

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

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

**PRESEDNICI PODRUŽNICA**

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

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 SNEŽANA BOJANIĆ STOJČIĆ  
Senta - dr MARGIT PAJOR  
Sombor - Apatin - dr DRAGANA MRĐENOV

Sremska Mitrovica - Šid - dr SLAVKO ARBANAS

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

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

Zrenjanin - dr SVETLANA DETKI

**ČLANOVI PRESEDNIŠTVA**

Bačka Palanka - dr NEBOJŠA KOLAROV  
Bačka Topola - dr LIVIA VARGA  
Bečej - dr SINIŠA ŠTJACIĆ  
Kikinda - dr BOJAN MARKOVIĆ  
Kovin - dr ANĐELKA MITIĆ  
Kula - dr ŽARKO ŠEVIN  
Novi Sad - prof. dr MARIJA JEVTIĆ  
Novi Sad - doc. dr SINIŠA MIRKOVIĆ

Odžaci - dr STANKA PROTIC  
Pančevo - dr JASMINA SAVKOVIĆ  
Pančevo - dr MIRJANA MARKOVIĆ LAZIĆ  
Pančevo - dr RODIKA MIHAJLOV  
Ruma - dr BILJANA LALIĆ  
Senta - dr MARGIT PAJOR  
Sombor - Apatin - dr MILAN GRBA  
Sombor - Apatin - dr DRAGANA MRĐENOV  
Sremska Mitrovica - Šid - dr ZORAN BELOMARKOVIĆ  
Sremska Mitrovica - Šid - dr DAVOR PENJAŠKOVIĆ  
Stara Pazova - Indija - dr NADA BRKIĆ MIŠIĆ  
Subotica - dr MARIJA ĐURIĆ  
Subotica - dr RADMILA PAVIĆ  
Temerin - dr LJUBICA VUKOMANOVIĆ  
Vrbas - dr GORDANA VUKIĆEVIĆ  
Vršac, Plandište i Bela Crkva - dr LJUBINKA BARBIROVIĆ  
Vršac, Plandište i Bela Crkva - dr STEVAN JOKIĆ  
Zrenjanin - dr SVETLANA DETKI  
Zrenjanin - prim. dr NEDELJKA BOŠKOV  
Zrenjanin - dr VERA TAPADO

**PRESEDNICI SPECIJALISTIČKIH SEKCIJA I AKTIVA**

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

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

**VOJVOĐANSKI OGRANAK**

**AKADEMIJE MEDICINSKIH NAUKA SLD**

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

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

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

Glavni i odgovorni urednik  
Prof. dr LJILJA MIJATOV UKROPINA

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

**REDAKCIJSKI ODBOR**

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

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

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

Lektori za srpski jezik: Dragica Pantić i Biljana Batić

Lektor za engleski jezik: Jasminka Anojčić

Tehnički sekretar: Vesna Šaranović

Tehnička priprema: „Grafit“, Novi Sad

Izrada UDK i deskriptora: Biblioteka Medicinskog fakulteta, Novi Sad

---

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

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

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

---

### SADRŽAJ

#### UVODNIK

Marija Jevtić

ODRŽIVI RAZVOJ, URBANA SREDINA I ZDRAVLJE POPULACIJE..... 251-255

#### ORIGINALNI NAUČNI RADOVI

Nada Naumović, Petar Slankamenac, Danka Filipović, Vesna Ivetić, Snežana Tomašević Todorović i Ksenija Bošković  
 DELOVANJE ANTAGONISTA KALCIJUMA NA MOŽDANU ISHEMIJU..... 257-261

Branislava Brestovački, Dragana Milutinović, Tomislav Cigić, Vera Grujić i Dragana Simin  
 KONFLIKTNI STILOVI LEKARA I MEDICINSKIH SESTARA U ZDRAVSTVENOJ ORGANIZACIJI..... 262-266

Ivan Antić, Branislav Petrović i Nataša Rančić  
 OBOLEVANJE OD CEREBROVASKULARNIH BOLESTI NA TERITORIJI OPŠTINE DOLJEVAC..... 267-273

Saša Kačar, Mirjana Kačar, Bogoljub Mihajlović, Saša Kostovski i Lazar Velicki  
 REVASKULARIZACIJA MIOKARDA BEZ EKSTRAKORPORALNE CIRKULACIJE KOD PACIJENATA S VISOKIM OPE-  
 RATIVNIM RIZIKOM..... 274-278

Aleksandra Stanković, Vladimir Mitrović i Radomir Živadinović  
 UTICAJ ZAGAĐENOG VAZDUHA NA ZDRAVLJE TRUDNICA I ISHOD TRUDNOĆE..... 279-284

#### PREGLEDNI RADOVI

Svetlana Goločorbin Kon i Momir Mikov  
 FALSIFIKOVANI LEKOVI KAO GLOBALNA PRETNJA ZDRAVLJU..... 285-290

Dragan Kovačević, Anastazija Stojišić Milosavljević, Vasilije Topalov, Bogoljub Mihajlović, Dejan Sakač i Živa Kozlovački  
 PREVENCIJA IZNENADNE SRČANE SMRTI IMPLANTABILNIM KARDIOVERTER DEFIBRILATOROM..... 291-294

Marija Knežević Pogančev  
 JUVENILNA MIAŠTENIJA..... 295-298

Aleksandra Plavšić, Laslo Švrtlih, Aleksandra Stefanović, Stevan Jović, Aleksandar Đurović i Mirjana Popović  
 EFEKTI FUNKCIONALNE ELEKTRIČNE TERAPIJE NA OPORAVAK MOTORNE FUNKCIJE GORNJEG EKSTREMI-  
 TETA KOD PACIJENATA NAKON MOŽDANOG UDARA – NAŠE ISKUSTVO I ŠTA DALJE..... 299-303

#### STRUČNI ČLANCI

Vladimir Petrović, Zorica Šeguljev, Snežana Medić, Mioljub Ristić, Slađana Tomić i Gordana Cvetić  
 ANALIZA SUSPEKTNIH NEŽELJENIH REAKCIJA POSLE IMUNIZACIJE PROTIV PANDEMIJSKOG GRIPA A (H1N1) 2009 305-309

Nikola Babić, Veljko Andreić, Aleksandar Miljković, Vladimir Čanadanović i Sava Barišić  
 DODATNA TERAPIJA BRINZOLAMIDA KOD PACIJENATA NA TERAPIJI TRAVOPROSTOM..... 310-314

Marija Marinković, Zlata Janjić i Jelena Nikolić  
 DISPLASTIČNI NEVUS – FAKTOR RIZIKA ZA NASTANAK MELANOMA KOŽE KLINIČKO-EPIDEMIOLOŠKA STU-  
 DIJA S PREGLEDOM LITERATURE..... 315-318

Dejan Sakač, Dragan V. Kovačević i Slobodan Sekulić  
 PROFILAKSA INFEKTIVNOG ENDOKARDITISA..... 319-322

#### PRIKAZI SLUČAJEVA

Nenad Lalović, Radovan Cvijanović, Nikolina Dukić Vladičić, Radmil Marić, Dragana Jokanović i Danijela Batinić Skipina  
 ADENOMIOMATOZA ŽUČNE KESE - PRIKAZ SLUČAJA..... 323-326

Aleksandra Lovrenski, Milana Panjković, Živka Eri, Ištvan Klem, Golub Samardžija i Miljan Milić  
 KAVERNOZNI HEMANGIOM PLUĆA..... 327-330

#### SEMINAR ZA LEKARE U PRAKSI

Mirjana Jovičević, Ivana Divjak, Petar Slankamenac, Ksenija Božić, Tamara Rabi Žikić i Svetlana Ružička Kaloci  
 NAJČEŠĆI UZROCI ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA KOD MLADIH OSOBA..... 331-335

SAOPŠTENJA REDAKCIJE..... 337-340

**CONTENTS**

**EDITORIAL**

<i>Marija Jevtić</i> SUSTAINABLE DEVELOPMENT, URBAN ENVIRONMENT AND POPULATION HEALTH.....	251-255
---	---------

**ORIGINAL STUDY**

<i>Nada Naumović, Petar Slankamenac, Danka Filipović, Vesna Ivetić, Snežana Tomašević Todorović and Ksenija Bošković</i> EFFECTS OF CALCIUM ANTAGONISTS ON BRAIN ISCHEMIA.....	257-261
<i>Branislava Brestovački, Dragana Milutinović, Tomislav Cigić, Vera Grujić and Dragana Simin</i> CONFLICT STYLES OBSERVED IN DOCTORS AND NURSES IN HEALTH CARE ORGANIZATION.....	262-266
<i>Ivan Antić, Branislav Petrović and Nataša Rančić</i> CEREBROVASCULAR DISEASE MORBIDITY ON THE TERRITORY OF THE MUNICIPALITY OF DOLJEVAC.....	267-273
<i>Saša Kačar, Mirjana Kačar, Bogoljub Mihajlović, Saša Kostovski and Lazar Velicki</i> MYOCARDIAL REVASCUARIZATION WITHOUT EXTRACORPOREAL CIRCULATION IN PATIENTS AT HIGH OPERATIVE RISK .....	274-278
<i>Aleksandra Stanković, Vladimir Mitrović and Radomir Živadinović</i> INFLUENCE OF AIR POLLUTION ON PRAGNANT WOMEN'S HEALTH AND PRAGNANCY OUTCOMES.....	279-284

**REVIEW ARTICLES**

<i>Svetlana Goločorbin Kon and Momir Mikov</i> COUNTERFEIT DRUGS AS A GLOBAL THREAT TO HEALTH.....	285-290
<i>Dragan Kovačević, Anastazija Stojišić Milosavljević, Vasilije Topalov, Bogoljub Mihajlović, Dejan Sakač and Živa Kozlovački</i> PREVENTION OF SUDDEN CARDIAC DEATH BY THE IMPLANTABLE CARDIOVERTER DEFIBRILATOR.....	291-294
<i>Marija Knežević Pogančev</i> JUVENILE MYASTHENIA.....	295-298
<i>Aleksandra Plavšić, Laslo Švrtlih, Aleksandra Stefanović, Stevan Jović, Aleksandar Đurović and Mirjana Popović</i> EFFECTS OF FUNCTIONAL ELECTRICAL THERAPY ON UPPER EXTREMITY FUNCTIONAL MOTOR RECOVERY IN PATIENTS AFTER STROKE - OUR EXPERIENCE AND FUTURE DIRECTIONS.....	299-303

**PROFESSIONAL ARTICLES**

<i>Vladimir Petrović, Zorica Šeguljev, Snežana Medić, Miodjub Ristić, Slađana Tomić and Gordana Cvetić</i> ANALYSIS OF SUSPECTED ADVERSE REACTIONS FOLLOWING IMMUNIZATION AGAINST PANDEMIC INFLUENZA.....	305-309
<i>Nikola Babić, Veljko Andreić, Aleksandar Miljković, Vladimir Čanadanović and Sava Barišić</i> ADJUNCTIVE THERAPY WITH BRINZOLAMIDE IN PATIENTS ON TRAVOPROST TREATMENT.....	310-314
<i>Marija Marinković, Zlata Janjić and Jelena Nikolić</i> DYSPLASTIC NEVUS – A RISK FACTOR OF DEVELOPING SKIN MELANOMA CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL STUDY WITH RETROSPECTIVE REVIEW OF LITERATURE.....	315-318
<i>Dejan Sakač, Dragan V. Kovačević and Slobodan Sekulić</i> PROPHYLAXIS OF INFECTIVE ENDOCARDITIS.....	319-322

**CASE REPORT**

<i>Nenad Lalović, Radovan Cvijanović, Nikolina Dukić Vladičić, Radmil Marić, Dragana Jokanović and Danijela Batinić Skipina</i> ADENOMYOMATOSIS OF THE GALLBLADDER - CASE REPORT.....	323-326
<i>Aleksandra Lovrenski, Milana Panjković, Živka Eri, Ištvan Klem, Golub Samardžija and Miljan Milić</i> CAVERNOUS HEMANGIOMA OF THE LUNG.....	327-330

**SEMINAR FOR PHISICIANS**

<i>Mirjana Jovičević, Ivana Divjak, Petar Slankamenac, Ksenija Božić, Tamara Rabi Žikić and Svetlana Ružička Kaloci</i> THE MOST FREQUENT CAUSES OF ISCHEMIC STROKE IN YOUNG ADULTS.....	331-335
---	---------

**EDITORIAL OFFICE ANNOUNCEMENTS.....**

337-340





## UVODNIK EDITORIAL

Institute of Public Health of Vojvodina, Novi Sad  
Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Uvodnik  
Editorial  
UDK 502.131.1:711.4]:613

### SUSTAINABLE DEVELOPMENT, URBAN ENVIRONMENT AND POPULATION HEALTH

#### ODRŽIVI RAZVOJ, URBANA SREDINA I ZDRAVLJE POPULACIJE

Marija JEVTIĆ

The man, as a social being, has always wanted to live in a group. Mankind has been developing urban settlements for the last four thousand years out of two million years, that being the period during which the humans have existed on Earth. The balance between the number of inhabitants living in rural areas and those living in urban regions was disturbed in the last century as a result of industrial development [1].

Nowadays, more than a half of the world population lives in towns/cities and since there is a significant trend of further increase in the number of people living in urban environment, the percentage of population gravitating toward cities is expected to get even higher, particularly in undeveloped countries. Even now, more than 70% of population live in urban regions in developed countries and the number of cities with multi-million population, which are called megalopolises, is on the rise [2].

The map of big cities and the trend of increase in population and urbanization in 1950-2015 in the world point to the importance of tackling the issues of urban ecology and sustainable development in order to pre-

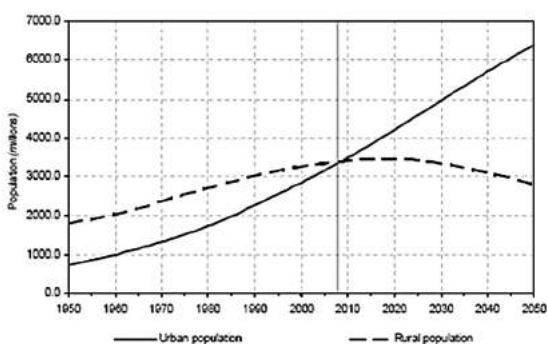


Fig. 1. Urban and rural populations of the world, 1950-2050

Source: United Nations Department of Economic and Social Affairs/Population Division 5. World Urbanization Prospects: The 2007 Revision (2)

Slika 1. Procena odnosa svetske populacije u urbanoj i ruralnoj sredini 1950 - 2050. godine

Izvor: United Nations Department of Economic and Social Affairs/Population Division 5. World Urbanization Prospects: The 2007 Revision (2)

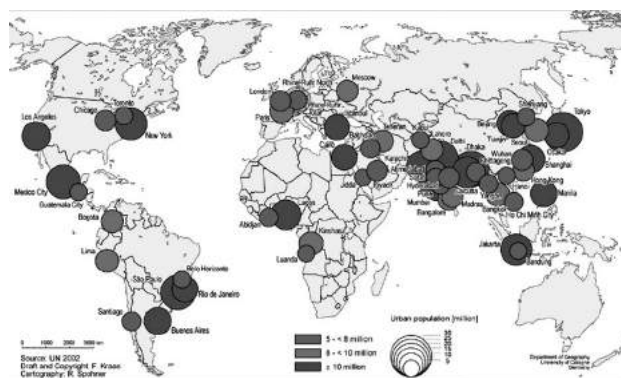


Fig. 2. Map of megacities in the world in 2015

Source: [http://www.megacities.uni-koeln.de/\\_frame.htm?http://www.megacities.uni-koeln.de/documentation/megacity/maps.htm](http://www.megacities.uni-koeln.de/_frame.htm?http://www.megacities.uni-koeln.de/documentation/megacity/maps.htm) (3)

Slika 2. Mapa velikih gradova u 2015. godini u svetu

Izvor: [http://www.megacities.uni-koeln.de/\\_frame.htm?http://www.megacities.uni-koeln.de/documentation/megacity/maps.htm](http://www.megacities.uni-koeln.de/_frame.htm?http://www.megacities.uni-koeln.de/documentation/megacity/maps.htm) (3)

serve and promote the life quality of population [4,5]. Cities with their abrupt growth, development, and organization have become specific environments – ecosystems called urban ecosystems, which are the topic of concern of urban ecology [5,6].

The impact of housing conditions on health and the importance of housing in general as well as the dependence of living conditions on the organization of settlement have become highlighted issues only recently, during the last several decades. Craving for health, people tend to concentrate in cities because they believe it would be easier for them to ensure their physical safety and social security as well as their mental well-being there. Cities are urban environments which represent the centre of civilization and they are attractive for all positive things they offer to an individual, i.e. the population; however, at the same time, they are also the place of great risk due to certain negative factors which are present there [7,8].

The estimate of world population growth over the period from 1950 to 2050 emphasizes the necessity of serious tackling the problems of organization, quality of life in the urban environment as well as risks, which could not be avoided by an individual and/or

population in such an environment [7,8]. Therefore, a serious task is imposed on the experts to plan the settlements, organize urban environment both in architectural and infrastructural terms, not excluding the social aspect of living. All these components, but only if they are brought together and well-harmonized, can satisfy all the needs of the human population in an urban environment, and then decrease the risk of inevitable negative impacts on health, such as noise, traffic, insufficient areas of green spaces, etc [4,9].

The majority of world population live in undeveloped or underdeveloped countries, i.e. in urban surroundings with considerable infrastructural problems as well as with social and environmental problems [10,11]. The statistics of vital events per time unit speaks about the human population growth rate, which is reflected first of all in the rapid growth of cities, where the highest number of people is concentrated. According to the above data, 4.3 children are born in each second, whereas 1.8 people die during the same time, thus the natural population growth rate is 2.5 [12,13].

Over the several past decades, a great number of countries and governments have been trying to prepare strategic documents that should help them to go safely into the future, respecting the needs of contemporary and future generations. These activities have been in accordance with strategic documents issued by the United Nations (UN), World Health Organization (WHO), European Union (EU) and their commissions and committees, and other important international organizations and including all interested public circles [14-18].

The sustainable development provides basic economic, social and environmental opportunities for everybody, but without violating the vitality of ecological systems and the systems within the communities, on which these opportunities depend. This is supposed to be done by integrating the environment, economic and social development with the underlying economical growth, which is to ensure less poverty, just distribution of wealth, promotion of health service and life quality, with levels of pollution decreased to the level of capacity of environmental factors and prevention of future pollution and preservation of biodiversity [19,20].

The sustainable development is the development that satisfies the needs of the contemporary generation without endangering the needs of future generations for their life within the capacity of the environment. The aforementioned means that this is a harmonized system of technical, technological, economic and social activities within the comprehensive development in which natural and man-made values are used respecting the principles of economy and rationality in order to preserve and promote quality of the environment for the contemporary and future generations.

The concept of Local Agenda 21 and good organization of the urban environment may contribute to more efficient management of changes and more efficient development based on four Es (the principle of four Es – Economy, Energy, Environment and Equity), which is

reflected on the integration of environmental, economic and social policy and participation of the public within the community [20,21]. The long-term planning may save not only resources but also a great amount of money. By insisting on solving long-term objectives in economic, social and environmental development, the Local Agenda 21 encourages creative solutions, promotion of conditions for the best available technologies – industry that is energy efficient or recycling technologies resulting in opening new healthy work-places. Therefore, the decision-makers play a very important role and have a great responsibility in developing urban environment [15,22].

Urban environments are "producers" of both positive and negative external impacts on the surroundings. The intra-urban capacity of a city implies the capability of the city to cope with the impacts on the environment within its boundaries (e.g. urban waste management, urban air and water pollution, traffic problems, noise, etc), whereas the extra-urban capacity implies utilization of soil and other resources necessary to provide the continuity of city life e.g. agricultural production, energy, forests, etc. Urban sustainability is an integral part of the global sustainability and it requires the process of urbanization to be considered within the context of dynamic social, economic, political and environmental processes which cause the urban growth either in a sustainable or unsustainable manner. Urbanization includes not only the migration of population from rural to urban environment, but also the results of changes in processes of production, consumption and social reproduction; therefore, the sustainable urban development is one of the biggest challenges imposed onto the society in the twenty-first century [23,24].

The population health and sustainable development are closely related, and all of the important documents dealing with these problems are tightly interwoven regarding the aims, strategic approaches and action plans. Underdevelopment of a community impairs the health of people living in that area; and inadequate development can also endanger the environment and thus affect people's health in an indirect way [25].

The accomplishment of the global and strategic goal "health for all" as well as the fact that health must be regarded as the capital of society is closely related to the organization and way of living in urban environments. The world population is nowadays concentrated in the urban environment, which is, therefore, the first place for the implementation of all strategic goals related to health and quality of the environment (urban environment) [26-29].

Health balance is determined on the basis of the following parameters: the stability of morbidity over a certain time period, the ratio between natality and mortality as well as the ratio between health needs and utilization of health services. Two kinds of factors are involved: those supporting the health balance, i.e. health (health resources) and those that jeopardise the health balance (health risks) [30,31].

Special attention must be paid to the following factors of environment: housing, nutrition, working

conditions, safe drinking water supply, proper waste disposal and environmental pollution control. Specific measures, such as hygienic food production, can be intended for prevention of certain diseases in order to prevent food-induced diseases. In addition, protective measures must be used to prevent occupational and other accidents [21,32,33].

Unfortunately, risks in the community cannot be avoided, but it is important to minimize them and to nourish all those components within the community that improve the quality of life of both the individual and population. Although health problems are very different, both developing and developed countries face the questions of providing equal opportunities in order to achieve the desired level of health. Health represents an indicator of the development of society and local community as well.

Health inequalities in cities are ever increasing, and scientific evidence on their outcome affecting children's health has emphasized greater socio-economic inequality in urban environments than in rural ones. As health determinants, urban settlements are of great importance since the unplanned urbanization is followed by the continuous growth of poor neighbourhoods, particularly in developed countries. The increasing burden of non-infectious diseases is based on the fact that about 80% of the global burden of chronic diseases is concentrated in undeveloped and developing countries, predominantly in urban surroundings, which has an enormous effect on the availability and quality of health services and associated expenditure. Eating habits and physical activity in urban settlements represent one of the key problems. Obesity and excessive overweight mean a significant economic burden in terms of enormous expenses invested into health care and due to the loss of productivity.

Smoking and passive smoking in urban environments have emerged as a significant problem. The frequency of smoking habit may be higher in some urban regions due to greater availability of tobacco products and target marketing, which is particularly noticeable in developing countries. Road traffic and health make an important topic, and the intensity of road traffic, which has increased over the several decades, represents a constant disease burden referring not only to accident-induced injuries but also to respiratory diseases developed as the consequence of air pollution as well as decreased physical activity. The frequency and intensity of violence are closely related to the existing economic and social inequalities within or among big cities, which exhibit great differences in rates of suicides, violence among young people, sexual violence and abuse of children. All of the afore-mentioned result from the existing inequalities in opportunities regarding housing, education and employment as well as health expenses. In addition to the above risks of urbanization, the following factors are also important: noise, air pollution, water supply, diseases of addiction, sexually transmitted diseases, mental health, social welfare and housing conditions, and many others.

Each level of authority, including the local one, should determine their own priorities and action plans directed to sustainable development on the basis of the defined criteria and in accordance with the principles of public health. Since sustainable development is not possible without healthy population, these priority activities of each community should be directed towards the actions leading to the promotion of health and life quality of all categories of citizens.

Serbia is also facing big environmental problems and challenges in the field of public health care, and within social, economic, scientific, educational, legislative, institutional and other spheres of life, as well as in the field of sustainable development and urban planning [34,35]. Many other documents important for the implementation of the Strategy of sustainable development of the Republic of Serbia have been prepared and they emphasize the correlation between the environment and social aspects of sustainable development [36-38]. The Strategy for reducing poverty in Serbia is the first multi-sectoral document, having the character of a programme, which has been formulated by the Government of the Republic of Serbia with the participation and contribution of the representatives of a great number of various governmental and non-governmental organizations and institutions [39-42]. Numerous documents and strategies, which have been adopted to tackle the promotion of health care system, are of great importance for the local community and its development [43]. A part of these strategic documents is the health promotion among the citizens of Serbia and the prevention of risk factors, such as smoking, inadequate nutrition, physical inactivity and excessive alcohol consumption as well as anti HIV/AIDS campaign and problems regarding food safety [45-48]. The Environment and Child's Health Action Plan has been adopted by the Government of the Republic of Serbia to provide necessary pre-conditions for the good quality of life of future generations in the urban environment [50-52].

The existing network of institutes of public health is the basis to introduce modern multi-disciplinary and inter-disciplinary approach to tackling the environmental and health issues. Law on Public Health represents a guideline to the decision-makers and activists engaged in public health – institutes of public health regarding the following fields of activities: physical, mental and social health of the population; health promotion; environment and population health; work environment and population health; health management, quality and efficiency of health system; integrated public health information system for the follow up, assessment and analysis of the population health condition and for reporting to the authorities and general public; public health in natural and other disasters and states of emergency [53].

### Conclusive considerations

The promotion of population health implies the orientation to those factors most affecting health (health potential). It is common nowadays to make a long list of health determinants such as heritage and



individual characteristics, lifestyles, environment and availability, accessibility and efficiency of health services. Differences in the health status of population, among population groups and countries point to the fact that all of the above determinants are related to social and economic factors, which represent the basis of the social development of any local community, particularly of an urban environment.

In order to prevent marginalization, unsafe living conditions and contracting diseases in these population groups the health policy must be integrated into a broader concept of the social policy, which implies taking measures and activities which are partly beyond the capacity of health sector but based on the values recognized by the European Council – respecting human and patients' rights, dignity, righteousness, solidarity, equal opportunities for both sexes, participation in decision-making, freedom of choice – and balanced by the obligation to strengthen the responsibility for one's own health. These measures and activities depend on national, regional and local community conditions and include the following sectors: education, housing, environmental conditions, health care and various kinds of interventions within social welfare.

The focus of consideration has been placed on cities and urban environments. The modern approach to global problems and to tackling environmental and economic challenges as well as those associated with human health is aimed at achieving human well-being now and in the future. The importance of planning has been emphasized; changes in work organization have been directed towards better co-operation; the emphasis is placed on the support given to the community as well as to inter-sector cooperation, all of which speak of the fact that urban environment has become the focal point of activities and endeavours.

All the needs that a modern man has within the community, craving for good quality of life, development of the community, economic and social progress, our necessity for available and accessible health care and education not only at the present moment but in the future as well lead towards the concept of sustainable development. Strategies and programmes within public health and health promotion should be, therefore, adapted to local needs and possibilities of certain urban surroundings and local communities taking into account different social, cultural and economic systems and in accordance of the principles of sustainable development.

Having recognized the importance of sustainable development, the World Health Organization dedicated the World Health Day 2010 to urbanization and health by organizing the campaign "1000 cities – 1000 lives" and bearing in mind the important impact of urbanization on the health of individuals and population in general. Thereby, cities all over the world were asked to intensify health activities related to impacts of the urban environment exerted on the quality of life and health of mankind.

There is a measure in the optimal size of an urban environment related to the functionality and a hint that multi-million inhabitant cities cause alienation and reduce the opportunity of having the optimal organization and providing intra-structure to the extent necessary for the complete functioning of a city. They are also said to host higher health risks. A part of the mankind is probably facing and will be undoubtedly facing serious challenges and decisions regarding the organization of life in cities in order to provide for all basic needs and then to preserve and promote the population health [53,54].

## References

1. United Nations. Earth Summit – Agenda 21. New York: United Nations Department of Public Information; 1993. Available from: <http://www.un.org/esa/sustdev/documents/agenda21/english/agenda21toc.htm> (04.09.2005)
2. United Nations Department of Economic and Social Affairs/Population Division 5. World Urbanization Prospects: the 2007 revision. Available from: <http://www.un.org/esa/population>
3. Demographic change & urban mobility and public place. Available from: <http://www.eurocities.eu/main.php>
4. City planning for health and sustainable development. European sustainable development and health series: 2. Geneva: WHO; 1997.
5. Demographic change & social and health services in european cities. Available from: <http://www.eurocities.eu/main.php>
6. Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat. World population prospects: the 2006 revision and World urbanization prospects: the 2007 revision. Available from: <http://esa.un.org/unup>, December 06, 2009.
7. Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Commission on macroeconomics and health. Geneva: WHO; 2001.
8. US Census Bureau. International Database. Available from: <http://megillopolisci.wordpress.com/2009/06/30/>
9. The health for all policy framework for the WHO European Region. European health for all series no 6. Copenhagen: WHO; 1999.
10. World Commission on environment and sustainability. 1987. Available from: <http://www.srds.ndirect.co.uk/sustaina.htm> 5.12.2005.
11. United Nations Population Division. World Population Prospects: the 2008 revision. Available from: <http://www.un.org/esa/population/wpp2008>.
12. World resources 2004. Annual report: WRI Annual report 2004. Available from: <http://pubs.wri.org/annualreport2005-pub-4160.html> 30.12.2005.
13. Last JM. Rečnik javnog zdravlja. Beograd: Libri Medicorum; 2009.
14. Achieving health for all: a framework for health promotion. Ottawa: Canadian Minister of National Health and Welfare; 1986.
15. Framework for action on health and the environment, World Summit on sustainable development. Johannesburg: WEHAB Working Group; 2002.
16. Making partners: intersectoral action for health action for health. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1990.
17. ICLEI, IDRC, UNEP. The Local agenda 21 planning guide: an introduction to sustainable development planning. Toronto: ICLEI; 1996.

18. Millenium goals. Available from: <http://www.un.org/milleniumgoals> (01.12.2005.)
19. The European environment & health action plan 2004-2010; Brussels. 9.6.2004 COM(2004) 416 final volume I: communication from the commission to the council, the European economic and social committee. Available from: [http://www.europa.eu/legislation\\_summaries/public\\_health](http://www.europa.eu/legislation_summaries/public_health)
20. Tsouros A. WHO healthy city projects: state of the art and future plans. Health promotion international. Copenhagen: WHO Regionl Office for Europe; 1995.
21. Hancock T. Planning and creating healthy and sustainable cities: the challenge for 21st century In: Price C, Tsouros A, eds. Our cities, our future: policies and action plans for health and sustainable development. Copenhagen: WHO Helthy Cities Project Office; 1996. p. 65-8.
22. A sustainable Europe for a better world: a European union strategy for sustainable development (264 final). Brussels: Commission of the European Communities; 2001.
23. Nacionalni program zaštite životne sredine Republike Srbije: nacrt. Beograd: Ministarstvo nauke i zaštite životne sredine Republike Srbije; 2005.
24. Local environmental health planning. guidance for local and national authorities. WHO Regional Publications. European series no. 95. London: WHO Regional Publications; 2002.
25. Jevtić M. Zdravlje i lokalni održivi razvoj. U: Milutinović S, ur. Lokalni održivi razvoj: izazovi planiranja razvoja u gradovima i opštinama Srbije. Beograd: Stalna konferencija gradova i opština; 2006. str. 73-119.
26. Jevtić M, Popović M. Održivi razvoj i zdravlje populacije. Drugi međunarodni kongres "Ekologija zdravlje rad i sport": zbornik radova (CD). Banja Luka: Akademija nauka i umjetnosti Republike Srpske; 2008.
27. Milutinović S. Lokalna agenda 21: uvod u planiranje održivog razvoja. Beograd: Stalna konferencija gradova i opština; 2004.
28. ICLEI. Briefing sheet 1: The local agenda 21 mandate. Toronto: ICLEI; 1997.
29. EUROCIITIES. Response to the green paper on urban mobility cities developing a new culture for urban mobility, "EUROCIITIES for sustainable urban mobility – strength through diversity", Brussels, April 2007. Available from: <http://www.euocities.eu/main.php>
30. Laughlin S, Black D, eds. Poverty and health: tools for change. Birmingham: Public Health Trust; 1995.
31. Jakovljević Đ, Grujić V. Socijalna medicina. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet; 1995.
32. Legetic B, Planojević M. Promocija zdravlja u primarnoj zdravstvenoj zaštiti: CINDI program. Novi Sad: Dom zdravlja "Novi Sad"; 1995.
33. Whitehead M, Dahlgren G. What can be done about inequalities in health? *Lancet* 1991;338:1059-63.
34. Ottawa charter for health promotion. Canadian Public Health Association, Health Digest. *Health Promot Int* 1986;10(4):317-24.
35. Nacionalna strategija održivog razvoja. Dostupno na: <http://www.odrzivi-razvoj.sr.gov.yu/cyr/strategije.php>
36. Strategija lokalnog održivog razvoja: program zaštite životne sredine i održivog razvoja u gradovima i opštinama Srbije. 2004-2006. Beograd: Stalna konferencija gradova i opština; 2006.
37. Aleksić I. Povezanost životne sredine i socijalnih aspekata održivog razvoja. Dostupno na <http://www.odrzivi-razvoj.sr.gov.yu/cyr/dokumenta.php>
38. Strategija prostornog razvoja Republike Srbije 2009 - 2013 - 2020. Dostupno na: <http://www.rapp.sr.gov.yu/>
39. Strategija za smanjenje siromaštva: izazovi i mogućnosti na lokalnom nivou. Stalna konferencija gradova i opština. Beograd, 2005. Dostupno na: <http://www.prsp.sr.gov.yu/dokumenti.jsp> (1.12.2005.)
40. Strategija za smanjenje siromaštva u Srbiji. Vlada Republike Srbije, 2003. Dostupno na: <http://www.prsp.sr.gov.yu/dokumenti.jsp> (30.06.2005.)
41. Vodič za primenu lokalnih ekoloških akcionih programa. Regionalni centar za životnu sredinu u Istočnoj Evropi, Beograd, mart 2001.
42. Nacionalna Strategija upravljanja otpadom. 2003. Dostupno na: <http://www.ekoserb.sr.gov.yu/dokumenti/razno/Strategija%20Otpada/Srpski/SCG%20Strategija%20otpada.pdf> 10.06.2005.
43. Bolje zdravlje za sve u tećem milenijumu. Zdravstvena politika. Vizija sistema zdravstvene zaštite u Srbiji. Strategija i akcioni plan reforme sistema zdravstvene zaštite u Republici Srbiji: radna verzija. Beograd, 2003. godina. Dostupno na: <http://www.prsp.sr.gov.yu/dokumenta.jsp> 05.11.2005.
44. Valić F i sur. Zdravstvena ekologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2001.
45. Nacionalna strategija za borbu protiv HIV/AIDSa. Vlada Republike Srbije, Ministarstvo zdravlja, 2005. Dostupno na: <http://www.aidsresurs.rs/dokumenta/nacionalna-strategija-za-borbu-protiv-hiv-aids-rs>
46. Jevtić M, Popović M, Bibić Ž. Mentalno zdravlje: veličina problema, prevencija i promocija. Drugi međunarodni kongres Ekologija zdravlje rad i sport: zbornik radova (CD). Banja Luka: Akademija nauke i umjetnosti Republike Srpske; 2008.
47. Strategija o bezbednosti hrane, 2005. Dostupno na: [www.prsp.sr.gov.yu/dokumenti.jsp](http://www.prsp.sr.gov.yu/dokumenti.jsp)
48. Strategija kontrole duvana Republike Srbije. Ministarstvo zdravlja 2005. Dostupno na: <http://www.prsp.sr.gov.yu/dokumenti.jsp> (30.11.2005.)
49. Children's health and environment. Available from: [http://www.euro.who.int/childhealthenv/Policy/20020724\\_2](http://www.euro.who.int/childhealthenv/Policy/20020724_2)
50. Children's environment and health action plan for Europe (CEHAPE). Fourth Ministerial Conference on Environment and Health; Budapest, 23–25 June 2004. Budapest, Hungary: WHO Regional Office for Europe; 2004.
51. Children's health and environment: developing action plans. Geneva: WHO; 2005.
52. Zakon o javnom zdravlju. Dostupno na: <http://www.zakoni.rs/zakon-o-javnom-zdravlju>
53. Jevtic M. Javno zdravlje. U: Radojević D, urednik. Puto-kaz ka održivom razvoju. Beograd: Ministarstvo za nauku i tehnološki razvoj; 2011. str. 94-105.
54. Jevtić M, Popović M. Sustainable development in Serbia. 2nd European public health conference. Human ecology and public health, Lodz, Poland. *Eur J Public Health* 2009;19(Suppl 1):146.

Rad je primljen 19. IV 2011.

Prihvaćen za štampu 19. IV 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:5-6:251-255.



## ORIGINALNI NAUČNI RADOVI ORIGINAL STUDIES

Medicinski fakultet Novi Sad  
Zavod za fiziologiju<sup>1</sup>  
Klinički centar Vojvodine, Novi Sad  
Klinika za neurologiju<sup>2</sup>  
Klinika za rehabilitaciju<sup>3</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
UDK 616.831-005.4-085.225  
DOI: 10.2298/MPNS1106257N

### DELOVANJE ANTAGONISTA KALCIJUMA NA MOŽDANU ISHEMIJU

#### *EFFECTS OF CALCIUM ANTAGONISTS ON BRAIN ISCHEMIA*

Nada NAUMOVIĆ<sup>1</sup>, Petar SLANKAMENAC<sup>2</sup>, Danka FILIPOVIĆ<sup>1</sup>, Vesna IVETIĆ<sup>1</sup>,  
Snežana TOMAŠEVIĆ TODOROVIĆ<sup>3</sup> i Ksenija BOŠKOVIĆ<sup>3</sup>

**Sažetak** – Moždani udar je drugi vodeći uzrok smrti u svetu i značajan uzrok nastanka ozbiljne i dugotrajne onesposobljenosti. Ishemija remeti homeostazu ćelijskog kalcijuma, a antagonisti kalcijuma je ponovo uspostavljaju. Cilj istraživanja bio je da se utvrdi da li terapija blokatorima kalcijumskih kanala može da skрати hospitalizaciju i poboljša ishod funkcionalnog oporavka bolesnika nakon cerebrovaskularnog insulta ishemijskog tipa. Funkcionalna nezavisnost je kod 90 bolesnika merena Bartelovim indeksom pre i nakon rehabilitacionog tretmana. Upoređivan je funkcionalni oporavak bolesnika koji su lečeni blokatorima kalcijumskih kanala i bolesnika lečenih drugim lekovima (kontrola). Na osnovu analize varijanse za nivo poverenja 0,5 povećanje vrednosti Bartel indeksa je posle rehabilitacije bilo statistički znatno veće u grupi bolesnika lečenih antagonistima kalcijuma ( $p < 0,5$ ). Kod bolesnika nakon moždanog udara ishemijskog tipa koji su lečeni blokatorima kalcijumskih kanala rehabilitacionim terapijskim tretmanom se postiže signifikantno veća funkcionalna nezavisnost, što ukazuje na neuroprotektivne efekte ispitivanih lekova.

**Cljučne reči:** Blokatori kalcijumskih kanala; Ishemija mozga; Procena onesposobljenosti; Rehabilitacija; Funkcionalni oporavak; Ne Meš: Bartelov indeks

#### Uvod

Vaskularna oboljenja mozga čest su uzrok morbiditeta i mortaliteta u svim zemljama, nezavisno od njihovog ekonomskog, socijalnog, tehnološkog ili kulturnog razvoja. Moždani udar je drugi vodeći uzrok smrti u svetu i značajan uzrok nastanka ozbiljne i dugotrajne onesposobljenosti i oko polovine preživelih bolesnika postaje zavisno od drugih osoba u aktivnostima svakodnevnog života. Rana, organizovana i jasno orijentisana medicinska rehabilitacija nakon moždanog udara daje korisne rezultate i kontinuirano funkcionalno poboljšanje, koje većini osoba koje su bile žrtve moždanog udara omogućava povratak aktivnom nezavisnom životu u zajednici i poboljšanje kvaliteta života [1].

Neke farmakološki aktivne materije mogu da ubrzaju i poboljšaju ishod rehabilitacionog terapijskog tretmana. U toj grupi lekova bitno mesto zauzimaju blokatori kalcijumskih kanala (BCK), to jest antagonisti kalcijuma [2-4].

U toku ishemijskog pokrenute kaskade metaboličkih procesa nastaje i nekontrolisan ulazak jona kalcijuma u ćeliju, koji aktivira unutarćelijske destruktivne enzime. To prouzrokuje oštećenje moždanog tkiva, to jest moždani udar. Osnovna funkcija antagonista kalcijuma jeste održavanje homeostaze jona kalcijuma, prvenstveno selektivnom inhibicijom njegovog transporta kroz ćelijsku membranu u citosol [4]. Mo-

guća mesta delovanja ovih lekova su: voltažno-zavisni kanali, ligand-zavisni kanali, kontratransport  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ , adenozin-tri-fosfataza plazma membrane, mesta vezivanja jona kalcijuma na plazma membrani i mitohondrijama i kalcijumski kanali endoplazmatskog retikuluma [5]. Blokatori kalcijumskih kanala zauzimaju vodeće mesto u lečenju kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih oboljenja i koriste se kao antianginozni, antiaritmogeni, antihipertenzivni i kardioprotektivni lekovi [5,6]. Razlikuju se najmanje dva tipa kanala za  $\text{Ca}^{++}$ : L-tip koji se nalazi u membrani glatkih mišićnih ćelija i T-tip koji deluje na pejsmekerne kardiomiocite, na sekreciju aldosterona i na renalnu hemodinamiku [7].

Blokatori kalcijumskih kanala uspostavljaju homeostazu kalcijuma jer zatvaraju vrata voltažno-zavisnih kanala za  $\text{Ca}^{++}$  na ćelijskoj membrani, smanjuju količinu intracelularnog kalcijuma, onemogućavaju vezivanje  $\text{Ca}^{++}$  za kalmodulin i blokiraju funkciju modulatora kalmodulina u kalcijum-zavisnim procesima [8,9].

Antagonisti kalcijuma deluju na transmembranske, voltažno-zavisne kalcijumske kanale, koji su kompleksne strukture sa bar tri različita mesta za koje se mogu vezati lekovi, a alosterički su povezana i lokalizovana bliže unutrašnjem kraju [10]. Receptor za BCK je alfa-1 podjedinica (uz alfa-2, beta, gama i delta). Na ovoj podjedinici mogu da se vežu dihidropiridin, diltiazem i verapamil [5,10]. BCK nemaju apsolutnu selektivnost, pa primenjeni u višim koncentraci-



**Skraćenice**

- BCK – blokatori kalcijumskih kanala  
 cAMP – ciklični adenozin-mono-fosfat  
 BI – Bartelov indeks  
 NMDA – N-metil-D-asponat

jama mogu da deluju i na drugim mestima i drugim mehanizmima: da blokiraju i natrijumske kanale, različite receptore (adrenergičke, adenozijske, muskarinske, tromboksanske A-2), faktor agregacije trombocita (*platelet aggregating factor*), oslobađanje transmitera, funkcionisanje kalmodulina i drugo [10,11].

Cilj istraživanja bio je da se utvrdi koliko medikamentozna terapija blokatorima kalcijumskih kanala može da skрати hospitalizaciju i poboljša ishoda funkcionalnog oporavka bolesnika nakon cerebrovaskularnog insulta ishemijskog tipa.

**Materijal i metode**

Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna studija, koja je obuhvatila 90 bolesnika nakon cerebrovaskularnog insulta lečenih na Klinici za neurologiju, a potom na Klinici za medicinsku rehabilitaciju, Kliničkog centra Vojvodine. Iz istraživanja su isključeni bolesnici koji imaju neko drugo neurološko oboljenje ili malignitet. Bolesnici su podeljeni u dve grupe: grupa lečenih antagonistima kalcijuma i grupa koja je primala medikamentoznu terapiju druge vrste (terapiju je ranije odredio specijalista neurolog ili kardiolog). Iz anamneze, heteroanamneze, kliničkog i neurološkog pregleda, testa svakodnevnih aktivnosti i iz dostupne medicinske dokumentacije o bolesniku prikupljeni su osnovni podaci o bolesniku, o oboljenju, postojanju faktora rizika za nastajanje moždanog udara, primenjenom medikamentoznom i rehabilitacionom terapijskom tretmanu i dužini hospitalizacije. Bartelovim (Barthel) indeksom (BI) je meren stepen funkcionalnog stanja bolesnika u aktivnostima svakodnevnog života na početku i na kraju sprovedenog rehabilitacionog terapijskog tretmana. Bartelov indeks obuhvata sledeće kategorije: lična toaleta; samostalno kupanje; oblačenje; kontrola mokraćne bešike; kontrola debelog creva; transfer invalidska kolica - krevet; odlazak u toalet; hodanje po ravnom; penjanje i silaženje stepenicama (dobija se zbir od 0 do 100).

**Rezultati**

Istraživanjem je obuhvaćeno 90 bolesnika s insulatom ishemijskog tipa: 50 muškarca (55,56%) i 40 žena (44,44%), starosti od 34 do 81 godine (žene 40-78 godina, a muškarci 34-81 godinu). Bolesnici su razvrstani po starosnim kategorijama Svetske zdravstvene organizacije i najveći broj obolelih među ženama je bio u srednjoj starosnoj kategoriji, između 45 i 64 godine, a kod muškaraca se broj obolelih povećavao proporcionalno s godinama, pa je najveći broj bolesnika bio  $\geq 65$  godina.

Na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Vojvodine dužina hospitalizacije je za žene lečene BCK prosečno iznosila 20,64 dana i 17,25 dana u kontrol-

noj grupi, a za muškarce lečene BCK 19,22 dana i 19,18 dana u kontrolnoj grupi. Na osnovu analize varijanse (ANOVA) za nivo poverenja 0,5, dužina hospitalizacije na Klinici za neurologiju nije pokazala signifikantno značajne razlike ( $p > 0,5$ ) između bolesnika lečenih BCK i bolesnika kontrolne grupe.

Odmah nakon nastanka moždanog udara na Klinici za neurologiju u Novom Sadu lečeno je 25 žena (terapija BCK, terapija drugim lekovima = 11 : 14) i 33 muškarca (terapija BCK, terapija drugim lekovima = 19 : 13). Ambulantno je lečeno 15 žena (terapija BCK : terapija drugim lekovima = 8 : 7) i 14 muškaraca (terapija BCK, terapija drugim lekovima = 3 : 11). Osobe koje su lečene ambulantno imale su lakši oblik moždanog udara. Većinom su se među intrahospitalno lečenim bolesnicima nalazile osobe koje su u terapiji primale BCK.

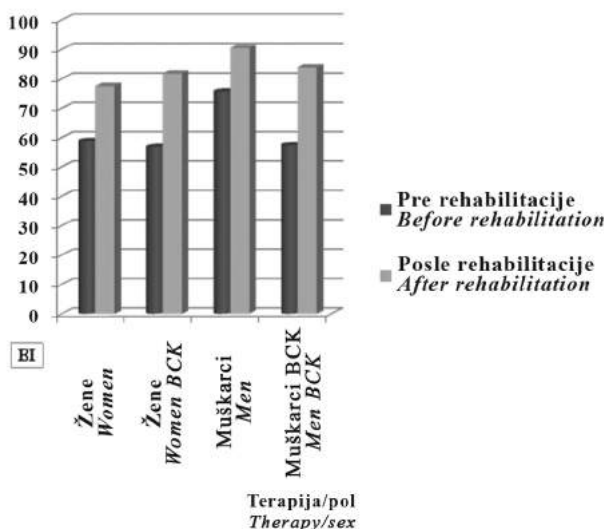
Svi bolesnici lečeni na Klinici za rehabilitaciju podeljeni su u dve grupe na osnovu medikamentozne terapije blokatorima kalcijumskih kanala. U redovnoj terapiji BCK je primalo 23 žene i 22 muškarca (ukupno 50% ispitanika).

Na Klinici za medicinsku rehabilitaciju Kliničkog centra Vojvodine dužina hospitalizacije za žene lečene BCK prosečno je iznosila 44,18 dana i 48,13 dana u kontrolnoj grupi, a za muškarce lečene BCK 42,77 dana i 33,18 dana u kontrolnoj grupi. Na osnovu analize varijanse (ANOVA) za nivo poverenja 0,5 dužina hospitalizacije na Klinici za medicinsku rehabilitaciju nije pokazala signifikantno značajne razlike ( $p > 0,5$ ) između bolesnika lečenih BCK i bolesnika kontrolne grupe. Kod svih bolesnika je utvrđeno postojanje jednog ili više faktora rizika odgovornih za nastajanje cerebrovaskularnog insulta ili vaskularnih oboljenja uopšte: hipertenzija (90% obolelih), kardiološka oboljenja (68,89%), hiperlipidemija (64,23%), hereditet (46,67%), nikotinizam (33%), dijabetes melitus (25%).

U toku rehabilitacionog tretmana kod svih bolesnika je primenjena uobičajena nega i fizikalna terapija za bolesnike nakon ishemijskog moždanog udara: kinetoterapija posebno uz vežbe proprioceptivne fasilitacije, elektroterapija, magnetoterapija, radna terapija i, po potrebi, logopedski tretman. U proceni funkcionalnog stanja bolesnika korišćen je, kao merni instrument, Bartelov indeks i prosečne vrednosti su predstavljene na **Grafikonu 1**. Prosečna vrednost BI u grupi žena lečenih BCK pre rehabilitacionog tretmana iznosila je 56,79, a posle 81,79, a kod žena iz kontrolne grupe pre rehabilitacionog tretmana 58,86, a na kraju 77,50. Prosečna vrednost BI u grupi muškaraca sa BCK u terapiji pre rehabilitacionog tretmana iznosila je 57,35, a posle 83,82, dok je kod muškaraca iz kontrolne grupe prosečna vrednost BI pre rehabilitacionog tretmana iznosila 75,71, a na kraju 90,48. Pri tome su sve prosečne vrednosti pokazale homogenost u vrednostima obračunatih zbirova BI ( $CV < 30$ ).

Kod žena koje su lečene BCK vrednosti Bartelovog indeksa posle rehabilitacionog tretmana povećale su se za 30,57%, a kod onih koje nisu lečene BCK za 24,05%. Kod muškaraca lečenih BCK vrednosti Bartelovog indeksa posle rehabilitacionog tretmana





**Grafikon 1.** Vrednosti Bartel indeksa (BI) pre i posle rehabilitacije za bolesnike koji su lečeni blokatorima kalcijumskih kanala (BCK) i one koji nisu

**Graph 1.** The Barthel index values (BI) before and after rehabilitation in patients treated with calcium channel blockers (BCK) and non-treated patients

povećale su se za 31,579%, a kod onih koji nisu primali BCK za 16,32%. Na osnovu analize varijanse (ANOVA) za nivo poverenja 0,5 povećanje vrednosti BI nakon sprovedenog terapijskog tretmana bilo je statistički znatno veće u grupi bolesnika lečenih BCK nego u kontrolnoj grupi ( $p < 0,5$ ), bez obzira na pol. Ovakve vrednosti BI jasno ukazuju na bolji stepen funkcionalnog oporavka kod bolesnika (žena i muškaraca) koji su primali blokatore kalcijumskih kanala u toku sprovođenja rehabilitacionog terapijskog tretmana nakon moždanog udara ishemijskog tipa.

## Diskusija

Rehabilitacioni terapijski tretman nakon moždanog udara zasniiva se na neurofiziološkim principima i obuhvata širok dijapazon mera, strategija i intervencija koje treba da podstaknu procese plastičnosti i funkcionalne adaptabilnosti centralnih nervnih mreža. Primenjuju su različiti testovi i merni instrumenti, kojima može da se ustanovi stepen funkcionalne onesposobljenosti bolesnika i da se sprovede svrsishodno planiranje i korigovanje tretmana, praćenje uspešnosti oporavka i procena ishoda lečenja. U proceni funkcionalne nezavisnosti bolesnika nakon moždanog udara često se koristi Bartelov (Barthel) indeks [1,12]. Najviši zbir (100) ukazuje na funkcionalnu nezavisnost, ali ne obavezno i na potpuno ozdravljenje. Vrednosti od oko 80 na početku terapijskog tretmana ukazuju na bolju prognozu oporavka. U ovom istraživanju su bolesnici većinom imali teži stepen funkcionalne onesposobljenosti, te su vrednosti BI bile ispod 80. Na kraju lečenja je došlo do statistički značajnog funkcionalnog poboljšanja i porasta BI, ali posebno kod bolesnika koji su primali bloka-

tore kalcijumskih kanala. Dužina hospitalizacije se nije signifikantno razlikovala u ispitivanim grupama, verovatno zbog inicijalno slabog funkcionalnog statusa bolesnika (posebno lečenih BCK).

Sproveden je niz eksperimentalnih i kliničkih ispitivanja delovanja BCK na moždanu ishemiju [13-17]. U nekim radovima je dokazano da BCK nemaju štetno delovanje na oporavak bolesnika posle moždanog udara [15,16], a drugi istraživači [9,13,17] su pokazali pozitivne, neuroprotektivne efekte, kao i u našem radu.

Unapređenje funkcionalnog oporavka bolesnika nakon moždanog udara može se objasniti na osnovu rezultata biohemijskih i molekularno-bioloških istraživanja, posebno na životinjama [1,17]. Sprečavajući preteranu stimulaciju N-metil-D-aspartat receptora (NMDA) glutamatima BCK poboljšavaju procese učenja i memorije za ponovo naučene veštine.

U uobičajenim uslovima, pri postojanju fiziološkog elektrohemijskog gradijenta, kalcijum u ćeliji ima vitalni značaj. Narušena homeostaza  $Ca^{2+}$ , to jest promena njegove bioraspodivnosti koja nastaje pri ishemiji, doprinosi visokoj vulnerabilnosti ćelije. Nekontrolisano povišenje koncentracije intracelularnog kalcijuma izaziva reverzibilne ili ireverzibilne promene, pokreće mehanizme citotoksičnosti i može da prouzrokuje ćelijsku smrt [6,17]. Patološko povećanje intracelularnog kalcijuma najčešće nastaje zbog povećanja permeabilnosti ćelijske membrane za kalcijum i otkazivanja  $Ca^{2+}$  pumpe usled u ishemiji nastale energetske insuficijencije. Povećana permeabilnost ćelijske membrane za  $Ca^{2+}$  može da nastane pasivno ili izazvana povećanom propustljivošću membranskih kanala, nakon depolarizacije i pri produžnoj ekscitaciji NMDA receptora, ako prouzrokuje poremećaj transmembranskog gradijenta za  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  i druge katjone, redukciju membranskog potencijala do nule i ulazak  $Cl^-$  i vode (osmoza) uz bubrenje ćelije [14,16]. Nagomilavanje  $Ca^{2+}$  u citosolu može i da izazove sekundarne promene u funkcionisanju: smanjenje sinteze adenzin-tri-fosfata, promenu aktivnosti kalcijum-zavisnih enzima, strukturalno oštećenje i bubrenje organela, poremećaj oslobađanja transmitera, povećanje razgradnje fosfolipida, lipida, proteina, čak strukturalnih proteina i disbalans metabolizma proteina i imunološko oštećenje ćelije.

Neophodno je da se terapijski interveniše dok su promene izazvane ishemijom reverzibilne. Nekontrolisan ulazak  $Ca^{2+}$  u ćeliju i uspostavljanje homeostaze  $Ca^{2+}$  mogu da obezbede blokatori kalcijumskih kanala, delujući na voltažno-zavisne  $Ca^{2+}$  kanale, ligand, to jest NMDA-receptor zavisne  $Ca^{2+}$  kanale i na  $Na^+/Ca^{++}$  kontratransport. Antagonisti  $Ca^{2+}$  ograničavaju ekscitaciju NMDA receptora glutamatima i na taj način nakon oštećenja moždanog tkiva poboljšavaju procese učenja i pamćenja ponovo naučenih veština [16,19].

Blokatori kalcijumskih kanala poboljšavaju autoregulaciju protoka krvi kroz moždano tkivo i smanjuju postishemijsku hipoperfuziju [20]. To ostvaruju tako što redukuju oslobađanje vazoaktivnih supstancija iz endotela oštećenih krvnih sudova i trombocita (TXA2, endotelin) dilatiraju krvne sudove pije, ukla-

njaju vazospazam prouzrokovan stimulacijom simpatikusa i dilatiraju kolaterale i uspostavljaju kolateralnu cirkulaciju, uz nepromenjen ukupni cerebralni protok krvi, posebno u neishemijskim područjima. Takođe, BCK smanjuju agregaciju trombocita, čime preveniraju promene reoloških svojstava krvi.

Blokatori kalcijumskih kanala direktno deluju na neurone pogođene ishemijom, štiteći ih od toksičnog dejstva slobodnih radikala, koji se u ishemiji stvaraju u višku. To ostvaruju inhibicijom procesa lipidne peroksidacije, to jest blokiraju pretvaranje ksantin-dehidrogenaze u ksantin-oksidadu [17,18]. Tako BCK, poboljšavanjem cerebralnog protoka krvi i sprečavanjem nastanka metaboličke iscrpljenosti neurona, a i antioksidansnim delovanjem ograničavaju dalje oštećenje neurona u predelu ishemijske penumbre i tako doprinose ograničenju i ublažavanju nastalog funkcionalnog deficita [17,21,22].

Blokatori kalcijumskih kanala mogu da se koriste duži period, jer se ne menja broj alfa-1 podjedinica u kanalu, pa se posle obustave lekova ne razvijaju apstinencijalni simptomi i nema pogoršanja osnovnog oboljenja.

### Zaključak

Kod bolesnika nakon moždanog udara ishemijskog tipa koji su lečeni blokatorima kalcijumskih kanala rehabilitacionim terapijskim tretmanom postiže se signifikantno veća funkcionalna nezavisnost. Ovakvi rezultati se mogu objasniti podacima iz literature da blokatori kalcijumskih kanala poboljšavaju moždanu perfuziju i imaju neuroprotektivna, antioksidantsna i antiagregaciona svojstva.

### Literatura

1. Naumović N, Savić M, Filipović D, Stanišić M, Zamurović A, Ivetić V. Nervous system plasticity in recovery of patients after cerebrovascular stroke. *Med Pregl* 1996;49(3-4):115-8.
2. Kalat JW. Brain damage and mechanisms of recovery. In: Kalat JW. *Biological psychology*. 6th ed. Pacific Grove, CA: Brook/Cole Publishing; 1998. p. 400-12.
3. Klugbauer N. Dominant role of smooth muscle L-type calcium channel Ca<sub>v</sub>1.2 for blood pressure regulation. *EMBO J* 2003;22:6027-34.
4. Lipscombe D, Helton TD, Xu W. L-type calcium channels: the low down. *J Neurophysiol* 2004;92:2633-41.
5. Kažić T, Rumboldt Z. Klinička kardiovaskularna farmakologija. Beograd: Medicinske komunikacije; 1992. str. 223-47. Opie LH. *Clinical use of calcium channel antagonistic drugs*. 2nd ed. Dordrecht: Kluwer Acad Publ; 1990.
6. Reyes-Perez E, Van Deusen AL, Vitko J. Molecular pharmacology of human Ca<sub>v</sub>3.2 T-type Ca<sup>2+</sup> channels: block by anti-hypertensives, antiarrhythmics and their analogs. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;328(2):621-7.
7. Struyker-Boudier HAJ, Smits JFM, DeMey JGR. The pharmacology of calcium antagonists: a review. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;18(4Suppl):S1-10.
8. Brewer DL, Thibault V, Chen KC, Langub MC, Landfield PW, Porter N. Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with downregulation of L-type calcium channel expression in hippocampal neurons. *J Neurosci* 2001;21(1):98-108.
9. Hayashi K, Wakino S, Sugano N, Ozawa Y, Homma K, Saruta T. Ca<sup>2+</sup> channel subtypes and pharmacology in the kidneys. *Circ Res* 2007;100:342-53.
10. Naumović N, Filipović D, Savić M, Ivetić V, Božić K, Krajinov J. Korelacija kompleksne dijagnostike funkcionalnog ishoda nakon cerebrovaskularnog insulta. *Med Pregl* 1996;49(7-8):318-20.
11. Tomašević S, Filipović D, Hajdu L, Naumović N. Značaj primene dinamometrije u toku medicinske rehabilitacije bolesnika nakon moždanog udara. *Med Pregl* 2003;56(11-12):507-10.
12. Kochevarov AA. Pharmacological modulators of voltage-gated calcium channels and their therapeutical application. *Cell Calcium* 2003;33(3):145-62.
13. Kimura M, Sawada K, Miyagawa T, Kuwad M, Katayama K, Nishizawa Y. Role of glutamate receptors and voltage-dependent calcium and sodium channels in the extracellular glutamate/aspartate accumulation and subsequent neuronal injury induced by oxygen/glucose deprivation in cultured hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;285(1):178-85.
14. Cheng YD, Al-Khoury L, Zivin JA. Neuroprotection for ischemic stroke: two decades of success and failure. *Neuro Rx* 2004;1(1):36-45.
15. Dowlathshahi D, Fang J, Kawaja M, Hakim A. Use of calcium channel blockers after stroke is not associated with poor outcome: a cohort from the Registry of the Canadian Stroke Network. *J Neurol* 2006;253(11):1478-83.
16. Lukic-Panin V, Kamiya T, Zhang HZ, Hayashi T, Tsuchiya A, Sehara Y, et al. Prevention of neuronal damage by calcium channel blockers with antioxidative effects after transient focal ischemia in rats. *Brain Res* 2007;1176(24):143-50.
17. Mršulja BB, Kostić SV. *Neurohemija u neurološkim bolestima*. Beograd: Medicinska knjiga; 1994.
18. Romero RJ, Babikian LV, Katz ID, Finklestein PS. Neuroprotection and stroke rehabilitation: modulation enhancement of recovery. *Behav Neurol* 2006;17(1):17-24.
19. Matsumoto S, Shimodozono M, Miyata R, Kawahira K. Benefits of the angiotensin II receptor antagonist olmesartan in controlling hypertension and cerebral hemodynamics after stroke. *Hypertens Res* 2009;32:1015-21.
20. Naumović N, Filipović D, Zamurović A, Bošković K, Savić M. Influence of Nimodipin on brain bioelectrical activity in cholesterol-fed rabbits. *Iugosl Physiol Pharmacol Acta* 1996;32(3):275-80.
21. Legg L, Drummond A, Leonardi-Bee J, Gladman JR, Corr S, Dorkenvoort M, et al. Occupational therapy for patients with problems in personal activities of daily living after stroke: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2007;335(7626):922-5.

