafikon 1. Broj ezofagoskopija na 1.000 stanovnika i ukupan broj stanovnika prema starosnom intervalu

Graph 1. Number of oesophagoscopies in 1000 and all inhabitants according to the age group

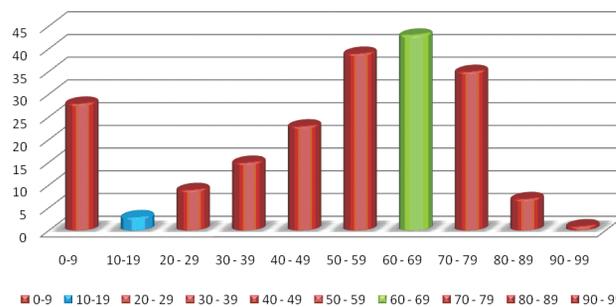
Tabela 1. Vrsta, broj i procentna učestalost nađenog stranog tela jednjaka

Table 1. Type, number and percentage of oesophageal foreign bodies

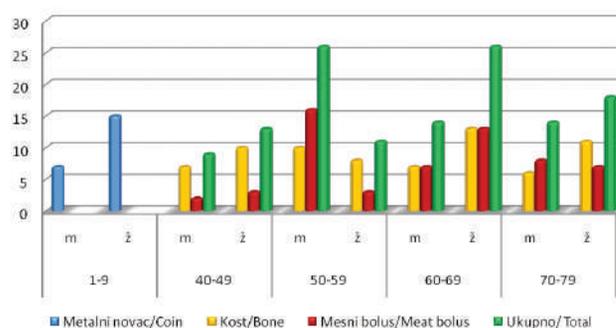
Kost životinjskog porekla <i>Bones of animal origin</i>	86	42,36%
Mesni bolus <i>Meat bolus</i>	67	33%
Metalni novčani apoeni <i>Metal coins</i>	23	11,33%
Strano telo biljnog porekla <i>Bodies of vegetable origin</i>	14	6,89%
Metal/Drvo/Plastika <i>Metal/Wood/Plastic</i>	8	3,94%
Zubna proteza i delovi proteza <i>Dental prosthesis or their parts</i>	5	2,46%

Prema odnosu broja ezofagoskopija i broja nađenih stranih tela u različitim dobnim grupama, najveći procenat našli smo (izuzimajući starosni interval 90–99 godina, gde je bio 1/1 (100%)) u starosnim intervalima 70–79 ($\bar{X}=73,46$) (60/35–58,33%), 80–89 ($\bar{X}=83,14$) (13/7–53,84%), 60–69 ($\bar{X}=64,84$) (83/43–51,80%) i 1–9 godina ($\bar{X}=3,07$) (55/28–50,90%), dok je najniži procenat u starosnom intervalu 10–19 ($\bar{X}=16,33$) (21/3–14,28%) i 20–29 ($\bar{X}=26,66$) (42/9–21,42%) godina. U starosnom intervalu 50–59 godina ($\bar{X}=54,13$), u kome je bilo najviše sumnjivih stranih tela i urađenih ezofagoskopija (98), broj nađenih tela bio je 39 (39,79%).

Prema vrsti stranog tela, u ukupnom broju, nađene su kosti životinjskog porekla (86/42,36% – svinjska kost 38,37%, pileća kost 20,93%, riblja kost 19,76% i goveda kost u 9,30%), mesni bolusi (67/33%), metalni novčani apoeni (23/11,33%), tela biljnog porekla (14/6,89%), tela od metala, plastike ili drveta (8/3,94%), zubne proteze i njihovi delovi (5/2,46%). Pojedinačno, najveći broj čine metalni novčani apoeni (22/78,57%) grupisani u starosnom intervalu 1–9 godina, a zatim slede kosti životinjskog porekla (20/46,51%) i mesni bolusi (20/46,51%) u starosnom intervalu 60–69 godina, u kojem je ukupno nađeno najviše stranih tela



Grafikon 2. Broj stranih tela jednjaka prema starosnom intervalu
Graph 2. Number of oesophageal foreign bodies according to the age group



Grafikon 3. Vrsta stranog tela, raspored prema polu i starosnim intervalima sa najviše stranih tela

Graph 3. Type of foreign body, distribution according to the gender and age group with the highest number of foreign bodies

(43/22,15%). U odnosu na popis stanovništva (1991. i 2002. godine), najveći broj ovih tela je u intervalu 70–79 godina, dok je više od polovine ukupnih stranih tela jednjaka nađeno u starosnom intervalu između 50 i 79 godina (117/57,63%).

U starosnom intervalu 1–9 godina, a od 22 strana tela–metalnih novčanih apoena, u 15 slučajeva su devojčice (68,2%), a u 7 dečaci (31,8%). U starosnim intervalima 40–49 (M – 40,9%; Ž – 59,1%), 60–69 (M – 35%; Ž – 65%), 70–79 (M – 43,7%; Ž – 56,3%) dominantna strana tela (kost/mesni bolus) češća su kod pacijenata ženskog pola, dok su u starosnom intervalu 50–59 (M – 70,3%; Ž – 29,7%) ona češća kod pacijenata muškog pola.

U odnosu na nivo na kome je pronađeno strano telo (opisano u 157 (77,30%) slučajeva), na ušću jednjaka bilo je 94 (59,87%), drugom fiziološkom suženju jednjaka 58 (36,94%), a u predelu dijafragmalnog suženja i kardije 5 (3,18%) slučajeva. U 23 (11,33%) slučaja opisana je površinska lezija sluznice jednjaka. U 18 (78,26%) slučajeva radilo se o kostima kao stranom telu, 2 (8,69%) nakon ekstrakcije metalnih novčanih apoena i 2 (8,69%) slučaja nakon odstranjenja stranog tela biljnog porekla. U 1 (4,34%) slučaju radilo se o leziji sluznice na mestu impaktiranog mesnog bolusa. U 2 (0,99%) slučaja ekstrakcije stranog tela (zubna proteza i svinjska kost), zbog impakcije i rigidnosti, ezofagoskopija je prekinuta i pacijenti su poslani u višu referentnu ustanovu. Uspešnost odstra-

njivanja stranog tela u pomenutom uzorku bila je 201/203 (99,01%). U 4 slučaja (0,77%) pronađene su ranije stenotične promene lumena jednjaka. U 4 (0,77%) slučaja pronađene su tumorske promene jednjaka.

Diskusija

Strana tela jednjaka uobičajena su kazuistika u svim starosnim dobima, a prema iskustvu Phillipsa i Patela, klinička simptomatologija je najznačajnija u postavljanju dijagnoze [5]. Većina autora smatra da je rigidna ezofagoskopija najefikasnija metoda u tehnici vizualizacije i odstranjivanju stranih tela jednjaka [4, 6–9]. U odnosu na broj ezofagoskopija, strano telo nađeno je u 39,26% slučajeva, a približan procenat nalaze Nandi i Ong u studiji na većem uzorku (37,7%) [10]. Mosca i Lompart i saradnici, nalaze strano telo u 64% slučajeva, a Katsinelos i saradnici u 81,26% [11–13].

Godišnja incidencija stranih tela jednjaka u opštini Zrenjanin je 7,8 na 100.000 stanovnika, uz jasan linearni trend opadanja. Chaudhary navodi da je ona 12/100.000 u Sjedinjenim Američkim Državama [14]. Starosni interval 60–69 ($X = 64,57$) bio je sa najvećim brojem nađenih stranih tela, dok je, prema popisu stanovništva, najzastupljeniji starosni interval 70–79 ($X = 73,46$) i prema broju ezofagoskopija i po stranim telima. Uočena je podjednaka zastupljenost oba pola u uzorku, dok je u grupi sa stranim telima ono statistički zastupljenije kod osoba ženskog pola. Athanassiadi i saradnici takođe nalaze izjednačenu zastupljenost oba pola. U studiji Lina i saradnika, nađena je za 1 godinu veća prosečna starost, a ženski pol je bio zastupljen u 67% [15, 16]. U odnosu na vrstu nađenog stranog tela, uočljiva je dominacija kostiju životinjskog porekla (42,36%) u ukupnom broju, što potvrđuje studija Hsua i saradnika, koji na velikom uzorku (3217 slučajeva) nalaze, kosti životinjskog porekla u 43% [6], od čega je najzastupljenija svinjska kost (38,37%), dok se u statistički znatno manjem broju nalaze pileće i riblje kosti. Iz pregleda literature, a zavisno od geografskih i kulturnih karakteristika stanovništva, uočava se različita vrsta stranih tela. U populaciji stanovništva Dalekog istoka, riblje kosti dominiraju kao strana tela jednjaka [16–18]. Mesni bolus je široko zastupljeno strano telo u studijskoj grupi, najčešće u starosnom intervalu 60–69 godina (29,85%) i na drugom mestu je po učestalosti. Lompart i saradnici u starosnoj grupi od 20 godina i 322 strana tela nalaze identičan procenat učestalosti mesnih bolusa [12]. Skaansar, Dahl, Hansen i drugi autori nalaze mesni bolus kao najzastupljenije strano telo [11, 12, 19–22]. Metalni novčani apoeni, u specifičnom starosnom intervalu 1–9 godina, pojedinačno predstavljaju najčešće nađeno strano telo. Ovakav nalaz potvrđen je u rezultatima više drugih studija

[8, 19, 23–25]. U selekcionim starosnim intervalima sa najviše nađenih stranih tela uočava se znatno veća zastupljenost ženskog pola, dok je muški pol znatno zastupljeniji samo u intervalu 50–59 godina. Najučestalije mesto zaustavljanja stranog tela bilo je u predelu ušća jednjaka i ono je znatno veće u odnosu na drugo fiziološko suženje. Ovakav nalaz potvrđuju i druge studije [9, 17, 19].

Studija nije pokazala pojavu ozbiljnih komplikacija izazvanih stranim telom ili intervencijom endoskopije i ekstrakcije, a uočena je učestala pojava lezija mukoze jednjaka nakon ekstrakcija kostiju životinjskog porekla. Lin i saradnici i Lahoz i saradnici takođe nalaze lezije mukoze bez drugih komplikacija [24, 26]. Incidencija perforacije jednjaka kao posledica rigidne ezofagoskopije, prema literaturi, varira između 0,1% i 1,9%, sa tendencijom porasta u slučajevima impaktiranih oštrih stranih tela udruženih sa neiskustvom operatora [10]. Lompart i saradnici beleže perforaciju jednjaka u 0,3%, a Skaansar i saradnici u 2,18% slučajeva [12, 19]. Chaudhary u Sjedinjenim Američkim Državama nalazi 0,5% smrtnih slučajeva godišnje nakon nastalih komplikacija [14]. Uočena je niska zastupljenost ranije nastalih stenotičnih promena unutar jednjaka, kao i neoplazmatičkih izrastaja, što se podudara sa nalazom Hansena i saradnika [20], dok Skaansar i saradnici nalaze stenotične promene u 18% slučajeva, bez nalaza malignih promena [19].

Studija je pokazala postojanje visokog procenta uspešnosti rigidne ezofagoskopije u odstranjivanju stranih tela jednjaka (99,01%), a više drugih autora takođe ističe visok stepen uspešnosti ove metode [6, 17, 20].

Zaključak

Strana tela jednjaka uobičajena su pojava na teritoriji opštine Zrenjanin, sa tendencijom linearnog opadanja broja.

Ženski pol i starosni interval 60–69 godina statistički su znatno više zastupljeni u slučajevima nađenog stranog tela, dok je prema popisu stanovništva to interval 70–79 godina. U selekcionim starosnim intervalima sa najviše nađenih stranih tela veća je zastupljenost osoba ženskog pola, osim intervala 50–59 godina.

Najučestalije strano telo kod odraslih jeste kost životinjskog porekla, a metalni novčani apoeni u starosnom intervalu 1–9 godina. Najčešće mesto zaustavljanja je ušće jednjaka.

Rigidna ezofagoskopija je sigurna i efikasna dijagnostička i terapijska metoda.

Literatura

1. Loh KS, Tan LK, Smith JD, et al. Complications of foreign bodies in the esophagus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123: 613-6.

2. Pelucchi S, Bianchini C, Ciorba A, Pastore A. Unusual foreign body in the upper cervical oesophagus: case report. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2007;27:38-40.

3. Hawkins DB. Removal of Blunt foreign bodies from the esophagus. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;99:935-40.
4. Berggreen PJ, Harison E, Sanowski RA, et al. Techniques and complications of esophageal foreign body extraction in children and adults. *Gastrointest Endosc* 1993;39:626-30.
5. Phillips JJ, Patel P. Swallowed foreign bodies. *J Laryngol Otol* 1988;102:235-41.
6. Hsu W, Sheen Ts, Lin C, Tan C, Yeh T, Lee S. Clinical experiences of removing foreign bodies in the airway and esophagus with a rigid endoscope: a series of 3217 cases from 1970 to 1996. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;122(3):450-4.
7. Herrantz GJ, Martinez VJ, Garcia SA, et al. Esophageal foreign bodies in adults. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;105:649-54.
8. Benito N JR, del Cuvillo BA, Porras AE. Esophageal foreign bodies. Our ten years of experience. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2003;54(4):281-5.
9. Khan MA, Hameed A, Choudhry AJ. Management of foreign bodies in the esophagus. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2004;14(4):218-20.
10. Nandi P, Ong GB. Foreign body in the oesophagus: review of 2394 cases. *Br J Surg* 1978;65:5-9.
11. Mosca S, Manes G, Martino R, Amitrano L, Bottino V, Bove A, et al. Endoscopic management of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract: report on a series of 414 adult patients. *Endoscopy*. 2001;33(8):692-6.
12. Lompart A, Reyes J, Ginard D, Barranco L, Riera J, Gayà J, et al. Endoscopic management of foreign bodies in the esophagus: results of a retrospective series of 501 cases. *Gastroenterol Hepatol*. 2002;25(7):448-51.
13. Katsinelos P, Kountouras J, Paroutoglou G, Zavos C, Mimidis K, Chatzimavroudis G. Endoscopic techniques and management of foreign body ingestion and food bolus impaction in the upper gastrointestinal tract: a retrospective analysis of 139 cases. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(9):784-9.
14. Chaudhary AM. Foreign bodies in the upper gastrointestinal tract. *Kans Med* 1987;88:116-8.
15. Athanassiadi K, Gerazounis M, Metaxas E, Kalantzi N. Management of esophageal foreign bodies: a retrospective review of 400 cases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21(4):653-6.
16. Lin HH, Lee SC, Chu HC, Chang WK, Chao YC, Hsieh TY. Emergency endoscopic management of dietary foreign bodies in the esophagus. *Am J Emerg Med*. 2007;25(6):662-5.
17. Park JH, Park CH, Park JH, Lee SJ, Lee WS, Joo YE et al. Review of 209 cases of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract and clinical factors for successful endoscopic removal. *Korean J Gastroenterol*. 2004;43(4):226-33.
18. Higo R, Matsumoto Y, Ichimura K, Kaga K. Foreign bodies in the aerodigestive tract in pediatric patients. *Auris Nasus Larynx*. 2003;30(4):397-401.
19. Skaansar K, Dahl T. Foreign bodies in the oesophagus. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1991;111(4):446-8.
20. Hansen LT, Grøntved A. Foreign body in the esophagus. *Ugeskr Laeger*. 1994;156(30):4333-5.
21. Conway WC, Sugawa C, Ono H, Lucas CE. Upper GI foreign body: an adult urban emergency hospital experience. *Surg Endosc*. 2007;21(3):455-60.
22. Li ZS, Sun ZX, Zou DW, Xu GM, Wu RP, Liao Z. Endoscopic management of foreign bodies in the upper-GI tract: experience with 1088 cases in China. *Gastrointest Endosc*. 2006;64(4):485-92.
23. Ozguner IF, Buyukyavuz BI, Savas C, Yavuz MS, Okutan H. Clinical experience of removing aerodigestive tract foreign bodies with rigid endoscopy in children. *Pediatr Emerg Care*. 2004;20(10):671-3.
24. Lin CH, Chen AC, Tsai JD, Wei SH, Hsueh KC, Lin WC. Endoscopic removal of foreign bodies in children. *Kaohsiung J Med Sci*. 2007;23(9):447-52.
25. Little DC, Shah SR, St Peter SD, Calkins CM, Morrow SE, Murphy JP, et al. Esophageal foreign bodies in the pediatric population: our first 500 cases. *J Pediatr Surg*. 2006;41(5):914-8.
26. Lahoz Zamarro MT, Martínez Subías J, Laguía Pérez M, Urpegui García A, Adiego Leza I. Pharyngoesophageal foreign bodies *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2000;51(4):335-9.

Summary

Introduction

A retrospective study of Rigid Esophagoscopy, with the suspect of foreign body, was performed in General Hospital Zrenjanin "Djordje Joanovic", at the Department of Otorhinolaryngology during the period of 1988 - 2007.

Results and discussion

The result of 517 esophagoscopies performed in the above period was 203 (39.26%) foreign bodies, with the average of 7,8 annually per 100.000 inhabitants. The patients age ranged from 1 to 91 years, ($X = 48.98$). Considering the gender, there were 95 male patients (46,79%), and 108 female patients (53.21%). The highest number of foreign bodies was found in the patients from the age group 60-69, (43/22.15%). According to the structure type of foreign bodies the most frequent were bones of animal origin (86/42.36%), followed by meat bolus (67/33%), metal coins (23/11.33%), and bodies of vegetable origin (14/6.89%). Metal

coins were most frequently found in the age group 1-9. In regard to the level at which a foreign body was found (described in 157 cases, (77.30%)), 94 (59.87%) were found at the pharyngoesophageal junction, 58 (36.94%) were found in middle constriction of oesophagus, and in the area of diaphragmatic constriction and cardia there were 5 (3.18%) cases. The efficiency of removing foreign bodies by rigid esophagoscopy in the above mentioned sample was 99.01% (201/203). In 2 cases (0.99%), due to the impaction of foreign body, the patients were referred to the higher referent tertiary unit institution.

Conclusion

Foreign bodies represent a constant casuistics in Zrenjanin Municipality, dominantly connected to work of an otorhinolaryngologist on duty. Rigid esophagoscopy is safe and efficient diagnostic and therapeutic method.

Key words: Foreign Bodies + classification; Esophagus; Esophagoscopy; Age Groups; Male; Female

Rad je primljen 9. IV 2009.

Prihvaćen za štampu 18. VI 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:3-4:254-257.

Klinički centar Srbije, Beograd
 Institut za bolesti digestivnog sistema
 Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju

Stručni članak
 Professional article
 UDK 616.342-002.44
 DOI: 10.2298/MPNS1004258J

ULKUSNA BOLEST DVANAESTOPALAČNOG CREVA TOKOM DVADESET GODINA NAKON OTKRIĆA *HELICOBACTER PYLORI* – ISKUSTVO IZ JEDNOG CENTRA

*DUODENAL ULCER DURING THE PERIOD OF TWENTY YEARS AFTER DISCOVERING
 OF HELICOBACTER PYLORI – EXPERIENCE GAINED AT OUR CENTRE*

Ivan JOVANOVIĆ, Petar ĐURIĆ, Tamara ALEMPIJEVIĆ, Aleksandra SOKIĆ-MILUTINOVIĆ,
 Miodrag KRSTIĆ i Tomica MILOSAVLJEVIĆ

Sažetak – *Helicobacter pylori* infekcija glavni je uzrok nastanka ulkusne bolesti. Eradikacija *Helicobacter pylori* infekcije znatno menja prirodni tok ulkusne bolesti. Cilj rada je bio da se utvrdi učestalost ulkusne bolesti dvanaestopalačnog creva u ukupnom broju urađenih ezofagogastroduodenoskopija bolesnika sa simptomima dispepsije i da se analizira trend ovog oboljenja tokom perioda 1987–2006. godine. Podaci su dobijeni retrospektivnom analizom endoskopskih izveštaja Klinike za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog centra Srbije. Analizirani su osnovni demografski podaci i učestalost ulkusne bolesti u dva jasno odvojena perioda: prvi od 1987. do 1996. godine, u kojem *Helicobacter pylori* infekcija nije dokazivana i lečena sistematski, i period od 1997. do 2006. godine, tokom kojeg je rutinski analizirana prisutnost *Helicobacter pylori* infekcije u određenim bolestima i potom lečena trojnom terapijom. U periodu 1987–2006. godine, urađeno je 58 515 endoskopskih pregleda. Učestalost ulkusne bolesti znatno je manja u drugom posmatranom periodu ($t=14761$; $p<0,01$). U oba posmatrana perioda, osobe muškog pola češće su imale ulkusnu bolest ($\chi^2=218,5$, $p<0,01$; $\chi^2=21,7$, $p<0,01$). Međutim, tokom drugog posmatranog perioda znatno je porastao broj osoba ženskog pola sa ulkusom dvanaestopalačnog creva ($\chi^2=17232$; $p<0,01$). Konsenzusom utvrđen, sistematski pristup u dijagnostici i lečenju infekcije znatno je smanjio zastupljenosti ulkusne bolesti dvanaestopalačnog creva u ukupnom broju endoskopskih pregleda u periodu 1997–2006. u poređenju sa periodom 1987–1996. godine.

Ključne reči: Peptički ulkus; Duodenalni ulkus; Helikobakter pilori; Ezofagogastroduodenoskopija

Uvod

Helicobacter pylori infekcija glavni je uzrok nastanka ulkusne bolesti. Kod bolesnika sa ulkusom dvanaestopalačnog creva *Helicobacter pylori* infekciju nalazimo u čak 90–95% slučajeva [1]. Danas je dobro poznato da eradikacija *Helicobacter pylori* infekcije može znatno da promeni prirodni tok ulkusne bolesti. Tokom poslednjih godina, zabeležena je znatno manja učestalost komplikovanih gastroduodenalnih peptičnih ulkusa, što je rezultiralo manjim brojem prijema i lečenja u bolničkim uslovima [2]. Trend smanjenja učestalosti ulkusne bolesti pripisuje se sveopštem smanjenju prevalencije *Helicobacter pylori* infekcije, što zbog napretka u sociosanitarnim uslovima, ali i zbog antibiotske terapije *Helicobacter pylori* [3, 4]. Pretpostavka je da se pad u incidenciji može delimično objasniti i činjenicom da se *Helicobacter pylori* infekcija češće eradiciira kod pacijenata sa dispeptičnim tegobama i peptičnim ulkusom i tako smanjuje mogućnost razvoja komplikacija kao što je krvarenje [5–10].

Cilj rada je bio utvrđivanje učestalosti ulkusa dvanaestopalačnog creva među bolesnicima kojima je zbog dispeptičnih tegoba urađen endoskopski pregled gornjih delova digestivnog sistema i analiza trenda ovog oboljenja u dva jasno odvojena perioda. Prvi, počev od 1987. do 1996. godine, u kojem *Helicobacter pylori* infekcija nije dokazivana i lečena sistematski, i period

od 1997. do 2006. godine, tokom kojeg je rutinski analizirano postojanje *Helicobacter pylori* infekcije u određenim bolestima koja je potom lečena trojnom terapijom (inhibitor protonske pumpe i dva antibiotika).

Materijal i metode

Materijal je dobijen iz arhiva Klinike za gastroenterologiju i hepatologiju Instituta za bolesti digestivnog sistema Kliničkog centra Srbije. Analizirani su pisani izveštaji endoskopskih pregleda bolesnika Odeljenja za gornju endoskopiju kod kojih je urađen endoskopski pregled (ezofagogastroduodenoendoskopija) zbog dugotrajnih simptoma dispepsije. Kriterijumi za uključivanje bolesnika u istraživanje bili su nepostojanje drugih oboljenja digestivnog sistema (na osnovu pisanog izveštaja) i odsustvo podataka o uzimanju lekova koji kao nuspojave mogu imati oštećenje digestivnog trakta (nesteroidni antireumatici i salicilati). Analizirano je ukupno 58 515 endoskopskih izveštaja u dva odvojena perioda. Učestalost ulkusne bolesti dvanaestopalačnog creva analizirana je u odnosu na izabrane kliničko-patološke i demografske karakteristike. Rezultati su statistički analizirani pomoću χ^2 testa i Studentovog t-testa.

Rezultati

U periodu 1987–1996. godine, urađeno je 34 268, a u periodu 1997–2006. godine, 24 247 endoskopskih

Tabela 1. Broj pregleda u kojima je indikacija bila simptomi dispepsije u odnosu na ukupan broj endoskopskih pregleda u periodu 1987–1996. godine

Table 1. Number of endoscopies performed in which dyspeptic symptoms were the indication during 1987-1996

	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	Ukupno Total
Br. EGD* NEP*	2773	3415	2785	2927	4416	3746	3923	3777	2967	3539	34268
Dispepsija Dyspepsia	1828	2257	2397	2684	2848	2303	2321	2236	1656	1681	22211
%	66%	66%	86%	92%	64%	61%	59%	59%	56%	47%	65,81%

Legenda: Br. EGD – broj endoskopskih pregleda

Legend: NEP – number of endoscopies performed

Tabela 2. Broj pregleda u kojima je indikacija bila simptomi dispepsije u odnosu na ukupan broj endoskopskih pregleda u periodu 1997–2006. godine.

Table 2. Number of endoscopies performed in which dyspeptic symptoms were the indication during 1997-2006.