### Summary

#### **Introduction**

Stroke is the second leading cause of death in the world and the leading cause of serious, long term disability in adults; about half of those who survive become dependent on others in performing personal activities of daily living. Ischemia disturbs calcium cellular homeostasis, whereas calcium channel blockers re-establish it. This study was aimed at assessing benefits of calcium channel blockers on the outcome of rehabilitation of the patients afflicted by ischemic stroke.

#### **Material and Methods**

The functional independence was measured by the Barthel index in 90 patients subjected to rehabilitative therapeutic treatment. The functional recovery of patients treated with calcium channel blockers and with other drugs (control) was compared and tested.

**Key words:** Calcium Channel Blockers; Brain Ischemia; Disability Evaluation; Rehabilitation; Recovery of Function;  
**NON MESH:** Barthel index

Rad je primljen 31. V 2010.

Prihvaćen za štampu 14. VI 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:5-6:257-261.

#### **Results**

The analysis of variance (ANOVA) for the 0.5 confidence interval showed that the increases of the Barthel index values were significantly higher in the patients treated with calcium antagonists ( $p < 0.5$ ).

#### **Discussion**

According to the literature, such an outcome is the result of improved brain blood flow auto-regulation, increased brain perfusion as well as of neuroprotective, antioxidative, platelet anti-aggregatory effects of investigated drugs.

#### **Conclusion**

The calcium channel blockers improved the outcome of rehabilitative therapeutic treatment significantly in the patients afflicted by ischemic stroke.

Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad<sup>1</sup>  
 Medicinski fakultet Novi Sad, Katedra za zdravstvenu negu<sup>2</sup>  
 Klinički centar Vojvodine, Novi Sad, Klinika za neurohirurgiju<sup>3</sup>  
 Institut za javno zdravlje, Novi Sad<sup>4</sup>  
 Medicinska škola „Sedmi april” Novi Sad<sup>5</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
 UDK 614.253:159.923.5  
 DOI: 10.2298/MPNS1106262B

## KONFLIKTNI STILOVI LEKARA I MEDICINSKIH SESTARA U ZDRAVSTVENOJ ORGANIZACIJI

*CONFLICT STYLES OBSERVED IN DOCTORS AND NURSES IN HEALTH CARE ORGANIZATION*

**Branislava BRESTOVAČKI<sup>1,2</sup>, Dragana MILUTINOVIĆ<sup>2</sup>, Tomislav CIGIĆ<sup>3</sup>,  
 Vera GRUJIĆ<sup>4</sup> i Dragana SIMIN<sup>2,5</sup>**

**Sažetak** – U svakodnevnom radu zdravstveni radnici veoma često ulaze u konfliktne situacije. Teoretičari koji izučavaju konflikte ukazuju na to da postoji pet stilova upravljanja konfliktom: saradnja, kompromis, prilagodavanje, izbegavanje i takmičenje. Cilj ovog rada bio je da se utvrdi zastupljenost konfliktnih stilova zdravstvenih radnika u odnosu na demografske karakteristike. Upitnik o konfliktnim stilovima sproveden je na uzorku od 159 lekara i medicinskih sestara kao studija preseka. Zdravstveni radnici najčešće koriste konfliktni stil prilagodavanja. Ne postoji znatna razlika u konfliktnim stilovima rukovodećeg i nerukovodećeg kadra, ali postoji između lekara i sestara u načinu rešavanja konflikta. Medicinske sestre više koriste stil izbegavanja i prilagodavanja. Ovakva istraživanja povećavaju svesnost o postojanju konflikta i mogućnosti da se problem reši na konstruktivan način.

**Ključne reči:** Konflikt (Psihologija); Lekari; Sestre; Upitnici; Adaptacija, psihološka; Rešavanje problema

### Uvod

Konflikti, to jest sukobi jedna su od osnovnih društvenih pojava. U tradicionalnoj kulturi konflikt se smatra negativnom pojavom, nečim što treba izbegavati. Savremeno mišljenje je da su konflikti ipak neizbežni [1].

Zdravstveni sistem je veoma složen sistem, a ishod lečenja i nege pacijenta zavisi od zdravstvenih radnika iz više disciplina koji rade zajedno [2]. Zbog visokog nivoa međuzavisnosti, timovi u zdravstvenim ustanovama skloniji su konfliktnim situacijama [3]. Prema postojećim istraživanjima, interprofesionalni konflikt, pogotovo između medicinskih sestara i lekara, čini se da postaje sve veći problem [4,5]. Američka Komisija za akreditaciju zdravstvenih ustanova (*Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations – JCAHO*) ukazuje na činjenicu da je više od 60% prijavljenih neželjenih događaja po pacijenta posledica loše komunikacije u timu [6].

Nasuprot tome, pojedini autori ukazuju na to da konfliktna interakcija između lekara i medicinskih sestara može pozitivno uticati na ishode lečenja [7]. U različitim i konfliktima može se naći kreativnost, napredak, kao i nešto novo [1,8]. Tjosvold smatra da konflikt može biti konstruktivan ukoliko se iskombinuju različite energije, ideje i znanja različitih ljudi u timu [8].

Prvi korak u podsticanju pozitivne interakcije između zdravstvenih radnika jeste konstruktivno upravljanje konfliktnim situacijama [6]. Promene u načinu rešavanja konflikata unapređuju interpersonalnu komunikaciju, a time i zadovoljstvo poslom, minimizira se stres i apsentizam zaposlenih [9].

Citirajući druge autore, Van de Vliert definiše stilove ponašanja u konfliktnim situacijama. Kad uđemo u konflikt, svaka osoba ima dve vrste interesa: lični ciljevi, koji su mnogo važniji od ciljeva drugih osoba, i interes

da se zadrže dobri odnosi s ljudima oko sebe [10]. Prema navodima velikog broja autora, Thomas redefiniše te interese u „želja da se zadovolje lične potrebe” i „želja da se zadovolje potrebe drugih”, dok ih Rahim i Bonoma određuju kao „briga za sebe”, „briga za druge” [1,11–17]. Iz ova dva interesa može se identifikovati pet stilova ponašanja u konfliktima (**Tabela 1**). Nijedan konfliktni stil nije potpuno prihvatljiv. U zavisnosti od situacije, jedan konfliktni stil može biti prikladniji od drugog.

Zdravstveni radnici imaju istaknutu ulogu u brizi za zajednicu i promociji sveukupnog fizičkog, psihološkog

**Tabela 1.** Karakteristike konfliktnih stilova  
**Table 1.** Characteristics of conflict handling styles

Povlačenje <i>Avoiding</i>	Malo im je stalo do ličnih ciljeva, ali i do međuljudskih odnosa. Klone se stvari, osoba ili situacija koje su konfliktne. Veruju da je beznadežno rešiti konflikt. Najverovatniji ishod su nerešeni konflikti.
Takmičenje <i>Competing</i>	Trude se da nadjačaju protivnike prisiljavajući ih da prihvate njihovo rešenje. Njihovi lični ciljevi izuzetno su im važni, ali su im međuljudski odnosi malo važni. Koriste moć položaja, statusa i kontrole nad resursima. Pobjeda je jedino prihvatljivo rešenje. Gubitak im daje osećaj slabosti i promašaja.
Prilagodavanje/ <i>accommodation</i>	Međuljudski odnosi su im veoma bitni, dok su im sopstveni ciljevi manje značajni. Misle da konflikt treba da bude izbegnut u korist harmonije i da ljudi ne mogu da razreše konflikt bez štete po međuljudske odnose.
Kompromis <i>Compromising</i>	Oni se umereno brinu o svojim ciljevima i odnosima s drugim ljudima. Odustaju od dela svojih ciljeva i ubediti druge u konfliktu da odustanu od dela svojih ciljeva. Uvek su za zlatnu sredinu između dve neprijatne situacije, pogotovo kad obe strane imaju istu moć.
Saradnja <i>Collaborating</i>	Visoko vrednuju svoje ciljeve, ali i odnose s drugim ljudima. Vide konflikt kao mogućnost unapređenja odnosa jer su za jasno iznošenje problema i njihovo konstruktivno rešavanje. Ove osobe aktivno doprinose zajedništvu, jasne su u relacijama i stvaraju osnovu za dobra rešenja.

Izvor: Sportsman (2007), Valentine (2001), Rahim (2001) [6,11,20]



i socijalnog zdravlja. Takođe, imaju i odgovornost da budu primer u radnim odnosima, što podrazumeva dobru radnu atmosferu bez agresije, nizak nivo stresa, manje zdravstvenih problema, veće zadovoljstvo poslom. Organizovano upravljanje sukobima rezultira boljim ishodima i za pojedinca i za organizaciju. Uz profesionalne veštine koje poseduju, zdravstveni radnici moraju uključiti i veštinu upravljanja konfliktima [18].

Cilj ovog rada bio je da se utvrdi dominantni stil upravljanja konfliktom lekara i medicinskih sestara, te utvrdi povezanost obrazovnog nivoa, hijerarhijskog položaja (rukovodeći i nerukovodeći kadar), godina radnog iskustva s upotrebom pojedinog stila upravljanja konfliktom.

### Materijal i metode

Istraživanje je sprovedeno u Institutu za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu, u obliku studije preseka, putem anketiranja ispitanika. Ukupno je distribuirano 200 anketa, od toga 159 (79,5%) ispitanika anketu je popunilo korektno. Demografske podatke nije popunilo 17 (8,5%) ispitanika, a 8 (4,0%) nije odgovorilo na sva pitanja, dok 16 (8,0%) nije vratio anketu.

Kao instrument istraživanja korišćen je upitnik o konfliktnim stilovima *Conflict Management Questionnaire*, adaptiran prema Johnson i Johnson [19]. Upitnik je preveden s engleskog jezika i prilagođen našem govornom području. Upitnik sadrži 30 tvrdnji raspoređenih u pet dimenzija konfliktnih stilova: takmičenje, povlačenje, prilagodavanje, kompromis i saradnja. Odgovori su skalirani od 1 do 5 (1 – netačno, 2 – retko je tako, 3 – ponekad je tako, 4 – često je tako i 5 – tačno). Maksimalan skor skale je 30.

Studija je sprovedena u skladu s etičkim smernicama utvrđenim na osnovu Etičke komisije Medicinskog fakulteta u Novom Sadu.

Obrada podataka obuhvatala je metode deskriptivne i inferencijalne statistike. Deskriptivna analiza uključuje ukupnu vrednost, srednje vrednosti i standardnu de-

vijaciju. Razlike u konfliktnim stilovima analizirane su pomoću multivarijantne analize varijanse (MANOVA). Statistički značajnim smatrale su se vrednosti na nivou  $p < 0,05$ , a za analizu podataka korišćen je program *STATISTIKA 7 for Windows*.

### Rezultati

Ukupno je ispitano 30% zaposlenih zdravstvenih radnika u Institutu (159/436), čija je demografska struktura prikazana u **Tabeli 2**. Među ispitanicima bio je veći broj medicinskih sestara – 100 (62,9%) nego lekara – 59 (37,1%). Najveći broj ispitanika bio je ženskog pola – 140 (88,1%). U odnosu na ukupne godine staža najviše su zastupljeni ispitanici 10–20 godina staža.

**Tabela 2.** Demografske karakteristike ispitanika  
**Table 2.** Demographic Characteristics of Participants

Karakteristika/Characteristic	N	%
Medicinske sestre/Nurses	100	62,9
Lekari/Doctors	59	37,1
Rukovodeći/Managers	54	33,9
Nerukovodeći/Non-managerial staff	105	66,1
Muški/Male	19	11,9
Ženski/Female	140	88,1
≤10 godina/≤10 years	44	27,0
11–19 godina/11–19 years	67	42,0
≥20 godina/≥20 years	50	31,0

Srednje vrednosti konfliktnih stilova kod medicinskih sestara i lekara u Institutu za zdravstvenu zaštitu dece i omladine prikazane su u **Tabeli 3**. Najveću srednju vrednost (M – 23,32) ispitanici imaju u

**Tabela 3.** Srednje vrednosti konfliktnih stilova svih ispitanika  
**Table 3.** Mean values of conflict styles of all survey participants

	Povlačenje Avoiding	Takmičenje Competing	Prilagodavanje Accommodation	Kompromis Compromising	Saradnja Collaborating
M	21,06	17,83	23,32	21,77	21,40
SD	4,41	4,06	4,03	3,66	2,83

**Tabela 4.** Dominantan konfliktni stil po grupama

**Table 4.** Dominant conflict handling style by subgroups of respondents

Individualne karakteristike/Individual characteristics	Subgrupa Subgroups	Dominantan konfliktni stil Dominant conflict handling style		Drugi najčešće korišćen konfliktni stil Second most frequently used conflict handling style	
		Tip/Type	% odgovora % of respondents	Tip/Type	% odgovora % of respondents
		Srednja stručna sprema/Secondary education	Prilagodavanje/Accommodation	40,4%	Povlačenje/Avoiding
Medicinske sestre Nurses	Viša stručna sprema/College degree	Prilagodavanje/Accommodation	66,6%	Povlačenje/Avoiding	16,6%
	Nerukovodeći/Non-managerial	Prilagodavanje/Accommodation	42,1%	Povlačenje/Avoiding	32,8%
Rukovodeći/Managers		Prilagodavanje/Accommodation	43,7%	Povlačenje/Avoiding	31,5%
Radno iskustvo Work experience nurses	≤10 godina/≤10 years	Prilagodavanje/Accommodation	47,3%	Kompromis/Compromising	21,2%
	11–19 godina/11–19 years	Prilagodavanje/Accommodation	53,8%	Povlačenje/Avoiding	28,2%
	≥20 godina/≥20 years	Prilagodavanje/Accommodation	54,2%	Povlačenje/Avoiding	37,1%
Doktori Doctors	Nerukovodeći/Non-managerial	Prilagodavanje/Accommodation	39,4%	Saradnja/Collaborating	30,3%
	Rukovodeći/Managers	Prilagodavanje/Accommodation	42,3%	Kompromis/Compromising	26,9%
Radno iskustvo Work experience doctors	≤10 godina/≤10 years	Prilagodavanje/Accommodation	55,5%	Povlačenje/Avoiding	16,6%
	11–19 godina/11–19 years	Prilagodavanje/Accommodation	50,0%	Saradnja/Collaborating	30,7%
	≥20 godina/≥20 years	Prilagodavanje/Accommodation	40,0%	Kompromis/Compromising	26,6%
Ispitanici s nepopunjenim demografskim podacima No demographic data given		Prilagodavanje/Accommodation	35,2%	Takmičenje/Competing	23,5%



stilu prilagođavanja (SD±4,03), zatim u stilu kompromis (M – 21,77; SD±3,66), dok najmanju srednju vrednost (M – 17,83) imaju u stilu takmičenje (SD±4,06).

Dominantan stil svih ispitanika u rešavanju konflikta jeste prilagođavanje. Kao drugi konfliktne stil medicinske sestre koriste povlačenje, a lekari saradnju i kompromis. Kompromis jeste drugi stil rešavanja konflikta i za sestre, ali samo za one s manje od deset godina radnog staža. Ispitanici koji nisu popunili svoje demografske karakteristike kao drugi konfliktne stil koriste takmičenje (Tabela 4).

Iz analize odgovora lekara i medicinskih sestara uočava se znatna razlika u primeni dvaju konfliktne stilova: povlačenja i prilagođavanja (Tabela 5). Medicinske sestre će se češće povući ili prilagoditi nego lekari.

**Tabela 5.** Odnos konfliktne stilova lekara i sestara

**Table 5.** Doctors-nurses conflict styles ratio

Varijabla Variable	M (SD) Lekari Doctors	M (SD) Medicinske sestre Nurses	t-value	p	F-ratio variances
Povlačenje/Avoiding	20,01±4,11	21,69±4,47	-2,34	0,02*	1,18
Prilagođavanje Accommodation	22,42±3,79	23,85±4,10	-2,17	0,03*	1,16

\*p<0,05

Analiza konfliktne stilova u odnosu na položaj u organizaciji (rukovodeći i nerukovodeći kadar) pokazala je da ne postoji signifikantna razlika između ove dve grupe ispitanika. Međutim, analiza varijanse u kojoj je kriterijumska varijabla bila godine staža pokazala je da postoji statistički značajna razlika na osnovu konfliktne stilova, koji su činili prediktorski skup. Statistički značajna razlika zabeležena je u konfliktne stilu povlačenja (R=0,194, F=3,06, p=0,04), te se na osnovu toga sestre i lekari s manje radnog iskustva mogu razlikovati od onih s više radnog iskustva.

## Diskusija

Dominantan stil upravljanja konfliktima lekara i medicinskih sestara u našem istraživanju jeste stil prilagođavanja. Potrebno je naglasiti da niko nema isključiv stil ponašanja u konfliktne situacijama. Koji stil ponašanja u konfliktu imamo zavisi od trenutne situacije, životnog iskustva, navika, od prethodnog odnosa s tom osobom. Zdravstveni radnici pokazuju želju da zadrže dobre međuljudske odnose uprkos svojim ciljevima i potrebama. I lekari i medicinske sestre generalno smatraju da konflikt treba da bude izbegnut u korist harmonije i da ljudi ne mogu da razreše konflikt bez štete po međuljudske odnose. Međutim, dominacija stila prilagođavanja u međuljudskim odnosima rezultira velikim brojem nerešenih problema i tinjanjem sukoba, što ima za posledicu nezadovoljstvo zaposlenih i pad kvaliteta rada [11].

Drugi stil koji često koriste zdravstveni radnici iz naše studije jeste kompromis. Uvek su za zlatnu sredinu između dve neprijatne situacije, pogotovo kad obe strane imaju istu moć. Često nalaze praktično rešenje pomoću kojeg provlače svoje želje što je

moguće više. Ovakvi rezultati slični su istraživanju Sportsmana koje je pokazalo da je kompromis najčešći konfliktne stil zdravstvenih radnika [6].

Sledeći stil koji se koristi jeste stil saradnje ili kooperativnosti. Osobe koje koriste ovaj stil konflikt vide kao mogućnost unapređenja odnosa i smanjenja tenzije. Jedno od stalnih pitanja u konfliktologiji jeste pitanje efikasnosti strategija. Sa stanovišta „idealnog modela”, najefikasnija je kooperativna strategija. Kooperativnoj strategiji doprinose: jaka uzajamna zavisnost učesnika u konfliktu i njihova namera da zajedno i ubuduće rade, sklonost učesnika da se ne oslanjaju na upotrebu sile, usmeravanje pažnje na rešavanje zajedničkog problema, a ne na zaštitu svog interesa [20]. U studiji Coeling i Wilcox ispitivani su sestre i lekari o ponašanjima koja promovisu efikasnu komunikaciju. Rezultati te studije ukazuju na to da lekari smatraju kako je sestrama potrebno da nauče da prenose više činjeničnih podataka, dok su sestre bile usredsređene na interpersonalne odnose [21]. Retko korišćenje stila saradnje ili kooperativnosti ukazuje na to da se razlike u mišljenju ne vide kao prilika da se nešto nauči ili se zbog niskog nivoa samopouzdanja teže suprotstavlja otvorenim pitanjima i suočava s problemom [11].

Povlačenje je sledeći stil koji se koristi u konfliktne situacijama, gde osoba odustaje od svojih ciljeva, a borba interesa se prepušta drugima. Zdravstveni radnici koji koriste ovaj stil klone se stvari, osoba ili situacija koje su konfliktne. Veruju da je beznadežno rešiti konflikt. Osećaju se bespomoćno. Veruju da je lakše povući se i fizički i psihički nego suočiti se s konfliktom. Stil povlačenja naveden je u literaturi kao primarna strategija koju koriste sestre koje su dominantno ženskog pola [11,22,23]. Moguće objašnjenje češće upotrebe ovog stila među medicinskim sestrama moglo bi biti njihov osećaj nemoći u odnosu s lekarima. Menjanjem svog stava prema konfliktu sestre mogu da menjaju i odnose u svojoj okolini [1].

Najređe je korišćen stil takmičenje, gde zdravstveni radnici isključivo vode računa o sopstvenim ciljevima i potrebama bez obzira na druge. Žele da postignu cilj bez obzira na cenu. Ne brinu o potrebama drugih. Iako poželjan nivo kompetitivnosti, u nemalo slučajeva ide do razmera napada i prisiljavanja [17,24]. Interesantan je podatak da je ovaj stil kao drugi najčešće korišćen kod ispitanika koji nisu popunili demografske karakteristike (pol, godine staža...), dok su upitnik popunili u celosti.

Na osnovu analize konfliktne stilova rukovodećih i nerukovodećih zdravstvenih radnika nije dobijena statistički značajna razlika između ove dve grupe ispitanika. Cavanagh u svojim istraživanjima, upoređujući konfliktne stilove glavnih sestara i sestara koje nisu na rukovodećem položaju, takođe je došao do zaključka da ne postoji razlika u konfliktne stilovima, a da su povlačenje i kompromis najčešće korišćeni konfliktne stilovi [22]. U zaključku nekoliko studija u kojima je analiziran odnos superiornih i podređenih uloga nalazimo postojanje razlike u stilovima rešavanja sukoba. Pretpostavljeni su

često koristili takmičenje i saradnju, dok su se podređeni odlučivali za kompromis, povlačenje i prilagođavanje. [13,14,22].

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da postoji značajna razlika u konfliktnim stilovima između lekara i sestara, gde su sestre te koje češće koriste povlačenje i prilagođavanje u konfliktnim situacijama. Istraživanje čiji su rezultati isti s našom studijom navodi Sportsman, i pokazuje da su povlačenje i prilagođavanje najčešći konfliktni stilovi sestara u interakciji s lekarima [6]. Prirodno postojanje razlika između lekara i sestara u smislu različitih interesa, stavova i mišljenja a bez želje da se razume ona druga strana jedan je od preduslova za nastajanje konfliktnih situacija [5,25]. Sestre imaju strah od posledica sukoba i zabrinute su kad postoji problem unutar grupe. Postojanje razlika između sestara i lekara s vremenom se menja, prvenstveno zbog podizanja nivoa obrazovanja sestara i njihove sposobnosti da artikuliraju ono što je važno iz perspektive lekara [26]. Sestre su se pobunile protiv podređene uloge, dešavaju se velike promene. One se sve više specijalizuju i postaju ravnopravni članovi tima [26,27]. Umorne od uloge „dobre žene“ traže da se investira u prihvatanje vrednosti i značaja njihove profesije. Medicinske sestre teže da pokažu da su obrazovani stručnjaci sa svojim nezavisnim dužnostima, veštinama i odgovornostima [28].

U odnosu na godine staža utvrđena je značajna razlika u stilu povlačenja. Na samom početku zasnivanja radnog odnosa, mlade sestre i lekare okolina i društvo uče poštovanju iskusnijih kolega u organizaciji. Oni sami imaju veliku želju da se dopadnu saradnicima. Može se reći da zavise od svojih iskusnijih saradnika koji imaju više znanja, veština i iskustva u radu s pacijentima [29].

Efikasno rešavanje konflikata trebalo bi da bude prioritet zbog njihovog uticaja na kvalitet pružene zdravstvene usluge [29]. Efektivno upravljanje konfliktima zahteva mnogo stručnih kvaliteta i veština, kao i menjanje stavova prema konfliktu. Zato je potrebno da zdravstveni radnici razumeju uzroke konflikta i da nauče različite strategije i pristupe konfliktima. Sestre i lekari bi trebalo da od početka svog obrazovanja, preko planiranih vežbi, uče kako da pregovaraju i analiziraju strategije za efikasno rešavanje konflikata [16]. Svaki stav koji je drugačiji treba doživeti kao izazov i poziv na razvijanje našeg pogleda na svet, a ne samo kao opomenu da su na pomolu društveni sukobi.

### Značaj ovog istraživanja:

- Osvetljavanje problema interpersonalnih konflikata u zdravstvenoj profesiji,

- povećanje svesnosti o postojanju konflikta,
- povećanje svesnosti sopstvenih veština u upravljanju konfliktom (takva svest je značajna da bi mogli efikasnije obavljati posao, te kako bi minimizirali rizik nastanka greške i nerazumevanja),
- prihvatanjem razlika među zdravstvenim radnicima postiže se bolja saradnja,
- otvorena komunikacija doprinosi boljoj efikasnosti i efektivnosti tima, od čega imaju korist i zdravstveni radnici i pacijenti.

### Ograničenja studije

Ograničenje ove studije je što su ispitanici zamišljali konfliktnu situaciju i na osnovu toga davali odgovore. Tačniji podaci bi se dobili na osnovu eksperimentalnog posmatranja i istraživanja u toku konfliktne situacije. Drugo ograničenje ove studije je što je ovo studija preseka i ne znamo u kojoj meri su odgovori u anketi pod uticajem skorašnjih događaja i trenutne pozicije u organizaciji jer konflikte bi trebalo posmatrati u vremenu i sklopu okolnosti, bilo prošlih ili sadašnjih.

### Zaključak

Zaključci ove studije su:

1. Prilagođavanje je najčešći konfliktni stil zdravstvenih radnika.
2. Postoji značajna razlika u konfliktnim stilovima lekara i sestara.
3. Postoji značajna razlika u konfliktnim stilovima u odnosu na godine staža.
4. Ne postoji bitna razlika u konfliktnim stilovima rukovodećeg i nerukovodećeg kadra.

Važno je istaći da neki oblici upravljanja konfliktom, ukoliko postanu isključivi, mogu veoma loše da utiču na kvalitet poslovnog života. Zaposleni koji stalno izbegavaju suočavanje s problemima i postizanje svojih ciljeva u organizaciji mogu da osećaju nezadovoljstvo, iscrpljenost i nemotivisanost. Postavlja se još jedno značajno pitanje: da li neko ko je nezadovoljan može na pravi način da brine o pacijentima i da im pruži kvalitet u radu onoliko koliko to oni očekuju? Konstruktivno rešavanje konflikata podrazumeva više od nesvesnog odgovara na identifikovani problem. Svesno izabran odgovarajući pristup rešavanju konflikta i razumevanje tipičnih obrazaca ponašanja onih koji su uključeni u njega prvi je korak u konstruktivnom rešavanju konflikata.

## Literatura

1. Almost J. Conflict within nursing work environments: concept analysis. *J Adv Nurs*. 2006;53(4):444-53.
2. Krogstad U, Hofoss D, Hjortadahl P. Doctor and nurse perception of inter-professional co-operation in hospitals. *Int J Qual Health Care*. 2004;16(6):491-7.
3. Jehn KA, Mannix EA. The dynamic nature of conflict: a longitudinal study of intragroup conflict and group performance. *Acad Manag J*. 2001;44(2):238-51.
4. Milutinović D, Grujić N, Jocić N. Identifikacija i analiza stresogenih faktora na radnom mestu medicinskih sestara: komparativna studija četiri klinička odeljenja. *Med Pregl* 2009;62(1-2):68-73.
5. McVicar A. Workplace stress in nursing: a literature review. *J Adv Nurs*. 2003;44(6):633-42.
6. Sportsman S, Hamilton P. Conflict management styles in the health professions. *J Prof Nurs*. 2007;23(3):157-66.
7. Bartol GM, Parrish RS, McSweeney M. Effective conflict management begins with knowing your style. *J Nurs Staff Dev*. 2001;17:34-40.
8. Tjosvold D. The conflict-positive organization: it depends upon us. *J Organiz Behav*. 2008;19:19-28.
9. Padrutt J. Resolving conflict-now more important than ever. *Nurs Manag*. 2010;41(1):52-4.
10. Van De Vliert E, Kabanoff B. Toward theory-based measures of conflict management. *Acad Manag J*. 1990;33(1):199-209.
11. Valentine P. A Gender perspective on conflict management strategies of nurses. *J Nurs Scholarship*. 2001;33(1):69-74.
12. Keenan M, Cooke R, Hillis SL. Norms and nurse management of conflicts: keys to understanding nurse-physician collaboration gail. *Res Nurs Health*. 1998;21:59-72.
13. Brewer N, Mitchell P, Weber N. Gender role, organizational status, and conflict management styles. *Int J Conflict Manag*. 2002;13(1):78-94.
14. Rahim MA, Antonioni D, Psenicka C. A structural equations model of leader power, subordinates' styles of handling conflict, and job performance. *Int J Conflict Manag*. 2001;12(3):191-211.
15. Aritzeta A, Ayestaran S, Swailes S. Team role preference and conflict management styles. *Int J Conflict Manag*. 2005;16(2):157-82.
16. Hendel T, Fish M, Galon V. Leadership style and choice of strategy in conflict management among Israeli nurse managers in general hospitals. *J Nurs Manag*. 2005;13:137-46.
17. Friedman R, Currall S, Tsai J. What goes around comes around: the impact of personal conflict style on work conflict and stress. *Int J Conflict Manag*. 2000;11(1):32-55.
18. Goodyear M. Conflict management in health care teams: a new paradigm - safer care: saving cost. Department of Medicine, Dalhousie University. viewed 12 June 2007. Available from: <http://myweb.dal.ca/mgoodyea/files/conflict.doc>
19. Johnson DR, Johnson FP. *Joining together: group therapy and group skills*. 7th ed. Boston: Allyn & Bacon; 2000.
20. Rahim MA. *Managing conflict in organizations*. 3rd ed. Westport, Connecticut: Quorum Books; 2001.
21. Coeling HW, Wilcox JR. Steps to collaboration. *Nurs Admin Q*. 1994;18:44-55.
22. Cavanagh S. The conflict management style of staff nurses and nurse managers. *J Adv Nurs*. 1991;16:1254-60.
23. Skjørshammer M. Co-operation and conflict in a hospital: interprofessional differences in perception and management of conflicts. *J Interprof Care*. 2001;15(1):7-18.
24. Deutsch M, Coleman P, Marcus E. *The handbook of conflict resolution: theory and practice*. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2006.
25. Kunaviktikul W, Nuntasupawat R, Srisuphan W, Booth RZ. Relationships among conflict, conflict management, job satisfaction, intent to stay, and turnover of professional nurses in Thailand. *Nurs Health Sci*. 2000;2:9-16.
26. Ashworth P. Nurse-doctor relationships: conflict, competition or collaboration. *Intens Crit Care Nurs*. 2000;16:127-8.
27. Fagin L, Garelick A. Nurse-doctor relationships. *Adv Psychiatr Treat*. 2004;10:277-86.
28. Radcliffe M. Doctors and nurses: new game, same result. *Personal views*. *BMJ*. 2000;320:1085.
29. Vivar CG. Putting conflict management into practice: a nursing case study. *J Nurs Manag*. 2006;14:201-6.

## Summary

### Introduction

Health care workers often come into conflict situations while performing their daily activities. People behave differently when they come into conflicts and they are usually not aware of their own reactions. The aim of this paper was to establish the presence of conflict styles among health workers and the differences in relation to demographic characteristics (education, working experience, managerial position).

### Material and Methods

The research was done as a cross-sectional study and through surveys. The conflict handling questionnaire was used as the research instrument. The questionnaire contained 30 statements

arranged in five dimensions of conflict styles. The sample included one hundred nurses and fifty-five doctors.

### Results

The research showed that accommodating was the most often used conflict style. There was no significant difference in styles of managerial and non-managerial staff, but there was a significant difference in the styles adopted by doctors and nurses. It should be noted that nurses used avoiding and accommodating conflict styles much more often.

### Conclusion

It is important to increase the awareness of conflict existence and the possibility of solving the problem constructively in order to achieve more efficient duty performance.

**Key words:** Conflict(Psychology); Physicians; Nurses; Questionnaires; Adaptation, Psychological; Problem Solving

Rad je primljen 12. V 2010.

Prihvaćen za štampu 19. V 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:5-6:262-266.

Dom zdravlja Doljevac, Doljevac<sup>1</sup>  
 Klinički centar Niš  
 Institut za javno zdravlje Niš<sup>2</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
 UDK 616.831-005(497.11 Doljevac)  
 DOI: 10.2298/MPNS1106267A

## OBOLEVANJE OD CEREBROVASKULARNIH BOLESTI NA TERITORIJI OPŠTINE DOLJEVAC

### CEREBROVASCULAR DISEASE MORBIDITY ON THE TERRITORY OF THE MUNICIPALITY OF DOLJEVAC

Ivan ANTIĆ<sup>1</sup>, Branislav PETROVIĆ<sup>2</sup> i Nataša RANČIĆ<sup>2</sup>

**Sažetak** – Cerebrovaskularne bolesti su poslednjih godina u žiži interesovanja javnosti zbog visoke smrtnosti i još većeg invaliditeta. Cilj rada bio je da se utvrde osnovne deskriptivno-epidemiološke karakteristike obolelih od cerebrovaskularnih bolesti, da se utvrdi incidencije prema dijagnozi i polu, letalitet, kao i prognoza bolesti posle jedne godine praćenja. Sprovedeno je prospektivno ispitivanje, a studija je obuhvatila sve registrovane obolele od cerebrovaskularnih bolesti s teritorije opštine Doljevac u periodu 2005–2007. godine, koji su praćeni godinu dana od nastanka oboljenja. U posmatranom periodu ukupno je obolelo 230 osoba. Prosečna standardizovana stopa incidencije kod oba pola bila je 274,67. Ishemijski moždani udar dogodio se u 146 (63,4%), intracerebralno krvarenje kod 39 (17%), a subarahnoidalno krvarenje kod 9 (3,9%) ispitanika. Devedesetodnevni letalitet iznosio je 14,8%, a jednogodišnji letalitet 21,7%. Kod 123 (53,4%) obolela lica registrovan je različit stepen invaliditeta, od toga: 44 (35,8%) ispitanika bila su nezavisna u svakodnevnim aktivnostima, 41 (33,3%) ispitaniku je bila potrebna pomoć pri hodu i održavanju lične higijene, dok je 38 (30,9%) bilo vezano za postelju. Nakon jedne godine praćenja, 30 (13,1%) ispitanika imalo je ponovni moždani udar. Trend obolevanja kod oba pola bio je u porastu. Statističke značajne razlike u obolevanju prema dijagnozi i ishodu bolesti među polovima nije bilo.

**Ključne reči:** Cerebrovaskularne bolesti; Dijagnoza; Epidemiologija; Rekurentnost; Incidenca; Prognoza; Muško; Žensko

#### Uvod

Cerebrovaskularne bolesti (CVB) i njihova akutna manifestacija u vidu moždanog udara poslednjih godina su u žiži interesovanja javnosti zbog visoke smrtnosti i još većeg invaliditeta [1]. Teret neuroloških poremećaja u zajednici obično korelira s udelom stanovništva starosti 65 i više godina. Prema najnovijim izveštajima Svetske zdravstvene organizacije (SZO), milijardu stanovnika u svetu (jedan od šest ljudi) boluje i oko 6,8 miliona (jedan u hiljadu ljudi) umire godišnje od neuroloških poremećaja. U Evropi, ekonomska cena neuroloških oboljenja procenjena je na oko 139 milijardi evra u 2004. Moždani udar (MU) je najčešći neurološki poremećaj, i najčešći uzrok teškog invaliditeta u odnosu na druge bolesti [2].

U svetu su CVB kao uzrok morbiditeta bile na drugom mestu odmah iza ishemijskih bolesti srca kod osoba starijih 45–59 i preko 60 godina, dok su u ukupnoj populaciji bile na šestom mestu uzroka morbiditeta [3].

Kao uzrok morbiditeta u bogatim zemljama Evrope, CVB bile su na trećem mestu, dok su u siromašnijem delu Evrope bile na drugom mestu sa skoro dvostruko većim brojem obolelih u posmatranom periodu [3].

Murray LJ i Lopez DA predviđaju da će se 2020. godine desiti velike promene na lestvici vodećih bolesti u svetu. Prva četiri mesta zauzimaće ishemijska bolest srca, unipolarna depresija, saobraćajni traumatizam i cerebrovaskularne bolesti [4,5].

U Srbiji, kao i drugim zemljama Istočne Evrope i republika bivšeg Sovjetskog Saveza i nerazvijenih

zemalja, incidencija i mortalitet od cerebrovaskularnih bolesti još uvek su u porastu. Prema podacima ambulatno-dispanzerskih službi, u Srbiji godišnje od CVB oboli oko 23 000 ljudi, to jest svaki 320 stanovnik Republike [6].

Epidemiološke studije u zemljama Zapada ukazale su na znatno smanjenje stope obolevanja od CVB u poslednjih pet decenija (najmanje stope incidencije registrovane su u Švajcarskoj i Sjedinjenim Američkim Državama) [7].

Kod obolelih osoba registrovan je visok stepen mortaliteta, a najveći stepen mortaliteta postoji u prvih mesec dana bolesti i iznosi čak do 16% [8]. Osim što nije reč o bolesti s visokim stepenom mortaliteta, podjednako je ozbiljna činjenica da ova neurološka bolest nosi sa sobom najveći stepen invaliditeta [9]. Pretpostavlja se da se oko polovine svih preživelih vrati nekoj vrsti zaposlenja, a da oko 20–30% nije sposobno za samostalni život bez pomoći drugog lica [10].

Akutni ishemijski moždani udar ima sklonost ka ponavljanju, stopa ponavljanja na kraju prve godine iznosi 10–18%, na kraju druge godine 16–26%, a nakon treće godine 20–34%. godišnje. Trećina bolesnika će unutar perioda od pet godina, nakon prvog, doživeti ponovni moždani udar [11]. Najčešće su skloni ponavljanju aterosklerozi, a najređe lakunarni infarkti.

Imajući u vidu činjenicu da CVB ne podležu obaveznom prijavljivanju, zbog čega je njihova incidencija i prevalencija nedovoljno poznata, cilj rada je bio da se precizno utvrdi učestalost CVB u populaciji opštine Doljevac u periodu od 2005. do 2007.



**Skraćenice**

- CVB – cerebrovaskularne bolesti  
 CVD – *cerebrovascular diseases*  
 CT – kompjuterizovana tomografija  
 SZO – Svetska zdravstvena organizacija

godine, da se utvrde osnovne epidemiološke karakteristike ovih bolesti (incidencija, incidencija prema dijagnozi, prostorna raspodela, vreme javljanja), letalitet, stepen invalidnosti kod preživelih lica, kao i prognoza bolesti posle jedne godine praćenja.

Pretpostavka je da je trend oboljevanja od CVB u porastu i da ove bolesti imaju svoje određeno sezonsko javljanje, kao i da nema značajne razlike u stopama oboljevanja između polova.

Ishod bolesti (letalitet, invalidnost, zavisnost od tuđe nege i pomoći), kao i pojava recidiva kod obolelih lica od moždanog udara u ispitivanoj populaciji trebalo bi biti sličan s rezultatima drugih istraživanja u svetu i kod nas, a očekuje se da ne postoje ni značajne razlike u ishodu bolesti između polova.

**Materijal i metode**

U radu je korišćen deskriptivni epidemiološki metod rada. Sprovedeno je populaciono prospektivno ispitivanje, a istraživanjem su bila obuhvaćena sva obolela lica s teritorije opštine Doljevac u periodu 2005–2007. čija je dijagnoza verifikovana na Neurološkoj klinici u Nišu, a njihov prvi tretman i dalje lečenje bilo sprovedeno u službama Doma zdravlja u Doljevcu. Opština Doljevac nalazi se u jugoistočnom delu Srbije, ruralnog je tipa i ima 19 592 stanovnika. Podaci o obolelim licima dobijeni su na osnovu dijagnoza upisanih u zdravstveni karton, istorija bolesti, a ostali podaci popunjavanjem epidemiološkog upitnika kojim su, osim osnovnih demografskih podataka, prikupljani podaci o vremenu postavljanje dijagnoze bolesti, ishodu bolesti, stepenu invalidnosti i potrebi za daljoj medicinskoj pomoći. Obolele osobe praćene su unutar jedne godine od nastanka bolesti. Za utvrđivanje stepena onesposobljenosti korišćena je modifikovana Rankinova skala onesposobljenosti [11]. Lakši stepen invalidnosti obuhvatio je prva dva stepena Rankinove skale onesposobljenosti; ove osobe bile su nezavisne u aktivnostima svakodnevnog života. Srednji stepen invalidnosti obuhvatio je treći stepen Rankinove skale; ove osobe su samostalne u hodu, ali im je potrebna pomoć u oblačenju ili higijeni. Teška invalidnost obuhvatila je četvrti i peti stepen Rankinove skale; ove osobe ne mogu da hodaju bez tuđe pomoći ili su vezane za postelju i iziskuju neprekidnu negu i pažnju. Utvrđivanje dijagnoze vršeno je na osnovu neuroloških pregleda, pregleda kompjuterizovanom tomografijom, kao i na osnovu izveštaja postbolničkih obdukcij-skih nalaza. Posledice moždanog udara sagledane su prospektivnim ispitivanjem obolelih lica u periodu od jedne godine nakon bolesti.

Izračunavane su nestandardizovane i standardizovane stope morbiditeta, a podaci o populaciji dobijeni su iz Popisa 2002. godine. Stope incidencije računane su na 100 000 stanovnika, standardizacija je vršena direktnom metodom na osnovu standardne populacije

Evrope po Segiu. Podaci o oboljevanju i ishodu bolesti prikazani su tabelarno i grafički, razlike u oboljevanju i ishodu bolesti testirane su statističkim testovima signifikasnosti ( $\chi^2$  testom, Fišerovim testom egzaktne verovatnoće).

**Rezultati**

U periodu od 2005. do 2007. godine na teritoriji opštine Doljevac od bolesti krvnih sudova mozga ukupno je obolelo 230 osoba, od kojih je 103 (44,78%) bilo muškog, a 127 (55,21%) ženskog pola.

Standardizovana godišnja stopa oboljevanja kod muškaraca kretala se od 261,07 (2005) do 274,13 (2007). Standardizovana godišnja stopa oboljevanja od CVB kod žena kretala se od 261,65 (2005) do 281,77 (2007). U posmatranom periodu godišnje standardizovane stope incidencije bile su veće kod žena nego kod muškaraca (**Tabela 1**), ali među njima nije bilo statistički značajne razlike. Statistički značajna razlika nije postojala ni među stopama registrovanih u posmatranim godinama ( $\chi^2$ :  $p > 0,05$ ).

**Tabela 1.** Broj novoobolelih i incidencija (1/100 000) moždanog udara u opštini Doljevac u periodu 2005–2007. godine

**Table 1.** The number of new patients and the incidence rate (1/100 000) of brain stroke in the municipality of Doljevac in the period from 2005-2007

Godina Year	Pol Gender	Broj obolelih Number of patients	Stopa incidencije/Incidence rate	
			Nestandardizovana Non-standardised	Standardizovana* Standardised*
2005.	Muškarci/Men	33	329,3	261,07
	Žene/Women	39	408,8	261,65
	Ukupno/Total	72	368,7	256,94
2006.	Muškarci/Men	36	359,2	288,50
	Žene/Women	42	440,2	280,10
	Ukupno/Total	78	399,4	280,20
2007.	Muškarci/Men	34	339,3	272,70
	Žene/Women	46	482,2	303,60
	Ukupno/Total	80	409,6	286,90
Ukupno Total	Muškarci/Men	103	342,6	274,13
	Žene/Women	127	443,7	281,77
	Ukupno/Total	230	392,6	274,67

\* Prema standardnoj populaciji Evrope

\* According to the standard population of Europe

U periodu 2005–2007. godine trend incidencije u ženskoj populaciji pokazao je veći porast (20,975+239,83), to jest svake godine se povećavao za 20 obolelih na 100 000 stanovnika. U muškoj populaciji zabeležen je manji porast trenda (5,815+262,466 novoobolelih na 100 000 stanovnika godišnje) u odnosu na žene.

U populaciji starijoj od 30 godina u istom periodu standardizovana stopa morbiteta bila je veća i iznosila je 481,88 (494,34 kod muškaraca i 480,92 kod žena) (**Tabela 2**).

U posmatranom periodu moždani udar nije registrovan kod osoba mlađih od 30 godina. Najmlađi oboleli muškarac imao je 32 godine, a kod žena se prvi put jav-



**Tabela 2.** Broj obolelih i stope incidencije (1/100 000) prema polu i uzrastu obolelih u opštini Doljevac u periodu 2005–2007. godine  
**Table 2.** The number of patients and the incidence rate (1/100 000) by the gender and age in the municipality of Doljevac in the period from 2005-2007

Uzrast/Age	Broj obolelih/Number of patients			Incidencija/Incidence		
	Muškarci	Žene	Ukupno	Muškarci	Žene	Ukupno
	Men	Women	Total	Men	Women	Total
30–34	1	0	1	51,84	0,00	26,64
35–39	1	1	2	48,23	54,37	51,12
40–44	2	2	4	96,61	123,68	108,48
45–49	3	3	6	137,17	155,27	145,66
50–54	5	6	11	219,01	315,45	262,84
55–59	6	7	13	342,46	468,54	400,49
60–64	10	14	24	476,19	709,21	589,10
65–69	11	17	28	589,94	764,73	684,76
70–74	21	29	50	1383,39	1621,92	1512,40
75–79	19	25	44	2154,19	1929,01	2020,02
80+	24	23	47	4145,07	2747,9	3319,20
Ukupno (30+)/Total	103	127	230	535,37*	678,20*	605,82*
Standardizovana stopa (30+)**				480,92	494,34	481,88
Standardised rate						

Nestandardizovana stopa incidencije/Non-standardised incidence rate

\*\*Prema standardnoj populaciji Evrope/According to the standard population of Europe

ljao u uzrastu od 35. do 39. godina. Stope incidencije do 64 godine imaju umereni porast, a počev od 65. godine starosti imaju intenzivan porast koji se skoro udvostručava svakih pet godina starenja. Najveći rizik da obole kod oba pola registrovan je kod osoba starijih od 75. godina. Stope obolevanja muškaraca veće su u najmlađim i najstarijim dobnim grupama, a u svim ostalim dobnim grupama stope incidencije žena veće su nego kod muškaraca (**Tabela 2**).

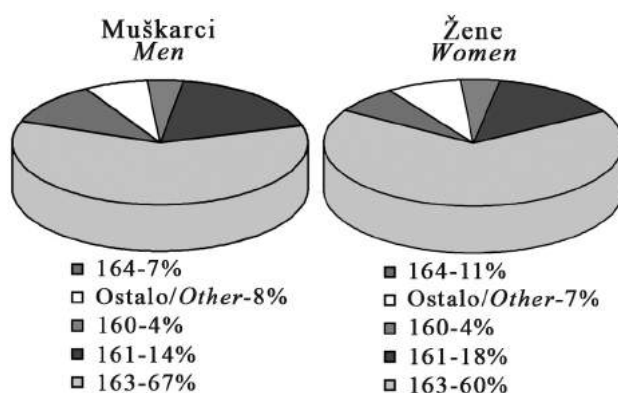
Od ukupnog broja obolelih muškaraca mlađi od 65 godina čine 27,18%, a od ukupnog broja obolelih žena mlađe od 65 godina čine 25,19%. Bez obzira na pol mlađi od 65 godina učestvuju sa 26% (**Tabela 2**).

Geografska distribucija pokazala je da je u posmatranom periodu u ravničarskim naseljima ukupno obolelo 159 osoba, a u brdskim naseljima 71 osoba. Prosečna godišnja standardizovana stopa incidencije u brdskim naseljima veća je 1,4 puta nego prosečna stopa incidencije u ravničarskim naseljima.

Prema broju obolelih, moždani udar pokazuje sezonski karakter. Veći broj obolelih registrovan je u izuzetno toplim mesecima (jun, juli, avgust), kao i u izuzetno hladnim mesecima (novembar, decembar, januar). U periodu od juna do avgusta od ukupnog broja obolelo je 32,2%, a u periodu od novembra do januara 30,4%. U oba ova perioda obolelo je 62,6% osoba, a u ostalim mesecima 37,4%.

Prema broju obolelih po danima u nedelji, moždani udar se najčešće javljao ponedeljkom (19,56%) i utorkom (16,95%), a najmanji broj obolelih registrovan je sredom (11,73%) i četvrtkom (12,60%).

Od ukupnog broja obolelih najveći broj obolelih je s dijagnozom *infarctus cerebri* (63,91%) i *haemorrhagia cerebri* (16,95%), a najmanje s dijagnozom *haemorrhagia subarchnoidales* (3,91%). Kod muškaraca zabeležena je veća zastupljenost infarkta mozga nego kod žena. Kod žena u odnosu na muškarce registrovana je veća



**Grafikon 1.** Zastupljenost obolelih od CVB prema dijagnozi među polovima za period 2005–2007. godine

**Graph 1.** Number of patients with CVD by the diagnosis between genders for the period 2005-2007

zastupljenost hemoragija (**Grafikon 1**). Statistički značajne razlike među zastupljenostima pojedinih oblika CVB kod polova nije bilo ( $\chi^2$ :  $p > 0,05$ ).

Posledice moždanog udara sagledane su za period od jedne godine nakon bolesti (**Tabela 3**). U prvoj godini nakon bolesti smrtni ishod imalo je 50 osoba (21,7%), od toga su u prvom tromesečju umrle 34 osobe (14,8%), a u narednih devet meseci 16 osoba (6,9%).

Nakon preživljavanja moždanog udara potpuni oporavak imalo je 57 bolesnika (24,8%), 27 muškaraca

**Tabela 3.** Posledice CVB

**Table 3.** CVD consequences

Ishod bolesti The outcome of the disease	Broj obolelih/Number of patients (%)		
	Muškarci (103)	Žene (127)	Ukupno
	Men	Women	Total
Smrt i invalidnost/Death and disability			
Smrtni ishod unutar 1 god. Death within 1 year.	21 (20,3%)	29 (22,8%)	50 (21,7%)
Letalitet unutar 3 meseca Lethality within 3 months	14 (13,6%)	20 (15,7%)	34 (14,8%)
Potpuni oporavak/Complete recovery	27 (26,2%)	30 (23,6%)	57 (24,8%)
Preživeli-Invalidnost/Survivors-Disability			
Lak funkcionalni deficit Mild functional deficit	55 (53,4%)	68 (53,5%)	123 (53,4%)
Srednjeteška onesposobljenost Moderate deficit	19 (34,5%)	25 (36,7%)	44 (35,8%)
Težak invaliditet/Severe disability	19 (34,5%)	22 (32,4%)	41 (33,3%)
Zavisnost od tuđe nege i pomoći/Dependence on other people's care and help	17 (30,9%)	21 (31,1%)	38 (30,9%)
Dalji tretman u formi dnevne bolnice/Further treatment in the form of a daily hospital			
Medicinska pomoć u kući obolelog Medical care in the patient's home	39 (32,1%)	46 (33,8%)	85 (36,9%)
Potrebno dostavljanje hrane obolelim samcima/Food must be delivered to patients who are single	30 (34,9%)	40 (33,9%)	70 (30,4%)
Recidivi moždanog udara Brain stroke recurrence			
Recidiv unutar 1 godine Recurrence within 1 year	11 (10,7%)	13 (10,2%)	24 (10,4%)
Recidiv unutar 3 meseca Recurrence within 3 months	15 (14,6%)	15 (11,8%)	30 (13,1%)
Recidiv unutar 3 meseca Recurrence within 3 months	8 (7,8%)	8 (6,3%)	16 (7,0%)

ca (26,2%) i 30 (23,6%) žena. Kod ostalih preživelih ( $\frac{1}{2}$  od ukupnog broja ispitanika) registrovan je različit stepen invaliditeta. Invaliditet je registrovan kod 55 muškaraca (53,4%) i 68 (53,5%) žena. Upotrebom modifikovane Rankinove skale onesposobljenosti, dobijeni su sledeći stepeni invaliditeta kod preživelih lica nakon jedne godine od oboljenja. Lak funkcionalni deficit (1. i 2. stepen Rankinove skale) imalo je 19 (34,5%) muškaraca i 25 (36,7%) žena; srednjetešku onesposobljenost (3. stepen Rankinove skale – samostalnost u hodu, ali im je potrebna pomoć u oblačenju ili higijeni) imalo je 19 (34,5%) muškaraca i 22 (32,4%) žena, tešku invalidnost (4. i 5. stepen Rankinove skale – nemogućnost samostalnog hoda, vezanost za postelju) imalo je 17 (30,9%) muškaraca i 21 (31,1%) žena. Statističke razlike u stepenu invaliditeta kod preživelih među polovima nije bilo ( $p>0,05$ ). U periodu od jedne godine nakon bolesti, 85 (36,9%) osoba je imalo dalji tretman u dnevnoj bolnici (redovne kontrole, rehabilitacija i ostalo), 45 (19,6%) osoba je imalo medicinsku pomoć u kućnim uslovima, dok je za 24 (10,4%) obolele osobe koje su živele same pored medicinske pomoći dostavljana hrana i pružana stalna nega, što je pretežno činila porodica ili staraoci.

Pojava recidiva moždanog udara sagledana je u periodu od jedne godine nakon bolesti. U prvoj godini nakon bolesti ponovno javljanje moždanog udara imalo je 30 osoba (13,1%), od toga u prvom tromesečju 16 (6,9%), u narednih devet meseci 14 osoba (6,1%). Pojava recidiva bila je učestalija kod muškaraca nego kod žena, ali statistička značajnost nije dokazana ( $p>0,05$ ).

### Diskusija

Prema najnovijim podacima SZO, godišnje od moždanog udara u svetu oboli oko 15 miliona ljudi. Od toga, pet miliona umre, a drugih pet miliona nastavlja život s različitim stepenom invaliditeta, padaju na teret porodici i celokupnoj zajednici [13]. Kao uzrok mortaliteta u svetu, moždani udar se nalazi na trećem mestu, iza ishemijske bolesti srca i malignih oboljenja, dok u celokupnom mortalitetu od svih bolesti učestvuje sa 10% [14].

Incidencija moždanog udara različita je u različitim zemljama u svetu: u Zapadnoj Evropi ona iznosi 100–200, a u Istočnoj Evropi 300–400 slučajeva na 100 000 stanovnika godišnje [15]. Podaci projekta *SZO Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Diseases* (MONICA) pokazuju da prosečna godišnja incidencija moždanog udara među muškarcima u svetu iznosi od 137 do 388 novoobolelih na 100 000 [16].

Pomoću ovog ispitivanja utvrđeno je da je prosečna godišnja standardizovana stopa incidencije CVB u opštoj populaciji opštine Doljevac iznosila 274,67 (kod muškaraca 274,13, a kod žena 281,77), na osnovu čega bi se teritorija opštine Doljevac, u poređenju sa podacima SZO, mogla svrstati u oblasti s relativno visokom stopom incidencije.

U poređenju sa stopama u Istočnoj Evropi registrovana stopa oboljevanja u opštini Doljevac je niža, ali je znatno viša nego u zemljama Zapadne Evrope. U odnosu na stopu oboljevanja registrovanu 2001. godine u Americi (145,00), ona je 1,9 puta veća (13,15). Standardizovana stopa incidencije kod žena u Doljevcu veća je čak 2,3 puta od stope incidencije žena (122,00) u Americi, dok je kod muškaraca zabeležena manja razlika: muškarci u Doljevcu 1,6 puta su skloniji oboljevanju od moždanog udara nego muškarci (174,00) u Americi [17].

U poređenju s okvirnom stopom oboljevanja u Republici Srbiji, dobijena stopa oboljevanja od CVB u opštini Doljevac veća je 1,2 puta. Veći broj obolelih na teritoriji opštine može se objasniti većim procentom starijeg stanovništva u odnosu na republički prosek, lošijim socijalnim i ekonomskim stanjem stanovništva, nižim stepenom obrazovanja stanovništva, velikim brojem nezaposlenih lica i radnika koji su u doba tranzicije ostali bez posla, kao i značajnom migracijom mlađeg stanovništva u gradska područja.

U Srbiji, u zemljama Srednje i Istočne Evrope, kao i u ostalim nerazvijenim i zemljama u razvoju, u toku je, bolje reći u ekspanziji epidemija CVB [18], za razliku od razvijenih zemalja sveta i Zapadne Evrope u kojima je epidemija CVB bila česta šezdesetih i sedamdesetih godina prošlog veka, a gde je danas broj obolelih u znatnom opadanju [17–19]. Znatna pad incidencije CVB (od čak 40%) zabeležen je u velikoj populacijskoj studiji *Oxfordshire Community Stroke Project*, koja je sprovedena u Velikoj Britaniji u periodu od 1990. do 2002. godine [20].

Prema većini epidemioloških radova i podataka iz literature, incidencija moždanog udara veća je kod muškaraca nego kod žena, dok je mortalitet od CVB znatno viši kod žena (62% od ukupnog mortaliteta od CVB) [21]. Prema najnovijim studijama sprovedenim u Americi, veći je broj obolelih žena od moždanog udara pretežno u starijem dobu. Nedavni podaci ukazuju na to da u Americi godišnje oko 60 000 više žena oboli od moždanog udara nego muškaraca. Moždani udar trenutno je jedan od glavnih zdravstvenih problema žena Amerike [22].

U istraživanjima u našoj zemlji prikazana je različita polna struktura obolelih od CVB. U ovom istraživanju veći je broj obolelih žena nego muškaraca, međutim statistički značajne razlike u oboljevanju među polovima nije bilo ( $\chi^2$ :  $p>0,05$ ). Slični rezultati dobijeni su u radu Živkovića i saradnika [23], u šestomesečnom istraživanju pojave CVB u populaciji stanovništva grada Niša, gde je bilo više obolelih žena (51,65%) nego muškaraca (48,35%). Registrovano učestalije oboljevanje žena od muškaraca u pojedinim regionima Srbije rezultat je većeg broja ženskog stanovništva u starijoj populaciji, lošije socijalne i zdravstvene zaštite žena, nižeg stepena obrazovanja, lošijeg ekonomskog stanja žena i veće izloženosti žena akutnim i hroničnim stresorima.

U ovom ispitivanju registrovan je porast trenda oboljevanja od CVB kod oba pola, što je u saglasnosti s trendom oboljevanja u Srbiji, gde je proteklih 30

godina došlo do porasta stope obolevanja od CVB [18,24,25].

U mlađem životnom dobu veći je i procenat obolelih muškaraca nego žena, što je u skladu s dosad objavljenim podacima u literaturi. Istraživanje Petrea i saradnika [22], bazirano na podacima framinghamske studije, takođe je ukazalo na veće stope obolevanja muškaraca u mlađem dobu, dok je kod žena veća incidencija moždanog udara bila u starijem dobu (iznad 85 godina starosti), razlike u obolevanju među polovima nije bilo ( $p=0,087$ ). U studiji sprovedenoj u Švedskoj takođe je registrovana veća učestalost moždanog udara kod žena starijih od 75 godina, dok su u ostalim uzrasnim grupama stope incidencije CVB bile veće kod muškaraca [26].

Stope morbiditeta imaju izuzetan porast počev od 65. godine starosti, a najveće stope incidencije kod oba pola registruju se u starijoj populaciji (kod osoba starijih od 75 godina), što je u saglasnosti s drugim objavljenim podacima iz literature [22,26].

Od ukupnog broja obolelih mlađi od 65 godina čine 26%, što je u skladu sa podacima Svetske zdravstvene organizacije iz 1998. godine i opštim trendom porasta obolevanja sve mlađe populacije od CVB [3,13,21].

Specifična stopa incidencije (216) za uzrasnu grupu 45–54 godine starosti podudarna je sa stopom incidencije iste uzrasne grupe utvrđene u Kopenhagu u periodu 1976–1983. Specifična stopa incidencije za uzrasnu grupu 55–65 identična je sa stopom incidencije za istu uzrasnu grupu u Pertu (Australija) dobijene za period 1989–1990, a za uzrasnu grupu 65–74 je u okvirima stope za istu uzrasnu grupu dobijenu u L'Aquila (Italija) 1994. godine [27]. Dobijene uzrasno-specifične stope incidencije u opštini Doljevac identične su uzrasnim stopama incidencije registrovanim šezdesetih i devedesetih godina u zapadnim zemljama, kad je kod njih obolevanje od moždanog udara bilo najveće.

Najveći broj obolelih od moždanog udara registrovan je u ekstremno toplim (jun, juli, avgust), kao i u ekstremno hladnim mesecima (novembar, decembar, januar). Uticaj ekstremnih temperatura na nastanak CVB faktor je rizika na koji se ne može uticati [21]. Dobijena sezonska distribucija moždanog udara po godišnjim periodima, to jest mesecima u skladu je i s podacima iz literature i radova drugih autora [21,28].

Sezonski karakter moždanog udara u opštini Doljevac može se objasniti uticajem ekstremno visoke temperature u letnjem periodu za vreme obavljanja poljoprivrednih radova stanovništva. Teže fizičke aktivnosti u letnjem periodu (poljoprivrednici, domaćice, nadničari), neredovnije kontrole i neuzimanja redovne propisane terapije za ostale bolesti obolelog koje bitno utiču na nastanak moždanog udara (hipertenzije, hiperlipidemije, dijabetesa, srčanih oboljenja). U hladnim mesecima, posmatrano stanovništvo sklonije je nepravilnoj ishrani (učestalom konzumiranju mesa, većoj upotrebi svinjetine u ishrani, kao i svinjske masti u pripremanju hrane), učestalijem konzumiranju alkohola i smanjenju fizičke aktivnosti.

Geografska distribucija obolelih u opštini Doljevac pokazala je da su prosečne godišnje standardi-

zovane stope incidencije od moždanog udara veće 1,4 puta u brdskim nego u ravničarskim područjima opštine Doljevac koja su istovremeno kulturni, obrazovni i trgovinski centri opštine. Studija rađena u Tanzaniji utvrdila je da je veći broj obolelih i hospitalizovanih iz administrativnih, trgovinskih i kulturnih centara opština, a da je veći broj umrlih od CVB iz ruralnih rubnih područja opština [29].