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Ukupno /Total
Br. EGD* NEP*	3101	4382	2108	1675	2803	2424	1852	2096	2009	1797	24247
Dispepsija Dyspepsia	1634	2491	1486	699	1165	1263	1270	1157	1445	1479	14089
%	53%	57%	70%	41%	42%	52%	69%	55%	72%	82%	63,30%

Legenda: Br. EGD – broj endoskopskih pregleda,

Legend: NEP – number of endoscoped performed

pregleda. Za 22 211 (65,1%) u prvom posmatranom periodu, odnosno 14 089 (63,3%) pregleda u drugom posmatranom periodu, indikacija je bila prisustvo simptoma dispepsije ($t=1,169$; $p>0,05$) (tabela 1 i 2). Učestalost ulkusne bolesti dvanaestopalačnog creva u periodu pre aktivne dijagnostike i lečenja *Helicobacter pylori* infekcije bila je 13,7% (3032/22211), a u periodu 1997–2006. godine 8,8% (1240/14089) (Tabela 3). Učestalost ulkusne bolesti dvanaestopalačnog creva statistički je značajno manja u drugom posmatranom periodu ($t=14761$; $p<0,01$). U oba posmatrana perioda, zapaža se znatno veća učestalost osoba muškog pola kod kojih je dijagnostikovana ulkusna bolest dvanaestopalačnog creva nego kod žena (63,42% : 36,58%; $\chi^2=218,53$; $p<0,01$ odnosno 56,61% : 43,39%; $\chi^2=21,7$; $p<0,01$) (Tabela 3). Međutim, tokom drugog posmatranog perioda znatno je porastao broj osoba ženskog pola koje imaju ulkusnu bolest dvanaestopalačnog creva u odnosu na prethodni posmatrani period ($\chi^2=17232$; $p<0,01$) (Tabela 3). U periodu 1987–1996. godine, nije uočena značajna razlika u učestalosti ulkusne bolesti dvanaestopalačnog creva kod mladih u odnosu na osobe starije od 45 godina ($\chi^2=1,034$; $p>0,05$), dok se u drugom posmatranom periodu 1997–2006. godine uočava znatno povećana učestalost ulkusne bolesti kod osoba starijih od 45 godina ($\chi^2=101,06$; $p<0,01$) (Tabela 3). Međutim, međusobnim poređenjem grupa bolesnika mladih i starijih od 45

Tabela 3. Klinički parametri u dva posmatrana perioda

Table 3. Observed differences in two of observation periods

	1987–1996.	1997–2006.	p
Ukupan broj endoskopskih pregleda Number of upper endoscopies performed	34268	24247	
Broj pregled u kojima je indikacija bila simptomi dispepsije Number of examinations where dyspepsia was indication	22211	14089	
Broj bolesnika sa ulkusom dvanaestopalačnog creva Number of ulcer patients	13,7% (3032/22211)	8,8% (1240/14089)	$t=14761$ $p<0,01$
Muškarci/Male	1923*	702**	* $\chi^2=218,53$; $p<0,01$
Žene/Female	1109*	538**	** $\chi^2=21,7$; $p<0,01$
<45 god. (yrs.)	1488*	443**	* $\chi^2=1,034$; $p>0,05$ **
>45 god.(yrs.)	1544*	797**	$\chi^2=101,06$; $p<0,01$

godina u dva perioda nalazimo smanjenje učestalosti ulkusne bolesti u grupi mlađoj od 45 godina života u drugom u odnosu na prvi period ($\chi^2=63,33$; $p<0,01$).

Diskusija

Dispeptičnim tegobama mogu se manifestovati mnoga oboljenja digestivnog trakta i organizma uopšte. Rezultati naše analize pokazuju da su simptomi dispepsije tokom prethodnih dvadeset godina i dalje ostali najčešći razlog upućivanja bolesnika na endoskopski pregled gornjih delova digestivnog sistema.

Tokom prethodnih dvadeset godina, kod nas kao i u svetu [11–15], beleži se pad učestalosti ulkusne bolesti dvanaestopalačnog creva, što se jednim delom povezuje sa padom učestalosti *Helicobacter pylori* infekcije [11–15]. Kao posledicu sistematske analize postojanja *Helicobacter pylori* infekcije i njenog lečenja (test and treat strategy), zabeležili smo i znatan pad učestalosti bolesnika sa ulkusom dvanaestopalačnog creva u drugom periodu u odnosu na prvi, sa 13,7% na 8,8%. U tom periodu, *Helicobacter pylori* infekcija je lečena trojnom terapijom, kombinacijom inhibitora protonske pumpe sa dva antibiotika, koja se praktično nije menjala sve do danas. Sličan pad učestalosti ulkusa dvanaestopalačnog creva beleže i drugi autori i povezuju ga sa smanjenjem prevalencije *Helicobacter pylori* infekcije [12–15]. Ovaj trend posledica je u prvom redu saznanja o ulozi *Helicobacter pylori* u patogenezi ulkusne bolesti i ukazuje na opravdanost preduzetih mera u proteklih deset godina u smislu aktivnog pristupa u dijagnostici i lečenju infekcije, ali i o mogućem smanjenju uticaja i drugih faktora koji mogu dovesti do nastanka ulkusne bole-

sti, pre svega preterane i često neopravdane upotrebe nesteroidnih antiinflamatornih lekova i salicilata, ali i smanjenju broja pušača i štetnog uticaja duvanskog dima.

Ulkus dvanaestopalačnog creva češće se javlja kod muškaraca u oba posmatrana perioda. Međutim, tokom drugog perioda znatno je porastao broj žena koje imaju ulkusnu bolest dvanaestopalačnog creva u odnosu na prvi period. Zapažanje da sve više žena ima ulkusnu bolest može se jednim delom objasniti činjenicom da je sve veći broj žena koje obavljaju takozvane muške poslove menadžerskog tipa. S druge strane, moguće je da je u drugih deset godina došlo do promena navika i bolje dostupnosti zdravstvene zaštite, odnosno da žene osećaju veću slobodu da se jave lekaru i zatraže pomoć za svoje tegobe.

Takođe, u drugom periodu se beleži manje učestće mladih osoba sa ulkusom želuca u odnosu na prvi, što se može delimično objasniti boljim uslovima života osoba mladih od 45 godina iz drugog peri-

oda u odnosu na prvi period, kada su osobe mlađe od 45 godina odrastale neposredno posle Drugog svetskog rata. Isto tako, jedan od uzroka može biti i bolja zdravstvena prosvetćenost stanovništva, saznanje i veća dostupnost informacijama o načinu prenošenja *Helicobacter pylori*, ali i boljih terapijskih mogućnosti (pronalaska inhibitora protonske pumpe, antibiotika novije generacije i njihovih kombinacija) ili, istovremeno, uzgrednog efekta eradikacije infekcije usled zloupotrebe ovih lekova.

Zaključak

Eradikacija *Helicobacter pylori* infekcije znatno utiče na smanjenje učestalosti javljanja ulkusne bolesti dvanaestopalačnog creva. U uslovima velike prokuženosti populacije, sistematski pristup u dijagnostici i lečenju (primena konsenzusa) imao je znatan uticaj na smanjenje broja obolelih od ulkusne bolesti.

Literatura

- Williams JG, Roberts SE, Ali MF, Cheung WY, Cohen DR, Demery G, et al. Gastroenterology services in the UK. The burden of disease, and the organisation and delivery of services for gastrointestinal and liver disorders: a review of the evidence. *Gut* 2007;56:1-113.
- Coggon D, Lambert P, Langman MJ. 20 years of hospital admissions for peptic ulcer in England and Wales. *Lancet* 1981; 1:1302-4.
- Sonnenberg A, Fritsch A. Changing mortality of peptic ulcer disease in Germany. *Gastroenterology* 1983;84:1553-7.
- Penston JG, Crombie IK, Waugh NR. Trends in morbidity and mortality from peptic ulcer disease: Tayside versus Scotland. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:429-42.
- Van Leerdam ME, Vreeburg EM, Rauws EA, et al. Acute upper GI bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1494-9.
- Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. European *Helicobacter Pylori* Study Group. *Gut* 1997;41:8-13.
- Jovanović I. Klinička studija povezanosti *Helicobacter pylori* infekcije i sindroma gornje dispepsije (magistarska teza). Beograd: Medicinski fakultet; 1998.
- Malfertheiner R, Megraud F, O'Morian C, et al. The European *Helicobacter pylori* Study Group. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht 2 – 2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-80.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morian C, et al. The European *Helicobacter* Study Group (EHSG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-81.
- Jovanovic D. Kome dati eradikacionu terapiju. YUGEA: konsenzus radne grupe za *Helicobacter pylori* infekciju. Beograd: Udruženje gastroenterologa Jugoslavije; 2002:5-6.
- Munnangi S, Sonnenberg A. Time trends of physician visits and treatment patterns of peptic ulcer disease in the United States. *Arch Intern Med* 1997;157:1489-94.
- Wong SN, Sollano JD, Chan MM, Carpio RE, Tady CS, Ismael AE et al. Changing trends in peptic ulcer prevalence in tertiary care setting in the Philippines: a seven year study. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:628-32.
- Xia B, Xia HH, Ma CW, et al. Trends in the prevalence of peptic ulcer disease and *Helicobacter pylori* infection in family physician: referred uninvestigate dyspeptic patients in Hong Kong. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:243-9.
- Perez-Aisa MA, Del Pino D, Siles M, Lanasa A. Clinical trends in ulcer diagnosis in a population with high prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22: 65-72.
- Nervi G, Liatopoulou S, Cavallero LG, et al. Does *Helicobacter pylori* infection eradication modify peptic ulcer prevalence? A 10 year's endoscopic survey. *World J Gastroenterol* 2006;12:2398-401.

Summary

Introduction

It is now well established that *Helicobacter pylori* eradication can significantly modify the natural history of peptic ulcer disease. The aim of this study was to assess the frequency of duodenal ulcer among patients endoscopically examined for dyspeptic symptoms and analyse the disease time trend during two ten-year long distinctive retrospective periods (1987-2006).

Material and methods

Data were obtained through retrospective analysis of outpatients upper endoscopy reports. Full reports were available for

58 515 patients which were analysed for selected clinicopathological features in two clearly defined time periods. The first one, starting from 1987 to 1996 in which *Helicobacter pylori* infection was not assessed and treated accordingly and the second period from 1997 to 2006 during which the presence of *Helicobacter pylori* infection in certain diseases was routinely assessed and then treated with PPI based triple therapy.

Results

Syptoms of dyspepsia appeared to be approximately the same as the indication for endoscopy in both periods (65.1%:63.3%). The

frequency of duodenal ulcer disease significantly decreased in the second period of analysis ($t=14761$; $p<0.01$). In both periods men had more often duodenal ulcer comparing to women ($\chi^2=218.53$, $p<0.01$; $\chi^2=21.7$, $p<0.01$). During the second examined period the number of women who had duodenal ulcer significantly increased comparing to the first ten-year period ($\chi^2=17232$; $p<0.01$).

Conclusion

The test-and-treat strategy and the implementation of consensus on diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection resulted in a significant decrease in the frequency of duodenal ulcer disease.

Key words: Peptic Ulcer; Duodenal Ulcer; *Helicobacter pylori*; Endoscopy, Digestive System; Diagnosis

Rad je primljen 5. XII 2008.

Prihvaćen za štampu 18. III 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:3-4:258-261.

Klinički centar Niš, Niš
Ginekološko-akušerska klinika¹
Klinički centar Srbije, Beograd
Institut za ginekologiju i akušerstvo²
Klinički centar Vojvodine, Novi Sad³

Stručni članak
Professional article
UDK 618.33:616.61-003.4-007.2-037
DOI: 10.2298/MPNS1004262P

MULTICISTIČNA DISPLAZIJA BUBREGA FETUSA – PRAĆENJE I ISHOD

FETAL MULTICYSTIC KIDNEY DISEASE – OUTCOME AND FOLLOW UP

Sonja POP-TRAJKOVIĆ¹, Aleksandar LJUBIĆ², Vesna KOPITOVIĆ³, Vladimir ANTIĆ¹,
Jelena MILOŠEVIĆ¹ i Milan TRENKIĆ¹

Sažetak – Kongenitalne anomalije predstavljaju značajan problem i uzrok povećanog perinatalnog morbiditeta i mortaliteta. Cilj ovog istraživanja je bio da se utvrdi ishod prenatalno detektovane multicistične displazije bubrega i ukaže na potrebu primene postnatalnih dijagnostičkih procedura. Istraživanjem je obuhvaćeno 38 slučajeva prenatalno dijagnostikovane multicistične displazije bubrega fetusa. Podaci o ishodu anomalije dobijeni su obdukcijom ploda u slučajevima prekinutih trudnoća, odnosno na osnovu kliničkih i operativnih nalaza rođene dece. Obdukcija fetusa kod prekinutih trudnoća pokazala je bilateralnu multicističnu displaziju i unilateralnu displaziju sa agenezijom kontralateralnog bubrega. Postnatalnim ispitivanjem preživjele dece, 28 (84,3%) njih je imalo neku od udruženih anomalija urinarnog sistema, najčešće anomaliju kontralateralnog bubrega (31,4%). Operisano je 73,6% dece, a kod 17% je u postoperativnom praćenju došlo do pogoršanja bubrežne funkcije. Nalazi bilateralne multicistične displazije bubrega fetusa i unilateralne displazije bubrega i anamniona indikacije su za prekid trudnoće. Izolovani nalaz unilateralne multicistične displazije zahteva serijske ultrazvučne preglede prenatalno, a posle porođaja primenu ultrazvučnih kontrola i mikcione cistouretrografije.

Ključne reči: Multicistična displazija bubrega; Fetus; Prenatalna ultrasonografija; Prenatalna dijagnoza; Postnatalna briga; Nefrektomija; Dete

Uvod

Kongenitalna anomalija predstavlja poremećaj u razvoju ploda koji nastaje u bilo kome periodu trudnoće i može se ispoljiti u toku intrauterinog razvoja, u perinatalnom periodu ili kasnije u toku života [1]. Prema podacima iz literature, nešto manje od četvrtine svih anomalija detektovanih antenatalno čine anomalije urinarnog sistema, a blizu 30% anomalija ovog sistema čini multicistična displazija bubrega [2]. Multicistični displastični bubreg retko izaziva dijagnostičke dileme i lako se otkriva prenatalno rutinskim sonografskim pregledom. Tipična sonografska slika je postojanje brojnih, međusobno nekomunicirajućih cisti različitih veličina, promera 1–9 cm, između kojih postoji bubrežni parenhim. Zbog postojanja cisti, i sam bubreg je enormno uvećan i predstavlja najčešći uzrok sonografskog nalaza cistične mase u abdomenu fetusa [3]. Funkcija multicističnog bubrega je manja od 10% ili je takav bubreg potpuno afunkcionalan, stoga je bilateralna multicistična displazija inkompatibilna sa životom. Prognoza unilateralne multicistične displazije bubrega zavisi od stanja kontralateralnog bubrega i njegove funkcije, a zatim i od postojanja dodatnih anomalija urinarnog sistema [4]. Precizna prenatalna dijagnostika važna je za donošenje odluke o daljem vođenju trudnoće. Posle detekcije anomalije, bitno je proceniti da li je ona inkompatibilna sa životom, i u tom slučaju dati savet za prekid trudnoće, a u slučaju da anomalija ima dobru prognozu, neophodno je serijsko praćenje u cilju utvrđivanja vremena i načina dovršavanja trudnoće. Za donošenje odluke ne-

ophodan je multidisciplinarn pristup i poznavanje ishoda pojedinih anomalija [4]. Cilj ovog istraživanja je bio da se utvrdi ishod prenatalno detektovane multicistične displazije bubrega kako bi se informacija pružena roditeljima utemeljila u preciznom prognostičkom modelu, a kliničaru dala jasna preporuka za praćenje trudnoće. Takođe smo želeli i da ukažemo na potrebu primene postnatalnih dijagnostičkih procedura u cilju evaluacije urinarnog sistema.

Materijal i metode

Retrospektivno-prospektivnim istraživanjem obuhvaćene su trudnice sa multicističnom displazijom bubrega fetusa prezentovane Konzilijumu za fetalne anomalije Instituta za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije i Univerzitetske dečje klinike u Beogradu u periodu od 1. 1. 2005. do 31. 12. 2007. Nakon prenatalne evaluacije urinarnog sistema fetusa, koja je obuhvatila ultrazvučni pregled trudnice sa fetalnom ehokardiografijom, magnetnu rezonanciju i amniocentezu sa kariotipizacijom, dalji postupak zavisi je od procene bubrežne funkcije fetusa:

1. Nenarušena bubrežna funkcija fetusa – praćenje trudnoće od ordinirajućeg ginekologa i dovršavanje trudnoće po akušerskim indikacijama – evaluacija urinarnog sistema novorođenčeta u Univerzitetskoj dečjoj klinici (ultrasonografski pregled, mikciona cistouretrografija i radioizotopske metode pregleda, MAG-3, DMSA, DTPA).

2. Narušena bubrežna funkcija fetusa – preterminsko dovršavanje trudnoće – ispitivanje novorođenčeta

Skraćenice

- MAG-3 – merkapto acetil 3 glicin
- DTPA – dietilen triamin pentacetilna kiselina
- DMSA – Di Merkapto

(prematurosa) u Univerzitetnoj dečjoj klinici i operacija ukoliko postoji indikacija.

3. Postojanje anomalije fetusa inkompatibilne sa životom – prekid trudnoće nakon dobijanja saglasnosti Etičkog odbora – kliničko-patološka obdukcija pobačenog ploda.

Podaci korišćeni u radu dobijeni su na osnovu prenatalno postavljenih dijagnoza, obdukcionih nalaza (u slučaju letalnih ishoda) i kliničko-operativnih nalaza rođene dece.

Tabela 1. Obdukcioni nalaz kod prenatalne dijagnoze multicistične displazije bubrega (prekinute trudnoće i letalan ishod nakon rođenja)

Table 1. Prenatally detected multicystic dysplastic kidney – autopsy finding (terminated pregnancies and death after birth)

Prenatalna dijagnoza <i>Prenatal diagnosis</i>	Obdukcioni nalaz <i>Autopsy finding</i>		
	Anomalija kontralateralnog bubrega <i>Contralateral kidney anomaly</i>	Dodatne anomalije urinarnog sistema <i>Concomitant anomalies of the urinary tract</i>	Ekstrarenalne anomalije <i>Extrarenal anomalies</i>
Bilateralna multicistična displazija/ <i>Bilateral Multicystic kidney n=2</i>	– agenezija/agenesis <i>n=3</i> – opstruktivna displazija <i>obstructive dysplasia n=1</i>	– hipoplazija bešike / <i>bladder hypoplasia n=2</i> – stenoza uretre <i>Urethral stenosis n=1</i>	Hipoplazija penisa/ <i>Penis hypoplasia n=1</i> Imperforirani himen/ <i>Hymen imperforates n=1</i> atrezija anusa <i>Anus atresia n=2</i>
Unilateralna multicistična displazija <i>Unilateral multicystic kidney n=4</i>			

Rezultati

U periodu od tri godine, 101 trudnica upućena je na Konzilijum za fetalne anomalije sa sumnjom na postojanje anomalije urinarnog sistema fetusa. Kod 38 trudnica (37,6%) postavljena je dijagnoza multicistične displazije bubrega fetusa, pri čemu je displazija bila obostrana u svega 2 slučaja (5,2%). Prosečno vreme otkrivanja ove anomalije bilo je u 29. nedelji gestacije. Odnos muškog i ženskog pola bio je 1,8 : 1, a kod unilateralne displazije bolest je u većem broju slučajeva postojala sa leve strane (1,2 : 1). Mortalitet je bio 15,7%. U četiri slučaja (10,5%), zbog postojanja anomalije fetusa inkompatibilne sa životom, trudnoće su prekinute nakon dobijene saglasnosti Etičkog odbora, a kod dvoje dece (5,2%) smrt je nastupila nakon rođenja. Obdukcioni nalaz pokazao je bilateralnu multicističnu displaziju, to jest unilateralnu multicističnu displaziju udruženu sa agenezijom ili opstruktivnom displazijom kontralateralnog

bubrega, kao i dodatne anomalije urinarnog sistema i udružene ekstrarenalne anomalije (Tabela 1).

Tabela 2. Udružene anomalije urinarnog sistema kod trideset dvoje preživele dece sa prenatalnom dijagnozom unilateralne multicistične displazije bubrega

Table 2. Concomitant anomalies of the urinary tract in 32 newborns prenatally diagnosed to have unilateral multicystic kidney disease

Anomalija <i>Anomaly</i>	Kontralateralni bubreg <i>Contralateral kidney</i>	Ipsilateralni bubreg <i>Ipsilateral kidney</i>	Niže partije urinarnog sistema <i>Lower urogenital tract</i>
Hidronefroza <i>Hydronephrosis</i>	4		
Vezikoureteralni refluks <i>Vesicoureteral reflux</i>	9	2	
Ektopični ureter <i>Ectopic ureter</i>	4	1	
Ureterocela <i>Ureterocele</i>	2	4	
Posteriorna uretralna valvula <i>Posterior urethral valve</i>			4
Stenoza uretre <i>Rethral stenosis</i>			1
Ukupan broj anomalija <i>Total number of anomalies</i>	19	7	5

Tabela 3. Postnatalne intervencije kod dece sa prenatalnom dijagnozom unilateralne multicistične bolesti bubrega

Table 3. Postnatal interventions in infants with prenatally detected unilateral multicystic kidney disease

Operacija/Surgery	Broj intervencija <i>Number of interventions</i>	Broj operisane dece kod kojih je došlo do pogoršanja bubrežne funkcije <i>Impaired renal function</i>
Nefrektomija <i>Nephrectomy</i>	11	
Seminefektomija <i>Hemi-nephrectomy</i>	2	
Postavljanje stome <i>Stoma</i>	11	4
Pijeloplastika <i>Pyeloplasty</i>	8	2
Reimplantacija uretera <i>Reimplantation of a ureter</i>	4	
Resekcija posteriorne uretralne valvule <i>Resection of urethral valves</i>	3	1
Ekscizija ureterocela <i>Excision ureterocele</i>	2	
Ukupan broj <i>Total number</i>	41	7 (17%)

Trideset dvoje preživele dece podvrgnuto je postnatalnoj evaluaciji urinarnog sistema. Radioizotop-

skim metodama pregleda utvrđeno je da je multicistično izmenjen bubreg potpuno nefunkcionalan, odnosno u najboljem slučaju njegova funkcija bila je manja od 5%. Ultrazvučnim pregledom i mikcionom cisturotrografijom kod dvadeset sedmero dece (84,3%) otkrivena je jedna ili više udruženih anomalija urinarnog sistema. Dvanaestoro dece (31,4%) imalo je anomaliju kontralateralnog bubrega sa veziko-ureteralnim refluksom kao najčešćim nalazom, desetoro dece (26,3%) anomaliju ipsilateralnog bubrega, a petoro dece (13,2%) anomaliju nižih partija urinarnog sistema. Isti procenat dece (13,2%) imao je i neku od udruženih ekstrarenalnih anomalija, koje su se uglavnom odnosile na genitalni sistem (Tabela 2).

Operisano je dvadeset osmero dece (73,6%). Kod trinaestoro dece (46,5%) izvršena je nefrektomija ili seminefektomija, a kod ostale dece (15 ili 53,5%) bilo je neophodno ukupno 28 intervencija za rešavanje anomalija kontralateralnog bubrega i nižih partija urinarnog sistema. Kod sedmero dece (17%) u postoperativnom praćenju zabeleženo je pogoršanje bubrežne funkcije. Ostala deca nisu zahtevala nikakve intervencije i na redovnim su kontrolama. Cistoskopijom koja je prethodila nefrektomiji postavljena je dijagnoza ektopičnog uretera, uretralne stenozе i ureterocele (Tabela 3).

Diskusija

Obostrana multicistična displazija bubrega ne predstavlja dijagnostičko-terapijski problem, s obzirom na to da je ova anomalija inkompatibilna sa životom [5]. Nalaz unilateralne multicistične displazije zahteva ozbiljan pristup budući da je oboleli bubreg nefunkcionalan. Prognoza zavisi od stanja suprotnog bubrega i urinarnog sistema u celini, a što se prenatalno odnosi prvenstveno na produkciju plodove vode. Prenatalni nalaz unilateralne multicistične bolesti bubrega zahteva kompletnu evaluaciju urinarnog sistema pre- i postnatalno u cilju potvrđivanja dijagnoze, procene bubrežne funkcije i dijagnostike anomalija koje bi eventualno zahtevale dodatni urološki tretman [6]. Naročito treba obratiti pažnju na postojanje i ehogenost kontralateralnog bubrega, s obzirom na to da su rezultati autopsije u slučajevima prekinutih trudnoća i dece sa unilateralnom multicističnom bolešću bubrega koja su umrla nakon rođenja pokazali ageneziju ili tešku opstruktivnu displaziju kontralateralnog bubrega [7, 8].