Geografska distribucija obolelih u Republici Srbiji ukazala je na veće stope mortaliteta i opterećenja od CVB u Centralnoj Srbiji nego u ravničarskim i ekonomski bogatijoj Autonomnoj Pokrajini Vojvodini [30].

Učestalija pojava CVB u brdskim naseljima opštine Doljevac može se objasniti lošijim uslovima života [31], lošijom socijalnom i zdravstvenom zaštitom, neadekvatnom i nepravilnom ishranom, neredovnom zdravstvenom kontrolom, nižim stepenom obrazovanja, većim stepenom nezaposlenosti, kao i lošijim ekonomskim stanjem stanovništva brdskog područja opštine Doljevac.

Vremensko javljanje moždanog udara u toku nedelje povezano je s kretanjem krvnog pritiska u toku nedelje (najveći jutarnji skok krvnog pritiska registrovan je ponedeljkom, utorkom i petkom) [32], stresa na poslu (ponedeljak i utorak), kao i većim konzumiranjem hrane i alkohola za vreme vikenda.

Stope incidencije i procentna zastupljenost moždanog udara prema dijagnozi ukazuju na to da je najveći broj obolelih u posmatranoj populaciji s dijagnozom *infarctus cerebri* (279,92; 71,30%), *haemorrhagia cerebri* (66,56; 16,95%), *apoplexia cerebri* (30,72; 7,82%), a najmanje s dijagnozom *haemorrhagia subarachnoidales* (15,36; 3,91%). Kod muškaraca je veći broj obolelih s dijagnozom *infarctus cerebri* nego kod žena, kod kojih je veća procentna zastupljenost hemoragija. Dobijena zastupljenost obolevanja prema dijagnozi u skladu je s istraživanjima i stranih autora [33,34] i opšte prihvaćenim podacima iz literature [21].

Kod obolelih je registrovana velika smrtnost u prvom tromesečju i u prvoj godini, što je u skladu s istraživanjem Feigina i saradnika [12], u kojem je zabeležena neznatna veća smrtnost u prvom tromesečju. U kohortnoj studiji Modrega koja je obuhvatila 425 bolesnika s prvim moždanim udarom (praćenih četiri godine od nastanka oboljenja), kumulativni rizik od smrtnosti bio je 16% na 30 dana, 30% na godinu dana i 48% na pet godina, kumulativni rizik od recidiva bio je 2,1% na 30 dana, 9,5% na godinu dana i 26% na 5 godina [8]. U studiji sprovedenoj u južnom Londonu, petogodišnji kumulativni rizik ponovnog javljanja moždanog udara iznosio je 16,6% [35]. Podaci iz naše studije u saglasnosti su s podacima iz roterdamske studije [36], u kojoj takođe nije nađena značajna polna razlika u letalitetu i ishodu bolesti nakon moždanog udara.

Kod preživelih osoba registrovan je različit stepen invalidnosti (od lakog – 35,8%), srednjeteškog (33,3%) i teškog invaliditeta (30,9%). Istraživanje Petrea i saradnika [22], bazirano na podacima framinghamske studije, ukazalo je na veće stope invaliditeta u akutnoj fazi moždanog udara kod žena nego kod muškaraca



( $p < 0,01$ ), u ishrani (42% naspram 26%, OR=1,56), oblačenju (59% naspram 37%, OR=1,91), četkanju (57% naspram 34%, OR=2,1) i transferu od kreveta do stolice (59% naspram 35%, OR=2,16). Kod žena je zabeležena i veća invalidnost i posle tri i šest meseca od akutnog moždanog udara nego kod muškaraca ( $p < 0,01$ ), u oblačenju (OR=1,87), četkanju (OR=2,11) i transferu od kreveta do stolice (OR=2,31).

U našoj studiji 85 (36,9%) ispitanika nakon moždanog udara zahtevalo je dalji tretman u vidu dnevne bolnice, 70 (30,4%) ispitanika zahtevalo je pružanje medicinske pomoći u kućnim uslovima, dok je za 24 (10,4%) ispitanika koji žive sami bilo potrebno dostavljanje hrane. U radu Lyden [37] registrovano je veća potreba za medicinsku i socijalnu pomoć nakon moždanog udara, oko 40% obolelih zahtevalo je dalji tretman u formi dnevne bolnice, 40% obolelih zahtevalo je pružanje stručno-medicinske pomoći u kući obolelog, a kod 14% bolesnika koji žive sami dostavljana je hrana u kuću.

U ovom radu potvrđena je početna hipoteza da je trend oboljevanja od CVB u porastu, da ove bolesti imaju svoje određeno sezonsko javljanje i da nema bitne razlike u stopama oboljevanja između polova.

Potvrđena je i početna hipoteza da je ishod bolesti, kao i pojava recidiva kod obolelih lica od moždanog udara nakon jedne godine praćenja sličan s rezultatima drugih istraživanja u svetu i kod nas, i da

nema značajne razlike u ishodu bolesti i pojavi recidiva između polova.

Prednost ove studije je ta što je detaljno obradila ishod bolesti kod obolelih lica, kao i sezonski karakter CVB, dok je ograničenje ove studije možda mali broj ispitanika, kao i kratak period praćenja obolih lica (jedna godina od oboljenja).

### Zaključak

U poređenju sa stopama u Istočnoj Evropi registrovana stopa oboljevanja u opštini Doljevac je niža, ali je znatno viša nego u zemljama Zapadne Evrope i Severne Amerike. Oboljevanje od cerebrovaskularnih bolesti registruje se kod oba pola u populaciji starijoj od 30 godina, a najveće stope incidencije kod oba pola registruju se u populaciji starijoj od 75 godina. Mlađi od 65 godina čine 26% od ukupnog broja obolelih lica. Trend oboljevanja od cerebrovaskularnih bolesti kod oba pola bio je u porastu. Muškarci su više obojevali od ishemijskog, a žene od hemoragijskog oblika moždanog udara, ali statističke razlike u oboljevanju prema dijagnozi nije bilo. Skoro 1/2 obolelih nastavilo je život s različitim stepenom invaliditeta, 13% bolesnika imalo je recidiv unutar prve godine, 30,4% obolelih zahtevalo je pružanje medicinske, a 24 (10,4%) obolelih zahtevalo je pružanje i socijalne pomoći u kućnim uslovima. Statističke razlike u ishodu bolesti među polovima nije bilo.

### Literatura

1. Demaerschalk BM. Diagnosis and management of stroke (brain attack). *Sem Neurol* 2003;23:241-51.
2. Slankamenac P, Stefanović D, Žigić M. Neurologija danas. *Med Pregl* 2007;60(11-12):629-35.
3. WHO. Krug M, ed. Injury: a leading cause of the global burden of disease. Geneva: WHO; 1999.
4. Murray LJC, Lopez DA. Alternative projections of mortality and disability by cause 1999-2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997;349:1498-504.
5. Murray LJC, Lopez AD. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 projected to 2020. Cambridge, Mass: Harvard School of Public Health; 1996.
6. Jakovljević Đ, Mićović P. Zdravstveno stanje i zdravstvene potrebe stanovništva Srbije. Beograd: Palgo centar; 2004.
7. Leys D, Kwicinsky H, Bogoslavsky J, Bath P, Brainin M, Deiner HC. Prevention. *Cerebrovasc Dis* 2004;17:15-29.
8. Modrego PJA, Mainar RA, Turull LA. Recurrence and survival after first-ever stroke in the area of Bajo Aragon, Spain: a prospective cohort study. *J Neurol Sci* 2004;224(1):49-55.
9. Warlow C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J, Sandercock R. Stroke. *Lancet* 2003;362:1211-24.
10. Anderson CS, Linto J. A population based assessment on the impact and burden of coregiving for long-term stroke survivors. *Stroke* 1995;26:843.
11. Andersen G. Post stroke depression. *Eur Psychiatry* 1997;12(3):255-60.
12. Warlow CP. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1998;352 (Suppl 3):1.
13. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60: II. prognosis. *Scott Med J* 1957;2:200-15.
14. WHO. Global burden of stroke. Available from: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/cvd\\_atlas\\_15\\_burden\\_stroke.pdf](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf)
15. WHO. Deaths from stroke. Available from: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/cvd\\_atlas\\_16\\_death\\_from\\_stroke.pdf](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_16_death_from_stroke.pdf)
16. Brainin M, Bornstein N. Acute neurological stroke care in Europe: results of the Stroke Care Inventory. *Eur J Neurol* 2000;7(1): 5-10.
17. Thorvaldsen P, Kari Kuulasmaa K. Stroke trends in the WHO MONICA Project: Stroke 1997;3:500-6.
18. Feigin VL, Lawes CMM, Bennet DA, Anderson CS. Stroke epidemiology a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20 th century. *Lancet Neurol* 2003;2:43-53.
19. World Health Organization. Preventing chronic diseases a vital investment: WHO global report. Geneva: WHO; 2005.
20. Vlajinac H, Šipetić-Grujičić S, Šaulić A, Atanasković Z, Marinković J, Bjeković V. Burden of ischaemic heart disease and cerebrovascular diseases in Serbia without Kosovo and Metohia, 2000. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:753-9.
21. Rothwell PM, Coull AJ. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981. to 2004. (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2004;363:1925-34.
22. Živković M, Šternić N, Kostić SV. Ishemička bolest mozga. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2000.
23. Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, Kelly-Hayes M, Kase CS, Wolf A. Gender differences in stroke incidence and poststro-



ke disability in the framingham heart study. Stroke 2009;40:1032-7.

24. Živković G, Živković M. Učestalost neuroloških pacijenata u šestomesečnom periodu u Zavodu za hitnu medicinsku pomoć u Nišu: uporedna analiza sa podacima Klinike za neurologiju. ABC Čas Urg Med 2006;6(3):79-84.

25. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi. Akutni moždani udar: Nacionalni vodič. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2004.

26. Janković S, Vlajinac H, Bjegović V, Marinković J, Šipetić-Grujičić S, Marković-Denić Lj, et al. The burden of disease and injury in Serbia. Eur J Public Health 2007;17:80-5.

27. Glader EL, Stegmayr B, Norrving B, Terent A, Hulter-Asberg K, Wester PO, et al. Sex differences in management and outcome after stroke: a Swedish national perspective. Stroke 2003;34:1970-5.

28. Greenwood R, McCarron P, Elwood P, Ben Shlomo Y, Bayer A, Baker I, et al. The incidence and aetiology of stroke in the Caerphilly and Speedwell Collaborative Studies I: methods and incidence of events. Public Health 2001;115:4-11.

29. Walker WR, Mclarty GD, Kitange MH, Whiting D, Masuki D, Mtasiwa MD, et al. Stroke mortality in urban and rural Tanzania. Lancet 2000;355:1684-7.

30. Institut za javno zdravlje Srbije. Zdravstveno statistički godišnjak Republike Srbije 2006. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije. 2007.

31. Vlada Republike Srbije. Strategija za smanjenje siromaštva u Srbiji. Beograd: Vlada Republike Srbije; 2003.

32. MacMahon B, Trichopoulos D. Epidemiology: principles & methods. 2nd ed. Boston: Little Brown and Company; 1996.

33. Stewart JA, Dundas R. Ethnic differences in incidence of stroke: prospective study with stroke register. BMJ 1999;318:967-71.

34. Hrbak-Žerjavić V, Kralj V. Epidemiologija moždanog udara. Pliva Zdravlje Arhiva, Objavljeno 2005 Jan. Dostupno na google: <http://www.Pliva.med.net/htm>

35. Hillen T, Coshall C, Tilling K, Rudd AG, McGovern R, Wolfe CDA. Cause of stroke recurrence is multifactorial. Stroke. 2003; 34:1457-63.

36. Hollander M, Koudstaal PJ, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Breteler MM. Incidence, risk, and case fatality of first ever stroke in the elderly population. The Rotterdam Study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:317-21.

37. Lyden P. Magnitude of the problem of stroke and significance of acute intervention. Proceedings of a national symposium on rapid identification and treatment of acute stroke. Washington: National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS); 1996. p. 1-4.

### Summary

#### Introduction

Cerebrovascular diseases have drawn great public attention recently due to a high death rate and an even higher disability rate. The aim of the research was to determine the basic descriptive-epidemic characteristics of patients with cerebrovascular diseases, to assess the incidence rate according to the gender and age, as well as mortality and the disease prognosis after one-year follow up period.

#### Material and Methods

A prospective survey was conducted, and the study included all registered patients with cerebrovascular diseases from the municipality of Doljevac in the period from 2005-2007, who were monitored for 1 year since the onset of the disease.

#### Results

During the period monitored, there were a total of 230 patients suffering from this disease. The average standardised incidence rate in

both genders was 274.67. Ischemic brain stroke occurred in 146 (63.4%) subjects, the intracerebral haemorrhage in 39 (17%) and the subarachnoid haemorrhage occurred in 9 (3.9%). The 90-day lethality was 14.8%; 1-year lethality was 21.7%. Out of 123 patients (53.4%), who were recorded to have various degrees of disability, 44 (35.8%) were independent in everyday activities, 41 (33.3%) needed assistance while walking and maintaining personal hygiene, whereas 38 (30.9) were bedridden. After a year of monitoring, 30 (13.1%) patients suffered a recurrent brain stroke.

#### Conclusion

Cerebrovascular disease morbidity rate was found to be increasing. However, there were no statistically significant differences in morbidity by diagnosis and the disease outcome between genders.

**Key words:** Cerebrovascular Disorders; Diagnosis; Epidemiology; Recurrence; Incidence; Prognosis; Male; Female

Rad je primljen 23. III 2010.

Prihvaćen za štampu 23. IV 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:5-6:267-273.

Institute of Cardiovascular Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica  
Clinic for Cardiovascular Surgery

Originalni naučni rad  
*Original study*  
UDK 616.127-089.168  
DOI: 10.2298/MPNS1106274K

## MYOCARDIAL REVASCULARIZATION WITHOUT EXTRACORPOREAL CIRCULATION IN PATIENTS AT HIGH OPERATIVE RISK

*REVASKULARIZACIJA MIOKARDA BEZ EKSTRAKORPORALNE CIRKULACIJE KOD PACIJENATA S VISOKIM OPERATIVNIM RIZIKOM*

Saša KAČAR, Mirjana KAČAR, Bogoljub MIHAJLOVIĆ, Saša KOSTOVSKI and Lazar VELICKI

**Summary** – It is considered that over 25% of surgical patients with coronary artery disease are treated without extracorporeal circulation, i.e. off-pump coronary artery bypass. The aim of the study was to evaluate results of surgical myocardium revascularization in patients at high operative risk. During the period 2005-2008, 148 patients were operated without the use of extracorporeal circulation. According to the logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) stratification, 28 patients (19%) were designated as the high risk patients. The average age of these high risk patients was 72 years (55-86). The group consisted of 23 men (82.1%) and 5 women (17.8%). The postoperative mortality in the whole group of patients was 0.68% (1/148), whereas it was 0% in the high risk group. The average number of coronary anastomoses was 2.4. Eight patients (28.6%) had some sort of postoperative complications. Our results demonstrate safety and efficacy of surgical revascularization without cardiopulmonary bypass in patients at high operative risk.

**Key words:** Myocardial Revascularization; Coronary Artery Disease; Coronary Artery Bypass, Off-Pump; Postoperative Complications; Risk Assessment; Male; Female  
NON MESH: EuroSCORE

### Introduction

The surgical method of myocardial revascularization, coronary artery bypass grafting (CABG) using extracorporeal circulation (ECC) became a routine procedure even before the 1970s. Using this approach, the surgeon can create coronary anastomoses on a bloodless, quiet operative field, but ECC can have numerous side-effects: poor tissue perfusion, disturbance of the acid-base balance, haemodilution, systemic inflammatory response together with multiple organ dysfunction, alteration of intrinsic properties of the coagulation system etc. [1]. In addition, aortic cross clamping and cardioplegic arrest can cause global myocardial ischemia, cerebrovascular and other complications [2,3]. Data from the literature suggest that almost 40% of the patients have some form of neurocognitive dysfunction five years after such a surgery, although the influence of the age and degree of atherosclerosis still remains unknown [4,5]. Finally, any surgical treatment is accompanied with a long convalescence period of 2-3 months.

The mortality in coronary surgery, nowadays, is very low (around 2%), and it mostly depends on the age (the older the patient the greater the risk), concomitant diseases, urgency of operation and other factors. During the last decade of the previous century, a rising number of percutaneous cardiac interventions with stent implantation forced the surgeons to revascularize older patients and those with complex coronary lesions and various co-morbidity [6]. Several risk stratification models aimed at calculating the surgical risk based on numerous factors before the operation have been developed. These mod-

els can identify the patient at high risk of cardiac surgery. The most popular and widely accepted system is EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) [7,8]. EuroSCORE was initially accepted in the European countries and later on other continents [9,10]. In 2003, EuroSCORE was improved in the form of logistic regression analysis, especially for risk prediction in high risk patients [11].

The need for a less traumatic but safe operation as well as the motivation of the cardiac surgeons to improve surgical technique in order to increase the efficiency of operation, reduce the invasiveness and number of complications and to shorten the postoperative period, and to decrease medical costs led to the introduction of new surgical technique of myocardial revascularization without ECC, off-pump coronary artery bypass (OPCAB) [12-14]. A lot of cardiac surgeons recognized OPCAB surgery as a new, improved method of treating patients with coronary artery diseases. The main argument in favour of this method is avoidance of the ECC effect on renal and other functions (especially brain function – avoidance of the cerebrovascular insult, delirium and many subtle neurocognitive disorders) [15-19]. Opinions that the method is insufficient because of a suboptimal exposition of the coronary arteries, the presence of hemodynamic instability and arrhythmias during the intervention, as well as poor quality of anastomoses, have been denied by Sergeant, who introduced his own surgical technique with excellent results [14]. We have been using this concept (for off-pump myocardial revascularization) since 2005.

**Abbreviations**

EuroSCORE	– European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
CABG	– Coronary artery bypass graft
ECC	– Extracorporeal circulation
OPCAB	– Off-pump coronary artery bypass
ACT	– Activated clotting time
LIMA	– Left internal mammary artery
RIMA	– Right internal mammary artery
LAD	– Left anterior descending artery
AF	– Atrial fibrillation

**Material and methods**

During the period August 2005 – September 2008, 148 patients were operated without the use of ECC. Two centres were enrolled in this study (Institute of Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, from August 2005 till May 2006 and Institute of Cardiovascular Diseases of Vojvodina in Sremska Kamenica from June 2006 to September 2008).

For risk stratification, we used widely accepted EuroSCORE logistic model. According to the EuroSCORE risk stratification system, the category of patients at very high risk are those in who the anticipated mortality rate exceeds 10% (in the additive model it is higher than 8%).

**Surgical technique**

The surgical technique was uniform for all patients. Cardiac structures were approached by performing the standard median sternotomy. After harvesting one or both internal thoracic arteries, the pericardium was opened with an inverted T-shaped incision. The left pleural space was also opened. Normothermia was maintained by warm intravenous solutions, heating blanket, heated air ventilating the patient and the appropriate temperature in the operating room. The heart was stabilized in the convenient position by the special vacuum stabilizer - Octopus 3 (Medtronic, Minneapolis, USA) (**Figure 1**). Deep pericardial retraction stitches were used to achieve even better positioning of the heart. Anticoagulant treatment required the administration of heparin (300 IU/kg). If necessary, heparin was administered again in order to maintain the value of activated clotting time (ACT) over 480 seconds, and its effect, at the end of the surgical procedure, was neutralized by protamine. The left internal mammary artery (LIMA) had to be anastomosed with the anterior descending branch of left coronary artery (LAD), while the proximal anastomosis with the right internal thoracic artery (RIMA) or saphenous vein (GSV) was set as the termino-lateral anastomosis on the LIMA, and the distal one to one of the coronary arteries (diagonal branch, marginal branch, right coronary artery)

**Results**

Of the total number of patients who underwent OPCAB surgery, 28 patients (19%) had the operative

**Table 1.** Preoperative characteristics of high risk patients**Tabela 1.** Preoperativne karakteristike pacijenata s visokim rizikom

Cause <i>Uzrok</i>	No of pts. <i>Broj pacijenata</i>	Percentage <i>Procenat</i>
Recent myocardial infarction <i>Skorašnji infarkt miokarda</i>	15	53,57%
Extracardiac arteriopathy <i>Ekstrakardijalna arteriopatija</i>	11	39,28%
Unstable angina/ <i>Nestabilna angina</i>	10	35,71%
Emergency surgery/ <i>Hitna operacija</i>	8	28,57%
Pulmonary hypertension/ <i>Plućna hipertenzija</i>	5	17,86%
Neurological dysfunction <i>Neurološka disfunkcija</i>	4	14,28%
Chronic pulmonary disease <i>Hronična plućna bolest</i>	4	14,28%
Previous cardiac surgery <i>Ranija kardijalna operacija</i>	4	14,28%
Chronic renal insufficiency <i>Hronična slabost bubrega</i>	1	3,57%

risk higher than 10% (from 10.69% to 71.46% for logistic, and from 8% to 17% for the additive EuroSCORE model). The average age of patients was 72 years (55-86). The group consisted of 23 male (82.1%) and 5 female patients (17.8%). The preoperative patient characteristics are shown in **Table 1**.

In all the patients, LIMA was anastomosed to LAD. RIMA as a free graft was used in 3 patients (10.7%) - its proximal end was sutured in the form of Y-joints in the LIMA and the distal end to the one or two coronary arteries sequentially. VSM was used in the same way instead of RIMA in 25 patients (89.3%). The number of distal anastomoses ranged from 2-4 with the average of 2.4.

All patients received low-molecular-weight-heparin administered subcutaneously in appropriate doses 1 to 2 hours after leaving the operating room and anti-platelet therapy at the beginning of the first postoperative day.

The postoperative mortality was 0.68% (1/148) in all patients operated without ECC, whereas it was 0% in the high-risk group of 28 patients. There was no need for conversion to ECC. A postoperative complication was observed in 8 patients (28.6%) (**Table 2**). Postoperative arrhythmias were found in 5 patients (17.8%). The reported atrial fibrillation (AF) was con-

**Table 2.** Frequency of postoperative complications**Tabela 2.** Učestalost postoperativnih komplikacija

Postoperative complications <i>Postoperativne komplikacije</i>	No of pts. <i>Broj pacijenata</i>	Percentage <i>Procenat</i>
Postoperative atrial fibrillation <i>Postoperativna atrijalna fibrilacija</i>	5	17,86%
Intensive care unit stay more than 1 day/ <i>Boravak u jedinici intenzivne nege duže od 1 dana</i>	2	7,14%
Pleural drainage due to effusion <i>Drenaža pleure usled izliva</i>	2	7,14%
Re-intubation/ <i>Reintubacija</i>	1	3,57%
Revision due to haemorrhage <i>Revizija zbog krvarenja</i>	1	3,57%



verted using medications in 2 patients, in 1 patient it was solved by synchronous defibrillation and 2 patients had residual AF. All patients received postoperative amiodarone and beta-blockers.

There was need for drainage of pleural effusion on the 6th postoperative day in two patients (7.1%), so that their hospitalization extended to 12 postoperative days. One of these patients had a pronounced chronic obstructive pulmonary disease and it was the patient in who we used both internal thoracic arteries in the previously described manner. The other one had chronic renal failure.

Revision of the haemostasis was required in one patient (3.5%) six hours after leaving the operating room. We noticed bleeding from the branches of mammary arteries in the chest wall and diffuse bleeding from the soft tissue during the re-intervention. There were no cerebral, renal or other significant complications. A prolonged wound healing was reported in a patient (3.5%) who had diabetes and chronic obstructive pulmonary disease and in whom we used both internal thoracic arteries as grafts.

All patients were extubated during the zero or the first postoperative day. In four patients (14.1%), inotropic therapy was administered during the surgery, and was continued later in the intensive care unit due to unsatisfactory hemodynamic parameters. The average length of postoperative hospital stay was 7.4 days (4 to 12 days).

## Discussion

To make a clear distinction between OPCAB and CABG procedures in the ECC is not as simple as it may first appear because both models involve a series of very different surgical techniques. Considering the revascularization technique with the use of ECC, we note that they can be implemented with or without placing an aortic clamp (on-pump beating heart procedure) at different body and heart temperatures, using different methods of myocardial protection, using different types of grafts and different techniques to create proximal and distal anastomosis [20-24]. Even Calafiore et al showed that avoiding manipulation of the aorta was almost as important as the avoidance of ECC in terms of cerebral complications [16]. Sergeant et al showed that off-pump surgery with avoidance of manipulation of the aorta, the use of composite arterial or arterial-venous grafts eliminated cerebrovascular complications [14].

The concept of OPCAB was given by Sergeant and associates at the end of the last century. "CABG NOUVEAU TECHNIQUE" has removed most of the flaws of the former off-pump surgery and provided the patient stability during the operation, availability of all coronary arteries, the ability to create good anastomosis, the applicability in all patients (with minimal restrictions), the absence of cerebral complications and very low mortality [14]. The creation of distal anastomoses has been improved by using myocardial stabilizer to avoid significant displacement of tissue on the surface in the radius of

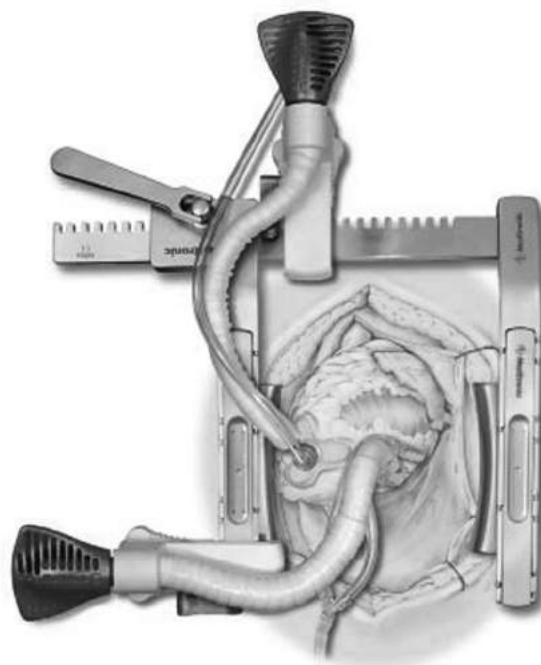


Fig. 1. Octopus 3 system installation

Slika 1. Prikaz pozicioniranja sistema Octopus 3

around 2 cm (Figure 1). The number of anastomoses was increased using various techniques of positioning and displacement of the heart to allow exposure to all coronary arteries.

We have been using this concept for myocardial revascularization on "the beating heart" since 2005. Our experience with "CABG NOUVEAU" technique confirmed the points of Sergeant in terms of absence of significant risk both in high-risk and all other patients treated in this way by our surgical team. In our series, there were no significant cerebral, renal and other complications which supports the claim that the method is safe and secure. Our results show that "CABG NOUVEAU" technique is a safe and effective method for patients at high operative risk. Although indicative, because of the aforementioned facts, it is hard to prove that this is a superior method but it is clear that it is at least as good as the other, previously proven techniques. After years of experience of using this method, we think that it should be used by all cardiac surgeons and cardio anaesthesiologists.

Nowadays, over 25% of the patients are subjected to the surgical revascularization without ECC [25,26] all over the world. Randomized studies have shown no statistically significant reduction in morbidity and mortality; however, a large number of non-randomized studies have found a significant clinical improvement after the off-pump surgery due to the avoidance of ECC, especially in patients with neurological and renal diseases [1,18,23,24,27-31]. Although surgical revascularization of the heart muscle without the use of ECC is performed in all



major cardio surgical centres, most surgeons still do not use this technique or use it only in cases of a single bypass to the LAD, so that conventional revascularization using ECC remains the most widely used method of CABG [3,15,32]. The results following conventional CABG using ECC are still satisfactory and the percentage of re-intervention two years after the initial surgery is around 6%, while the cumulative risk of death or myocardial infarction is around 12% [6].

Early randomized studies that included patients at low risk showed a shorter postoperative recovery period, reduced use of blood and blood products, reduced postoperative incidence of coagulopathy and incidence of atrial fibrillation in patients undergoing off-pump surgery [15,17,21,23]. Although the use of blood and its derivatives was reduced together with the reduction of CK-MB isoenzyme, there was no significant difference in the rate of postoperative complications [12,24,27]. Furthermore, there were no significant differences in clinical outcomes 1 to 3 years after the intervention, occurrence of stroke, myocardial infarction and death. On the other hand, the number of patients with recurrent angina and need for re-intervention in this period was higher in the off-pump group, which can be attributed to incomplete revascularization and bad graft patency. Revascularization of all the arteries requiring it is an important determinant of asymptomatic long term

period [34]. Recent studies showed the advantage of the off-pump surgery in reducing mortality and morbidity in female patients, in the reoperation, in patients at increased risk of stroke and with renal insufficiency; whereas a decrease in respiratory and gastrointestinal complications with lower risk for the development of postoperative atrial fibrillation was observed [2]. At the same time, it has been shown that the four-year survival rate following CABG did not differ significantly between the "on pump" and "off pump" groups. The same observation stands for the occurrence of myocardial infarction and reoperation rate, regardless of the observed lower number of grafts in the off-pump group [1]. Recent studies have demonstrated that the mortality and morbidity in patients at very low risk (less than 1%) do not differ with respect to the applied technique of myocardial revascularization [23]. However, in order to establish a statistically significant difference (difference in mortality of 0.1%) a large study population is required (encompassing more than 400,000 patients).

### Conclusion

Our results indicate that myocardial revascularization without extracorporeal circulation is a safe and effective method for patients at extremely high surgical risk, who are not eligible for conventional coronary surgery mostly due to co-morbidity.

### References

1. Sabik JF, Blackstone EH, Lytle BW, Houghtaling PL, Gillinov AM, Cosgrove DM. Equivalent midterm outcomes after off-pump and on-pump coronary surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127(1):142-8.
2. Mack MJ, Pfister A, Bachand D, Emery R, Magee MJ, Connolly M, et al. Comparison of coronary bypass surgery with and without cardiopulmonary bypass in patients with multivessel disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127(1):167-73.
3. Pepper J. Controversies in off-pump coronary artery surgery. *Clin Med Res* 2005;3(1):27-33.
4. Newman MF, Grocott HP, Mathew JP, White WD, Landofo K, Reves JG, et al. Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery. *Stroke* 2001;32(12):2874-81.
5. Wolman RL, Nussmeier NA, Aggarwal A, Kanchuger MS, Roach GW, Newman MF, et al. Cerebral injury after cardiac surgery: identification of a group at extraordinary risk. *Stroke* 1999;30(3):514-22.
6. SOS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9338):965-70.
7. Chu D, Bakaeen FG, Dao TK, Lemaire SA, Coselli JS, Huh J. On-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting in a cohort of 63,000 patients. *Ann Thorac Surg* 2009;87(6):1820-6.
8. Lahtinen J, Biancari F, Rimpilainen J, Kytokorpi R, Mosorin M, Rainio P, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery in high-risk patients (EuroSCORE  $\geq$  6). *Thorac Cardiovasc Surg* 2007;55(1):13-8.
9. Choong CK, Sergeant P, Nashef SA, Smith JA, Bridgewater B. The EuroSCORE risk stratification system in the current era: how accurate is it and what should be done if it is inaccurate? *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35(1):59-61.
10. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16(1):9-13.
11. Michel P, Roques F, Nashef SA. Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients? *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23(5):684-7.
12. Jansen EW, Grundeman PF, Borst C, Eefting F, Diephuis J, Nierich A, et al. Less invasive off-pump CABG using a suction device for immobilization: the 'Octopus' method. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12(3):406-12.
13. Mehta Y. Anaesthesia for MIDCAB / OPCAB. *Ann Card Anaesth* 2000;3(1):3-10.
14. Sergeant P, Wouters P, Meyns B, Bert C, Van HJ, Bogarts C, et al. OPCAB versus early mortality and morbidity: an issue between clinical relevance and statistical significance. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25(5):779-85.
15. Al-Ruzzeh S, Epstein D, George S, Bustami M, Wray J, Ilsley C, et al. Economic evaluation of coronary artery bypass grafting surgery with and without cardiopulmonary bypass: cost-effectiveness and quality-adjusted life years in a randomized controlled trial. *Artif Organs* 2008;32(11):891-7.
16. Calafiore AM, Di MM, Teodori G, Di GG, Cirmeni S, Contini M, et al. Impact of aortic manipulation on incidence of cerebrovascular accidents after surgical myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 2002;73(5):1387-93.

17. Grigore AM, Mathew J, Grocott HP, Reves JG, Blumenthal JA, White WD, et al. Prospective randomized trial of normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass on cognitive function after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology* 2001;95(5):1110-9.
18. Hilker M, Arlt M, Keyser A, Schopka S, Klose A, Dietz C, et al. Minimizing the risk of perioperative stroke by clamping off-pump bypass surgery: a retrospective observational analysis. *J Cardiothorac Surg* 2010;5(1):14.
19. Zhang L, Boyce SW, Hill PC, Sun X, Lee A, Haile E, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting improves in-hospital mortality in patients with dialysis-dependent renal failure. *Cardiovasc Revasc Med* 2009;10(1):12-6.
20. Kovacevic P, Velicki L, Redzek A. Surgical treatment of coronary artery-pulmonary artery fistula with coronary artery disease. *J Card Surg* 2009;24(6):670-2.
21. Moller CH, Jensen BO, Gluud C, Perko MJ, Lund JT, Andersen LW, et al. The best bypass surgery trial: rationale and design of a randomized clinical trial with blinded outcome assessment of conventional versus off-pump coronary artery bypass grafting. *Contemp Clin Trials* 2007;28(4):540-7.
22. Redzek A, Jonjev Z. Radial artery in myocardial revascularization. *Med Pregl* 2009;62(5-6):241-7.
23. van der Heijden GJ, Nathoe HM, Jansen EW, Grobbee DE. Meta-analysis on the effect of off-pump coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26(1):81-4.
24. Van DD, Nierich AP, Jansen EW, Nathoe HM, Suyker WJ, Diephuis JC, et al. Early outcome after off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: results from a randomized study. *Circulation* 2001;104(15):1761-6.
25. Shennib H, Endo M, Benhamed O, Morin JF. Surgical revascularization in patients with poor left ventricular function: on- or off-pump? *Ann Thorac Surg* 2002;74(4):S1344-7.
26. Tekumit H, Riza CA, Tataroglu C, Polat A, Uzun K, Akin-ci E. Off-pump coronary artery bypass surgery can be completed safely in high risk patients. *Kardiol Pol* 2010;68(2):166-72.
27. Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, Ascione R. Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Lancet* 2002;359(9313):1194-9.
28. Barandon L, Richebe P, Munos E, Calderon J, Lafitte M, Lafitte S, et al. Off-pump coronary artery bypass surgery in very high-risk patients: adjustment and preliminary results. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7(5):789-93.
29. Matsuura K, Imamaki M, Ishida A, Shimura H, Niitsuma Y, Miyazaki M. Off-pump coronary artery bypass grafting for poorly controlled diabetic patients. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009;15(1):8-22.
30. Nigwekar SU, Kandula P, Hix JK, Thakar CV. Off-pump coronary artery bypass surgery and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized and observational studies. *Am J Kidney Dis* 2009;54(3):413-23.
31. Panesar SS, Chikwe J, Mirza SB, Rahman MS, Warren O, Rao C, et al. Off-pump coronary artery bypass surgery may reduce the incidence of stroke in patients with significant left main stem disease. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008;56(5):247-55.
32. Mihajlović B, Nićin S, Čemerlić-Adić N, Pavlović K, Dodić S, Velicki L, i sar. Trendovi faktora rizika u koronarnoj hirurgiji. *Srp Arh Celok Lek* 2010;138(9-10):570-6.
33. Albert A, Peck EA, Wouters P, Van HJ, Bert C, Sergeant P. Performance analysis of interactive multimodal CME retraining on attitude toward and application of OPCAB. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131(1):154-62.
34. Agostini M, Fino C, Torchio P, Vado A, Bertora M, Lugli E, et al. Impact of incomplete revascularization following OPCAB surgery. *J Card Surg* 2009;24(6):650-6.

### Sažetak

#### Uvod

Danas se u svetu kod više od 25% pacijenata izvodi hirurška revaskularizacija bez korišćenja ekstrakorporalne cirkulacije.

Cilj rada je bio da se prikažu rezultati hirurške revaskularizacije miokarda bez korišćenja ekstrakorporalne cirkulacije kod pacijenata s izrazito visokim operativnim rizikom kod kojih je vrednost logističkog EuroSCORE-a veća od 10.

#### Materijal i metode

U institutima za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici i u Beogradu, od septembra 2005. godine do septembra 2008. godine, kod 28 pacijenata, prosečne starosti 72,1 godina, koji su pripadali grupi bolesnika s izrazito povišenim ope-

rativnim rizikom (vrednost logističkog EuroSCORE-a veća od 10%), načinjena je hirurška revaskularizacija miokarda bez ekstrakorporalne cirkulacije.

#### Rezultati

Postoperativni mortalitet u grupi visokorizičnih pacijenata bio je 0%. Prosečan broj načinjenih anastomoz bio je 2,4. Kod 8 pacijenata (28,6%) registrovane su postoperativne komplikacije.

#### Zaključak

Naši rezultati ukazuju na to da je hirurška revaskularizacija bez upotrebe ekstrakorporalne cirkulacije siguran i efikasan način lečenja u grupi pacijenata s visokim operativnim rizikom koji nisu kandidati za klasičnu koronarnu hirurgiju.

**Ključne reči:** Miokardijalna revaskularizacija; Bolest koronarnih arterija; Bajpas bez ekstrakorporalne cirkulacije; Postoperativne komplikacije; Procena rizika; Muško; Žensko; Ne Meš: EuroSCORE

Rad je primljen 4. V 2010.

Prihvaćen za štampu 15. XI 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:5-6:274-278.

Medicinski fakultet Niš<sup>1</sup>  
 Institut za javno zdravlje, Niš<sup>2</sup>  
 Ginekološko-akušerska klinika, Niš<sup>3</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
 UDK 614.71:618.2  
 DOI: 10.2298/MPNS1106279S

## UTICAJ ZAGAĐENOG VAZDUHA NA ZDRAVLJE TRUDNICA I ISHOD TRUDNOĆE

### *INFLUENCE OF AIR POLLUTION ON PRAGNANT WOMEN'S HEALTH AND PRAGNANCY OUTCOMES*

**Aleksandra STANKOVIĆ<sup>1,2</sup>, Vladimir MITROVIĆ<sup>1,2</sup> i Radimir ŽIVADINOVIĆ<sup>1,3</sup>**

**Sažetak** – Cilj ovog rada bio je da se ispita uticaj spoljašnjeg i unutrašnjeg aerozagađenja na zdravlje trudnica i ishode trudnoće. Ispitanici su bile trudnice, nepušači, profesionalno neeksponirane aerozagađenju. U odnosu na izloženost spoljašnjem aerozagađenju, trudnice su bile podeležene u grupu izloženih (n=189) i kontrolnu grupu (n=178). Podaci o izloženosti izvorima unutrašnjeg aerozagađenja tokom trudnoće dobijeni su putem ankete. Za prikupljanje podataka o zdravstvenom stanju trudnica i ishodu trudnoće korišćena je medicinska dokumentacija. Rezultati istraživanja pokazali su da su se anemija (OR=6,76; 95% CI=1,28–7,72), respiratorni simptomi gornjih disajnih puteva (OR=9,53; 95% CI=1,32–3,8) i krvarenje (OR=20,5; 95% CI=2,03–6,97) statistički znatno češće javljali kod trudnica izloženih spoljašnjem aerozagađenju. Trudnice izložene dimu ogrevnog materijala imale su statistički znatno češće prisutne respiratorne simptome gornjih disajnih puteva (OR=40,42; 95% CI=2,96–8,91) i krvarenje (OR=53,21; 95% CI=4,3–15,73). Izloženost pasivnom pušenju tokom trudnoće statistički je bitno uticala na pojavu respiratornih simptoma gornjih disajnih puteva (OR=34,58; 95% CI=3,05–11,66).

**Gljučne reči:** Aero zagađenje; Ishod trudnoće; Trudnoća; Žensko; Upitnici; Pasivno pušenje; Ogrevni materijal; Infekcije respiratornog trakta; Krvarenje; Anemija

#### Uvod

Problemi koji se javljaju zbog zagađenja životne sredine najčešće su povezani s aerozagađenjem. Svojim aktivnostima ljudi stalno zagađuju atmosferu menjajući njen sastav i oslabljujući njenu zaštitnu ulogu [1].

Širom sveta aerozagađenje je uzrok mnogih zdravstvenih problema. Spoljašnja sredina u urbanim i ruralnim predelima sadrži štetne materije i iritanse koji utiču na kvalitet života. Određeni deo populacije, kao što su deca, trudnice, starije osobe i hronični bolesnici, osetljiviji je i ispoljava simptome i kod vrlo niskih koncentracija polutanata u vazduhu.

Brojni podaci iz literature ukazuju na to da je aerozagađenje važan faktor rizika u nastanku ne samo respiratornih [2,3] već i drugih bolesti. Kod ljudi koji su izloženi zagađenom vazduhu poremećena je sinteza hema i sam proces eritropoeze, što rezultira nastankom anemije [4,5]. Mnogi polutanti iz vazduha oštećuju srce i krvne sudove stvarajući na taj način dobru podlogu za razvoj hipertenzije, aritmije i ishemijske bolesti srca [6–8].

Među raznovrsnim faktorima koji utiču na reproduktivno zdravlje, zagađen vazduh u urbanim sredinama znatno doprinosi njegovom narušavanju. Kao nepovoljni ishodi trudnoće usled izloženosti aerozagađenju mogu se javiti spontani pobačaji i prevremeni porođaji.

Prevremeni porođaji su urgentna stanja u ginekologiji jer su odgovorni za pojavu perinatalnog i neonatalnog mortaliteta i morbiditeta. Mnogi autori ističu da je važan faktor u nastanku prevremenih porođaja i prisustvo zagađujućih materija u vazduhu, te

da prevenciju prevremenih porođaja treba sprovesti i preko smanjenja emisije zagađivača u komunalnoj sredini [9,10].

Dokazano je da polutanti iz vazduha utiču na stvaranje hormonskih poremećaja, što rezultira učestalijim pojavama spontanih pobačaja kod žena koje žive u zagađenim oblastima [11,12]. Izvori koji doprinose zagađivanju vazduha zatvorenog prostora, to jest unutrašnjeg aerozagađenja, postoje u svakom domu. Delovanje polutanata iz prostorija na zdravlje ljudi objašnjava se mehanizmima iritacije, infekcije, intoksikacije, supresije imuniteta i kancerogeneze [13,14].

Stalnim praćenjem kvaliteta vazduha, uz kontinuirani monitoring opštih i specifičnih polutanata, u velikoj meri mogu se otkloniti ili oslabiti nepovoljni efekti koji potiču od njih, što će doprineti unapređenju kako opšteg tako i reproduktivnog zdravlja ženskog dela populacije. Cilj ovog rada bio je da se utvrdi da li povećan nivo zagađenog vazduha u komunalnoj sredini i prostoru stanovanja kom su izložene trudnice utiče na njihovo zdravlje i ishod trudnoće.

#### Materijal i metode

Podaci o nivou zagađujućih materija u vazduhu dobijeni su od Instituta za javno zdravlje u Nišu, koji rutinski proverava kvalitet vazduha u Nišu na osam mernih mesta i u Niškoj Banji na jednom mernom mestu. Na osnovu ranijih ispitivanja kvaliteta vazduha, može se reći da su Niš i Niška Banja dve zone koje su se razlikovale po sadržaju zagađujućih materija u vazduhu, budući da je Niška Banja klimatsko lečilište gde je i neophodan kvalitetniji, čistiji vazduh.

Merno mesto u Nišu koje je izabrano za ovo istraživanje nalazio se na Trgu kneginje Ljubice i locirano je u urbanom centru grada. Izvori aerozagađenja su ko-

Ova studija je objavljena zahvaljujući Ministarstvu za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije (projekat br. 42008 i projekat br. 43014)

**Skraćenice**

SZO – Svetska zdravstvena organizacija

tlarnice i individualna ložišta u zgradama, te drumski saobraćaj. Merno mesto u Niškoj Banji, zoni odmora i rekreacije, locirano je u parku u zgradi rehabilitacionog kupatila. Izvori aerozagađenja su kotlarnica i individualna ložišta u okolnim kućama. Frekvencija vozila je znatno manja u odnosu na frekvenciju vozila na mernom mestu u Nišu. Između mernog mesta i izvora zagađenja postoji zelenilo i veliki park.

Sumpor-dioksid i čađ određivani su svakodnevno u 24-satnom uzorku vazduha, a to je 2–3 m<sup>3</sup> vazduha pri protoku od 1,5 do 2 l/min. Uzorci vazduha uzimani su na visini 1,5 do 2 m od nivoa tla. Sadržaj sumpor-dioksida i olova u taložnim materijama određivan je spektrofotometrijski, dok je sadržaj čađi određivan reflektometrijskom metodom. Dobijene vrednosti navedenih polutanata komentarisane su prema Pravilniku o granničnim vrednostima, metodama merenja imisije, kriterijumima za uspostavljanje mernih mesta i evidenciji podataka (Službeni glasnik Republike Srbije 54/92).

Istraživanje je vršeno 2003. godine i obuhvatalo 367 trudnica koje su praćene od početka do kraja trudnoće

**Prilog 1.** Anketni upitnik**Attachment 1.** Questionnaire

1. Ime i prezime \_\_\_\_\_
2. Godina rođenja \_\_\_\_\_
3. Adresa stanovanja \_\_\_\_\_
4. Školska sprema:
  - 1) nije pohađala školu 2) osmogodišnja 3) srednja 4) viša 5) visoka
5. Broj ukućana u domaćinstvu: \_\_\_\_\_
6. Na koji način zagrevate domaćinstvo u periodu trudnoće:
  - 1) centralno grejanje 2) drva ili ugalj 3) električno 4) ostalo
7. Na koji način ste zagrevali domaćinstvo u periodu pre trudnoće:
  - 1) centralno grejanje 2) drva ili ugalj 3) električno 4) ostalo
8. Hranu pripremate koristeći:
  - 1) električnu energiju 2) drva ili ugalj 3) ostalo
9. Da li pušite:
  - 1) da 2) ne
10. Da li ste izloženi pasivnom pušenju u periodu trudnoće:
  - 1) da 2) ne
11. Da li ste bili izloženi pasivnom pušenju u periodu pre trudnoće:
  - 1) da 2) ne
12. Koliko članova domaćinstva su aktivni pušači:
  - 1) jedan 2) više od jednog
13. Broj popušanih cigareta u stanu u proseku dnevno:
  - 1) od 0 do 10 2) od 10 do 20 3) više od 20
14. Da li radite:
  - 1) da 2) ne
15. Da li ste na radnom mestu izloženi zagađenom vazduhu:
  - 1) da 2) ne

**Tabela 1.** Prosečne mesečne koncentracije sumpor-dioksida, čađi i olova u taložnim materijama u vazduhu na mernim mestima u Nišu i Niškoj Banji u 2003. godini (µg/m<sup>3</sup>)

**Table 1.** Average monthly concentrations of sulphur dioxide, soot and lead in sediment matter in air taken at measuring sites in Nis and Niska Banja in 2003. (µg/m<sup>3</sup>)

Polutant Pollutant	Merno mesto Measuring site	Meseci/Month											
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
SO <sub>2</sub>	Niš	46,1	49,4	49,7	24,1	12,3	10,2	11,3	14,3	18,2	27,1	29,5	48,3
	Niška Banja	6,2	6,3	1,8	1,6	2,2	1,4	1,3	2,1	1,5	1,5	1,7	2,3
Čađ Soot	Niš	44,2	34,4	44,5	25,5	28,6	24,7	22,5	28,6	39,8	57,8	70,1	58,1
	Niška Banja	6,3	5,4	1,5	2,4	1,3	1,5	2,6	1,4	1,2	1,2	2,3	2,8
Pb	Niš	16,3	4,1	1,5	5,4	8,2	15,9	16,4	5,1	9,2	3,4	24,7	6,1
	Niška Banja	3,3	2,6	0,3	4,1	2,9	1,5	2,2	2,1	3,5	1,9	4,4	2,4

koja se završila u ispitivanoj godini. Uzorak trudnica je formiran u Domu zdravlja Niš. U želji da se dobije čist uzorak, izostavili smo 23 trudnice zbog prethodnih bolesti (hipertenzija, anemija, dijabetes i drugo) i patologije sadašnje trudnoće (infekcije, isuficijencija grlića materice), jer bi sva ova stanja mogla da naruše objektivnost parametara i pojava koje smo istraživali. Kriterijumi za odabir uzorka bili su: mesto stanovanja (u bizini odabranih lokacija za praćenje aerozagađenja, to jest mernih mesta), status nepušača i profesionalna neizloženost zagađenom vazduhu. Na osnovu razlika u stepenu zagađenja vazduha kojima su bile izložene trudnice u mestu stalnog boravka tokom trudnoće, ispitnice su bile podeljene na grupu izloženu zagađenom vazduhu (189) i kontrolnu grupu (178).

Podaci o izloženosti izvorima unutrašnjeg aerozagađenja u domaćinstvima ispitivanih trudnica dobijeni su putem originalnog anketnog upitnika (**Prilog 1**). Anketiranje trudnica su vršili lekari. Osim ličnih podataka, upitnik je obuhvatio pitanja koja su se odnosila na izloženost dimu ogrevnog materijala (način grejanja pre i u toku trudnoće, način pripremanja hrane), kao i na izloženost pasivnom pušenju (period pre i u toku trudnoće, broj članova domaćinstva koji aktivno puši, prosečan broj popušanih cigareta u domaćinstvu dnevno). Sve ispitivane trudnice dobrovoljno su dale svoju saglasnost za učestvovanje u ovom istraživanju.

Iz medicinske dokumentacije trudnica prikupljeni su podaci o: porodičnoj i reproduktivnoj anamnezi, toku trudnoće i eventualnim komplikacijama (krvarenje i spontani pobačaji), prisustvu respiratornih simptoma, sadržaju hemoglobina i vrednosti hematokrita u perifernoj krvi i visini krvnog pritiska.

Dijagnoza sideropenijske anemije i hipertenzije zasnivala se na sledećim kriterijumima: anemičnim su smatrane trudnice s nivom hemoglobina (Hb) nižim od 100 g/l i hematokritom (Ht) manjim od 30%, a hipertoničnim su smatrane trudnice s vrednostima krvnog pritiska iznad 140/90 mm Hg posle 20. nedelje gestacije.

Podaci o prevremenom porođaju prikupljeni su iz bolničkog protokola Ginekološko-akušerske klinike u Nišu. Prevremenim porođajem je smatrano svako završavanje trudnoće koja je trajala kraće od 260 dana (računajući od datuma poslednje menstruacije), to jest pre navršene 37. nedelje gestacije, određene po Neagelovoj formuli.

Statistička obrada podataka izvedena je pomoću programa EPI Info 6. Incidencija i međuzavisnost ri-



zik faktora i ispitivanih pojava prikazani su uz utvrđivanje donje i gornje granice relativnog rizika i intervala pouzdanosti za *odds ratio*. Kao analitički modeli primenjivani su Studentov t-test,  $\chi^2$  test ili, ukoliko to nije bilo moguće, Fisherov test egzaktne verovatnoće.

## Rezultati rada

Prosečne mesečne koncentracije sumpor-dioksida, čađi i olova u sedimentnim materijama u vazduhu na oba merna mesta tokom ispitivnog perioda bile su ispod graničnih vrednosti imisije propisanih Pravilnikom (za sumpor-dioksid i čađ  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$  za nastanjena područja i  $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$  za rekreativne zone; za olovo u sedimentnim materijama  $250 \mu\text{g}/\text{m}^2$  za nastanjena područja i  $100 \mu\text{g}/\text{m}^2$  za rekreativne zone). Prosečne mesečne koncentracije sumpor-dioksida, čađi i olova u sedimentnim materijama na mernom mestu u Nišu tokom ispitivanog perioda imale su više vrednosti u odnosu na prosečne mesečne koncentracije ovih merenih polutanata na mernom mestu u Niškoj Banji (Tabela 1).

Prosečna starost ispitanica iz Niša je  $28,25 \pm 5,07$ , a prosečna starost ispitanica iz Niške Banje je  $27,73 \pm 4,76$ . Homogenost grupa je zadovoljavajuća jer između prosečne starosti ispitanica koje su izložene različitim koncentracijama polutanata iz vazduha ne postoji statistička značajnost ( $t = 0,968$ ;  $p > 0,05$ ).

Između ispitanica koje žive u zonama stanovanja koje se razlikuju po sadržaju štetnih materija u vazduhu postoji statistički značajna razlika u stepenu obrazovanja ( $c^2 = 58,13$ ;  $p < 0,001$ ). Nijedna ispitanica nije bila bez škole ili s nepotpunom osmogodišnjom školom.

U uzorku trudnica izloženih aerozagadenju primipara je 80 (42,32%), a multipara 109 (57,68%), dok je u kontrolnoj grupi bilo 74 primipare (42,53%) i 100 (57,47%). Nije nađena statistički značajna razlika u odnosu na paritet između ispitivanih grupa trudnica ( $c^2 = 0,48$ ;  $p > 0,05$ ).

U reproduktivnoj anamnezi nije nađena statistički značajna razlika u broju spontanih pobačaja i prevremenih porođaja između ispitivanih grupa trudnica, dok je krvarenje tokom trudnoće bilo statistički znatno češće u grupi trudnica izloženih spoljašnjem aerozagadenju (Tabela 2).

**Tabela 2.** Uticaj spoljašnjeg aerozagadenja na ishod trudnoće  
**Table 2.** Influence of outdoor air pollution on pregnancy outcome

Ishod trudnoće Pregnancy outcome	Izložene Exposed		Neizložene Non-exposed		$\chi^2$	OR	CI
	da yes	ne no	da yes	ne no			
	Spontani pobačaj Miscarriage	18	171	15			
Prevremeni porođaj Premature labour	7	182	4	174	0,56	1,01	0,33-2,85
Krvarenje u trudnoći Bleeding	56	133	18	160	20,5*	3,74	2,03-6,97

\* statistička značajnost/\* statistical significance

**Tabela 3.** Uticaj spoljašnjeg aerozagadenja na zdravlje trudnica  
**Table 3.** Influence of outdoor air pollution on health of pregnant women

Oboljenja Illness	Izložene Exposed		Neizložene Non-exposed		$\chi^2$	OR	CI
	da yes	ne no	da yes	ne no			
	Anemija/Anemia	24	165	8			
Hipertenzija/Hypertension	18	171	12	166	2,28	1,82	0,77-4,24
Respiratorni simptomi (gornji) Upper respiratory symptoms	59	130	30	148	9,53*	2,24	1,32-3,8
Respiratorni simptomi (donji) Lower respiratory symptoms	25	164	20	158	2,58	1,38	0,91-2,1

\* statistička značajnost/\* statistical significance

Trudnice koje su bile izložene višem nivou zagađujućih materija iz vazduha imale su statistički znatno češće prisutnu anemiju ( $c^2 = 6,76$ ;  $p < 0,001$ ) i respiratorne simptome na gornjim disajnim putevima (zapušen nos, sekrecija iz nosa, suvoća grla) ( $c^2 = 9,53$ ;  $p < 0,001$ ), dok statistički značajna razlika nije utvrđena za pojavu hipertenzije i respiratornih simptoma na donjim disajnim putevima (kašalj, gušenje, sviranje u grudima) (Tabela 3).

Kod trudnica je analiziran i uticaj dima ogrevnog materijala na njihovo zdravlje i ishod trudnoće. Od ukupnog broja ispitivanih trudnica, 40% koristi drva ili ugalj kao ogrevni materijal u periodu grejne sezone. Izložene trudnice za pripremanje hrane koriste isključivo električnu energiju. Izloženost dimu ogrevnog materijala kod eksponirane grupe trudnica postojala je i u periodu pre trudnoće. Utvrđeno je da kod izloženih trudnica ovom izvoru unutrašnjeg aerozagadenja statistički značajno se javljaju respiratorni simptomi gornjih disajnih puteva i krvarenje tokom trudnoće (tabela 4 i 5).

**Tabela 4.** Uticaj dima ogrevnog materijala na ishode trudnoće  
**Table 4.** Influence of exposure to fossil fuel smoke on pregnancy outcome

Ishod trudnoće Pregnancy outcome	Izložene Exposed		Neizložene Non-exposed		$\chi^2$	OR	CI
	da yes	ne no	da yes	ne no			
	Spontani pobačaj Miscarriage	16	132	17			
Prevremeni porođaj Premature labour	5	143	6	213	0,17	1,07	0,76-1,52
Krvarenje u trudnoći Bleeding	58	90	16	203	53,21*	8,18	4,3-15,73

\* statistička značajnost/\* statistical significance

U domaćinstvima ispitivanih trudnica izloženih pasivnom pušenju ne živi više od jednog aktivnog pušača. Broj popušanih cigareta u domaćinstvima izloženih trudnica iznosio je od 10 do 20 cigareta dnevno. Izloženost duvanskom dimu kod grupe izloženih trudnica postojala je i u periodu pre trudnoće. Trudnice koje su bile izložene pasivnom pušenju statistički znatno češće su imale prisutne respiratorne simptome na gornjim disajnim putevima ( $c^2 = 34,58$ ;  $p < 0,001$ ),

**Tabela 5.** Uticaj dima ogrevnog materijala na zdravlje trudnica  
**Table 5.** Influence of exposure to fossil fuel smoke on health of pregnant women

Oboljenja Illness	Izložene		Neizložene		$\chi^2$	OR	CI
	Exposed		Non-exposed				
	da yes	ne no	da yes	ne no			
Anemija/ <i>Anemia</i>	17	131	15	204	1,65	1,18	0,91–1,56
Hipertenzija/ <i>Hypertension</i>	16	132	14	205	0,59	1,15	0,79–1,68
Respiratorni simptomi (gornji)/ <i>Upper respiratory symptoms</i>	62	86	27	192	40,42*	5,13	2,96–8,91
Respiratorni simptomi (donji)/ <i>Lower respiratory symptoms</i>	24	124	21	198	1,85	1,27	0,89–1,81

\* statistička značajnost/\* statistical significance

dok se uticaj pasivnog pušenja na ishod trudnoće nije statistički značajno razlikovao između ispitivanih grupa trudnica (Tabela 6).

**Tabela 6.** Uticaj pasivnog pušenja na zdravlje trudnica  
**Table 6.** Influence of passive smoking on health of pregnant women

Oboljenja Illness	Izložene		Neizložene		$\chi^2$	OR	CI
	Exposed		Non-exposed				
	da yes	ne no	da yes	ne no			
Anemija/ <i>Anemia</i>	18	165	14	170	0,26	1,1	0,74–1,64
Hipertenzija <i>Hypertension</i>	15	168	15	169	0,01	1,02	0,67–1,54
Respiratorni simptomi (gornji)/ <i>Upper respiratory symptoms</i>	60	123	14	170	34,58*	5,42	3,05–11,66
Respiratorni simptomi (donji)/ <i>Lower respiratory symptoms</i>	22	161	23	161	0,56	1,01	0,33–2,85

\* statistička značajnost/\* statistical significance

## Diskusija

Predmet ovog istraživanja bio je ispitivanje uticaja zagađenog vazduha iz komunalne sredine i iz stambenih prostorija na zdravlje trudnica i ishod njihove trudnoće.

Tokom ispitivanog perioda, trudnice u Nišu bile su izložene višim koncentracijama sumpor-dioksida, čađi i olova u taložnim materijama iz vazduha komunalne sredine nego trudnice u Niškoj Banji. Izmerni vrednosti zagađivača nisu bile preko dozvoljenih graničnih vrednosti imisije, ali su se statistički znatno razlikovale između odabranih mernih mesta.

U svojim ranijim preporukama, Svetska zdravstvena organizacija (SZO) [15] dala je smernice za koncentracije polutanta u vazduhu, izuzev za čestice jer je smatrala da su podaci iz epidemioloških ispitivanja nedovoljno pouzdani da bi se odredio prag efekta, to jest preporučena koncentracija za koju se smatra da neće oštetiti zdravlje izloženog stanovništva. Međutim, u najnovijim preporukama SZO [16] daje preporučene koncentracije za čestice ( $PM_{2,5}$   $25 \mu g/m^3$  i  $PM_{10}$   $50 \mu g/m^3$ ), dok

su preporučene koncentracije za sumpor-dioksid nižih vrednosti u odnosu na ranije preporuke.

Sumpor-dioksid i čađ su najčešće mereni polutanti u svetu i prvi zagađivači koji su počeli da se prate. Metode koje se koriste za merenje čestica u vazduhu visokospecifične su i veoma se razlikuju, te je stoga veoma teško da se upoređuju izmerene koncentracije. U Nišu se koncentracije čestica u vazduhu prate preko ispitivanja koncentracija čađi.

Efekat dejstva polutanata iz vazduha na zdravlje zavisi od vrednosti njegove koncentracije u vazduhu. Kao predlog procene uticaja aerozagađenja na zdravlje SZO daje praćenje akutnih (dnevni mortalitet, hospitalizacija zbog respiratornih bolesti i kardiovaskularnih bolesti, primarna zaštita za respiratorna i kardiovaskularna stanja), hroničnih (mortalitet od hroničnih kardiorespiratornih bolesti, incidencija i prevalencija hroničnih respiratornih bolesti, karcinom pluća) i reproduktivnih (komplikacije u trudnoći, niska telesna masa na rođenju, prevremeni porođaji) zdravstvenih ishoda [17] u odnosu na sve populacione grupe, nezavisno od pola i starosnog doba.

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je učestalost respiratornih simptoma na gornjim disajnim putevima znatno veća kod trudnica koje su izložene višim koncentracijama zagađujućih materijala iz vazduha komunalne sredine nego kod kontrolne grupe. Uticaj delovanja polutanata iz vazduha na pojavu respiratornih simptoma dokazala su brojna istraživanja, kako kod nas [18,19] tako i u svetu [20,21]. S obzirom na to da je respiratorni trakt primarno mesto delovanja zagađivača iz vazduha, nesumnjive su tvrdnje da njihovo delovanje dovodi do iritacije i inflamacije, kao i da izaziva imuno odgovor [22].

Celije crvene krvne loze veoma su osetljive na dejstvo polutanata iz vazduha. Anemija je bila učestalija pojava kod trudnica izloženih spoljašnjem aerozagađenju. Prisutna anemija, po nekim autorima, favorizuje pojavu graviditetnih gestoza, spontanijih pobačaja, prevremenih porođaja i intrauterine smrti ploda [23,24]. Procena uticaja polutanata iz vazduha na nastanak anemije uglavnom se vršila na dečjoj populaciji [25,26]. Istraživanja u svetu su potvrdila da je obolevanje od anemije kod trudnica češće u sredinama s povišenim nivoom aerozagađenja. U Indiji je utvrđena međusobna povezanost između izloženosti olovu i pojave anemije kod trudnica [27]. Do identičnih zaključaka došao je i Graziano sa saradnicima [28] u svojoj velikoj studiji na 1 502 trudnice, u kojoj je dokazao međuzavisnost između izloženosti olovu tokom trudnoće i pojave anemije.

Uticaj spoljašnjeg aerozagađenja na obolevanje od hipertenzije tokom trudnoće nije dokazan. Poslednjih decenija problem nastanka kardiovaskularnih oboljenja usled prisustva povišenih koncentracija polutanata u vazduhu sve više postaje predmet istraživanja širom sveta, budući da su negativni efekti aerozagađenja sve prisutniji u svakodnevnom životu ljudi. Najveći broj studija bavio se ispitivanjem uticaja polutanta iz vazduha na učestalost hospitalizacija i mortaliteta zbog kardiovaskularnih bolesti [29–31].

Izloženost spoljašnjem aerozagadenju tokom trudnoće nije značajan faktor rizika za pojavu spontanih pobačaja i prevremenih porođaja, ali znatno utiče na pojavu krvarenja tokom trudnoće. Pojedina istraživanja dokazala su međuzavisnost između izloženosti aerozagadenju i negativnih ishoda trudnoće [32,33], dok pojedina nisu [34,35]. Razlike u dobijenim rezultatima mogu se objasniti činjenicom da su se pozitivne korelacije između izloženosti aerozagadenju i negativnih ishoda trudnoće uglavnom dokazivale u veoma zagadenim sredinama s razvijenim industrijama, što je i uslovljavalo znatno visoke koncentracije pojedinih polutanata u vazduhu.

Nezavisno od izloženosti spoljašnjem aerozagadenju, ispitan je uticaj izvora unutrašnjeg aerozagadenja na zdravlje trudnica i ishode trudnoće. Respiratorni simptomi gornjih disajnih puteva bili su statistički češće prisutni kod trudnica izloženih pasivnom pušenju i dimu ogrevnog materijala, što je u skladu s drugim studijama koje su se bavile ovom problematikom [36,37]. Izloženost dimu ogrevnog materijala znatno je uticala na pojavu krvarenja tokom trudnoće. Podaci o delovanju polutanata iz vazduha na pojavu krvarenja u trudnoći zasad ne postoje. Uzroci krvarenja mogu biti različiti (pobačaj, ektopična trudnoća, placenta previa). Veoma je bitno da ginekolog prati krvarenje, budući da ono može rezultirati veoma teškim komplikacijama po majku (hemoragijski šok, akutna renalna insuficijencija) i

plod (hipoksija, fetalni distress sindrom, fetalna smrt), pogotovo ako se javi u trećem trimestru gestacije [38].

Pravilno funkcionisanje reproduktivnog sistema ima veoma važnu ulogu u zdravlju žene u svim razdobljima životnog ciklusa, a posebno u periodu trudnoće. Optimalni zdravstveni status žene pre i tokom graviditeta, kao i siguran način života buduće majke, ima velik značaj u odvijanju normalnog toka trudnoće koji se završava rađanjem zdravog deteta.

### Zaključak

Rezultati dokazuju da je izloženost zagadenom vazduhu komunalne sredine i stambenog prostora značajan faktor rizika za narušavanje zdravstvenog stanja trudnica. Kontinuirani monitoring aerozagadenja na određenom području, kao i svakodnevna informisanost stanovništva o kvalitetu vazduha i njegovom uticaju na organizam bitan je preduslov za očuvanje zdravlja stanovništva. U našoj zemlji još uvek nije adekvatno sagledan problem s unutrašnjim aerozagadenjem. Neophodan je stalan monitoring kvaliteta vazduha zatvorenog prostora, posebno u domaćinstvima koja koriste fosilna goriva za loženje prostorija. Organizovanje zdravstvenog prošećivanja o saznanjima štetnog delovanja pasivnog pušenja takođe treba podići na viši nivo u zajednici u kojoj živimo.

### Literatura

1. McMichael AJ, Powies W. Human numbers, environment, sustainability and health. *BMJ* 1999;319:977-80.
2. Abbey DE, Mills PK, Petersen FF, Beeson WI, Burchette RJ. Long term ambient concentrations of particulates and development of chronic disease in a cohort of non smoking California residents. *Inhal Toxicol* 1999;49:54-64.
3. Dockery DW, Brunekreef B. Longitudinal studies of air pollution effects on lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:250-6.
4. Seaton A, Soutar A, Crawford V. Particulate air pollution and the blood. *Thorax* 1999;54:1027-32.
5. Badman DG, Jaffe ER. Blood and air pollution: state and knowledge and research needs. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;114:205-8.
6. Burnett RT, Smith M, Stieb D, Cakmak S, Brook JR. Effects of particulate and gaseous air pollution on cardiorespiratory hospitalization. *Arch Environ Health* 1999;54:130-9.
7. Batterman SA, Cairncross E, Huang YL. Estimation and evaluation of exposures from a large sulfur fire in South Africa. *Environ Res* 1999;81:316-33.
8. Gold DR, Litonjua A, Schwartz J. The relationship between particulate pollution and heart rate variability. *Circulation* 2000;101:1267-73.
9. Roberts L, Goldenberg MD, Dwight J, Rouse MD. Prevention of premature birth. *N Engl J Med* 1998;339:313-20.
10. Hobel CJ, Rose MG, Bemis RL. The West Los Angeles preterm birth prevention project. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:54-62.
11. Lin S, Krewsk D, Shi Y, Chen Y, Burnett RT. Association between gaseous ambient air pollutants and adverse pregnancy outcomes in Vancouver. *Environ Health Perspect* 2003;111:1773-8.
12. Marozienne L, Grazuleviciene R. Maternal exposure to low-level air pollution and pregnancy outcomes: a population-based study. *Environ Health* 2002;56:1-6.
13. Bruce N, Perez-Padilla R, Albalak R. Indoor air pollution in developing countries: a major environmental and public health challenge. *Bull World Health Organ* 2000;78:1078-92.
14. Junfeng Y, Smith R. Indoor air pollution: a global health concern. *BMJ* 2003;68:209-25.
15. WHO. Air quality guidelines for Europe. WHO regional publications, European series no. 91. Copenhagen: WHO; 2000.
16. WHO. Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide: Global update 2005. Geneva: WHO; 2005.
17. WHO. Quantification of the health effects of exposure to air pollution: report of a WHO working group. Bilthoven, Netherlands: WHO; 2000.
18. Stanković A, Nikić D, Nikolić M. Uticaj aerozagadenja na učestalost respiratornih simptoma kod stanovništva Niša i Niške Banje. *Med Pregl* 2007;60(3-4):173-7.
19. Nikić D, Stojanović D, Stanković A, Nikolic M. Air pollution from traffic and respiratory health. *Acta Med Median* 2004;43(3):13-6.
20. Labowitz MD. Populations at risk addressing health effects due to complex mixtures with a focus on respiratory effects. *Environ Health Perspect* 1991;95:35-8.
21. Jedrychowski W. Variability of respiratory reactions to air pollution. *Pneumonol Alergol Pol* 1996;64:267-75.
22. Xyping X, Dockery DW, Lihua W. Effect of air pollution on adult pulmonary function. *Arch Environ Health* 1991;46:198-206.

23. Tamura T, Goldenberg RL, Johnston KE, Cliver SP, Hickey CA. Serum ferritin a predictor of early spontaneous preterm delivery 1996;87:360-5.
24. Steer PJ. Maternal hemoglobin concentration and birthweight. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1285-7.
25. Nikolić M, Nikić D, Stanković A. Effects of air pollution on red blood cells in children. *Pol J Environ Stud* 2008;17(2):267-71.
26. Ponka A, Salminen E, Ahonen S. Lead in the ambient air pollution and blood of children in Helsinki. *Sci Total Environ* 1998; 5:301-8.
27. Kaul PP, Srivastava R, Srivastava SP, Kamboj M, Chand S. Relationships of maternal blood lead and disorders of pregnancy and neonatal birthweight. *Vet Hum Toxicol* 2002;44:321-3.
28. Graziano JH, Slavkovic V, Factor-Litvak P, Popovic D, Ahmedi X. Depressed serum erythropoietin in pregnant women with exposure lead. *Arch Environ Health* 1991;46:347-50.
29. Verrier RL, Mittleman M, Stone P. Air pollution: an insidious and pervasive component of cardiac risk. *Circulation* 2002;106: 890-2.
30. Routledge HC, Ayres JG, Townend JN. Why cardiologist should be interested in air pollution. *Heart* 2003;89:1383-8.
31. Bhathager A. Cardiovascular pathophysiology of environmental pollutants. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;265:479-85.
32. Yang Y, Cheng Bh, Hsu TY, Chuang HY, Wu TN, Chen PC. Association between petrochemical air pollution and adverse pregnancy outcomes in Taiwan. *Arch Environ Health* 2002;57(5):461-5.
33. Yang Y, Chang CC, Chuang HY, Ho CK, Wu TN, Chang PV. Increased risk of preterm delivery among people who living near the three oil refineries in Taiwan *Environ Int* 2004;30:337-42.
34. Glinianaia SV, Rankin J, Bell R, Plees-Muloli T, Howel D. Particulate air pollution and fetal health. *Epidemiology* 2004;15:36-45.
35. Falcon M, Vinas P, Luna A. Placental lead and outcomes of pregnancy. *Toxicology* 2003;185:59-66.
36. Smith KR. Indoor air pollution in developing countries: recommendations for research. *Indoor Air* 2000;12:198-207.
37. Sundell J. On history of indoor air quality and health. *Indoor Air* 2004;7:51-8.
38. Mladenović D, Bogdanović Z, Mihailović A. Patologija trudnoće. U: Mladenović D, ur. *Ginekologija i akušerstvo*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1998. str. 329-37.

### Summary

#### Summary

Outdoor and indoor air pollution pollutants can be a potential cause to a lot of negative effects on the health of pregnant women and outcome of pregnancy. The objective of this paper was to estimate the influence of outdoor and indoor air pollution on the health of pregnant women and outcome of pregnancy.

#### Material and Methods

The study subjects were the pregnant women, non-smokers, who were not professionally exposed to air pollution. They were divided into the exposed group (n=189) and control group (n=178) during the exposure to outdoor air pollution. The data on exposure to sources of indoor air pollution (smoke produced by burning fossil fuels and passive smoking) during pregnancy were obtained from the questionnaire. Data on health condition and

outcome of pregnancy were obtained from medical records of tested pregnant women.

#### Results

The research results have shown that the frequency of anemia (OR=6.76; 95% CI=1.28-7.72), upper respiratory symptoms (OR=9.53; 95% CI=1.32-3.8) and bleeding (OR=20.5; 95% CI=2.03-6.97) was significantly higher in pregnant women exposed to outdoor air pollution as compared with the control group. The occurrence of upper respiratory symptoms (OR=40.42; 95% CI=2.96-8.91) and bleeding (OR=53.21; 95% CI=4.3-15.73) was significantly higher in pregnant women who had been exposed to fossil fuel smoke. Exposure to passive smoking had significant influence on the development of upper respiratory symptoms (OR=34.58; 95% CI=3.05-11.66).

**Key words:** Air Pollution; Pregnancy Outcome; Pregnancy; Female; Questionnaires; Tobacco Smoke Pollution; Fossil Fuels; Respiratory Tract Infections; Hemorrhage; Anemia

Rad je primljen 15. III 2010.

Prihvaćen za štampu 15. XI 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:5-6:279-284.



## PREGLEDNI ČLANCI REVIEW ARTICLES

Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu,  
Zavod za farmaciju<sup>1</sup>  
Zavod za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju<sup>2</sup>

Pregledni članci  
Review article  
UDK 615.012/014  
UDK 615.1/.19  
DOI: 10.2298/MPNS1106285G

### FALSIFIKOVANI LEKOVI KAO GLOBALNA PRETNJA ZDRAVLJU

#### COUNTERFEIT DRUGS AS A GLOBAL THREAT TO HEALTH

Svetlana GOLOČORBIN KON<sup>1</sup> i Momir MIKOV<sup>2</sup>

**Sažetak** – Falsifikovani lekovi su sve zastupljeniji na globalnom tržištu lekova i predstavljaju veliku pretnju za zdravlje ljudi. Svetska zdravstvena organizacija ih definiše kao lekove koji liče na originalne, ali su im sadržaj i poreklo namerno i lažno predstavljeni radi sticanja profita. Zastupljenost falsifikovanih lekova na globalnom tržištu jeste 10%, u razvijenim zemljama 1%, a u zemljama u razvoju čak 50%. Falsifikuju se originalni i generički lekovi. Teško ih je otkriti jer su proizvedeni veoma sofisticirano tako da pakovanje i sâm lek u potpunosti liči na original. Neophodna je saradnja zdravstvenih radnika, pacijenata, policije, inspekcije, carine i Agencije za lekove da bi se falsifikovani lek na vreme otkrio i sprečilo njegovo korišćenje i proizvodnja. Prodaja lekova preko interneta sve je zastupljenija, zbog čega je Svetska zdravstvena organizacija sprovela istraživanje i utvrdila da je više od 50% lekova koji se prodaju preko interneta falsifikovano. Radi bezbednosti pacijenata neophodno je da se lekovi nabavljaju samo u licenciranim apotekama.

**Ključne reči:** Falsifikovani lekovi; Licencirana apoteka; Supstandardni lekovi; Samomedikacija

#### Falsifikovani lekovi kao globalna pretnja zdravlju

Falsifikovani lekovi brzo se šire i poput zarazne bolesti uzimaju sve veći danak. Od 1968. godine, kad je prvi put otkrivena falsifikovana vakcina protiv meningitisa koja je stigla u Nigeriju kao humanitarna pomoć, i vrlo brzo, nakon godinu-dve, oko 60% populacije koja je primila ovu vakcinu umrlo, kada je falsifikovani lekovi postaju sve očiglednija pretnja stanovništvu naročito u nerazvijenim zemljama, a danas sve više u zemljama u razvoju i onima razvijenim.

Pored falsifikovanih lekova postoje i supstandardni lekovi koji su u stvari originalni proizvodi, ali ne odgovaraju postavljenoj specifikaciji kvaliteta, što ima za posledicu neefikasnost leka i dovode u opasnost pacijenta. Supstandardni lekovi mogu da budu posledica nemarnosti, ljudske greške, nedovoljnih kadrovskih i finansijskih sredstava. Oni se mogu smatrati falsifikovanim ako je legalni proizvođač uključen u kriminalne aktivnosti i proizvodi supstandardne lekove namerno i svesno radi sticanja profita. Falsifikovani lekovi predstavljaju deo šireg fenomena supstandardnih lekova [1]. Po definiciji Svetske zdravstvene organizacije (SZO), falsifikovani lekovi su oni koji liče na originalne lekove pri čemu su namerno i lažno predstavljeni sadržaj i poreklo radi sticanja profita, a farmaceut T. J. Allena iz Amerike, koji je aktivno uključen u borbu protiv falsifikovanih lekova, definisao je falsifikovane lekove kao proizvode zaražene pohlepom [2]. Ekspert Agencije za hranu i lekove Sjedinjenih Američkih Država (FDA) William

Hubbard izjavio je jednom prilikom da je profitabilnije prodavati falsifikovane lekove nego narkotike poput heroina [3,4].

Ako pogledamo šire, s jedne strane imamo dobro razvijenu farmaceutsku industriju koja ima lekove pod patentnom zaštitom, razvoj novih oblika i proces proizvodnje koji podleže svim važećim standardima i dobrim praksama, gotov proizvod koji podleže internoj kontroli svake serije proizvoda, a nakon toga i kontroli koju provode nacionalne Agencije za kontrolu lekova i medicinskih sredstava po utvrđenim standardima, dok se s druge strane falsifikovani lekovi proizvode u neuslovnim, napuštenim skladištima i podrumima bez poštovanja bilo kakvih standarda i kontrole.

U zemljama u razvoju Afrike, Azije, Latinske Amerike i Istočne Evrope, problem je zaista velik jer je 50% lekova koje pacijenti koriste falsifikovano, što znači da je svaki drugi lek koji pacijenti dobiju falsifikovan. U ove nerazvijene i zemlje u razvoju stižu najviše lekovi za lečenje sindroma imune deficijencije (HIV/AIDS-a), antimalarici i antituberkulotici. Koliku štetu primena falsifikovanih lekova nanosi može da se vidi iz podataka koje SZO stalno objavljuje da bi uticala na svest svih onih kompanija i ljudi koji najčešće u vidu humanitarne pomoći poklanjaju falsifikovane lekove [5,6]. U razvijenim zemljama izgleda da je rizik za pacijenta relativno mali jer se procenjuje da je zastupljenost falsifikovanih lekova oko 1%, no kako je trgovina falsifikovanim lekovima brzorastući ilegalni biznis, možemo očekivati da će i pacijenti iz razvijenih zemalja uskoro biti u prilici da koriste falsifikovani lek, a da toga ne budu svesni. U prilog strahu da će i ovaj deo sveta ose-

**Skraćenice**

ALIMS	– Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
FDA	– <i>Food and Drug Administration</i> /Agencija za hranu i lekove Sjedinjenih Američkih Država
FCC	– <i>Forensic Chemistry Center</i> /Centar za forenzičku hemiju
HIV/AIDS	– sindrom stečene imunodeficijencije
PSI	– <i>Pharmaceutical Security Institute</i> /Institut za bezbednost lekova
SZO	– Svetska zdravstvena organizacija
UK	– Ujedinjeno Kraljevstvo

titi posledice falsifikovanih lekova u prometu govori i podatak da iako je procentno zastupljenost mala u odnosu na ukupan promet lekova u ovim zemljama, vrsta lekova koji su falsifikovani je drugačija nego u nerazvijenim zemljama. Naime, u razvijenim zemljama su u prometu falsifikovani citostatici, lekovi za postizanje erekcije, steroidni hormoni, antihipertenzivi, antidiabetici i antibiotici. Očigledno je da proizvođači falsifikovanih lekova imaju veoma dobru marketinšku službu i tim stručnjaka koji prate potrebe tržišta i planski proizvode određene falsifikovane lekova za već poznato tržište. U isto vreme sve je više zastupljena nabavka lekova preko interneta, naročito u razvijenijim zemljama, jer potrošači nisu svesni činjenice da oko 50% lekova koji se na ovaj način prodaju falsifikovani. Potrošači se odlučuju na kupovinu leka preko interneta, a da ne znaju njegovo poreklo. Često atraktivno oglašavanje s cenama nižim nego u licenciranim apotekama privlači potrošače da se odluče i poruče lek preko interneta. Laka dostupnost, bez recepta, bez potrebe da se gubi vreme na odlazak i čekanje kod lekara i u apoteci, kao i mišljenje većine pacijenta da danas na osnovu dostupnih informacija mogu sami da dijagnostikuju bolest, odrede lek i prate ishod terapije (fenomen poznat kao samomedikacija), takođe mogu biti razlog kupovine lekova preko interneta [7,8]. Sve ovo zajedno dovodi zdravstvene radnike do saznanja da treba da objave i da se bore zajedno s ostalim delovima društva protiv počinilaca, koji su zbog svoje pohlepe za sticanjem profita, a potpomognuti žrtvama svoje pohlepe, toliko moćni da mogu da premoste prepreke svih vrsta. Profiteri u ovom biznisu, kriminalci, falsifikuju sve vrste lekova, originalne i generičke koji imaju veliku potrošnju. Takođe su interesantni za falsifikovanje i lekovi koji se koriste u državnim institucijama, oni koji se lako proizvode, lekovi koji su u slobodnoj prodaji i oni koji se izvoze.

**Tipovi falsifikovanih lekova**

Postoji nekoliko tipova falsifikovanih lekova. Obično su u jednakom ili sličnom pakovanju kao originalni. Mogu da: 1. sadrže istu aktivnu supstanciju u propisanoj količini; 2. sadrže istu aktivnu supstanciju, ali u manjoj količini koja može biti kontaminirana nečistoćama; 3. ne sadrže aktivnu supstanciju; 4. sadrže supstancije koje su otrovne i štetne po zdravlje i mogu izazvati smrt.

Posledice upotrebe falsifikovanih lekova mogu biti: veća učestalost neželjenih reakcija, toksičnost, izostanak terapijskog efekta i smrt. Prema istraživanjima koja je sprovela SZO, Indija prednjači u proizvodnji falsifikovanih lekova sa 35% proizvodnje od ukupne proizvodnje falsifikovanih lekova u svetu s tendencijom porasta. Kina prati Indiju sa 29% proizvodnje, a tome se pridružuju Nigerija sa 23% i Pakistan sa 13%. Većina proizvedenih falsifikovanih lekova stiže iz ovih zemalja u kontejnerima u kojima se najčešće nalaze plišane dečje igračke ispunjene umesto vatrom kesicama upakovanih falsifikovanih tableta, kapsula ili ampula. Brodovi natovarenim ovim kontejnerima prolaze kontrole u velikim svetskim lukama u kojima ne postoje uslovi za otkrivanje falsifikovanih lekova. Podaci kojima raspolaže SZO dobijeni nakon dve godine istraživanja pokazuju da su falsifikatori u 2009. godini ostvarili prihod od 60 milijardi američkih dolara, a procenjuje se da će do kraja 2010. godine prihod od prodatih falsifikovanih lekova biti 75 milijardi američkih dolara, kao i da se porast prodaje falsifikovanih lekova na godišnjem nivou uvećava za 13-15%. Predviđa se da će profit od falsifikovanih lekova u 2010. godini biti veći za 92% nego 2005. godine, što ukazuje na ozbiljnost problema s kojim se svet suočava [2,9-11].

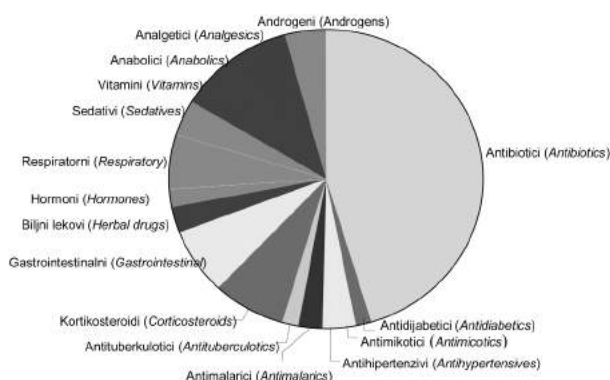
**Koje su zemlje najveća tržišta za plasman falsifikovanih lekova**

Sjedinjene Američke Države su atraktivno tržište jer se 40% svih u svetu propisanih lekova ovde izda, kao i nerazvijene zemlje poput Afrike i Azije jer su u tim zemljama falsifikovani lekovi zastupljeni sa 30% tržišta, dok se procenjuje da su u zemljama bivšeg Sovjetskog Saveza falsifikovani lekovi zastupljeni na tržištu oko 20%. U zemljama bivše Jugoslavije falsifikovani lekovi su prisutni sa oko 10% od ukupnog tržišta lekova [6].

**Koji se lekovi najviše falsifikuju**

Najviše se falsifikuju antibiotici (**Grafikon 1**) i to je upravo ono što najviše zabrinjava jer su posledice falsifikovanja antibiotika po zdravlje populacije neizmerne. U slučajevima kad ne sadrže aktivnu supstanciju kao što je to bio slučaj s falsifikovanim tabletama ciprofloksacina, za koji je utvrđeno u Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije da je bio C-vitamin, izostaje terapijski efekat, a ako je količina aktivne supstancije nedovoljna, razvija se rezistencija. Odmah iza antibiotika, najviše se falsifikuju lekovi za respiratorne i gastrointestinalne bolesti, zatim analgetici i kortikosteroidi.

U nekim zemljama je sve više falsifikovanih steroidnih hormona i anabolika, koje mladi sportisti uzimaju ne bi li tako povećali svoju mišićnu masu i snagu radi postizanja boljih rezultata u sportu. Sve više se govori o pojavi falsifikovanih antivirusnih lekova koji su veoma skupi i traženi naročito u periodu kada se jave epidemije gripa. Falsifikovani antimalarici



**Grafikon 1.** Grupe lekova koji se najčešće falsifikuju (6)

**Graph 1.** Most frequently counterfeit drug groups (6)

koji su kao humanitarna pomoć stigli u Nigeriju i Haiti a bez aktivnog principa, prouzrokovali su smrt velikog broja dece i odraslih u ovim zemljama. Prema podacima SZO, u poslednje vreme u zemljama u razvoju sve se više pojavljuju falsifikovani lekovi za lečenje malarije, tuberkuloze, HIV/AIDS, kao i za uobičajene infekcije. Takođe se u zemljama s razvijenom industrijom sve više falsifikuju novi, skupi lekovi kao što su hormoni, kortikosteroidi, antineoplastični lekovi, lekovi za lečenje gojaznosti, trankilizeri, stimulanasi, antidepresivi i opiodni analgetici [6,12]. Od pojave i identifikacije prvog falsifikovanog leka 1968. godine, vakcine protiv meningitisa u Nigeriji, pa do 1999. godine u svetu je bio otkriven 771 slučaj falsifikovanja. Prema izveštajima FDA, broj prijavljenih i otkrivenih slučajeva dramatično raste iz godine u godinu. Tako je 2000. godine FDA otkrila šest novih slučajeva falsifikovanja, a u 2004. 58 slučajeva. U Ujedinjenom Kraljevstvu (UK) je u 2005. godini prijavljeno 56 slučajeva, što je u poređenju s brojem prijavljenih slučajeva falsifikovanja lekova u 2004. godini (17 slučajeva) bilo za 270% više [4,12,13].

Primeri za lekove koji se falsifikuju su brojni. Rezultati do kojih je došla firma Pfizer koja je kao originalni proizvođač tableta sildenafil (Viagra®) u periodu 2005-2009. godine ispitala 2 383 sumnjivih uzoraka koje su dostavili policija i inspekcije pokazuju koliko je falsifikovanje lekova prisutno. Naime, nakon sprovedene analize u laboratorijama Pfizera utvrđeno je da su uzorci koji potiču iz Mađarske sadržavali amfetamin, uzorci koji potiču iz UK sadržavali su kofein i laktozu, a ostali uzorci su sadržavali metronidazol koji u kombinaciji s alkoholom dovodi do neželjenih reakcija kod pacijenta. S obzirom na to da vijagra može da se nabavi lako i jeftinije preko interneta, smatra se da 2,5 miliona muškaraca u Evropskoj uniji koristi falsifikovanu vijagra.

### Kako se legalni proizvođači bore s problemom falsifikovanja lekova

Legalni proizvođači nastoje da razviju i primenjuju novu tehnologiju pakovanja i štampanja kutija za svoje lekove kako bi obeshrabrili falsifikatore u nastojanju da falsifikuju njihove lekove. Nova tehnologija takođe treba da obezbedi lakšu detekciju i uočava-

nje falsifikovanih oblika. Takođe, u cilju borbe protiv falsifikovanih lekova iz njihove palete uspostavljaju saradnju sa FDA, veletrgovinama, agencijama za registraciju lekova i licenciranim apotekama kako bi doprineli očuvanju bezbednosti sistema distribucije lekova radi bezbednosti pacijenata. Takođe, legalni proizvođači sprovode kontrolu sumnjivih uzoraka lekova koje je dostavila inspekcija, policija i carina.

### Zbog čega se pacijenti odlučuju da kupe lekove nepoznatog porekla

Najčešći razlog za kupovine lekova mimo licencirane apoteke jesu trenuci kad se propisani lek ne može naći na domaćem tržištu, a ima ga u ponudi nelicenciranih dobavljača ili preko interneta. Drugi razlog može biti da je propisani lek izuzetno skup u licenciranoj apoteci i onda se pacijenti odlučuju da nabave jeftiniji lek iz drugih izvora, često nesvesni rizika i posledica upotrebe takvog leka.

### Koji falsifikovani lekovi su pronađeni u Srbiji, Crnoj Gori i Makedoniji u periodu od 2007. do maja 2010.

Nacionalna agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) dvaput godišnje organizuje kontrolu uzimajući oko 1 000 slučajnih uzoraka lekova. Dosadašnji nalazi su pokazali da je samo u nekoliko slučajeva nađeno da neki od analiziranih lekova nije imao dovoljan sadržaj aktivne supstance što je primer za supstandardni lek. Do greške u proizvodnji je došlo usled ljudske greške, nenamerno, te se ne može smatrati da je to bio pokušaj falsifikovanja, pa je cela serija ovih lekova povučena iz prometa. Prema podacima ALIMS [14], u Srbiji i na Kosovu su u periodu od 2007. do maja 2010. otkriveni sledeći falsifikovani lekovi:

- ciprofloksacin tablete u kojima je aktivna supstanca bila C-vitamin
- serum protiv tetanusa koji je u stvari bio fiziološki rastvor
- omeprazol tablete koje su kod pacijenata izazvale neželjene reakcije i tegobe u želucu usled nedovoljne količine aktivnog principa i prisutnih nečistoća
- tadalafil i
- vitamin AD rastvor

Dosad nije nađen lek koji je sadržavao sastojke opasne po ljudski život, a nije otkrivena nijedna fabrika falsifikovanih lekova, te se smatra da su novootkriveni falsifikovani lekovi u periodu 2007-2010. godine stigli iz uvoza, a preko susednih zemalja. U Makedoniji su, prema podacima Biroa za lekove Republike Makedonije [15], otkrivena tri slučaja falsifikovanja lekova u periodu od 2007. do maja 2010. godine i to:

- vitamin AD rastvor
- gestormone tablete
- serum protiv tetanusa

U Crnoj Gori je Agencija za lekove i medicinska sredstva (CALIMS) [16] formirana 2008. godine, te



dosad nije identifikovan nijedan falsifikovan lek, ali je Agencija Crne Gore nakon upozorenja agencija iz okruženja izvestila zdravstvenu inspekciju kako bi se sprovela kontrola po apotekama i veletrgovinama i o eventualnoj pojavi falsifikovanih lekova odmah izvestila policija.

Inspektori za lekove i medicinska sredstva ministarstva zdravlja nadležni su za kontrolu legalnog lanca snabdevanja, dok je za ilegalnu trgovinu nadležno ministarstvo unutrašnjih poslova. U slučaju da se posumnja da je neki lek falsifikovan, inspektori iz ministarstva zdravlja šalju uzorak na analizu u Nacionalnu agenciju za lekove i medicinska sredstva. Ako analiza pokaže da je lek falsifikovan, odmah se obaveštava ministarstvo unutrašnjih poslova. Agencije za lekove i medicinska sredstva blisko saraduju međusobno, kao i s evropskim direktoratom za lekove i brigu o zdravlju pri Savetu Evrope, koji se bori protiv falsifikovanih lekova. Da bi veletrgovine aktivno doprinele borbi protiv falsifikovanih lekova, neophodno je da poštuju smernice dobre prakse u distribuciji i u slučaju kad se falsifikovani lek otkrije. Ovi lekovi treba da budu jasno obeleženi da nisu za prodaju, a ovlašćene institucije i nosioci dozvole za stavljanje tog leka u promet treba odmah da se obaveste.

#### **Da li je globalno nešto učinjeno u cilju borbe protiv falsifikovanih lekova**

SZO je 1999. godine izdala Vodič za uspostavljanje mera za borbu protiv falsifikovanih lekova, a FDA je 2000. godine osnovala Centar za forenzičku hemiju (*Forensic Chemistry Center - FCC*) koji uzima uzorke, analizira i procenjuje aktivne supstancije i lekove u baliku koje skuplja inspekcija FCC od raznih uvoznika [4].

Tokom 2001. godine organizovan je Institut za bezbednost lekova (*Pharmaceutical Security Institut - PSI*), a članovi su 21 farmaceutska kompanija iz Evrope i Sjedinjenih Američkih Država. PSI skuplja, analizira i dostavlja informacije vlastima da bi se brzo sprovele prisilne mere, a članovi takođe saraduju s Interpolom. Svet-ska industrija za samomedikaciju (*World Self Medication Industry - WSMI*) posvetila se razvijanju i dizajniranju sistema za poboljšanje pakovanja i mera u borbi protiv falsifikovanih lekova, a SZO i Internacionalna farmaceutska asocijacija (FIP) su 2003. godine organizovali radnu grupu za borbu protiv falsifikovanih lekova. U februaru 2006. godine održana je Rim-ska konferencija, koja je okupila 160 učesnika iz raznih zemalja. Cilj ovog sastanka bio je izgradnja uspešne međunarodne saradnje radi borbe protiv falsifikovanih lekova [11,13].

Kao zaključak ove konferencije donet je sledeći proglas:

1. Nacionalni zakoni treba da obezbede da proizvodnja, distribucija i prodaja budu efikasno regulisane zakonom
2. Vlade treba da ustanove i ojačaju svoje agencije za lekove za registraciju i inspekciju kako za lokalno proizvedene tako i za uvezene lekove
3. Agencije za lekove treba da razviju standardne operativne procedure i vodiče za inspekciju lekova za koje se sumnja da su falsifikovani

4. Treba organizovati odgovarajući trening i ovlašćenja za delovanje protiv falsifikovanih lekova osoblju agencije za lekove, sudstva, carine i policije

5. Agencije za lekove treba da iniciraju široku primenu skrining testova za detekciju falsifikovanih lekova

6. Oštre kazne treba da se uvedu i primenjuju za kriminalce koji su uhvaćeni da proizvode, transportuju ili prodaju falsifikovane lekove

7. Neophodno je uspostavljanje saradnje između zdravstvenih radnika, uvoznika, proizvođača i lokalnih vlasti u cilju borbe protiv falsifikovanih lekova

8. Zemlje treba sistematizovati da koriste sertifikacionu šemu SZO o kvalitetu farmaceutskih proizvoda koji se nalaze na međunarodnom tržištu

9. Zemlje istog regiona treba da harmonizuju izdavanje dozvola za promet lekova

10. Zemlje koje imaju iskustva u borbi protiv falsifikovanih lekova treba da pomognu drugima u oblasti treninga u odnosu na kontrolu kvaliteta, detekciju i određivanje lekova i kao i u oblasti izvršne vlasti.

#### **Ko sve mora biti uključen u borbu protiv falsifikovanih lekova**

Da bi borba protiv falsifikovanih lekova bila uspešna, svi zajedno treba da učestvuju i aktivno i odgovorno da saraduju:

- lekarske i farmaceutske organizacije, poput društva lekara i farmaceuta,
- lekarske i farmaceutske komore,
- proizvođači lekova,
- veletrgovine,
- agencije za lekove,
- nadležna ministarstva (zdravlja i policije),
- farmaceuti i lekari zaposleni u svim sektorima zdravstvene zaštite i ostalo zdravstveno osoblje,
- zaposleni u štamparijama kutija, bar-kodova, nalp-nica i
- pacijenti.

Dužnost farmaceuta, lekara i svih koji rade s lekovi-ma jeste da u slučaju sumnje odmah izveste nadležnu inspekciju, ispune formular za prijavu falsifikovanih lekova (koji se može naći na sajtu Agencije za lekove i medicinska sredstva) i pošalju ga Agenciji [1].

#### **Prepreke u borbi protiv falsifikovanih lekova**

Postoje prepreke kojih treba biti svestan u borbi protiv falsifikovanih lekova, a to su u prvom redu:

- nedostatak kompetentnih ljudi koji bi se aktivno uključili u ovu borbu i usled toga nezainteresovanost sudstva i policije
- falsifikovanje lekova je prepoznato kao komercijalno pitanje između originalnih i generičkih lekova
- postojanje konfuzije u razlikovanju falsifikata i kopija
- porast prodaje gotovih lekova i aktivnih supstancija preko interneta
- odbijanje pojedinih zemalja i farmaceutskih kompanija da se uključe u sagledavanje problema pojave falsifikovanih lekova



- nedostatak sredstava za borbu protiv falsifikovanih lekova u samoj SZO, kao i u zemljama koje su uključene u borbu
- Sta se mora uraditi u što skorijoj budućnosti u borbi protiv falsifikovanih lekova
- U nacionalnim zakonima se svi oblici proizvodnje, distribucije i prodaje falsifikovanih lekova moraju definisati kao krivično delo i moraju se, u skladu s tim, odrediti stroge kazne za prekršioce.
- Policija i nadležna inspekcija treba da daju prioritet borbi protiv falsifikovanih lekova.
- Kontrola lanaca snabdevanja treba da bude obavezna i da se često sprovodi.
- Nacionalne policije treba da se povežu i saraduju na internacionalnom nivou.
- Svi učesnici u borbi protiv falsifikovanih lekova treba da imaju visok nivo odlučnosti i odgovornosti.
- Način izveštavanja treba da se uskladi sa zahtevima SZO radi lakšeg izveštavanja svih članica.
- Prodaja lekova preko interneta treba da se kontroliše i suzbija.

- Treba organizovati kampanju na svetskom nivou o prepoznavanju značaja prisustva falsifikovanih lekova kao pretnje zdravlju.

### Zaključak

Da bi se zaustavila kupovina falsifikovanih lekova preko interneta, preko ilegalnih kanala, treba, osim u stručnim publikacijama, putem medijske kampanje, tribina, televizijskih emisija, članaka u dnevним i stručnim listovima podići svest javnosti o sve češćem prisustvu falsifikovanih lekova i šteti koju njihova upotreba može doneti populaciji. Treba apelovati na pacijente da lekove nabavljaju samo u licenciranim apotekama. Samo zajedničkom borbom i saradnjom na nacionalnom i internacionalnom nivou svih učesnika: pacijenata, inspekcije, policije, carine, veletrgovina, legalnih proizvođača lekova, lekara, farmaceuta i zaposlenih u štamparijama kutija, bar-kodova i nalepnica za lekove, može se očekivati napredak u borbi protiv falsifikovanih lekova i doprinos zaštiti zdravlja na globalnom nivou.

### Literatura

1. World Health Organization. Substandard and counterfeit medicines. Available from: [http://who.int/mediacentre/factsheets/ 2003/fs275/en/](http://who.int/mediacentre/factsheets/fs275/en/)
2. Counterfeit pharmaceuticals in Canada, August, 2006. Available from: [http://www.cisc.gc.ca/pharmaceuticals/documents/counterfeit-pharmaceuticals e.pdf](http://www.cisc.gc.ca/pharmaceuticals/documents/counterfeit-pharmaceuticals-e.pdf),
3. Food and drug administration. United States of America. Protecting consumers from counterfeit drugs. FDA Consumer 2004; 38(3):12.
4. Food and drug administration, combating counterfeit drugs: a report of the food and drug administration annual update. 18 May 2005. Rockville, MD: FDA; 2005.
5. Gibson L. Drug regulators study global treaty to tackle counterfeit drugs. BMJ 2004;328(7438):486.
6. World Health Organization. Fact sheet on counterfeit drugs. Available from: (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/2003/fs275/en/>)
7. Rudolf PM, Bernstein IB. Counterfeit drugs. N Engl J Med 2004;350(14):1384-6.
8. Sheperd Marv D. The partnership for safemedicines, 2010. Available from: <http://www.safemedicines.org>
9. Bogdanich W, Hooker J, Lehren AW. An article reported by and written by Bogdanich W in New York Times, October 31, 2007, „Chinese chemicals flow unchecked to World Drug Market“. Available from: <http://www.nytimes.com/2007/10/31/world/asia/31chemical.html>
10. India lodges protest with China over Indian tag on fake drugs. Available from: [http://www.earttimes.org/articles/show/ 272756, india-lodges-protest-with-china-over-indian-tag-on-fake-drugs.html](http://www.earttimes.org/articles/show/272756-india-lodges-protest-with-china-over-indian-tag-on-fake-drugs.html)
11. Reggi V. IMPACT, WHO, Counterfeit medicines: an intent to deceive. WHO Pharmaceut Newsletter 2006;5:7-9.
12. FDA Counterfeit drugs: question and answers. accessed February 13, 2004, October 1, 2008, January 7, 2010. Available from: <http://www.fda.gov/oc/initiatives/counterfeit/qa.html>
13. FDA. Consumer education: counterfeit medicine, 10 September 2004. Available from: <http://www.fda.gov/cder/consumerinfo/counterfeit-text.htm>
14. ALIMs. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije. Available from: [http://www.alims.sr.gov.rs/index\\_lat.php](http://www.alims.sr.gov.rs/index_lat.php)
15. Biro za lekovi Ministerstvo za zdravstvo na Republika Makedonija. Available from: <http://moh.gov.mk/index.php?category=39>
16. CALIMS, Agencija za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore. Available from: <http://calims.me/>

### Summary

According to the World Health Organisation, counterfeit medicines are medicines that are mislabelled deliberately and fraudulently regarding their identity and/or source. All kinds of medicines have been counterfeited, both branded and generic ones. Counterfeit medicines may include products containing correct or wrong ingredients; without active or with insufficiently or over-active ingredients, or with fake packaging. Many sources of information have been explored, including reports from the national medicine regulatory authorities, pharmaceutical companies and literature data. Since the time counterfeit drugs first appeared, they have become more sophisticated and more difficult to be detected. The World Health Organisation estimate is

that up to 1% of medicines available in the developed world are likely to be counterfeit. This figure rises to 10% globally, although in some developing countries it is 50%. The World Health Organisation estimate is that 50% of medicines available via the internet are counterfeit. The knowledge about counterfeit drugs should be used to educate students of pharmacy and medicine, health professionals and patients. The most important players in campaign against counterfeit medicines are health professionals. Pharmacists and doctors should stay vigilant and report suspicious products, and consider counterfeits as a possible cause of adverse reactions or therapeutic failure. Patients should inform their pharmacists and doctors if they suspect any irregu-

larity concerning their medication, if they experience side effects or a decrease in beneficial effect. The crucial step in the

prevention of counterfeit medicines is to get supplied from reliable sources, i.e. licensed pharmacies.

**Key words:** Counterfeit drugs; Licenced pharmacy; Substandard drugs; Selfmedication

Rad je primljen 24. VIII 2010.

Prihvaćen za štampu 15. XI 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:5-6:285-290.

Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica<sup>1</sup>  
Opšta bolnica „Đorđe Joanović”, Zrenjanin<sup>2</sup>

Pregledni članci  
Review article  
UDK 616.12-008.31/318-089.84  
DOI: 10.2298/MPNS1106291K

## PREVENCIJA IZNENADNE SRČANE SMRTI IMPLANTABILNIM KARDIOVERTER DEFIBRILATOROM

PREVENTION OF SUDDEN CARDIAC DEATH BY THE IMPLANTABLE CARDIOVERTER DEFIBRILATOR

Dragan V. KOVAČEVIĆ<sup>1</sup>, Anastazija STOJIŠIĆ MILOSAVLJEVIĆ<sup>1</sup>, Vasilije TOPALOV<sup>1</sup>,  
Bogoljub MIHAJLOVIĆ<sup>1</sup>, Dejan SAKAČ<sup>1</sup> i Živa KOZLOVAČKI<sup>2</sup>

**Sažetak** - Iznenađna srčana smrti ili, kako je još nazivaju, ubica savremenog čoveka javlja se nekoliko sati nakon početka bolesti. Iznenađna smrt je ona koja nastupi unutar sat vremena od početka subjektivnih tegoba, bez obzira na to da li je prethodno postojalo neko oboljenje. Po savremenim statistikama, u Sjedinjenim Američkim Državama godišnje iznenada umre 450 000 ljudi, a u Nemačkoj 150 000. Uzroci iznenadne smrti najčešće su kardiološki, to jest poremećaji srčanog ritma i to ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija i bradikardni poremećaji ritma. Upravo se zato svi ovi uzroci mogu efikasno prevenirati pomoću implantacije kardioverter defibrilatora. U poređenju s danas poznatim lekovima, defibrilator se pokazao kao najefikasniji u sprečavanju iznenadne srčane smrti. Ovo je potvrđeno i velikim multicentričnim studijama. Sama implantacija je rutinska, traje oko sat vremena i najčešće prolazi bez komplikacija, a bolesnik napušta bolnicu nekoliko dana nakon intervencije. U Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine godišnje se uradi preko 150 ovakvih intervencija. Troškove lečenja snosi Zavod za socijalno osiguranje, a bolesnik plaća participaciju koja je, u odnosu na vrednost i korist aparata, simbolična. Zahvaljujući ovome, aparat je dostupan praktično svima, čime se omogućava efikasna prevencija iznenadne srčane smrti.

**Ključne reči:** Iznenađna srčana smrt; Srčane aritmije; Implantabilni srčani defibrilatori; Kardiološke hirurške procedure

### Uvod

Iznenađna srčana smrti (ISS) ili, kako je još nazivaju, ubica savremenog čoveka javlja se nekoliko sati nakon početka bolesti. Iznenađna smrt je ona koja nastupi unutar sat vremena od početka subjektivnih tegoba, bez obzira na to da li je prethodno postojalo neko oboljenje. Definicija iznenadne smrti razlikuje se u zavisnosti od vremena proteklog od početka subjektivnih tegoba. Neki autori smatraju da ovaj period iznosi do šest sati, dok *American Heart Association* smatra da je iznenadna smrt ona koja nastupi unutar 24 sata od početka subjektivnih tegoba. Vreme od početka bolesti do njenog kraja kreće se od tri do 24 sata, ali to nikako ne menja njen značaj. Naprotiv, prevencija iznenadne smrti jedan je od najvećih izazova u medicini i kardiologiji. Koliki je značaj problema s iznenadnom srčanom smrti najbolje potvrđuje njena zastupljenost. U SAD godišnje iznenada umre između 400 000 i 500 000 ljudi. Svega 2-15% pacijenata stigne do bolnice, a čak jedna polovina umire nakon otpusta.

Postoje podaci da se po jedna iznenadna smrt registruje na svakih 396 000 h džoginga, 13 000–26 000 h skijanja, te 5 000 h igranja ragbija. Pri rehabilitaciji srčanih bolesnika iznenadna smrt dogodi se u proseku na svakih 116 402 h fizičkog vežbanja [1].

### Etiologija iznenadne srčane smrti

Najčešći uzroci iznenadne srčane smrti su:

Ishemijska bolest srca

– koronarna bolest s infarktom miokarda ili anginom;

- embolija koronarnih arterija;
- nonaterogena bolest koronarnih arterija (arteritis, disekcija, anomalije koronarnih arterija);
- spazam koronarnih arterija.

Neishemijska bolest srca

- hipertrofična kardiomiopatija;
- dilatativna kardiomiopatija;
- valvularna srčana bolest;
- kongenitalne bolesti srca;
- aritmogena displazija desne komore;
- miokarditisi;
- akutna perikardna tamponada;
- aortna disekcija;
- akutna miokardna ruptura.

Bez strukturne srčane bolesti

- primarna električna bolest (idiopatska ventrikularna fibrilacija);
- kateholaminska polimorfna ventrikularna tahikardija;
- idiopatska ventrikularna tahikardija preko grana Hisovog snopa;
- Brugada sindrom;
- dugačak QT sindrom;
- kratak QT sindrom;
- sindrom preekscitacije;
- kompletni atrioventrikularni blok;
- porodična iznenadna smrt;
- trauma grudnog koša (komocija srca) [2].

Aritmijski uzrok iznenadne srčane smrti dokazan je u 88% slučajeva, a ostali uzroci u svega 12%. Najčešća aritmija koja prethodi iznenadnoj smrti jeste mo-

**Skraćenice**

ISS	– iznenadna srčana smrt
EF	– ejectiona frakcija
VES	– ventrikularne ekstrasistole
VT	– ventrikularna tahikardija
VF	– ventrikularna fibrilacija
ICD	– automatski defibrilator

nomorfna ventrikularna tahikardija - u 62% slučajeva, u 13% slučajeva polimorfna ventrikularna tahikardija (*torsades de pointes*), ventrikularna fibrilacija u 8% slučajeva i u 17% slučajeva bradikardija. Disfunkcija leve komore sa sniženom ejectionom frakcijom (EF) najvažniji je pojedinačni parametar i faktor rizika za iznenadnu srčanu smrt. Istovremeno je niska EF direktan prediktor slabosti srca i sveukupnog mortaliteta, to jest što je EF niža, veći je procenat ISS.

ISS se javlja kod osoba koje imaju više od deset ventrikularnih ekstrasistola (VES) na sat (smrtnost 2,5–4 puta veća), kod osoba s repetitivnim VES (smrtnost 3–6 puta veća), kod osoba s ventrikularnom tahikardijom, kao i kod reanimiranih. Povećan rizik od ISS imaju i [3]:

Bolesnici s prebolelim infarktomiokarda kod kojih se registruju učestale VES, to jest VES iz grupa III do V po Lownu;

Bolesnici kod kojih se registruju naknadni potencijali komora (s površine tela, pomoću visokorezolutivnog EKG, ili iz srčane šupljine, pri elektrofiziološkom ispitivanju);

Bolesnici kod kojih nakon reanimacije nastane bradikardija;

Pacijenti kod kojih postoji trosudovna koronarna bolest s niskom EF;

Slučajevi kod kojih se elektrostimulacijom provocira ranije registrovana ili dotle nepostojeća VT.

Što se tiče samog mehanizma smrti, najčešće se javlja ventrikularna tahikardija i to u 62% slučajeva, bradikardija u 17%, tahikardija tipa *torsades de pointes* u 13% i primarna VF u 8% slučajeva. Svi ovi uzroci efikasno se mogu prevenirati pomoću implantacije kardioverter defibrilatora [4–8].

**Automatski defibrilatori**

Iznenadnu srčanu smrt moguće je sa sigurnošću prevenirati pomoću implantacije kardioverter defibrilatora [9–12]. Prevencija se može podeliti na primarnu i sekundarnu.

Primarna prevencija podrazumeva lečenje onih koji imaju povišen rizik od ISS, ali bez prethodno dokumentovanog zastoja srca ili malignih komorskih aritmija.

Sekundarna prevencija podrazumeva lečenje onih koji su imali sreće da jednom prežive srčani zastoj ili imaju dokumentovane hemodinamičke nestabilne komorske aritmije.

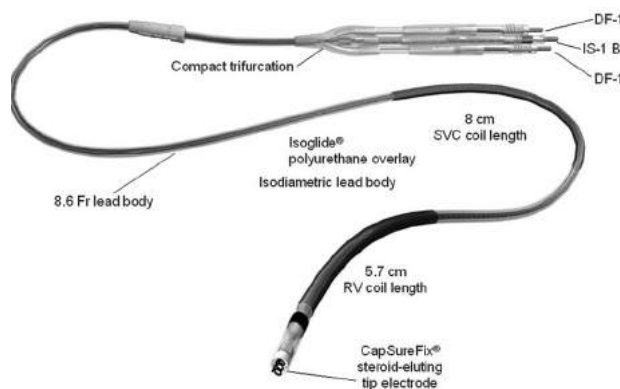
Terapija defibrilatorom praktično se primenjuje od 1985. godine, kad je Američka komisija za lekove odobrila njihovu upotrebu. Otad pa do danas automatski defibrilatori (ICD) su umnogome izmenili izgled i osobine, što je veoma olakšalo njihovu implantaciju. Na **Slici 1** prikazan je istorijski razvoj automatskih defibrilatora, pre svega po dizajnu i veličini, a na **Slici 2** elek-



Slika 1. ICD nekad i sad

Fig. 1. ICD before and now

troda koja se nakon implantacije povezuje s baterijom. Elektroda je ojačana specijalnim kojolom kako bi bila u stanju da provede/isporuči energiju i do 35 J a da pritom ne bude i sama oštećena.



Slika 2. Savremena elektroda

Fig. 2. A modern electrode

ICD su danas manji od 70 g i prilagođeni su oblikom prepektoranoj implantaciji. U tehnološkom smislu, napredak se ogleda u tretmanu hemodinamički stabilne komorske aritmije. Naime, nakon registrovanja VT, defibrilator uvek automatski počinje s najmanje agresivnom terapijom, takozvanom antitahikardija (burst) stimulacijom (ATP), različitog trajanja i različitog VV intervala (ovo je takozvana terapija bez bola). Ukoliko tahikardija perzistira i dalje, ATP biva agresivnija, a ukoliko je i tad neefikasna, primenjuje se kardioverzija. Ona se najpre izvodi pomoću struje minimalne jačine, obično do 5 J, a ako se ne postigne željeni efekat, primenjuje se defibrilacija s maksimalnom jačinom struje do 40 J. U slučaju postojanja ventrikularne fibrilacije, nema kalkulacije i odmah se primenjuje maksimalna jačina DC šoka s mogućnošću automatske promene polariteta.

Detekcioni kriterijumi za VT/VF u ICD menjali su se kao i mogućnosti terapijskog izbora. Na samom početku jedini kriterijum je bio broj detektovanih RR intervala, što je uslovljavalo pojavu maldetekcije (lažna detekcija VT ili VF). Najčešći diferencijalni dijagnostički problemi odnosili su se na sinusnu tahikardiju ili brzu supraventrikularnu tahiaritmiju uzrokovanu atrijskom fibrilacijom ili flaterom. Danas je maldetekcija svedena na minimum zahvaljujući različitim softverskim mehanizmima prepoznavanja i provere tahikardije. Zadržan je kriterijum stabilnosti RR intervala (*stability*), koji poništava automatsku detekciju





Slika 3. Implantacija kardioverter defibrilatora nekad  
Fig. 3. Cardioverter implantation before

VT i ukoliko varira više od programiranog trajanja. Danas postoje i drugi kriterijumi za razlikovanje tahikardije, kao što su širina QRS kompleksa ili automatska analiza odnosa P i QRS kompleksa (*PR logic*). ICD, pored funkcije automatskog defibrilatora, u isto vreme imaju pridruženu antibradikardnu zaštitu. Naime, oni mogu imati funkciju jednokomorskog ili dvo-komorskog pejsmejkera (VVIR ili DDD).

### Tehnika implantacije ICD

Tehnika implantacije ICD ne razlikuje se poslednjih deset godina od implantacije standardnog elektrostimulatora. Naime, tad je počela prepektoralna implantacija ICD, uz endovensko uvođenje elektroda, što je znatno smanjilo komplikacije i dužinu ležanja u bolnici u poređenju s epikardnom tehnikom koja je zahtevala da hirurg otvori grudni koš. Danas postavljanje indikacija za ugradnju, implantaciju, programiranje izvodi kardiolog-elektrofiziolog. Elektrode za automatski defibrilator nešto su deblje od onih koje se koriste za obične pejsmejkere, pa je rukovanje njima malo teže. Nakon implantacije elektrode u vrh desne komore (i u desni atrijum, kad se postavlja dvokomorski defibrilator), određuje se prag elektrode/elektroda. Potom se u kratkotrajnoj opštoj anesteziji provocira VT/VF, koju automatski registruje i kupira defibrilator. Određuje se jačina energije koja je potrebna da se izvede uspešan DC šok i iznalazi najadekvatniji program za zaustavljanje VT/VF. U toku testiranja ICD, uvek je prisutan inženjer iz firme čiji se aparat koristi, a koji garantuje njegovu efikasnost.

Komplikacije u toku i nakon implantacije su retke, a mogu se manifestovati u vidu pneumotoraksa, dislokacije elektrode, perforacije srčane komore, infekcije lože baterije, te kasnije dekubitusa. Uspeh intervencije je, pre svega, povezan s obučenošću i iskustvom ekipe koja izvodi operaciju. Na slikama 3 i 4 predstavljena su mesta i načini implantacije ICD u vreme kad su ih implantirali hirurzi, kao i danas kad ih implantiraju kardiolozi, odnosno elektrofiziolozi.



Slika 4. Implantacija kardioverter defibrilatora danas  
Fig. 4. Implantation cardioverter defibrilator today

### Lična iskustva

U Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine implantacija kardioverter defibrilatora počela je pre 12 godina – krajem 1999. godine. Otad pa do danas broj implantata raste i sad se godišnje ugradi 150 ovih aparata. U početku je troškove ugradnje snosio bolesnik, to jest on je sâm kupovao aparat i elektrode. Cena prvog ugrađenog aparata bila je 56 000 maraka, što je moglo priuštiti malo ljudi. Danas troškove ugradnje aparata snosi zdravstveno osiguranje, a pacijent plaća samo participaciju koja ne može biti veća od 30 000 dinara. U početku je implantacija svodena na sekundarnu prevenciju, dok se u poslednje dve godine primenjuje i kao primarna. Intervencija obično traje manje od sat vremena, komplikacije tokom ugradnje su retke.

Komplikacije koje se javljaju nakon ugradnje defibrilatora spadaju u kasne i one se obično manifestuju kao maldetekcija tahikardije, povećanje praga elektrode, dislokacija i prelom elektrode, te izuzetno retko komplikacija može biti dekubitus lože baterije. Jedna od najčešćih komplikacija jeste maldetekcija tahikardije, čiji je procenat u nivou drugih kuća. Njena učestalost je smanjena zahvaljujući, pre svega, tehničkom usavršavanju defibrilatora, novim, boljim algoritmi-ma u prepoznavanju i diskriminaciji tahikardije.

Sagledavanje prednosti lečenja kardioverter defibrilatorom podrazumeva i odnos troškova i efikasnosti lečenja. Zbog znatnog smanjenja hospitalizacije nakon implantacije ICD, troškovi se amortizuju oko 18 meseci. Ako se poredi troškovi i efikasnost drugih prihvaćenih načina lečenja u odnosu na spasenu godinu života, onda je odnos troškova i efikasnosti lečenja defibrilatorima prihvatljiviji od onog kod hemodijalize, kardiohirurške operacije na jednoj koronarnoj arteriji ili transplantaciji jetre.

Prema dosadašnjim ispitivanjima, odnos troškova i efikasnosti kardioverter defibrilatora veći je kod sekundarne nego kod primarne prevencije iznenadne srčane smrti i u najvećoj meri zavisi od trajanja generatora. Bolesnici s visokim rizikom od ISS ima-

ju znatno povoljniji odnos troškova i efikasnosti u odnosu na bolesnike s niskim rizikom.

### Zaključak

Rezultati studija AVID, Casch, CIDS, Madit I, Madit II, SCD Heft bez sumnje ukazuju na to da je lečenje kardioverter defibrilatorima efikasnije od lečenja antiaritmiciima u produženju života.

U ovom trenutku, uzimajući u obzir populaciju srčanih bolesnika, kardioverter defibrilator osigurava

najbolju zaštitu od iznenadne srčane smrti i nema alternativu ni u jednom danas poznatom leku kod selektiranih bolesnika s povišenim rizikom. Zadatak lekara kardiologa je da izdvoji i prepozna pacijente koji imaju povišen rizik od iznenadne srčane smrti. Zadatak inženjera je dalji napredak u razvoju automatskih defibrilatora i iznalaženje što sigurnijeg algoritma za prepoznavanje i diskriminaciju malignih komorskih aritmija.

Programi prekidanja iznenadne srčane smrti automatskim defibrilatorom treba da budu što jednostavniji, manje stresni i manje bolni nego dosad.

### Literatura

1. Topalov V, Živkov Šaponja D, Kovačević VD. Sinkope. Novi Sad: Agora; 2007.
2. Topalov V, Radišić B, Kovačević D, Kovačević D. Iznenadna srčana smrt. Med Pregl 1999;52(3-5):179-83.
3. Albert CM. Sudden cardiac death. Circulation. 2003;107:2096-101.
4. Abraham WT, Hayes DL. Cardiac resynchronisation therapy for heart failure. Circulation 2003;108:2596-603.
5. Georgels APM, et al. Out of hospital cardiac arrest: the relevance of heart failure. Eur Heart J 2003;24:1204-9.
6. Moss AJ. Madit II and its implications. Eur Heart J 2003;24:16-8.
7. Gregoratus G, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 Guidelines Circulation 2002;106:2145-61.
8. Moss AJ, Yareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannon DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrilator in

patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2002;346:877-83.

9. Nisam H. Ongoing ICD trials for primary prevention of sudden cardiac death. In: Adornato E, ed. Cardiac arrhythmias: how to improve reality in the third milenium? Roma: Editioni Luigi Pozzi; 2000. p. 228-33.

10. Cappato R, Negroni S, Bentivegna S, Bianchetti F, Pecora D, Morandi F, et al. Role of implantable cardioverter defibrillators in dilated cardiomyopathy. J Cardiovasc Electrophysiol 2002;13(Suppl):106-9.

11. Swedberg K, et al. Guidelines for diagnosis and treatment chronic heart failure. Eur Heart J 2005;26:1115-40.

12. Lipes DP, et al. ACC/AHA/ESC 2006. Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and prevention of sudden cardiac death: a report. Washington: ACC; 2006.