U literaturi ne postoji opšte prihvaćeno mišljenje o potrebi za nefrektomijom kod unilateralne multicistične displazije bubrega. Većina autora ističe da indikacije za hirurško uklanjanje multicistično izmenjenog bubrega obuhvataju sledeće: velika masa koja kompromituje respiraciju ili uzimanje hrane, bolna masa ili masa koja se uvećava [9]. Postoje autori koji navode potrebu za ultrazvučnim kontrolama na svakih 3–6 meseci zbog povećanog rizika od maligne degeneracije, dok se drugi ne slažu sa ovim [10, 11]. Suprotstavljena mišljenja postoje i zbog razloga za izvođenje nefrektomije. Webb i saradnici predlažu

nefrektomiju zbog povećanog rizika od hipertenzije i maligne alteracije, Ranke i saradnici kao razlog nefrektomije navode izbegavanje doživotnog praćenja dece [12–14]. Dečji hirurzi Univerzitetske dečje klinike u Beogradu koji su pratili decu iz ovog istraživanja smatraju da posle kompletne evaluacije urinarnog sistema treba sačekati spontano povlačenje cisti i ne insistirati na nefrektomiji pre treće godine života zbog mogućih komplikacija sa anestezijom. Velike randomizirane studije rađene u poslednjih nekoliko godina govore u prilog ekspektativnog postupka i uzdržavanja od nefrektomije, osim u gorenavedenim slučajevima, kada je ona neophodna. Ove studije ističu da je rizik od maligne alteracije zanemarljiv [15, 16].

Uprkos suprotstavljenim mišljenjima kada je u pitanju primena cistoskopije i kolposkopije pre nefrektomije, kod ovoj seriji dece cistoskopijom je otkriven ektopični ureter kod 10% dece, a kolposkopijom kod jedne devojčice neperforirani himen i ektopični ureter sa otvorom u vagini [17].

Poređenjem rezultata našeg istraživanja sa drugima kada je u pitanju anomalija kontralateralnog bubrega dolazimo do sličnih procenata. Blizu 32% dece imalo je anomaliju kontralateralnog bubrega, dok je u najvećem broju istraživanja ovaj procenat nešto viši (35%). Kod 10% dece radilo se o hidronefrozi u poređenju sa 8–12% kao rezultatom drugih studija [18]. Procenat ageneze kontralateralnog bubrega je 3,2%, što odgovara rezultatima Dimmicka i saradnika od 2,3%, ali je znatno niže upoređujući sa 9% kod Lazebnika i saradnika [18, 19]. U 22% slučajeva postavljena je dijagnoza vezikoureteralnog refluksa što je znatno više nego u rezultatima Eijka i saradnika od 8%, ali i znatno niže od 43% koje navode Wacksman i saradnici [11, 20]. S obzirom na visok procenat postojanja vezikoureteralnog refluksa kod unilateralne multicistične bolesti bubrega, dečji hirurzi Univerzitetske dečje klinike u Beogradu smatraju da posle ultrazvučnog pregleda deteta nakon rođenja, bez obzira na to da li je nalaz normalan ili ne, treba predložiti mikcionu cisturotrografiju, pošto čak i kod ozbiljnog vezikoureteralnog refluksa sonografski nalaz može biti sasvim normalan. Sa druge strane, s obzirom na činjenicu da vezikoureteralni refluks predisponira infekciju urinarnog sistema i može voditi ka ožiljavanju bubrežnog parenhima i hroničnoj insuficijenciji bubrega, smatraju da svu decu sa prenatalnom dijagnozom unilateralne bolesti bubrega treba tretirati niskodozažnim antibioticima do trećeg meseca života.

U pogledu anomalija ipsilateralne strane, rezultati se razlikuju u odnosu prema drugim istraživanjima. U našem istraživanju, kao najčešća anomalija javlja se ureterocela, dok se u većini drugih studija kao najčešći uzrok navodi vezikoureteralni refluks [21]. Ureterocela je postojala u 7% slučajeva, što je znatno više od rezultata Lazebnika i saradnika, koji je navode kao sporadični uzrok u svega 0,5% slučajeva [18]. Vezikoureteralni refluks ipsilateralne strane postojao je u 5,4% slučajeva, što je znatno manje u odnosu na rezultate studije Eijka i saradnika od 14% i

čak 43% koje navode drugi autori [11, 20]. Anomalije nižih partija postojale su u 13,2% slučajeva, što je znatno više od 6% koje navode Aubertin i saradnici [8]. Procenat udruženih ekstrarenalnih anomalija od 13,2% niži je od onih koje navode Eijk i saradnici (16%) i Lazebnik i saradnici (35%) [18, 20].

Polna distribucija korespondira sa podacima iz drugih studija, koje takođe saopštavaju ukupno veću učestalost anomalija kod muških fetusa, što se u većini slučajeva objašnjava specifičnostima embrionalnog razvoja urinarnog sistema, u prvom redu muške uretre [22]. Stoga, svako smanjenje plodove vode i muški pol na prenatalnom ultrazvučnom skenu predstavljaju imperativ za detaljan pregled urinarnog sistema. Kao i u drugim studijama, anomalija je bila češća sa leve strane. Za ovu pojavu ne postoji jasnije objašnjenje, izuzev činjenice da su specifični anatomske odnosi razlog za češću levostranu poziciju anomalije [23].

Zaključak

Nalaz obostrane multicistične displazije bubrega fetusa indikacija je za prekid trudnoće. Nalaz unilateralne multicistične displazije bubrega i kompletno redukovane plodove vode visoko je suspektan na ageneziju kontralateralnog bubrega i ima lošu prognozu. Izolovani nalaz unilateralne multicistične displazije zahteva serijske ultrazvučne preglede prenatalno, a postnatalno primenu ultrazvučnog pregleda, izotopskog skena i mikcione cisturografije, s obzirom na to da prognoza prvenstveno zavisi od stanja kontralateralnog bubrega. Kada se planira nefrektomija, takođe treba uraditi cistoskopiju i kolposkopiju za otkrivanje mogućih skrivenih anomalija urogenitalnog sistema.

Literatura

- Pinto V, Wankelmuth M, D'Addario V. General aspects on ultrasound screening of congenital anomalies. In: Kurjak A, Chervenak FA, editors. Donald school textbook of ultrasound in obstetrics and gynecology. 1th ed. New Delhi: Yapee brothers medical publishers; 2004. p. 365-72.
- Mandrizzato G, Maso G, Conoscenti G. Screening by ultrasound. In: Kurjak A, Chervenak FA, editors. Donald school textbook of ultrasound in obstetrics and gynecology. 1th ed. New Delhi: Yapee brothers medical publishers; 2005. p. 52-5.
- Prats P, Maiz N, Rodriguez A. Ultrasound diagnosis of urinary tract anomalies. In: Kurjak A. Perinatal medicine. London: Taylor & Francis; 2006. p. 450-511.
- Bronshtein M, Yoffe N, Brandes JM. First and early second trimester diagnosis of fetal urinary tract anomalies using transvaginal sonography. *Prenatal Diagn* 2005;10(10):653-66.
- Levi S. Mass screening for fetal malformations: the Euro-fetus study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22(6):555-8.
- Malone PS. Antenatal diagnosis of renal anomalies: has it increased the sum of human happiness? *JR Soc Med*. 2006;89(3):155-8.
- Aslam M, Watson AR. Unilateral multicystic dysplastic kidney: long term outcomes. *Arch Dis Child* 2006;91:820-3.
- Aubertin G, Cripps S, Coleman G. Prenatal diagnosis of apparently isolated unilateral multicystic kidney: implications for counseling and management. *Prenat Diagn* 2002;22(5):388-94.
- Oliveira EA, Pereira AU, Machado IN. Outcome of fetal urinary tract anomalies associated with multiple malformations and chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn* 2001;21(2):129-34.
- Milošević Biljana, Stojanović Vesna. Postnatalno praćenje dece sa antenatalnom hidronefrozom. *Med Pregl* 2008;61(11-12):569-600.
- Wacksman J, Phipps L. Report of the Multicystic Kidney Registry: preliminary findings. *J Urol* 2003;150(6):1870-2.
- Webb NJ, Lewis MA, Bruce J. Unilateral multicystic dysplastic kidney: the case for nephrectomy. *Arch Dis Child* 2001;76(1):31-4.
- Ranke A, Schmitt M, Didier F, Droulle P. Antenatal diagnosis of Multicystic Renal dysplasia. *Eur J Pediatr Surg* 2001; 11(4):246-54.
- Stevenson RE, Hall JG. Human malformations and related anomalies. 2nd ed. London: Oxford University Press; 2006.
- Arnando E, Rabelo S, Silveira J. Natural history of multicystic kidney conservatively managed: a prospective study. *Pediatr Nephrol* 2005;19(2):1102-7.
- Arnando E, Rabelo S, Silva GS. Predictive factors of ultrasonographic involution of prenatally detected multicystic dysplastic kidney. *BJU* 2005;96(6):868-71.
- Castagnetti M, Cimador M, Sergio M, de Grazia E. Transurethral incision of duplex system ureterocele in neonates: does it increase the need for secondary surgery intravesical and ectopic cases?. *BJU Int* 2006;93:1313-7.
- Lazebnik N, Bellingier MF, Ferguson JE, Hind, Hogge JS, Hogge WA. Insights into the pathogenesis and natural history of fetuses with multicystic dysplastic kidney disease. *Prenat Diagn* 2001;19(5):418-23.
- Dimmick JE, Johnson HW, Coleman GU, Carter M. Wilms tumorlet, nodular renal blastema and multicystic renal dysplasia. *J Urol* 2000;142(2 Pt 2):484-5; discussion 489.
- Eijk van L, Cohen-Overbeek TE, den Hollander NS, Nijman JM, Wladimiroff JW. Unilateral multicystic dysplastic kidney: a combined pre- and postnatal assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19(2):180-3.
- Antonia Maria H. Fetal renal anomalies: diagnosis, management and outcome. Utrecht: Henry Damen Elias; 2006.
- Stoll C, Alembie Y, Doff B. Prenatal detection of internal urinary system's anomalies: a registry-based study. *Eur J Epidemiol* 2005;11(3):283-90.
- Favorito LA, Candinot M. Urogenital anomalies in human male fetuses. *Early Hum Dev* 2006;79(1):41-7.

Summary

Introduction

Congenital fetal anomalies are the great problem and one of the main causes of increased perinatal mortality and morbidity. The aim of this study is to determine the outcome of prenatally detected multicystic dysplastic kidney and to point to the necessity of postnatal diagnostic procedures.

Material and methods

The retrospective-prospective study encompasses 38 cases of the prenatally diagnosed unilateral fetal multicystic dysplastic kidney. The associated anomalies were revealed either by autopsy findings when the pregnancy was terminated, or when the pregnancy continued, by clinical and operative findings the newborns.

Results

The autopsy finding revealed bilateral multicystic dysplastic kidney or unilateral multicystic dysplastic kidney and the agenesis

Key words: Multicystic Dysplastic Kidney; Fetus; Ultrasonography, Prenatal; Prenatal Diagnosis; Postnatal Care; Nephrectomy; Child

of the contralateral kidney. The postnatal evaluation of the newborns with unilateral multicystic disease revealed that 84.3% of them had some concomitant anomaly of the urinary tract, most of them had an anomaly of the contralateral kidney (31.4%). The surgery was performed in 73.6% of children, in 17% of children the kidney function deteriorated after the surgery.

Conclusion

The findings of bilateral multicystic kidney disease and unilateral multicystic kidney disease and anamnion are the indication to terminate the pregnancy. The finding of an isolated unilateral multicystic dysplastic kidney require thorough examination, both prenatally and postnatally. We propose obligatory serial prenatal ultrasound examinations, followed by postnatal ultrasound, isotope scan, and urinary cystourethrography.

Rad je primljen 11. V 2009.

Prihvaćen za štampu 27. V 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:3-4:262-266.

Vojnomedicinska akademija, Klinika za infektivne i tropske bolesti, Beograd¹
 Institut za vazduhoplovnu medicinu²
 Institut za medicinska istraživanja, Beograd³
 Klinički centar Vojvodine, Novi Sad, Klinika za infektivne bolesti⁴

Stručni članak
 Professional article
 UDK 616.94:616.15]-07
 DOI: 10.2298/MPNS1004267M

KONCENTRACIJA LAKTATA, C-REAKTIVNOG PROTEINA I KREATININA U KRVI KAO RANI INDIKATORI TEŽINE I ISHODA SEPSE

*BLOOD CONCENTRATIONS OF LACTATE, C-REACTIVE PROTEIN, AND CREATININE
 AS EARLY INDICATORS OF SEVERITY AND OUTCOME OF SEPSIS*

**Dragan MIKIĆ¹, Gordana ARSIĆ-KOMLJENović², Darko NOŽIĆ¹, Milica ČUČUZ³,
 Radmila DIMITRIJEVIĆ¹ i Jovan VUKADINOV⁴**

Sažetak – Brza dijagnoza sepse i njenih komplikacija je esencijalna zato što se ishod bolesnika sa sepsom može popraviti ako se adekvatna terapija započne rano. Cilj ovog rada je bio da se uporede inicijalne prosečne koncentracije laktata, C-reaktivnog proteina i kreatinina u krvi sa težinom i ishodom sepse. Težina bolesti kod 30 bolesnika određena je na osnovu skora *Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation*. Oni su, prema konsenzus kriterijumima, podeljeni u grupe sa sepsom, teškom sepsom i septičkim šokom, bez multiorganske disfunkcije i sa njom i na preživele i umrle bolesnike. Razlike u koncentracijama laktata bile su značajne između svih ispitivanih grupa, dok su koncentracije C-reaktivnog proteina bile znatno veće samo kod umrlih nego kod preživelih bolesnika ($p < 0,05$). Bolesnici sa septičkim šokom imali su znatno veće koncentracije kreatinina nego bolesnici sa sepsom, kao i bolesnici sa multiorganskom disfunkcijom i smrtnim ishodom, u odnosu na odgovarajuće grupe ($p < 0,05$). Skor *Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation* odlično je klasifikovao bolesnike prema kliničkoj težini bolesti, razvoju multiorganske disfunkcije i ishodu sepse, a najbolje je korelirao sa koncentracijama laktata ($p < 0,001$). Koncentracija laktata određena na dan prijema je, u odnosu na C-reaktivni protein i kreatinin, bolji pokazatelj težine i ishoda sepse, a septički skor, u odnosu na ove parametre, bolje klasifikuje bolesnike u grupe sa različitim težinom bolesti, bez multiorganske disfunkcije i sa njom i prema ishodu sepse.

Ključne reči: Laktati; C-Reaktivni protein; Kreatinin; Sepsa; Dijagnoza; Septični šok; APACHE

Uvod

Sepsa predstavlja dinamičan, heterogen i veoma težak klinički sindrom uzrokovan sistemskim zapaljenjskim odgovorom domaćina na infekciju, čije su komplikacije jedan od vodećih uzročnika morbiditeta i mortaliteta u svetu, posebno u jedinicama intenzivne nege [1–4]. Manifestuje se febrilnošću, tahikardijom, tahipnejom, promenom u broju leukocita, povećanjem sinteze proteina akutne faze, metaboličkim i drugim poremećajima, uključujući i teško oštećenje funkcije endotela, praćeno razvojem šoka i sindroma multiorganske disfunkcije [5–19]. Uprkos značajnom iskoraku u razumevanju patogeneze sepse, primeni moćne antibiotske terapije i napretku u pogledu podrške hemodinamičkom statusu i funkcijama organa, incidencija sepse je u stalnom porastu, a smrtnost se, prema pojedinim studijama, kreće 20–55% i više. Zato je i danas za terapiju sepse od esencijalnog značaja brzo postavljanje dijagnoze i dobra procena težine i ishoda bolesti, što bitno utiče na izbor i dinamiku tretmana obolelih, ali i na smanjenje stope mortaliteta od sepse i njenih komplikacija. S obzirom na to da određivanje koncentracije pojedinih medijatora koji učestvuju u patogenezi sepse i primena antimedijatorske terapije nisu dali očekivane rezultate, i dalje postoji potreba za reevaluacijom značaja pojedinih kliničko-laboratorijskih parametara u proceni težine i ishoda sepse [20–32]. U tom

smislu, od laboratorijskih parametara za dodatna ispitivanja posebno su interesantni laktati i C-reaktivni protein (CRP), ali i kreatinin u krvi, koji se rutinski mogu određivati i u manjim bolnicama [33–47]. Rukovodeći se iznetim činjenicama i dosadašnjim iskustvom u kliničkom radu, postavili smo sledeći cilj rada: ispitati i uporediti stepen povezanosti inicijalnih prosečnih koncentracija laktata, CRP i kreatinina u krvi sa težinom bolesti, razvojem sindroma multiorganske disfunkcije i ishodom sepse.

Materijal i metode

U ovu prospektivnu studiju bilo je uključeno ukupno 30 odraslih bolesnika sa sepsom. Kod svih bolesnika sepsa se razvila pre prijema u bolnicu i nije bila povezana sa prethodnom hirurškom intervencijom. Njihove najznačajnije demografske i kliničke karakteristike prikazane su u Tabeli 1. Pored osnovnih hematoloških i biohemijskih parametara, određivani su i protrombinsko vreme, koncentracija degradacionih proizvoda fibrina, CRP i laktata u venskoj i pH vrednost i gasne analize u arterijskoj krvi. Mikrobiološke analize podrazumevale su ispitivanje hemokultura i drugih kultura (urin, likvor, ascit, bris), kao i serološke analize. Uzročnici sepse su dokazani kod 25 bolesnika (83,3%). Kod svih bolesnika su u trosatnim intervalima određivani aksilarna telesna temperatura u °C, broj respiracija i srča-

Skraćenice

CRP	– C-reaktivni protein
MODS	– sindrom multiorganske disfunkcije
APACHE	– <i>Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation</i> skor
SOFA	– <i>Sepsis-related Organ Failure Assessment</i> skor

Tabela 1. Glavne demografske i kliničke karakteristike 30 bolesnika sa sepsom

Table 1. Main demographic and clinical characteristics of 30 patients with sepsis

Demografske i kliničke karakteristike <i>Demographic and clinical characteristics</i>	Podaci, broj bolesnika <i>Data, number of patients</i>
Godine/Age	64,9 ± 12,1 (34–81)
Pol (muškarci/žene)/Sex (men / women)	19 (63,3%) / 11 (36,7%)
Osnovne bolesti/Underlying diseases	12 (40,0%)
Inicijalni APACHE II skor <i>Initial APACHE II score</i>	23,3 ± 7,4 (10–39)
Bakterijemija/Bacteremia	13 (43,3%)
Sepsa/Sepsis	9 (30,0%)
Teška sepsa/Severe sepsis	13 (43,3%)
Septički šok/Septic shock	8 (26,7%)
MODS	14 (46,6%)
Umrli/Non-survivors	6 (20%)

na frekvencija u toku jedne minute i arterijski krvni pritisak u mmHg.

Svi bolesnici su, na osnovu kliničko-laboratorijskih nalaza, klasifikovani u različite grupe: bolesnici sa sepsom, teškom sepsom i septičkim šokom, bolesnici sa sindromom i bez sindroma multiorganske disfunkcije (MODS) i preživeli i bolesnici sa smrtnim ishodom. Dijagnoza sepse, teške sepse i septičkog šoka postavljena je na osnovu konsenzus kriterijuma *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine* [1]. Prema ovim kriterijumima, u prisustvu infekcije, sepsa je definisana sa najmanje dva od sledećih parametara: a) temperatura >38° C/< od 36° C; frekvencija srca >90/min; broj respiracija >20/min; broj leukocita >12,000/μL/< 4,000/μL. Kod pet bolesnika kod kojih infekcija nije dokazana, pored navedenih kriterijuma, dijagnoza je postavljena na osnovu odgovora na antibiotsku terapiju, uz isključenje drugih mogućih pokretača sindroma sistemskog zapaljenjskog odgovora. Teška sepsa je definisana kao sepsa u prisustvu bar jednog od sledećih kriterijuma: hipotenzija, oligurija, metabolička acidoza i promena mentalnog statusa. Septički šok je definisan kao sepsa sa hipotenzijom koja zahteva primenu inotropnih agenasa uprkos adekvatnoj nadoknadi cirkulišućeg volumena, a hipotenzija kao sistolni arterijski krvni pritisak < 90 mmHg. Postojanje MODS utvrđivano je na osnovu skora *Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA), a disfunkcije centralnog nervnog sistema prema Glasgow koma skali, dok je procena težine sepse vršena prema *Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation* (APACHE II) skoru [32, 46, 47]. U grupu bolesnika sa smrtnim ishodom uključeni su bolesnici koji su umrli tokom hospitalizacije.

Statističke analize

Rezultati su prezentovani kao srednje vrednosti ± SD. Za procenu značajnosti razlika između pojedinih grupa korišćeni su Studentov t-test i Mann-Whitney u-test. Za proučavanje međusobnih odnosa dve pojave korišćena je Pearsonova korelacija, a poređenje distribucija (frekvencija) vršeno je χ^2 testom ili Kolmogorov-Smirnov testom. Značajnost razlika procenjena je na osnovu tri nivoa verovatnoće: $p < 0,05$; $p < 0,01$ i $p < 0,001$. Za statističku obradu podataka korišćeni su statistički programi za PC računare – *Stat for Windows* i *Microstatic*.

Rezultati

Povišene nivoe laktata u krvi na dan prijema imalo je 16 (53,3 %), a kreatinina 19 (63,3 %) bolesnika sa prosečnom vrednošću $3,7 \pm 1,2$ mmol/L, odnosno $173,4 \pm 121,6$ mmol/L, dok su povišene koncentracije CRP zabeležene kod svih 30 bolesnika (prosečna vrednost $260,9 \pm 116,5$ mg/L). Istovremeno, prosečni APACHE II skor u celoj grupi bolesnika bio je $23,3 \pm 7,4$. Prosečne koncentracije laktata, CRP i kreatinina u grupama bolesnika određenih na osnovu konsenzus kriterijuma, kao i prosečni APACHE II skor povećavali su se uporedo sa povećanjem kliničke težine sepse, što je prikazano u Tabeli 2. Međutim, statistički značajna razlika između prosečnih nivoa laktata zabeležena je kod svih grupa bolesnika, dok je prosečna koncentracija kreatinina bila statistički značajno veća samo kod bolesnika sa septič-

Tabela 2. Odnos inicijalnih koncentracija laktata, C-reaktivnog proteina i kreatinina u krvi kod bolesnika sa različitim težinom sepse

Table 2. Relationship between initial lactate, C-reactive protein, and creatinine blood concentrations in patients with different severity of sepsis

Parametar, srednja vrednost ± SD, raspon <i>Parameter, mean value ± SD, range</i>	Bolesnici grupisani prema konsenzus kriterijumima <i>Patients grouped according to consensus criteria</i>			p-vrednost <i>p value</i>
	Sepsa ¹ <i>Sepsis</i>	Teška sepsa ² <i>Severe sepsis</i>	Septički šok ³ <i>Septic shock</i>	
Laktati (mmol/L) <i>Lactate (mmol/L)</i>	1,4±0,3 (1,2–1,8)	3,2±2,1 (2,2–5,1)	5,1±2,9 (3,9–8,1)	1 : 2 < 0,05 1 : 3 < 0,01 2 : 3 < 0,05
C-reaktivni protein (mg/l) <i>C-reactive protein (mg/ml)</i>	229,0±103,5 (92,6–318,8)	266,8±113,6 (126,5–40,5)	285,8±135,4 (226,6–573,0)	1 : 2 ns 1 : 3 ns 2 : 3 ns
Kreatinin (umol/L) <i>Creatinine (umol/L)</i>	87,9±48,7 (61–148)	158,6±93,9 (122–252)	276,1±312,6 (243–536)	1 : 2 ns 1 : 3 < 0,05 2 : 3 ns
APACHE II skor <i>APACHE II score</i>	13,8±3,8 (10–18)	18,7±2,9 (12–25)	31,8±3,6 (26–39)	1 : 2 < 0,001 1 : 3 < 0,001 2 : 3 < 0,001

Tabela 3. Odnos inicijalnih koncentracija laktata, C-reaktivnog proteina i kreatinina u krvi kod bolesnika sa i bez MODS

Table 3. Relationship between initial lactate, C-reactive protein, and creatinine blood concentrations in patients with and without MODS

Parametar, srednja vrednost ± SD, raspon Parameter, mean value ± SD, range	Bolesnici sa i bez MODS Patients with and without MODS		p-vrednost p value
	MODS – DA YES (N = 14)	MODS – NE NO (N = 16)	
	Laktati (mmol/L) Lactate (mmol/L)	5,2±1,3 (2,1–8,1)	
C reaktivni protein (mg/l) C-reactive protein (mg/ml)	262,5±128,9 (126,5–573,0)	226,8±102,4 (92,6–440,5)	ns
Kreatinin (umol/L) Creatinine (umol/L)	242,1±348,5 (122–536)	121,2±142,7 (61–252)	< 0,05
APACHE II skor APACHE II score	26,2±6,9 (12–39)	14,6±3,9 (10–20)	< 0,001

Tabela 4. Odnos inicijalnih koncentracija laktata, C-reaktivnog proteina i kreatinina u krvi kod preživelih i umrlih bolesnika

Table 4. Relationship between initial lactate, C-reactive protein, and creatinine blood concentrations in survivors and non-survivors

Parametar, srednja vrednost ± SD, raspon Parameter, mean value ± SD, range	Bolesnici sa različitim ishodom sepe Patients with different outcome of sepsis		p vrednost p value
	Preživeli (N = 24) Survivors	Umrli (N = 6) Non-survivors	
	Laktati (mmol/L) Lactate (mmol/L)	3,7±1,2 (1,2 – 6,2)	
C reaktivni protein (mg/l) C-reactive protein (mg/ml)	237,6±94,9 (92,1 – 451,4)	361,8±155,4 (136,4 – 573,0)	< 0,05
Kreatinin (umol/L) Creatinine (umol/L)	154,9±217,2 (61 – 415)	289,2±296,7 (214 – 536)	< 0,05
APACHE II skor APACHE II score	18,6±6,8 (10 – 32)	31,4±5,2 (23 – 39)	< 0,001

kim šokom u odnosu na bolesnike sa sepsom (p<0,05). Za razliku od prethodna dva parametra, prosečne koncentracije CRP u sve tri grupe nisu se međusobno znatno razlikovale, a između prosečnih vrednosti APACHE II skora registrovana je statistički visokoznačajna razlika (p<0,001).