### Summary

#### Introduction

*Sudden cardiac death or, as it is also called, a modern man's killer occurs a few hours after the beginning of the disease. Sudden death is the one that happens within an hour from the onset of the subjective discomforts regardless of the existence of any previous disease. According to modern statistics, 450,000 people die suddenly in the USA and 150,000 in Germany.*

#### Causes of sudden death

*The most frequent causes of sudden death are cardiologic or, in other words, a heart rhythm disorder such as ventricular tachycardia, ventricular fibrillation and bradycardiac rhythm disorder. All these reasons can be efficiently prevented by the implantation of the cardioverter defibrillators.*

**Key words:** Death, Sudden, Cardiac; Arrhythmias, Cardiac; Defibrillators, Implantable; Cardiac Surgical Procedures

Rad je primljen 13. V 2010.

Prihvaćen za štampu 15. XI 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:5-6:291-294.

#### Implantable cardioverter defibrillator

*In comparison with the already known medications, the defibrillator seems to be the most efficient in prevention of sudden cardiac death. This fact has been confirmed by large multicentre studies. The implantation itself is a routine procedure. It lasts about an hour and it often passes without any complications. The patient leaves the hospital a few days after the procedure. About 150 of these procedures are performed per year at the Institute of Cardiovascular Diseases Vojvodina. The Social Insurance Fund bears medical costs and the patient only pays the participation fee, which is symbolical if compared to the value and use of the device. Owing to this fact, this device is available to every patient thus making the efficient sudden cardiac death prevention possible.*

Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad

Pregledni članak

Review article

UDK 616.74-009.5-053.6

DOI: 10.2298/MPNS1106295K

**JUVENILNA MIASTENIJA***JUVENILE MYASTHENIA***Marija KNEŽEVIĆ POGANČEV**

**Sažetak** – Juvenilna miastenija je hronična autoimuna neuromišićna bolest ispoljena različitim stepenom bezbolne mišićne slabosti i promptne zamorljivosti voljno inervisanih (poprečno-prugastih) mišića, koja se potencira ponavljanim pokretima i fizičkim naporom, a poboljšava nakon odmora i primene antiholinesteraznih lekova. Javlja se u adolescentnom uzrastu, čineći 10-15% miastenije gravis. Manifestuje se defektom u transmisiji nervnih impulsa do mišića, blokiranjem i uništavanjem receptora na acetilholin, autoantitelima. Juvenilna miastenija nije ni nasledna ni kontagiozna bolest. Prvi simptomi su najčešće slabost mišića oka, teškoće pri gutanju i govoru. Obično su zahvaćeni mišići inervisani kranijalnim nervima (lice, usne, jezik, vrat, ždrelo, grkljan), ali mogu biti zahvaćeni svi mišići. Simptomi su različitog tipa i intenziteta, s tipičnim periodima egzacerbacija i remisija. Kad bolest zahvati mišiće neophodne za disanje, dovodi do miasteničke krize i vitalne ugroženosti. Nema poznatog izlečenja, mada medikamentozni tretman znatno poboljšava prognozu i omogućava pacijentu da vodi relativno normalan život, sem tokom egzacerbacija bolesti.

**Ključne reči:** Mijastenija gravis; Adolescent; Acetilholin; Holinergički receptori + imunologija; Znaci i simptomi; Inhibitori holinesteraze; Progresija bolesti; Rekurentnost

**Definicija**

Juvenilna miastenija (JM) hronična je autoimuna neuromišićna bolest, koju karakteriše različiti stepen bezbolne mišićne slabosti i promptne zamorljivosti voljno inervisanih (poprečno-prugastih) mišića. Sam naziv miastenija (*mys* – mišić; *aesthesia* – slabost) latinsko-grčkog je porekla i označava izraženu mišićnu slabost. Juvenilna miastenija je forma miastenije gravis koja se ispoljava u adolescentnom uzrastu, čineći 10-15% svih slučajeva miastenije gravis [1].

**Epidemiologija**

Juvenilna miastenija se javlja kod 2–4 na 10 000 adolescenata opšte populacije, češće kod adolescentkinja (1,6 : 1) [2].

Kod većine počinje zahvatanje ekstraokularnih mišića, zadržavajući samo okularnu formu kod 15% obolelih. Kod preostalih 85% okularna forma JM progredira u generalizovanu, najčešće descendentno zahvatajući bulbarnu muskulaturu, vrat, gornje ekstremitete i samo retko i respiratornu muskulaturu, znatno sporije od adultne forme miastenije gravis (MG) [3].

Kod neležene JM najteža, ponekad životno ugrožavajuća faza nastupa tokom prvih 5–7 godina bolesti, ispoljavajući se izraženom slabošću bulbarne i respiratorne muskulature, koja najčešće zahteva intubaciju i mehaničku ventilaciju [4]. Spontane remisije se javljaju kod 10–15% pacijenata tokom prvih 10 godina nakon početka bolesti [5].

**Istorijski podaci**

Poglavica Opechancanough, koji je poznat kao ujak lepe Indijanke Pocahontas, verovatno je prvi

opisan slučaj miastenije. U kolonijalnoj korespondenciji s Engleskom 1644. godine, opisano je njegovo stanje nakon zarobljavanja. „Teška slabost ga je kompletno zahvatila, pojavile su se maceracije, mišići su mu izgubili čvrstinu i elastičnost, a kapci su mu bili tako teški da ih nije mogao podići, već su ih podizali njegovi pomoćnici. Nije mogao da hoda, ali mu je duh bio kompletno očuvan. U zatvoru u Jamestownu se odmorio, nakon čega je postao sposoban da se uspravi i ustane” [6]. Thomas Willis, engleski lekar, pisao je 1672. u knjizi *De anima brutorum* o ženi koja je naglo izgubila snagu i moć govora, te postala „nema kao riba”, opisavši tako miasteniju [7]. Engleski lekar Samuel Wilks opisao je 1877. slučaj MG verujući da je bulbarna paraliza [8]. U vreme kada se MG nazivala Erb-Goldflam-Oppenheimovom bolešću, nemački neurolog Heinrich Erb je 1878. godine opisao MG pseudoparaliticu. Henry Dale, engleski fiziolog i farmakolog, dobitnik Nobelove nagrade 1936. godine za razvoj teorije o neurohumoralnoj transmisiji, dokazao je muskarinski i nikotinski efekat acetilholina i njihove različite efekte na različitim sinapsama s različitim antagonizmom [8]. Carl Weigert, nemački patolog i histolog, skrenuo je 1901. godine pažnju na međuzavisnost hipertrofije timusa i miastenije [8]. Harriet Isabel Edgeworth, američki biohemičar, otkrila je 1930. godine terapijsku efikasnost efedrina na miasteniju [8]. Od 1929. godine dr Edgeworth je na sebi testirala i pokazala značajan efekat efedrina na terapiju miastenije [9]. Mary Broadfoot Walker je prva primenila fiziostigmin u terapiji MG, što je i opisala 1934. godine [10,11]. Ernst Ferdinand Sauerbruch, nemački hirurg, primenio je 1913. godine timektomiju u terapiji MG, kako su savetovali Schumacher i Roth 1912. godine [12].



**Skraćenice**

JM	– juvenilna miastenija
MG	– <i>miastenija gravis</i>
AT	– antitela
nAChR	– nikotinski-acetilholinski receptori
ACh	– acetilholin

**Etiologija**

Nije sasvim tačno poznato šta pokreće produkciju antitela (AT) na nikotinske-acetilholinske receptore (nAChR). Misli se da se AT stvaraju u timusu. Uobičajeno timus raste od rođenja do puberteta, nakon čega počinje da se smanjuje. Čak do 75% pacijenata s miastenijom ima uvećan timus za koji se misli da je delimično odgovoran za destrukciju nAChR. Oko 15% pacijenata sa JM ima timom [2,5].

JM može biti uzrokovana alteracijom imunog sistema, koja utiče na produkciju antitela na nAChR, kao reakciju na lek. Mimo penicilamina, poznato je potenciranje simptoma i egzacerbacija JM primenom raznih drugih lekova (prokain, prokainamid, litijum karbonat, antimanični, psihotropni agensi, fenitoin, trimetadion, beta blokatori adrenergičkih receptora, oralni antiholinergički lekovi, sistemski antibiotici, ciprofloksacin, aminoglikozidi, streptomycin, kanamicin, polimiksin B, bacitracin, garamicin, sulfonamidi, oralni antiaritmici, hlorkvin, neuromuskularni blokatori, okularni anestetici, dekstro-karnitin, interferon alfa, radiokontrastna sredstva, transdermalni nikotin). Čak i vrlo male količine ovih lekova blokiraju neuromišićne spojnice kod pacijenata sa JM i neophodno je izbegavati ih [13].

JM se može javiti i neposredno nakon bakterijskih ili virusnih infekcija, u skladu s teorijom molekularne mimikrije. Kod JM se virus *herpes simplex* opisuje kao dovoljno specifičan da aktivira imuni odgovor na proteinsku komponentu AChR.

**Patofiziologija**

Greška u transmisiji nervnog impulsa u neuromišićnoj spojnici može biti rezultat autoimunog odgovora, neefikasnog oslobađanja acetilholina (ACh) ili neadekvatne reakcije mišićnih vlakana na acetilholin. U JM specifična antitela na postsinaptičke nikotinske AChR blokiraju, oštećuju ili uništavaju AChR u neuromišićnoj spojnici [14]. Kod oko 15% adolescenata sa JM, kod kojih se ne nalaze detektibilna antitela na nAChR, nalaze se drugi imunološki činioci uključujući IgG antitela na mišić specifičnu tirozin kinazu (MuSK) [15,16]. Kod miasteničnih pacijenata neuromišićna spojnica ima manji broj AChR i širu distancu. Aktivacija i B i T ćelija je značajna u patogenezi i imunoregulaciji JM [17].

Kod JM provocirane ili potencirane pojedinim lekovima, mogući mehanizmi opisani kao farmakološke alteracije neuromišićnog impulsa jesu: presinaptička blokada (lokalni anestetički agensi), presinaptička blokada oslobađanja acetilholina (litijum i magnezijum), postsinaptičko vezivanje acetilholina za receptore kompeticijom (nedepolarizujući mišićni blokatori i aminoglikozidi) [13]. Do indukcije ili po-

goršanja JM mogu dovesti i oralni antiholinergički lekovi, sistemski antibiotici, oralni antiaritmici, hlorkvin, neuromuskularni blokatori, okularni anestetici, dekstro karnitin, interferon alfa, radiokontrastne materije, kao i transdermalni nikotin [13].

**Klinička slika**

Tipični i dominantni simptom JM je slabost i zamorljivost skeletnih mišića, koja se pogoršava krajem dana, naročito nakon napora, s oporavkom nakon odmora. Mišićna slabost je obično asimetrična i progresivna, sa zahvatanjem novih mišića, pa i kompletnim gubitkom funkcije pojedinih mišića. Tegobe se pogoršavaju tokom menstrualnog ciklusa, emocionalnog stresa, prolongiranog izlaganja sunčevoj svetlosti ili hladnoći, kao i tokom infekcija. Slabost mišića kod JM može se razviti tokom nekoliko dana ili nedelja. Stepent mišićne slabosti je individualan i varira tokom dana. Slabosti kod zatvaranja kapaka, ptoza i diplopije najčešće su prvi znaci bolesti [17]. Pacijenti sa JM imaju amimično lice i nazalni govor. Mišićna slabost faringosa je najčešće drugi rani znak JM. Simptome otežanog gutanja kod JM najčešće potencira vrlo topla, suva i začinjena (ljuta) hrana i hrana koja zahteva intenzivnije žvakanje (suvo meso, slatkiši za žvakanje). Česta je nazalna regurgitacija i teškoće s gutanjem i žvakanjem, te izražen strah od gušenja. Govor može biti različito ometen, u zavisnosti od intenziteta zahvaćenosti pojedinih mišićnih grupa, ali je zahvaćenost govornog organa, koja kompletno onemogućava govor kod obolelih od JM, retkost.

JM sama po sebi nije praćena bolom, ali napor pri održavanju glave u vertikalnom položaju ili pri voljnoj funkciji ekstremiteta može rezultirati bolom. Gubitak balansa se može pojaviti zbog mišićne slabosti.

Okularna miastenija je forma JM koja se ispoljava samo na okularnim mišićima obuhvatajući: padanje jednog ili oba kapka, dvoslike, nejasni vid i slabost mišića pokretača očne jabučice. JM zadržava samo okularnu formu kod oko 15% adolescenata, dok kod većine adolescenata s inicijalno okularnim simptomima tokom godina dolazi do progresije bolesti i zahvatanja i drugih delova tela do razvoja generalizovane JM.

Kod pacijenata sa slabošću respiratorne muskulature, zbog smanjenja respiratornog volumena i vitalnog kapaciteta, česte su pneumonije. Slabost respiratornih mišića definiše miasteničnu krizu koja može da zahteva i hitnu intubaciju i mehaničku ventilaciju [18].

**Dijagnostikovanje**

Neurološki pregled adolescenta obolelog od JM mora biti kompletan s posebnim fokusiranjem na oči, gutanje, plač, govor, grubu mišićnu snagu, vrat, ekstremitete, karlični i rameni pojas, ruke i noge. Neophodno je ispitati grubu motornu snagu naročito ramenog i karličnog pojasa, zamorljivost i prisutnost i simetričnost miotatskih refleksa svih dostupnih mišića. Potrebno je opservirati padanje kapaka i ptozu kapaka, pokrete bulbosa i prisustvo dvoslika, snagu pokretača bulbosa i za-



tvarača oka, glas, sposobnost govora i održavanja istog tona, kao i sposobnost gutanja i pijenja.

Različiti dijagnostički testovi se koriste za potvrdu dijagnoze JM [19].

Standardni test iz krvi za potvrdu JM je analiza seruma na prisustvo antitela na nikotinske AChR (nAChR antitela). Antitela na nAChR se nalaze kod 50% pacijenata s okularnom i do 80% pacijenata s generalizovanom formom JM, zbog ograničene senzitivnosti testa. Sama koncentracija nAChR antitela nije direktno povezana s kliničkom slikom i težinom JM [20]. Nikotinska AChR antitela mogu biti prisutna i povišena i kod osoba sa sistemskim lupusom eritematosusom, inflamatornom neuropatijom, reumatoidnim artritisom, na terapiji D-penicilaminom, timoma bez miastenije, kod majki i dece s kongenitalnom artrogripozom, kao i kod rođaka pacijenata sa JM. Povišene vrednosti nAChR antitela potvrđuju kliničku dijagnozu JM. Kod dece koja nemaju pozitivna nAChR antitela, mogu se naći pozitivna antitela na drugi protein neuromišićne spojnice, MuSK (mišić specifičnu tirozin kinazu). Nema definitivnog i kompletno sigurnog testa za potvrdu JM.

Klasična potvrda JM je poboljšanje ili normalizacija mišićne funkcije nakon parenteralne primene edrofonijum hlorida (tenzilona) ili neostigmina (prostigmina). Kod pacijenata sa JM dolazi do oporavka mišićne funkcije tokom 30–60 sekundi, s održavanjem efekta do 30 minuta. Test može diferencirati miasteničnu krizu od holinergične krize, koja je izazvana prekomernom aktivnošću ACh u neuromišićnoj spojnici. Varijanta ovog testa je primena tablete mestinona peroralno, s istim efektom, kao i test ledom, koji podrazumeva poboljšanje ptoze nakon nekoliko minuta po stavljanju leda na kapke. Dijagnostička procedura treba da obuhvati i radiološku eksploraciju prednjeg medijastinuma, u cilju isključenja bolesti tiroidee i timoma.

Elektromiografski kod JM, repetitivni ritmični brzi stimulusi daju progresivno sve manje i slabije mišićne odgovore, to jest dekrementnu aktivnost mišićnih akcionih potencijala. Specifičan nervni test za JM, po pravilu nije pozitivan kod svih pacijenata.

### Terapija juvenilne miastenije

JM nije smrtonosna bolest. Većina obolelih pomoću medikamentoznog i/ili hirurškog tretmana ima skoro normalan život. Nema jasno preporučene standardne terapije za JM. Terapija MG je simptomatska. Uspešnost terapije je vrlo individualna, s različitom efikasnošću čak i za pojedine grupe mišića. Terapijski pristup JM je dvojak, usmeren na povećanje acetilholina u telu ili na supresiju imunog sistema.

Prvi u terapijskom izboru za lečenje JM jesu antiholinesterazni lekovi. Oni inhibiraju razgradnju acetilholina. Mestinon (piridostigmin) najčešće je primenjivan antiholinesterazni agens u terapiji JM. Mestinon omo-

gućava acetilholinu duži boravak na neuromišićnoj spojnici i time aktivaciju više receptora, pa potom snažniju mišićnu kontrakciju i manju mišićnu slabost. Nema preporučene doze ni vremena uzimanja, već oni direktno zavise od kliničke slike i težine bolesti. Poboljšanje mišićne snage se registruje na 20–40 minuta nakon terapije, a maksimum postiže na oko dva sata nakon terapije. Efekat se smanjuje nakon 3–4 sata. Doziranje zavisi od terapijskog efekta i dnevne aktivnosti obolevlog. Tretman mestinonom kod većine adolescenata dovodi do rapidnog poboljšanja simptoma, ali mestinon nije dobra opcija za dugotrajnu terapiju zbog brojnih neželjenih dejstava. Visoke doze mestinona mogu biti vrlo opasne i izazvati holinergičku krizu (pogoršanje slabosti uz brojne sporedne efekte kao što su mučnina, povraćanje, proliv, hipersekrecija i bradikardija), kad treba privremeno prekinuti terapiju i dati atropin. Mestinon nije kauzalna, već samo simptomatska terapija JM i dokle god nema inhibicije imunog sistema, bolest progredira izazivajući kod pacijenta progresivnu slabost. Progresijom bolesti efekat mestinona postaje nedovoljan, te zahteva vrlo visoke doze koje same po sebi mogu pogoršati slabost i dovesti do miastenične krize, kad je pogoršanje mišićne slabosti takvog stepena da ugrožava život bolesnika.

Za supresiju imunog sistema koriste se različiti tretmani, kao što su: kortikosteroidi, prednizon, azatioprin, ciklofosfamid, mikofenolat mofetil, plazmafereza i intravenski imunoglobulini. Mehanizam dejstva imunosupresivnih lekova kod JM može se podeliti u tri kategorije: 1) inhibicija ćelijskog ciklusa (azatioprin, ciklofosfamid, metotreksat i mikofenolat mofetil); 2) imunosupresija T-ćelija (steroidi, ciklosporin i takrolimus); 3) deplecija B-ćelija (rituksimab) [21,22].

Kod dece se timektomija, zbog značaja timusa za razvoj imunog sistema, obično ne sprovodi pre puberteta. Preko 30% pacijenata sa JM bez timoma, nakon timektomije ima trajnu remisiju bez kontinuirane medikacije, a još 50% ima bitno poboljšanje [23,24]. Timektomija daje više efekata kod mladih pacijenata i povećava verovatnoću pojave remisije. Efekat timektomije je najispoljeniji nakon 2–5 godina.

Morbiditet i mortalite JM znatno su smanjeni tokom poslednjih 40 godina. Inhibitori holinesteraze još uvek su lekovi prve linije u terapiji JM. Terapija često uključuje i imunosupresive sa steroidima, azatioprimom, ciklosporinom, metotreksatom, mikofenolat mofetilom, tacrolimusom, ciklofosfamidom ili rituxamabom [25, 26]. Timektomija je korisna za pojedine slučajeve generalizovane JM. Plazmafereza, imunoabsorpcija i intravenski imunoglobulini vrlo su korisna urgentna terapija miasteničke krize generalizovane JM. Smrtnost JM je zahvaljujući ovoj terapiji svedena na manje od 5%. Mada zasad nema poznatog izlečenja JM, medikamentozni tretman znatno poboljšava prognozu i omogućava adolescentu da vodi relativno normalan život, izuzev tokom egzacerbacija bolesti.

## Literatura

1. Gadiant P. Juvenile myasthenia gravis: three case reports and a literature review. *J Child Neurol* 2009;24(5):584-90.
2. Vincent A, et al. Myasthenia gravis. *Lancet* 2001;357:2122-8.
3. Chiang LM, Darras BT, Kang PB. Juvenile myasthenia Muscle Nerve 2009;39(4):423-31.
4. Grob D, et al. The natural course of myasthenia gravis and effect of therapeutic measures. *Ann NY Acad Sci* 1981;377:652-69.
5. Papazian O, Alfonso I. Juvenile myasthenia gravis. *Medicina (B Aires)*. 2009;69(1):71-83.
6. National Myasthenia Gravis Foundation of America. Annual Meeting, 1995 the Georgia State Chapter of the MGFA and the South Florida Gold Coast Chapter. Newsletter 1998;1(3).
7. De anima brutorum quae hominis vitalis ac sensitiva est, exercitationes duae by Thomas Willis. Amstelodami: Apud Joannem Blaeu; 1672. (written in Latin).
8. Leslie T, Moore RJ. A chronology of medicine and related sciences. Aldershot, England: Scholar Press; 1997.
9. Boothby WM, Adams M, Power MH, Edgeworth H, Moersch FP, et al. Myasthenia gravis: second report on the effect of treatment with glycine. *Mayo Clin Proc* 1932;7:737-56.
10. Keeney AH, Keeney VT. Mary B. Walker, M.D. and the pioneering use of prostigmin to treat myasthenia gravis. *Ophthalmology* 1997;93(1-2):125-34.
11. Keesey JC. Some contemporary views of Mary Walker. *Neurology*. 1998;51:1433-9.
12. Raica M, Cimpean AM, Ribatti D. Myasthenia gravis and the thymus gland: a historical review. *Clin Exp Med* 2008; 8:61-4.
13. Wittbrodt ET. Drugs and myasthenia gravis: an update. *Arch Intern Med* 1997;157:399-408.
14. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994; 330:1797-810.
15. Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:1246-52.
16. Chan KH, et al. Frequency of seronegativity in adult-acquired generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2007;36:651-8.
17. Vishwanath M, Nischal K, Carr L. Juvenile myasthenia gravis mimicking recurrent VI nerve palsy of childhood. *Arch Dis Child* 2004;89-90.
18. Vljaković G, Sindelić R, Marković D, Terzić M, Bumbaširević V. Endotracheal intubation without the use of muscle relaxants in patients with myasthenia gravis. *Med Pregl* 2009;62(9-10):412-6.
19. Anlar B. Juvenile myasthenia: diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs* 2008;2(3):161-9.
20. Anlar B, Senbil N, Kose G, Degerlizuit A. Serological follow-up in juvenile myasthenia: clinical and acetylcholine receptor antibody status of patients followed for at least 2 years. *Neuromusc Disord* 2008;15(5):355-7.
21. Badurska B, Rynie B, Strugalska H. Immunosuppressive treatment for juvenile myasthenia gravis. *Eur J Pediatr* 1992;151(3):215-7.
22. Skeie GO, et al. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2006; 13:691-9.
23. Knežević-Pogančev M. Neurology in pediatry. Belgrade: Educatio; 2008.
24. Marjorie E. Seybold ME, Howard FM, Duane DD, Payne WS, Harrison EH. Thymectomy in juvenile myasthenia gravis. *Arch Neurol*. 1971;25(5):385-92.
25. Sivakumar S. Steroids and immunosuppressant drugs in myasthenia gravis. *Nature Clinical Practice Neurology* 2008;4: 317-27.
26. Hampton T. Trials assess myasthenia gravis therapies. *JAMA*. 2007;298:29-30.

## Summary

### Introduction

Juvenile myasthenia is a chronic autoimmune neuromuscular disease characterized by varying degrees of fluctuating, painless muscle weakness and rapid fatigue of any muscles under voluntary control. Juvenile myasthenia is a form of myasthenia appearing in adolescent age, representing 10% to 15% of all cases of myasthenia gravis. Juvenile myasthenia is presented by a defect in the transmission of nerve impulses to muscles, resulting from a breakdown in the normal communication between nerves and muscles. In myasthenia, antibodies produced by the body's own immune system block, alter, or destroy the receptors for acetylcholine. Juvenile myasthenia is neither directly inherited nor is it contagious.

### Signs and Symptoms

The first noticeable symptoms may be eye muscle weakness, difficulty in swallowing, or slurred speech. Juvenile myasthenia usually affects muscles innervated by the cranial nerves (face, lips, tongue,

neck and throat), but it can affect any muscle group. Symptoms vary in type and severity with typical periods of exacerbation interspersed with periods of remission. When the muscles necessary for breathing are affected, a patient is said to be in a myasthenic crisis, which is a life-threatening situation.

### Disease Outcome and Treatment

Juvenile myasthenia produces sporadic but progressive weakness and abnormal fatigability of striated (skeletal) muscles, exacerbated by exercise and repeated movement, but improved by rest and anticholinesterase drugs. Juvenile myasthenia follows an unpredictable course of recurring exacerbations and periodic remissions. With current therapies, however, most cases of juvenile myasthenia are not as serious as the name implies. Although there is no known cure, drug treatment has improved prognosis and allows patients to lead relatively normal lives, except during exacerbations.

**Key words:** Myasthenia Gravis; Adolescent; Acetylcholine; Receptors, Cholinergic + immunology; Signs and Symptoms; Cholinesterase Inhibitors; Disease Progression; Recurrence

Rad je primljen 13. V 2009.

Prihvaćen za štampu 15. XI 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:5-6:295-298.

Loewenstein Rehabilitation Hospital, Raanana Israel<sup>1</sup>  
 Klinika za rehabilitaciju "Dr Miroslav Zotović", Beograd<sup>2</sup>  
 Vojnomedicinska akademija, Beograd<sup>3</sup>  
 Elektrotehnički fakultet i Institut za multidisciplinarna istraživanja, Beograd<sup>4</sup>  
 Aalborg University, Denmark  
 Center for Sensory Motor Interaction, Department of Health Science and Technology<sup>5</sup>

Pregledni članci  
 Review article  
 UDK 615.84:616.747  
 UDK 616.83-005.1-06:615.84  
 DOI: 10.2298/MPNS1106299P

## EFEKTI FUNKCIONALNE ELEKTRIČNE TERAPIJE NA OPORAVAK MOTORNE FUNKCIJE GORNJEG EKSTREMITETA KOD PACIJENATA NAKON MOŽDANOG UDARA – ISKUSTVA I SMERNICE ZA DALJE

*EFFECTS OF FUNCTIONAL ELECTRICAL THERAPY ON UPPER EXTREMITY FUNCTIONAL MOTOR RECOVERY IN PATIENTS AFTER STROKE - OUR EXPERIENCE AND FUTURE DIRECTIONS*

Aleksandra PLAVŠIĆ<sup>1</sup>, Laslo ŠVIRTLIH<sup>2</sup>, Aleksandra STEFANOVIĆ<sup>2</sup>,  
 Stevan JOVIĆ<sup>2</sup>, Aleksandar ĐUROVIĆ<sup>3</sup> i Mirjana POPOVIĆ<sup>4,5</sup>

**Sažetak** – Funkcionalna električna terapija predstavlja kombinaciju električne terapije i funkcionalnih vežbi posle cerebrovaskularnog insulta. Ona je pokretački sistem onoga što osoba stiže preko novih iskustava nakon lezije, dajući joj mogućnost da uvežbava funkcije. Sastoji se od 30-minutnog vežbanja uobičajenih dnevnih aktivnosti asistirano električnom stimulacijom šake, a izvodi se tokom tri nedelje. Klinička ispitivanja dosad su obuhvatila više od 60 ispitanika u akutnoj, subakutnoj i hroničnoj fazi posle moždanog udara. Opšti zaključak je da statistički značajan pozitivan efekat primene funkcionalne električne terapije na funkcionalnost šake i ruke postoji kod pacijenata u akutnoj i subakutnoj fazi koji inicijalno imaju male pokrete u ručnom zglobu, kao i prstima i da se taj oporavak održava i posle šest meseci. Unapređenje razumevanja neurofiziološkog uticaja funkcionalne električne terapije na osobe koje su imale moždani udar, kao i bolje razumevanje neuroplastičnih efekata ove terapije može da omogući optimizaciju funkcionalne električne terapije, posebno kod evaluacije neurofizioloških mehanizama pri sprovođenju ove terapije i evaluacije posledica modifikovanog upravljanja usled tog vežbanja na voljno i automatsko upravljanje hvatanja i manipulaciju rukom.

**Ključne reči:** Elektro terapija; Funkcionalna terapija; Oporavak funkcije; Motorna aktivnost; Moždani udar; Šaka; Snaga šake; Rehabilitacija; Neurofiziologija

### Uvod

Cerebrovaskularne bolesti pripadaju grupi masovnih oboljenja koja su za društvo velik, a ujedno i težak medicinski, ekonomski i socijalni problem, pa je veoma značajan što brži oporavak ovakvih pacijenata. Moždani infarkt je poslednji stadijum moždane ishemije i ispoljava se patofiziološkim promenama, kao što su redukcija ukupnog cerebralnog protoka, a manifestuje se hemiplegijom, to jest oduzetošću jedne polovine tela čiji se etiološki uzrok nalazi u motornoj zoni suprotne hemisfere mozga, zatim izmenom ponašanja, oštećenjem senzibiliteta i percepcije.

Oporavak posle cerebrovaskularnog insulta može da se svrsta u: 1) *spontani oporavak* usled reparativnih procesa odmah nakon lezije; i 2) *reorganizaciju neuralnih mehanizama* koja je pod uticajem upotrebe i iskustva. Neurorehabilitacija utiče na reorganizaciju neuralnih mehanizama koristeći neuralni plastičnost i predstavlja nadgradnju na spontani oporavak. Kao rezultat, rehabilitacija omogućuje osobi da koristi oba, prirodni oporavak i ono što radi i/ili vežba i uči. Izvesno je da će se mozak reorganizovati nakon povrede, bez obzira na ishod. Može da se pretpostavi da priroda ove reorganizacije nakon lezije mora da zavisi od ulaza kao i postavljenih zadataka, a to je posebno važno u toku rehabilitacije.

Postavlja se pitanje šta se dešava s biološkom pozadinom ovog procesa u samom korteksu [1,2]. Teh-

nika kojoj se u poslednjoj deceniji posvećuje velika pažnja, a odnosi se na novi koncept ispitivanja funkcijske reorganizacije korteksa naziva se transkranijalna magnetska stimulacija (TMS). Mehanizmi ove reorganizacije mogu se izučavati na više nivoa: ćelijskom, sinaptičkom i regionalnom, od čega je do danas isključivo poslednji ispitivan na zdravim ljudima *in vivo*, primenom neinvazivnih neuroimidžing tehnika (funkcionalna magnetna rezonancija - MRI) kod koje je vremenska rezolucija ograničena. Stoga je regionalna reorganizacija ili takozvana reprezentativna plastičnost u velikoj meri testirana primenom TMS. Ispitivan je primarni motorni korteks, budući da su efekti TMS iz ovog regiona lako merljivi posredstvom amplituda motornih evociranih potencijala (MEP). Smatra se da TMS ima značajne implikacije za buduće protokole rehabilitacije, prvenstveno motornih funkcija [3].

Neurorehabilitacija je termin koji se odnosi na metode i tehnologije koje obezbeđuju maksimalno funkcionisanje oštećenog senzorno-motornog mehanizma kod pacijenata s lezijom centralnog motornog neurona. Plastičnost mozga, to jest sposobnost moždanih struktura da menjaju funkcionalnu strukturu organizaciju predstavlja osnovu na kojoj se bazira neurorehabilitacija [1]. Najčešće korišćene rehabilitacione tehnike koje se odnose na vraćanje motorne kontrole nakon cerebrovaskularnog insulta (CVI) jesu konvencionalne kineziterapijske tehnike, na pri-



**Skraćenice**

TMS	– transkranijalna magnetna stimulacija
MEP	– motorni evocirani potencijal
CVI	– cerebrovaskularni insult
FES	– funkcionalna električna stimulacija
GE	– gornji ekstremitet
FET	– funkcionalna električna terapija
HFG	– <i>Higher Functioning Group</i>
LFG	– <i>Lower Functioning Group</i>
CIMT	– <i>Constraint Induced Movement Therapy</i>
UEFT	– <i>Upper Extremity Function Test</i>

mer Bobat [4], i tehnike proprioceptivne neuromišićne facilitacije (PNF) [5].

Novija tehnika, *Constraint-Induced Movement Therapy* (CIMT), koja se razvija poslednjih desetak godina, posebno se odnosi na oporavak funkcije gornjeg ekstremiteta (GE), a izvodi se tako što se zdrava ruka imobilizuje (splintom) kako bi se od oštećenog ekstremiteta izvukao maksimum. Studije su pokazale da ova tehnika povećava funkcionisanje GE u aktivnostima dnevnog života, ali u malom procentu rezultira valjanim otvaranjem šake [6,7].

Više svetskih studija odnosi se na korišćenje pasivne elektrostimulacije kod pacijenata u subakutnoj i hroničnoj fazi posle CVI, a ispitan je efekat na obim pokreta šake, mišićnu snagu i senzibilitet. Uočeno je znatno povećanje obima pokreta i mišićne snage, ali ne i oporavak senzibiliteta [8].

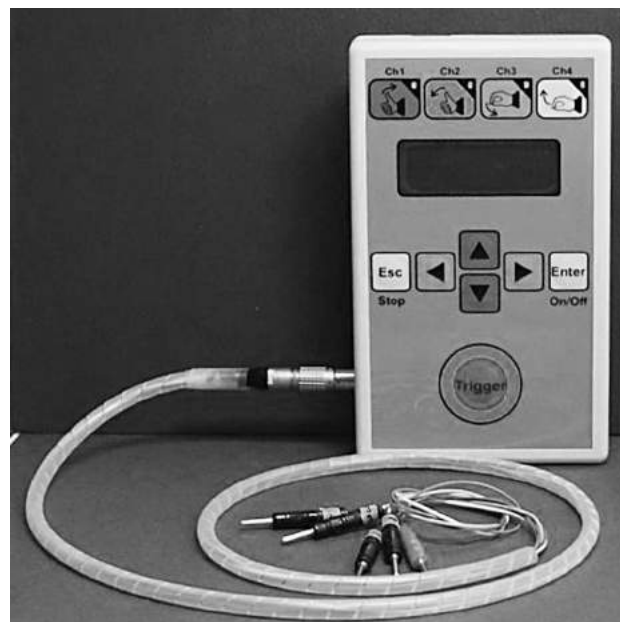
Drugi pristup u oporavku GE odnosi se na primenu funkcionalne električne stimulacije (FES) [9–13] mišića kako bi se povećala funkcija šake, poboljšala motorna kontrola i redukovao spazam fleksora i ekstenzora šake. Terapija bazirana na FES, nazvana funkcionalna električna terapija (FET) [14,15], pokretački je sistem onoga što osoba stiče preko novih iskustava nakon lezije, dajući joj mogućnost da uvežbava funkcije [16].

**Funkcionalna električna terapija**

Funkcionalna električna terapija predstavlja kombinaciju električne terapije i funkcionalnih vežbi posle CVI.

**1. FET metoda**

Za FET mogu da se koriste aparati UNA-FET® (Una Konsalting, Beograd), (Slika 1) i ACTIGRIP® (Neurodan, Aalborg, Danska, otkupio OttoBok 2006. godine), ili odgovarajući četvorokanalni elektronski stimulatori, i površinske PALS elektrode ili specijalno dizajnirane matricne elektrode [17,18] koje se postavljaju tako da stimulišu ekstenziju i fleksiju prstiju šake, kao i ekstenziju i opoziciju palca (Slika 2). Intenzitet stimulacije je između 0 i 50 mA, frekvencija 50 Hz, trajanje impulsa između 250  $\mu$ s i 600  $\mu$ s. Dužina trajanja stimulacije je određena vremenom potrebnim da se obavi zadatak u toku 30-minutne sesije, 15 dana, tokom tri nedelje. Pacijent ili terapeut voljno započinje zadatak pritiskom na taster stimulatora i može ga prekinuti u svakom trenutku.

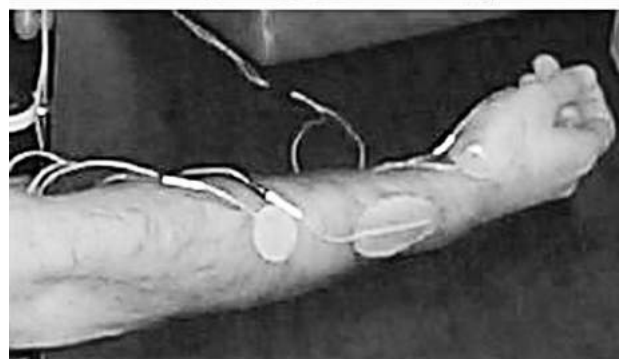
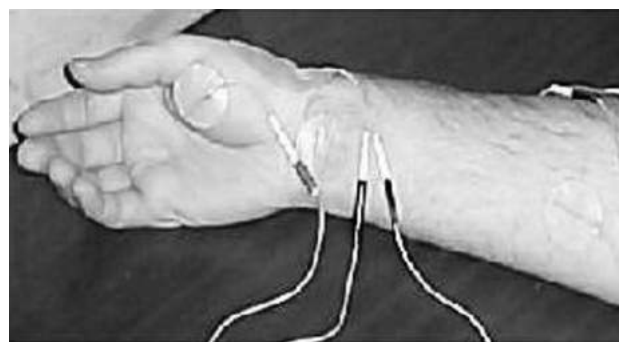


Slika 1. UNA-FET® (Una sistemi, Beograd), četvorokanalni stimulator

Fig. 1. UNA-FET® (Una systems, Belgrade) four channel stimulator

**2. FET studije**

Klinička istraživanja obuhvatila su dosad više od 60 ispitanika, životnog doba od 25 do 75 godina u akutnoj, subakutnoj i hroničnoj fazi posle moždanog udara [19,20]. Kriterijumi za ulazak pacijenata u studije bili su sledeći: da je reč o prvom moždanom udaru verifikovanom MRI ili CT pregledom. Pacijenti



Slika 2. Položaj PALS elektroda tokom FET sesije

Fig. 2. Place of PALS electrodes during FET sessions





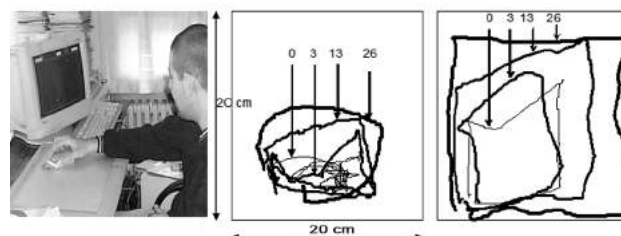
**Slika 3.** Pacijent pritiskom na taster FET stimulatora sam trigeruje zadatak koji zahteva uzimanje video-kasete, prinošenje video-aparatu, ubacivanje kasete i vraćanje ruke na polazno mesto. Pri vežbanju se koristi ista baterija predmeta koja je definisana za UEFT

**Fig. 3.** The patient personally initiates the task by pressing the FET stimulator start button. The task was to handle the video-cassette. Exercise includes the same test battery set as in UEFT test

jenti nisu ušli u studiju u sledećim slučajevima: ako imaju leziju perifernog nerva ili ortopedsku intervenciju koja bi mogla kompromitovati oporavak GE, ako imaju srčano oboljenje koje se manifestuje dispnejom i anginom pektoris, ako su imali subarahnoidalnu hemoragiju bez znakova infarkta mozga, sa znacima progresivnog hidrocefalusa, zatim ako imaju znakove afazije, agitacije ili depresije [21]. Pacijenti se inicijalno dele u dve grupe [19,20]: s boljim (HFG – *Higher Functioning Group*) i lošijim funkcionisanjem (LFG – *Lower Functioning Group*).

Za procenu oporavka pacijenata u obe grupe koristili su se sledeći klinički testovi: *Upper Extremity Function Test* – UEFT [22,23], *Modified Aschworth Scale* – MAS [24], *Drawing Test* – DT [25], *Motor Activity Log* – MAL [26], kao i procena obima aktivne i pasivne pokretljivosti u predelu lakta, ručnog zgloba i sitnih zglobova šake korišćenjem goniometra. Svrha UEFT testa je da se uoče razlike u obavljanju određenih aktivnosti dnevnog života pre, na kraju tretmana FET i nakon pola godine. Izvođenje određenih radnji ocenjuje se kao *uspešno*, *neuspešno* i *netestirano*. Određuje se vreme koje je potrebno za obavljanje određene radnje tako što se beleži koliko puta je pacijent u 2 minuta u stanju da obavi tu radnju. Testiraju se sledeće radnje: 1. češljanje kose; 2. korišćenje viljuške; 3. podizanje video-kasete; 4. pijeње iz limenke; 5. pijeње iz male flaše (0,3 litra); 6. pisanje olovkom; 7. telefoniranje; 8. pranje zuba; 9. sipanje soka iz kartonske ambalaže od 1 litra; 10. pijeње iz krige; i 11. jedenje hrane prstima (Slika 3).

*Drawing Test* sastoji se od praćenja linija nacrtanih na digitalnoj tabli na stolu hemiplegičnom rukom (Slika 4) i ima za osnovni cilj praćenje promena u koordinaciji između lakta i ramena, to jest zglobova oko segmenata koji nisu stimulirani tokom FET. Napominjemo da se svi testovi obavljaju bez stimulacije, to jest procenjuje se samo voljna funkcionalnost šake i ruke.



**Slika 4.** Levo: *Drawing Test*. Desno: Primeri snimljenih crteža jednog LFG i jednog HFG pacijenta koji su imali zadatak da nacrtaju kvadrat 20 x 20 cm pre terapije (0), posle terapije (3) i nakon 13 i 26 nedelja

**Fig. 4.** Left: *Drawing test setup*. Right: Examples of the results from LFG and HFG patients who performed tracking square task on the drawing tablet before (0), after therapy (3) and after 13 and 26 weeks

## Rezultati

Klinička ispitivanja sa FET rađena su od 2001. godine na Klinici za rehabilitaciju „Dr M. Zotović“, kao i u centru *Hammel Neuro*, Arhus, Danska. U 2006. godini započeta je primena FET na Klinici za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju na Vojnomedicinskoj akademiji, gde je dobijena saglasnost za primenu električne stimulacije (ES) i obučeni terapeuti za rad s električnim stimulatorom. Na Klinici za rehabilitaciju „Dr M. Zotović“ FET je uvršćena u kliničke rutinske terapije.

Dobijeni su dobri rezultati, pogotovo kod pacijenata u akutnoj i subakutnoj fazi i inicijalno boljim funkcionisanjem [19,20], ali se postavilo pitanje kako bi FET delovao kod pacijenata s teškim oštećenjem funkcije ruke i šake, šta bi se desilo u slučaju stimulacije proksimalnih delova ruke, zatim kad i kome treba prepisati FET, kakvo je optimalno trajanje (doziranje) terapije, koliko FET uvećava efikasnost u kombinaciji s ostalim fizikalnim procedurama (konvencionalne kineziterapijske tehnike, CIMT vežbe), da li je potrebno ovu tehniku ponoviti kad nakon dužeg vremena ono što je postignuto počne da iščezava. Takođe smo uočili da postoji potreba za dobro dizajniranim studijama, u kojima bi se proveravali efekti FET kod hroničnih pacijenata s teškim oštećenjima [13,14,19,20]. I, konačno, FET je uključena u preporuke za neurorehabilitaciju [27–29], a koje su sve dostupne i na internetu.

## Diskusija

U neurorehabilitaciji ne postoje jasno definisani stavovi prema tome koju tehniku primeniti radi što boljeg i bržeg oporavka pacijenta sa CVI [6-14]. To se

posebno odnosi na što brzi oporavak funkcije šake. Znamo da terapija ponovnog učenja motornih obrazaca treba da bude optimalna, to jest da funkcionalnom asistencijom omogući korisnicima da ostvare namernavane aktivnosti, koje oni samostalno ne mogu ili mogu samo delimično da izvedu. Senzorna povratna informacija za izvedene aktivnosti pomaže mozgu da ponovo uči i treba da se maksimizuje i po trajanju i po amplitudi i ne treba da se ograniči samo kroz kliničke vežbe. Konvencionalna električna terapija ne rezultira funkcionalnim pokretom, a spolja indukovana fizikalna terapija ne aktivira sve neuralne puteve. Smatramo da je FET dobra za integraciju s konvencionalnom terapijom zato što istovremeno obezbeđuje dve funkcije: spolja pojačava ili generiše pokrete i aktivira direktno aferentne i eferentne neuralne puteve.

Kod korišćenja ove metode primećeno je da nema preciznih vodiča kada je reč o doziranju FES, dnevnom vremenu stimulacije i ukupnom trajanju serije. Istraživanja takođe pokazuju moguću pojavu doziranog pojačanog fleksionog spazma kad pacijent voljno pokušava da izvrši zadatak pomoću FES [10].

Nameću se tri važna otvorena pitanja:

Koliki/kakav je uticaj FET na oporavak motorne funkcije šake kod pacijenata nakon moždanog udara u akutnoj, subakutnoj i hroničnoj fazi, primenjenog zajedno s konvencionalnom kineziterapijom?

Da li je korišćenjem FET očuvani plasticitet CNS maksimalno trigerisan, kao i neuromišićna struktura koja je verovatno umanjena ili modifikovana posle CVI?

Koliko i od čega zavisi prezervacija oporavka motorne funkcije šake promovisana FET?

### Zaključak

Unapređenje razumevanja uticaja neurofiziološke baze funkcionalne električne terapije na osobe koje su imale moždani udar, kao i bolje razumevanje njenih neuroplastičnih efekata može da omogući optimizaciju ovog tretmana, posebno kod evaluacije neurofizioloških mehanizama pri funkcionalnoj električnoj terapiji i evaluacije posledica modifikovanog upravljanja usled ovakvog vežbanja na voljno i automatsko upravljanje hvatanja i manipulaciju rukom.

### Literatura

- Weingarden H, Ring H. Functional electrical stimulation-induced neural changes and recovery after stroke. *Eur Medicophys* 2006;42:87-90.
- Naumović N, Savić M, Filipović D, Stanisić M, Zamurović A, Ivetić V. Nervous system plasticity in the recovery of patients after cerebrovascular stroke. *Med Pregl* 1996;49(3-4):115-8.
- Barsi GI, Popovic DB, Tarkka IM, et al. Cortical excitability changes following grasping exercise augmented with electrical stimulation. *Exp Brain Res* 2008;191(1):57-66.
- Bobath B. *Adult Hemiplegia: Evaluation and treatment*. 3rd ed. London: Heinemann Medical Books Ltd.; 1990.
- Voss DE. Proprioceptive neuromuscular facilitation. *Am J Phys Med* 1967;46:838-99.
- Taub E, Wolf S. Constraint induction techniques to facilitate upper extremity use in stroke patients. *Top Stroke Rehabil* 1997;3:38-61.
- Kunkel A, Kopp B, Muller G, Villringer K, Villringer A, Taub E, et al. Constraint-induced movement therapy for motor recovery in chronic stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:624-8.
- Baker LL, Yeh C, Wilson D, Waters RL. Electrical stimulation of wrist and fingers for hemiplegic patients. *Phys Ther* 1979;59:1495-9.
- Popović DB, Sinkjaer T. *Control of movement for physically disabled*. London: Springer; 2000.
- Gritsenko V, Prochazka A. A functional electric stimulation-assisted exercise therapy system for hemiplegic hand function. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:881-5.
- Popović DB, Popović MB. External control of movements. In: Bronzino JD, ed. *Biomedical engineering handbook: biomedical engineering fundamentals*. 3rd ed. Boca Raton (FL), CRC Press LLC; 2006. p. 1-22.
- Popovic DB, Popovic MB. New trends in neurorehabilitation of subjects with central nervous system lesions. *Zdrav Vestn* 2010;79(3):296-301.
- Sinkjaer T, Popovic DB. Neurorehabilitation technologies - present and future possibilities. *Neurorehabilitation* 2009;25(1):1-3.
- Popovic DB, Sinkjaer T, Popovic MB. Electrical stimulation as a means for achieving recovery of function in stroke patients. *Neurorehabilitation* 2009;25(1):45-58.
- Popovic MB, Popovic DB, Sinkjaer T, Stefanovic A, Schwirtlich L. Restitution of reaching and grasping promoted by functional electrical therapy. *Artif Organs* 2002;26:271-5.
- Popović MB. Control of neural prostheses for grasping and reaching. *Med Eng Phys* 2003;25(1):41-50.
- Popović DB, Popović MB. Automatic determination of the optimal shape of a surface electrode: selective stimulation. *J Neurosci Methods* 2008;178(1):174-81.
- Popović-Bijelić A, Bijelić G, Jorgovanović N, Bojanic D, Popović DB, Popović MB. Multi-field surface electrode for selective electrical stimulation. *Artif Organs* 2005;29(6):448-52.
- Popović MB, Popović DB, Sinkjaer T, Stefanovic A, Schwirtlich L. Clinical evaluation of functional electrical therapy in acute hemiplegic subjects. *J Rehabil Res Dev* 2003;40(5):443-54.
- Popović DB, Popović MB, Sinkjaer T, Stefanovic A, Schwirtlich L. Neuroprosthesis for therapy of paretic arm in hemiplegic subjects: a cross-over study. *Can J Physiol Pharmacol* 2004;82:749-56.
- Winstein CJ, Rose DK, Tan SM, Lewthwaite R, Chui HC, Azen SP. A randomized controlled comparison of upper extremity rehabilitation strategies in acute stroke: a pilot study of immediate and long-term outcomes. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:620-8.
- Caroll D. A quantitative test of upper extremity function. *J Chronic Dis* 1965;18:479-82.
- Wijman CA, Stroh KC, Van Doren CL, Thorpe GB, Pekkham PH, Keith MW. Functional evaluation of quadriplegic patients using a hand neuroprosthesis. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71: 1053-57.
- Bohannon RW. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 1987;67:206-7.
- Eder C, Popovic MB, Popovic DB, Stefanovic A, Schwirtlich L, Jovic S. The drawing test: a tool for assessing motor coordination in post-stroke hemiplegic subjects. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86(2):289-95.

26. Taub E, Miller NE, Novack TA, Cook EW, Fleming WC, Nepomuceno CS, et al. Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74:347-54.

27. Evidence based review of stroke rehabilitation. Upper extremity interventions. Ontario, Canada, 13th edition, 2010. Available from: <http://www.ebrsr.com/index.php> assessed on 04.03.2011

28. Ottawa panel evidence-based clinical practice guidelines for post-stroke rehabilitation. The Ottawa Panel. *Topics in rehabilitation*. Top Stroke Rehabil 2006;13(1):1-116, Thomas Land Publ, Inc. Available from: <http://www.thomasland.com/stroke-guide.html> assessed on 04.03.2011

29. National clinical guidelines for stroke. 3rd ed. London: Royal College of Physicians; 2008.

### Summary

#### Introduction

New neurorehabilitation together with conventional techniques provide methods and technologies for maximizing what is preserved from the sensory motor system after cerebrovascular insult. The rehabilitation technique named functional electrical therapy was investigated in more than 60 patients in acute, subacute and chronic phase after cerebrovascular insult. The functional sensory information generated by functional electrical therapy was hypothesized to result in the intensive functional brain training of the activities performed.

#### Functional Electrical Therapy

Functional electrical therapy is a combination of functional exercise and electrical therapy. The functional electrical therapy protocol comprises voluntary movement of the paretic arm in synchrony with the electrically assisted hand functions in order to perform typical daily activities. The daily treatment of 30 minutes

lasts three weeks. The outcome measures include several tests for the evaluation of arm/hand functionality: upper extremity function test, drawing test, modified Aschworth scale, motor activity log and passive range of movement.

#### Results of Functional Electrical Therapy Studies

Results from our several clinical studies showed that functional electrical therapy, if applied in acute and subacute stroke patients, leads to faster and greater improvement of functioning of the hemiplegic arm/hand compared to the control group. The outcomes were significantly superior at all times after the treatment for the higher functioning group.

#### Discussion

Additional well-planned clinical studies are needed to determine the adequate dose of treatment (timing, duration, intensity) with functional electrical therapy regarding the patient's status. A combination with other techniques should be further investigated.

**Key words:** Electric Stimulation Therapy; Exercise Therapy; Recovery of Function; Motor Activity; Stroke; Hand; Hand Strength; Rehabilitation; Neurophysiology

Rad je primljen 20. II 2007.

Prihvaćen za štampu 7. XII 2009.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:5-6:299-303.





## STRUČNI ČLANCI

### PROFESSIONAL ARTICLES

Institut za javno zdravlje Vojvodine, Novi Sad<sup>1</sup>  
Zavod za javno zdravlje, Sremska Mitrovica<sup>2</sup>  
Zavod za javno zdravlje, Pančevo<sup>3</sup>  
Zavod za javno zdravlje, Sombor<sup>4</sup>

Stručni članak  
Professional article  
UDK 615.371.06:616.921.5  
DOI: 10.2298/MPNS1106305P

#### ANALIZA SUSPEKTNIH NEŽELJENIH REAKCIJA POSLE IMUNIZACIJE PROTIV PANDEMIJSKOG GRIPA A (H1N1) 2009.

##### ANALYSIS OF SUSPECTED ADVERSE REACTIONS FOLLOWING IMMUNIZATION AGAINST PANDEMIC INFLUENZA

Vladimir PETROVIĆ<sup>1</sup>, Zorica ŠEGULJEV<sup>1</sup>, Snežana MEDIĆ<sup>2</sup>, Miodjub RISTIĆ<sup>1</sup>,  
Slađana TOMIĆ<sup>3</sup> i Gordana CVETIĆ<sup>4</sup>

**Sažetak** – Nadzor nad neželjenim reakcijama ima za cilj da registruje sve neželjene događaje posle vakcinacije i koji mogu biti povezani s vakcinom. Cilj ovog rada bio je da analizira neželjene reakcije koje su registrovane posle vakcinacije protiv pandemijskog gripa A (H1N1) 2009. i prijavljene od zdravstvene službe u okviru pasivnog nadzora. U periodu od 17.12.2009. do 7.2.2010. godine u AP Vojvodini je vakcinisano 55 720 osoba, od kojih je 50 433 vakcinisano jednom dozom, a 5 287 pacijenata je primilo dve doze vakcine. Ukupno je aplikovano 61 007 doza vakcine. Registrovao je 37 slučajeva neželjenih reakcija, sa stopom od 6,6 na 10 000 vakcinisanih, to jest 6,1 na 10 000 datih doza vakcine. Najveći broj pacijenata s neželjenim reakcijama imao je više različitih simptoma. Zbog toga je broj registrovanih kliničkih manifestacija (140) višestruko veći u odnosu na broj pacijenata. Vodeći simptomi i znaci bili su febrilnost (51,4%), malaksalost/umor (48,6%), glavobolja (40,5%) i mialgija (35,1%). Kod većine pacijenata reakcije su bile blagog toka i kratkog trajanja. Samo dva pacijenta su upućena u bolnicu, pri čemu je jedan pacijent hospitalizovan. Zbog niskog obuhvata imunizacijom, pomoću pasivnog nadzora nisu mogli biti registrovani retki događaji, čija je očekivana učestalost u populaciji niska. Nadzor je značajna komponenta programa imunizacije, posebno kad su u pitanju nove vakcine.

**Cljučne reči:** Imunizacija + neželjeni efekti; Vakcine influence + neželjeni efekti; Influenca A virus, H1N1; Upitnici; Znaci i simptomi; Izveštavanje o neželjenim reakcijama na lekove; Nadzor stanovništva;

#### Uvod

Nakon otkrivanja i identifikovanja pandemijskog virusa gripa A (H1N1) 2009, razvijeno je i licencirano više od 30 vakcina, a od septembra 2009. godine imunizacija protiv gripa postala je sastavni deo programa sprečavanja i suzbijanja ovog oboljenja u mnogim zemljama sveta [1]. Istovremeno sa sprovođenjem vakcinacije, uveden je nadzor nad uzgrednim pojavama s ciljem da se registruju svi neželjeni događaji koji su se javili kod pacijenata posle vakcinacije i koji bi mogli biti povezani s vakcinom. Savetodavna grupa stručnjaka za imunizaciju Svetske zdravstvene organizacija (SAGE) ocenila je da je neophodno uvesti sveobuhvatan postmarketinški nadzor, s obzirom na limitirana klinička iskustva u vezi s primenom ove vakcine, kao i vremenska ograničenja da se ona sprovedu. Pri proceni obima nadzora nad neželjenim događajima, uzeta je u obzir i činjenica da su neke vakcine licencirane samo na bazi osnovnih podataka o kvalitetu [2].

Sve vakcine koje su licencirane i korišćene u svetu, bazirane su na istom inicijalnom izolatu virusa gripa A/California/7/2009 (H1N1)v, a razlike između pojedinih vakcina odnose se na postupak produkcije vakcinalnog antigena, količinu vakcinalnog antigena

u preparatu i podatku da li vakcina sadrži adjuvans. Evropska medicinska agencija (EMA) odobrila je tri vakcine za upotrebu u zemljama Evropske unije: inaktivisana celovirusna vakcina (Celvapan), inaktivisana split vakcina (Pandemrix) i inaktivisana podjedinična vakcina (Focetria) [3]. Jedna od ovih vakcina (Focetria) korišćena je i u našoj zemlji.

U AP Vojvodini, kao i u čitavoj zemlji, imunizacija protiv pandemijskog gripa A (H1N1) 2009. započeta je 17. decembra 2009. godine. Cilj ovog rada bio je da analizira uzgredne pojave koje su se javile posle vakcinacije i koje je prijavila zdravstvena služba u okviru pasivnog nadzora nad neželjenim reakcijama.

#### Materijal i metode

Tokom imunizacije protiv pandemijskog gripa A (H1N1) 2009. u AP Vojvodini, sproveden je nadzor nad neželjenim reakcijama posle vakcinacije u skladu s važećom zakonskom regulativom iz ove oblasti i stručnometodološkim uputstvom Odeljenja za prevenciju i kontrolu zaraznih bolesti Instituta za javno zdravlje Srbije. Lekari koji su izvodili imunizaciju dobili su konkretna uputstva da prijave svaki neželjeni događaj posle vakcinacije. Pod neželjenom reakcijom se podrazumevao svaki poremećaj zdravlja

koji se dogodio nakon vakcinacije i koji bi se mogao povezati s primenom vakcine. Neželjene promene prijavljivane su teritorijalno nadležnoj epidemiološkoj službi instituta/zavoda za javno zdravlje, prema proceni hitnosti.

U cilju pooštrenog nadzora nad neželjenim reakcijama, imajući u vidu primenu nove vakcine, pored zakonom propisanog obrasca (Prijava neželjene reakcije posle imunizacije), konstruisan je i poseban upitnik. Svaki lekar je morao da upozna pacijente s karakteristikama vakcine i očekivanim reakcijama, kao i da zamoli pacijenta da svaki poremećaj zdravstvenog stanja koji se javi neposredno posle vakcinacije ili u roku od sedam dana posle primanja vakcine prijavi izabranom lekaru. Bilo je obavezno prijaviti i svaki slučaj encefalitisa i Guillain–Barre sindroma unutar četiri nedelje od imunizacije, a posebno svaki smrtni ishod i svaki neuobičajen događaj koji izazove reagovanje javnosti, a u vezi je s imunizacijom.

U skladu s preporukama proizvođača, vakcina je aplikovana intramuskularno u deltoidni mišić ili u anterolateralni deo natkolenice, u zavisnosti od mišićne mase, odnosno uzrasta pacijenta. Imunizacija je sprovedena jednom dozom vakcine, a za osobe starije od 65 godina i decu uzrasta od 6 meseci do 8 godina preporučene su dve doze vakcine, s intervalom od najmanje tri nedelje između prve i druge doze.

Slučajevi registrovanih reakcija analizirani su u odnosu na broj aplikovanih doza vakcine, uzrasnu strukturu vakcinisanih pacijenata i kliničke manifestacije. Statistička značajnost utvrđenih razlika merena je pomoću  $\chi^2$  testa.

## Rezultati

U periodu od 17. decembra 2009. godine do 7. februara 2010. godine u AP Vojvodini je vakcinisano 55 720 osoba, od kojih je 50 433 vakcinisano jednom dozom, a 5 287 pacijenata je primilo dve doze vakcine. Ukupno je aplikovano 61 007 doza vakcine. Obuhvat imunizacijom bio je nizak i iznosio je svega 2,8%. U ovom periodu, nadležne zdravstvene ustanove registrovale su 37 neželjenih reakcija (Tabela 1).

**Tabela 1.** Stopa registrovanih neželjenih reakcija u odnosu na broj primljenih doza vakcine protiv pandemijskog gripa A (H1N1) 2009.  
**Table 1.** Rate of occurrence of adverse reactions related with number of doses of pandemic influenza vaccine A(H1N1)2009 received

Broj doza vakcine Number of doses	Broj vakcinisanih Number of vaccinated	%	Broj postvakcinalnih reakcija Number of recorded reactions	Broj postvakcinalnih reakcija/10.000 Number of recorded reactions per 10.000 vaccinated
Jedna doza akcine 1 dose of vaccine	50 433	90,5	33	6,5
Dve doze vakcine 2 doses of vaccine	5 287	9,5	4	7,6
Ukupno /Total	55 720	100	37	6,6

Stopa neželjenih reakcija je 6,6/10 000 vakcinisanih pacijenata, odnosno 6,1/10 000 aplikovanih doza vakcine. Veća je nakon primene druge doze vakcine, uz napomenu da je samo 9,5% imunizovanih vakcinisano dvema dozama vakcine, a da su u ovoj grupi registrovane samo četiri neželjene reakcije. Ova razlika nije statistički značajna ( $p=0,784$ ).

Najveći broj pacijenata s neželjenim reakcijama imao je više različitih simptoma i znakova poremećaja zdravlja. Zbog toga je broj registrovanih kliničkih manifestacija koje su se javile posle vakcinacije (140) višestruko veći u odnosu na broj pacijenata (37), (Tabela 2).

### Lokalne reakcije

Lokalne reakcije su se manifestovale bolom, otokom i crvenilom na mestu aplikacije vakcine. Prijavlivanjem su obuhvaćeni svi slučajevi lokalnih reakcija, bez obzira na njihov intenzitet i dužinu trajanja. Ove reakcije su registrovane kod sedam pacijenata, od kojih su svi imali otok i crvenilo, a pet pacijenata je prijavilo i bolnost na mestu aplikacije vakcine. Reakcije su bile blagog intenziteta i samo u jednom slučaju su uzrokovale ograničenu pokretljivost ekstremiteta.

### Opšte reakcije

Kod najvećeg broja pacijenata registrovani su opšti simptomi i znaci (febrilnost, malaksalost/umor, groznica). Oni čine 30% svih navedenih kliničkih manifestacija. Od ukupnog broja pacijenata s postvakcinalnim reakcijama, polovina pacijenata (51,4%) prijavila je porast temperature. Kod sedam pacijenata se radilo o blago povišenoj temperaturi do 38<sup>o</sup> C, šest pacijenata je imalo temperaturu 38–38,9<sup>o</sup> C, a kod tri pacijenta temperatura je bila preko 39<sup>o</sup> C. Za tri pacijenta je samo naveden podatak da su bili febrilni, ali nije poznato kolika je bila temperatura. Osećaj umora i/ili malaksalosti prijavilo je ukupno 18 (48,6%) pacijenata. Kod 11 pacijenata ovi simptomi su bili praćeni povišenom temperaturom.

### Koštano mišićni sistem

Simptomi koštano mišićnog sistema čine 15,7% svih registrovanih manifestacija postvakcinalnih reakcija. Bol u mišićima prijavilo je ukupno 13 pacijenata, a bol u zglobovima devet pacijenata. Kod sedam pacijenata ova dva simptoma bila su udružena.

### Nervni sistem

Glavobolja je bila jedan od najčešćih simptoma (40,5%). Najčešće je bila udružena s febrilnošću (sedam pacijenata), mučninom (pet pacijenata) ili s oba ova simptoma (dva pacijenta). Kod jednog pacijenta registrovana je parestezija u sklopu izražene lokalne reakcije s ograničenom pokretljivošću ekstremiteta i drugim subjektivnim tegobama (artralgiya, mučnina, glavobolja, malaksalost).

### Kardiovaskularni sistem

Poremećaji kardiovaskularnog sistema čine svega 2,1% svih kliničkih manifestacija postvakcinalnih reakcija. U pojedinačnim slučajevima registrovani su povećan ili snižen arterijski pritisak i tahiaritmija.

**Tabela 2.** Učestalost neželjenih reakcija posle imunizacije protiv pandemijskog gripa A (H1N1) 2009. u odnosu na lokalizaciju i kliničke manifestacije

**Table 2.** Occurrence of adverse events following immunization against pandemic influenza A(H1N1) 2009 by localization and clinical manifestations

Postvakcinalne reakcije <i>Adverse reactions</i>	Slučajevi postvakcinalnih reakcija (n=37) <i>Cases of post vaccination reactions</i>		Simptomi i znaci postvakcinalnih reakcija (n=140) <i>Symptoms and signs of post vaccination reactions</i>		
	Broj No	%	Broj No	%	
Lokalne <i>Local</i>	Otok/Oedema	7	18,9		
	Crvenilo/Edness	7	18,9	19	13,6
Opšte <i>Systemic</i>	Bol/Pain	5	13,5		
	Febrilnost/High temperature	19	51,4		
Koštano-mišićni sistem <i>Musculoskeletal system</i>	Malaksalost/Weakness	18	48,6	42	30,0
	Groznica/Fever	5	13,5		
Nervni sistem <i>Nervous system</i>	Mialgij/Myalgia	13	35,1	22	15,7
	Artralgija/Arthralgia	9	24,3		
Kardiovaskularni sistem/ <i>Cardiovascular system</i>	Glavobolj/Headache	15	40,5	16	11,4
	Parestezija/Paraesthesia	1	2,7		
Gastrointestinalni sistem/ <i>Gastrointestinal system</i>	Tahiaritmija/Tachyarrhythmia	1	2,7		
	Hitertenzija/Hypertension	1	2,7	3	2,1
Respiratorni sistem <i>Respiratory system</i>	Hipotenzija/Hypotension	1	2,7		
	Mučnina/Nausea	8	21,6		
Koža i potkožno tkivo <i>Skin and subcutaneous tissue</i>	Povraćanje/Vomiting	4	10,8	15	10,7
	Dijareja/Diarrhoea	3	8,1		
Uvo/labirint <i>Ear/labyrinth</i>	Kašalj/Cough	3	8,1	3	2,1
	Eritem/raš/Rash	5	13,5		
Okolo/Oko <i>Eye</i>	Znojenje/Sweating	4	10,8	15	10,7
	Pruritus/Scratch	4	10,8		
Infekcije/Infections	Urtikarija/Urticaria	2	5,4		
	Vertigo/Vertigo	2	5,4	2	1,4
Drugo <i>Other</i>	Crvenilo kapaka/Redness of eyelids	1	2,7	1	0,7
	Potencirani neželjeni efekti leka <i>Increased effects of other medication</i>	1	2,7	1	0,7

#### *Gastrointestinalni sistem*

Najčešće registrovani simptomi i znaci gastrointestinalnog sistema jesu mučnina (21,6%), zatim povraćanje (10,8%) i dijareja (8,1%).

#### *Respiratorni sistem*

Samo kod tri pacijenta registrovan je kašalj i u sva tri slučaja je bio udružen s febrilnošću.

#### *Koža i potkožno tkivo*

Promene na koži javile su se u vidu alergijskih manifestacija (eritem/raš, pruritus i urtikarija) i znojenja, a učestvuju ukupno sa 10,7% u strukturi kliničkih manifestacija postvakcinalnih reakcija.

#### *Uvo (labirint), oko*

Kod dva pacijenta, unutar 24 sata nakon vakcinacije, registrovana je izrazita vrtoglavica uz poremećaj hoda. Kod pacijentkinje stare 78 godina vertiginozne epizode su se i ranije javljale. Kod iste pacijentkinje javilo se i crvenilo s otokom kapaka. Kod pacijenta starog 38 godina vrtoglavica se javila prvi put. Manifestovala se iznenadnim napadom i bila je praćena mučninom i povraćanjem, uz potpun gubitak ravno-

teže. Pacijent je upućen u bolnicu i u toku hospitalizacije je utvrđena upala vestibularnog nerva.

#### *Infekcije*

Kod jedne pacijentkinje stare 72 godine dan nakon vakcinacije dijagnostikovao je herpes zoster.

#### *Druge manifestacije*

Kod pacijenta starosti 23 godine, četiri sata nakon primljene vakcine došlo je do uznemirenosti, a potom do kočenja mišićne mase vrata, nevoljnih i bolnih grčeva i kočenja druge mišićne mase (leve ruke i noge, cervikalne i lumbalne mišićne mase). Ova epizoda je trajala oko sat i po. Pacijent je transportovan na urgentnu neurologiju. Već pri prijemu, pacijent se osećao bolje, a neurološki nalaz je bio uredan. Konstatovano je da opisani nevoljni pokreti s kratkotrajnim spazmom mišićne mase mogu odgovarati akutnoj distoničnoj reakciji, usled primene neuroleptika (haloperidol), koji pacijent prima zbog osnovne bolesti.

Analiza učestalosti neželjenih reakcija u odnosu na starosnu strukturu vakcinisanih pacijenata pokazuje da su ove reakcije višestruko češće registrovane u uzrastu do 14 godina, dok je najniža stopa registrovana za oso-

**Tabela 3.** Neželjene reakcije posle imunizacije protiv pandemijskog gripa A (H1N1) 2009. u odnosu starosnu strukturu pacijenata

**Table 3.** Age specific rate of occurrence of adverse events following immunization against pandemic influenza A(H1N1) 2009

Starosne grupe Age group	Broj vakcini- sanih Number of vaccinated	Broj neželjenih reakcija Number of adverse events	Broj neželjenih reakcija/10 000 Number of adverse events per 10,000
6 meseci – 14 godina 6 months to 14 years	3 257	10	30,7
15–49 godina/15–49 years	12 680	8	6,3
50–64 godina/50–64 years	17 266	12	7,0
65+godine/Over 65 years	22 517	7	3,1
Ukupno/Total	55 720	37	6,6

be najstarije starosne grupe (Tabela 3). Ove razlike su statistički visoko signifikantne ( $\chi^2=32,697$ ).

U odnosu na odrasle, kod dece je dvaput češće registrovana povišena temperatura (80,0%/40,7%) i četiri puta češće su registrovane lokalne reakcije (40,0%/11,1%). Povišena temperatura i lokalne reakcije kod dece registrovane su kao izdvojene kliničke manifestacije (po dvoje dece je imalo samo povišenu temperaturu, 38,2<sup>o</sup> C i 39<sup>o</sup> C, to jest samo lokalnu reakciju) ili su bile udružene s drugim, blagim simptomima i znacima (glavobolja, malaksalost, povraćanje, proliv, kašalj).

## Diskusija

Savetodavna grupa eksperata za imunizaciju Svetske zdravstvene organizacije (SAGE) utvrdila je 7. jula 2009. godine strategiju vakcinacije protiv pandemijskog gripa A(H1N1) 2009, s ciljem da se postigne redukcija obolevanja i umiranja, uspori transmisija virusa u populaciji, smanji pritisak na zdravstveni sistem i obezbedi održivo funkcionisanje vitalnih službi jedne zemlje [2]. U većini evropskih zemalja, vakcinacija je započeta kasno i sprovedena s vrlo niskim obuhvatom da bi mogla da utiče na intenzitet transmisije virusa influencije [3]. Zbog toga je strategija vakcinacije bila usmerena prvenstveno na zaštitu vulnerabilnih grupa [4,5].

Pošto je u implementaciji strategije imunizacije bezbednost vakcine od ključnog značaja, ocenjeno je da je postmarketinški nadzor nad imunizacijom protiv pandemijskog gripa od posebne važnosti, naročito kad su u pitanju retke komplikacije koje se kliničkim studijama, ograničenog obima, ne mogu otkriti [2]. Evropska medicinska agencija kontinuirano prati i evaluira sve publikovane i nepublikovane informacije u vezi s bezbednošću tri vakcine protiv pandemijskog gripa (Celvapan, Pandemrix i Focetria), koje su korišćene u većini evropskih zemalja, a jedna od ovi vakcina je korišćena i u našoj zemlji [6]. Na osnovu analize prikupljenih informacije nisu dobijene indicije da je sprovođenje vakcinacije praćeno porastom rizika od neželjenih događaja.

Upoređivanje bezbednosnog profila različitih pandemijskih vakcina nije moguće zbog razlika u ukupnom broju aplikovanih doza, kao i različitih vrsta nadzora i kriterijuma za prijavljivanje neželjenih reakcija u pojedinim zemljama. Prema podacima koje je publikovala

Evropska medicinska agencija, većina neželjenih reakcija je blage prirode i reverzibilnog karaktera, zbog čega korist od imunizacije prevazilazi rizik od primene vakcine. Dobar bezbednosni profil ove tri vakcine omogućio je da one budu odobrene za primenu van pandemije u zemljama Evropske ekonomske zone [7].

U zemljama Evropske ekonomske zone do 17. aprila 2010. godine vakcinisano je blizu 6,5 miliona osoba, pri čemu je registrovana 3 061 neželjena reakcija (podaci se odnose na Focetriu), sa stopom od 4,7/10 000 vakcinisanih. Najčešće su registrovani opšti simptomi: febrilnost, malaksalost, oboljenje slično gripu, kao i bol i lokalna reakcija na mestu davanja vakcine, a zatim simptomi nervnog sistema i mišićnokoštanog sistema [7].

Do 7. februara 2010. godine, u AP Vojvodini je vakcinisano 55 720 osoba protiv pandemijskog gripa A(H1N1) 2009. Pomoću pasivnog nadzora, zdravstvena služba je registrovala 37 neželjenih reakcija, uključujući i one poremećaje zdravstvenog stanja koji su samo vremenski superponirani s vakcinacijom, kao što je herpes zoster. Ovo oboljenje se do 2004. godine obavezno prijavljivalo u našoj zemlji. U AP Vojvodini je 2004. godine prijavljeno 2 247 slučajeva herpes zoster. Najveća vrednost incidencije bila je kod osoba ženskog pola, najstarije starosne grupe. Zbog toga se superponiranje ove bolesti s vremenom vakcinacije može smatrati očekivanim, što bi moglo biti objašnjenje za pojavu herpes zoster drugi dan od vakcinacije kod jedne starije pacijentkinje.

Kod većine pacijenata registrovane reakcije su bile blagog toka i kratkog trajanja. Samo dva pacijenta su upućena u bolnicu, pri čemu je hospitalizovan jedan pacijent (vertigo). Vodeći registrovani simptomi i znaci kod pacijenata bili su febrilnost (51,4%), malaksalost i/ili umor (48,6%), glavobolja (40,5%) i mialgija (35,1%), koji se nalaze među deset vodećih simptoma i znakova i u izveštajima iz drugih evropskih zemalja [8,9].

Kao i u čitavoj zemlji, u Vojvodini je obuhvat imunizacijom bio nizak. Nizak obuhvat su ostvarile i brojne druge evropske zemlje. Jedna od evropskih zemalja koja je imunizaciju započela blagovremeno i dostigla visok obuhvat populacije jeste Švedska. Do početka januara 2010. godine, vakcinacijom je obuhvaćeno 60% švedske populacije. Vakcinisano je 5,3 miliona stanovništva i registrovano oko 3 700 suspektnih neželjenih reakcija (6,98/10 000) [8]. Mada je stopa neželjenih reakcija gotovo ista kao i u našem istraživanju, zbog malog obuhvata i kratkog trajanja kampanje u AP Vojvodini nije registrovana vremenska superponiranost vakcinacije sa stanjima čija je očekivana učestalost u populaciji niska (Guillain–Barre sindrom, encefalitis, smrtni ishod), a koja su registrovale druge evropske zemlje [8–10].

## Zaključak

Pasivan nadzor značajna je komponenta programa imunizacije, posebno kad su u pitanju nove vakcine. Ovaj oblik nadzora u našoj zemlji potrebno je dalje unapređivati kako bi se obezbedile potpunije informacije o učestalosti i karakteristikama neželjenih reakcija posle imunizaciju.



## Literatura

1. World Health Organization (WHO), 2009. Statement from WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety about the safety profile of pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccines. Available from: [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/cp164\\_2009\\_1612\\_gacvs\\_h1n1\\_vaccine\\_safety.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/cp164_2009_1612_gacvs_h1n1_vaccine_safety.pdf)
2. World Health Organization (WHO), 2009. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization report of the extraordinary meeting on the influenza A(H1N1) 2009 pandemic, 7 July 2009. Weekly Epidemiological Report, 2009, Vol. 84(30):301-308. Available at: <http://www.who.int/wer/2009/wer8430.pdf>.
3. Johansen K, Nicoll A, Ciancio BC, Kramarz P. Pandemic influenza A(H1N1) 2009 vaccines in the European Union. Euro Surveill. 2009;14(41):pii=19361. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19361>
4. European Union Health Security Committee (HSC) / Early Warning and Response System (EWRS). HSC/EWRS statement on influenza A(H1N1) 2009: target and priority groups for vaccination. 25 August 2009 [cited 15 October 2009]. Available from: [http://ec.europa.eu/health/ph\\_threats/com/Influenza/docs/HSC\\_EWRS\\_statement\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_threats/com/Influenza/docs/HSC_EWRS_statement_en.pdf)
5. World Health Organization (WHO), 2009. Pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus vaccine conclusions and recommendations from the October 2009 meeting of the immunization Strategic Advisory Group of Experts. Wkly Epidemiol Rep 2009;84(49):505-16. Available from: <http://www.who.int/wer/2009/wer8449.pdf>.
6. European Medicines Agency. Pandemic influenza A(H1N1)v vaccines authorised via the core dossier procedure. Explanatory note on scientific considerations regarding the licensing of pandemic A(H1N1)v vaccines. 24 September 2009 [cited 15 October 2009]. Available from: [http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pandemic\\_influenza/60825909en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pandemic_influenza/60825909en.pdf)
7. European Medicines Agency. Eighteenth pandemic pharmacovigilance update. EMA /326582/2010. Available from: [www.emea.europa.eu/pdfs/influenza/32658210\\_en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/influenza/32658210_en.pdf)
8. The Medical Products Agency (MPA) Sweden. Available from: <http://www.lakemedelsverket.se/.../Summary-of-Adverse-Drug-Reaction-reports-in-Sweden-with-Pandemrix-received-through-January-8/>
9. Swissmedic. Analysis of suspected adverse events following vaccination against pandemic influenza (H1N1) 2009 in Switzerland. Final evaluation suspected adverse reaction analysis Influenza A (H1N1) vaccines. Available from: <http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/.../index.html?lang...>
10. Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb March 9, 2010. Final evaluation suspected adverse reaction analysis Influenza A (H1N1) vaccines. Available from: [http://www.lareb.nl/documents/090310\\_Final\\_evaluation\\_H1N1\\_reports.pdf](http://www.lareb.nl/documents/090310_Final_evaluation_H1N1_reports.pdf)

## Summary

### Introduction

The surveillance on adverse reaction following immunization was aimed at recording all adverse events possibly related with vaccines. During the implementation of immunization strategy against pandemic influenza A(H1N1) in 2009, the post-marketing comprehensive surveillance was suggested to be conducted due to limited clinical experience in applying this particular vaccine and because of the fact that some vaccines had been licensed only on the basis of the data regarding their quality.

### Material and Methods

The passive surveillance on adverse events following immunization was conducted simultaneously with immunization campaign against pandemic influenza in the Autonomous Province of Vojvodina. Reporting of adverse events was conducted by health care service through a specially designed questionnaire

### Results

In the period from December 17th 2009 to February 7th 2010, of the total number of 55720 people who were vaccinated, 50433 received one dose and 5287 received two doses of vaccine. The total number of doses administered was 61007. During the observed pe-

riod, some adverse reactions were recorded in 37 people, the rate of occurrence of adverse reactions being 6.6 per 10.000 vaccinated. Since the majority of patients had several symptoms and signs, the number of recorded clinical manifestations was much higher (140) than the number of patients with reactions. The dominant symptoms and signs were fever (51.4%), weakness/fatigue (48.6%), headache (40.5%) and myalgia (31.5%). The reactions in the majority of patients were mild and transient. Only two patients sought medical care and one was hospitalised. Since the immunization coverage was very small, it was not possible to record rare adverse events, whose expected incidence is, anyway, very low.

### Conclusion

Surveillance on adverse reaction following immunization represents an important component of immunization program, especially when new vaccines are introduced. Therefore, this form of surveillance in our country needs further improvement in order to provide more complete information on occurrence and characteristics of adverse reactions following immunization.

**Key words:** Immunization + adverse effects; Influenza Vaccines + adverse effects; Influenza A Virus, H1N1 Subtype; Questionnaires; Signs and Symptoms; Adverse Drug Reaction Reporting Systems; Population Surveillance

Rad je primljen 11. VI 2010.

Prihvaćen za štampu 15. XI 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:5-6:305-309.

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad  
Klinika za očne bolesti

Stručni članak  
*Professional article*  
UDK 617.7-007.681-085  
617.7:616.12-008.331.1-085  
DOI: 10.2298/MPNS1106310B

## DODATNA TERAPIJA BRINZOLAMIDOM KOD PACIJENATA NA TERAPIJI TRAVOPROSTOM

### ADJUNCTIVE THERAPY WITH BRINZOLAMIDE IN PATIENTS ON TRAVOPROST TREATMENT

Nikola BABIĆ, Veljko ANDREIĆ, Aleksandar MILJKOVIĆ, Vladimir ČANADANOVIĆ i Sava BARIŠIĆ

**Sažetak** – Cilj studije je bio da se utvrdi efikasnost sniženja intraokularnog pritiska i podnošljivost brinzolamid 1% (Azopt® 1%) suspenzije i travoprosta 0,004% (Travatan®) rastvora kao kombinovane terapije kod pacijenata s primarnim glaukomom otvorenog ugla i očnom hipertenzijom kod kojih je bilo potrebno dodatno sniženje intraokularnog pritiska. Kombinovana terapija brinzolamidom + travoprostom dovodi do statistički značajnog i održivog smanjenja intraokularnog pritiska od 17,39% ( $p < 0,001$ ) posle četiri nedelje i 20,08% ( $p < 0,001$ ) posle 12 nedelja. Promena intraokularnog pritiska u odnosu na početne vrednosti kretala se od -3,96 mmHg posle 4 nedelje do -4,48 mmHg posle 12 nedelje. Najčešći neželjeni efekat bio je poremećaj ukusa i zamagljenje vida. Brinzolamid 1%, u dvokratnoj dnevnoj dozi i dodatnoj terapiji travoprostom 0,004% u jednokratnoj dozi, znatno snižava intraokularni pritisak u odnosu na monoterapiju travoprostom. Oba leka su pokazala da su bezbedna i da ih pacijenti dobro podnose.

**KLjučne reči:** Glaukom otvorenog ugla; Očna hipertenzija; Kombinovana terapija; Glaukom; Intraokularni pritisak

#### Uvod

Osnovni cilj terapije glaukoma jeste očuvanje dovoljne vidne funkcije i kvaliteta života pacijenta koja će omogućiti obavljanje svakodnevnih životnih aktivnosti [1]. Kvalitet života je tesno povezano s vidnom funkcijom. Uopšteno, pacijenti s ranim do umerenim glaukomskim oštećenjem imaju dobru vidnu funkciju i mali gubitak kvaliteta života, ali uznapredovale forme glaukoma uzrokuju bitan gubitak kvaliteta života. Terapija bi trebalo da uspori ili zaustavi, a ponekad i regeneriše oštećenje vidnog živca i ganglijskih ćelija uzrokovanih glaukomskim procesom. Jedini način na koji se danas može usporiti ili zaustaviti glaukomski proces jeste smanjenje intraokularnog pritiska (IOP) ispod nivoa koji će uzrokovati dalja oštećenje vidnog živca. Povećan IOP primarni je faktor rizika za ovo progresivno oštećenje i jedini faktor na koji se može terapijski delovati. Sniženje IOP je glavni vid terapije glaukoma kojim se dokazano smanjuje progresija bolesti [2,3]. Prva linija terapije primarnog glaukoma otvorenog ugla (POAG) sastoji se od jednog medikamenta, najčešće analoga prostaglandina, ali s vremenom monoterapija često ne uspeva da kontroliše IOP. Približno 50% svih pacijenata sa POAG u svetu zahteva dodatnu terapiju u naredne dve godine [4]. Kad pojedinačna terapija ne dovodi do željenog sniženja IOP, često se u terapiju dodaje drugi antiglaukomijski lek. Brojne studije dokazale su da je za postizanje ciljnog IOP često neophodna upotreba višestrukih lekova [5,6].

Analozii prostaglandina (PGA) su klasa snažnih hipotenzivnih supstancija koje smanjuju IOP mehanizmom povećanja uveoskleralnog oticanja [7,8]. Brojne studije [9–11] su dokazale da travoprost u jednokratnoj dozi efikasno snižava IOP kod pacijenata sa POAG i očnom hipertenzijom (OH), kao i da je istovremena upotreba analoga prostaglandina u jednokratnoj dnevnoj

dozi i  $\beta$ -blokatora u dvokratnoj dnevnoj dozi kao nefiksne kombinacije dovela do većeg smanjenja IOP nego bilo koji od primenjenih lekova pojedinačno kao monoterapija [12,13]. Zbog komplementarnog mehanizma dejstva, kod fiksne kombinacije analoga prostaglandina i brinzolamida lokalnog inhibitora ugljene anhidraze (CAI) koji smanjuje IOP smanjenjem produkcije očne vodice, očekuje se aditivni efekat u sniženju IOP kod pacijenata sa POAG i OH.

Danas je dostupno nekoliko klasa lekova za sniženje IOP koji se koriste kao dodatna terapija:  $\beta$ -blokatori,  $\alpha$ -agonisti i inhibitori ugljene anhidraze (CAI). Primarna odluka za uvođenje dodatne terapije jeste njena efikasnost u snižavanju IOP s početnom terapijom. Fiksne kombinacije latanoprosta i  $\beta$ -blokatora timolola pokazale su da je smanjenje IOP samo 1 mmHg više nego samostalna terapija latanoprostom, što sugerise da  $\beta$ -blokatori ne moraju biti dovoljno efikasni u sniženju IOP kao dodatna terapija PGA [14].

Brinzolamid je lokalni CAI koji smanjuje produkciju očne vodice i često je korišćen kao dodatni lek u terapiji  $\beta$ -blokatorima radi postizanja dodatnog sniženja IOP [15,16]. Brinzolamid dodatno snižava IOP za 13–16% kad se doda na terapiju  $\beta$ -blokatoru timololu. Brinzolamid ima dodatni efekat u sniženju IOP kada se koristi s latanoprostom [17]. Brinzolamid i latanoprost dokazano su efikasniji u sniženju IOP u održavanju kontrole IOP kroz 24 h nego ijedan od lekova primenjen samostalno [18]. Cilj rada bio je da se ispita efikasnost i bezbednost travoprosta 0,004% (Travatan®) i brinzolamida 1% (Azopt® 1%) kao kombinovane terapije kod pacijenata s POAG i OH kod kojih je bilo potrebno dodatno sniženje IOP.

#### Materijal i metode

Prospektivnom studijom u trajanju od tri meseca obuhvaćeno je praćenje IOP kod pacijenata s pri-

**Skraćenice**

IOP	– intraokularni pritisak
POAG	– primarni glaukom otvorenog ugla
OH	– očna hipertenzija
CAI	– inhibitori ugljene anhidraze
PGA	– prostaglandin analog

marnim glaukom otvorenog ugla i očnom hipertenzijom u toku lečenja kombinovanom terapijom travoprostom 0,004% i brinzolamida 1% na Klinici za očne bolesti KC Vojvodine.

U studiju je uključeno 40 pacijenata (80 očiju) sa POAG i OH koji su na terapiji travoprostom (najmanje šest nedelja), a koji su imali nezadovoljavajući efekat u sniženju IOP.

Kriterijumi za uključenje u studiju bili su svi pacijenti stariji od 30 godina života, bez obzira na pol i rasu, sa dijagnostikovanom očnom hipertenzijom ili primarnim glaukomom otvorenog ugla bez pseudoeksfolijacija (PEX) ili s njom i pigment disperznog sindroma. Za uključenje u studiju uzeta je vrednost IOP na prethodnoj terapiji travoprostom (najmanje šest nedelja) izmerena u osam sati ujutro u intervalu od 22 do 36 mmHg u najmanje jednom ispitivanom oku, u tri merenja i prosečna vrednost je predstavljala startni ili bazični IOP. Kriterijumi za uključenje u studiju bili su: vidna oštrina veća od 0,6, c/d odnos PNO manji od 0,8, pacijenti koji nisu imali centralni gubitak u vidnom polju, gonioskopske vrednosti ugla veće od dva stepena po Shafferu, pacijenti bez istorije hroničnih zapaljenjskih bolesti oka i bolesti retine ili bilo koje anomalije prednjeg segmenta oka. Kriterijumi za isključenje iz studije bili su: pacijenti s bazičnom vrednošću IOP nakon šest nedelja na terapiji travoprostom većom od 36 mmHg (zbog bezbednosnih razloga), ako je vidna oštrina bila manja od 0,6, c/d odnos veći od 0,8, izražen centralni gubitak u vidnom polju, gonioskopske vrednosti ugla manje od dva stepena po Shafferu, istorija hroničnih zapaljenjskih bolesti oka, bolesti retine ili bilo koje anomalije prednjeg segmenta oka koje bi onemogućile adekvatno merenje IOP aplanacionom tonometrijom. Pacijenti s traumom oka, hirurijom oka u poslednjih šest meseci i laserskim tretmanom u poslednja tri meseca takođe su isključeni iz studije.

Svim pacijentima koju su zadovoljili kriterijum za uključenje u studiju određivana je: vidna oštrina na daljinu pomoću Snellenovih tablica i izražena kao logaritam najmanjeg ugla rezolucije za svako oko kao najbolje korigovana vidna oštrina, izvršen je pregled prednjeg segmenta oka biomikroskopijom, urađena gonioskopija, izvršeno merenje IOP u 8 sati ujutro aplanacionim tonometrom po Goldmannu i urađen pregled očnog dna nekontaktnom lupom od 90 D.

Pacijentima je objašnjen tačan metod stavljanja kapi. Brinzolamid 1% kapi ordinirane su na 12 sati, to jest po 1 kap u ispitivano oko u 8 sati ujutro i 8 sati uveče ( $\pm 30$  min), istovremeno uz terapiju kapi travoprost 0,004% koje su pacijenti stavljali samo jedanput dnevno, i to uveče u 9 sati ( $\pm 30$  min), u ispitivano oko stavlajući jednu kap ispitivanog leka u konjunktivalnu vreću.

Svi pacijenti su kontrolisani nakon 1. meseca i nakon 3. meseca. U navedenim danima u 8 sati ujutro meren je IOP. Istovremeno su praćena eventualna lokalna neželjena dejstva leka u vidu zamagljenog vida, nelagodnosti i poremećaja ukusa i hiperemije vežnjače.

**Rezultati**

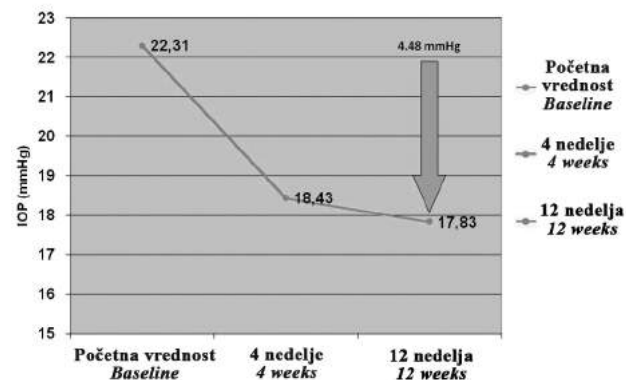
Četrdeset pacijenata uključeno je u studiju (80 očiju). Prosečna starost pacijenata bila je 59,8 godina (45–80). Dvadeset osam muškaraca i 12 žena bilo je uključeno u studiju. Primarni glaukom otvorenog ugla imala su 32 pacijenta (80%), a očnu hipertenziju i pseudoeksfolijativni glaukom imala su po četiri pacijenta (10%) (**Tabela 1**).

**Tabela 1.** Demografske karakteristike  
**Table 1.** Demographic characteristics

Godine života/Age	59,8 (40-80) god/yr
Pol/Gender	
Muški/Male	28 pac/pts (70%)
Ženski/Female	12 pac/pts (30%)
Dijagnoza/Diagnosis POAG	32 pac/pts (80%)
OH	4 pac/pts (10%)
PEX	4 pac/pts (10%)

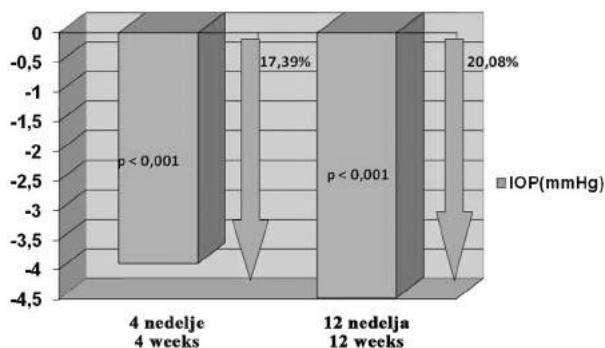
POAG - primarni glaukom otvorenog ugla/primary open-angle glaucoma; OH - očna hipertenzija/ocular hypertension; PEX - pseudoeksfolijativni glaukom/pseudoexfoliative glaucoma

Startna vrednost IOP pre uvođenja dodatne terapije brinzolamidom bila je 22,31 mmHg. Dodatna terapija brinzolamida dovela je do statistički znatnog sniženja IOP u odnosu na startne vrednosti na terapiji travoprostom tokom svih kontrolnih merenja. Prosečan IOP posle 4 nedelje od dodatne terapije bio je 18,43 mmHg, dok je posle 12 nedelja prosečna vrednost IOP bila 17,83 mmHg (**Grafikon 1**). Terapija brinzolamidom + travoprostom dovodi do statistički značajnog, održivog smanjenja IOP od 17,39% ( $p < 0,001$ ) posle 4 nedelje i 20,08% ( $p < 0,001$ ) posle 12 nedelja (**Grafikon 2**). Razlika IOP u odnosu na bazične vrednosti kretala se od -3,9 mmHg u četvrtoj nedelji do -4,48 mmHg u dvanaestoj nedelji (**Grafikon 3**). Najčešći neželjeni efekat bio



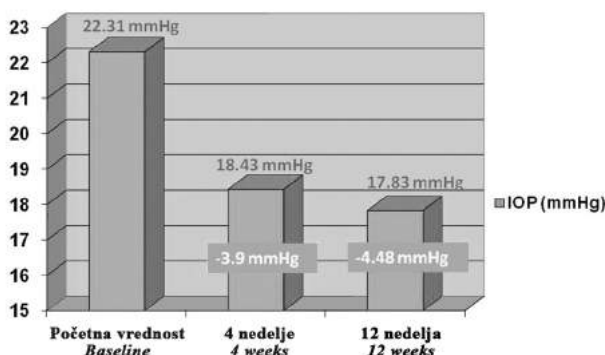
**Grafikon 1.** Srednja vrednost IOP posle terapije Travatan+Azopt  
**Graph 1.** Mean values of IOP after Travatan+Azopt treatment





Grafikon 2. Smanjenje IOP u odnosu na početne vrednosti (u %)

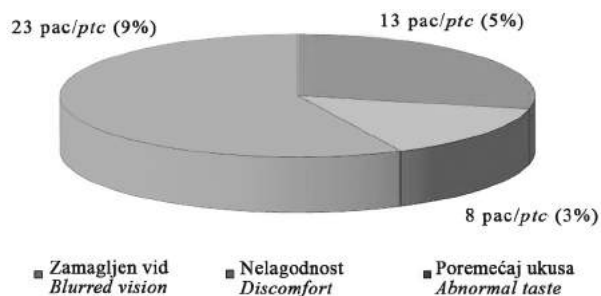
Graph 2. IOP change from baseline (in %)



Grafikon 3. Smanjene IOP u odnosu na početne vrednosti (u mmHg)

Graph 3. IOP change from baseline (in mmHg)

je promena ukusa, koju je imalo 23 pacijenta (9%). Zamagljenje vida imalo je 13 pacijenta (5%), dok je nelagodnost u očima zabeležena kod 8 pacijenata (3%) (Grafikon 4).



Grafikon 4. Neželjena dejstva lekova

Graph 4. Drug-related side effects

## Diskusija

Pacijenti s glaukomom često zahtevaju više od jednog leka za postizanje ciljnog IOP i adekvatnu kontrolu progresije bolesti, čak i kad je početna terapija s analogima prostagladina. Efikasnost u sniženju IOP primarna je varijabla za donošenje odluke o uvođenju dodatne terapije kod pacijenata koji su odgovorili na primarnu terapiju analoga prostagladina, ali ipak zahtevaju dodatno sniženje IOP. Da bi terapija bila uspešna, dodatni lek mora da obezbedi održivo sniženje IOP i bude dobro tolerisan kada se doda analogu prostagladina.

Kako analozi prostaglandina deluju drugačijim mehanizmom od dosad poznatih komercijalnih lekova, njihov efekat na IOP trebalo bi da bude visokoaditivnan, posebno u kombinaciji s lekovima koji smanjuju produkciju očne vodice kao što je brinzolamid.

Prve studije o kombinaciji prostaglandina i CAI izvršene su s acetazolamidom. U ovim studijama dodatno sniženje IOP bilo je 14% kad su pacijenti na oralnim CAI lečeni i kapima prostaglandina [19]. Studija je dokazala da kad se dorzolamid doda na prostaglanin, dodatno sniženje IOP je za 15% (2,8 mmHg). Kad je prostagladin dodat dorzolamidu, smanjenje IOP bilo je 24% (5,1 mmHg). Stoga, kombinacija analoga prostaglandina i CAI je efikasna u sniženju IOP uzimajući u obzir njihov komplementarni mehanizam dejstva. Nedavne retrospektivne studije poredile su hipotenzivni efekat dorzolamida, brimonidina i timolola kod pacijenata koji su neadekvatno kontrolisani s latanoprostom kao monoterapijom [20]. Travoprost se u brojnim studijama pokazao kao hipotenzivni agens s efikasnošću sličnom latanoprostu [21].

Bazirano na rezultatima ove studije, mi smo sproveli prospektivnu studiju o efikasnosti i podnošljivosti kombinacije travoprost+brinzolamid u terapiji pacijenata sa POAG i OH. Tromesečnom prospektivnom studijom praćena je efikasnost kombinovane terapije travoprosta 0,004% i brinzolamidom 1% na sniženje IOP kod pacijenata sa POAG i OH koji nisu imali zadovoljavajuće sniženje IOP u toku monoterapije travoprostom. Istovremeno je praćena podnošljivost ove kombinovane terapije.

Rezultati studije pokazuju da kombinovana terapija travoprostom+brinzolamidom snižava IOP nakon 1. meseca i nakon 3. meseca. Razlika IOP u odnosu na bazične vrednosti kretala se od -3,9 mmHg u 4. nedelji do -4,48 mmHg u 12. nedelji, što je statistički značajno ( $p < 0,001$ ). Prvog meseca sniženje IOP bilo je 17,9% u odnosu na početne vrednosti, a trećeg meseca 20,08% u odnosu na početne vrednosti. Rezultati naše studije slični su rezultatima dve prethodne studije o aditivnom efektu brinzolamida i travoprosta, koje su našle smanjenje IOP za 16% u odnosu na bazične vrednosti mesec dana posle uvođenja terapije kod prve studije [22] i smanjenje od -3,0 mmHg u odnosu na startne vrednosti u drugoj objavljenoj studiji [23]. Najčešći neželjeni efekat bio je promena ukusa, koju su imala 23 pacijenta (9%). Zamagljenje vida imalo je 13 pacijenta (5%) dok je nelagodnost u očima zabeležena kod 8 pacijenata (3%). Martinez i saradnici [24] pronašli su u svojoj studiji da je najveći broj neželjenih efekata bio hiperemija vežnjače (18,2%), dok je poremećaj ukusa imalo 9% ispitanika, a 4,5% pacijenata imalo je zamagljenje vida, što smo i mi imali kod naših pacijenata.

## Zaključak

Brinzolamid 1% u dvokratnoj dnevnoj dozi kao dodatni lek s travoprostom 0,004% u jednokratnoj dnevnoj dozi znatno i održivo snižava intraokularni pritisak u odnosu na sâm travoprost. Oba leka su pokazala da su bezbedna i da ih pacijenti dobro podnose.



## Literatura

1. Terminology and guidelines for glaucoma. Treatment principles and options. European Glaucoma Society. Dogma. Savona, Italy. 3rd edition; 2008:117.
2. The AGIS Investigators. Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 2000;130:429-40.
3. Mao LK, Stewart WC, Shields MB. Correlation between intraocular pressure control and progressive glaucomatous damage in primary-open angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1991;111:51-5.
4. Kobelt-Nguyen G, Gerdtham UG, Alm A. Costs of treating primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: a retrospective observational two-year chartreview of newly diagnosed patients in Sweden and the United States. *J Glaucoma* 1998;7:95-104.
5. Kass M, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The ocular hypertension treatment study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:701-13.
6. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, et al. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medication or surgery. *Ophthalmology* 2001;108:1943-53.
7. Winerb RN, Toris CB, Gabelt BA, Lindsey JD, Kaufman PL. Effects of prostaglandins on the aqueous humor outflow pathways. *Surv Ophthalmol* 2002;47(Suppl 1):53-64.
8. Lawlor D, Toris CB, Camras CB. Prostaglandin analogs. In: Morrison JC, Pollack IP. *Glaucoma science and practice*. New York: Thieme; 2003. p. 391.
9. Goldberg I, Cuhna-Vaz J, Jakobsen JE, Nordmann JF, Trost E, Sullivan KE, et al. Comparison of topical travoprost drops given once daily and timolol 0.5% given twice daily in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 2001;10:414-22.
10. Netland PA, et al. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2001;4:472-84.
11. Fellman RL, Sullivan KE, Ratliff M, Silver LH, Whitson JT, Turner DF, et al. Comparison of travoprost 0.0015% and 0.004% with timolol 0.5% in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology* 2002;109:998-1008.
12. Hommer A. A double-masked, randomized, parallel comparison of a fixed combination of bimatoprost 0.03%/timolol 0.5% with non-fixed combination use in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:43-62.
13. Diestelhorst M, Larsson LI. A 12-week study comparing the fixed combination of latanoprost and timolol with the concomitant use of the individual components in patients with open angle glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 2004;88:53-62.
14. Higginbotham EJ, Feldman R, Stiles M, Dubiner H. Fixed combination Investigative Group. Latanoprost and timolol combination therapy vs monotherapy: one-year randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2002;120:915-22.
15. Shin DH. The Brinzolamide adjunctive therapy study group. A riple-masked, placebo-controlled adjunctive therapy study of the efficacy and safety of the tid-dosed Brinzolamide 1% compared to tid-dosed placebo when adjunctively to timolol 0.5%. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:S559.
16. Michaud JE, Friren B. International Brinzolamide Adjunctive Study Group. Comparison of the topical brinzolamide 1% and dorzolamide 2% eye drops given twice daily in addition to timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2001;132:235.
17. Shoji N, et al. Intraocular pressure lowering effect of brinzolamide 1.0% as adjunctive therapy to latanoprost 0.005% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: an uncontrolled open label study. *Curr Med Res Opin* 2005;21:503.
18. Nakamoto K, Yasuda N. Effect of concomitant use of latanoprost and brinzolamide on 24-hour variation of IOP in normal-tension glaucoma. *J Glaucoma* 2007;16:352.
19. Rulo AH, Greve EL, Hoyn PF. Additive ocular hypotensive affect of latanoprost and acetazolamide: a short-term study in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology* 1997;104:1503-7.
20. O'Connor DJ, Martone JF, Mead A. Additive intraocular pressure lowering effect of various medications with latanoprost. *Am J Ophthalmol* 2002;133:836-7.
21. Parrish RK, Palmberg P, Sheu WP, XLT Study Group. A comparison of latanoprost, bimatoprost and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. *Am J Ophthalmol* 2003;135:688-703.
22. Bournias TE, Lai J. Brimonidine tartrate 0.15%, dorzolamide 2% and brinzolamide 1% compared as adjunctive therapy to prostaglandin analogs. *Ophthalmology* 2009;116:1719-24.
23. Feldman RM, Tanna AP, Gross RL, Chuang AZ, Baker L, Reynolds A, et al. Comparison of the ocular hypotensive efficacy of adjunctive brimonidine 0.15% or brinzolamide 1% in combination with travoprost 0.004%. *Ophthalmology* 2007;114:1248-54.
24. Martinez de la Casa JM, Castillo A, Garcia-Feijoo J, Mendez-Hernandez C, Fernandez-Vidal A, Garcia-Sanchez J. Concomitant administration of travoprost and brinzolamide versus fixed combination latanoprost/timolol combined therapy: three-month comparison of efficacy and safety. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1333-9.

### Summary

#### Introduction

This study was aimed at evaluating the safety and efficacy of brinzolamide 1% suspension (Azopt® 1%) and travoprost 0.004% (Travatan®) combined therapy in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension who are in need of additional intraocular pressure lowering.

#### Material and methods

This is a prospective, three-month, open-label, clinical study. Forty patients (80 eyes) with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension on Travatan® treatment and with unsatisfactory results in lowering intraocular pressure were included in the study. The qualifying intraocular pressure on previous treatment with Travatan® (at least 6 weeks) was 22-36 mmHg in at least one eye at 8 a.m. intraocular pressure measurements at three eligibility visits. The patients received brinzolamide 1% twice a day in addition to travoprost 0.004% given once a day in the evening for 3 months. The follow-up examinations assessing

the safety and efficacy of combined therapy of brinzolamide 1% and travoprost 0.004% were performed after 1 and 3 months.

#### Results

Adjunctive therapy with brinzolamide resulted in statistically significant reductions in intraocular pressure from the travoprost baseline at all visits. Treatment with brinzolamide/travoprost caused statistically significant sustained reduction in intraocular pressure with the reduction of 17.39% ( $p < 0.001$ ) after 4 weeks and 20.08% ( $p < 0.001$ ) after 12 weeks. The intraocular pressure change from the baseline ranged from -3.9 mmHg after 4 weeks to -4.48 mmHg after 12 weeks. The most frequently related adverse effect was abnormal taste and blurred vision.

#### Conclusion

Brinzolamide 1% (b.i.d.) used adjunctively with travoprost 0.004% (q.d.) lowers intraocular pressure significantly compared to travoprost alone. Both drugs were well tolerated and safe in the studied patients.

**Key words:** Glaucoma, Open-Angle; Ocular Hypertension; Drug Therapy, Combination; Glaucoma; Intraocular Pressure

Rad je primljen 13. V 2010.

Prihvaćen za štampu 15. XI 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:5-6:310-314.

Clinical Centre Vojvodina, Novi Sad  
Department for Plastic and Reconstructive Surgery

Stručni članak  
Professional article  
UDK 616.5-006.8  
DOI: 10.2298/MPNS1106315M

## DYSPLASTIC NEVUS – A RISK FACTOR OF DEVELOPING SKIN MELANOMA CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL STUDY WITH RETROSPECTIVE REVIEW OF LITERATURE

*DISPLASTIČNI NEVUS – FAKTOR RIZIKA ZA NASTANAK MELANOMA KOŽE  
KLINIČKO-EPIDEMIOLOŠKA STUDIJA S PREGLEDOM LITERATURE*

**Marija MARINKOVIĆ, Zlata JANJIĆ and Jelena NIKOLIĆ**

**Summary** – Dysplastic nevus is a risk factor for developing skin melanoma. The aim was to analyze patients with both skin melanoma and dysplastic nevi. A 10-year retrospective analysis (1999-2009) was conducted at the Department for Plastic and Reconstructive Surgery, Clinical Centre Vojvodina. During the observed time interval, of 482 patients treated for skin melanoma, 165 (34,2%) had also dysplastic nevi. Melanoma developed more often de novo (67.9%) and 32.1% by malignant alteration. The most dominant type of melanoma was nodular one (70.3%), the most frequent depth being 3.1-4mm (40.6%). The highest incidence of melanoma (32.1%) was in patients aged from 51 to 60 years. The 5- and 10-year survival rates were 72.7% and 50.3%, respectively. Our results correspond to those found in literature except for the fact that the majority of diagnosed melanomas were of nodular type with worse prognosis.

**Key words:** *Dysplastic Nevus Syndrome; Risk Factors; Melanoma; Skin; Survival Rate; Epidemiology; Middle Aged*

### Introduction

#### History

Dysplastic nevus (DN) is an acquired, melanocytic, skin lesion with a potential to alter into a malignant melanoma (MM). The association between dysplastic nevus and melanoma was described by Norris in 1820; whereas Clark et al defined dysplastic nevus as a new clinical and histological entity at Pennsylvania University in USA in 1978 [1]. At first, it was named B-K mole, after the first letters of two family names in whose members it was identified. However, several suggestions for new names were given afterwards. Today, there are a few synonyms: dysplastic nevus (*lat.*) (and dysplastic nevus syndrome – DNS), atypical nevus (and atypical nevus syndrome), Clarks' nevus (and syndrome) as well as FAMM syndrome (familial atypical multiple mole syndrome). Modern terminology differentiates atypical nevus as a clinical entity from dysplastic nevus as a pathohistological entity.

The association between dysplastic nevi and familial melanoma susceptibility was recognised by Munro in 1974. Further investigations showed a 10 times higher risk of developing melanoma in persons with dysplastic nevus and those with history of familial melanoma [2].

The National Institute for Health (NIH) in the USA held a consensus conference on controversies concerning DN in 1992 [1] and the conclusion was that the DN is an acquired skin lesion, whose histological and clinical characteristics differentiate it from an ordinary mole. One of the suggestions was to use the term atypical nevus instead of the widely spread name dysplastic nevus, and to diagnose dysplastic nevus as an architectural disorder as well as to use the term

FAMM syndrome in families prone to developing skin melanoma [3]. The criteria for FAMM syndrome are:

- Appearance of skin melanoma in one or more first or second degree relatives
- Appearance of multiple melanocytic nevi (often more than 50), where some of them are atypical nevi
- Multiple moles with certain histological characteristics

However, suggestions concerning terminology given by NIH have never been accepted by clinical doctors, and, therefore, the names "dysplastic nevus" and "dysplastic nevus syndrome" are used today.

#### Epidemiology

The incidence of DN in general population is high, ranging between 2% and 50%. This incidence is 17% in the Caucasian population in the USA. Dysplastic nevi can be hereditary or can appear sporadically. Familial dysplastic nevi have autosomal dominant inheritance. Sporadic lesions are those appearing in patients without any familial atypical nevi.

The risk of developing MM from DN depends on the number of DN in an individual as well as on other parameters such as having a family history of melanoma. Data found in literature point to a 2-12 times higher risk of developing MM in persons with DN.

Only a few retrospective studies analyzed the incidence of skin melanoma in patients with DNS [4]. In a 10-year retrospective study, Marghoob et al. calculated that the risk of developing skin melanoma was 10.7% in patients with DNS compared to the controls, whose risk was 0.62%.

**Abbreviations**

DN	– dysplastic nevus
MM	– skin melanoma
DNS	– dysplastic nevus syndrome
FAMM syndrome	– familial atypical multiple mole syndrome
NIH	– National Institute for Health in United States of America
UV radiation	– ultraviolet radiation

**Pathogenesis**

The strongest evidence of the existence of dysplastic nevus as a clinical and pathohistological entity is its association with familial melanoma. Persons with family history of skin melanoma have not only a higher risk of developing melanoma but multiple dysplastic nevi on the body as well [5]. According to the gene mapping of these families it is most likely an autosomal dominant inheritance. A few genes have been isolated: 1p36, 9p21, p16, but none of these, as isolated, is responsible for alteration of DN into skin melanoma. This alteration is most probably a consequence of polygenetic inheritance and environmental factors.

Some cytogenetic abnormalities of fibroblasts and lymphocytes were found in patients with DNS, and, hence, a hypothesis has been postulated that DNS is a consequence of chromosomal abnormalities [1,6]. Taking this into account, the question can be asked why these persons are at a higher risk of developing skin melanoma but not another malignant tumour.

The most important risk factor of developing DN and its alteration into skin melanoma is the exposure to ultraviolet (UV) radiation [7]. The exposure of patients with similar genetic characteristics to solar radiation makes the risk of developing DNS three times higher. UV light leads to chromosomal instability, which results in the development of apoptosis in keratinocytes and melanocytes. Since melanocytes are more resistant to chromosomal instability and sequential apoptosis, mutations accumulate until the appearance of skin melanoma.

**Clinical features**

Dysplastic nevus is acquired, melanocytic nevus which has a lot of clinical characteristics common with skin melanoma if the ABCDE (A - Asymmetry, B - Border is irregular, C - Colour is uneven, D - Depigmentation, E - Elevation above skin surface) rule is applied for making a clinical diagnosis of skin melanoma [5,7-9]. The diagnosis of DN is made if nevus has a diameter greater than 6mm, has uneven colour or irregular borders. Sometimes it is really hard to distinguish MM from DN clinically.

The most common areas for the appearance of DN are the back, thorax and abdominal wall, including the extremities and head.

The diagnosis of DNS is made if there is an evidence of family melanoma and one or more DN. In 2000, British researchers, Bishop et al suggested a scoring system for diagnosing DNS:

100 or more moles larger than 2mm (or 50 or more moles if the patient is younger than 20 or older than 50 years);

Two or more dysplastic nevi (defined as a nevus larger than 5mm in diameter, with irregular borders and uneven pigmentation);

One or more nevi on thighs or one or more nevi on dorsal side of feet.

Patients with two or more criteria are considered to have DNS.

The study was aimed at analyzing patients with melanoma and dysplastic nevi and at determining the incidence, origin, localization and histological type of melanoma as well as the development of metastasis and mortality rate in patients with both skin melanoma and dysplastic nevi.

**Material and methods**

A retrospective study was conducted covering a 10-year period (1999-2009) at the Department for Plastic and Reconstructive Surgery, Clinical Centre of Vojvodina. Data were provided from the medical files of patients with both dysplastic nevi and skin melanoma.

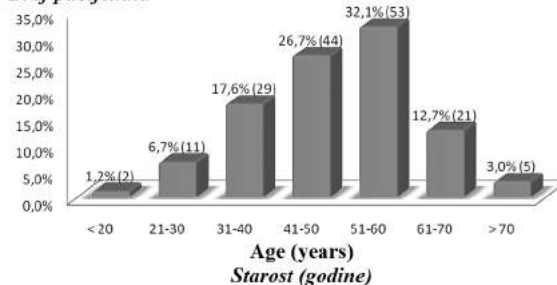
**Results**

During a 10-year period (1999-2009), 482 patients with skin melanoma were treated at the Department for Plastic and Reconstructive Surgery, Clinical Centre of Vojvodina. Dysplastic nevus was diagnosed in 165 (34.2%) patients with skin melanoma. In the whole group of patients with melanoma (N=482), 263 (54.6%) were male; whereas in the group with both MM and DN (n=165) the male to female ratio was almost equal (83 male patients – 50.3%).

The highest incidence of MM (53 patients – 32.1%) was in the patients with both DN and MM aged between 51 and 60 years, followed by incidences of 26.7% (44 patients) and 17.6% (29 patients) in the age groups 41-50 and 31-40, respectively (**Graph 1**).

The evolution of melanoma ranged from three months to two years.

Melanoma was most frequently localized on the thoracic wall (159 patients – 96.4%).

**Number of patient***Broj pacijenata***Graph 1.** Distribution of patients with dysplastic nevi according to their age when melanoma was diagnosed

**Grafikon 1.** Distribucija pacijenata s displastičnim nevusima prema godištu kad je dijagnostikovao melanom



In the group of patients with both DN and MM (n=165), melanoma developed *de novo* in 112 patients (67.9%), while in 53 patients (32.1%) melanoma developed as a malignant alteration of dysplastic nevus. In all patients with melanoma (N=482), malignant alteration of dysplastic nevi developed in 11% (Table 1).

Table 1. The origin of melanoma

Tabela 1. Poreklo melanoma

	Patients with DN and MM/Pacijenti sa DN i MM (n=165)	All patients with MM/Svi pacijenti sa MM (N=482)
Malignant alteration of DN <i>Maligna alteracija DN</i>	53 (32.1%)	53 (11%)
<i>De novo</i> development of MM <i>Razvoj MM de novo</i>	112 (67.9%)	482 (23.2%)

Regarding the histological picture of melanoma, the nodular type was most frequent (116 patients – 70.3%), followed by the superficial type (49 patients – 29.7%). Other histological types were not found in the study sample. More than one third of the patients with melanoma (63 – 38%) had skin invasion of Clark IV; 54 patients (32.7%) were diagnosed with Clark III and 48 patients (29.1%) with Clark V. None of the diagnosed melanomas was the one *in situ*. Breslow's depth of invasion of 3.1-4 mm was found in 67 patients (40.6%), while 51 patients (30.9%) had melanoma invasion exceeding 4 mm. Forty patients (24.8%) had invasion of 1.1-2mm according to Breslow.

Dysplastic nevus syndrome was diagnosed in 53 patients (32.1%) in the group with both DN and MM (n=165) (or 10.9% in the whole group of patients with melanoma (N=482). Five patients (3%) claimed to have family history of melanoma.

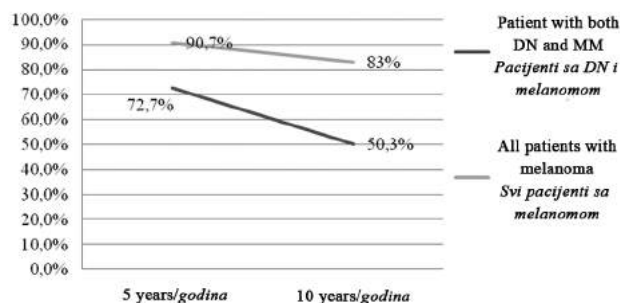
Primary melanoma with regional metastasis was diagnosed in 7 patients (4.2%). Regional metastases were twice as frequent in the second year compared to the first year after the surgical removal of primary lesion. In three patients (1.8%), satellite metastases were diagnosed two years postoperatively (Table 2).

Table 2. The incidence of melanoma metastases

Tabela 2. Incidencija metastaza melanoma

	Patients with regional metastasis <i>Pacijenti s regionalnim metastazama</i>	Patients with satellitosis <i>Pacijenti sa satelitozama</i>
First check-up/ <i>Prvi pregled</i>	4,2%	x
One year after the operation <i>Godinu dana nakon operacije</i>	5 (3%)	x
Two years after the operation <i>Dve godine nakon operacije</i>	12 (7.30%)	3 (1.80%)

According to this research, the 5-year survival rate in patients with both DN and MM (n=165) was 72.7%, while the ten-year survival rate was 50.3%. The 5-year and 10-year survival rate was 90.7% and 83%, respectively in all examined patients with melanoma (N=482) (Graph 2).



Graph 2. Five and ten year survival rate

Grafikon 2. Petogodišnje i desetogodišnje preživljavanje

### Discussion

It is considered that the risk of malignant alteration of atypical nevus is 1/200.000 [10]. Superficial spreading melanoma is usually developed from atypical nevus. However, nodular melanoma develops when vertical growth pattern becomes dominant. According to this research, over 70% of melanomas were of nodular type, that probably being the consequence of its late detection. The data on microstaging obtained by both Clark and Breslow methods corresponded to the previously mentioned result. When 5 and 10 year survival rates are considered in this research, one can make a conclusion that prognosis is better in patients with MM but without DN compared to the group of patients with both MM and DN. This statement can also be explained by the fact that most of melanomas were of nodular type with undoubtedly worst prognosis possible.

Batallie et al. showed a difference in melanoma incidence in populations with close genetic characteristics when exposed to UV light for different periods of time [11]. They demonstrated that the prevalence of dysplastic nevus syndrome was 6% in the population chronically exposed to UV light compared to the control group where the prevalence was 4%. Therefore, it is interesting to estimate the incidence of DN in a specific geographical region, and calculate a relative risk of developing melanoma consequently. Due to insufficient medical data in this research and uncertain anamnesis in examined population, it cannot be said with certainty to which extent these patients were exposed to the sunlight.

The most important single risk factor in developing melanoma is the presence of dysplastic nevi [1-5,9]. Dysplastic nevi should not be considered as obligatory precursors of skin melanoma, but more as differences in the phenotype identifying persons at greater risk of developing melanoma. Literature data show that the risk of developing MM is 2-12 times higher in persons with dysplastic nevi. In this research, we found that the risk of developing MM was 3 times higher in persons with DN.

### Conclusion

Even nowadays, dysplastic nevus, as an acquired melanocytic lesion, is a topic of interest not only for

scientists but for clinicians as well. The reason for this is the fact that dysplastic nevus is a single, most important risk factor for developing one of the most malignant skin tumours – melanoma. Our ten-year study data are in accordance with those found in literature because the

patients with dysplastic nevi accounted for 34% of all the study sample. The clinical importance lies in the fact that two thirds of all patients had the worst histological type – nodular melanoma, and it was reflected in the 5 and 10- year survival rate.

## References

1. Rigel DS, Friedman RJ, Dzubow LM, Reintgen DS, Bystryrn JC, Marks R. Cancer of the skin. In: Salopek TG, Friedman RJ. Dysplastic nevi. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 203-19.
2. Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong S. Cutaneous melanoma. St. Louis: Quality Medical Publishing; 1998.
3. Wolff K, Johnson RA, Suurmond D. Fitzpatrick's color atlas & synopsis of clinical dermatology. 5th ed. New York: McGraw Hill; 2005.
4. Roush GC, Dubin N, Barnhill RL. Prediction of histologic melanocytic dysplasia from clinical observation. J Am Acad Dermatol. 1993;29(4):555-62. Available from: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8408790>.
5. Stanec S, Stanec Z. Melanom. U: Lipozenčić J, Pašić A. Klinička obilježja prekursorskih lezija i melanoma. Zagreb: Medicinska naklada; 2006. str. 65-8.
6. Black WC, Hunt WC. Histologic correlations with clinical diagnosis of dysplastic nevus. Am J Surg Pathol. 1990;14(1):44-52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2294780>.
7. Nikolić D, Nikolić A, Stanimirović V, Granić M, Randelović T, Bilanović D. Efikasan način ranog otkrivanja zloćudnih tumora kože skriningom kože digitalnom epiluminescentnom mikroskopijom. Med Pregl 2008;61(9-10):507-11.
8. Roesch A, Landthaler M, Vogt T. The dysplastic nevus. Separate entity, melanoma precursor or diagnostic dilemma? Hautarzt. 2003;54(9):871-83.
9. Roesch A, Burgorf W, Stole W, Landthaler M, Vogt T. Dermatoscopy of "dysplastic nevi": a beacon in diagnostic darkness. Eur J Dermatol. 2006;16(5):479-93.
10. Acker SM, Shidham VB. Atypical mole (dysplastic nevus). Emedicine. 2004 Oct. Available from: <http://www.emedicine/derm/topic42.htm>.
11. Shors AR, Kim S, White E, Argenyi Z, Barnhill RL, Duray P. Dysplastic naevi with moderate to severe histological dysplasia: a risk factor for melanoma. Br J Dermatol. 2006;155(5):988-93.

## Sažetak

### Uvod

Prisustvo displastičnih nevusa povećava vjerojatnoću za nastanak melanoma kože 2-12 puta. Cilj ove studije bio je analiza obolelih od melanoma kože sa displastičnim nevusima na našoj klinici.