Bolesnici sa sepsom su takođe podeljeni u grupe sa i bez MODS, a rezultati ispitivanja, prikazani u Tabeli 3, pokazuju da su kod bolesnika sa MODS, u odnosu na drugu grupu bolesnika, koncentracije laktata (p<0,01) i kreatinina (p<0,05) u krvi, kao i prosečne vrednosti APACHE II skora (p<0,001) bile statistički značajno veće. Međutim, razlike u koncentracijama CRP u ove dve grupe nisu bile statistički značajne.

U ovoj studiji su ispitivane i razlike između inicijalnih prosečnih koncentracija laktata, CRP i kreatinina u krvi i prosečnog APACHE II skora kod preživelih i bolesnika sa smrtnim ishodom od sepe. Rezultati prikazani u Tabeli 4 pokazuju da su prosečni nivoi laktata i prosečne vrednosti APACHE II skora kod bolesnika sa smrtnim ishodom u odnosu na preživlele bolesnike bili statistički visokoznačajno

Tabela 5. Odnos APACHE II skora i koncentracija laktata u krvi kod preživelih i umrlih bolesnika u prvih sedam dana od sepe

Table 5. Relationship between APACHE II score and lactate blood concentrations in survivors and non-survivors in the first seven days of sepsis

Dani Days	APACHE II skor, srednja vrednost ± SD APACHE II score, mean value ± SD		p-vrednost p value	Laktati, srednja vrednost ± SD (mmol/L) Lactate, mean value ± SD, (mmol/L)		p vrednost p value
	Preživeli Survivors	Umrli Non-survivors		Preživeli Survivors	Umrli Non-survivors	
	0.	18,6±6,8		31,4±5,2	< 0,001	
1.	20,7±5,6	38,2±9,6	< 0,001	3,8±1,3	6±0,9	< 0,001
3.	16,3±5,6	37,7±6,1	< 0,001	3,6±1,6	6,9±0,7	< 0,001
5.	13,6±5,9	39,5±0,7	< 0,001	2,8±0,8	7,1±0,2	< 0,001
7.	11,5±6,3	41,0	< 0,001	2,6±0,6	8,1	< 0,001

veći (p<0,001), dok je ta razlika kada su u pitanju koncentracije CRP i kreatinina bila manje izražena (p<0,05).

Uzimajući u obzir statistički visokoznačajnu povezanost inicijalnih koncentracija laktata i vrednosti APACHE II skora sa ishodom sepe, ispitali smo i odnos prosečnih vrednosti ovih parametara između preživelih i umrlih bolesnika do sedmog dana sepe i pokazali da su u tom periodu kod bolesnika sa smrtnim ishodom, u odnosu na preživlele, koncentracije laktata u krvi i vrednosti APACHE II skora bile statistički visokoznačajno veće (Tabela 5).

U ovoj studiji ispitivali smo i koji od tri laboratorijska parametra određena kod bolesnika sa sepsom na prijemu najbolje korelira sa septičkim skorom. Rezultati su prikazani u Tabeli 6 i pokazuju da inicijalne koncentracije laktata, CRP, i kreatinina u krvi pozitivno i statistički značajno koreliraju sa APACHE II skorom, ali da je rang korelacije najveći između laktata i APACHE II skora. Pored toga, između vrednosti APACHE II skora i koncentracija laktata, u odnosu na APACHE II skor i CRP, odnosno kreatinin, registrovana je bolja korelacija i u prvih sedam dana sepe, što je takođe prikazano u Tabeli 6.

Diskusija

Mortalitet od teške sepe i njenih komplikacija, uprkos velikom napretku u poznavanju patogeneze ove bolesti i primeni novih terapijskih modaliteta, ostaje i dalje veoma visok. Znatno doprinos ovakvoj situaciji ima i nekritična primena antibiotika, koja je u našoj, kao i u mnogim drugim studijama, bila uzrok malog broja pozitivnih hemokultura i bitno je uticala na terapiju bolesnika sa sepsom tokom hospitalizacije [4, 5, 25, 29, 40, 45]. Međutim, prema mišljenju brojnih autora, jedan od najvažnijih uzroka terapijskog neuspeha, posebno kada su u pitanju septički šok i MODS, predstavlja zakasnela dijagnoza i terapija ovog teškog kliničkog sindroma [17, 18, 48–50]. Zbog toga se, u kontekstu pomenutih dijagnostičkih i terapijskih poteškoća, pored nedostatka „idealnog“ kliničkog biomarkera za diferencijalnu dija-

Tabela 6. Korelacija koncentracija laktata, C-reaktivnog proteina i kreatinina u krvi sa APACHE II skorom u prvih sedam dana od sepse

Table 6. Correlation between lactate, C-reactive protein and creatinine blood concentrations and APACHE II score in the first seven days of sepsis

Parametar Parameter	APACHE II skor/APACHE II score				
	0. dan Day 0	1. dan Day 1	3. dan Day 3	5. dan Day 5	7. dan Day 7
Laktati (mmol/L) Lactate (mmol/L)	0,7500	0,7900	0,7400	0,8600	0,8300
C-reaktivni protein (mg/l) C-reactive protein (mg/ml)	0,4300	0,6300	0,1900*	0,4500	0,5100
Kreatinin (umol/L) Creatinine (umol/L)	0,5500	0,6300	0,7800	0,7600	0,7300

* Bez statističke značajnosti (ostale korelacije su statistički značajne, rang korelacije na nivou $p < 0,05$ i više)

* Without statistically significance (other correlations are statistically significant, rank of correlation on the level $p < 0,05$ or more)

gnozu sepse, kao posebno važan problem nameće brza i kvalitetna procena težine i ishoda bolesti, od koje zavisi ne samo izbor antibiotske i druge terapije sepse nego i dinamika njene primene. Rana i prava dijagnoza septičkih komplikacija ponekad je neobično teška pa je traženje novih načina za prevazilaženje ovog problema još uvek veoma značajan zadatak za kliničare [47, 49, 51].

Glavni cilj naše studije odnosio se na određivanje inicijalnih koncentracija laktata, CRP i kreatinina u krvi u grupi neselecionih, nehirurških odraslih bolesnika sa vanbolnički stečenom sepsom i ispitivanje povezanosti ovih koncentracija sa težinom sepse, razvojem septičkih komplikacija i ishodom bolesti. Pored toga, kod ovih bolesnika je ispitivana i korelacija inicijalnih nivoa laktata, CRP i kreatinina u krvi sa vrednostima APACHE II skora određenog na dan prijema u bolnicu. Rezultati dobijeni u ovoj studiji, slično rezultatima drugih studija, pokazali da APACHE II skor kod bolesnika sa različitim težinom sepse gotovo idealno odvajala bolesnike u grupe određene na osnovu konsenzus kriterijuma, kao i bolesnike sa MODS i smrtnim ishodom od bolesnika bez multiorganske disfunkcije i preživelih [26, 27, 30, 31, 52, 53]. S obzirom na to da on predstavlja jedan od najprihvatljivijih bodovnih sistema u proceni težine bolesti, korelacija ispitivanih parametara u krvi sa APACHE II skorom kod bolesnika sa sepsom može biti od velikog značaja za zaključivanje o njihovoj dijagnostičkoj i prognostičkoj vrednosti [8, 18, 23, 32]. U skladu sa tim, rezultati dobijeni u našoj studiji o značajnoj korelaciji inicijalnih koncentracija laktata, ali i CRP i kreatinina sa vrednostima APACHE II skora kod bolesnika sa sepsom ukazuju na velik značaj njihovog pravovremenog određivanja, ali i praćenja tokom terapije.

Definicija sepse, prema konsenzus kriterijumima, ima za cilj da pokaže kontinuirani odgovor domaćina na infekciju, i ona se uglavnom bazira na kliničkim znacima i opštim laboratorijskim nalazima [1]. Zato je jedan od ciljeva naše studije bio da se ispita koji od laboratorijskih parametara, kao što su

inicijalne koncentracije laktata, CRP i kreatinina, najbolje korelira sa težinom sepse određenom prema ovim kriterijumima. Na osnovu dobijenih rezultata, konstatovali smo da se prosečne vrednosti koncentracije laktata razlikuju u svim grupama bolesnika proporcionalno težini bolesti i da se uporedo sa porastom klinički određene težine sepse registruje znatno povećanje koncentracija laktata. Nasuprot laktatima, inicijalne prosečne koncentracije kreatinina a posebno CRP, koje su bile visoke u svim grupama bolesnika, nisu adekvatno reflektovale težinu bolesti. Prema tome, rezultati dobijeni u našoj studiji ukazuju na to da laktati, u poređenju sa CRP i kreatininom, predstavljaju bolji i dinamički marker za procenu težine sepse određene prema konsenzus kriterijumima i da mogu biti veoma koristan marker za definisanje težih oblika ove bolesti. Međutim, ovakvi rezultati ne umanjuju veliki značaj određivanja CRP kao jednog od najboljih parametara za praćenje odgovora na antibiotsku terapiju kod bolesnika sa sepsom u savremenoj kliničkoj praksi [44–54].

Sledeći cilj naše studije bio je da se uporede prosečne inicijalne koncentracije laktata, CRP i kreatinina u krvi bolesnika sa i bez MODS i bolesnika sa različitim ishodom sepse. Dobijeni rezultati su jasno pokazali da bolesnici sa MODS, u odnosu na bolesnike sa nekomplikovanom sepsom, imaju znatno veće koncentracije laktata i kreatinina, ali ne i CRP, što je u saglasnosti sa rezultatima pojedinih kliničkih studija [33–43, 46, 47, 50]. Ovakvi nalazi pokazuju da je dijagnoza teške sepse i početka organske disfunkcije znatno povezana sa visokim koncentracijama laktata u krvi, dok se na osnovu koncentracija CRP, ali i kreatinina, ne može pouzdano zaključivati o postojanju multiorganske disfunkcije. Poseban značaj dobijenih rezultata u našoj studiji odnosi se na prognostički značaj inicijalnih koncentracija laktata, CRP i kreatinina kada je u pitanju ishod sepse. Oni jasno pokazuju da su koncentracije laktata, u odnosu na koncentracije CRP i kreatinina, bolji prognostički parametar ne samo u pogledu razvoja septičkog šoka i MODS nego i u pogledu ishoda sepse.

Već godinama kliničari prepoznaju da porast koncentracije laktata (hiperlaktatemija) u krvi može biti marker distresa mekih tkiva i da predstavlja značajan problem kod bolesnika sa sepsom, ali uprkos tome, kada je u pitanju interpretacija koncentracija laktata, u ovoj oblasti postoji mnogo nedoumica. Naime, ekstremna hiperlaktatemija u toku vežbanja kod zdravih osoba veoma dobro se podnosi, dok je kod kritično obolelih povezana sa veoma visokim mortalitetom. Zbog toga se pretpostavlja da su povišene koncentracije laktata kod bolesnika sa sepsom značajnije kao marker pre nego kao etiološki faktor bolesti sam za sebe, i ukazuje na neophodnost njihovog rutinskog određivanja u cilju kliničkog determinisanja bolesnika sa sepsom u visokom riziku od smrtnog ishoda [33–35, 53, 54]. Smatra se da visokim vrednostima laktata u krvi može, pored ostalog, doprineti i hemodinamička nestabilnost i disfunkcija vitalnih organa, što je povezano sa klirensom laktata kod bolesnika sa septičkim

šokom i multiorganskom disfunkcijom [34, 55]. Na osnovu ovih podataka, logično je pretpostaviti da su u prognostičkom smislu koncentracije laktata u krvi kod obolelih od sepse najkorisnije kada se determinišu tokom vremena, što su pokazali i rezultati dobijeni u našoj studiji. Naime, do sedmog dana sepse, koncentracije laktata kod bolesnika sa smrtnim ishodom su, u odnosu na preživjele bolesnike, bile statistički visoko značajno veće, i za razliku od preživjelih nisu se smanjivale tokom vremena.

Savremena tumačenja povišene koncentracije laktata kod bolesnika sa teškom sepsom još su uvek nepotpuna. Uobičajeno je da se one razmatraju u kontekstu nedostatka kiseonika u toku hipoperfuzije tkiva, i ovakvo shvatanje je zastupljeno i u samoj definiciji teške sepse prema konsenzus kriterijumima [1]. Međutim, hiperlaktatemija se kod kritično obolelih, osim kao posledica hipoksije/hipoperfuzije tkiva, može razviti i putem više drugih mehanizama [35, 53, 55, 56]. Tako, na primer, pokazano je da endotoksin gram negativnih bakterija može inhibirati piruvat dehidrogenazu, enzim koji je odgovoran za ulazak piruvata u Krebsov ciklus [57]. Prema tome, hiperlaktatemija u toku gram-negativne sepse može nastati kao rezultat povišene koncentracije piruvata, a ne hipoksemije. S druge strane, rezultati studije Gorea i saradnika sugerišu da u teškoj sepsi povećan aerobni metabolizam može biti važniji za nastanak laktatne acidoze u odnosu na druge metaboličke poremećaje i anaerobni metabolizam. Naime, ovi autori su jasno pokazali značaj aerobnog metabolizma kod bolesnika sa sep-

som registrovanjem povišene produkcije glukoze i piruvata i njihove oksidacije. Kada se piruvat dehidrogenaza stimuliše dihaloacetatom, dolazi do dodatnog povećanja potrošnje kiseonika, ali i smanjenja produkcije glukoze i piruvata, što sugerišu da se hiperlaktatemija u sepsi javlja kao konsekvencija povećanog aerobnog pre nego anaerobnog metabolizma [58]. Nalazi dobijeni u pomenutoj studiji u skladu su sa poznatim metaboličkim efektom povećane produkcije laktata na ćelijske bioenergete, pri čemu dolazi do promenjenog citozolskog a povećanog mitohondrijalnog redoks stanja, tako da povišen nikotinamid adenin dinukleotid odnos podržava oksidativnu fosforilaciju kao dominantni izvor produkcije adenozin trifosfata [59].

Zaključak

Rezultati naše studije su pokazali da inicijalne koncentracije laktata kod bolesnika sa sepsom, u odnosu na C-reaktivni protein i kreatinin, predstavljaju bolji marker za diferencijaciju sepse u podgrupe određene prema konsenzus kriterijumima, kao i za diferencijaciju bolesnika sa i bez MODS i preživjelih od bolesnika sa smrtnim ishodom. Odlična korelacija inicijalnih koncentracija laktata sa APACHE II skorom dodatno sugerišu da one mogu biti važan laboratorijski parametar za procenu težine sepse, ali i dobar prognostički marker ishoda sepse. Međutim, nivoi laktata ne bi smeli biti apsolutni kriterijum za definitivnu odluku o težini sepse i njenom ishodu.

Literatura

1. Chung-Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-55.
2. Darville T, Giroir B, Jacobs R. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS): Immunology and potential immunotherapy. *Infection* 1993;21(5):279-90.
3. Mayor S. The impact of sepsis. 30th international symposium of the society of critical care medicine. *Adv Sepsis* 2001;1(2):79.
4. Stojanović P, Kocić B, Randelović G, Ćirić V. Koagulaza negativne stafilokoke izolovane iz hemokultura – uzročnici ili kontaminanti? *Med Pregl* 2008;61(5-6):263-9.
5. Mikić D, Bojić I, Rajić-Dimitrijević R, Trnjak Z, Đokić M, Begović V i sar. Značaj određivanja pojedinih kliničko-laboratorijskih parametara u proceni težine i ishoda sepse. *Vojnosanit Pregl* 1999;56(6):607-17.
6. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991;115(6):457-69.
7. Billiau A, Vandekerckhove F. Cytokines and their interactions with other inflammatory mediators in the pathogenesis of sepsis and septic shock. *Eu J Clin Invest* 1991;21:559-73.
8. Fridman WH, Tartour E. Cytokines and cell regulation. *Mol Aspects Med* 1997;18:1-90.
9. Mikić D. Povezanost koncentracija faktora nekroze tumora alfa i interleukina 8 u krvi sa težinom i ishodom sepse. magistarski rad, Beograd: Vojnomedicinska akademija, 2000.
10. Vincent JL. Search for effective immunomodulatory strategies against sepsis. *Lancet* 1998;351:922-3.
11. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999;340(3):207-14.
12. Downton SB, Cotter HR. Acute phase reactants in inflammation and infection. *Semin Hematol* 1988;25(2):84-90.
13. Astiz ME, Rackow EC. Septic shock. *Lancet* 1998;351:1501-5.
14. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE et al. Septic shock in humans: advances in understanding of pathogenesis, Cardiovascular dysfunction and therapy. *Ann Intern Med* 1990;113(3):227-42.
15. Beutler B, Cerami A. The endogenous mediator of endotoxic shock. *Clin Res* 1987;35:2-196.
16. Goris RJA, Boekhorst TPA, Nuytinck JKS, Gimbrere JSF. Multiple - organ failure. *Arch Surg* 1985;120:1109-15.
17. Pjević M. Prevencija sindroma multiple organske disfunkcije. *Med Pregl* 2001;54(3-4):146-53.
18. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009;37(5):1670-7.
19. Jones AE, Puskarich MA. Sepsis-induced tissue hypoperfusion. *Crit Care Clin* 2009;25(4):769-79.
20. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock: relation to multiple-sistem organ failure and mortality. *Chest* 1993;103(2):565-75.

21. Damas P, Canivet JL, De Groot D, Vrindts Y, Albert A, Franchimont P, et al. Sepsis and serum cytokine concentrations. *Crit Care Med* 1997;25(3):405-12.
22. Ziegler EJ, Fisher CJ, Sprung CL, Straube RC, Sadoff JC, Foulke GE, et al. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1991;324:429-36.
23. Fisher CJ, Dhainaut JF, Opal SM, Pribble JP, Balk RA, Slotman GJ, et al. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. Results from a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994;271:1836-43.
24. Cohen J, Carlet J; INTERSEPT: an international, multicenter placebo-controlled trial of monoclonal antibody to human necrosis factor- α in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1996;24(9):1431-40.
25. Clark AM, Plank DL, Connolly AB, Streat JS, Hill AA, Gupta R, et al. Effect of a chimeric antibody to tumor necrosis factor- α on cytokine and physiologic responses in patients with severe sepsis- A randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1998;26(10):1650-9.
26. Wong DT, Crofts SL, Gomez M, McGuire PG, Byrick RJ. Evaluation of predictive ability of APACHE II system and hospital outcome in Canadian intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1995;23(7):1177-83.
27. Beck DH, Taylor BL, Millar B, Smith GB. Prediction of outcome from intensive care: a prospective cohort study comparing Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and III prognostic systems in a United Kingdom intensive care unit. *Crit Care Med* 1997;25(1):9-15.
28. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter MP et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 1998;26(11):1793-800.
29. Hatheril M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostics markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child* 1999;81:417-21.
30. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Hofig J, Schuttler J. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different APACHE II and SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care Med* 1999;27(3):45-55.
31. Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Bogel D, Fassbinder J, Reinhart K. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in patients with sepsis. *Crit Care Med*. 1999;27:1814-8.
32. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13(10):818-29.
33. Bernardin G, Pradier C, Tiger F, Deloffre P, Mattei M. Blood pressure and arterial lactate level are early indicators of short-term survival in human septic shock. *Intensive Care Med* 1996;22:17-25.
34. Marecaux G, Pinsky MR, Dupont E, Kahn RJ, Vincent JL. Blood lactate levels are better prognostic indicators than TNF α and IL-6 levels in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 1996;22:404-8.
35. Gutierrez G, Wult ME. Lactic acidosis in sepsis: a commentary. *Intensive Care Med* 1996;22:6-16.
36. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuardi A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care* 2004;8(4):234-42.
37. Claeys R, Vinken S, Spapen H, Ver-Elst K, Decochez K, Huyghens L, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 2002;30:757-62.
38. von-Lilienfeld Toa M, Dietrich MP, Glasmacher A, Lehmann L, Breig P, Hahn C, et al. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23(7):539-44.
39. Sauer M, Tiede K, Fuchs D, Gruhn B, Berger D, Zintl F. Procalcitonin, C-reactive protein, and endotoxin after bone marrow transplantation: identification of children at high risk of morbidity and mortality from sepsis. *Bone Marrow Transplant* 2003;31(12):1137-42.
40. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungtatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med* 2003;31(6):1737-41.
41. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
42. Teasdale G, Jennet B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet* 1974;2(7872):81-4.
43. Bryant NH, Rivers EP, Bernhard PK, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32(8):1637-42.
44. Janković B, Veljković D, Pašić S, Rakonjac Z, Jevtić D, Martić J. C-reaktivni protein i citokini u dijagnostici neonatalne sepsa. *Med Pregl* 2006;59(11-12):545-549.
45. McGrath E, Memon S, Anderson P. C-reactive protein-marker of inflammation or future therapeutic target? *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:232.
46. Donaldson GC. C-reactive protein: does it predict mortality? *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:209-10.
47. Kocabaş E, Sarıkçıoğlu A, Aksaraylı N, Seydaoğlu G, Seyhun Yalçın. Role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor- α in the diagnosis of neonatal sepsis. *Turk J Pediatr* 2007;49:7-20.
48. Hanon FX, Monet DL, Sorensen TL, Molbak K, Pedersen G, Schonheyder H. Survival of patients with bacteraemia in relation of initial empirical antimicrobial treatment. *Scand J Infect Dis* 2002;34:520-8.
49. Vučeljić M, Šurbatović M, Vujanić S. S-105 β protein in patients with severe sepsis. *Jugosl Med Biochem* 2009;28:46-9.
50. Ryan CA, Shapiro NI, Jones AE, Schorr C, Pope J, Casner E, et al. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock* 2009;32(1):35-9.
51. Kruger S, Ewig S, Marre R, Papassotiropoulos J, Richterl K, von Baum H et al. CAPNETZ Study Group. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J* 2008;31:349-55.
52. Brunkhorstl FM, Al-Nawas B, Krummenauer F, Forcykil ZF, Shah PM. Procalcitonin, C-reactive protein and APACHE II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:93-100.

53. Povoja P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. *Eur Respir J* 2005;25:804-12.

54. Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med* 1992;20:126-36.

55. Kellum JA. Lactate and pH: Our continued search for markers of tissue distress. *Crit Care Med* 1998;26:1783-4.

56. Fink MP. Does tissue acidosis in sepsis indicate hypoperfusion? *Intensive Care Med* 1996;22:1144-6.

57. Kilpatrick-Smith L, Dean L, Erecinska M. Cellular effects of endotoxin in vitro. II. reversibility of endotoxic damage. *Care Shock* 1983;11:101-11.

58. Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, et al. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg* 1996;224:97-102.

59. Connett RJ, Honing CR, Gyeski TEJ. Defining hypoxia: a systems view of Vo_2 , glycolysis, energetics, and intracellular Po_2 . *J Appl Physiol* 1990;68:833-42.

Summary

Introduction

Since the outcome in septic patients can significantly be improved if the appropriate therapy is introduced timely early, the early diagnosis of sepsis and its complications is essential.

The aim of this study was to compare mean values of the initial blood concentrations of lactate, C-reactive protein and creatinine and the severity of illness and the outcome of sepsis.

Materials and methods

A total of 30 septic patients were included in the study. The diagnosis of sepsis and its complications was made according to consensus criteria. The severity of illness was scored by an Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation septic score. The patients were subdivided into different groups, those with sepsis, severe sepsis or septic shock, those with or without multiple organ dysfunction syndrome, and survivors and non-survivors.

Results

The differences in mean values of lactate levels among all studied groups were significantly high, whereas the level of C-reactive

protein were significantly higher only in the non-survivors compared to the survivors ($p < 0.05$). The concentrations of creatinine were significantly higher in the patients with septic shock compared to the patients with sepsis, and in the patients with multiple organ dysfunction syndrome and the non-survivors compared to the corresponding groups ($p < 0.05$). The septic score clearly discriminated patients with different severity of sepsis, development of multiple organ dysfunction syndrome and survival and positively correlated with the concentrations of lactate, C-reactive protein and creatinine (the best correlation ranks were with lactate levels, $p < 0.001$).

Discussion and conclusion

Our results suggest that lactate level is a better parameter of illness severity and outcome of sepsis than levels of C-reactive protein and creatinine. When compared to the above parameters, the septic score determined on the day of admission to hospital is a much better criterion to classify patients into groups with different severity of sepsis, with and without multiple organ dysfunction syndrome and into survivors and non-survivors.

Key words: Lactic Acid; C-Reactive Protein; Creatinine; Sepsis; Diagnosis; Shock, Septic; APACHE

Rad je primljen 24. I 2008.

Prihvaćen za štampu 18. III 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:3-4:267-273.