### Materijal i metode

Retrospektivnom analizom medicinske dokumentacije dobijeni su podaci obolelih od melanoma kože sa displastičnim nevusima, u periodu 1999-2009. godine, na Klinici za plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju, Kliničkog centra Vojvodine.

### Rezultati

Od 482 osobe lečene od melanoma kože, 165 (34,2%) je imalo i displastične nevuse. Maligna alteracija displastičnih nevusa je

zabeležena kod 32,1% obolelih. Predominirao je nodularni tip melanoma (70,3%), sa najčešćom dubinom (40,6%) 3,1-4 mm. Najviše (32,1%) je utvrđen u starosnoj grupi 51-60 godina. Displastični nevus sindrom je zabeležen kod trećine pacijenata (32,1%). Petogodišnje preživljavanje je iznosilo 72,7%, a desetogodišnje 50,3%.

### Zaključak

Naša desetogodišnja studija pokazuje da 34% pacijenata od ukupnog broja obolelih od melanom kože ima i displastične nevuse. Klinički značaj je u tome što je 2/3 obolelih imalo najlošiju kliničku prezentaciju melanoma - nodularni melanom, što se odrazilo na petogodišnje i desetogodišnje preživljavanje.

**Ključne reči:** Displastični nevus; Faktori rizika; Melanom; Koža; Preživljavanje; Epidemiologija; Srednjih godina

Rad je primljen 7. IV 2010.

Prihvaćen za štampu 28. V 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:5-6:315-318.

Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica<sup>1</sup>  
Klinički centar Vojvodine, Novi Sad  
Klinika za neurologiju<sup>2</sup>

Stručni članak  
*Professional article*  
UDK 616.126-022-07/-08  
DOI: 10.2298/MPNS1106319S

## PROFILAKSA INFEKTIVNOG ENDOKARDITISA

### PROPHYLAXIS OF INFECTIVE ENDOCARDITIS

Dejan SAKAČ<sup>1</sup>, Dragan V. KOVAČEVIĆ<sup>1</sup> i Slobodan SEKULIĆ<sup>2</sup>

**Sažetak** – Infektivni endokarditis označava infekciju endotelijalne površine srca, pre svega srčanih zalistaka. Dijagnostika infektivnog endokarditisa ostaje i dalje izazov za lekara, posebno u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, zato što se ovo oboljenje smatra bolešću u evoluciji, imajući u vidu izmenjene epidemiološke i kliničke osobine nastale tokom poslednjih decenija. Danas se vrlo retko registruje klasična slika infektivnog endokarditisa, kaheksija, koža boje bele kafe, uvećana slezina i drugo, kao posledica infekcije koja dugo traje, a nije bila pravilno lečena. Upravo zbog svih registrovanih epidemioloških i kliničkih promena, različiti autori su iznosili svoja zapažanja i iskustva, pa je konačno i Evropsko udruženje kardiologa imenovalo ekspertsku radnu grupu koja je nedavno objavila novu verziju preporuka za dijagnostiku i lečenje ovog oboljenja. I pored velikog napretka u dijagnostici i terapijskim procedurama, ovo je i danas podmuklo i vrlo teško oboljenje, s lošom prognozom, visokom smrtnošću, a ni incidencija ni mortalitet nisu bitno smanjeni proteklih nekoliko decenija. Infektivni endokarditis nije uniformno oboljenje, već se ispoljava u različitim kliničkim formama koje zavise od mnogobrojnih faktora, vrste infektivnog agensa, nastalih komplikacija i karakteristika samog pacijenta. Sve ovo upućuje da je za dijagnostiku i lečenje potreban timski rad mnogobrojnih specijalnosti. Incidencija infektivnog endokarditisa je niska, pa nedostaju velike randomizovane studije, to jest ograničen je broj metaanaliza. Navedena je kategorija pacijenata s najvećim rizikom za obolevanje od infektivnog endokarditisa, kao i preporuke kod kojih se procedura/intervencija s najvećim rizikom preporučuje antibiotička profilaksa infektivnog endokarditisa.

**Cljučne reči:** Endokarditis; Bakterijski Endokarditis; Antibiotička profilaksa; Dijagnoza; Prostetične valvule; Stomatologija; Faktori rizika

### Uvod

Infektivni endokarditis (IE) označava infekciju endotelijalne površine srca, to jest srčanih zalistaka i unutrašnjih struktura srca (endokard komora i pretkomora), uključujući endarteritis velikih intratorakalnih krvnih sudova (na primer, kod pacijenata s perzistentnim duktus arteriozusom, arterio-venskim šantovima, koarktacijom aorte) ili ugrađenih intrakardijalnih stranih tela (na primer, veštačkih valvula, elektroda trajnog elektrostimulatora srca ili kardioverter-defibrilatora). Dijagnostika infektivnog endokarditisa ostaje i dalje izazov za lekara, posebno u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, zato što se ovo oboljenje smatra bolešću u evoluciji, imajući u vidu izmenjene epidemiološke i kliničke osobine nastale tokom poslednjih decenija. Danas se vrlo retko registruje klasična slika infektivnog endokarditisa, kaheksija, koža boje bele kafe, uvećana slezina i drugo, kao posledica infekcije koja dugo traje, a nije bila pravilno lečena. U nazivu endokarditisa često se, još uvek, pogrešno upotrebljava termin bakterijski umesto infektivni, jer su bakterije najčešći uzročnici ove bolesti.

Upravo zbog svih registrovanih epidemioloških i kliničkih promena, različiti autori su iznosili svoja zapažanja i iskustva, pa je konačno i Evropsko udruženje kardiologa (ESC) imenovalo ekspertsku radnu grupu koja je nedavno objavila novu verziju preporuka za dijagnostiku i lečenje ovog oboljenja. I pored velikog napretka u dijagnostici i terapijskim procedurama, ovo je i danas podmuklo i vrlo teško oboljenje, s lošom prognozom, visokom smrtnošću, a ni incidencija ni mortalitet nisu bitno smanjeni u proteklih nekoli-

ko decenija. IE nije uniformno oboljenje, već se ispoljava u različitim kliničkim formama koje zavise od mnogobrojnih faktora, vrste infektivnog agensa, nastalih komplikacija i karakteristika samog pacijenta. Sve ovo upućuje na to da je za dijagnostiku i lečenje potreban timski rad mnogobrojnih specijalnosti. Incidencija IE je niska, pa nedostaju velike randomizovane studije, to jest ograničen je broj metaanaliza [1–8].

### Epidemiologija

IE je bolest u evoluciji zahvaljujući promenjenim epidemiološkim i kliničkim osobinama nastalim tokom poslednjih decenija, a to su: smanjenje broja obolelih od reumatske groznice, porast broja dece s urođenim srčanim manama koja preživljavaju korektivnu kardiokirurgiju, porast broja starijih osoba kako u opštoj populaciji tako i među obolelima od IE, pojava novih kategorija posebno ugrožene populacije, a to su intraveniski uživaoci droga, osobe s ugrađenim veštačkim zaliscima, kao i bolesnici na hemodijalizi, porast broja nozokomijalnih infekcija zbog sve češće primene dijagnostičkih i terapijskih instrumentalnih metoda, pad učešća streptokoka u etiologiji IE, porast udela gramnegativnih bacila, gljivica te stafilokoknih infekcija kao uzročnika IE, razvoj rezistencije na antibiotike, porast učešća ali i apsolutnog broja infekcija trikuspidalnog zaliska (kod intravenskih narkomana) [1–12].

### Prevenција IE

Principi profilakse IE su se razvili na osnovu opservacionih studija početkom dvadesetog veka. Osnovne hipoteze bile su bazirane na pretpostavci da bakteriemija nakon izvođenja medicinskih proce-

**Abbreviations**

IE	– infektivni endokarditis
ESC	– Evropsko udruženje kardiologa
TT	– telesna težina
PVE	– prostetični valvularni endokarditis
ACC	– <i>American College of Cardiology</i>
AHA	– <i>American Heart Association</i>

dura može prouzrokovati IE posebno kod pacijenata s predisponirajućim faktorima i da profilaksa antibiotikom može sprečiti nastanak IE kod ovih pacijenata minimiziranjem i/ili preveniranjem bakteriemije ili menjanjem svojstava bakterija koji dovode do smanjenja prijanjanja bakterije na površinu endotela. Mnogobrojni autori su, epidemiološki posmatrano, populaciju koja je ugrožena od IE delili u tri grupe i to: kategoriju osoba visokog rizika, kategoriju osoba umerenog rizika i kategoriju osoba rizika ne većeg nego što je u opštoj populaciji [1,3,4,11–24].

Iako su prethodne preporuke ESC za dijagnostiku i lečenje IE objavljene ne tako davno, 2004. godine, registrovane epidemiološke promene, izmenjen mikrobiološki profil uzročnika i povećan broj pacijenata s ugrađenim srčanim valvulama i različitim implantima i uređajima, povećan broj slučajeva IE u vezi s različitim neophodnim intervencijama i povećan broj starih osoba, a posebno podaci u vezi s antibiotičkom profilaksom, doveo je do potrebe za korekcijom važećih preporuka za dijagnostiku i lečenje IE [1–8,13–17].

Pored uobičajene klasifikacije IE po međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB 10) na akutni i subakutni IE, zbog specifičnosti etiologije, patogeneze i patofiziologije razvoja kliničke slike, po preporukama ekspertskeg tima ESC izvršena je klinička klasifikacija IE [1,2,4] u četiri kategorije koje se odnose na:

1. lokalizaciju infekcije i prisustvo/odsustvo uređaja/materijala u srcu
  - IE prirodnih (nativnih) valvula leve strane srca
  - Prostetični valvularni IE leve strane srca (PVE, IE veštačkih valvula)
    - a) rani PVE, manje od 1 godine nakon ugradnje valvula
    - b) kasni PVE, više od 1 godine nakon ugradnje valvula
      - IE desne strane srca
      - IE ugrađenog uređaja (trajnog elektrostimulatora srca ili kardioverter-defibrilatora)
2. način nastanka (akvizicije)
  - IE povezan sa sprovođenjem zdravstvenih mera (nozokomijalni i nenozokomijalni)
  - stečeni IE (IE koji ne ispunjava kriterijume u vezi sa sprovođenjem zdravstvenih mera)
  - IE kod intravenskih uživalaca droga
3. aktivnost bolesti
4. mogućnost ponovne pojave IE (rekurentnost)
  - relaps
  - reinfekcija

Po najnovijim objavljenim preporukama ekspertskeg tima Evropskog udruženja kardiologa, imajući u vidu antibiotičku profilaksu IE, označena

je grupa pacijenata s najvećim rizikom za IE i procedure s najvećim rizikom.

U osobe s najvećim rizikom za IE spadaju:

1. pacijenti s veštačkim valvulama ili veštačkim materijalom korišćenim prilikom korekcije
2. pacijenti s prebolelim IE
3. pacijenti s urođenim srčanim manama
  - cijanogene kongenitalne srčane mane, bez hirurške korekcije ili s rezidualnim defektima, palijativnim šantovima, to jest spojnicama
  - urođene srčane mane s kompletnom korekcijom putem korišćenja prostetičnog materijala, bilo hirurškim zahvatom ili perkutanom tehnikom, do 6 meseci nakon intervencije
  - rezidualni defekti koji perzistiraju nakon implantacije prostetičnog materijala ili drugih uređaja ugrađenih hirurškim zahvatom ili perkutanom tehnikom.

Antibiotička profilaksa se više ne preporučuje u drugim oblicima valvularnih i kongenitalnih srčanih mana [1–4].

Po mišljenju ekspertskeg tima ESC, preporučena je profilaksa IE kod pacijenata s najvećim rizikom za IE u zavisnosti od tipa procedure s najvećim rizikom, a navedene su:

**Stomatološke procedure**

Antibiotička profilaksa se preporučuje kod stomatoloških procedura koje uključuju manipulaciju gingive ili periapikalnog regiona zuba ili perforaciju oralne mukoze (uključujući procedure kanala korena zuba). Kod pacijenata koji nisu alergični na penicilin ili ampicilin, primenjuje se amoksicilin ili ampicilin u dozi od 2 grama peroralno ili intravenski 30–60 minuta pre izvođenja procedure kod odraslih, a u dozi od 50 mg/kg telesne težine peroralno ili intravenski kod dece. Kod pacijenata koji su alerični na penicilin ili ampicilin daje se klindamicin u dozi od 600 mg peroralno ili intravenski kod odraslih, a kod dece u dozi od 20 mg/kg telesne težine, 30–60 minuta pre izvođenja intervencije.

**Procedure respiratornog trakta**

Antibiotička profilaksa se preporučuje kod pacijenata s najvećim rizikom kod kojih će se raditi invazivna procedura respiratornog trakta s ciljem lečenja utvrđene infekcije (na primer, drenaža apscesa). Antibiotička profilaksa se ne preporučuje kod pacijenata kod kojih će se raditi bronhoskopija, laringoskopija, transnazalna ili endotrahealna intubacija. U slučaju kad se primenjuje antibiotički režim, on treba da sadrži antistafilokokni penicilin ili cefalosporin. Vankomicin se daje kod pacijenata koji ne tolerišu betalaktame. Vankomicin ili drugi sličan antibiotik treba da se primeni kad je infekcija poznata ili suspektna na meticilin rezistentan stafilokokus aureus.

**Gastrointestinalne i urogenitalne procedure**

Antibiotička profilaksa se ne preporučuje kod izvođenja gastrokopije, kolonoskopije, cistoskopije i transezofagealne ehokardiografije. U slučajevima gde



je utvrđena infekcija i gde je razumna upotreba antibiotika, oni treba da budu aktivni protiv enterokoka.

#### Koža i meka tkiva

Antibiotička profilaksa se ne preporučuje ni kod jedne procedure. Iako se mnogo osoba odlučuje na tetovažu ili slične procedure (*body piercing*) i činjenica da nema tačnih podataka koliko je osoba s bolestima srca koje su podvrgnute tetovaži obolelo od IE, ipak je preporučeno da se ne sprovodi antibiotička profilaksa [1-4].

#### Kardiovaskularna hirurgija

Kod pacijenata kojima će se sprovesti ugradnja veštačke valvule ili veštačkog intravaskularnog materijala, treba da se razmotri perioperativna profilaksa antibiotikom. Profilaksa treba da započne neposredno pre procedure, da se ponovi ako je procedura trajala duže vremena i da se završi 48 sati nakon izvršene procedure. Potencijalni dentalni fokusi treba da budu eliminisani najmanje dve nedelje pre izvođenja procedure, izuzev ako je izvođenje procedure hitno.

#### Procedure koje mogu da uzrokuju IE prilikom sprovođenja zdravstvenih mera

Iako se rutinska antibiotička profilaksa ne preporučuje pre izvođenja većine invazivnih procedura, podrazumeva se sprovođenje potrebnih mera asepse.

Postoje određene, ali suštinski nebitne razlike u preporukama ESC u odnosu na objavljene preporuke Američkog udruženja kardiologa (ACC) i Američkog udruženja za srce (AHA) objavljenih 2008. godine.

Iako ekspertski tim ACC/AHA zaključuje da se mali broj slučajeva IE može prevenirati antibiotičkom profilaksom u slučaju stomatoloških procedura, profilaksa je razumna kod pacijenata s najvećim rizikom za IE, a kod navedenih stomatoloških procedura, koje uključuju manipulaciju gingivalnog tkiva, periapikalnog regiona zuba ili perforaciju oralne mukoze. U grupu pacijenata s najvećim rizikom za IE, pored onih nabrojanih u preporukama ESC, navedeni su i pacijenti s izvršenom transplantacijom srca, koji su razvili valvularnu regurgitaciju.

Profilaksa se više ne preporučuje kod procedura respiratornog trakta, izuzev ako je reč o pacijentima s najvećim rizikom za IE, a procedura uključuje i inciziju mukoze respiratornog trakta, tonzilektomiju ili adenoidektomiju. Takođe, ne preporučuje se kod procedura gastrointestinalnog trakta ili genitourinarnog trakta, izuzev kod pacijenata s najvećim rizikom za IE ako je razumno prevenirati sepsu ili infekciju rane. Pacijentima s najvećim rizikom za IE koji imaju urinarnu infek-

ciju enterokokom ili kolonizaciju, a kojima se planira elektivna cistoskopija ili druga urogenitalna manipulacija, razumno je izvršiti eradikaciju pre izvođenja procedure.

Jasno je navedeno da se kod pacijenata s aortnom stenozom, mitralnom stenozom, asimptomatskim i simptomatskim prolapsom mitralne valvule, kongenitalnih valvularnih mana kod adolescenata i mladih osoba više ne preporučuje antibiotička profilaksa IE.

Kod navedenih stomatoloških procedura preporučuje se primena amoksicilina 2 g kod odraslih, 50 mg/kg telesne težine (TT) kod dece, peroralno, 30-60 minuta pre izvođenja intervencije. Kod osoba koje ne mogu da uzimaju peroralnu terapiju preporučeno je ampicilin 2 g intramuskularno ili intravenski kod odraslih, to jest 50 mg/kg TT kod dece, odnosno cefazolin ili ceftriakson 1 g intramuskularno ili intravenski kod odraslih, a 50 mg/kg TT kod dece. Kod osoba alergičnih na penicilin ili ampicilin preporučeno je cefaleksin 2 g kod odraslih, to jest 50 mg/kg TT kod dece ili klindamicin 600 mg peroralno kod odraslih, to jest 20 mg/kg TT kod dece, odnosno azitromicin ili klaritromicin u dozi od 500 mg kod odraslih i 15 mg/kg TT kod dece. Kod osoba alergičnih na penicilin a koje ne mogu da peroralno uzimaju terapiju, preporučeno je cefazolin ili ceftriakson u dozi od 1 g intramuskularno ili intravenski kod odraslih, to jest 50 mg/kg TT kod dece ili klindamicin u dozi od 600 mg intramuskularno ili intravenski kod odraslih, odnosno 20 mg/kg TT intramuskularno ili intravenski kod dece. Ako postoji podatak o alergiji na penicilin s anafilaksom, angioedemom i urtikarijom, tad ne koristiti ni cefalosporine.

#### Zaključak

Nove preporuke ekspertske grupe Evropskog udruženja kardiologa za profilaksu infektivnog endokarditisa donele su dramatičnu promenu dosadašnje dugogodišnje prakse lekara, kardiologa i stomatologa. Ove preporuke bazirane su po zajedničkom mišljenju mnogobrojnih eksperata, to jest preporuke su donesene na osnovu konsenzusa. I sami timovi eksperata Evropskog udruženja kardiologa, to jest Američkog udruženja za srce i Američkog udruženja kardiologa preporučuju sprovođenje prospektivne evaluacije, to jest multicentrične randomizovane kontrolisane studije koja će evaluirati efikasnost antibiotičke profilakse infektivnog endokarditisa kod pacijenata kojima se sprovodi neka od procedura. Etički posmatrano, potencijalnu korist ili štetu antibiotičke profilakse svaki lekar treba da razmotri sa svojim pacijentom pre donošenja konačne odluke.

#### Literatura

1. Task Force on infective endocarditis of the European Society of Cardiology. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. Eur Heart J 2004;25:1-37.
2. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. Eur Heart J 2004;25:267-76.

3. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACC/AHA 2008. Guideline update on valvular heart disease: focused on infective endocarditis. Circulation 2008;118:887-96.
4. Task force on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis of the European Society of Cardiology. Guidelines

on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *Eur Heart J* 2009;30:2369-413.

5. Habib G. Management of infective endocarditis. *Heart* 2006;92:124-30.

6. Naber CK, Erbel R, Baddour LM, Horstkotte D. New guidelines for infective endocarditis: a call for collaborative research. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:615-6.

7. Moulds RF, Jeyasingham MS. Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis: time to rethink. *Med J Aust* 2008;189:301-2.

8. Shanson D. New British and American guidelines for the antibiotic prophylaxis of infective endocarditis: do the changes make sense? A critical review. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:191-9.

9. Karchmer AW. Infective endocarditis. In: Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, ed. *Harrison's principles of internal medicine* 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005.

10. Karchmer AW. Infective endocarditis. In: Braunwald E, ed. *Braunwald's heart disease*. 7th ed. New York: Elsevier Saunders; 2005.

11. Vuk F, Perić S, Borzanović M. Infektivni endokarditis. U: Mirić M, Bojić M, ur. *Kardiologija: principi i praksa*. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2000. str. 583-600.

12. Sakač D, Vindiš-Ješić M, Pavlović K, Krčo M, Štajnić M, Guša N, i sar. Infektivni endokarditis danas: epidemiologija, kliničke karakteristike i terapija. *Pharm Jugosl* 1997;36(1-2):22-5.

13. Cvjetković D, Aleksić-Đorđević M, Jovanović J, Hrnjaković I, Stefan-Mikić S, Sević S. Enterokokni endokarditis u praksi infektologa: prikaz slučaja. *Med Pregl* 2009;62(11-12):583-6.

14. Vrhovac B, Bakran I, Granić M, Jakčić B, Labar B, Vucelić B. *Interna medicina 1-2*. Zagreb: Naprijed; 1991.

15. Li JS. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633.

16. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001;345:1318.

17. Bayer AS. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998;98:2936.

18. Čustović F, Goldner V, Čikeš I, i sar. *Klinička kardiologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 1995.

19. Sachdev M, Peterson GE, Jollis JG. Imaging techniques for diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis North Am* 2002;16:319.

20. Meine TJ, Nettles RE, Anderson DJ, et al. Cardiac conduction abnormalities in endocarditis defined by the Duke criteria. *Am Heart J* 2001;142:280.

21. Lisby G, Gutschik E, Durack DT. Molecular methods for diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis North Am* 2002;16:393.

22. Andrews MM, Von Reyn CF. Patient selection criteria and management guidelines for outpatient parenteral antibiotic therapy for native valve infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2001;33:203.

23. Olaison L, Pettersson G. Current best practices and guidelines indications for surgical intervention in infective endocarditis. *Cardiol Clin* 2003;21:235.

24. Lowe M, Schofield P, Grace A. *Cardiology*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1997;16:69-71.

### Summary

#### Introduction

*Infective endocarditis is defined as an infection of the endothelial surface of the heart and heart valves, above all. It is a great challenge for doctors to diagnose infective endocarditis especially in primary health care, because this is a disease in evolution, bearing in mind changes in epidemiological and clinical characteristics, which developed in the last decades. Even today this is a very severe and insidious disease, with poor prognosis and high mortality.*

#### Prevention of Infective Endocarditis

*Although previous guidelines proposed a limitation to prophylaxis in patients at increased risk of adverse outcome of infective endocarditis, new guidelines recommend the principles of antibiotic prophylaxis when performing procedures at risk of infective endocarditis in patients with predisposing cardiac condi-*

*tions, and limit its indication to patients at the highest risk of infective endocarditis undergoing the highest risk procedures.*

#### Conclusion

*Despite the fact that previous guidelines for diagnostics and treatment of infective endocarditis were published only several years ago, the Task Force on Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology identify infective endocarditis as a clearly evolving disease, with changes in its microbiological profile and higher incidence of health care associated cases which has brought about a need for new recommendations to help health care providers in making clinical decisions including preventive measures and antibiotic prophylaxis. As a novelty, a group of patients at the highest risk of infective endocarditis was defined as well as the type of procedures at risk divided into four categories.*

**Key words:** Endocarditis; Endocarditis, Bacterial; Antibiotic Prophylaxis; Diagnosis; Heart Valve Prosthesis; Dental Care; Risk Factors

Rad je primljen 12. IV 2010.

Prihvaćen za štampu 24. IV 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:5-6:319-322.

## PRIKAZI SLUČAJEVA

### CASE REPORTS

Clinical Hospital Centre Foca, Second Surgery Clinic<sup>1</sup>  
 Clinical Centre Novi Sad, Institute of Surgery,  
 Department of Abdominal and Endocrine Surgery<sup>2</sup>  
 Clinical Hospital Centre Foca, Second Department of Medicine,  
 Department of Oncology and Hematology<sup>3</sup>  
 Faculty of Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Foca<sup>4</sup>  
 Clinical Hospital Centre Foca, Department of Pathology<sup>5</sup>

Prikaz slučaja  
 Case report  
 UDK 616.366-006-089.87  
 DOI: 10.2298/MPNS1106323L

#### ADENOMYOMATOSIS OF THE GALLBLADDER - CASE REPORT

##### ADENOMIOMATOZA ŽUČNE KESE - PRIKAZ SLUČAJA

Nenad LALOVIĆ<sup>1</sup>, Radovan CVIJANOVIĆ<sup>2</sup>, Nikolina DUKIĆ VLADIČIĆ<sup>3</sup>, Radmil MARIĆ<sup>1</sup>,  
 Dragana JOKANOVIĆ<sup>4</sup> and Danijela BATINIĆ SKIPINA<sup>5</sup>

**Summary** – Adenomyomatosis of the gallbladder is a benign, mostly asymptomatic condition of an unknown aetiology. Hyperplastic changes in the gallbladder wall cause an overgrowth of the mucosa, thickening of the muscular wall, and formation of intramural diverticula or sinus tracts termed Rokitansky-Aschoff sinuses. Adenomyomatosis is divided on general, segmental and localised. Ultrasound examination, computerized tomography and magnetic resonance are used in diagnostic procedure. The importance of the disease lies in the fact that it can cause recurrent right upper quadrant pain so it must be concerned in resolving pain cause. This paper was aimed at explaining the aetiology of the disease, its clinical manifestation, making diagnosis and therapy in order to make its diagnosis and treatment possible.

**Key words:** Gallbladder Neoplasms; Adenomyoma; Diagnosis; Signs and Symptoms; Cholecystectomy, Laparoscopic; Female; Adult

#### Introduction

The term adenomyomatosis was used by Jutras and associates for the gallbladder disease characterized by proliferation of mucosal epithelium and the formation of pockets in the thickened hypertrophic muscle layer. These pockets are called Aschoff - Rokitansky sinuses (RAS). This specific disease was called hyperplastic cholecystosis [1,2]. Adenomyomatosis can be generalized, segmental or localized [3,4]. In most cases, adenomyomatosis is not associated with cholesterolosis, they are actually two different diseases. According to the literature, adenomyomatosis occurs about ten times more frequently than cholesterolosis [1,5]. Adenomyomatosis is usually an incidental finding during histological examination of the gallbladder removed because of chronic cholecystitis or during ultrasound examination being performed to diagnose calculosis. Adenomyomatosis can be detected only occasionally in acalculous cholecystitis by visualization of Aschoff - Rokitansky sinuses by ultrasound, computed tomography or magnetic resonance imaging [6,7]. Adenomyomatosis is mainly an asymptomatic disease, but a certain number of patients feel pain of biliary colic type in the upper right quadrant of the abdomen. The main treatment of symptomatic gallbladder adenomyomatosis is laparoscopic cholecystectomy [8,9].

#### Case report

A 31-year-old female patient was admitted to the Department of Surgery, Clinical Hospital Centre in Foca, to undergo the previously scheduled surgery of allegedly calculous gallbladder. According to the history of disease, the patient had symptoms of recurrent pain under the right rib cage, followed by nausea, and vomiting for the previous three years. During the previous three months, the symptoms were more pronounced. The examination of the gallbladder confirmed that it was a chronic cholecystitis with diffuse wall thickening of up to 20 mm, with microcalculosis present in the lumen and with plenty of layered bile. The results of laboratory and biochemical analyses of leukocytes, hemogram, bilirubin, transaminase, bleeding time and coagulation, urea, creatinine, cholesterol and triglycerides were within normal range.

The surgical procedure was started and completed laparoscopically. The exploration revealed that the gallbladder was enlarged with a thickened, edematous, solid wall. Having been released with the ultrasound scissors and display, the ductus and cystic artery were revised\*, and the gall bladder was released from the lodge. After removing the gallbladder from the stomach and opening it, it was seen that

**Abbreviations**

RAS	– Aschoff Rokitansky sinus
CT	– computed tomography
NMR	– magnetic resonance imaging
US	– ultrasound



**Fig. 1.** Gallbladder adenomyomatosis  
*Slika 1. Adenomiatoza žučne kese*

there were no concretions in it and the wall was enormously thickened (**Figure 1**).

**Discussion**

Adenomyomatosis is a benign, proliferative and degenerative disease of the gallbladder, which consists of the proliferation of mucosal epithelium and the formation of pockets of sinuses in hypertrophic muscle layer. These are, in fact, a kind of mucosal diverticula in the thickened muscle layer and they are called Aschoff - Rokitansky sinuses [1-3]. The aetiology of the disease is unknown. It is rarely associated with calculosis [4,10]. It is believed that the disease might occur as a consequence of neurovegetative dysfunction leading to a spasm in the output of the gallbladder and in the initial part of the cysticus, with simultaneous strong contraction of the gallbladder, which eventually leads to hypertrophy of mucosa and muscle layer. Some authors believe that the frequent inflammation of the gallbladder and biliary tract as well as some congenital factors, such as a long, narrow and bent cysticus, may be the cause of the disease [8,11]. The incidence of the disease varies from 0.6 to 5%, depending on whether the data were obtained from surgical or radiological samples [10]. According to the morphological appearance, adenomyomatosis is divided into three groups: diffuse, segmental and localized, depending on which part it is affected by pathological changes. Diffuse adenomyomatosis is the rarest form of the disease and is characterized by diffuse or segmental annular thickening of the gallbladder wall, with intramural diverticulosis occasionally present in the

form of cystoid formations. Segmental or localized adenomyomatosis encompasses a smaller or larger portion of the gallbladder wall, while the rest of it is macroscopically unchanged. Therefore, these forms provide an image of localized tumour changes [12,13]. Adenomyomatosis gallbladder is one of the degenerative diseases. Only one case of adenomyomatosis in a child is described in literature [14]. Adenomyomatosis clinical implications are controversial. On one hand, many patients remain asymptomatic and adenomyomatosis is a random finding on US or histological examination. On the other hand, in patients with symptomatic adenomyomatosis, the pain was described by the type of colic and it cannot be distinguished from the pain caused by kidney stones. In 70% of patients with symptomatic adenomyomatosis, according to the clinical picture, it cannot be said if it is calculosis adenomyomatosis because of the similarity of symptoms. In the remaining 30% of patients with symptomatic adenomyomatosis, there are problems related to digestion and dull pains in the epigastric and right upper quadrant of the abdomen [15-17]. In most patients, results of laboratory and biochemical analyses are within normal ranges. Ultrasound is the gold standard in diagnosing this disease. Besides the US, peroral cholecystography, as well as CT and MRI are still used [18,19]. By means of ultrasound examination in diffuse adenomyomatosis, the diffuse annular or segmental wall thickening of the gallbladder and sometimes intramural diverticulosis can be found there. What comes to our mind differentially and diagnostically in the first place is an acute inflammation of the gallbladder, and then gallbladder cancer. Ultrasonically localized, a form can give a picture of diverticulosis in the form of endoluminal anechogenic cystoid formations in which stones can sometimes be seen [20-22]. Regarding adenomyomatosis, a good correlation between sonographic and pathological findings is described by a great number of authors [23,24]. According to literature data, a number of adenomyomatosis cases have been diagnosed by ultrasound in relation to peroral cholecystography [25,26]. On peroral cholecystography with diffuse adenomyomatosis in the wall of the gallbladder, depots of contrast can be seen or thorny extensions in the wall corresponding to the contrast that penetrates the Rokitansky - Aschoffove sinuses. On cholecystography with localized forms of disease, contrast filling defects can be seen usually in the area of the holdings. In most institutions, peroral cholecystography is not used as a method for diagnosing adenomyomatosis gallbladder [27]. In recent years, CT and MRI are used for diagnosing. CT adenomyomatosis finding is similar to sonographic finding: diffuse wall thickening with intramural diverticulum present in the diseased segment. The disadvantages of CT-scan are the use of contrast and the fact that there must be a connection between diverticulosis lesions and cystic cavities [23]. On the other hand, the gallbladder and biliary pathways can be



visualised without the use of contrast by the means of NMR. The magnet RAS look like spots of high intensity in the gallbladder wall and they do not have to be associated with a cavity in order to be diagnosed [27]. Although adenomyomatosis was initially described as a non-inflammatory and exclusively benign disease, the premalignant potential of this disease has recently been studied. Several cases of gallbladder cancer in the adenomyomatosis were described by Aldrig and associates [28] and Ootani and associates [13], particularly emphasizing the relation between segmental type of adenomyomatosis and gallbladder cancer. Two other studies of Tokiwa and associates [29] and Chang and associates [30] described the aetiology of the mutual connections between the anomalies in pancreaticobiliary ductal junction and gallbladder cancer on one hand, and ductal anomalies in pancreaticobiliary adenomyo-

matosis circuit on the other hand. The main aspect of treatment of symptomatic adenomyomatosis is a laparoscopic cholecystectomy, whenever it is possible [31-33].

### Conclusion

Adenomyomatosis is a benign, non-inflammatory and degenerative disease of the gallbladder. Adenomyomatosis is mainly an asymptomatic disease while there are recurrent pains in the upper right quadrant of the abdomen only in a certain number of patients. Although adenomyomatosis is relatively a rare disease of the gallbladder, we tried to elucidate the aetiology, clinical features, making diagnosis and therapy in order to achieve rapid detection and treatment through an example case of adenomyomatosis of the gallbladder in a 31-year-old woman.

### References

- Jutras JA, Longitin JM, Levesque HP. Hyperplastic cholecystoses Hickey lecture. *AJR*. 1960;83:795-827.
- Jutras JA, Levesque HP. Adenomyoma and adenomyomatosis of the gallbladder: radiologic and pathologic correlations. *Radiol Clin North Am* 1966;4:483-500.
- Boscak AR, Al-Hawary M, Ramsburgh SR. Best cases from AFIP: adenomyomatosis of the gallbladder. *Radiographics*. 2006;3:941-6.
- Owen CC, Bilhartz LE. Gallbladder polyps, cholesterosis, adenomyomatosis, and acute acalculous cholecystitis. *Semin Gastrointest Dis*. 2003;14(4):178-88.
- Arianoff AA. Surgical treatment of cholecystosis. In: Hulst SGT, Ruijs, eds. Symposium on functional and acalculosis anomalies of the gallbladder: a multidisciplinary approach. Amsterdam: Excerpta Medica; 1979. p. 45-50.
- Sermon A, Himpens J, Leman G. Adenomyomatosis of the gallbladder: report of case. *Acta Chir Belg* 2003;103:225-9.
- Ching BH, Yeh BM, Westphalen AC, Joe BN, Qayyum A, Coakley FV. CT differentiation of adenomyomatosis and gallbladder cancer. *Am J Roentgenol*. 2007;189(1):62-6.
- Čolović R. Hirurgija bilijarnog trakta. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1998. p. 237-41.
- Yang WG, Wang SS, Weng YJ, et al. Adenomyomatosis of the gallbladder. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)*. 1996;58:12-7.
- Poonam Y, Ashu S, Rohini G. Clinics in diagnostic imaging (121): gallbladder adenomyomatosis. *Singapore Med J* 2008;49(3):262-4.
- Cariati A, Cetta F. Rokitansky-Aschoff sinuses of the gallbladder are associated with black pigment gallstone formation: a scanning electron microscopy study. *Ultrastruct Pathol* 2003;27:265-70.
- Stojanović DLj., Lalošević Đj., Stojanović M, Čaparević Z, Đošev M, Ilić J. Emfizematozni holecistitis. *Med Pregl* 2002;55(11-12):529-31.
- Ootani T, Shirai Y, Tsukada K, Muto T. Relationship between gallbladder carcinoma and the segmental type of adenomyomatosis of the gallbladder. *Cancer*. 1992;69:2647-52.
- Alberti D, Callea F, Camoni G, Falchetti D, Rigamonti W, Caccia G. Adenomyomatosis of the gallbladder in childhood. *J Pediatr Surg*. 1998;33:1411-2.
- Meguid MM, Aun F, Bradford ML. Adenomyomatosis of the gallbladder. *Am J Surg*. 1984;147(2):260-2.
- Kasahara Y, Sonobe N, Tomiyoshi H, et al. Adenomyomatosis of the gallbladder: a clinical survey of 30 surgically treated patients. *Nippon Geka Hokan*. 1992;61(2):190-8.
- Halpert RD, Bedi DG, Tirman PJ, Gore DC. Segmental adenomyomatosis of the gallbladder: a radiologic, sonographic and pathologic correlation. *Am Surg*. 1989;55(9):570-2.
- Catalano OA, Sahani DV, Kalva SP, Cushing MS, Hahn PF, Brown JJ, et al. MR imaging of the gallbladder: a pictorial essay. *Radiographics*. 2008;28(1):135-55.
- Jung SE, Lee JM, Lee K, Rha SE, Choi BG, Kim EK, et al. Gallbladder wall thickening: MR imaging and pathologic correlation emphasis on layered pattern. *Eur Radiol* 2005;15:694-701.
- Cooperberg PL, Burhenne HL. Real-time ultrasonography. Diagnostic technique of choice in calculous gallbladder disease. *N Engl J Med*. 1980;302(23):1277-9.
- Sugiyam M, Atomi Y, Yamato T. Endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of polypoid gallbladder lesions: analysis in surgical and follow-up series. *Gut*. 2000;46:250-4.
- Nabatame N, Shirai Y, Nishimura A, Yokoyama N, Wakai T, Hatakeyama K. High risk of gallbladder carcinoma in elderly patients with segmental adenomyomatosis of the gallbladder. *J Exp Clin Cancer Res* 2004;23:593-8.
- Hwang JI, Chou YH, Tsay SH, et al. Radiologic and pathologic correlation of adenomyomatosis of the gallbladder. *Abdom Imaging*. 1998;23:73-7.
- Raghavendra BN, Subramanyam BR, Balthazar EJ, Horii SC, Megibow AJ, Hilton S. Sonography of adenomyomatosis of the gallbladder: radiologic-pathologic correlation. *Radiology*. 1983;146(3):747-52.
- Kim MJ, Oh YT, Park YN, Chung JB, Kim DJ, Chung JJ, et al. Gallbladder adenomyomatosis: findings on MRI. *Abdom Imaging*. 1999;24(4):410-3.
- Fowler RC, Reid WA. Ultrasound diagnosis of adenomyomatosis of the gallbladder: ultrasonic and pathological correlation. *Clin Radiol* 1988;39(4):402-6.
- Stunell H, Buckley O, Geoghegan T, O'Brien J, Ward E, Torreggiani W. Imaging of adenomyomatosis of the gallbladder. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2008;52(2):109-17.
- Aldrige MC, Gruffaz F, Castaign D, Bismuth H. Adenomyomatosis of the gallbladder: a premalignant lesion? *Surgery*. 1991;109:107-10.

29. Tokiwa K, Iwai N. Early mucosal changes of the gallbladder in patients with an anomalous arrangement of the pancreaticobiliary duct. *Gastroenterology*. 1996;110:1614-8.

30. Chang LY, Wang HP, Wu MS, et al. Anomalous pancreaticobiliary ductal union: an etiologic association of gallbladder-cancer and adenomyomatosis *Hepatogastroenterology*. 1998;45:2016-9.

31. Ivanov D, Babović S, Seleši D, Ivanov M, Cvijanović R. Harnomic scalpel hemoroidektomija: bezbolna procedura? *Med Pregl* 2007;60(9-10):421-6.

32. Cvijanović R, Ivanov D. Komplikacije u laparoskopskoj holecistektomiji, *Srp Arh Celok Lek* 2008;136(2):129-34.

33. Cvijanović R, Farkaš E. Laparoskopiska holecistektomija. Novi Sad: Dnevnik; 1998.

### Sažetak

#### Uvod

Adenomiomatoza žučne kese je benigno, degenerativno i proliferativno oboljenje koje se karakteriše proliferacijom epitela i formiranjem mukoznih džepova u zadebljalom hipertrofičnom mišićnom sloju. Etiologija bolesti je nepoznata i retko je povezana sa kalkulozom. Adenomiomatoza može biti generalizovana, segmentalna ili lokalizovana.

#### Prikaz slučaja

Pacijentkinja unazad tri godine ima tegobe u vidu recidivantnih bolova ispod desnog rebarnog luka, praćenih mukom, gađenjem i povraćanjem. UZ pregledom žučne kese potvrđeno je da se radi o hroničnom holecistitisu sa difuznim zadebljanjem zida veličine do 20 mm, sa prisutnom mikrokalkulozom u lumenu i većom količinom uslojene žuči. Operativni zahvat započet i završen laparoskopski.

#### Diskusija

Smatra se da bi oboljenje moglo nastati kao posledica neurovegetativne disfunkcije koja dovodi do spazma u izlaznom delu žučne

kese i početnom delu duktusa cistikusa, uz istovremene snažne kontrakcije žučne kese koje vremenom dovode do hipertrofije mukoze i mišićnog sloja. Pojedini autori smatraju da česte upale žučne kese i žučnih puteva, kao i neki kongenitalni faktori, kao što su dug, uzak i izvijan duktus cistikus mogu biti uzrok nastanka bolesti. Na osnovu kliničke slike ne može se reći da li se radi o adenomiomatozi ili kalkulozi zbog sličnosti simptomatologije. Zlatni standard u dijagnostici navedenog oboljenja jeste ultrazvuk. Glavni vid lečenja simptomatske adenomiomatoze žučne kese predstavlja laparoskopiska holecistektomija kad god je to moguće.

#### Zaključak

Adenomiomatoza je benigno oboljenje žučne kese slične simptomatologije kao i kalkuloza. Kod simptomatske adenomiomatoze glavni vid lečenja je laparoskopiska holecistektomija.

**Ključne reči:** Neoplazme žučne kese; Adenomiomi; Dijagnoza; Znaci i simptomi; Laparoskopiska holecistektomija; Žensko; Odrasli

Rad je primljen 23. VIII 2010.

Prihvaćen za štampu 15. XI 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:5-6:323-326.

Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica  
 Centar za patologiju<sup>1</sup>  
 Klinički centar Vojvodine, Novi Sad  
 Institut za patologiju i histologiju<sup>2</sup>

Prikaz slučaja  
*Case report*  
 UDK 616.24-006.03-091.8  
 DOI: 10.2298/MPNS1106327L

## KAVERNOZNI HEMANGIOM PLUĆA

### CAVERNOUS HEMANGIOMA OF THE LUNG

Aleksandra LOVRENSKI<sup>1</sup>, Milana PANJKOVIĆ<sup>1</sup>, Živka ERI<sup>1</sup>, Ištvan KLEM<sup>1</sup>,  
 Golub SAMARDŽIJA<sup>2</sup> i Miljan MILIĆ<sup>2</sup>

**Sažetak** – Kavernozi hemangiomi su benigni tumori poreklom od krvnih sudova koji se veoma retko javljaju u plućima. Klinički mogu biti potpuno asimptomatski, a mogu se manifestovati respiratornim distresom, srčanom slabošću i masivnim hemoptizijama. Prikazan je slučaj pacijentkinje stare 67 godina, koja je hospitalizovana u regionalnoj zdravstvenoj ustanovi pod slikom desnostrane pneumonije. Na snimcima kompjuterizovane tomografije u gornjem režnju desnog plućnog krila prisutna je infiltrativna tumorska promena prečnika 46 mm koja infiltruje medijastinalnu pleuru. S obzirom na to da patohistološka analiza materijala dobijenih ponovljenim bronhobiopsijama i transtorakalnim iglenim punkcijama nije razjasnila etiologiju bolesti, urađena je video-asistirana torakoskopija, desna anterolateralna torakotomija i ekstirpacija promene u plućima u celosti. Intraoperativno i postoperativno, patohistološki je postavljena dijagnoza kavernoznog hemangioma, a nalaz je dopunjen i imunohistochemijskom analizom tumora. Bez obzira na njihovu benignu prirodu i najčešće asimptomatski tok, kavernoze hemangiome treba uzeti u razmatranje u diferencijalnoj dijagnozi drugih plućnih promena. Definitivna dijagnoza može se postaviti isključivo na osnovu patohistološke i imunohistochemijske analize.

**Ključne reči:** Kavernozi hemangiomi; Pluća; Žensko; Stari; Dijagnoza; Diferencijalna dijagnoza; Neoplazme pluća + patologija; Imunohistohemija

#### Uvod

Hemangiomi su benigni vaskularni tumori poreklom od endotelinih ćelija, koji se javljaju u dva osnovna oblika: kao kapilarni i kao kavernozi hemangiomi. Najčešće su lokalizovani u koži, ali se mogu javiti i u unutrašnjim organima. Obično postoje već na rođenju, rastu kako raste telo i prestaju da rastu posle prestanka rasta domaćina, što govori u prilog njihovoj hamartomatoznoj prirodi. Relativno retka varijanta hemangioma jeste kavernozi hemangiomi, koji se javlja ređe nego kapilarni i obično je većih dimenzija i manje jasno ograničen. Tumor je sagrađen od velikih međusobno anastomoziranih ili odvojenih vaskularnih prostora ispunjenih krvlju, čime se i objašnjava masivno krvarenje koje se javlja pri rupturi ovih tumora. Najčešće se viđa u regiji glave i vrata, mada se često može naći i u jetri, koži i potkožnom tkivu. Veoma retko se javlja kao primarni tumor u plućima, što potvrđuje i podatak da je dosad u literaturi objavljeno samo nekoliko slučajeva plućnih kavernozi hemangioma [1]. Prvi put ga je opisao Bowers 1936. godine, kao slučajni nalaz na autopsiji novorođenčeta umrlog usled masivnog plućnog krvarenja nakon rupture hemangioma [2]. Po podacima iz literature, plućni kavernozi hemangiomi prisutni su kod oba pola sa podjednakom učestalošću, a javljaju se kako u dečjem uzrastu tako i kod starijih osoba. Najmlađi pacijent kod kojeg je opisan ovaj benigni tumor imao je samo deset nedelja, a najstariji 84 godine. U najvećem broju slučajeva javljaju se kao solitarne lezije, mada su opisani i slučajevi s multiplim promenama [3].

Klinički mogu biti potpuno asimptomatski, kad predstavljaju slučajni nalaz na radiogramu grudnog koša ili na autopsiji, a mogu se manifestovati respiratornim distresom i srčanom slabošću i biti praćeni masivnim, po život opasnim hemoptizijama [1,4].

Prikazali smo slučaj pacijentkinje kod koje je, na osnovu histoloških i imunohistochemijskih karakteristika promene u plućima, postavljena dijagnoza kavernoznog hemangioma.

#### Prikaz slučaja

Žena stara 67 godina hospitalizovana je u regionalnoj zdravstvenoj ustanovi s dijagnozom desnostrane pneumonije zbog tegoba u vidu suvog kašlja, povišene temperature i povraćanja. Tada je na snimku kompjuterizovane tomografije (CT) grudnog koša opisana pozadi, u gornjem režnju desnog plućnog krila, tumorska infiltracija veličine 41x41 mm koja ne infiltriše koštane strukture, dok su pojedinačni limfni čvorovi paratrahealno, pretrahealno i supkarinalno i desno hilaro u medijastinumu veličine do 15 mm. Pacijentkinja je dobila antibiotsku terapiju, a potom je upućena u Institut za plućne bolesti Vojvodine radi dalje dijagnostike i razjašnjenja etiologije promene u plućima. U Institutu je ambulantno urađena bronhoskopija, levo bronhijalno stablo je urednog nalaza, a na desnom se vidi šira karina gornjeg segmentalnog bronha, veoma široka intersegmentalna karina u gornjem, kao i cirkularno uže ušće za zadnji segment. S obzirom na to da patohistološka analiza materijala dobijenih bronhobiopsijom nije razjasnila etiologiju bolesti, pacijentkinja je hospitalizovana radi dalje evaluacije i procene



**Skraćenice**

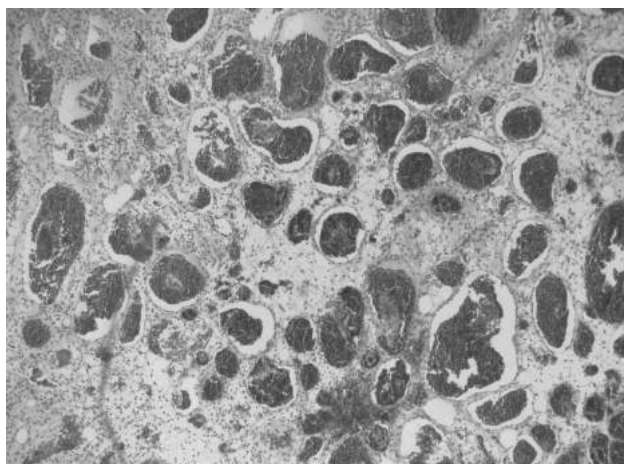
CT – kompjuterizovana tomografija



**Slika 1.** CT grudnog koša: infiltrativna tumorska promena u gornjem režnju desnog pluća koja infiltruje mediastinalnu pleuru

**Fig. 1.** A CT scan of the thorax: infiltrative mass in the right upper lobe, which is in contact with mediastinal pleura

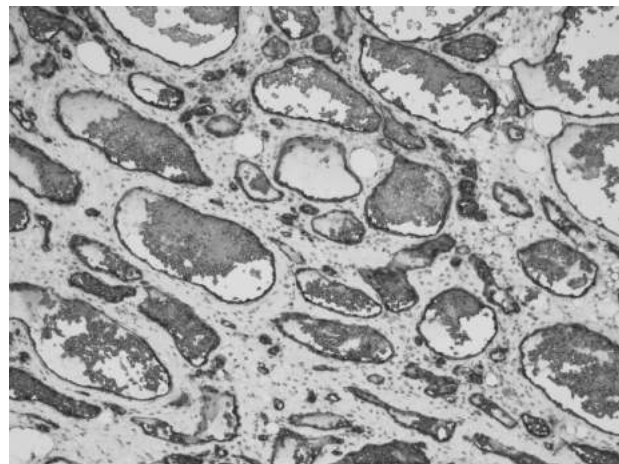
operabilnosti tumorske promene. Po prijemu, u pet navrata je urađena transtorakalna iglena punkcija kojom se u materijalu u tri navrata opisuju krv, retke cilindrične i mezotelne ćelije, kao i retki limfociti, a dvaput je dobijena čista krv. Na CT urađenom u našoj ustanovi, u gornjem režnju desnog plućnog krila opisuje se infiltrativna tumorska promena prečnika 46 mm, koja infiltruje mediastinalnu pleuru i verovatno mediastinalno masno tkivo. Limfni čvorovi u mediastinumu su veličine do 12 mm (**Slika 1**). Pošto kardiorespiratorni uslovi nisu kontraindikovali operativni zahvat, nakon adekvatne preoperativne pripreme pacijentkinja je operisana u opštoj anesteziji kad je urađena video-asistirana torakoskopija, desna anterolateralna torakotomija i ekstirpacija promene u plućima u celosti. Odstranjena promena makroskopski se opisuje kao čvor veličine 4,3x3,9 cm,



**Slika 2.** Kavernozni hemangiom: brojni vaskularni prostori obloženi endotelnim ćelijama i ispunjeni svežim eritrocitima (H&E, 10x)

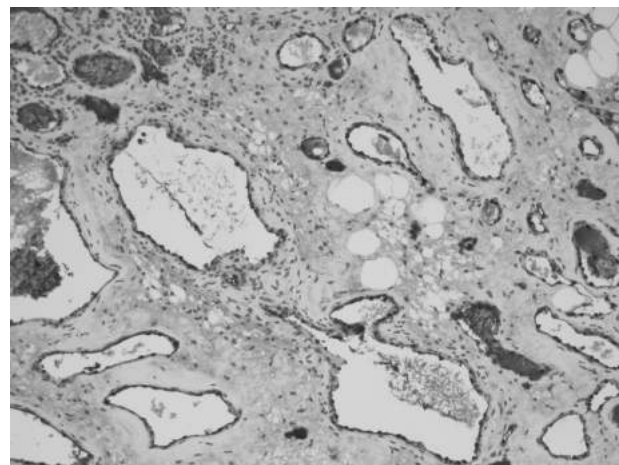
**Fig. 2.** Cavernous hemangioma: numerous vascular spaces lined with endothelial cells and filled with preserved erythrocytes (H&E, 10x)

glatke površine, na preseku mrke boje i meke konzistencije, a mikroskopski kao jasno ograničeno, neinkapsulisano tumorsko tkivo izgrađeno od manjih i većih vaskularnih prostora dominantno debelih zidova koje gradi hipocelularno, delom sklerozirano vezivno tkivo. Vaskularni prostori su nejednake veličine, obloženi slabo uočljivim endotelnim ćelijama i ispunjeni svežim eritrocitima, a između njih se nalazi neravnomerno raspoređeno zrelo masno tkivo, kao i manja količina vezivnog, mišićnog i nervnog tkiva zrelog izgleda (**Slika 2**). Već na osnovu ovakvog histološkog nalaza postavljena je dijagnoza kavernoznog hemangioma, a nalaz je dopunjen i imunohistohemijском analizom opisane promene. Endotelne ćelije koje oblažu lumene vaskularnih prostora s njihove unutrašnje strane, bile su jasno pozitivne na endotelne markere CD 34 i faktor VIII, što



**Slika 3.** Pozitivno bojenje endotelnih ćelija vaskularnih prostora na CD 34 (H&E, 40x)

**Fig. 3.** Positive staining of the endothelial cells for CD34, (H&E, 40x)



**Slika 4.** Pozitivno bojenje endotelnih ćelija vaskularnih prostora na faktor VIII (H&E, 40x)

**Fig. 4.** Positive staining of the endothelial cells for factor VIII (H&E, 40x)



je i dokaz endotelnog porekla lezije (slike 3 i 4), a negativne na markere epitelnih ćelija (citokeratin 7, pancitokeratin, epitelijalni membranski antigen).

### Diskusija

Kavernozni hemangiom, varijanta plućne arteriovenske malformacije, retko se javlja u plućima, a može se ispoljiti kao solitarna promena ili ređe kao multiple mase u plućnom parenhimu. Može se javiti u bilo kom životnom dobu, kod oba pola s podjednako učestalošću. Kliničke manifestacije zavise prvenstveno od lokalizacije hemangioma, kao i veličine i broja lezija i uključuju respiratorni distress, cijanozu i hemoptizije, mada mogu biti i asimptomatski, kad se slučajno otkriju na radiogramu grudnog koša ili na autopsiji. Makroskopski, tumor se opisuje kao dobro ograničen, plavo-crven čvor u plućnom tkivu koji na preseku pokazuje cističnu građu, a mikroskopski se prikazuje kao neinkapsulisana kolekcija dilatiranih vaskularnih prostora koji su međusobno odvojeni vezivnom stromom i obloženi jednim redom spljoštenih endotelnih ćelija. Prostori su fokalno ispunjeni krvlju, mogu se naći i intravaskularna tromboza i distrofijske kalcifikacije, a mestimice i hijalinizacija vezivne strome [3,5].

Preoperativna dijagnoza plućnog kavernoznog hemangioma izuzetno je teška. Radiogram grudnog koša, CT i nuklearna magnetna rezonancija grudnog koša mogu biti veoma korisni u preoperativnoj dijagnostici ovih promena, ali definitivna dijagnoza može se postaviti isključivo na osnovu histopatološke analize [1]. Svi dosad objavljeni slučajevi dijagnostikovani su histopatološkom verifikacijom intraoperativno i/ili postoperativno ili na materijalu uzetom na autopsiji [3].

Kad se na osnovu histološke slike posumnja na kavernozni hemangiom, neophodno je i potvrditi da li je promena poreklom od endotelnih ćelija, što se može postići imunohistohemijskim bojenjem. Kavernozni hemangiomi pokazuju pozitivno bojenje na faktor VIII, CD 31 i CD 34 (markeri endotelnih ćelija), a negativno na antiepitelijalna membranska antitela i keratin (markeri epitelnih ćelija) [1,5-7].

S obzirom na to da su primarne vaskularne neoplazme u plućima izuzetno retke, neophodno je uzeti u obzir niz entiteta u diferencijalnoj dijagnozi kavernoznih hemangioma pluća, imajući u vidu starost pacijenta, istoriju bolesti i kliničke manifestacije. Tako

kod novorođenčadi u prvih nekoliko dana života problem u dijagnozi može predstavljati intrapulmonalni hematom nastao kao posledica porođajne traume. Kod odojčadi i male dece treba misliti na intracistično krvarenje unutar kongenitalne cistične adenomatoidne malformacije i na plućnu arteriovensku malformaciju koja se viđa u Rendu-Osler-Weber sindromu, dok kod starije dece i odraslih entiteta poput Kaposi sarkoma, angiosarkoma, epiteloidnog hemangioendotelioma i hemoragične varijante sklerozirajućeg hemangioma moraju biti isključeni. U slučaju radiološki otkrivenih multiplih promena u diferencijalnoj dijagnozi treba uzeti u obzir na prvom mestu metastatske promene u plućima, zatim sarkoidozu, tuberkulozu, gljivična oboljenja, septičnu emboliju, pa i amiloidozu, reumatske čvoriće i druge arteriovenske malformacije, a ne treba zaboraviti ni *meningothelial-like* multiple nodule u plućima [5,8-11].

Što se tiče terapije ovih promena u plućima, ukoliko su u pitanju solitarne lezije praćene kliničkim manifestacijama, tretman izbora je hirurška resekcija s akcentom na enukleaciji hemangioma ili ivičnoj resekciji pluća s obzirom na benigno ponašanje tumora. Lobektomija se primenjuje u slučaju centralne lokalizacije i u slučaju velikih dimenzija promene. Međutim, Wu i saradnici su uspešno primenili interferon alfa 2a u lečenju kavernoznog hemangioma pluća kod sedmogodišnjeg dečaka s respiratornim distressom i hemoptizijama, što otvara nove mogućnosti u tretmanu ovih promena [12]. Kod asimptomatskih lezija koje ne pokazuju tendenciju povećanja tokom vremena, bile one solitarne ili multiple, preporučuje se radiološko praćenje promena, a u slučaju njihove ekspanzije i/ili pojave simptoma od respiratornog trakta, i hirurški tretman [5].

### Zaključak

Kavernozni hemangiomi se veoma retko javljaju u plućima i bez obzira na njihovu benignu prirodu i najčešće asimptomatski tok, treba ih uzeti u razmatranje u diferencijalnoj dijagnozi drugih plućnih promena s obzirom na to da mogu rezultirati respiratornim distressom, cijanozom i potencijalno fatalnim hemoptizijama. U dijagnostičkom algoritmu, radiološke metode su od neprocenjivog značaja u otkrivanju i lokalizaciji ovih lezija, ali se definitivna dijagnoza može postaviti samo na osnovu patohistološke i, po potrebi, imunohistohemijske analize.

### Literatura

1. Sirmali M, Demirag F, Aydin E, Karasu S, Kaya S. A pulmonary cavernous hemangioma causing massive hemoptysis. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1275-6.
2. Bowers WF. Rupture of visceral hemangioma as cause of death. *Nebr Med J* 1936;21:55.
3. Maeda R, Isowa N, Sumitomo S, Matsuoka K. Pulmonary cavernous hemangioma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2007;55:177-9.
4. Shields TW, Robinson PG. Benign tumors of the lung. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, eds. *General thoracic surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000:1523.
5. Fine SW, Whitney KD. Multiple cavernous hemangiomas of the lung. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:1439-41.
6. Fujita A, Tanaka R, Teruya M, Matsuoka R, Goya T. A resected case of cavernous hemangioma of the lung. *J Jpn Assoc Chest Surg* 2003;17:32-5.

7. Kase M, Sakamoto K, Yamagata T, et al. A case of pulmonary cavernous hemangioma: immunohistological examination revealed its endothelial cell origin. *Kyobu Geka* 2000;53:1055-7.

8. Kobayashi A, Ohno S, Bando M, Oshikawa K, Sugiyama Y. Cavernous hemangiomas of lungs and liver in an asymptomatic girl. *Respiration* 2003;70:647-50.

9. Jungraithmayr W, Eggeling S, Ludwig C, Kayser G, Passlick B. Sclerosing hemangioma of the lung: a benign tumour with potential for malignancy? *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2006;12(5):352-4.

10. Lovrenski A, Panjković M, Eri Ž, Klem I, Đukić N. Minute pulmonary meningothelial-like nodules simulating a metastatic lung adenocarcinoma: a case report. *Arch Oncol* 2009;17(1-2):29-31.

11. Đurić M. Dijagnostički pristup solitarnim perifernim plućnim lezijama. *Med Pregl* 2002;55(11-12):501-5.

12. Wu JM, Lin CS, Wang JN, Luo CY, Yu CY, Yang HB. Pulmonary cavernous hemangiomatosis treated with interferon alfa-2a. *Pediatr Cardiol* 1996;17:332-4.

### Summary

#### Introduction

*Cavernous hemangiomas are benign vascular tumours rarely described in the lungs. Symptoms include respiratory distress, cardiac failure and massive haemoptysis, but they are mostly asymptomatic.*

#### Case report

*A 67-year-old woman was referred to our institute and treated for pneumonia. A computed tomography scan of the thorax showed an infiltrative mass about 46mm in its greatest dimension in the right upper lobe. The mass was in contact with the mediastinal pleura. Since bronchial biopsy and FNAC did not reveal*

*the aetiology of the lesion, the video-assisted thoracic surgery with right anterolateral thoracotomy and enucleation was performed. The intraoperative and postoperative pathological study showed cavernous hemangioma and this diagnosis was confirmed on immunohistochemical staining.*

#### Conclusion

*In spite of its benign behaviour and mostly asymptomatic clinical course it is necessary to consider cavernous hemangioma in the differential diagnosis of other pulmonary lesions. The definitive diagnosis can be made only by histopathological and immunohistochemical examination.*

**Key words:** Hemangioma, Cavernous; Lung; Female; Aged; Diagnosis ; Diagnosis, Differential; Lung Neoplasms + pathology; Immunohistochemistry

Rad je primljen 30. VIII 2010.

Prihvaćen za štampu 16. IX 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:5-6:327-330.

## SEMINAR ZA LEKARE U PRAKSI *SEMINAR FOR PHISICIANS*

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad  
Klinika za neurologiju

Seminar za lekare u praksi  
*Seminar for phisicians*  
UDK 616.831-005.4-02-053.81  
DOI: 10.2298/MPNS1106331J

### NAJČEŠĆI UZROCI ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA KOD MLADIH OSOBA

#### *THE MOST FREQUENT CAUSES OF ISCHEMIC STROKE IN YOUNG ADULTS*

Mirjana JOVIĆEVIĆ<sup>1</sup>, Ivana DIVJAK<sup>1</sup>, Petar SLANKAMENAC<sup>1</sup>, Ksenija BOŽIĆ<sup>1</sup>,  
Tamara RABI ŽIKIĆ<sup>1</sup> i Svetlana RUŽIČKA KALOČI<sup>1</sup>

**Sažetak** – Etiopatogeneza ishemijskog moždanog udara kod mladih osoba je vrlo heterogena, a time je i diferencijalna dijagnoza vrlo široka. Ispitivanje je obuhvatilo 60 bolesnika uzrasta 15-45 godina s ishemijskim moždanim udarom lečenih na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Vojvodine. Kod svih bolesnika utvrđeni su pol, uzrast, anamneza, faktori rizika za nastanak ishemijskog moždanog udara i neurološki pregled. Od dijagnostičkih procedura načinjena je: kompjuterizovana tomografija i/ili magnetnorezonantni imidžing mozga, rutinski laboratorijski nalazi, dopler ekstra i endokranijalnih krvnih sudova, te koagulacioni skrining. Selektivno su urađene: ehokardiografija kontrastna i/ili transezofagealna, imunološke analize krvi, magnetnorezonantna angiografija i/ili kompjuterizovano tomografska angiografija i/ili konvencionalna, imunološki testovi, određivanje nivoa prirodnih inhibitora koagulacionog sistema, toksikološka ispitivanja i druga ispitivanja. Uzroci ishemijskog moždanog udara utvrđeni su prema kriterijumu *Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment*. Najčešći uzroci nastanka ishemijskog moždanog udara jesu drugi uzroci koji su utvrđeni kod 26,7% pacijenata. Kardioembolizacija je sledeći najčešći uzrok utvrđen kod 25% bolesnika, dok su neutvrđeni uzroci registrovani kod 21,7% osoba. Uzroci ishemijskog moždanog udara kod mladih osoba veoma su raznovrsni, te je za utvrđivanje uzroka potrebna detaljna dijagnostika.

**Ključne reči:** Ishemija mozga + etiologija; Dijagnoza; Faktori rizika; Neurološki pregled; Adolescenti; Mladi ljudi; Odrasli; Muško; Žensko

#### Uvod

Budući da je ishemijski moždani udar (IMU) kod mladih osoba zastupljen s manje od 5% u većini studija, smatra se relativno retkim događajem [1]. Izraz mladi/odrasli najčešće podrazumeva uzrast između 15. i 45. godine. Nekoliko studija ukazuje na to da je zastupljenost IMU kod mladih osoba preko 10% [2].

U odnosu na etiopatogenezu, mlade osobe sa IMU predstavljaju vrlo heterogenu grupu bolesnika kod kojih je diferencijalna dijagnoza vrlo široka. Tokom poslednjih deset godina, obavljena su mnoga istraživanja koja su pratila uzroke IMU kod mladih osoba. Prema podacima iz literature, kod pacijenata starijih od 60 godina ateroskleroza velikih krvnih sudova i bolest malih krvnih sudova najčešći su uzroci IMU, dok su među pacijentima mlađim od 45 godina izuzetno neuobičajeni. U ovom uzrastu najčešći uzroci nastanka IMU jesu kardioembolizacija, disekcije cervikalnih arterija, inflamatorne arteropatije, koagulopatije i drugi [3]. I pored detaljnih ispitivanja i uloženi napori i dalje oko 22,4% slučajeva IMU kod mladih osoba ostaje etiološki nerazjašnjeno [4].

#### Disekcije cervikalnih arterija

Poznato je da se spontana disekcija cervikalnih arterija (sCAD) kao uzrok nastanka IMU kod mladih osoba navodi u znatnom procentu 10-33% [5]. Disekcije cervikalnih arterija mogu nastati spontano

ili povezano s traumom. Podaci iz literature kazuju da su predloženi mnogobrojni faktori rizika za nastanak sCAD, kao što su deficit alfa-1 antitripsina, hiperhomocisteinemija, polimorfizam gena, skorija infekcija, oralna kontraceptivna sredstva, migrena, oboljenje vezivnog tkiva i niz uobičajenih pokreta vratom [6].

Ekspanzivni, to jest intramuralni hematomi u zidu krvnog suda predstavljaju osnovnu leziju prilikom sCAD. On može da evoluiraju na više načina dovodeći tako do različitog patoanatomskog supstrata [7]. Subintimalno lokalizovan intramuralni hematoma zbog porasta prouzrokuje stenozu sa stvaranjem prizidnog tromba ili primarnu okluziju lumena, dovodeći tako do infarktnih lezija odgovarajućih regiona mozga. Subadventicijalna disekcija dovodi do pseudoaneurizmalne dilatacije krvnog suda, uz očuvanu prolaznost lumena arterije. Usled pritiska na okolne strukture, disekciona aneurizma može rezultirati različitim neurološkim ispoljavanjima. Vrlo retka komplikacija jeste ruptura kroz adventiciju i nastanak subarahnoidalne hemoragije.

Spontana disekcija unutrašnje karotidne arterije uzrokuje kod preko 90% bolesnika lokalne simptome teritorijalne ishemijske i znake na strani disekcije ili oba, dok preostale ostaju klinički asimptomatske [8]. Lokalni znaci i simptomi uključuju bol u glavi, licu ili vratu, Hornerov sindrom, pulsirajući tinitus i paralizu kranijalnih nerava [9]. Klinički znaci i simptomi odgovaraju onima koji se vide kod teritorijalnih

**Skraćenice**

IMU	– ishemijski moždani udar
sCAD	– spontana disekcija cervikalnih arterija
ACM	– arterija cerebri media
VAD	– disekcija arterije vertebralis
CAD	– disekcija cervikalnih arterija
MRI	– magnetnorezonantni imdžing mozga
MRA	– magnetnorezonantna angiografija
PFO	– prolazni foramen ovale
TEE	– transezofagealna ehokardiografija
ASA	– atrijalna septalna aneurizma
CVT	– cerebralna venska tromboza
APS	– antifosfolipidni sindrom
TIA	– tranzitorni ishemijski atak
CT	– kompjuterizovana tomografija
CTA	– kompjuterizovano tomografska angiografija
ACI	– arterija karotis interna
TTE	– transtorakalna ehokardiografija
TOAST	– <i>The Trial fo ORG 10172 in Acute Stroke Treatment</i>

infarkta lokalizovanih najčešće u irigacionom području arterije cerebri medije (ACM), a to je uslovljeno embolijskim mehanizmom nastanka infarkta mozga kod većine bolesnika.

Spektar kliničkih manifestacija disekcije vertebralnih arterija (VAD) je širok. Tipična neurološka simptomatologija podrazumeva okcipitalnu glavobolju, posteriorni bol u vratu ili oba, obično izraženiji na strani disekcije [10]. Infarkt posteriorne cirkulacije nastaje kod preko 80% bolesnika [11]. U slučaju okluzije arterije bazilaris embolijskim mehanizmom ili propagacijom disekcije u bazilarnu arteriju može nastati težak infarkt moždanog stabla s fatalnim ishodom. U literaturi su opisani i pacijenti bez simptoma s dokazanom VAD. Radikularni sindromi prozurokovanu VAD retko su prikazani [12]. Infarkti kičmene moždine cervikalne lokalizacije neuobičajena su komplikacija VAD. Svi klinički simptomi i znaci nisu specifični za VAD. Stoga je dijagnoza VAD teža od dijagnoze CAD, gde su često bolni Hornerov sindrom ili paraliza donjih kranijalnih nerava korisni u postavljanju dijagnoze.

Dijagnoza ekstrakranijalne disekcije karotidnih arterija često se teško postavlja zbog kašnjenja pojave tipičnih simptoma i znakova i zbog diferencijalno-dijagnostičkih poteškoća. Neophodno je izvršiti odgovarajuće ispitivanje, po mogućnosti u akutnom stadijumu disekcije cervikalnih arterija, kao što su: dupleks ultrazvuk, magnetnorezonantni pregled (MRI) mozga, magnetnorezonantnu angiografiju (MRA) i, ukoliko je potrebno, selektivnu katetersku angiografiju.

**Prolazni foramen ovale i atrijalna septalna aneurizma**

Prolazni foramen ovale (PFO) nezavisan je faktor rizika za nastanak IMU kod mladih osoba. Prolazni foramen ovale prirodni je interatrijalni šant koji omogućava protok krvi iz desne u levu polovinu srca, što je normalno u fetalnom periodu. Po rođenju i tokom prve godine života postepeno se zatvara foramen ovale. Ipak, kod određenog broja ljudi zaostaje ko-

munikacija između desne i leve pretkomore. Rezultati autopsijskih studija pokazuju da 20-35% populacije ima PFO [13]. Kod mladih osoba sa IMU, PFO je utvrđen kod 40-50% [14].

Mehanizam nastanka IMU kod osoba sa PFO podrazumeva desno-levi šant, to jest prelazak trombotičnog materijala iz venske u arterijsku cirkulaciju, što predstavlja paradoksalnu embolizaciju. Da bi došlo do paradoksalne embolizacije, mora postojati i gradijent pritiska u korist desnog srca, što nastaje pri kihanju, kašljanju i defekaciji [15]. Za otkrivanje PFO transezofagealna kontrastna ehokardiografija (TEE) se smatra najsenzitivnijom metodom. Detekcija embolijskih signala transkranijalnim doplerom nakon aplikacije kontrasta ima pouzdanost skoro kao i TEE [16].

Atrijalna septalna aneurizma (ASA) predstavlja ispučenje interatrijalnog septuma u desni ili levi atrijum ili oba. Atrijalna septalna aneurizma je ehokardiografski nalaz kod nekih zdravih ljudi koji retko imaju bilo kakve kardiološke tegobe. Ona se dijagnostikuje na osnovu transezofagealne ehokardiografije i prihvaćen je faktor rizika za cerebralnu embolizaciju [17].

**Trombofilije**

Trombofilije obuhvataju izvestan broj retkih, obično porodičnih stanja u kojima se javlja spontana i rekurentna venska tromboza, najčešće lokalizovana u venama donjih ekstremiteta, venama i venskim sinusima centralnog nervnog sistema, a ređe praćena arterijskim trombozama [18].

Nedostatak antitrombina III preko poremećaja u inhibiciji trombina dovodi prvenstveno do venskih tromboza, podrazumevajući i cerebralnu vensku trombozu (CVT) s visokom učestalošću recidiva. Deficit proteina C češće je povezan sa CVT. Kod mladih bolesnika s recidivantnim trombozama nedostatak proteina C utvrđen je čak kod 15% [19].

Postojanje rezistencije na aktivisani protein C takođe je važan faktor predispozicije za razvoj tromboze. On predstavlja poremećaj u genu za faktor V, koji podrazumeva mutaciju gena koja se manifestuje kao rezistencija na aktivisani protein C [20]. Ova mutacija je nazvana Leiden mutacijom prema mestu gde je opisana [21]. Mutacija protrombina G20210A koja dovodi do povećane sinteze protrombina može biti bitna u venskim i arterijskim trombozama, prvenstveno u infarktu miokarda i infarktu mozga.

Antifosfolipidni sindrom (APS) pripada grupi stečenih trombofilija [22]. Antifosfolipidni sindrom je klinički entitet za koji je karakteristično udruženo prisustvo antifosfolipidnih antitela i kliničkih manifestacija kao što su venske, arterijske tromboze, ponovljeni spontani pobačaji, valvularna srčana bolest, trombocitopenija i neuropsihijatrijski poremećaji. Tromboze se javljaju kod jedne trećine bolesnika sa APS. U dve trećine slučajeva tromboze su venske, a u jednoj trećini arterijske, koje najčešće zahvataju cerebralne arterije uzrokujući IMU i tranzitorni ishemijski atak (TIA) [23].

U mešovite trombofilije spada hiperhomocisteinemia, koja je posledica urođenog ili stečenog nedostatka



enzima metiltetrahidrofolatreduktaze i cistation  $\beta$  sinteze koji učestvuju u metabolizmu homocisteina. Hiperhomocisteinemija ispoljava aterogeno dejstvo preko mehanizama koji su povezani s oštećenjem endotela krvnih sudova, dovodeći do transformacije endotela u površinu koja deluje aktivirajuće na trombocite i pojačano stvaranje trombina [24]. Istraživanja su utvrdila da je postojanje hiperhomocisteinemije povezano s četvorostrukim povećanjem rizika za nastanak CVT [25].

### Materijal i metode

Ispitivanje je obuhvatilo 60 bolesnika sa IMU, uzrasta od 15 do 45 godina, lečenih na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu tokom 2006, 2007. i 2008. godine. Uzorak su sačinjavali pacijenti oba pola razvrstani u dve grupe uzrasta od 15 do 30, i 31 do 45 godina.

Kod svih ispitivanih bolesnika utvrđeni su: pol, starost, anamnestički podaci o sadašnjoj bolesti, faktori rizika za nastanak IMU i neurološki pregled. Kod svih bolesnika načinjene su sledeće laboratorijske pretrage: kompletna krvna slika, glikemija, elektroliti, testovi bubrežne i jetrene funkcije, lipidni status, koagulacioni skrining. Takođe je urađen dopler ekstrakranijalnih i endokranijalnih krvnih sudova i kompjuterizovana tomografija (CT) i/ili MRI mozga. U zavisnosti od ovih nalaza selektivno su urađeni ehokardiografija kontrastna i/ili transezofagealna, određivanje prirodnih inhibitora koagulacionog sistema, homocisteinemija, lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitela, imunološke i druge analize krvi za detekciju raznih sistemskih oboljenja, angiografski pregledi (MRA i/ili CT angiografija i/ili konvencionalna), toksikološka ispitivanja, lumbalna punkcija i drugi.

U odnosu na utvrđen uzrok IMU bolesnici su klasifikovani po *The Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)* klasifikaciji [26]:

1. Ateroskleroza velikih krvnih sudova
2. Kardioembolizacija
3. Bolest malih arterija
4. Drugi utvrđeni uzroci (neaterosklerotske arteropatije, hiperkoagulabilna stanja, drugi nasledni i stečeni hematološki poremećaji, migrena, narkomanija, trudnoća, puerperijum, konzumiranje alkohola i drugi)
5. Neutvrđeni uzroci (Tabela 1).

### Rezultati

U ovom istraživanju utvrđeno je da su najčešći uzroci nastanka IMU drugi uzroci utvrđeni kod 16 bolesnika (26,7%). U odnosu na celu ispitivanu grupu kod 6 bolesnika (10%), na osnovu kliničkog nalaza i načinjenih ultrazvučnih i korelativnih angiografskih pretraga, ustanovljena je disekcija cervikalnih arterija. Kod svih bolesnika ustanovljena je disekcija karotidnih arterija. Fibromuskularna displazija utvrđena je kod jednog bolesnika (1,7%) kod kojeg je angiografski ustanovljena stenoza distalnog dela desne ACI i početnog dela leve ACM. Kod dve bolesnice (3,3%) ustanovljene su infla-

**Tabela 1.** Etiologija ishemijskog moždanog udara (u %)   
*Table 1. Ischemic stroke aetiology (% of patients)*

Etiologija <i>Aetiology</i>	Cela grupa 15-30 31-45 P <sup>1</sup> <i>Whole group N= 10 N= 50</i>			P <sup>1</sup>
	N=60 <i>% zastupljenost/percentage</i>			
Ateroskleroza velikih krvnih sudova <i>Large vessel atherosclerosis</i>	13,3	0	16	0,396
Lakunarni infarkt/ <i>Lacunar infarct</i>	13,3	0	16	0,396
Kardioembolizacija <i>Cardiac embolization</i>	25	20	26	1,000
Drugi uzroci/ <i>Other causes</i>	26,7	70	18	0,003*
Neutvrđen uzrok/ <i>Undetermined cause</i>	21,7	10	24	0,575

P<sup>1</sup> – primenjena Yates korekcija/P<sup>1</sup> – *applied Yates correction* p<0,05

matorne arteropatije kod kojih je potvrđeno postojanje sistemske bolesti vezivnog tkiva.

Kod jednog bolesnika (1,7%) dijagnostikovano je sekundarni antifosfolipidni sindrom kao uzrok IMU u sklopu verovatno sistemske, mešane bolesti vezivnog tkiva, to jest kolagenoze. Kod dva bolesnika (3,3%) ustanovljen je deficit prirodnih inhibitora koagulacije. Trombocitoza kao uzrok nastanka IMU utvrđena je kod dva bolesnika (3,3%). Jedan bolesnik (1,7%) je doživeo IMU nakon abuzusa alkohola, a kod jedne bolesnice utvrđen je IMU u periodu puerperijuma. Postojanje drugih mogućih uzroka nastanka IMU kao narkomanije, migrene, trudnoće, pureperijuma i sistemske hipotenzije nije utvrđeno ni kod jednog bolesnika.

Kardioembolizacija je utvrđena kod 15 bolesnika (25%). Paradoksalna embolizacija kao etiopatogenetski mehanizam nastanka IMU utvrđena je kod dva bolesnika (3,3%). Kod oba bolesnika na CT pregledu i MRI pregledu mozga prikazan je infarkt kortikalne lokalizacije. Pomoću kontrastne ehokardiografije ustanovljeno je postojanje PFO, a kompletnim etiološkim ispitivanjem nije utvrđen drugi mogući uzrok nastanka IMU. Kod dva bolesnika (3,3%) utvrđena je ASA, bez postojanja PFO. Kod tri bolesnika (5%), ehokardiografski je dijagnostikovana dilatativna kardiomiopatija. Atrijalna fibrilacija s apsolutnom aritmijom komora utvrđena je kod jednog bolesnika (1,7%). Reumatsko srčano oboljenje kao uzrok utvrđeno je kod tri bolesnika (5%), a veštačke valvule kod dva bolesnika (3,3%). Kod jednog bolesnika (1,7%) ehokardiografski je utvrđena hipokinezija anteroseptalno medijalne regije s aneurizmom leve komore i parijetalnim trombom u komori. Prolaps mitralne valvule kao mogući uzrok ustanovljen je kod jedne bolesnice (1,7%).

Kod 13 bolesnika uzrok IMU nije utvrđen (21,7%). Kod sedam bolesnika (11,7%) nisu sprovedene sve neophodne dijagnostičke metode. Kod četiri bolesnika (6,7%) uzrok je ostao nepoznat i pored spovedenih svih dijagnostičkih procedura. Kod dva bolesnika (3,3%) utvrđeno je istovremeno postojanje dva moguća uzroka.

### Diskusija

Disekcije cervikalnih arterija koje spadaju u druge uzroke nastanka IMU po TOAST klasifikaciji predstavljaju češće uzroke nastanka IMU kod mla-

dih osoba [5]. U švedskoj studiji upotreba ultrazvučnih metoda i angiografske evaluacije ekstrakranijalnih i intrakranijalnih krvnih sudova rezultirala je dijagnostikovanjem disekcije cervikalnih arterija kao mogućeg uzroka nastanka IMU kod 20% bolesnika [27]. Neaterosklerotske arteropatije kao uzrok IMU kod mladih u istraživanju u Italiji utvrđene su kod 14%, uključujući disekcije cervikalnih arterija koje su zastupljene sa 12% [1].

U našem istraživanju drugi uzroci nastanka IMU utvrđeni su kod 26,7% bolesnika. Disekcije cervikalnih arterija zastupljene su sa 10%.

U istraživanju 100 mladih bolesnika sa IMU, neaterosklerotske arteropatije su utvrđene kod 8% bolesnika, od kojih su disekcije cervikalnih arterija kao mogući uzrok dijagnostikovane kod 6% bolesnika [28]. I druga istraživanja su utvrdila disekcije cervikalnih arterija kao najčešće uzroke nastanka IMU kod mladih osoba, kako su registrovane kod 15,4% bolesnika [4].

Kardioembolizacija takođe predstavlja jedan od češćih uzroka nastanka IMU kod mladih osoba [29]. U istraživanju koje je obuhvatilo 329 bolesnika uzrasta 15–45 godina kardioembolizacija kao uzrok IMU utvrđena je kod 19,5% bolesnika [29]. U ovoj studiji, paradoksalna embolizacija utvrđena je kod 13 bolesnika, veštačka valvula kod 12, reumatsko srčano oboljenje kod 9, dilatativna kardiomiopatija kod 7, infektivni endokarditis kod 6, akutni infarkt mikarda kod 7, a kod po 1 bolesnika dijagnostikovani su atrijski miksom i disfunkcija leve komore i leve pretkomore. U ovom istraživanju TEE rađena je selektivno i predstavlja senzitivniji dijagnostički metod nego transto-

rakalna ehokardiografija (TTE), te ima opravdanja razmatranje potrebe invazivnijeg kardiološkog ispitivanja kod mladih osoba s moždanim udarom nepoznatog uzroka.

U našem istraživanju kardioembolizacija je utvrđena kod 25%. Paradoksalna embolizacija kao mogući etiopatogenetski mehanizam utvrđena je kod 3,3% bolesnika, kod kojih je pomoću kontrastne TTE utvrđeno postojanje PFO. U ovom istraživanju ni kod jednog bolesnika nije ustanovljeno istovremeno prisustvo PFO i ASA.

U prospektivnoj studiji kod mladih osoba sa IMU, Carolei i saradnici utvrdili su embolizaciju kardijalnog porekla kod 23,7% bolesnika, što korelira s našim istraživanjem [30].

I druga istraživanja su utvrdila da je kardioembolizacija najčešći uzrok nastanka IMU kod mladih bolesnika [4].

### Zaključak

U ovom istraživanju utvrđeno je da su najčešći uzroci ishemijskog moždanog udara drugi uzroci koji su utvrđeni kod 26,7% bolesnika. Od drugih uzroka najzastupljenije su neaterosklerotske arteropatije koje su ustanovljene kod 15% bolesnika. Zatim sledi kardioembolizacija, koja je utvrđena kod 25% bolesnika. U odnosu na etiopatogenezu mlade osobe sa ishemijskim moždanim udarom predstavlja vrlo heterogenu grupu bolesnika, kod kojih je diferencijalna dijagnoza vrlo široka. Za utvrđivanje uzroka ishemijskog moždanog udara neophodna je detaljna dijagnostika.

### Literatura

- Rasaura M, Spalloni A, Ferrari M, De Castro S, Patella R, Di Lisi F, et al. A case series of young stroke in Rome. *Eur J Neuro* 2006;13:146-52.
- Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988;19:1083-92.
- Hankey JG. *Stroke: your questions answered*. Sydney: Churchill Livingstone; 2002.
- Putala J, Metso JA, Metso MT, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: The Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke* 2009;40:1195-203.
- Musulino R, La Spina P, Granata A, Gallitto G, Leggiadro N, Carerj S, et al. Ischemic stroke in young people: a prospective and long-term follow-up study. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:4-10.
- Rubinstein SM, Peerdeman SM, van Tulder M, Riphagen I, Haldeman S. A systematic review of the risk factors for cervical artery dissection. *Stroke* 2005;36:1575-80.
- Caplan LR. Vertebrobasilar occlusive disease. In: Barnett H, ed. *Stroke: pathophysiology, diagnosis and management*. Vol. 1. London: Churchill Livingstone; 1986. p. 549-619.
- Baumgartner RW, Arnold M, Baumgartner I, Mosso M, Gonner F, Studer A, et al. Carotid dissection with and without ischemic events: local symptoms and cerebral artery findings. *Neurology* 2001;57:827-832.
- Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med* 2001;344:899-906.
- Bogdahn U, Becker G, Winkler J, Greiner K, Perez J, Meurers B. Transcranial color-coded real-time sonography in adults. *Stroke* 1990;21:1680-8.
- Baumgartner RW, Bogousslavsky J, Caso V, Paciaroni M, eds. *Handbook on cerebral artery dissection*. Basel: Karger; 2005. p. 77-86.
- Arnold M, Bousser MG, Fahrni G, Fischer U, Georgiadis D, Gandjour J, et al. Vertebral artery dissection: presenting findings and predictors of outcome. *Stroke* 2006;37:2499-503.
- Mas JL. Patent foramen ovale and atrial septal aneurysm. 3rd World Stroke Congress and 5th European Stroke Conference: book of abstracts. Munich: Springer Verlag; 1996. p. 25-32.
- Droste DW, Kriete JU, Stypmann J, Castrucci M, Wichter T, Tietje R, et al. Contrast transcranial doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts - comparison of different procedures and different contrast agents. *Stroke*. 1999;30:1827-32.
- Schminke U, Ries S, Daffertshofer M, Staedt U, Hennerici M. Patent foramen ovale: a potential source of cerebral embolism. *Cerebrovasc Dis*. 1995;5:133-8.
- Knebel F, Masuhr F, von Hausen W, Walde T, Dreger H, Raab V, et al. Transesophageal echocardiography in patients with cryptogenic cerebral ischemia. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009;28:7-15.
- Schwarze JJ, Sander D, Kukla C, Wittich I, Babikian VL, Klingelhöfer J. Methodological parameters influence the detecti-

on of right-to-left shunts by contrast transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke*. 1999;30(6):1234-9.

18. Weksler B. Hematologic disorders and ischemic stroke. *Curr Opin Neurol* 1995;8(1):38.

19. Gladson CL, Scharrer I, Hach V, et al. The frequency of type I heterozygous protein S and protein C deficiency in 141 unrelated young patients with venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1988;59:18-22.

20. Elezović I. Urođene i stečene trombofilije. *Bilt Transfuz* 2000;16-25.

21. Dahlback B. Resistance to activated protein C as risk factor for thrombosis: molecular mechanism laboratory investigation and clinical management. *Semin Hematol* 1999;34:217-34.

22. Harris EN, Chan JK, Asherson RA, Aber VR, Gharavi AE, Hughes GR. Thrombosis, recurrent fetal loss and thrombocytopenia. Predictive value of the anticardiolipin test. *Arch Intern Med* 1986;146:2153-6.

23. Piette AM, Mourad JJ, Karmochkine M, Didon D, Gepner P, Graveleau PH, et al. Syndrome des antiphospholipides 20 observations. *Presse Med* 1994;23:607-12.

24. Martinelli I, Battaglioli T, Pedotti P, Cattaneo M, Mannucci PM. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. *Blood* 2003;102:1363-6.

25. Schafer AI. The primary and secondary hypercoagulable states. In: Shafer AI. *Molecular mechanisms of hypercoagulable states*. New York: Landes Bioscience, Chapman Hall; 1997. p. 1-48.

26. Adams HPI Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of ORG 10172 in Acute Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.

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

28. Jovičević M, Divjak I, Slankamenac P, Jovanović A, Ružička S, Dickov A. Neaterosklerotske arteropatije kao uzrok moždanog udara kod mladih ljudi. *Med Pregl* 2010;63(5-6):324-32.

29. Adams HP Jr, Kappelle LJ, Biller J, Gordon DL, Love BB, Gomez F, et al. Ischemic stroke in young adults. Experience in 329 patients enrolled in the Iowa Registry of stroke in young adults. *Arch Neurol* 1995;52(5):491-5.

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

### Summary

#### Introduction

*Pathogenesis of ischemic stroke in young adults is heterogeneous, thus making differential diagnosis very broad.*

#### Material and methods

*The study comprised 60 ischemic stroke patients of both sexes aged 15-45 years who were treated at the Department of Neurology of the Clinical Centre of Vojvodina. Information about sex and age, detailed history, risk factors for ischemic stroke were obtained for all patients who underwent neurological examination as well. Diagnostic procedures applied in all patients included brain computed tomography and/or magnetic resonance imaging, routine laboratory tests, Doppler imaging of extra and endocranial blood vessels and coagulation tests. Contrast and/or transesophageal echocardiography, immunological blood assays, magnetic resonance angiography and/or computed tomog-*

*raphy angiography and/or conventional angiography, immunological tests, assessment of levels of natural coagulation inhibitors, toxicological examination, etc. were performed in selected patients.*

#### Results

*Causes of ischemic stroke were determined according to the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment criteria. The most frequent were the so called other causes of ischemic stroke, which were found in 26.7% patients. The second most frequent cause was cardiac embolisation, found in 25%. The cause of ischemic stroke remained undetermined in 21.7% of all patients.*

#### Conclusion

*Aetiology of ischemic stroke in young adults is diverse and demands thorough diagnostic evaluation.*

**Key words:** Brain Ischemia + etiology; Diagnosis; Risk Factors; Neurologic Examination; Adolescent; Young Adult; Adult; Male; Female

Rad je primljen 17. V 2010.

Prihvaćen za štampu 15. XI 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:5-6:331-335.





## SAOPŠTENJA REDAKCIJE

### EDITORIAL OFFICE ANNOUNCEMENTS

---

#### DOKTORSKE DISERTACIJE I MAGISTARSKI RADOVI ODBRANJENI NA MEDICINSKOM FAKULTETU U NOVOM SADU TOKOM 2010. GODINE

<i>Prezime i ime</i>	<i>Datum odbrane</i>
<i>DOKTORI NAUKA</i>	
1. UROŠEVIĆ IVANA	februar 2010.
2. VELISAVLJEV-FILIPOVIĆ GORDANA	februar 2010.
3. VUJIN BOJAN	februar 2010.
4. IVANOVIĆ-KOVAČEVIĆ SVETLANA	april 2010.
5. BJELANOVIĆ JELENA	april 2010.
6. MARIĆ DUŠICA	april 2010.
7. TRNINIĆ-PJEVIĆ ALEKSANDRA	jun 2010.
8. ERIĆ MIRELA	jun 2010.
9. GLAVAŠKI-KRALJEVIĆ MIRJANA	jun 2010.
10. GRUJIĆ ILIJA	juli 2010.
11. BARAK OTO	septembar 2010.
12. KOMARČEVIĆ ALEKSANDAR	septembar 2010.
13. HORVAT OLGA	oktobar 2010.
14. ŽIVKOV-ŠAPONJA DRAGOSLAVA	oktobar 2010.
15. MILOŠEVIĆ-TOŠIĆ MIRJANA	novembar 2010.
16. SAVIĆ MIRJANA	novembar 2010.
17. STOJANOV OLIVER	decembar 2010.
<i>MAGISTRI NAUKA</i>	
1. DUKIĆ MIŠO	februar 2010.
2. DAVIDOVIĆ MIONA	februar 2010.
3. VORGUČIN IVANA	mart 2010.
4. BALAN KONSTANTIN	april 2010.
5. NJIRADI MIKLOŠ	jun 2010.
6. MLADENOVIĆ VUJADIN	juli 2010.
7. PERIČIN-STARČEVIĆ IVANA	juli 2010.
8. ĆULIBRK ZORICA	juli 2010.
9. OPAČIĆ ALEKSANDRA	septembar 2010.
10. ŠKRBIĆ SANJA	oktobar 2010.
11. JOKIĆ-DIVLJAK DRAGANA	oktobar 2010.
12. ZVEKIĆ-SVORCAN JELEHA	oktobar 2010.
13. ĆEJIĆ VELJKO	oktobar 2010.
14. MARKOVIĆ MIRA	decembar 2010.
15. KISIĆ SRĐAN	decembar 2010.
16. KEPČIJA-MEDIĆ TEA	decembar 2010.

**LEKARI MEDICINE I STOMATOLOGIJE I ZDRAVSTVENI SARADNICI KOJI SU  
POLOŽILI SPECIJALISTIČKI I SUPSPECIJALISTIČKI ISPIT NA MEDICINSKOM  
FAKULTETU U NOVOM SADU TOKOM 2010. GODINE**

<i>Prezime i ime SPECIJALISTI</i>	<i>Specijalnost</i>	<i>Datum odbrane</i>
1. VEMIĆ RADIVOJE	kardiologija	januar 2010.
2. JAKIŠIĆ ZORICA	fizikalna medicina i rehabilitacija	januar 2010.
3. MARTINOVIĆ SNEŽANA	pedijatrija	januar 2010.
4. KRASNIK RASTISLAVA	fizikalna medicina i rehabilitacija	januar 2010.
5. ŠLJAPIĆ VLADAN	kardiologija	februar 2010.
6. MIĆEVIĆ IVANA	otorinolaringologija	februar 2010.
7. RADOŠEVIĆ-VUČKOVIĆ KATARINA	opšta hirurgija	februar 2010.
8. KNEŽEVIĆ-UŠAJ SLAVICA	medicinska citologija	februar 2010.
9. KOZOMARA MILICA	nefrologija	februar 2010.
10. SILAĐI-MLAĐENOVIĆ ĐENĐI	sudska psihijatrija	februar 2010.
11. MARJANOVIĆ DUŠICA	sudska psihijatrija	februar 2010.
12. DROBAC DUŠANKA	pedijatrija	mart 2010.
13. JAKŠIĆ NIKOLA	pneumoftizilogija	mart 2010.
14. PEKAN MIRJANA	pneumoftizilogija	mart 2010.
15. STOILJKOVIĆ MIROLJUB	endokrinologija	april 2010.
16. TENJI ANDRIJA	interna medicina	april 2010.
17. POTKONJAK U ROŠ	gastroenterohepatologija	april 2010.
18. KOPILOVIĆ SANDRO	urgentna medicina	april 2010.
19. ILINČIĆ BRANISLAVA	nuklearna medicina	april 2010.
20. RAJIĆ JOVAN	interna medicina	jun 2010.
21. MUTIĆ BRANISLAVA	oftalmologija	april 2010.
22. VUJIN BOJAN	kardiologija	april 2010.
23. UBAVIN SPASOJE	opšta medicina	april 2010.
24. RISTIĆ VLADIMIR	ortopedija	april 2010.
25. JOCIĆ TATIANA	gastroenterohepatologija	april 2010.
26. TEŠIĆ IVANA	transfuziologija	april 2010.
27. JOVELIĆ ALEKSANDRA	kardiologija	april 2010.
28. DAUTOVIĆ RADOMIR	mikrobiologija sa parazitologijom	april 2010.
29. BOŽIĆ TEODORA	anesteziologija sa reanimatologijom	maj 2010.
30. TURIĆ MIRKO	onkologija	maj 2010.
31. LAZAREVIĆ MARIJA	epidemiologija	maj 2010.
32. GRUJIĆ TANJA	fizikalna medicina i rehabilitacija	maj 2010.
33. IVIĆ STOJAN	ortopedija vilice	maj 2010.
34. POPOVIĆ GORDANA	pulmologija	maj 2010.
35. ERAKOVIĆ NELA	transfuziologija	maj 2010.
36. ZEKOVIĆ DRAGIŠA	psihijatrija	maj 2010.
37. VULANOVIĆ DUBRAVKA	opšta medicina	maj 2010.
38. KRSTONOŠIĆ SRĐANA	psihijatrija	jun 2010.
39. STOLIĆ ILIJA	neurologija	jun 2010.
40. TERZIN VLADIMIR	psihijatrija	jun 2010.

41. VEMIĆ DANIJELA	pulmologija	jun 2010.
42. KOZIĆ BRANKO	kardiologija	jun 2010.
43. PAPOVIĆ JELENA	pulmologija	jun 2010.
44. ĐILVESI ĐULA	neurohirurgija	jun 2010.
45. STOŠIĆ MIRJANA	anesteziologija sa reanimatologijom	jun 2010.
46. KOČIĆ ŽELJKO	interna medicina	jun 2010.
47. LJUBIČIĆ DALIBORKA	opšta medicina	jun 2010.
48. ČURIĆ IVAN	kardiologija	jun 2010.
49. STOJIĆEVIĆ SVETLANA	hematologija	juli 2010.
50. MIĆUNOVIĆ SANDRA	epidemiologija	juli 2010.
51. SEKULIĆ BOJAN	ginekologija i akušerstvo	juli 2010.
52. GRUJIĆ JASMINA	transfuziologija	septembar 2010.
53. VUKOVIĆ MILIVOJE	hirurgija digestivnog sistema	septembar 2010.
54. ILIĆ MIROSLAV	pulmologija	septembar 2010.
55. MOLJEVIĆ NEBOJŠA	hirurgija digestivnog sistema	septembar 2010.
56. VELJKOVIĆ RADOVAN	hirurgija digestivnog sistema	septembar 2010.
57. BULATOVIĆ TAMARA	epidemiologija	oktobar 2010.
58. NIKOLIĆ DRAGAN	kardiohirurgija	oktobar 2010.
59. ROSIĆ MILENKO	kardiohirurgija	oktobar 2010.
60. IIILOSAVLJEVIĆ ALEKSANDAR	kardiohirurgija	oktobar 2010.
61. REDŽEK ALEKSANDAR	kardiohirurgija	oktobar 2010.
62. STOJANOVIĆ IGOR	sudska psihijatrija	oktobar 2010.
63. ČIHORIĆ BRANIMIR	nefrologija	oktobar 2010.
64. MARKOVIĆ NEBOJŠA	fertilitet i sterilitet	oktobar 2010.
65. MITIĆ DEJAN	fertilitet i sterilitet	oktobar 2010.
66. CRNOGORAC ZORICA	fertilitet i sterilitet	oktobar 2010.
67. ŠAŠ ĐERĐ	gastroenterohepatologija	novembar 2010.
68. JERINKIĆ DUŠAN	endokrinologija	novembar 2010.
69. GAŠIĆ JUGOSLAV	otorinolaringologija	novembar 2010.
70. MIHAJLOVIĆ VIOLETA	gastroenterohepatologija	novembar 2010.
71. TEGELTIJA DRAGANA	medicinska citologija	novembar 2010.
72. SEKULIĆ BORIVOJ	interna medicina	novembar 2010.
73. BAJKIN IVANA	interna medicina	novembar 2010.
74. STOJANOV OLIVER	oftalmologija	novembar 2010.
75. LOLIN SRĐAN	oralna hirurgija	novembar 2010.
76. VORGUČIN IVANA	pedijatrija	novembar 2010.
77. BUBALO ZLATICA	kardiologija	novembar 2010.
78. ŠOLAJIĆ NENAD	patološka anatomija	novembar 2010.
79. DAVIDOVIĆ-GRIGORAKI MIONA	ginekologija i akušerstvo	novembar 2010.
80. LAZAREVIĆ LJILJANA	onkologija	novembar 2010.
81. LAZAR ALADAR	endokrinologija	novembar 2010.
82. KORNJAČA DUŠKO	gastroenterohepatologija	novembar 2010.
83. PERGE GORAN	urgentna medicina	decembar 2010.
84. OLUJIĆ BILJANA	interna medicina	decembar 2010.
85. NIKOLAJEVIĆ BORIS	radiologija	decembar 2010.
86. ŠĆEPANOVIĆ ĐUROVIĆ ALEKSANDRA	oralna hirurgija	decembar 2010.

87. ŠUTILOVIĆ DANKA	kardiologija	decembar 2010.
88. HORVAT-MILITIĆI SABOLČ	gastroenterohepatologija	decembar 2010.
89. MILINKOVIĆ DEJAN	ortopedija	decembar 2010.
90. RISTIĆ IVANA	parodontologija i oralna medicina	decembar 2010.
91. HEGEDIŠ-GUTI ĐERĐI	pedijatrija	decembar 2010.
92. RADOVANOV DOBRILA	klinička genetika	decembar 2010.
93. BUDAKOV ZORANA	transfuziologija	decembar 2010.
94. IVAČIĆ JOSIP	fizikalna medicina i rehabilitacija	decembar 2010.
95. FARKAŠ ALEKSANDRA	stomatološka protetika	decembar 2010.
96. ŠARI FILIPOVIĆ EVA	stomatološka protetika	decembar 2010.
97. JOKSIMOVIĆ BOBAN	neurologija	decembar 2010.
98. ERAKOVIĆ JEVTO	neurologija	decembar 2010.
99. KONC ĐULA	opšta medicina	decembar 2010.
100. STRIKOVIĆ VIKTOR	fizikalna medicina i rehabilitacija	decembar 2010.
101. MARTINOVIĆ ANDREA	psihijatrija	decembar 2010.
102. RAFAJLOVIĆ VESNA	psihijatrija	decembar 2010.
103. ČETOJEVIĆ-SIMIN DRAGANA	medicinska genetika	decembar 2010.
104. BOGDANOVIĆ BOGDAN	interna medicina	decembar 2010.



## POZIV SARADNICIMA

Pozivamo Vas da se pretplatite na časopis „Medicinski pregled”. Podsećamo Vas da je pretplata **OBAVEZNA** za sve saradnike časopisa, odnosno za sve one koji žele objavljivati svoje radove.

Molimo Vas da, ukoliko ste zainteresovani, a niste to do sada učinili, uplatite pretplatu za 2010. godinu u iznosu od **3.000,00 dinara (sa uračunatim PDV-om)** za članove sa teritorije Srbije, odnosno **4.000,00 dinara (sa uračunatim PDV-om)** za članove van teritorije Srbije uplatite direktno u Blagajni Društva lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva svakog radnog dana, ili na račun: **340-1861-70 ili 115-13858-06** s naznakom „Pretplata na časopis Medicinski pregled za 2010.” Ujedno Vas molimo da popunite donji formular i dostavite ga lično ili na adresu:

**Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva  
Za ČASOPIS „MEDICINSKI PREGLED”  
21000 NOVI SAD  
Vase Stajića 9**

### PRETPLATNIK ČASOPISA „MEDICINSKI PREGLED”

Ime, prezime i titula	
Adresa na poslu	
Adresa kod kuće	
Kontakt telefon	
Mobilni, E-mail adresa:	

---

*Popuniti štampanim slovima*

## UPUTSTVO SARADNICIMA

Časopis „Medicinski pregled“ objavljuje radove iz različitih oblasti biomedicine, koji su namenjeni širim lekarskim krugovima. Radovi se objavljuju na srpskom jeziku sa proširenim engleskim sažetkom i priložima na srpskom i engleskom jeziku, a odabrani radovi objavljuju se u celini na engleskom jeziku sa sažetkom na srpskom jeziku. Radovi van srpskog govornog područja objavljuju se na engleskom jeziku. Autori radova moraju da budu pretplatnici Časopisa. Časopis objavljuje sledeće kategorije radova:

### 1. Uvodnici (editorijali) – do 5 stranica

Sadrže mišljenje ili diskusiju o nekoj temi važnoj za Časopis. Uobičajeno ih piše jedan autor *po pozivu*.

### 2. Originalni naučni radovi – do 12 stranica

Sadrže rezultate sopstvenih originalnih naučnih istraživanja i njihova tumačenja. Originalni naučni radovi treba da sadrže podatke koji omogućavaju proveru dobijenih rezultata i reprodukciju istraživačkog postupka.

### 3. Pregledni članci – do 10 strana

Predstavljaju sažet, celovit i kritički pregled nekog problema na osnovu već publikovanog materijala koji se analizira i raspravlja, ilustrujući trenutno stanje u jednoj oblasti istraživanja. Radovi ovog tipa biće prihvaćeni samo ukoliko autori navođenjem najmanje 5 *autocitata* potvrde da su eksperti u oblasti o kojoj pišu.

### 4. Prethodna saopštenja – do 4 stranice

Sadrže naučne rezultate čiji karakter zahteva hitno objavljivanje, ali ne mora da omogući i ponavljanje iznetih rezultata. Donosi nove naučne podatke bez detaljnijeg obrazlaganja metodologije i rezultata. Sadrži sve delove originalnog naučnog rada u skraćenom obliku.

### 5. Stručni članci – do 10 stranica

Odnose se na proveru ili reprodukciju poznatih istraživanja i predstavljaju koristan materijal u širenju znanja i prilagođavanja izvornih istraživanja potrebama nauke i prakse.

### 6. Prikazi slučajeva – do 6 stranica

Obraduju *retku* kazuistiku iz prakse, važnu lekari-ma koji vode neposrednu brigu o bolesnicima i imaju karakter stručnih radova. Prikazi slučajeva ističu neobičajene karakteristike i tok neke bolesti, neočekivane reakcije na terapiju, primenu novih dijagnostičkih postupaka ili opisuju retko ili novo oboljenje.

### 7. Istorija medicine – do 10 stranica

Obraduje se prošlost s ciljem stvaranja kontinuiteta medicinske i zdravstvene kulture, a imaju karakter stručnih radova.

**8. Druge vrste publikacija** (feljtoni, prikazi knjiga, izvodi iz strane literature, izveštaji sa kongresa i stručnih sastanaka, saopštenja o radu pojedinih zdravstvenih ustanova, podružnica i sekcija, saopštenja Uredništva, pisma Uredništvu, novine u medicini, pitanja i odgovori, stručne i staleške vesti i *In memoriam*)

### Priprema rukopisa

Kompletan rukopis, koji uključuje tekst rada, sve priloge i propratno pismo, potrebno je poslati:

– u elektronskoj formi na adresu **dlv@neobee.net**, kao i

– odštampana 2 primerka rukopisa na adresu:

**Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva (Medicinski pregled), Vase Stajića 9, 21000 Novi Sad.**

### Propratno pismo

– Mora da sadrži svedočanstvo autora da rad predstavlja originalno delo, kao i da nije objavljivan u drugim časopisima, niti se razmatra za objavljivanje u drugim časopisima.

– Potvrditi da svi autori ispunjavaju kriterijume za autorstvo nad radom, da su potpuno saglasni sa tekstom rada, kao i da ne postoji sukob interesa.

– Navesti u koju kategoriju spada rad koji se šalje (originalni naučni rad, pregledni članak, prethodno saopštenje, stručni članak, prikaz slučaja, istorija medicine).

### Rukopis

Za pisanje teksta koristiti *Microsoft Word for Windows*. Tekst treba otkucati koristeći font *Times New Roman*, na stranici formata A4, preredom od 1,5 (i u tabelama), sa marginama od 2,5 cm i veličinom slova od 12 pt. Rukopis treba da sadrži sledeće elemente:

**1. Naslovna strana.** Naslovna strana treba da sadrži kratak i jasan naslov rada, bez skraćenica, zatim kratki naslov (do 40 karaktera), puna imena i prezimena autora (najviše 6 autora) indeksirana brojkama koje odgovaraju onima kojim se u zaglavlju navode uz pun naziv i mesta ustanova u kojima autori rade. Na dnu ove stranice navesti titulu, punu adresu, e-mail i broj telefona ili faksa autora zaduženog za korespondenciju.

**2. Sažetak.** Sažetak treba da sadrži do 150 reči, bez skraćenica, sa preciznim prikazom problematike, ciljeva, metodologije, glavnih rezultata i zaključaka. U nastavku navesti do deset ključnih reči iz spiska medicinskih predmetnih naziva (*Medical Subjects Headings, MeSH*) Američke nacionalne medicinske biblioteke.

**3. Prošireni sažetak na engleskom jeziku.** Sažetak na engleskom jeziku treba da sadrži do 250 reči, sa izdvojenim celinama koje odgovaraju poglavljljima u radu (za originalne, stručne radove i prethodna saopštenja: Uvod, Materijal i Metode, Rezultati, Diskusija i Zaključak).

### 4. Tekst rada

– Tekst originalnih članaka mora da sadrži sledeće celine: Uvod (sa jasno definisanim ciljem rada), Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključak, spisak skraćenica (ukoliko su korišćene u tekstu) i eventualna zahvalnost autora onima koji su pomogli u istraživanju i izradi rada.

– Tekst prikaza slučaja treba da sadrži sledeće celine: Uvod (sa jasno definisanim ciljem rada), Prikaz slučaja, Diskusija i Zaključak.

– Tekst treba da bude napisan u duhu srpskog jezika, oslobođen suvišnih skraćenica, čija prva upotreba zahteva navođenje punog naziva. Skraćenice ne upotrebljavati u naslovu, sažetku i zaključku. Koristiti samo opšte prihvaćene skraćenice (npr. DNA, MRI, NMR, HIV,...). Spisak skraćenice koje se navode u radu, zajedno sa objašnjenjem njihovog značenja, dostaviti na poslednjoj stranici rukopisa.

– Koristiti mere metričkog sistema prema Internacionalnom sistemu mera (*International System Units – SI*). Temperaturu izražavati u Celzijusovim stepenima (°C), a pritisak u milimetrima živinog stuba (mmHg).

– Ne navoditi imena bolesnika, inicijale ili brojeve istorija bolesti.

**Uvod** sadrži precizno definisan problem kojim se bavi studija (njegova priroda i značaj), uz navođenje relevantne literature i sa jasno definisanim ciljem istraživanja i hipotezom.

**Materijal i metode** treba da sadrže podatke o načinu dizajniranja studije (prospektivna/retrospektivna, kriterijumi za uključivanje i isključivanje, trajanje, demografski podaci, dužina praćenja). Statističke metode koje se koriste treba da budu jasne i detaljno opisane.

**Rezultati** predstavljaju detaljan prikaz podataka dobijenih tokom studije. Sve tabele, grafikoni, sheme i slike moraju da budu citirani u tekstu, a njihova numeracija treba da odgovara redosledu pominjanja u tekstu.

**Diskusija** treba da bude koncizna i jasna, sa interpretacijom osnovnih nalaza studije u poređenju sa rezultatima relevantnih studija publikovanim u svetskoj i domaćoj literaturi. Navesti da li je hipoteza istraživanja potvrđena ili opovrgnuta. Izneti prednosti i ograničenja studije.

**Zaključak** u kratkim crtama mora da odbaci ili potvrdi pogled na problem koji je naveden u Uvodu. Zaključci treba da proizilaze samo iz vlastitih rezultata i da ih čvrsto podržavaju. Uzdržati se uopštenih i nepotrebnih zaključivanja. Zaključci u tekstu moraju suštinski odgovarati onima u Sažetku.

**5. Literatura.** Literatura se u tekstu označava arapskim brojevima u uglastim zagradama, prema redosledu pojavljivanja. Izbegavati veliki broj citata u tekstu. Za naslove koristiti skraćenice prema *Index Medicus*-u (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). U popisu citirane literature koristiti Vankuverska pravila koja precizno određuju redosled podataka i znake interpunkcije kojima se oni odvajaju, kako je u nastavku dato pojedinim primerima. Navode se svi autori, a ukoliko ih je preko šest, navesti prvih šest i dodati et al.

Članci u časopisima:

\* *Standardni članak*

Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2003;1:1435-42.

\* *Organizacija kao autor*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40(5):679-86.

\* *Nisu navedena imena autora*

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ* 2002;325(7357):184.

\* *Volumen sa suplementom*

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988;20 Suppl 5:75-8.

\* *Sveska sa suplementom*

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Pame SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4 Suppl):31S-37S.

\* *Sažetak u Časopisu*

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondii* [abstract]. *Clin Res* 1987;35:475A.

Knjige i druge monografije:

\* *Jedan ili više autora*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

\* *Urednik(ci) kao autor*

Danset J, Colombani J, eds. *Histocompatibility testing* 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973:12-8.

\* *Poglavlje u knjizi*

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders; 1974. p. 457-72.

\* *Rad u zborniku radova*

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA,

Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming*. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

\* *Disertacije i teze*

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans* [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Elektronski materijal

\* *Članak u Časopisu u elektronskoj formi*

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

\* *Monografije u elektronskoj formi*

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego:CMEA;1995.

\* *Kompjuterski dokument (file)*

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

**6. Prilozi (tabele, grafikoni, sheme i fotografije).**

*Dozvoljeno je najviše šest priloga!*

– Tabele, grafikoni, sheme i fotografije dostavljaju se kao posebni dokumenti, na posebnim stranicama.

– Tabele i grafikone pripremiti u formatu koji je kompatibilan sa programom *Microsoft Word for Windows*.

– Slike pripremiti u JPG, GIF TIFF, EPS i sl. formatu

– Svaki prilog numerisati arapskim brojevima, prema redosledu njihovog pojavljivanja u tekstu.

– Naslov, tekst u tabelama, grafikonima, shemama i legendama navesti na srpskom i na engleskom jeziku.

– Objasniti sve nestandardne skraćenice u fusnotama koristeći sledeće simbole: \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡, §§.

– U legendama mikrofotografija navesti korišćenu vrstu bojenja i uvećanje na mikroskopu. Mikrofotografije treba da sadrže merne skale.

– Ukoliko se koriste tabele, grafikoni, sheme ili fotografije koji su ranije već objavljeni, u naslovu navesti izvor i poslati potpisano izjavu autora o saglasnosti za objavljivanje.

– Svi prilozi biće štampani u crno-belom tehnici. Ukoliko autori žele štampanje u boji potrebno je da snose troškove štampe.

**7. Dodatne obaveze**

Ukoliko autor i svi koautori nisu uplatili članarinu za Medicinski pregled, rad neće biti štampan. Radovi koji nisu napisani u skladu sa pravilima Medicinskog pregleda, neće biti razmatrani. Recenzija će biti obavljena najkasnije u roku od 6 nedelja od prijema rada. Uredništvo zadržava pravo da i pored pozitivne recenzije donese odluku o štampanju rada u skladu sa politikom Medicinskog pregleda. Za sva dodatna obaveštenja obratiti se tehničkom sekretaru:

**Društvo lekara Vojvodine**

**Vase Stajića 9**

**21000 Novi Sad**

**Tel. 021/521 096; 063/81 33 875**

**E-mail: [dlv@neobee.net](mailto:dlv@neobee.net)**



## INFORMATION FOR AUTHORS

**Medical review** publishes papers from various fields of biomedicine intended for broad circles of doctors. The papers are published in Serbian language with an expanded summary in English language and contributions both in Serbian and English language, and selected papers are published in English language at full length with the summary in Serbian language. Papers coming from non-Serbian speaking regions are published in English language. The authors of the papers have to be Medical Review subscribers.

This journal publishes the following types of articles: editorials, original studies, preliminary reports, review articles, professional articles, case reports, articles from history of medicine and other types of publications.

**1. Editorials** – up to 5 pages – convey opinions or discussions on a subject relevant for the journal. Editorials are commonly written by one author by invitation.

**2. Original studies** – up to 12 pages – present the authors' own investigations and their interpretations. They should contain data which could be the basis to check the obtained results and reproduce the investigative procedure.

**3. Review articles** – up to 10 pages – provide a condensed, comprehensive and critical review of a problem on the basis of the published material being analyzed and discussed, reflecting the current situation in one area of research. Papers of this type will be accepted for publication provided that the authors confirm their expertise in the relevant area by citing at least 5 auto-citations.

**4. Preliminary reports** – up to 4 pages – contain scientific results of significant importance requiring urgent publishing; however, it need not provide detailed description for repeating the obtained results. It presents new scientific data without a detailed explanation of methods and results. It contains all parts of an original study in an abridged form.

**5. Professional articles** – up to 10 pages – examine or reproduce previous investigation and represent a valuable source of knowledge and adaption of original investigations for the needs of current science and practise.

**6. Case reports** – up to 6 pages – deal with rare casuistry from practise important for doctors in direct charge of patients and are similar to professional articles. They emphasize unusual characteristics and course of a disease, unexpected reactions to a therapy, application of new diagnostic procedures and describe a rare or new disease.

**7. History of medicine** – up to 10 pages – deals with history in the aim of providing continuity of medical and health care culture. They have the character of professional articles.

**8. Other types of publications** – The journal also publishes feuilletons, book reviews, extracts from foreign literature, reports from congresses and professional meetings, communications on activities of certain medical institutions, branches and sections, announcements of the Editorial Board, letters to the Editorial Board, novelties in medicine, questions and answers, professional and vocational news and In memoriam.

### Preparation of the manuscript

The complete manuscript, including the text, all supplementary material and covering letter, is to be sent

– in electronic format to the address [dlv@neobee.net](mailto:dlv@neobee.net)

– the 2 printed copy to the address

**Društvo lekara Vojvodine, Srpskog lekarskog društva (Medicinski pregled), Vase Stajića 9, 21000 Novi Sad**

### The covering letter:

– It must contain the proof given by the author that the paper represents an original work, that it has neither been previously published in other journals nor is under consideration to be published in other journals.

– It must confirm that all the authors meet criteria set for the authorship of the paper, that they agree completely with the text and that there is no conflict of interest.

– It must state the type of the paper submitted (an original study, a review article, a preliminary report, a professional article, a case report, history of medicine)

### The manuscript:

Use Microsoft Word for Windows to type the text. The text must be typed in font Times New Roman, page format A4, space 1.5 (for tables as well), borders of 2.5 cm and font size 12pt. The manuscript should contain the following elements:

**1. The title page.** The title page should contain a concise and clear title of the paper, without abbreviations, then a short title (up to 40 characters), full names and surnames of the authors (not more than 6) indexed by numbers corresponding to those given in the heading along with the full name and place of the institutions they work for. Contact information including the academic degree(s), full address, e-mail and number of phone or fax of the corresponding author (the author responsible for correspondence) are to be given at the bottom of this page.

**2. Summary.** The summary should contain up to 150 words, without abbreviations, with the precise review of problems, objectives, methods, important results and conclusions. It is to be followed by up to 10 Key Words from the list of Medical Subject Headings, MeSH of the American National Medical Library.

**3. The expanded summary in English language.** It should contain up to 250 words, be structured into paragraphs corresponding to those in the paper (for original studies, professional articles and preliminary reports it should have: introduction, material and methods, results, discussion and conclusion).

**4. The text of the paper.** The text of original studies must contain the following: introduction (with the clearly defined objective of the study), material and methods, results, discussion, conclusion, list of abbreviations (if used in the text) and not necessarily, the acknowledgment mentioning those who have helped in the investigation and preparation of the paper.

–The text of a case report should contain the following: introduction (with clearly defined objective of the study), case report, discussion and conclusion.

– The text should be written in the spirit of Serbian language, without unnecessary abbreviations, whose first mentioning must be explained by the full term they stand for. Abbreviations should not be used in the title, summary and conclusion. Only commonly accepted abbreviations (such as DNA, MRI, NMR, HIV...) should be used. The list of abbreviations used in the text, together with the explanation of their meaning, is to be submitted at the last page of the manuscript.

– All measurements should be reported in the metric system of the International System of Units – SI. Temperature should be expressed in Celsius degrees (°C) and pressure in mmHg.

– No names, initials or case history numbers should be given.

**Introduction** contains clearly defined problem dealt with in the study (its nature and importance), with



the relevant references and clearly defined objective of the investigation and hypothesis.

**Material and methods** should contain data on design of the study (prospective/retrospective, eligibility and exclusion criteria, duration, demographic data, follow-up period). Statistical methods applied should be clear and described in details.

**Results** give a detailed review of data obtained during the study. All tables, graphs, schemes and figures must be cited in the text and numbered consecutively in the order of their first citation in the text.

**Discussion** should be concise and clear, interpreting the basic findings of the study in comparison with the results of relevant studies published in international and national literature. It should be stated whether the hypothesis has been confirmed or denied. Merits and demerits of the study should be mentioned.

**Conclusion** must deny or confirm the attitude towards the problem mentioned in the introduction. Conclusions must be based solely on the author's own results, corroborating them. Avoid generalised and unnecessary conclusions. Conclusions in the text must be in accordance with those given in the summary.

**5. References.** References are to be given in the text under Arabic numerals in parentheses consecutively in the order of their first citation. Avoid a large number of citations in the text. The title of journals should be abbreviated according to the style used in Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). Apply Vancouver Group's Criteria, which define the order of data and punctuation marks separating them. Examples of correct forms of references are given below. List all authors, but if the number exceeds six, give the names of six authors followed by 'et al'.

Articles in journals

*\* A standard article*

Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2003;1:1435-42.

*\* An organisation as the author*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40(5):679-86.

*\* No author given*

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ*. 2002;325(7357):184.

*\* A volume with supplement*

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988;20 Suppl 5:75-8.

*\* An issue with supplement*

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Pame SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4 Suppl):31S-37S.

*\* A summary in a journal*

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondi* [abstract]. *Clin Res* 1987;35:475A.

Books and other monographs

*\* One or more authors*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

*\* Editor(s) as author(s)*

Danset J, Colombani J, eds. *Histocompatibility testing* 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973:12-8.

*\* A chapter in a book*

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders; 1974. p. 457-72.

*\* A conference paper*

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland*. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

*\* A dissertation and theses*

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]*. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Electronic material

*\* A journal article in electronic format*

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [Internet]*. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

*\* Monographs in electronic format*

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego:CMEA;1995.

*\* A computer file*

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

**6. Attachments (tables, graphs, schemes and photographs).** The maximum number of attachments allowed is six!

– Tables, graphs, schemes and photographs are to be submitted as separate documents, on separate pages.

– Tables and graphs are to be prepared in the format compatible with Microsoft Word for Windows programme. Photographs are to be prepared in JPG, GIF, TIFF, EPS or similar format.

– Each attachment must be numbered by Arabic numerals consecutively in the order of their appearance in the text

– The title, text in tables, graphs, schemes and legends must be given in both Serbian and English language.

– Explain all non-standard abbreviations in footnotes using the following symbols \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, † †, ‡ ‡.

– State the type of colour used and microscope magnification in the legends of photomicrographs. Photomicrographs should have internal scale markers.

– If a table, graph, scheme or figure has been previously published, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce it.

– All attachments will be printed in black and white. If the authors wish to have the attachments in colour, they will have to pay additional cost.

**7. Additional requirements**

If the author and all co-authors have failed to pay the subscription for Medical Review, their paper will not be published.

Papers which have not met the criteria of Medical Review will not be taken into consideration. The Editorial review of the paper will be announced not later than six weeks after the submission of the paper. The Editorial Board reserves the right to make a decision regarding the publication of the paper according to the policy of Medical Review even if the review is positive. Contact the technical secretary for all additional information:

**Društvo lekara Vojvodine**

**Vase Stajića 9**

**21000 Novi Sad**

**Tel. 021/521 096; 063/81 33 875**

**E-mail: [dlv@neobee.net](mailto:dlv@neobee.net)**