PRIKAZI SLUČAJEVA CASE REPORTS

Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad
Klinika za dečju hirurgiju¹
Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
Klinika za bolesti uva, grla i nosa²

Prikaz slučaja
Case report
UDK 616.231-007.271-089.5-053.31
DOI: 10.2298/MPNS1004275D

LARINGEALNA MASKA KAO JEDINI IZBOR INICIJALNOG OBEZBEĐENJA DISAJNOG PUTA KOD NOVOROĐENČETA SA STENOZOM TRAHEJE

LARYNGEAL MASK AIRWAY AS THE ONLY CHOICE FOR PRIMARY AIRWAY CONTROL IN NEWBORN WITH TRACHEAL STENOSIS

Biljana DRAŠKOVIĆ¹, Anna URAM-BENKA¹ i Vladimir KLJAJIĆ²

Sažetak – Kongenitalna stenoza traheje retko je oboljenje, koje se otkriva u ranom neonatalnom periodu. Ukoliko je stenoza izražena, može biti inkompatibilna sa životom. Kod težih stenoz izuzetno je važno obezbediti disajni put odmah nakon rođenja, uraditi ranu traheostomu kako bi ova novorođenčad preživela. Laringealna maska poslednjih godina nalazi sve širu primenu u anesteziološkoj praksi, kako u svakodnevnom radu u operacionoj sali tako i u inicijalnom obezbeđivanju disajnog puta i reanimaciji. Prikazan je slučaj prevremeno rođenog deteta, kod koga je, neposredno nakon rođenja, otkrivena stenoza traheje. Obezbeđenje disajnog puta nije bilo moguće endotrahealnim tubusom ni najmanjeg promera te je plasirana laringealna maska, kojom je obezbeđena adekvatna ventilacija i oksigenacija. Na ovaj način je vođena i anestezija tokom rane traheostomije, koja je načinjena u prvim satima života.

Cljučne reči: Laringealna maska; Prematurus; Stenoza traheje; Opstrukcija disajnih puteva; Otpor disajnih puteva; Traheostomija; Anesteziologija

Summary – Congenital tracheal stenosis is a rare disorder characterized by the presence of focal or diffuse complete tracheal cartilage rings, resulting in a fixed tracheal narrowing. The prognosis for this disorder is currently assumed to be poor, with some sources stating that the natural outcome of this problem is inevitably fatal. Tracheal stenosis requires a tracheostomy at delivery for the infant to survive before the definitive reconstruction. The laryngeal mask airway is the most commonly used airway device in pediatric anesthesia as well as the primary airway control during the resuscitation. We present a premature infant with congenital tracheal stenosis, in whom the airway could be controlled only by the laryngeal mask. In this case the laryngeal mask airway was a life saving device for the airway control in the period before tracheostomy was done. Tracheostomy was made in first few hours after birth. In severe tracheal stenosis the laryngeal mask airway can be a device of choice for the initial control of the airway.

Key words: Laryngeal Masks; Infant, Premature; Tracheal Stenosis; Airway Obstruction; Airway Resistance; Tracheostomy; Anesthesiology

Uvod

Kongenitalna stenoza traheje retko je oboljenje, koje se otkriva u ranom neonatalnom periodu. Ukoliko je stenoza izražena, može biti inkompatibilna sa životom. Javlja se kao izolovana mana ili, što je češće, udružena s drugim anomalijama [1]. Subglotična stenoza se definiše kao otvor traheje manji od 4 mm kod ročnog ili manji od 3 mm kod prevremeno rođenog novorođenčeta [2]. Stenzom može biti obuhvaćen kraći ili duži segment hrskavičavog prstena.

Simptomi zavise od uzrasta deteta i od stepena suženja traheje, kao i od pridruženosti drugih anomalija. Manifestuju se inspiratornim stridorom, respiratornim distresom, rekurentnim respiratornim infekcijama i poremećajem plućne funkcije. Zapaljenje i povećana količina sekreta lako dovode do daljeg suženja i opstrukcije već suženog disajnog puta [3].

Introduction

Congenital tracheal stenosis is a rare disease, which is detected in the early neonatal period. If stenosis is expressed, it can be incompatible with life. It is a rare deformity, but has more often been found associated with other anomalies [1]. If the air passage of the newborn infant is less than 4mm or less than 3mm wide in the preterm baby, it is defined as subglottic stenosis [2]. It can involve both a shorter and longer part of the cartilaginous tracheal ring.

The symptoms vary depending on the child's age and the degree of tracheal stenosis, as well as other related anomalies. The disease is characterized by inspiratory stridor, respiratory distress, recurrent respiratory infection and pulmonary function disorder. Inflammation and increased secretion can easily lead to further stenosis and obstruction of an airway which has already been constricted [3].

Skraćenice

LMA – laringealna maska
 VIMA – inhalaciona anestezija

Dijagnoza se potvrđuje bronhoskopijom, magnetnom rezonancijom ili kompjuterizovanom tomografijom [4].

Kod težih stenozа izuzetno je važno obezbediti disajni put odmah nakon rođenja, uraditi ranu traheostomiju kako bi se privremeno obezbedio disajni put do definitivne operativne rekonstrukcije traheje, koja se vrši u starijem odojčadskom periodu [5, 6]. Priprema i izvršenje hitne traheostomije zahteva vreme, obučeni tim i opremu. Sve to se ne nalazi uvek pored porođajne sale, te ako je novorođenče životno ugroženo usled respiratorne insuficijencije, obezbeđenje disajnog puta drugim sredstvima i veštačka ventilacija su neophodni [7]. Plasiranje endotrahealnog tubusa i u ovim situacijama svakako je najbolje rešenje. Međutim, suženje može biti takvo da ni najmanji endotrahealni tubus nije moguće plasirati. Tada dolaze u obzir supraglotična sredstva, prvenstveno laringealna maska (LMA) ili ventilacija preko maske za lice, kojom se često ne obezbeđuje adekvatna ventilacija.

LMA poslednjih godina nalazi sve širu primenu u anesteziološkoj praksi, kako u svakodnevnom radu u operacionoj sali tako i u inicijalnom obezbeđivanju disajnog puta i u reanimaciji, pogotovo u prehospitalnim uslovima. LMA je, zbog jednostavne primene i dobrog obezbeđivanja disajnog puta, našla značajno mesto i u protokolu za otežanu intubaciju, kada je primena endotrahealnog tubusa otežana/nemoguća [8].

Prednosti LMA jesu: lako se plasira, dobro obezbeđuje disajni put, nema nadražaja i kontaminacije disajnog puta (ne ulazi se u traheju), omogućuje mehaničku ventilaciju, pogodna je za kraće hirurške intervencije u trajanju do 2 sata i jeftina je (može se primeniti više puta).

Nedostaci LMA: ne zatvara u potpunosti disajni put, te postoji opasnost od aspiracije stranog sadržaja, kao i distenzije želuca ako se ventilacija vrši pod povišenim pritiskom; nesigurna pozicija kod bolesnika koji leži na strani ili na stomaku. Takođe, postoji određeni stepen rizika od aspiracije kod operacija u gornjem abdomenu i od povećanja intraabdominalnog pritiska (laparoskopske operacije i slično) [9].

LMA se zbog dobrih osobina, efikasnog i bržeg oporavka od anestezije danas široko primenjuje i znatno je suzila polje primene endotrahealnog tubusa u opštoj anesteziji, te često predstavlja spasonosno rešenje kod neočekivane otežane intubacije [10].

Prikaz slučaja

Novorođenče muškog pola iz *in vitro* fertilizacije, rođeno carskim rezom, u 35. nedelji gestacijske starosti, zbog prenatalno dijagnostikovane opstrukcije creva. Na rođenju novorođenče je telesne mase 2 140 g, telesne dužine 46 cm, Apgar skora 4/5. Po rođenju, uočava se hipersalivacija i umerena respiratorna insuficijencija. Novorođenče je tahikardno, tahipnoično pri disanju koristi pomoćnu muskulaturu, bledocijano-

Abbreviations

LMA – laryngeal mask airway
 VIMA – volatile induced maintenance anaesthesia

The diagnosis is confirmed by the bronchoscopy, magnetic resonance or computed tomography (CT) [4].

It is extremely important in severe types of stenosis to secure the airway just after the birth, and perform an early tracheostomy so that an adequate airway can be temporarily secured until the definite operative tracheal reconstruction, which can be done at a later stage of newborn growth [5, 6]. It takes time, a skilled team and adequate equipment to prepare and perform on urgent tracheostomy. All of this cannot usually be found nearby the delivery room. So, if the newborn's life is at stake because of a respiratory insufficiency, it is of vital importance to secure airway by the effective means available and artificial ventilation [7]. Even in this kind of situation it is probably the best solution to place endotracheal tube. However, stenosis could be of such a kind that it is impossible to be placed even the smallest diameter tube. When that is the case, supraglottic tools should be considered, the laryngeal mask airway (LMA) prior to all others, or ventilation through the face mask, but that usually does not provide adequate ventilation.

In recent years the laryngeal mask (LMA) has been widely used in anaesthesiology both in everyday practice in operating theatres and in initial airway management during the process of reanimation, especially in prehospital conditions. Because of its simple insertion and proper securing of an airway it has a significant place in a difficult intubation protocol, in conditions when endotracheal tube placement is either difficult or impossible [8].

Disadvantages of LMA are as follows: it does not completely close the airway which can lead to adverse content aspiration as well as gastric distension if the ventilation is performed under higher pressure; inadequate patient's position lying prostrate or on a side. There is also a considerable risk of aspiration in case of an upper abdomen operation, and increased intraabdominal pressure (laparoscopic procedures etc.) [9].

Today, LMA is widely used because of its advantages, it can be easily placed, providing adequate airway, there are no airway irritation and contamination (because there is no tracheal intubation), it enables artificial respiration, it is suitable for short surgical procedures. It is often the lifesaving solution in case of unexpected difficult intubation [10].

Case report

A male newborn from *in vitro* fertilization was born by Caesarean section in 35th week of gestation, because of prenatally diagnosed bowel obstruction. At birth the newborn weighed 2140g, was 46cm long, and the Apgar score was 4/5. Hyper salivation and temperate respiratory insufficiency were noticed. The newborn had tachycardia, tachypnoea,

tične kože. U prvim minutima života, urađena je toaleta gornjih disajnih puteva aspiracijom i primenjen je 100-postotni kiseonik. Kako se stanje održava, nakon nekoliko minuta dete je intubirano, prebačeno u jedinicu intenzivne terapije i započeta je veštačka ventilacija intermitentnim pozitivnim pritiskom, sa frekvencijom od 60 u minuti i inspiratornom koncentracijom kiseonika od 80%. Pošto se još uvek nije uspostavila odgovarajuća oksigenacija i ventilacija a zbog sumnje na traheozofagealnu fistulu, organizovan je transport novorođenčeta na dečju hirurgiju po tipu transporta „k sebi”. Pre transporta, još jednom je proverena pozicija tubusa i potvrđen njegov prolazak između glasnica. U toku transporta dete je tahidispnoično te se sprovodi asistirana ventilacija 100-postotnim kiseonikom pomoću samoširećeg balona, s obzirom na to da je usaglašavanje sa aparatom za mehaničku ventilaciju bilo otežano. Transkutana saturacija hemoglobina kiseonikom kretala se od 90 do 92%. U više navrata, aspiriran je orofarinks. Auskultacijom grudnog koša registrovan je samo disajni zvuk pri spontanom disanju, čuo se pooštren disajni šum sa rano inspiratornim pukotima. Po prijemu na Kliniku za dečju hirurgiju, urađen je Rtg snimak grudnog koša, gde se uočava visokopostavljen endotrahealni tubus. Imajući to u vidu, kao i činjenicu da je registrovano znatno „curenje” insufliiranog vazduha iz orofarinksa, postavlja se pretpostavka da je došlo do ekstubacije. Pristupilo se ponovnoj laringoskopiji i zameni tubusa. Sve vreme koža novorođenčeta je bila bledoružičaste boje, transkutana saturacija je iznad 90%, normokardno je ali i dalje tahidispnoično, s jasnim zamorom pri disanju. Prilikom laringoskopije, uočen je epiglotis, širok larinks (neuočajan za taj uzrast) i glasnice; prilikom plasiranja tubusa broj 3, naišlo se na otpor subglotično, pokušano je plasiranje manjeg tubusa, ali i dalje je postojao otpor. Iza glasnica proširivala je beličasta prepreka uz pukotinasti otvor. Kako ni najmanji tubus nije prolazio prepreku, plasirana je laringealna maska broj 1,5 (LMA *The Laryngeal Mask Company Limited*). Započeto je manuelno ventiliranje, kojim je postignuto vidljivo odizanje grudnog koša, adekvatna gasna razmena (transkutana saturacija 100%), a ubrzo i bolje opšte stanje deteta. Nastavljena je mehanička ventilacija i kompletan monitoring u Jedinici intenzivne terapije, a zbog sumnje na stenozu traheje, pozvan je otorinolaringolog. Nakon 15 minuta, dete je uvedeno u operacionu salu. Preko LMA novorođenče je uvedeno u inhalacionu anesteziju sevoranom (VIMA). Pošto se obezbedila adekvatna dubina anestezije, izvađena je LMA i plasiran je rigidni traheobronhoskop Storz, 2,5 mm širine i 20 cm dužine. Konstatovana je uredna struktura supraglotičnog dela grkljana. Glasnice su beličaste, glatke. Na 1 cm od gornje ivice glasnica uočena je stenozna traheje. Lumen stenozne je 1 mm i smešten je u zadnjim partijama traheje. Pošto nije bilo moguće proći kroz stenotični deo traheje rigidnim bronhoskopom, uvid u niže partije traheje obezbeđen je neonatalnom optikom pod uglom od 0° širine 1 mm. Nalaz je potvrdio da

pale cyanotic skin. During only a few minutes of child's life, the upper airway aspiration was performed, using 100% oxygen. After a couple of minutes, the patient was intubated, moved to intensive care unit where the artificial ventilation started with intermittent positive-pressure ventilation (IPPV) with frequency 60/min and inspiratory oxygen concentration of 80%. As the proper oxygenation and ventilation were still not retrieved, and under the suspicion of tracheo-oesophageal fistula, the newborn was to children's surgery. The tube position was checked once again prior to the transportation and that confirmed passing of the air through rima glottides. During transportation baby had tachydyspnea, so it was assisted by the ventilation with 100% oxygen and rebreathing bag was introduced, since the coordination with mechanical device was difficult. The transcutaneous saturation was between 90 and 92%. The oropharynx was aspirated for several times. The thoracic auscultation recorded only the breathing sound of spontaneous breathing. After the admission to Pediatric Surgery Clinic, the thorax was x-rayed showing the highly positioned endotracheal tube. Regarding this and the fact that considerable insufflated air "leakage" from the oropharynx was detected, the extubation was performed, and the laryngoscopy was redone, as well as tube replacement. All this time the newborn's skin had pale-pink coloration, transcutaneous saturation was around 90%, cardiac rhythm was regular except tachycardia, tachydyspnea there was still noticeable with obvious tiredness while breathing. The laryngoscopy pointed to epiglottitis, unusually wide larynx for this age, and glottides; intubation with tube number 3 failed due to the apparent subglottic obstruction exist, therefore it was redone with the smaller tube but the obstacle made this unsuccessful too. Behind the vocal cords there was a whitish barrier near to the rima glottides. Since even the smallest diameter tube couldn't pass, the laryngeal mask number 1,5 (LMA *The Laryngeal Mask Company Limited*) was placed. The ventilation was started manually resulting in to the visible chest cavity elevation, adequate gas exchange (transcutaneous saturation 100%), and, soon afterwards, better general condition of the baby. Mechanical ventilation and full monitoring were continued at Intensive Care Unit, and under the suspicion of tracheal stenosis an otorhinolaryngologist was summoned. After 15 minutes the child was taken to the operation room. Through the LMA the newborn was anesthetized with sevofluran (VIMA). After the adequate depth of anesthesia was achieved, LMA was taken out and the rigid tracheobronchoscopy- Storz, of 2,5mm width and 20cm length, was placed. The regular structure of supraglottic part of larynx was noticed. The glottides were whitish and smooth. It was concluded that tracheal stenosis was at 1cm above the upper edge of glottides. Stenosis lumen was 1mm and it was situated in the posterior parts of the trachea. Since passing through the stenotic tracheal part by rigid bron-



Slika 1. Odojčе sa traheostomom
Fig 1. A newborn with tracheostomy

je stenotični segment dužine 1 cm, a da su ispod stenotičnog dela traheje i glavni bronhi urednih karakteristika. Kada je procenjena dužina suženja, bronhoskop je izvađen, a vraćena je LMA, sa kojom je nastavljena ventilacija tokom traheostomije. Načinjen je jednostruki rez kože i potkože na oko 1,5 cm od prstena krikoidne hrskavice. Razmaknuta je prelaringealna muskulatura i pristupilo se traheji. Na traheji se napravio vertikalni rez, čije su se ivice fiksirale pojedinačnim šavovima za kožu. U načinjeni otvor traheostome plasirana je plastična kanila br. 2 bez kafa (Rüsh). Dalja ventilacija nastavljena je preko trahealne kanile (Slika 1). Neposredno postoperativno tok uredan.

Po stabilizaciji opšteg stanja deteta, nastavljena je dalja dijagnostika. Potvrđena je prenatalno postavljena dijagnoza atrezije duodenuma, uz uredan nalaz po drugim organima. U drugom danu života, atrezija duodenuma je operativno zbrinuta resekcijom i termino-terminalnom anastomozom. Intraoperativno je postavljena jejunalna sonda, a četvrtog postoperativnog dana započeta je ishrana. Istog dana dete je počelo spontano da diše. Dalji postoperativni tok u nekoliko navrata praćen je respiratornim infekcijama, da bi 20. dana nakon druge operacije, dete iz Jedinice intenzivne terapije bilo premešteno na Odeljenje neonatalne hirurgije.

Nakon formiranja traheostome i obuke roditelja u vezi sa njenom negom, dete je u dobrom opštem stanju otpušteno kući.

Trajno zbrinjavanje disajnog puta resekcijom stenotičnog segmenta uz termino-terminalnu anastomozu traheje i zatvaranje traheostome planirano je kada dete bude starije od 6 meseci, imajući u vidu specifičnosti traheje u tom uzrastu.

Zaključak

Laringealna maska u konkretnom slučaju predstavljala je spasonosno i jedino moguće rešenje za obezbeđenje disajnog puta kod novorođenčeta s teškom stenozom traheje.

choscopy was impossible, the interior of the tracheobronchial tree was inspected by neonatal optics at an angle of 0 degrees and 1mm width. It was concluded that the stenotic segment was of 1cm length, and beneath the stenotic tracheal part there were the main bronchi of regular characteristics. After the length of stenosis was estimated, the bronchoscope was taken out and the LMA placed back by which ventilation was continued during tracheostomy. A single cutaneous and subcutaneous incision was made at about 1,5 cm from the tracheal cartilages. The laryngeal vestibular musculature was spread out and the trachea approached. A vertical cut was made and edges fixated to the skin with stitches. A plastic uncuffed cannula number 2 (Rush) was placed into the tracheostomy opening. Respiration continued through tracheal cannula. Postoperative progress was normal.

After the general condition of the baby was stabilized, the diagnostics was continued. Prenatally diagnosed duodenal atresia was confirmed, as well as normal results of other organs. On the second day of the baby's life, duodenal atresia was operated by the resection and termino-terminal anastomosis. A jejunal tube was placed intraoperatively and on the fourth day the feeding began. On the same day, the spontaneous breathing was achieved. Respiratory infections occurred for several times during the further postoperative course, and on the 20th day after the second surgical procedure, the baby was moved from the Intensive Care Unit to Neonatal Surgery Ward.

After the tracheostomy was performed and the parents were given the proper care training, the child was dismissed home in a good general health condition.

The permanent airway management by resection of stenotic segment and terminal anastomosis of trachea with closing of tracheotomy was planned for the time when the child would be over 6 months of age, considering the specific tracheal features in this age.

Conclusion

In this particular case, the laryngeal mask was lifesaving and the only possible solution for the airway control in a newborn with the severe tracheal stenosis.

Literatura

1. Manson D, Filler R, Gordon R. Tracheal growth in congenital tracheal stenosis. *Pediatr Radiol* 1996;26:427-30.
2. Cotton RT, Prescott CJ. Congenital anomalies of the larynx. In: Cotton RT, Myer CM, eds. *Practical pediatric otolaryngology*. Philadelphia: Lippincot Raven; 1999.p.497-517.
3. Anton-Pacheco JL, Cano I, Garcia A, et al. Patterns of management of congenital tracheal stenosis. *J Pediatr Surg* 2003;38(10):1452-8.
4. Antón-Pacheco JL; García-Hernández G; Villafruela MA. The management of tracheobronchial obstruction in children. *Minerva Pediatr* 2009;61(1):39-52.
5. Wyatt ME, Hartley BJ. Laryngotracheal reconstruction in congenital laryngeal webs and atresias. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:232-8.
6. Jović R, Baroš B, Đurić D, Bjelović M, Čanji K, Kljajić V. Naši rezultati u operativnom lečenju laringotrahealnih stenoza – desetogodišnje iskustvo. *Med Pregl* 2006;59(7-8):309-16.
7. Drašković B. Monitoring mehaničke ventilacije pluća U: Stevanović P et al. *Anesteziološka sveska II-Mehanička ventilacija pluća*. DAS Beograd, 2004;205-19.
8. Chen I, Hsaio AL. Randomized trial of endotracheal tube versus laryngeal mask airway in simulated prehospital pediatric Arrest. *Pediatrics* 2008;122:294-7.
9. Flynn P, Ahmed FB, Mitchell V, Patel A, Clarke S. A randomised comparison of the single use LMA Flexible™ with the reusable LMA Flexible™ in paediatric dental day-case patients. *Anaesthesia* 2007;62:1281-4.
10. Todd DW. A comparison of endotracheal intubation and use of the laryngeal mask airway for ambulatory oral surgery patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2002;60:2-4.

Rad je primljen 17. III 2009.

Prihvaćen za štampu 15. IV 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:3-4:275-279.

Klinički centar Kragujevac, Kragujevac
Klinika za infektivne bolesti

Prikaz slučaja
Case report
UDK 616.981.45:616.61]:618.2
DOI: 10.2298/MPNS1004280T

HEMORAGIJSKA GROZNICA SA BUBREŽNIM SINDROMOM U TRUDNOĆI – PRIKAZ SLUČAJA

HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME DURING PREGNACY: CASE REPORT

Zoran TODOROVIĆ, Predrag ČANOVIĆ, Olgica GAJOVIĆ i Željko MIJAILOVIĆ

Sažetak – Hemoragijska groznica sa renalnim sindromom akutna je infektivna bolest koju karakterišu: nagli početak, visoka febrilnost, znaci insuficijencije bubrega i česte hemoragije. Hemoragijska groznica s bubrežnim sindromom u trudnoći relativno je retka bolest sa malo opisanih slučajeva, uglavnom u zemljama bivšeg Sovjetskog Saveza. Po podacima iz literature, bolest najčešće ima blaži tok, ali su opisani i eklampsija, mrtvorodenost i infekcija ploda. Cilj rada je bio da prikažemo tok i ishod bolesti kod dve trudnice lečene od hemoragijske groznice sa bubrežnim sindromom i uticaj bolesti na razvoj fetusa. Prethodno zdrave drugorotke, starosti 23 i 29 godina, čija je trudnoća duga 23, odnosno 26 nedelja, imale su tipičan početak bolesti. Maksimalno odstupanje laboratorijskih nalaza od normale, kao i stepen oligurije, ukazivao je na blaži tok bolesti. Hemoragijski sindrom bio je slabo izražen, a do normalizacije laboratorijskih nalaza došlo je nakon 15–18 dana. Prilikom praćenja trudnoće tokom bolesti i kasnije nisu registrovani znaci patnje ploda. Porodaj je obavljen na vreme, 39. odnosno 40. nedelje, prirodnim putem. Krv novorođenčadi testirana je pomoću metode indirektno imunofluorescencije na hantan viruse u Institutu „Torlak” u Beogradu i nalaz je bio pozitivan sa titrom 1 : 512. U serumu su nađeni samo imunoglobulini klase G, dok imunoglobulini klase M nisu detektovani. Deca su nakon dve godine ponovo testirana i nalaz je bio negativan.

Ključne reči: Hemoragijska groznica sa bubrežnim sindromom; Znaci i simptomi; Fetus; Prenatalna briga; Postnatalna briga

Uvod

Hemoragijska groznica sa bubrežnim sindromom (HGSBS) akutna je infektivna bolest zoonoznog karaktera koja se odlikuje: naglim početkom sa visokom temperaturom, pojavom hemoragijskog sindroma i simptomima i znacima akutne insuficijencije bubrega [1]. Izazivači bolesti su hantan virusi, a izvor infekcije mišoliki glodari: poljski miš (*Apodemus agrarius*), žutogrli miš (*Apodemus flaviokolis*), ali i pacovi, voluharice i druge vrste glodara [2, 3]. Bolest je do danas opisana na svim kontinentima, a na našim prostorima najčešće su zastupljeni serotipovi: Hantan, Beograd/Dobrava (u daljem tekstu Beograd), Seoul i Pumala [4].

HGSBS najčešće pogađa stanovništvo čije je zanimanje u vezi sa selom, ali i lovce, šumske radnike, berače šumskih plodova, planinare i vojnike u logorima. Bolest ima profesionalni karakter, ali se može javiti i kod svih onih koji su došli u kontakt sa izlučevinama glodara [5]. Životinja svojim izlučevinama zagađuje: hranu, vodu za piće, šumske plodove ili prašinu koje čovek unese u organizam. Nakon toga, virus se razmnožava u ćelijama RES, i posle inkubacije, koja traje 7–35 dana, nastaje bolest [2].

Klinička slika bolesti posledica je snažnog imunološkog odgovora, usled čega dolazi do nekrobiotičkih izmena krvnih sudova, nakupljanja leukocita u perivaskularnom prostoru, ubrzane potrošnje trombocita, oštećenja glomerula i krvarenja u skoro svim organima [1, 4]. Osnovni klinički simptomi i znaci bolesti posledica su virusemije i toksemije. Bolest ima 4 faze. Prodromalna faza se odlikuje naglim početkom, sko-

kom temperature, glavoboljom i hiperemijom kože i traje tri-četiri dana. U ovom stadijumu mogu se javiti još i hiperemija konjunktiva, bol u krstima i pojava petehijalne ospe po koži. U drugom stadijumu javlja se: oligurija (traje 8–11 dana), jaki bolovi u predelu bubrega, bolovi u predelu očnih duplji, diplopije, smanjeno izmokranje, pa sve do potpune anurije. Kod bolesnika se registruje obično i pad pritiska, usporen rad srca, a u laboratorijskim nalazima leukopenija, trombocitopenija, porast ureje i kreatinina. Ovo je ujedno i najteži stadijum u kome se i javlja hemoragijski sindrom, koji može dovesti do šoka, pa i smrtnog ishoda [1, 2]. Ukoliko je tok bolesti povoljan, ovaj stadijum prestaje između 8 i 11 dana i nastavlja se trećim (poliuričnim) stadijumom kada bolesnik izmokri i do 6 litara tečnosti na dan [5]. U ovom stadijumu dolazi i do pada azotnih materija, kao i do opšteg poboljšanja. Može doći do skoka tenzije, ali ukoliko se ne ispolje komplikacije, bolest prelazi u stadijum rekonvalescencije, koji traje i do nekoliko meseci. Ukoliko se bolest ne prepozna i ne otpočne lečenje, smrtnost je 5–15% [2, 6].

HGSBS u trudnoći relativno je retka bolest. Mada je mali broj opisanih slučajeva uglavnom u zemljama bivšeg Sovjetskog Saveza [7, 8, 10], bolest najčešće ima blaži tok i prolazi relativno lako i za plod i za trudnicu. Opisani su, međutim, i teži oblici [9], tako da nalazimo i podatke o eklampsijama pa i o mrtvorodenosti [10]. Trudnoća je posebno stanje žene u kome infekcije nisu poželjne. Ipak, oko 1/3 glomerulonefritisa u trudnoći prolazi spontano, dok je za oko 30% preeklampsija u trudnoći odgovorna renalna hipertenzija [11].

Skraćenice

HGSBS	– hemoragijska groznica sa bubrežnim sindromom
RES	– retikuloendotelni sistem
IIF	– indirektna imunofluorescencija
IgM	– imunoglobulin klase m
IgG	– imunoglobulin klase g

Hemoragijska groznica sa bubrežnim sindromom (HGSBS) teško je oboljenje sa neizvesnom prognozom. U ovom radu hteli smo da prikazemo klinički tok, laboratorijske nalaze i ishod ovog oboljenja kod dve trudne pacijentkinje. S druge strane, želeli smo da uočimo kakav je uticaj ovog oboljenja na plod, dužinu trudnoće i eventualnu pojavu anomalija kod novorođene dece. Infekciju kod trudnica, kao i dece dokazali smo pomoću serološke tehnike IIF, određivanjem titra antitela na tri serotipa ovog virusa. Istovremeno je obrađena grupa od deset pacijenata koji su oboleli u istom periodu i u istim životnim uslovima stanovanja i rada. Važno je uočiti bitne razlike u toku bolesti i laboratorijskim nalazima kod ovog oboljenja u trudnoći i ostaloj populaciji.

Materijal i metode

Obradena je grupa od dvanaest pacijenata koji su u periodu od juna do septembra 2002. oboleli od hemoragijske groznice sa bubrežnim sindromom. Svi su živeli u mestima na severoistoku Crne Gore i svojim mestom stanovanja ili radom bili su u direktnoj vezi sa seoskim područjem. U ovoj grupi bilo je dve trudnice i još deset pacijenata sličnih godina. Dijagnoza je postavljena na osnovu anamneze, kliničke slike i laboratorijskih nalaza. Etiološka potvrda bolesti dokazana je testom IIF, koji je rađen u Institutu za virusologiju „Torlak” u Beogradu.

Prikaz slučaja

Tokom leta u periodu od juna do septembra 2002. godine, na području severoistočne Crne Gore, a uglavnom kod stanovništva čije je zanimanje vezano za selo, zabeležena je veća učestalost obolevanja od HGSBS. U tom periodu, na pomenutom području lečeno je 12 bolesnika, kod kojih je bolest potvrđena pomoću metode IIF u Institutu za virusologiju „Torlak” u Beogradu. Među obolelima su bile i dve trudnice (obe drugorotke), a trudnoća je bila duga 23, odnosno 26 nedelja. Kod obe bolesnice bolest je počela naglo, sa simptomima visoke temperature, malaksalosti i slabog apetita. Nakon toga se javila glavobolja, posebno u predelu očnih duplji. Lekarima opšte prakse javile su se trećeg dana bolesti, ali se stanje dodatno pogoršalo sa pojavom bolova u slabinama, kao i otokom očnih kapaka i crvenilom konjunktiva. Pacijentkinje su 4. to jest 5. dana od početka bolesti upućene ginekologu, koji ih je, nakon uzetih osnovnih laboratorijskih analiza, uputio na odeljenje. Šestog, odnosno sedmog dana u lečenje je uključen infektolog i bolesnice su prebačene na infektivno odeljenje. Bolesnica od 29 godina sa napunjene 23 nedelje trudnoće primljena je na odeljenje šestog dana bolesti. Na prijemu

je bila svesna, orijentisana, febrilna 38,7°C, adinamična, dehidrirana, odavala je utisak teškog bolesnika. Po sistemima, odmah je bila upadljiva hiperemija lica, konjunktiva i dekoltea, suv i obložen jezik i enantem na sluznici mekog nepca. Postojala je i sitna petehijalna ospa po koži i hematomi na mestu davanja infuzija. Srčani tonovi bili su tiši, bradikardija oko 60 otkucaja u minuti i niža tenzija 100/60 mmHg. Bolesnica se povremeno žalila na jake bolove u predelu bubrežnih loža i u očnim dupljama, kao i da ima zamućen vid.

Na prijemu su uzeti laboratorijski nalazi: urea 18,3 mmol/L, kreatinin 292 mmol/L, leukociti $10 \times 10^9/L$, eritrociti $3,94 \times 10^{12}/L$, trombociti $55 \times 10^9/L$. Diureza je na prijemu bila 500 ml u toku prva 24 sata, a u urinu su postojali albumini ++, kao i hijalini i granulirani cilindri. Ostali nalazi, SE, jonogram, ukupni proteini i fibrinogen, bili su u granicama normalnih vrednosti. Na ehosonografskom pregledu bubrega uočen je povećan uzdužni dijametar –14,5 cm, blago hiperehogeniji parenhim sa teže raspoznatljivim kortikomedularnim prelazom. Osim blage splenomegalije, ostali nalazi su bili uredni. Ginekolog ultrasonografski nije registrovao znakove patnje ploda. Bolesnica je parenteralno dobijala prva tri dana 2 litra 5% dekstroze, furosemid ampule na 12 h i. v. Metilprednizolon, a kod skokova temperature i bolova ampule Metamizol-Na. Tokom lečenja, svaki dan su u početku kontrolisani: urea, kreatinin, trombociti, ukupni proteini i jonogram. Trombociti su počeli da rastu već nakon prvog dana hospitalizacije, a već treći dan bolničkog lečenja (deveti od početka bolesti) vrednosti su se normalizovale i iznosile su $132 \times 10^9/L$. Isti dan je i diureza dostigla 2 litra, pa su diuretici isključeni. Urea i kreatinin dostigli su svoj maksimum od 19,3 mmol/L i 342 mmol/L četvrti (10), odnosno peti (11) dan bolničkog lečenja (u zagradi su dani od početka prvih simptoma bolesti). Opšte stanje bolesnice počelo se popravljati sa završetkom oligoanurične faze, uprkos činjenici da su urea i kreatinin rasli još dva dana. Sedamnaesti dan bolesti, odnosno jedanaesti dan bolničkog lečenja, svi nalazi su bili u granicama normale, osim osećaja malaksalosti i nešto viših vrednosti krvnog pritiska oko (140/90 mmHg) koje trudnica pre bolesti nikada nije imala. Drugih tegoba nije bilo. Na kućno lečenje bolesnica je otpuštena nakon 12 dana bolničkog lečenja.

Druga bolesnica od 23 godine sa trudnoćom od 26 nedelja primljena je na lečenje sedmi dan od početka bolesti. Sam početak bolesti nije se bitnije razlikovao od već opisanog kod prve bolesnice, ali je pri prijemu pacijentkinja imala nešto blaži oblik kliničke slike i laboratorijske nalaze koji su manje odstupali od normale. Diureza je bila 600 ml/24 h, a treći (10) dan oko 1500 ml/24h. Trombociti su imali najniže vrednosti $72 \times 10^9/L$ na prijemu (7), a normalizacija je usledila četvrti dan bolničkog lečenja (11). Urea je imala tendenciju rasta do sedmog (14) dana i najviše je iznosila 13,4 mmol/l, dok je kreatinin devetog (16) dana imao vrednost 197 mmol/l. Sa normalizovanjem diureze, opšte stanje se postepeno popravljalo, bez obzira što

su urea i kreatinin rasli još nekoliko dana. Potpuna normalizacija laboratorijskih nalaza usledila je nakon 14 dana lečenja, odnosno 21 dan od početka bolesti. Bolesnica je 15. dan otpuštena kući, a opšte stanje je bilo zadovoljavajuće. Nalaz ultrazvuka abdomena rađen je u dva navrata i nije bitnije odstupao od normalnog. Terapija je bila ista kao i kod prve bolesnice. Znaci patnje ploda ni u ovom slučaju nisu registrovani.

Obema bolesnicama uzeta je krv, koja ja pomoću metode indirektno imunofluorescencije IIF ispitana na hantan viruse u Institutu za virusologiju „Torlak” u Beogradu. Nalaz je bio pozitivan za serotipove Beograd, Seoul i Hantan sa titrom 1 : 2048, dok je za tip Pumala bio negativan. Preostali tok trudnoće timski su pratili ginekolog i infektolog i osim hipertenzije 160/100 mmHg kod bolesnice koja se prati od 37. nedelje trudnoće druge promene nisu registrovane. Vitalnost ploda i intrauterin razvoj odgovarali su starosti trudnoće. Patnja ploda ultrasonografski nije registrovana ni u jednom slučaju.

Porodaj obeju bolesnica obavljen je prirodnim putem i u terminu (kod prve bolesnice u 39, a kod druge bolesnice u 40. nedelji). Vitalnost novorođenčeta na osnovu Apgar testa bila je zadovoljavajuća i nije ukazivala ni na kakvo zaostajanje u razvoju. Kod novorođenčadi je treći dan po rođenju uzeta krv i pomoću metode IIF ispitana u Institutu za virusologiju „Torlak” u Beogradu. Titar za serotipove Beograd, Seoul i Hantan bio je pozitivan za oba novorođenčeta i iznosio je 1 : 512. Titar na serotip Pumala bio je negativan. Oba novorođenčeta nisu imala IgM antitela. Psihomotorni razvoj kod dece u periodu novorođenčeta i dojenčeta protekao je uredno. Dve godine nakon porođaja, ponovo je metodom IIF ispitana krv na hantan viruse za prvu bolesnicu i njenu sada već dvogodišnju kćerku i nađeno je da je majka i dalje pozitivna na serotipove Beograd, Seoul i Hantan, a negativna na tip Pumala, dok je dete bilo negativno na sva četiri tipa.

Kod pacijenata koji su u istom periodu i na istom geografskom prostoru bili oboleli od HGSSBS pomoću metodom IIF kod svih je registrovana pozitivnost na serotipove Beograd, Seoul i Hantan. Nijedan od pacijenata nije imao pozitivan titar na tip Pumala. Težina kliničke slike ovih bolesnika, na osnovu srednjih vrednosti ureje, kreatinina, trombocita, kao i dužine lečenja ukazivala je na teži tok bolesti. U ovoj grupi pacijenata registrovani su i meningealni sindrom, anurija, epistaksa, hipertenzija, hematemeza, a kod jednog bolesnika bila je neophodna i dijaliza. Sve ovo potvrđuje da je bolest imala blaži tok kod dve trudnice nego kod ostalih pacijenata koji su oboleli u istom periodu i od istog serotipa.

Diskusija

Hemoragijsku groznicu sa bubrežnim sindromom opisali smo kod dve trudnice čije je zanimanje vezano za selo. Bolovale su od HGSSBS u periodu kada je na području na kome žive zabeleženo učestalije oboleva-

nje od ove bolesti [12]. Početak bolesti nije se ni po čemu razlikovao od onog koji je zabeležen kod ostalih 10 pacijenata obolelih u periodu jun–septembar 2002. godine. Naknadno je pomoću metode IIF potvrđeno da se radi o istom tipu virusa, jer je pozitivnost u titru većem od 1 : 1024 na serotipove Beograd, Seoul i Hantan zabeležena kod svih 12 bolesnika. Titar za serotip Pumala bio je negativan kod svih obolelih i iznosio je < 1 : 32 [12].

Kada se uporede klinički i laboratorijski parametri karakteristični za HGSSBS kod trudnica sa prosečnim vrednostima parametara kod ostalih bolesnika, klinička slika kod trudnica je bila blaža. Bolest je ipak bila tipična sa jasno prepoznatljivim svim stadijumima bolesti. Prodromalni stadijum i stadijum rekonvalescencije nisu se ni po čemu razlikovali kod ove dve grupe, dok su ostala dva stadijuma bolesti, na osnovu vrednosti ureje, kreatinina, trombocita i leukocita, ukazivali na lakši tok bolesti. Preostali tok trudnoće protekao je bez većih komplikacija, što se opisuje kod blažih slučajeva ove bolesti u trudnoći [8, 11]. Laboratorijski nalazi su se normalizovali nakon 15 dana, a posle tog perioda prestala je potreba za bolničkim lečenjem.

Trudnoća je posebno stanje žene u kome je imunološki odgovor slabiji, perfuzija krvi kroz bubrege bolja, kompenzatorni mehanizmi jače izraženi, a ako se uzme u obzir i opšte stanje trudnica, sve to je moglo uticati na lakši tok bolesti. Starost posteljice, odnosno njena slabija propustljivost između 20. i 30. nedelje trudnoće, kao i završena organogeneza mogući su razlog izostanka patnje ploda. Sam porodaj obeju bolesnica bio je u predviđenom terminu, a njegova vitalnost ocenjena Apgar testom bila je zadovoljavajuća, baš kao i psihomotorni razvoj u periodu novorođenčeta i dojenčeta.

Seropozitivnost dece na rođenju posledica je prolaska IgG antitela kroz placentu, što se opisuje i kod ostalih infekcija [2]. Prisustvo IgM antitela nije registrovano, što ukazuje na to da novorođenčad najverovatnije nisu inficirana tokom bolesti. Dve godine nakon porođaja, ni kod jedne pacijentkinje nisu se javile smetnje koje bi ukazivale na hroničnu bolest bubrega, a blago povišene vrednosti pritiska, koje nisu retkost pri kraju trudnoće, prošle su nakon porođaja. Preležana HGSSBS samo je jedan od mogućih ali nikako i jedini uzrok hipertenzije kod jedne od bolesnica. Bez obzira na blaži tok bolesti i povoljan ishod kod naših bolesnica, uvek treba imati na umu činjenicu da je HGSSBS teška bolest koja može ugroziti i pacijentkinju i plod. Isti efekat mogu imati i višemernost, visoke vrednosti temperature, uree, kreatinina, kao i niski trombociti. Retencija tečnosti koja u trudnoći i inače postoji, kao i primena lekova neophodnih za lečenje obolelih takođe mogu uticati na razvoj bolesti, pogotovo u prvom trimestru trudnoće [8, 11]. Starost i propustljivost posteljice takođe nisu bez značaja ukoliko se ova bolest dogodi. Opasnost za plod je najveća u prvom trimestru, kada organogeneza nije završena, i na samom kraju trudnoće, kada je propustljivost placente najveća, a samim tim i opasnost

za infekciju ploda. U ovom periodu pojava hemoragijskog sindroma i hipertenzije takođe mogu imati negativne posledice na plod. Osim napred navedenih činjenica, treba uvek imati na umu da kod trudnica koje obole od HGSR u lečenju i kasnijem praćenju trudnoće poseban akcenat treba staviti na timski rad infektologa, ginekologa i kasnije pedijatra.

Zaključak

Hemoragijska groznica sa bubrežnim sindromom u trudnoći retko je opisano stanje. Dve trudnice su se inficirale u toku letnje sezone, kada je na njihovom području zabeleženo učestalije obolevanje od ove bolesti. Početak bolesti ih je zadesio u 23, odnosno 26 nedelji trudnoće i nije se ni po čemu razliko-

vao od onog kod ostalih pacijenata obolelih u tom periodu. Bolest je kasnije imala blaži tok kod trudnica nego kod ostalih bolesnika. Nisu se desile nikakve komplikacije u vezi sa trudnoćom, a porođaj je bio u terminu. Vitalnost ploda u trudnoći, kao i Apgar test na rođenju nisu ukazivali na patnju ploda. Izostanak antitela, IgM klase govori da nije došlo do infekcije ploda, a seropozitivnost je posledica prisustva IgG antitela, koja normalno prolaze kroz placentarnu barijeru. Ipak, u slučaju da se hemoragijska groznica sa bubrežnim sindromom dogodi u trudnoći, lečenje trudnice, njena rekonvalescencija, kao i praćenje razvoja ploda mora biti timsko.

Literatura

1. Antonijević B. Istraživanje etiologije kliničkih manifestacija i epidemiologije hemoragičnih groznica sa bubrežnim sindromom i njihova uzajamna povezanost sa ekologijom prirodnog žarišta (doktorska disertacija). Beograd: Medicinski fakultet 1984.
2. Antonijević B. Febris haemorrhagica cum syndroma renali. U: Antonijević B, urednik. Toonoze. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2001. str. 140-5.
3. Gligić A, Obradović M, Stojanović R, et al. Epidemic hemorrhagic fever with renal syndrome in Yugoslavia, 1986. *Am J Trop Med Hyg* 1989;41:102-8.
4. Harison S. Principi interne medicine. 15 izd. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2004. str. 1152-66.
5. Heneberg D, Vukšić L. Epidemija hemoragične groznice na jednom radištu u Fruškoj Gori. *Zb Vojnomed Akad* 1992;4:163-71.
6. Vujošević N. Ekološko-epidemiološka obeležja hemoragijske groznice sa bubrežnim sindromom u njenim prirodnim žarištima republike Crne Gore (doktorska disertacija). Niš: Medicinski fakultet; 1995.
7. Gavrilovskaya I. N. Gemorragičeskaja lihorodka s pečnim sindromom: obzornaja informacija. Moskva VNIMI; 2005.
8. Chumakov M. P. Virusne gemorragičeskoe lihoradki: naučnj obzor. Moskva: VNIMI; 1999.
9. Popović N, Bojović K, Katanić R, Vujičić C, Baljošević S. Virusne hemoragijske groznice na Kosovu i Metohiji. *Acta Infectolog Yugosl* 2001;6(3):267-76.
10. Hukić M, Šibalić S. Virusne hemoragijske groznice, Tuzla: Of-set; 2003. str. 124-58.
11. Gavrilovskaya I, Apekina N, Berthein A, Demina V, Okulova N, Chumakov M. Pathogenesis of HFRS virus infection an mode of horizontal transmission of hantavirus in bank voles. *Arch Virol Suppl.* 2000;1:57-62.
12. Živković M, Čukik G. Klinički i epidemiološki karakteristiki na hemoragiskata treska so bubrežen sindrom kaj lečenite vo Berane vo periodot od juli do februari 2002/03. godina. *Mak Med Pregl* 2003;53(Suppl 37):49.
13. Calain P, Fiore N, Poncin M, Hurst SA. Research ethics and international epidemic response: the case of Ebola and Marburg hemorrhagic fevers. *Public Health Ethics* 2009;2:7-29.
14. Aleyas AG, George JA, Han YW, Rahman MM, Kim SJ, Han SB, et al. Functional modulation of dendritic cells and macrophages by Japanese encephalitis virus through MyD88 adaptor molecule-dependent and independent pathways. *J Immunol.* 2009;183:2462-74.
15. Tyler KL. Emerging viral infections of the central nervous system: part I. *Arch Neurol* 2009;66:939-48.
16. Johnson BW, Kosoy O, Hunsperger E, Beltran M, Delorey M, Guirakhoo F, et al. Evaluation of chimeric Japanese encephalitis and dengue viruses for use in diagnostic plaque reduction neutralization tests. *Clin Vaccine Immunol* 2009;16(7):1052-9.
17. Wierzbza TF, Ghimire P, Malla S, Banerjee MK, Shrestha, S, Khanal B, et al. Laboratory-based Japanese encephalitis surveillance in Nepal and the implications for a National Immunization Strategy. *Am J Trop Med Hug* 2008;78(6):1002-6.
18. Bojić I, Variola U, Đerić B. Infektivne bolesti u biološkom ratu i bioterorizmu. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2004.
19. Bojić I, Vukadinov J, Minić S. Bolesti izazvane virusima i toksinima u biološkom ratu i bioterorizmu. *Med Pregl* 2007;60(5-6):295-8.

Summary

Introduction

Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFWRs) is an acute infectious disease with abrupt onset, high fever, renal failure and frequent hemorrhages. HFWRs during the pregnancy has relatively low occurrence, with only few described cases mostly in the region of the former Soviet Union. Although, according to the data from the literature, the disease is less severe during the pregnancy, the eclampsy, stillbirth and fetal infection were also described.

Material and methods

During the summer period, June-September 2002 in the area of north-east Montenegro, and mainly among people whose job was connected with rural areas, the HFRS was observed more frequently. In that area during the stated period, 12 patients underwent treatment whose disease was confirmed by the IIF method at the Torlak Institute of Virology in Belgrade. Among the patients there were two pregnant women aged 23 and 29 (both in their second pregnancies), in the 23rd and 26th gestational week, respectively.

The aim of this study is to present 2 case studies and to show the disease impact on fetal development.

Results

The patients aged 23 and 29 yrs, were previously healthy women in their second pregnancies (23rd and 26th gestational week, respectively). The disease had typical beginning. The predictions made according to the laboratory abnormalities and the level of oliguria were that the disease would have a less severe course. Hemorrhagic syndrome was less prominent, and the laboratory

analyses were normalized after 15 to 18 days. The monitoring of pregnancy during the disease period and after recovering showed no fetal suffering. The patients had PV delivery, in 39-th and 40-th, respectively. The newborns blood testing on Hantaan viruses was done by ELISA method in Torlak Institute, Belgrade. Only the IgG antibodies (1/ 512), were detected, the IgM antibodies were not found. Two years later the tests were repeated, and showed negative results.

Key words: *Hantaan virus; Pregnancy; Signs and Symptoms; Fetus; Prenatal Care; Postnatal Care*

Rad je primljen 23. IV 2007.

Prihvaćen za štampu 4. VII 2007.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:3-4:280-284.

Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić”, Beograd¹ Prikaz slučaja
 Institut za ispitivanje i lečenje bolesti pluća, Beograd² Case report

UDK 616.22-007.009.1-08

DOI: 10.2298/MPNS1004285S

USPEŠNO LEČENJE TEŠKE LARINGOMALACIJE I BILATERALNE PARALIZE GLASNICA KONTINUIRANIM POZITIVNIM PRITISKOM U DISAJNIM PUTEVIMA

SUCCESSFUL TREATMENT OF LARYNGOMALACIA AND BILATERAL VOCAL CORD PARALYSIS WITH CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE

Aleksandar SOVTIĆ¹, Predrag MINIĆ¹, Miodrag VUKČEVIĆ² i Milan RODIĆ¹

Sažetak – Laringomalacija je najčešća kongenitalna anomalija disajnih puteva koja retko dovodi do opstruktivskih apneja u toku spavanja. Pridružena obostrana paraliza glasnica može komplikovati klinički tok bolesti. Kod deteta uzrasta od 14 meseci fleksibilnom bronhoskopijom dijagnostikovana je teška laringomalacija i obostrana paraliza glasnica. Na osnovu studije spavanja, utvrđeno je postojanje opstruktivskih apneja u toku spavanja. Tokom godinu dana, primenjivana je neinvazivna mehanička ventilacija kontinuiranim pozitivnim pritiskom u disajnim putevima preko maske za lice, u kućnim uslovima. Nivo potrebnog kontinuiranog pozitivnog pritiska u disajnim putevima povećavan je na 7 cm H₂O do poboljšanja srednje vrednosti saturacije hemoglobina kiseonikom. Kontrolnom bronhoskopijom utvrđeno je poboljšanje laringomalacije, uz održavanje paralize glasnica, a pomoću studije spavanja dobijene su znatno bolje vrednosti. Kod bolesnika sa teškom laringomalacijom i obostranom paralizom glasnica umesto operativnog primenjeno je konzervativno lečenje – kontinuirani pozitivni pritisak u disajnim putevima preko maske za lice. Neinvazivna ventilacija je sprovedena preko maske za lice najmanje šest sati tokom svake noći i nije bila praćena komplikacijama. Invazivno merenje transdijafragmalnog pritiska tokom ventilacije najbolji je način određivanja potrebnog nivoa kontinuiranog pozitivnog pritiska u disajnim putevima. Prikaz ovog bolesnika ukazuje na mogućnost određivanja vrednosti potrebnog kontinuiranog pozitivnog pritiska u disajnim putevima neinvazivno, merenjem trenda saturacije hemoglobina kiseonikom. U slučaju teške laringomalacije i pridružene obostrane paralize glasnica, praćene opstruktivskim apnejama u toku spavanja, kada se želi izbeći hirurška intervencija, neinvazivna mehanička ventilacija je delotvoran i bezbedan način lečenja.

Ključne reči: Laringomalacija; Paraliza glasnih žica; Apnea; Kontinuirani pozitivni pritisak u disajnim putevima; Infant; Bronhoskopija; Dijagnoza

Uvod

Laringomalacija je najčešća strukturna anomalija gornjih disajnih puteva koja prouzrokuje stridor kod novorođenčeta i odojčeta. Nije poznat tačan uzrok nastanka ovog poremećaja, koji se odlikuje nedovoljnom čvrstinom hrskavica larinksa i mlitavošću zidova hipofarinksa [1]. Laringomalaciju uglavnom karakteriše normalan rast i razvoj deteta, pojačanje intenziteta stridora u toku prvih nekoliko meseci i njegov potpuni nestanak do kraja druge godine života. Kod manje od 10% bolesnika dolazi do zaostajanja u rastu, pojave apnoičnih kriza i plućne hipertenzije, a u retkim slučajevima može se ispoljiti opstruktivska apneja u toku spavanja (engl. *obstructive sleep apnea* – OSA) [2]. Kod dece sa OSA prevladavaju supkortikalna buđenja sa fragmentacijom sna, što se ogleda u nevoljnim pokretima ili autonomnim poremećajima. To doprinosi razvoju neurobihevioralnih promena, nenapredovanja, plućne hipertenzije i hroničnog plućnog srca, kao i mentalne retardacije.

Obostrana paraliza glasnica predstavlja drugu po učestalosti kongenitalnu anomaliju larinksa i najčešće je idiopatska. U određenim slučajevima može biti posledica poremećaja centralnog nervnog sistema, uključujući intrapartalnu asfiksiju, cerebralnu paralizu, hidrocefalus, mijelomeningokelu, spinu bifidu ili Arnold–Chiari malformaciju [3].

Prikaz bolesnika

Muško dete od 14 meseci upućeno je u bolnicu radi ispitivanja uzroka stridora i teškoća pri disanju u toku sna u vidu perioda izraženog hrkanja sa prekidima disanja. Porodaj je bio u terminu, praćen intrapartalnom asfiksijom, bez potrebe za prolongiranim primenom kiseonika ili mehaničkom potporom disanja. Zbog intrapartalne asfiksije kontrolisao je nadležni pedijatar i upućen je na pregled neurologu. Nije utvrđeno postojanje patološkog neurološkog nalaza, ni zaostajanje u mljokazima razvoja. Promukli plač i stridorno disanje bili su primetni od rođenja i sa vremenom se nisu intenzivirali ni smanjivali. Na prijemu je dete bilo normalne dužine i uhranjenosti za svoj uzrast. U fizikalnom nalazu dominirao je promukli plač i izražen inspirijumski stridor, uz deformitet grudnog koša po tipu ekskavatumata. Radiografijom grudnog koša uočena je normalna prozračnost pluća bez znakova kondenzacije plućnog parenhima, uz normalnu veličinu, položaj i oblik srčane senke. Na lateralnoj radiografiji gornjih disajnih puteva nije bilo vidljivo suženje vazdušnog stuba nazofarinksa i subglotisnog dela traheje, kao ni proširenje retrofarinskog prostora. Kontrastnom ezofagografijom utvrđeno je normalan izgled jednjaka, bez patoloških potiskivanja i postojanja gastroe-

Skraćenice

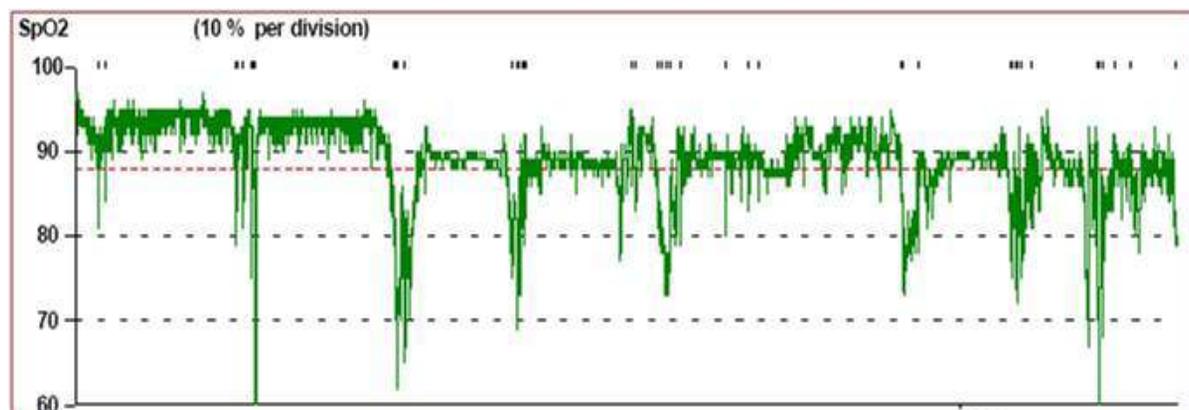
- OSA – opstruktivna apneja u toku spavanja
 S₁O₂ – saturacija hemoglobina kiseonikom
 NMV – neinvazivna mehanika ventilacije
 CPAP – kontinuirani pozitivni pritisak u disajnim putevima

zofagusnog refluksa. Pregledom srca metodom kolor doplera nije utvrđeno postojanje plućne hipertenzije. Analiziranjem respiracijskih gasova u arterijskoj krvi u budnom stanju na sobnom vazduhu dobijene su normalne vrednosti. Fleksibilnom fiberoptičkom bronhoskopijom uočena je laringomalacija sa pridrženom bilateralnom paralizom glasnica.

U toku studije spavanja (*Apnea Screen SC20* – *Breas Medical*, Švedska) utvrđen je apneja/hipopneja indeks od 22,5/sat, sa srednjom vrednošću saturacije hemoglobina kiseonikom (SaO₂) od 86%, minimalnom SaO₂ od 78%. Procenat vremena spavanja sa SaO₂ manjom od 90% bio je 56%.

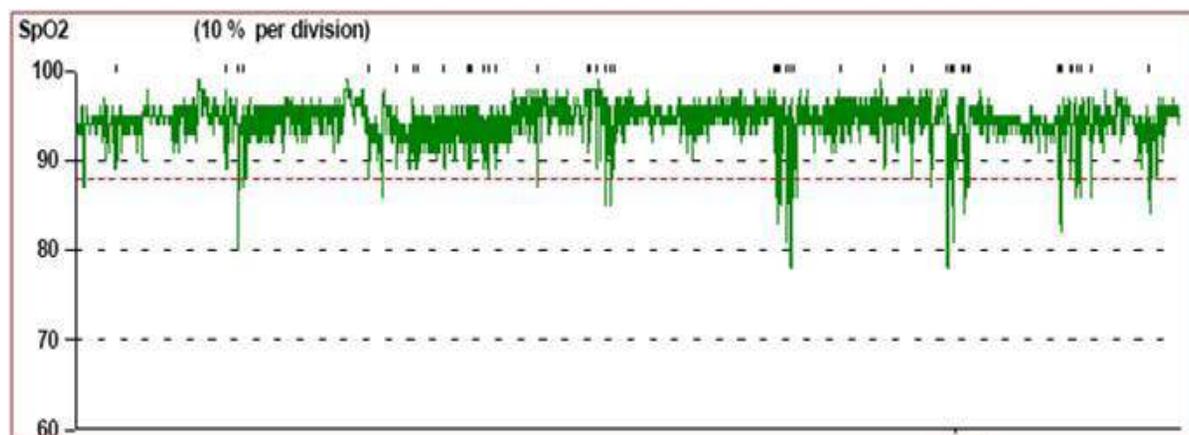
Kako nije bilo moguće učiniti supraglotoplastiku i iz želje da se izbegne traheotomija, u bolnici je započeta neinvazivna mehanička ventilacija (NMV) kontinuiranim pozitivnim pritiskom u disajnim putevima (CPAP). Lečenje je sprovedeno u toku noći respiratorom PV 10i (*Breas Medical*, Švedska) preko nazalne maske (*SleepNet nasal mask* – *SleepNet cor-*

poration, Novi Zeland). Nivo potrebnog pritiska pažljivo je povećavan do 7 cm H₂O da bi se otklonile epizode desaturacije uočene pri nižim vrednostima pritiska (sheme 1 i 2). To je dovelo do poboljšanja srednje vrednosti SaO₂ na 94,9% i minimalne vrednosti SaO₂ na 86%. Ukupan procenat vremena spavanja sa SaO₂ manjom od 90% bio je 2,2%. Roditelji su bili potpuno upoznati, saglasni i obučeni za tehniku sprovođenja ventilacije započete u bolnici, a potom nastavljene u kućnim uslovima. Na kontrolnom pregledu šest meseci posle otpusta, dete je napredovalo u težini, sledilo miljkaze razvoja, izuzev disfonije. Stridor je bio manje izražen zbog čega je nastavljena ranije započeta fonijatrijska rehabilitacija. Ventilacija je bez većih problema sprovedena tokom najmanje šest sati svake noći u kućnim uslovima ukupno godinu dana, prema parametrima podešenim u bolnici. Kontrolnim bronhoskopskim pregledom godinu dana od započinjanja ventilacije, utvrđen je znatno manji stepen laringomalacije, uz održavanje bilateralne paralize glasnica. Kontrolnom studijom spavanja utvrđen je apneja/hipopneja indeks od 5,2/sat, sa srednjom vrednošću saturacije hemoglobina kiseonikom (SaO₂) od 96%, minimalnom SaO₂ od 88%.



Shema 1. Trend vrednosti saturacije hemoglobina kiseonikom uz nivo CPAP od 6cm H₂O

Scheme 1. Trend of the hemoglobin oxygen saturation with CPAP level of 6cm of H₂O



Shema 2. Trend vrednosti saturacije hemoglobina kiseonikom uz nivo CPAP od 7cm H₂O

Scheme 2. Trend of the hemoglobin oxygen saturation with CPAP level of 7cm of H₂O

Procenat vremena spavanja sa SaO₂ manjom od 90% bio je 1,5%.

Diskusija

Laringomalacija je uzrok pojave stridora kod više od 75% bolesnika dečjeg uzrasta [1]. Udružene anomalije i funkcionalni poremećaji su retki i mogu učiniti klinički tok ovog oboljenja složenijim, kao što je to slučaj sa našim bolesnikom sa pridruženom bilateralnom paralizom glasnica. Obostrana paraliza glasnica najčešće je idiopatska i često je praćena OSA. Inicijalno lečenje teške obostrane paralize glasnica ponekad zahteva endotrahealnu intubaciju i traheotomiju [3].

Rekonstruktivna hirurgija larinksa – endoskopska supraglotoplastika indikovana je ako postoji laringomalacija praćena OSA težeg stepena. Ponekad posle intervencije ne dolazi do potpunog otklanjanja supraglotisne opstrukcije i u tom slučaju indikovana je traheotomija, koja je praćena različitim komplikacijama i može biti razlog ispoljavanja razvojnih poremećaja, naročito poremećaja razvoja govora [2]. Kod našeg bolesnika disfonija je posledica paralize glasnica, a hirurška intervencija ne bi dovela do otklanjanja ovog poremećaja. Kao delotvorna i manje invazivna alternativa hirurškom lečenju opstrukcijskih apneja u toku spavanja prisutnih u sklopu kongenitalnih anomalija gornjih disajnih puteva, poslednjih godina se primenjuje neinvazivna mehanička ventilacija [1, 5–7].

Kontinuirani pozitivni pritisak u disajnim putevima predstavlja vrstu mehaničkog stenta gornjih disajnih puteva, koji dovodi do povećanja funkcionalnog rezidualnog kapaciteta i refleksne dilatacije farinksa [1]. Isto tako, u toku CPAP znatno se smanjuje disajni napor, što kao posledicu ima ubrzanje rasta kod bolesnika sa zaostatkom u rastu [1, 5]. Određivanje nivoa potrebnog pritiska u toku ventilacije najbolje se ostvaruje invazivnim merenjem ezofagealnog pritiska

i određivanjem transdijafragmalnog pritiska [1]. Neinvazivnim određivanjem trenda SaO₂ kontinuiranim merenjem tokom noći može se odrediti potreban nivo CPAP kojim se otklanja supraglotisna opstrukcija, što je potvrđeno u toku lečenja našeg bolesnika. U nekim studijama je pokazano da se NMV može smatrati uspešnom ako se sprovodi najmanje tri do četiri sata tokom 70% noći u toku kojih se bolesnik ventilira [8]. Kod našeg bolesnika, na odličan rezultat je uticala ventilacija tokom većeg dela noći, dobra tolerancija maske i pažljivo prilagođena vrednost CPAP. Udaljena prognoza je dobra, sa očekivanjem da će dalji rast i razvoj uz intenzivnu rehabilitaciju doprineti normalnoj fonaciji.

Ceste komplikacije neinvazivne ventilacije uglavnom su posledica primene maske neodgovarajuće veličine koja isuviše priana uz lice i koren nosa prouzrokujući abrazije kože. Uz to, moguća je iritacija očiju i distenzija želuca vazduhom. Ozbiljnije komplikacije, kao što su tenzioni pneumotoraks i smanjenje srčanog izbačaja i kontraktilnosti, veoma su retke [9]. Nijedna od navedenih komplikacija nije uočena kod našeg bolesnika.

Zaključak

U slučaju ispoljavanja teških opstrukcijskih apneja u toku spavanja kod dece sa laringomalacijom indikovano je operativno lečenje. Pridružena bilateralna paraliza glasnica može znatno otežati klinički tok intenziviranjem simptoma supraglotisne opstrukcije i ne može biti otkonjena hirurškom intervencijom. Neinvazivna mehanička ventilacija predstavlja alternativu hirurškom lečenju, obezbeđujući efikasnu ventilaciju i normalan rast i razvoj, uz poboljšanje kvaliteta života bolesnika i njihovih porodica.

Literatura

1. Fauroux B, Pigeot J, Polkey M, Roger G, Boulé M, Clément A, et al. Chronic stridor caused by laryngomalacia in children. work of breathing and effects of noninvasive ventilatory assistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1874-8.
2. Olney D, Greinwald J, Smith R, Bauman M. Laryngomalacia and its treatment. *Laryngoscope* 1999;109(11):1770-5.
3. Kuo H, Niu K, Yu R, Chung Y, Hwang F, Hwang P. Applications of flexible bronchoscopy in infants with congenital vocal cord paralysis: a 12-year experience. *Pediatr Neonatol*. 2008;49(5):183-8.
4. McNamara F, Sullivan C. Obstructive sleep apnea in infants and its management with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 1999;116:10-6.
5. Marcus C, Rosen G, Halbower C, Sterni L, Lutz J, Stading, et al. Adherence to and effectiveness of positive airway pressure therapy in children with obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2006;117:442-51.
6. Massa F, Gonsalez S, Laverty A, Wallis C, Lane R. The use of nasal continous positive airway pressure to treat obstructive sleep apnoea. *Arch Dis Child* 2002;87:438-44.
7. Brouillette RT, Fernbach SK, Hunt CE. Obstructive sleep apnea in infants and children. *J Pediatr* 1982;100:31-40.
8. Kribbs N, Pack A, Kline L, Smith PL, Schwartz AR, et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:887-95.
9. Teague G. Non-invasive positive pressure ventilation: current status in paediatric patients. *Pediatr Respir Rev* 2005;6:52-60.

Summary

Introduction

Laryngomalacia is the most frequent congenital anomaly of airways, and it may cause obstructive sleep apneas. The associated vocal cord paralysis may aggravate the symptoms of upper airway obstruction.

Case report

In a 14 month old boy severe laryngomalacia and bilateral vocal cord paralysis were diagnosed by flexible bronchoscopy. A sleep study showed a severe obstructive sleep apnoea (OSA). The patient was ventilated at home via the face mask with non invasive mechanical ventilation (CPAP) for a year. The level of pressure had to be set at 7cm H₂O to correct desaturation with an improvement in mean SpO₂. On the follow up bronchoscopic examination laryngomalacia was improved, vocal cord paralysis persisted and sleep study revealed significant improvement.

Key words: Laryngomalacia; Vocal Cord Paralysis; Apnea; Continuous Positive Airway Pressure; Infant; Bronchoscopy; Diagnosis

Rad je primljen 6. XI 2007.

Prihvaćen za štampu 2. II 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:3-4:285-288.

Discussion

In the patient with severe laryngomalacia and bilateral vocal cord paralysis with OSA conservative treatment with CPAP was used instead of a surgical intervention. Non invasive ventilation was used every night, for at least 6 hours, without adverse events. Invasive measurement of transdiaphragmatic pressure is the best way of titrating of CPAP level. This case report suggests the efficacy of noninvasive titrating of CPAP level by the hemoglobin oxygen saturation trend measurement.

Conclusion

In case of severe laryngomalacia and associated vocal cord paralysis, followed by OSA non invasive ventilation by nasal CPAP represents an effective and safe alternative to surgery.

ISTORIJA MEDICINE *HISTORY OF MEDICINE*

Klinički centar Niš, Niš
Centar za radiologiju¹
Oftalmološka klinika²

Istorija medicine
History of medicine
UDK 61:737

MEDICINA U NOTAFILIJU

MEDICINE IN NOTAPHILY

Rade R. BABIĆ¹ i Gordana STANKOVIĆ-BABIĆ²

Sažetak – Medicina se sa svojim velikanima, osim u književnosti, slikarstvu i filateliji, našla i u numizmatici. Samo je nekoliko država u svetu izdalo papirne novčanice sa portretima lekara i zdravstvenog osoblja koji su svom narodu i medicini i doneli svetsku slavu. Među njima je pesnik i lekar Jovan Jovanović Zmaj, botaničar i lekar Josif Pančić i akademska slikarka Nadežda Petrović. Prikazane su i novčanice iz Kine sa likom hirurga dr Sun Jatsena, Španije, sa portretom histologa dr *Santiago Ramón y Cajala*, Austrije, sa likom nobelovca neuropsihijatra dr *Juliusa Wagnera Jauregga* i Francuske, sa portretom mikrobiologa i hemičara *Louisa Pasteura*.

Ključne reči: Numizmatika; Istorija medicine; Lekari

Uvod

U svetu je samo nekoliko država izdalo novčanice sa portretima velikana koji su svom narodu i medicini doneli svetsku slavu i sa motivima iz zdravstvene kulture i istorije medicine [1–5]. Među malobrojnim zemljama sveta koje su izdale papirne novčanice sa likovima svojih znamenitih lekara, kao što su Austrija, Francuska, Španija i Kina, našla se i naša zemlja, prvo kao Jugoslavija, a kasnije Republika Srbija. Tako je medicina, osim u književnosti, slikarstvu i filateliji, našla mesto i u numizmatici.

Sedamdesetih godina XX veka razvila se nova grana numizmatike – notafilija. Notafilija je nauka o papirnom novcu. Reč notafilija je kovanica latinske reči „nota”, što znači banknota, i grčke reči „philios”, što znači voleti. Doprinos nastanku i razvoju notafilije

kao nove grane numizmatike na svetskom nivou dao je Albert Pick, a kod nas Željko Stojanović [6]. Notafilisti papirni novac sakupljaju u zavisnosti od pojedinih tema (poznate ličnosti, priroda), perioda (papirne novčanice izdate za vreme inflacije i slično), države, serijskog broja i drugog.

Na papirnim novčanicama i vrednosnim papirima su, pored portreta zaslužnih lekara, prikazana i druga zbivanja koja su u vezi sa zdravstvenom kulturom tog naroda, kao na primer majka sa detetom u naručju, plodovi prirode kojima se želi ukazati na lepotu i zdravlje naroda te zemlje, na zdravo potomstvo ili na bogatstvo naroda u pogledu ishrane.

Medicinski motivi u notafiliji Jugoslavije, Srbije i Crne Gore i Srbije

Papirna novčanica od 1.000 srpskih dinara, koja je 1939. godine pripremljena za puštanje u opticaj kao 1.000 jugoslovenskih dinara, puštena je u opticaj posle nacističke okupacije nakon preštampavanja u Beogradu 1. maja 1941. godine. (Slika 1) [3]. Na njoj su prikazane Jugoslovenke kao vredne i radne žene sa plodovima prirode i majka kako u naručju drži zdravo i napredno dete.

Nakon oslobođenja zemlje od fašističkog okupatora, Antifašistička skupština narodnog oslobođenja Crne Gore (CASNO) odlučila je na Cetinju da januara 1945. godine emituje obveznice u apoenima od 10, 100 i 1.000 socijalnih dinara, koje bi imale platežnu vrednost [3, 6]. Ove obveznice je trebalo da potisnu iz optičaja nemačku marku, italijansku liru i albansku leku, kako bi se stabilizovao monetarni sistem u Crnoj Gori. Obveznice je potpisao dr Niko Miljanić, hirurg sa Cetinja, tada predsednik za narodno zdravlje CASNO. Motiv na obveznici od 1.000 socijalnih dinara bio je



Slika 1. Preštampana novčanica od 1.000 srpskih dinara puštena u opticaj 1941. godine

Fig. 1. A reprint of a 1000 Serbian dinar banknote introduced in 1941

Skraćenice

- CASNO – Antifašistička skupština narodnog oslobođenja
Crne Gore
SFRJ – Socijalistička Federativna Republika Jugoslavija
SRJ – Savezna Republika Jugoslavija

ranjeni partizan na konju. Krajem februara 1945. godine, nacionalni komitet za finansije izdaje naredbu da se iz opticaja povuku socijalni dinari, pošto je u platni promet uveden nov federativni dinar.

Sa raspadom Socijalističke Federativne Republike Jugoslavije (SFRJ), Narodna banka Jugoslavije štampa 1993. godine u Beogradu novčanicu u apoenu od 500.000.000.000 dinara, sa portretom dr Jovana Jovanovića Zmaja (1833–1904) (Slika 2) [1, 6, 7]. Ova novčanica je nastala kao produkt hiperinflacije koja je tada harala zemljom. Danas je ova novčanica među numizmatičarima u svetu posebno tražena zbog njenih jedanaest nula.



Slika 2. Novčanica od 500.000.000.000 dinara sa likom dr Jovana Jovanovića Zmaja

Fig. 2. A 500 billion dinar banknote (500.000.000.000) featuring Dr. Jovan Jovanović Zmaj

Dr Jovan Jovanović Zmaj jedan je od velikana srpske književnosti. Kao diplomirani pravnik upisuje medicinske nauke 1863. godine u Pešti, i na istom fakultetu diplomira 1870. godine. Dr Jovan Jovanović Zmaj bio je član Srpske kraljevske akademije, Srpskog učenog društva i Društva srpske slovenosti. Bio je poznati i omiljeni dramaturg Narodnog pozorišta u Beogradu. Kao dečji pesnik bio je urednik dečjeg časopisa *Neven*.

Da bi obuzdala inflaciju u zemlji, Narodna banka Jugoslavije uvodi nov dinar. Na tržištu novca, tada je jedan novi dinar imao vrednost jedne nemačke marke. Pored metalnog novca u apoenu od jednog novog



Slika 3. Novčanica od jednog dinara sa likom dr Josifa Pančića

Fig. 3. A 1 dinar banknote featuring the image of Dr. Josif Pančić

dinara, u promet je puštena i papirna novčanica od jednog novog dinara na kojoj se nalazio lik dr Josifa Pančića (1814–1888) (Slika 3) [1, 6, 8].

Dr Josif Pančić školovao se na Medicinskom fakultetu u Pešti, gde je u dvadeset osmoj godini odbranio doktorsku disertaciju na temu medicinske botanike (1842). Dr Josif Pančić bio je predsednik Srpskog učenog društva (1864), a potom, kada je 1868. ovo društvo preraslo u Srpsku kraljevsku akademiju, i njen prvi predsednik. Šest mandata je bio rektor Velike škole u Beogradu. Pored doktorskog poziva, aktivno se bavio izučavanjem prirode, što mu je donelo svetsku slavu. Na planini Tari otkrio je endemičnu vrstu omorike, koja je po njemu nazvana Pančićeva omorika, a stranci je nazivaju srpskom omorikom.



Slika 4. Novčanica od 200 dinara sa likom akademске slikarke Nadežde Petrović

Fig. 4. A 200 dinar banknote featuring a distinguished painter Nadežda Petrović

Nakon raspada Savezne Republike Jugoslavije (SRJ) i nastanka Republike Srbije i Crne Gore, još uvek aktivna Narodna banka Jugoslavije pušta u opticaj papirnu novčanicu u vrednosti od 200 dinara sa likom akademske slikarke Nadežde Petrović (Slika 4) [1, 6, 9–13]. Na poledini ove novčanice, nalazi se detalj sa fotografije Nadežde Petrović iz 1913. koji prikazuje našu poznatu slikarku kao bolničarku srpske vojske u Prizrenu. Nadežda je u crnini, sa velikim crvenim krstom na rukavu kaputića koji drži u ruci i sa kitom ljubičica zadenutom za pojas.

Akademska slikarka Nadežda Petrović rođena je 11. oktobra 1873. u Čačku. Život su joj bile slike i otadžbina. Kada su se nad Balkanom i Srbijom nadvili oblaci rata, Nadežda Petrović je dobrovoljno krenula za srpskom vojskom, da bi kao bolničarka srpske vojske učestvovala u I i II balkanskom ratu i I svetskom ratu (učesnik je čuvene borbe na Mačkovom kamenu). Umrla je od tifusa 3. aprila 1915, kao bolničarka Infektivne vojne bolnice Vojske Srbije u Valjevu.

Sa raspadom Republike Srbije i Crne Gore, novčanica sa likom Nadežde Petrović ostaje u platnom prometu, sada Narodne banke Republike Srbije.

Medicina u notafiliji sveta

Republikanska vlada Španije emituje u Madridu 1935. godine (pre izbijanja građanskog rata) novčanicu od 50 pezeta sa likom histologa dr *Santiago*



Slika 5. Španska novčanica od 50 pezeta sa likom Santjaga Ramóna y Cajala

Fig. 5. A Spanish banknote of 50 Pesetas with the portrait of Dr. Santiago Ramon y Cajal

Ramón y Cajal (1852–1934) (Slika 5) [2, 3]. Dr. Santiago Ramón y Cajal, histolog i profesor uporedne anatomije, tvorac je modifikovanog Golgijevog metoda bojenja. Osnovao je laboratoriju za histološka istraživanja u Madridu koja je kasnije prerasla u institut pod njegovim imenom.

Austrija je 1953. emitovala novčanicu od 500 šilinga s portretom nobelovca, neuropsihijatra, dr. Juliusa Wagnera Jaurega (1857–1940) (Slika 6) [2, 3]. Dr. Julius Wagner Jauregg prvi je naučno formulisao princip uvođenja piretoterapije u tretiranju neurosifilisa. Godine 1927. dobio je Nobelovu nagradu za medicinu.



Slika 6. Austrijska novčanica sa likom dr. Juliusa Wagnera Jaurega

Fig. 6. A 500 schilling Austrian banknote featuring Dr. Julius Wagner-Jauregg

Francuska je 1938. pustila u opticaj papirnu novčanicu od 1.000 franaka sa portretom Louisa Pasteura (1822–1895) [2, 3, 14, 15]. Paster je bio hemičar i biolog, koji je dao ogroman doprinos razvoju medicine, naročito mikrobiologije i imunologije.

Na kineskoj papirnoj novčanici 1912–1947. godine nalazi se portret dr. Sun Jatsena [3]. Dr. Sun Jatsen jedan je od čuvenih kineskih hirurga, osnivač Ho Minsan partijske organizacije, a 1912. postao je predsednik Kineske Republike.

Zaključak

Prikazani su neki od velikana medicine koji su našli mesto u numizmatici, a koji su svom narodu i medicini doneli svetsku slavu.

Literatura

- Milanović M. Biografski leksikon: Poznati srpski lekari. Beograd/Toronto: Vojna štamparija; 2005.
- Medicinska Enciklopedija I-X. Zagreb: Leksikografski zavod FNRJ; 1963.
- Pokrajčić B. Medicina na novčanicama i vrednosnim papirima. Saopćenje 1970; 13(3):145-7.
- Janković MV, Milić SS, Kovačević SI, Ban NJ, Jovanović MV. Ko je ko u Srbiji 1995. Beograd: Bibliofon; 1995.
- Šantić-Milićević M, Simić S. Zdravstveni kadar u Srbiji u periodu pre i posle 1950. godine. Med Pregl 2009; 62 (7-8):379-383
- Stojanović Ž. Nacionalni katalog novčanica Srbije i Jugoslavije. Beograd: Sanimex; 2007.
- Milenković Lj. Jovan Jovanović Zmaj. Beograd: Politika; 2008.
- Jančić B, Jančić R. Biologija. Beograd: Zavod za udžbenike; 2007.
- Babić RR. Nadežda Petrović: slikarka i bolničarka. Vojnosanit Pregled 2008; 65(10):786-9.
- Merenik L. Nadežda Petrović. Beograd: Topy d.o.o. Izdavačko privredno društvo; 2006.
- Latković V. Nadežda Petrović. Slikarka u tri rata bolničarka. Beograd: Beoknjiga; 2006.
- Umetnička galerija „Nadežda Petrović”. Stalna postavka. Čačak; 1995.
- Čirić N. Nadežda Petrović. Beograd: Politika; 2008.
- Karakašević B. Mikrobiologija i parazitologija. Beograd/Zagreb: Medicinska knjiga; 1980.
- Milojević M. Pasterov zavod u Nišu 1900-1985. Niš: Prosveta; 1990.

Summary

Introduction

Apart from literature, painting and philately, some of the greatest names of medicine found their place in the field of numismatics. They popularised their people and nations, as well as the medical science worldwide. The paper exhibits banknotes with the portraits of famous and world-wide recognised people in world and national history.

Medicine in the notaphily in former Yugoslavia, Serbia and Montenegro and Serbia

Among these are the poet and pediatrician, Jovan Jovanović Zmaj; the doctor and botanist, Josif Pančić; the academic painter, Nadežda Petrović, as well as the motifs from our national history.

Medicine in the notaphily in the world

The banknotes from China with the image of the surgeon, dr Sun Yat Sen, from Spain with the portrait of the histologist Dr Santiago Ramón y Cajal, from Austria with the face of the Nobel Prize winner and psychiatrist, dr Julius Wagner Jauregg and from France with the portrait of the great scientist, Louis Pasteur are also presented.

Key words: *Numismatics; History of Medicine; Physicians*

Rad je primljen 27. I 2009.

Prihvaćen za štampu 4. II 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:3-4:289-292

Conclusion

These are some of the examples of great names of medicine, who brought world fame to their nations and medical science, and who were, apart from literature, painting, philately, interested in numismatics.

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

»Medicinski pregled« objavljuje radove iz različitih oblasti biomedicine, koji su namenjeni širim lekarskim krugovima. Sadrži sledeće rubrike i kategorije radova:

1. Uvodnici (do 5 strana). Sadrže mišljenje o nekoj temi važnoj za žurnal. Mogu da sadrže diskusiju o nekoj posebno značajnoj temi ili nalazima publikovanim u ovom časopisu ili bilo kom drugom. Uobičajeno ih piše jedan autor po pozivu.

2. Originalni naučni radovi (do 12 strana). Sadrže sopstvena istraživanja reprezentativna za određenu oblast, obrađena i izložena tako da se, ako su eksperimenti, mogu ponoviti, a analize i zaključci na kojima se rezultati zasnivaju mogu proveriti.

3. Prethodna saopštenja (do 4 strane). Sadrže naučne rezultate čiji karakter zahteva hitno objavljivanje, ali ne mora da omogući i ponavljanje iznesenih rezultata.

4. Pregledni članci (do 10 strana). Predstavljaju celovit pregled nekog područja ili problema na osnovu već publikovanog materijala koji se analizira i raspravlja.

5. Stručni članci (do 10 strana). 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 strana). Obrađuju kažuistiku iz prakse, važnu lekarima koji vode neposrednu brigu o bolesnicima i imaju karakter stručnih radova.

7. Seminari za lekare u praksi (do 6 strana). Obnavljaju znanja od značaja za svakodnevni rad lekara u praksi, a imaju didaktički karakter.

Istorija medicine (do 10 strana). Obrađuje se prošlost s ciljem stvaranja kontinuiteta medicinske i zdravstvene kulture, a imaju karakter stručnih radova.

U časopisu se objavljuju i feljtoni, prikazi knjiga, izvodi iz strane literature, izveštaji s kongresa i stručnih sastanaka, saopštenja o radu pojedinih zdravstvenih organizacija, podružnica i sekcija, saopštenja Uredništva, pisma Uredništvu, Novine u medicini, pitanja i odgovori, stručne i staleške vesti i "In memoriam".

Časopis objavljuje samo radove svojih pretplatnika, što se odnosi na sve autore, koji dobijaju 5 separata svoga rada. Rukopisi se ne vraćaju.

Rukopisi se dostavljaju sekretaru Redakcijskog odbora na adresu: Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva, 21000 Novi Sad, Vase Štajića 9.

U pripremi rukopisa autori striktno treba da se pridržavaju uputstva sačinjenog prema Jednoobraznim zahtevima za rukopise koji se podnose biomedicinskim časopisima (*Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals*) Internacionalnog komiteta urednika biomedicinskih časopisa (*International Committee of Medical Journal Editors*) objavljenih u časopisima JAMA 1993;269:2282-6 i BMJ 1991; 302:338-41, čiji su najvažniji delovi dati u nastavku.

1. Priprema rukopisa

Kompletni rukopis, uključujući sve priloge, potrebno je dostaviti u 2 primerka (original i prva kopija). Priloge treba pripremiti prema uputstvima datim u odeljku 2. Rukopis treba otkucati ili odštampati samo na jednoj strani bele hartije formata A4, dvostrukim proredom (30 redova na strani) i marginom od najmanje 25 mm, odnosno koristiti font Times New Roman, s veličinom slova 12, s najviše 60 slovnih znakova u redu i s proredom 1,5 (35 redova na strani). Dozvoljeni obim rukopisa, uključujući sažetak, sve priloge i spisak literature, iznosi 4-12 strana, kako je prethodno navedeno za pojedine kategorije radova.

Rukopis pripremiti prema sledećim uputstvima:

1.1. Naslov rada mora biti kratak, jasan i bez skraćica, ispisan na posebnoj strani zajedno sa kratkim naslovom rada (**short title**), sa ne više od 40 karaktera. Ispod naslova rada, navode se imena i prezimena autora (**najviše 6**), indeksirana brojkama koje odgovaraju onima pod kojim se u zaglavlju ove strane navode puni nazivi i mesta ustanova u kojima autori rade. Na dnu ove strane staviti "Adresa autora:" i u nastavku navesti punu adresu i titulu prvog autora. Iza adrese navode se eventualno fusnote (zahvaljivanja, obaveštenja i slično). Naime, kako se pravo na autorstvo zasniva isključivo na suštinskom učešću u izradi rada, za određeni doprinos, autori se mogu pojedincima ili timovima, uz njihovu dozvolu, zahvaliti u samom tekstu ili u fusnoti. Telefon, adresa autora za korespondenciju, e-mail adresa, kao i podatak o kategoriji rada, navode se u propratnom pismu uz rukopis.

1.2. Sažetak na srpskom jeziku mora biti kratak, do 150 reči, bez skraćica, sa preciznim prikazom problema, cilja rada, metoda i postupaka, glavnih rezultata i osnovnih zaključaka, ispisan na posebnoj strani. U nastavku navesti do deset ključnih reči (deskriptora i kvalifikatora) iz spiska medicinskih predmetnih naziva (*Medical Subjects Headings - MeSH*) Američke Nacionalne medicinske biblioteke.

1.3. Prošireni sažetak na engleskom jeziku, do 250 reči, dostavlja se na posebnoj strani, sa sledećim izdvojenim celinama za radove karaktera originalnih radova, prethodnih saopštenja i stručnih članaka: uvod, materijal i metode, rezultati, diskusija i zaključak. Za ostale kategorije radova potrebno je da sadrži poglavlja koja odgovaraju poglavljima u radu.

1.4. Tekst rada treba da bude napisan u duhu srpskog jezika, oslobođen suvišnih skraćica, čija prva upotreba zahteva navođenje punog naziva. Ne upotrebljavati ih u zaključku rada.

1.5. Na posebnom papiru potrebno je dostaviti **spisak** i objašnjenje svih **skraćica** korišćenih u tekstu.

1.6. Koristiti mere metričkog sistema prema Internacionalnom sistemu mera (*International System Units - SI*), navesti postupke i metode, uključujući i statističke, za lekove upotrebljavati generička imena fonetski napisana. Ne navoditi imena bolesnika, inicijale ili brojeve istorija bolesti.

1.7. U tekstu rada na margini grafitnom olovkom označiti mesta za slike, sheme, tabele i grafikone, ne ostavljajući prazan prostor ili oznake u tekstu za

njih.

1.8. Rukopisu se prilažu potpisane izjave svih autora o saglasnosti na tekst, kao i o tome da rad nije nigde štampan niti je ponuđen drugom časopisu da se štampa.

2. Prilozi (tabele, grafikoni, sheme i fotografije)

2.1. Tabele, grafikoni i sheme dostavljaju se na posebnim stranama (najviše 6), u crno-belom tehničkom formatu koji obezbeđuje da i pri smanjenju na razmeru za štampu ostanu jasni i čitljivi. Upotreba skraćenica u tekstu priloga dozvoljava se samo izuzetno, uz **obaveznu legendu**. Prilozi se označavaju zasebnim arapskim brojevima, prema redosledu navođenja u tekstu.

2.2. Tabela se kuca dvostrukim proredom, uključujući naslov, zaglavlja kolona i redove, sa tekstom na srpskom i engleskom jeziku, te je savetno da ga ima što manje. Redni broj i naslov pišu se iznad, a objašnjenja ispod, na srpskom i engleskom jeziku.

2.3. Grafikoni i sheme izrađuju se tušem ili štampaju s visokom rezolucijom, na crtačem ili paus papiru, sa tekstom na srpskom i engleskom jeziku. Redni broj, naslovi i legende kucaju se na posebnoj strani, dvostrukim proredom, na srpskom i engleskom jeziku.

2.4. Fotografije, u crno-belom tehničkom formatu, izrađuju se na kvalitetnoj, sjajnoj hartiji sa ostrim konturama. Fotografije osoba moraju prikriti njihov identitet, ili se mora dostaviti pismena saglasnost za objavljivanje. Mikrofotografije moraju imati markere skale. Redni broj, naslov i legenda kucaju se na posebnoj strani, na srpskom i engleskom jeziku, a identifikacija se vrši pomoću nalepnice na poleđini na kojoj se grafitnom olovkom ispiše vrsta i broj priloga, ime i prezime prvog autora i početne reči naslova rada, a orijentacija (gore, dole) označava se vertikalno usmerenom strelicom.

3. Literatura

Literatura se u tekstu označava arapskim brojevima u zagradi, prema redosledu pojavljivanja, kako se navodi i u popisu citirane literature. Za naslove časopisa koriste se skraćenice prema Index Medicusu (*List of Journals Indexed*). Jugoslovenski časopisi koji se ne indeksiraju u ovoj publikaciji skraćuju se na osnovu Liste skraćenih naslova jugoslovenskih serijskih publikacija. Vankuverska pravila precizno određuju redosled (f) podataka i znake interpunkcije kojima se oni odvajaju, kako je u nastavku dato u pojedinim primerima. Navode se svi autori, a **ukoliko ih je preko šest, navesti prvih šest i dodati "et al"**.

Članci u časopisima:

*Standardni članak

Goate AM, Haynes AR, Owen MJ, Farrall M, James LA, Lai LY, et al. Predisposing locus for Alzheimer's disease on chromosome 21. *Lancet* 1989;1:352-5.

*Organizacija kao autor

The Royal Marsden Hospital Bone-marrow Transplantation Team. Failure of syngeneic bone-marrow graft without preconditioning in post-hepatitis marrow aplasia. *Lancet* 1977;2:742-4.

*Nisu navedena imena autora

Coffee drinking and cancer of the pancreas [editorial]. *BMJ* 1981;283:628.

*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

Kniige i druge monografije:

*Jedan ili više autora

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row; 1974.

*Urednik(ci) kao autor:

Danset J, Colombani J, eds. Histocompatibility testing 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973:12-8.

*Poglavlje u knjizi

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: Saunders; 1974. p. 457-72.

*Rad u Zborniku radova

Harley NH. Comparing radon daughter dosimetric and risk models. In: Gammage RB, Knye SV, eds. Indoor air and human health. Proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium; 1984 Oct 29-31; Knoxville (TN). Chelsea (MI): Lewis; 1985. p. 69-78.

*Disertacije i teze

Cairns RB. Infrared spectroscopic studies of solid oxygen. Dissertation. Berkeley, California: University of California; 1965.

Elektronski materijal:

*Članak u časopisu u elektronskoj formi

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis [serial online]* 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL:<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

*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.

4. Dodatne obaveze

Ukoliko rad bude prihvaćen za štampu, autori su dužni da, po uputstvu redakcije, izvrše sve ispravke i unesu dopune u tekst, te da dostave takvu konačnu, korigovanu verziju svog rada na računarskoj disketi, sa nazivom dokumenta ("file") i programa u kojem je sačinjen rukopis. Disketa se nakon obrade vraća autoru. **Isto tako, potrebno je dostaviti i prevod kompletno teksta na engleskom jeziku.** Tekst je potrebno pisati u kontinuitetu, ne vršiti nikakve modifikacije veličine ili vrste slova i rasporeda reči, jedino pasuse treba odvajati komandom "Enter". Na isti način kucati i tabele, s tim što se kolone međusobno odvajaju pomoću komande za tabulator (obično "Tab"), a redovi komandom "Enter".

Za sva dodatna obaveštenja obratiti se tehničkom sekretaru, lično (u prostorijama Društva) ili na telefon 021/528-767 i 521-096.

INFORMATION FOR AUTHORS

Medical Review publishes papers from various fields of biomedicine intended for broad circles of physicians. It has the following types of articles: editorials, original studies, preliminary reports, review articles, professional articles, case reports, reports on seminars for physicians and articles from history of medicine.

1. Editorials (up to 5 pages) convey opinions on any subject relevant for the journal and may discuss particularly significant topics or facts published in this or any other journal. Editorials are commonly written by one author, by invitation.

2. Original studies (up to 12 pages) deal with author's own investigations representative in a certain field of science. They contain detailed presentations and descriptions so that experiments can be repeated and analyses and conclusions tested.

3. Preliminary reports (up to 4 pages) contain scientific results of significant importance requiring urgent publishing; nevertheless, it needn't provide detailed description for repeating the results.

4. Review articles (up to 10 pages) provide comprehensive overviews of specific areas or problems on the basis of already published papers, which are being analyzed or discussed.

5. Professional articles (up to 10 pages) examine or reproduce researches and represent a valuable source of knowledge adapting original investigations for current science and practice.

6. Case reports (up to 6 pages) have some characteristics of professional articles and deal with practice and casuistry important for physicians involved in treatment of patients.

7. Seminars for physicians (up to 6 pages) have a didactic character and resume knowledge important for everyday practice of physicians.

8. History of medicine (up to 10 pages) deals with history in the aim of providing continuity of medical and health care culture. These articles have features of professional articles.

The journal also publishes feuilletons, book reviews, reports from foreign literature, congress reports, reports on activities of certain health organizations, branches and sections, editorial board announcements, letters to editorial board, novelties in medicine, questions and answers, professional news and in memoriam.

The journal publishes only papers of its subscribers. It concerns all authors and they receive 5 copies of the journal in which their paper had been published. Manuscripts are not returned.

Mail 2 copies of your manuscript to the Editorial Board Secretary: Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva, Vase Stajića 9, 21000 Novi Sad.

When preparing manuscripts for publishing authors must strictly follow the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals of the International Committee of Medical Journal Editors published in JAMA 1993;269:2282-6 and BMJ 1991;302:338-41, whose most important parts are given below.

1. Preparation of manuscript

Mail 2 copies (original and first copy) of the manuscript including supplementary material (it should be prepared following instructions from section 2). Print out the manuscript only on one side of the paper of A-4 format; use double-spacing (30 rows on a page) with margins of at least 25mm; use Times New Roman font, size 12 and no more than 60 characters in a row. Papers, including the summary, tables, figures, references may take 4-12 pages, depending on the kind of article.

Please follow the following instructions:

1.1. Title page should carry the title of the article, which should be short, informative, without abbreviations and a **short title** of no more than 40 characters. Below the title print name(s) and last name(s) of author(s) (**up to 6**) indexed with numbers corresponding to institutions where authors are employed. At the bottom of this page print the name, address and academic degree of the first author. Furthermore, authors may use a footnote for acknowledgements, information and so on. Authorship credit should be based only on substantial contributions, but authors who have taken part in the work but do not meet criteria for authorship, should be mentioned, with their permission, under acknowledgement or in the footnote. Manuscripts must be accompanied by a covering letter including name, address, telephone and **e-mail address** of the author responsible for correspondence, as well as the type of submitted paper.

1.2. The second page should carry the summary in Serbian language which must be short, no more than 150 words, without abbreviations, including precise presentation of the problem, purpose of the study, methods and procedures, principal results and conclusions. Below the summary identify up to 10 key words (descriptors and qualifiers) using terms from the Medical Subject Headings (MeSH) of the American National Medical Library.

1.3. Structured summary in English language, up to 250 words, is printed on a separate page. Summaries of original studies, preliminary reports and professional articles must include the following sections: introduction, material and methods, results, discussion and conclusion. Summaries of other types of articles should be divided into sections as the articles themselves.

1.4. The text of articles should be written in the spirit of Serbian language. Avoid unnecessary abbreviations. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text, unless it is a standard unit of measurement. Do not use abbreviations in the conclusion.

1.5. The **list of abbreviations** and full term for which they stand for should be printed on a separate page.

1.6. All measurements should be reported in the metric system of the *International System of Units - SI*. State procedures and methods including statistics and use generic names (phonetic) of drugs. Do not use patients' names, initials or hospital numbers.

1.7. Use a lead pencil to mark places for figures, schemes, tables and graphs on margins, without blank spaces or signs in the text to identify them.

1.8. Manuscripts must be accompanied by statements signed by all coauthors. This must include information on prior publication or duplicate publication or submission elsewhere.

2. Tables and illustrations (graphs, schemes and photographs)

2.1. Use a separate sheet of paper for tables, graphs and schemes providing they are black-and-white (**up to 6**), clear so that when reduced for publication each item will still be legible. Explain in footnotes legends and all nonstandard abbreviations that are used in each table. Number tables consecutively in the order of their first citation in the text.

2.2. Type or print out each table double-spaced, including the title and column headings both in Serbian and English. The shorter the text, the better. Print the table numbers and brief title above and legends below, both in Serbian and English.

2.3. Graphs and figures should be professionally drawn on drawing or tracing paper, with text both in Serbian and English. Type numbers, titles and legends with detailed explanations double-spaced on a separate sheet, in Serbian and English.

2.4. Send sharp, glossy, black-and-white photographs. If photographs of persons are used, either the subjects must not be identifiable, or their pictures must be accompanied by written permission to use them. Photomicrographs must have internal scale markers. Their numbers, titles and legends should be printed on a separate sheet, in Serbian and English. Each figure should have a label pasted on its back indicating the number of the figure, author's name, the first words of the title at the top of the figure.

3. References

Identify references in text, tables and legends by Arabic numbers in parentheses. Number references consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. The titles of journals should be abbreviated according to the style used in Index Medicus. Yugoslav journals which are not indexed in Index Medicus should be abbreviated according to the style used in the List of Abbreviated Titles of Yugoslav Serial Publications. Vancouver Group's Criteria precisely define the order of data, publication marks and examples of correct forms of references are given below. List all authors, but if the number exceeds six, give six followed by: et al.

Articles in journals:

**Standard article*

Goate AM, Haynes AR, Owen MJ, Farrall M, James LA, Lai LY, et al. Predisposing locus for Alzheimer's disease on chromosome 21. *Lancet* 1989; 1:352-5.

**Organization as author*

The Royal Marsden Hospital Bone-marrow Transplantation Team. Failure of syngeneic bone-marrow graft without preconditioning in post-hepatitis marrow aplasia. *Lancet* 1977; 2: 742-4.

**No author given*

Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial). *BMJ* 1981; 283:628.

**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.

**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.

**Summary in a journal*

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondii* (abstract). *Clin Res* 1987;35:475A.

Books and other monographs:

**Personal author(s)*

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row; 1974.

**Editor(s) as author(s)*

Danset J, Colombani J, eds. Histocompatibility testing 1972. Copenhagen: Munksgaard. 1973:12-8.

**Chapters 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.

**Conference paper*

Harley NH. Comparing radon daughter dosimetric and risk models. In: Gammage RB, Knye SV, eds. Indoor air and human health. Proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium; 1984 Oct 29-31; Knoxville (TN). Chelsea (MI): Lewis; 1985. p. 69-78.

**Dissertation and theses*

Cairns RB. Infrared spectroscopic studies of solid oxygen. Dissertation. Berkeley, California: University of California; 1965.

Electronic Material.

**Journal article in electronic format*

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis [serial online]* 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL:<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

**Monograph in electronic format*

CD1, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

**Computer file*

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

4. Additional requirements For papers that are close to final acceptance, authors are required to provide final versions of manuscripts in electronic form, on diskettes, 5 1/4" (360KB or 1,2MB) or 3 1/2" (700KB or .44MB) with all necessary corrections or additions, name of the file, clearly provide information on hardware and software used. After processing files, diskettes are returned to authors. The text should be written uniformly, without changing fonts or size of letters: paragraphs are made with "Enter" command. Follow these instructions in tables as well; columns are divided with "Tab" and rows with "Enter".

Call the technical secretary for all additional information (Tel: 021/528-767; 521-096), or come personally to the Office of the Society.